

# 抗氧化肽作用机制研究进展

张红玉<sup>1,2</sup>, 李会珍<sup>1,2\*</sup>, 张天伟<sup>1,2</sup>, 张志军<sup>1,2</sup>

(1. 中北大学化学工程与技术学院, 太原 030051; 2. 中北大学晋中产业技术创新研究院, 晋中 030600)

**摘要:** 过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)造成的氧化应激日益成为人们迫切需要解决的问题。而由于化学合成抗氧化剂存在诸多缺陷, 人们逐渐将焦点转移至天然抗氧化剂。抗氧化肽由于来源广泛、安全性高、吸收性好等优点而备受瞩目。本文综述了抗氧化肽可能的作用机制, 包括直接清除自由基、螯合促氧化金属离子、调节产 ROS 氧化酶、增强抗氧化防御系统、细胞保护作用、调节肠道菌群等。重点介绍了抗氧化肽在调节产 ROS 氧化酶以及细胞保护作用中发挥的作用, 并指出抗氧化肽研究过程中亟需解决的问题, 以为抗氧化肽的进一步研究提供一定的理论支撑。

**关键词:** 抗氧化肽; 作用机制; 氧化应激; 生物活性肽

## Research progress on the mechanism of antioxidant peptides

ZHANG Hong-Yu<sup>1,2</sup>, LI Hui-Zhen<sup>1,2\*</sup>, ZHANG Tian-Wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Zhi-Jun<sup>1,2</sup>

(1. College of Chemical Engineering and Technology, North University of China, Taiyuan 030051, China;  
2. Jinzhong Institute of Industrial Technology Innovation, North University of China, Jinzhong 030600, China)

**ABSTRACT:** Oxidative stress caused by excess reactive oxygen species (ROS) has increasingly become an urgent problem needs to be solved. However, due to the shortcomings of chemically synthesized antioxidants, people gradually shift the focus to natural antioxidants. Antioxidant peptides have attracted much attention because of their wide sources, high safety, and good absorption. This article reviewed the possible mechanism of antioxidant peptides, including direct scavenging free radicals, chelating pro-oxidative metal ions, regulating ROS-producing oxidases, enhancing antioxidant defense systems, protecting cells, and regulating intestinal flora, emphasized the role of antioxidant peptides in regulating ROS-producing oxidases and cytoprotective effects, and pointed out the urgent problems that should to be solved in the research process of antioxidant peptides, in order to provide certain theoretical support for further research on antioxidant peptides.

**KEY WORDS:** antioxidant peptide; mechanism of action; oxidative stress; bioactive peptide

## 0 引言

机体在新陈代谢过程中, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)由线粒体呼吸链、过氧化物酶以及氧化酶的

氧化作用产生<sup>[1]</sup>, ROS 的水平受酶和非酶抗氧化防御系统的控制, 维持在一定范围内<sup>[2]</sup>。但是, 如果由于衰老、辐射、酒精或药物等因素引起机体产生过量 ROS, 则会导致机体发生氧化应激<sup>[3]</sup>, 从而导致许多非传染性慢性疾病, 如糖

基金项目: 晋中市科技重点研发计划(农业)项目(202103D0111128)、山西省农业农村“六新”项目(2021)

Fund: Support by the Science and Technology Key Research and Development Program (Agriculture) Project of Jinzhong (202103D0111128), and the Agricultural and Rural “Six New” Project of Shanxi Province (2021)

\*通信作者: 李会珍, 博士, 教授, 主要研究方向为植物功能成分提取及高效利用。E-mail: hzli@nuc.edu.cn

\*Corresponding author: LI Hui-Zhen, Ph.D, Professor, College of Chemical Engineering and Technology, The North University of China, No.3, Xueyuan Road, Jiancaoping District, Taiyuan 030051, China. E-mail: hzli@nuc.edu.cn

尿病、动脉粥样硬化、炎症和癌症<sup>[4-5]</sup>。此外,ROS 引起的脂质过氧化是食品及化妆品基质中脂质降解的主要原因之一<sup>[6]</sup>。因此,寻求各种外源性抗氧化剂日益成为人们的焦点。目前,市场上广泛使用的化学合成抗氧化剂,如特丁基对苯二酚(*tert*-butyl hydroquinone, TBHQ)、二丁基羟基甲苯(*butylated hydroxytoluene*, BHT)、丁基羟基茴香醚(*butyl hydroxyanisole*, BHA)、没食子酸丙酯(*propyl gallate*, PG)等,由于其食品安全性在食品及化妆品行业中受到一定限制<sup>[7]</sup>,人们逐步将注意力转移至寻求安全高效的天然抗氧化剂上,比如抗氧化肽。

抗氧化肽即拥有抗氧化活性的生物活性肽,一般由 2 到 20 个氨基酸组成。抗氧化肽在其母体蛋白质序列中没有活性,可通过酶法、化学法或微生物法水解释放出来<sup>[8]</sup>。目前,对抗氧化肽的研究还集中在其制备、分离、纯化与序列鉴定上。在抗氧化肽的活性作用方面,大多数研究着眼于抗氧化肽本身的特质,如分子量、氨基酸组成、一级结构、二级结构等对抗氧化活性高低的影响,对抗氧化肽体内外的抗氧化机制涉及较少。本文综述了抗氧化肽可能的抗氧化作用机制,分析和总结了抗氧化肽研究中存在的具体问题,以期促进对抗氧化肽的深入研究,为抗氧化肽的进一步开发利用提供参考依据。

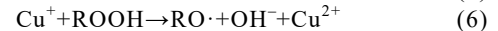
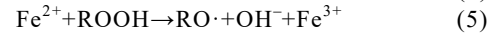
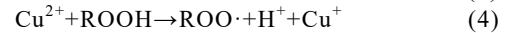
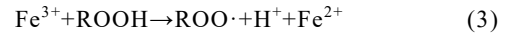
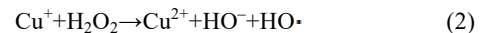
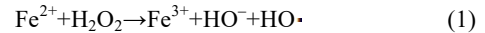
## 1 直接清除自由基

ROS 是由氧衍生的小分子,包括超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )、羟基( $HO\cdot$ )、烷氧基( $RO\cdot$ )、烷过氧基( $ROO\cdot$ )等自由基,和单线态氧( $^1O_2$ )、次氯酸( $HOCl$ )、臭氧( $O_3$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、过氧亚硝酸盐( $ONOO^-$ )等非自由物质<sup>[9]</sup>。

研究表明,抗氧化肽可通过供氢或供电子作用直接清除 ROS<sup>[10]</sup>。抗氧化肽的供氢或供电子作用取决于其氨基酸残基。芳香族氨基酸酪氨酸(*tyrosine*, Tyr)、色氨酸(*tryptophane*, Trp)和苯丙氨酸(*phenylalanine*, Phe)可以向缺电子的自由基提供氢质子,并且通过共振结构保持稳定性。谷氨酰胺(*glutamine*, Gln)残基部分脱酰胺化产生的谷氨酸(*glutamic acid*, Glu)电离侧链可以作为还原剂贡献出氢质子<sup>[11]</sup>。疏水性氨基酸甘氨酸(*glycine*, Gly)、丙氨酸(*alanine*, Ala)、亮氨酸(*leucine*, Leu)、脯氨酸(*proline*, Pro)一方面通过将电子转移到自由基上表现出较强的抗氧化性能;另一方面,其脂肪侧链可增强抗氧化肽在油脂中的溶解度,从而延缓油脂的氧化<sup>[12-13]</sup>。而有些氨基酸残基既可供电子又可供氢,例如半胱氨酸(*cysteine*, Cys)残基的巯基基团不仅具有较强的提供电子能力还具有较强的供氢能力<sup>[14]</sup>。Tyr 由于其芳香环上羟基的存在,也可向自由基提供电子从而猝灭自由基<sup>[11]</sup>。不仅氨基酸残基种类对抗氧化肽的自由基清除能力有显著影响,抗氧化肽的肽序列、分子量和二级结构等构效关系对其抗氧化活性的影响也不可忽略。

## 2 螯合促氧化金属离子

$HO\cdot$ 是最具活性和破坏性的活性氧,很容易与氨基酸、蛋白质和 DNA 等生物分子发生反应。在还原性  $Cu^+$ 和  $Fe^{2+}$  存在的条件下, $H_2O_2$  可以通过 Fenton 反应生成高活性的  $HO\cdot$ , 反应式如式(1)~(2)。此外铁离子和铜离子还极易氧化脂质,引发自由基链式反应,反应式如式(3)~(6)<sup>[15]</sup>。



金属螯合是指金属离子被环结构中两个或两个以上高度电负性的位点所隔离的过程。带正电的过渡金属离子与羧基可以形成离子键,与胺官能团可以形成配位键<sup>[11]</sup>。抗氧化肽侧链上的其他基团,如 Cys 的巯基、组氨酸(*histidine*, His)的咪唑基、Trp 的吲哚基和苏氨酸(*threonine*, Thr)的羟基,均可与金属离子结合<sup>[16]</sup>。肽与金属离子的螯合通过改变金属的化学反应性、形成不溶性金属配合物、或在空间上阻碍金属-脂质相互作用从而阻止自由基的形成以发挥抗氧化作用。MEGIAS 等<sup>[17]</sup>从鹰嘴豆蛋白水解物中纯化出  $Cu^{2+}$ 螯合肽,发现其螯合活性与 His 含量成正比。ZHENG 等<sup>[18]</sup>从藜麦蛋白水解物中获得 3 种抗氧化肽,其中 QFLLAGR 表现出最大的  $Fe^{2+}$ 螯合能力(82.48%),归功于其相对较低的分子量,以及 Gln 和精氨酸(*arginine*, Arg)残基侧链氨基的存在。TONG 等<sup>[19]</sup>研究了巴氏杀菌乳中高分子量乳清在鲑鱼水包油乳液中的抗氧化机制,发现该馏分能从带负电的乳液表面螯合铁离子,避免其与脂质发生氧化反应。

## 3 调节产 ROS 氧化酶

人体中许多氧化酶在一定条件下均可产生 ROS,包括还原型辅酶 II 氧化酶/NADPH 氧化酶(*reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*/NADPH oxidase, NOX)、黄嘌呤氧化酶(*xanthine oxidases*, XO)、非偶联内皮型一氧化氮合酶(*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS)、单胺氧化酶(*monoamine oxidases*, MAO)、脂氧合酶(*lipxygenases*, LOX)和髓过氧化物酶(*myeloperoxidase*, MPO)<sup>[2,20]</sup>。产 ROS 氧化酶的作用机制如表 1 所示。正常生理水平的 ROS 在调节相关细胞信号通路上起到了重要作用,但是当产 ROS 氧化酶的异常代谢使得 ROS 水平超过正常生理水平时,过多的 ROS 就会对机体造成损害。抗氧化肽主要通过两种方式降低产 ROS 氧化酶水平,一是作为抑制剂与产 ROS 氧化酶相互作用,抑制其活性或者影响其与底物的结合;二是调节相关蛋白的表达水平,减少产 ROS 氧化酶的数量。

表 1 产 ROS 氧化酶的作用机制  
Table 1 ROS-producing oxidases' mechanisms

名称	作用机制
	NOX 是唯一一种专门用于产生 ROS 的酶, 是细胞内和细胞间通信 ROS 的主要生产者。
NOX <sup>[20-21]</sup>	NOX 通过黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)将电子从 NADPH 传递到氧分子(电子受体)生成 O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 或 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 。 NOX 产生的 ROS 可以促进其他来源产生更多的 ROS。例如 NOX 中的 O <sub>2</sub> 可以激活黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XOR), 降解四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH <sub>4</sub> ), 从而导致 eNOS 产生 ROS。
XO <sup>[22]</sup>	XO 是一种含 FAD、钼的黄素酶, 催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤, 黄嘌呤氧化为尿酸。因此抑制 XO 会减少尿酸的产生, 有助于缓解高尿酸血症的发生。 氧化发生在钼中心, 从中释放出来的电子转移到含 FAD 的亚基, 以二价还原 O <sub>2</sub> , 生成 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 以单价还原 O <sub>2</sub> , 则生成 O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 。
eNOS <sup>[2,20]</sup>	一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)为钙调素依赖酶, 催化氧和 L-Arg 反应生成 NO 和瓜氨酸, 其同功酶有 3 种亚型: 神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase iNOS)和 eNOS。 在 L-Arg 或 BH <sub>4</sub> 浓度过低, 葡萄糖浓度过高的条件下, eNOS 变得不稳定, 电子不能被转移到 L-Arg 中, 而是被转移到氧分子中, 导致 O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 的形成, eNOS 解耦。 eNOS 产生的 ROS 可以进一步氧化 BH <sub>4</sub> , 从而造成更多 ROS 产生。
MAO <sup>[23]</sup>	MAO 是催化神经递质等单胺类物质氧化脱氨的含黄素胺氧化酶, 包括 MAO-A 和 MAO-B 两种亚型。MAO-A 抑制剂可用于抑郁和焦虑等某些精神障碍, MAO-B 抑制剂可能对阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病。 MAO 催化的单胺类氧化脱氨生成氨、相应的醛以及 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 。
LOX <sup>[24-25]</sup>	动物体内的 LOX 主要氧化代谢花生四烯酸等多不饱和脂肪酸, 根据底物加氧点的位置不同, 人和动物体内的 LOX 主要分为 5-LOX、8-LOX、12-LOX、15-LOX。 LOX 在催化过程中产生脂质过氧化自由基中间产物(LOO <sup>-</sup> )或稳定终产物脂质氢过氧化物(LOOH)。 氧化应激状态下, 12/15-LOX 会破坏线粒体膜电位并产生更多的 ROS。
MPO <sup>[26-27]</sup>	MPO 是在一些炎症性疾病中刺激氧化应激的一种酶, 是血红素过氧化物酶超家族的一员, 主要在中性粒细胞、单核细胞和组织巨噬细胞中表达。 MPO 催化 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 和卤化物生成 HOCl。 HOCl 可加重氧化应激, 促进 NOX 的 p67 和 p47 易位, 并介导内皮细胞中超氧化物、ONOO <sup>-</sup> 产生。

### 3.1 与产 ROS 氧化酶结合

抗氧化肽与产 ROS 氧化酶的结合主要依靠两者氨基酸残基间的相互作用, 包括范德华力、氢键、盐键、疏水和静电相互作用等<sup>[28]</sup>。ONG 等<sup>[29]</sup>从玉米须胰蛋白水解物中分离纯化鉴定出 29 种抗氧化肽, 分子对接发现其中有 14 个可与 XO 对接成功。其中 NDGPSR 与 XO 对接的结合能最低, 亲和力最强。分子对接表明 NDGPSR 与 XO 催化残基(Glu802 和 Arg880)、底物结合残基(Phe914、Phe1009 和 Thr1010)以及与通向钼活性中心的延伸溶剂通道相关残基存在疏水相互作用: 与丝氨酸(serine, Ser) 876、Thr1010、缬氨酸(valine, Val) 1011 形成氢键, 与 His875、Glu1261 形成盐键, 从而占据 XO 的催化中心, 阻碍底物的进入, 抑制 XO 活性和 ROS 的生成。此外, 抗氧化肽中 Trp 的数量与 XO 抑制活性呈正相关。与别嘌呤醇(XO 抑制剂)相似, Trp 与 XO 的关键残基以及钼蝶呤 MOS3004 相互作用, 从而抑制 XO 活性<sup>[30]</sup>。GAO 等<sup>[31]</sup>则从大麻籽蛋白水解物鉴定的两种抗氧化肽, YGRDEISV、LDLVKQP 均可阻断 MPO 活性腔的入口, 从而发挥抗氧化作用。

上述这种抗氧化肽与产 ROS 氧化酶活性中心结合,

从而抑制其酶活的方式为竞争性抑制。抑制剂浓度越高, 对酶的抑制效果越强。而底物和抑制剂与酶的结合完全互不相关, 既不排斥也不促进, 但三联复合体也不再分解生成产物, 这种抑制方式为非竞争性抑制<sup>[32]</sup>。介于竞争性和非竞争之间的抑制作用为混合性抑制。在报道的抗氧化肽对产 ROS 氧化酶的抑制方式中, 绝大多数为竞争性抑制。如米糠蛋白碱性蛋白酶水解产物对 LOX 的抑制方式为竞争性抑制[半抑制浓度(half inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>)=11.73 μg/μL], 其 LOX 抑制活性显著高于质量分数为 0.05%的 BHA 和 0.05%的 BHT (P<0.05)<sup>[33]</sup>。YING 等<sup>[34]</sup>从大豆蛋白水解物中分离出的 MAO 抑制肽中, YSPYPQ 具有最强的 MAO-A 抑制活性[IC<sub>50</sub>=(0.663±0.091) mmol/L], PLYSN 具有最强的 MAO-B 抑制活性[IC<sub>50</sub>=(0.204±0.042) mmol/L]。分子对接表明它们与 MAO 的结合可能会阻碍底物进入 MPO 活性位点。而亚麻籽蛋白质水解物可改变钙调蛋白(calmodulin, CaM)二级和三级结构, 从而通过混合型抑制模式降低了以 CaM 为调控蛋白的 eNOS 的活性<sup>[35]</sup>。

### 3.2 降低产 ROS 氧化酶水平

抗氧化肽对产 ROS 氧化酶的作用, 除通过与其相互作

用, 干扰其结构构象和酶活性, 还通过降低产 ROS 氧化酶水平, 减少 ROS 的产生。野生榛子蛋白水解物可降低 XO-1 蛋白水平, 减少 ROS 的产生来抑制人脐静脉内皮细胞中由血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的氧化损伤<sup>[36]</sup>。由 PYY 和 DW 组成的灯笼鱼蛋白水解物喂养的小鼠中, *D*-半乳糖 (*D*-galactose, *D*-gal) 诱导的硫代巴比妥酸反应性物质 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 和 eNOS 的水平均显著降低<sup>[37]</sup>。WANG 等<sup>[38]</sup> 报道小麦胚芽衍生肽 ADWGGPLPH 通过调节蛋白激酶 C $\zeta$ /腺苷酸活化蛋白激酶/NADPH 氧化酶 4 (protein kinase C $\zeta$ /AMP-activated protein kinase/NADPH oxidase 4, PKC $\zeta$ /AMPK/NOX4) 途径抑制 NOX4 水平, 防止血管平滑肌细胞(VSMCs)中高糖诱导的氧化应激。

#### 4 增强抗氧化防御系统

机体的抗氧化防御系统分为非酶抗氧化系统和酶抗氧化系统。非酶抗氧化系统包括谷胱甘肽、胡萝卜素、维生素 E、维生素 C、褪黑素、微量元素等; 酶抗氧化系统包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx)、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR) 等<sup>[39]</sup>。

机体在氧化应激条件下产生的过量 ROS 会消耗酶或非酶抗氧化剂, 而抗氧化肽作为外源性抗氧化剂可抵消体内源性抗氧化剂的消耗。CHEN 等<sup>[40]</sup> 发现从微藻 (*zhanjiangensis*) 水解物中纯化的肽 NDAEYIGICGF 通过下调  $\gamma$ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT) 蛋白的表达水平对乙醇诱导的人肝癌细胞 (HepG2) 细胞氧化应激表现出抗氧化作用。GGT 能够在乙醇、紫外光、毒素<sup>[41]</sup> 等外界条件刺激下立即降解内源性和外源性谷胱甘肽, 为酒精滥用造成肝损害的生物标志物。NDAEYIGICGF 与 GGT 的对接模型表明, 该肽可能通过氢键与 GGT 活性位点相互作用, 导致酶抑制。

核转录因子 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 是调控氧化应激的重要转录因子。正常情况下, 胞浆中过量的 Nrf2 通过 Kelch 样 ECH 联合蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 与 cullin-RING E3 泛素连接酶复合体 (cullin-RING E3 ligases 3, Cul3) 结合后被降解; 在氧化应激条件下, Nrf2 从 Nrf2-Keap1-Cul3 复合物中释放出来进入细胞核, 与肌腱膜纤维肉瘤蛋白 (V-Maf musculoaponeurotic fibrosarcoma, Maf) 结合成异二聚体后识别并结合抗氧化反应元件 (antioxidant reaction element, ARE), 参与下游靶基因的转录和表达, 如 II 相解毒酶、抗氧化酶及膜转运体, 以纠正细胞氧化还原失衡<sup>[42]</sup>, 抗氧化肽激活 Nrf2-ARE 信号通路的模式如图 1 所示。在基因水平上, 抗氧化肽可增加 Nrf2 相对于 Keap1 的表达水平, 使得有足够多的 Nrf2 进入细胞核与 ARE 结合, 启动抗氧化酶的转录, 发挥细胞保护作用<sup>[43-44]</sup>。JIANG 等<sup>[45]</sup>

从白酒酒糟中鉴定的抗氧化三肽 VNP 在 2,2'-偶氮二(2-甲基丙基咪)二盐酸盐 (2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamide, AAPH) 诱导的大鼠氧化应激模型中, 显示出优异的抗氧化能力。AAPH 抑制 Nrf2 蛋白表达, 增加 Keap1 蛋白表达。然而低、中、高剂量 VNP 显著提高了 Nrf2 的总体表达 (20.01%~146.86%) 和细胞核表达 (183.44%~283.24%), 下调了 Keap1 的总体表达 (9.96%~43.24%) 和细胞质表达 (31.62%~56.90%)。在蛋白质水平上, 抗氧化肽通过竞争性结合 Keap1 的 Kelch 结构域, 抑制 Keap1 与 Nrf2 的连接作用, 从而导致 Nrf2 的释放, 激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路<sup>[46]</sup>。含有 Nrf2 中 ETGE 序列的片段是与 Keap1 中 Kelch 结构域结合的关键基序, 基于 ETGE 基序设计的多肽可以作为 Keap1-Nrf2 相互作用的有效抑制剂<sup>[47]</sup>。

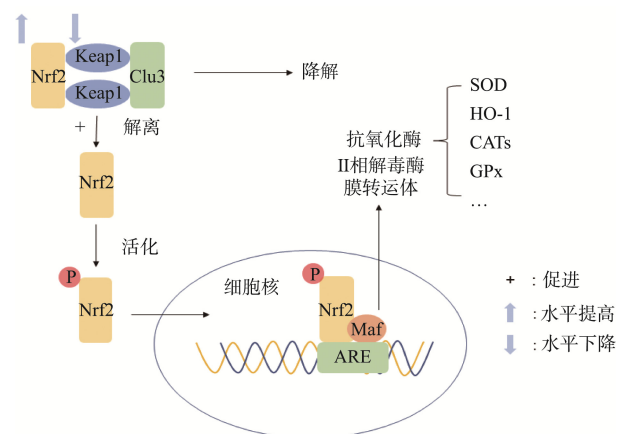


图 1 抗氧化肽激活 Nrf2-ARE 信号通路的模式

Fig.1 Mode of activation of Nrf2-ARE signal pathway by antioxidant peptides

#### 5 细胞保护作用

生物体是一个复杂的有机整体, 过量 ROS 引起的氧化应激会造成细胞损伤, 诱发炎症、肿瘤、衰老等疾病。抗氧化肽不仅可直接清除 ROS; 通过螯合促氧化金属离子、降低产 ROS 氧化酶水平从而抑制 ROS 的产生; 还能通过抗炎、调节细胞凋亡、激活细胞自噬和增强应激抗性, 从而发挥细胞保护作用, 快速恢复机体正常氧化还原水平。

##### 5.1 抗炎

氧化应激和炎症密切相关, 氧化应激可引起炎症, 而炎症又可加重氧化应激, 形成恶性循环, 对人体健康构成严重威胁<sup>[48]</sup>。具有细胞抗氧化特性的活性肽也常显示出抗炎特性。PENG 等<sup>[49]</sup> 从牡蛎蛋白质水解物中获得活性肽 OPs, 评估其对户外紫外线 (ultraviolet radiation b, UVB) 照射昆明小鼠皮肤的抗光老化作用。研究结果发现 OPs 可通过促进抗氧化酶 (SOD 和 GPx) 活性, 同时降低皮肤中的丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平; 下调丝裂原活化蛋白

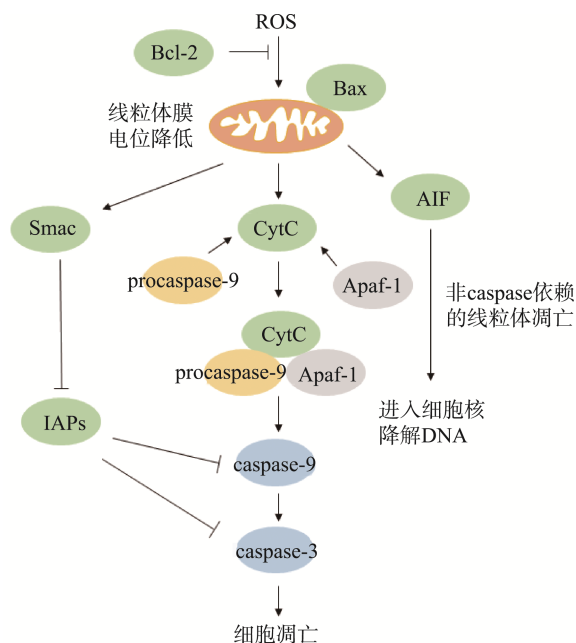
激酶/核因子- $\kappa$ B (mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa-B, MAPK/NF- $\kappa$ B)信号通路,降低白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子的含量,并抑制皮肤中 iNOS、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,从而防止 UVB 引起的皮肤光损伤。据 NI 等<sup>[50]</sup>报道,水解肌肉提取物中分离出的生物活性成分 BCs 可减少中年小鼠体内 M1 型小胶质细胞,增加 M2 型小胶质细胞,从而减轻年龄依赖性神经炎症。

## 5.2 调节细胞凋亡

高水平的 ROS 不仅会促进脂质、蛋白质和 DNA 的氧化,还会破坏线粒体膜的通透性,引起促凋亡因子的释放,促进线粒体途径介导的细胞凋亡(图 2)。一些抗氧化肽在不同细胞系中通过调节线粒体途径抑制凋亡的机制已被广泛报道。抗氧化肽 SS-31 可下调 NOX1、NOX4 蛋白的表达水平,以减少线粒体 ROS 的产生,并下调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax),上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白(B cell lymphoma/leukemia 2 protein, Bcl-2)水平,从而抑制高糖诱导的大鼠心肌细胞(H9C2)凋亡<sup>[51]</sup>。从绿色臭蛙(*odorrana margaretae*)的皮肤中鉴定出的新型抗氧化肽 OM-GL15 (GLLSGHYGRASPVAC)可下调抑癌基因 P53、天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶 3/9 和 Bax 的表达,上调 Bcl-2 的表达,抑制 DNA 损伤,从而降低脂质过氧化和 MDA 水平,保护小鼠表皮细胞免受 UVB 诱导的细胞凋亡<sup>[52]</sup>。此外,通过激活抗凋亡信号通路,抑制促凋亡信号通路也可调节细胞的凋亡进程。如 DENG 等<sup>[53]</sup>发现抗氧化肽 CWHIT 保护人正常肝细胞(LO2)免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和对乙酰氨基酚(paracetamol, APAP)诱导的氧化损伤及细胞凋亡与磷脂酰肌醇 3 激酶/苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/AKT)通路的激活和 c-Jun 氨基末端激酶/c-Jun 转录因子(c-Jun N-terminal kinase/c-Jun transcription factor, JNK/c-Jun)通路的抑制有关。

抗氧化肽调节细胞凋亡的方式具有选择性。在正常细胞中,抗氧化肽抑制细胞凋亡;在癌细胞系中,抗氧化肽通常表现出抑制癌细胞增殖和促进癌细胞凋亡的特性,其原因有 3 个方面:第一,由于癌细胞的快速增殖和转移要求癌细胞内有较正常细胞更高的 ROS 水平,抗氧化肽可通过清除癌细胞中过多的 ROS 抑制癌细胞增殖。第二,抗氧化肽可阻滞癌细胞的细胞周期,从而抑制其增殖。 $\beta$  酪蛋白衍生物, YQEPVLGPVRGPFPIV 和 SLPQNIPLTQTPVVPPF 可将人结肠癌细胞(HT-29)周期阻滞在 G2/M 期,从而抑制增殖<sup>[54]</sup>。SIMONE 等<sup>[55]</sup>报道了从废乳清中提取的肽将人结肠癌细胞(Caco-2)阻滞在 G1/S 期,并推测这种抑制癌细胞增殖的作用可能由抗氧化肽作为阿片类前体与癌细胞上表达的特定阿片类和生长抑素受体之间的相互作用所介导。

第三,抗氧化肽可调节凋亡相关信号通路,诱导癌细胞凋亡。从紫苏蛋白碱性蛋白酶水解物分离出的抗氧化肽 PSP3c (ASPGLWS)可上调人肝癌细胞(HepG2)中 caspase-3 的表达,诱导其凋亡<sup>[56]</sup>。ZHAN 等<sup>[57]</sup>合成并表征了一种新型的线粒体靶向肽 KRSH。KRSH 由 4 个氨基酸组成:赖氨酸(lysine, Lys)和 Arg 含有带正电荷的基团,可帮助 KRSH 靶向线粒体,而 Tyr 和 Cys 作为抗氧化剂清除癌细胞中高水平的 ROS。结果表明 KRSH 增加了线粒体的去极化水平并释放出 CytC 激活 caspases,诱导人宫颈癌细胞(HeLa)和人乳腺癌细胞(MCF-7)凋亡。



注: Smac: 线粒体促凋亡蛋白(second mitochondria-derived activator of caspases); IAPs: 凋亡抑制蛋白(inhibitors of apoptosis proteins); procaspase-9: 半胱氨酸蛋白水解酶原; AIF: 凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor); CytC: 细胞色素 C (cytochrome C); Apaf-1: 凋亡酶激活因子(apoptotic protease activating factor-1); caspase-3/9: 半胱氨酸蛋白水解酶 3/9。

图 2 线粒体途径介导的 ROS 致细胞凋亡机制  
Fig.2 Mechanism of ROS-induced apoptosis mediated by mitochondrial pathway

## 5.3 激活细胞自噬

自噬是一种重要的细胞自我更新过程,促进损伤组分的降解并利用降解产物重构细胞结构,以维持能量平衡,促进细胞存活。自噬可通过促进受损线粒体更新以抑制 ROS 的产生<sup>[58]</sup>。以雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)为调节因子的 PI3K/AKT/mTOR 通路是自噬的负调节通路,在自噬泡的形成、成核、延申以及自噬体和自溶酶体形成、成熟等自噬关键过程中发挥重要作用。来自核桃的新型肽 TWLPLPR, YVLLPSPK 和 KVPPLLY 通过调节 AKT/mTOR 信号传导,增加 I/II 型微管相关蛋白

(microtubule-associated protein 1 light chain 3 I/II, LC3-I/II)和卷曲螺旋,肌球蛋白样 Bcl-2 结合蛋白(coiled-coil myosin like Bcl-2 interacting protein, Beclin1)等自噬标志物的水平促进自噬体的成熟。此外,这些肽增加溶酶体关联膜蛋白 1/2 (lysosomal associated membrane protein 1/2, LAMP1/2)和组织蛋白酶 D (cathepsin D, CTSD)的水平,并促进自噬体与溶酶体的融合形成自溶酶体,加速了大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞(PC12)中 ROS 的去除<sup>[59]</sup>。CAI 等<sup>[60]</sup>发现在正常果蝇日粮中添加从红鲷鳞片中提取的肽(CSSP)可保护果蝇免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、百草枯和紫外线辐射引起的氧化损伤。在老龄雄性果蝇中,6 mg/mL 的 CSSP 显著下调 mTOR 信号通路,上调自噬相关基因-1/8a/8b (autophagy related gene-1/8a/8b, Atg1/8a/8b)的 mRNA 表达水平并激活自噬,从而延长寿命,抵抗自然衰老和有害环境暴露引发的氧化应激。但是,抗氧化肽调节 PI3K/AKT/mTOR 通路的方式并不清楚,是否通过特异性抑制 PI3K 或 mTOR 活性诱导自噬尚未可知,仍需更多深入研究。

#### 5.4 增强应激抗性

ROS 引起的氧化损伤积累是衰老的主要因素,转录因子叉头蛋白 O/秀丽隐杆线虫 FOXO 同源物(forkhead box class O/homolog of the FOXO in *C. elegans*, FOXO/DAF-16)是抗逆性和长寿的中枢调节因子,参与抗氧化蛋白基因的编码,如铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)、锰超氧化物歧化酶(Mn superoxide dismutase, Mn SOD)、硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、甾醇载体蛋白(sterol carrier protein, SCP)、CAT、GPx 等。在有害条件下,FOXO/DAF-16 易位到细胞核中,启动特定靶基因的表达<sup>[61]</sup>。抗氧化肽通过促进 FOXO/DAF16 的核易位,增强抗氧化蛋白的转录,从而增强机体在各种环境胁迫下的生存率。JIA 等<sup>[62]</sup>报道来自文蛤的 3 种新型抗氧化肽:MmP4 (LSDRLEETGGASS)、MmP11 (KEGCREPETEKGHR)和 MmP19 (IVTNWDDMEK)在百草枯诱导秀丽隐杆线虫氧化应激模型中表现对线虫的保护作用。这些肽能促进 FOXO/DAF16 转录因子的核易位,并不同程度地增加胞外超氧化物歧化酶基因(extracellular superoxide dismutase, *sod-3*)、胆碱转运蛋白样蛋白基因(choline transporter like protein 1/2, *ctl-1/2*)的表达,增强秀丽隐杆线虫对氧化应激的抵抗力,延长其寿命。

#### 6 调节肠道菌群

肠道微生物菌群与人类健康密切相关。由不健康的饮食或久坐的生活方式引起的肠道菌群失调可能导致 ROS 的生物利用度过高,从而导致氧化应激和慢性炎症,并增加机体患肥胖、糖尿病、心血管疾病的风险<sup>[63-64]</sup>。抗氧化肽可调肠道菌群结构,选择性增加有益菌的比例、减少有害菌的比例。抗氧化氨基酸 Trp、Pro、Cys、His 有助于形成特殊的延伸结构,从而穿透细菌的细胞膜并与其 DNA

结合,干扰有害菌的生长和繁殖<sup>[65]</sup>。HAN 等<sup>[66]</sup>报道了抗氧化肽 LCGEC 通过降低幽门螺杆菌的丰度,增加乳酸杆菌的丰度,从而降低促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达,间接发挥抗氧化作用;同时,LCGEC 处理也增强了瘤胃球菌和梭菌的丰度,从而增加肠道微生物代谢产物 3-吲哚丙酸(indolepropionic acid, IPA)和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)直接发挥抗氧化作用。其中 SCFAs 通过减少肝脏中 iNOS 的表达,促进十二指肠中褪黑素的合成,发挥抗氧化作用,而 IPA 是一种强羟基自由基清除剂。类似的,在 LIU 等<sup>[67]</sup>的研究中,石斛抗氧化肽被用作人类粪便微生物发酵的底物。发酵过程中,肽含量随时间先减少后趋于稳定,而 SCFAs 含量随时间先增加后趋于稳定,表明石斛抗氧化肽可作为能源,为生成 SCFAs 的有益菌的代谢提供支撑。该研究证明,即使抗氧化肽可能不被人体肠道吸收,也可以通过调节肠道菌群发挥作用。

#### 7 结束语

本文综述了抗氧化肽作用机制的相关研究进展,包括直接清除自由基、螯合促氧化金属离子、降低产 ROS 氧化酶水平、增强抗氧化防御系统、细胞保护作用、调节肠道菌群等。抗氧化肽在功能性食品、保健品、药物等领域具有广阔的应用前景,但目前抗氧化肽的研究并不完善。首先,在体外测定的抗氧化能力大小并不能准确反映出抗氧化肽本身的利用价值,抗氧化肽的消化吸收代谢状况及生物利用度有待进一步深入研究;其次,在细胞水平上虽有抗氧化肽调节细胞信号通路的相关报道,但具体调节机制,如抗氧化肽是否与核酸直接作用或者通过转录因子调节基因表达以及抗氧化肽在各细胞通路间的交叉作用等问题尚未完全阐明。最后,虽然有大量关于抗氧化肽的抗氧化活性构效关系的研究,但仅针对清除自由基的能力,对于抗氧化肽发挥作用的其他方式,如抑制产 ROS 氧化酶,还没有相关研究,这可能也是未来抗氧化作用机制研究的一个方向。相信随着各种组学技术、分子生物学、细胞生物学、生物信息学等学科快速发展,这些困难将被一一克服,抗氧化肽的研究与开发利用必将迈向新的台阶。

#### 参考文献

- [1] BHATTACHARYA S. Free radicals in human health and disease [M]. New Delhi: Springer India, 2015.
- [2] OSTERGAARD JA, COOPER ME, JANDELEIT-DAHM KAM, *et al.* Targeting oxidative stress and anti-oxidant defence in diabetic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2020, 33(5): 917-929.
- [3] HAN KH, HASHIMOTO N, FUKUSHIMA M. Relationships among alcoholic liver disease, antioxidants, and antioxidant enzymes [J]. *World J Gastroentero*, 2016, 22(1): 37-49.
- [4] MIRZAEI M, MIRDAMADI S, EHSANI MR, *et al.* Production of antioxidant and ACE-inhibitory peptides from *kluyveromyces marxianus* protein hydrolysates: Purification and molecular docking [J]. *J Food Drug*

- Anal, 2018, 26(2): 696–705.
- [5] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases [J]. Clin Interv Ag, 2018, 13: 757–772.
- [6] PARADISO VM, FLAMMINI F, PITTIA P, *et al.* Radical scavenging activity of olive oil phenolic antioxidants in oil or water phase during the oxidation of O/W emulsions: An oxidomics approach [J]. Antioxidants, 2020. DOI: 10.3390/antiox9100996
- [7] DE-DOMENICO S, DE RINALDIS G, PAULMERY M, *et al.* Barrel jellyfish (*Rhizostoma pulmo*) as source of antioxidant peptides [J]. Mar Drug, 2019. DOI: 10.3390/md17020134
- [8] KARAMI Z, AKBARI-ADERGANI B. Bioactive food derived peptides: A review on correlation between structure of bioactive peptides and their functional properties [J]. J Food Sci Technol, 2019, 56(2): 535–547.
- [9] AHDEO P, GUPTA SC, TYAGI AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals [J]. Cancer Lett, 2016, 387(1): 95–105.
- [10] 刘辉, 童星. 大豆水解蛋白中抗氧化肽的研究进展[J]. 中国调味品, 2021, 46(1): 191–195.  
LIU H, TONG X. Research progress of antioxidant peptides in hydrolyzed soybean protein [J]. China Cond, 2021, 46(1): 191–195.
- [11] BAMDAD F, AHMED S, CHEN LY. Specifically designed peptide structures effectively suppressed oxidative reactions in chemical and cellular systems [J]. J Funct Foods, 2015, 18: 35–46.
- [12] DING YL, KO SK, MOON SH, *et al.* Protective effects of novel antioxidant peptide purified from alcalase hydrolysate of velvet antler against oxidative stress in chang liver cells *in vitro* and in a zebrafish model *in vivo* [J]. Int J Mol Sci, 2019. DOI: 10.3390/ijms20205187
- [13] 颜宇, 张柏林, 石天玉, 等. 抗氧化肽延缓油脂氧化作用机制研究进展 [J]. 中国油脂, 2021, 46(12): 50–55.  
JIE Y, ZHANG BL, SHI TY, *et al.* Progress on action mechanism of antioxidant peptides delaying lipid oxidation [J]. China Oils Fats, 2021, 46(12): 50–55.
- [14] HUO JY, LUO XL, HUANG MQ, *et al.* Identification and antioxidant activity of a novel peptide from Baijiu [J]. Int J Pept Res Ther, 2020, 26(3): 1199–1210.
- [15] REPRITTO MG, FERRAROTTI NF, BOVERIS A. The involvement of transition metal ions on iron-dependent lipid peroxidation [J]. Arch Toxicol, 2009, 84(4): 255–262.
- [16] DIAZM, DUNN CM, MCCLEMENTS DJ, *et al.* Use of caseinophosphopeptides as natural antioxidants in oil-in-water emulsions [J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(8): 2365–2370.
- [17] MEGIAS C, PEDROCHE J, YUST MM, *et al.* Affinity purification of copper-chelating peptides from sunflower protein hydrolysates [J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(16): 6509–6514.
- [18] ZHENG Y, WANG X, ZHUANG Y, *et al.* Isolation of novel ACE-inhibitory and antioxidant peptides from quinoa bran albumin assisted with an *in silico* approach: Characterization, *in vivo* antihypertension, and molecular docking [J]. Molecules, 2019, 24(24): 4562.
- [19] TONG LM, SASAKI S, MCCLEMENTS DJ, *et al.* Mechanisms of the antioxidant activity of a high molecular weight fraction of whey [J]. J Agric Food Chem, 2000, 48(5): 1473–1478.
- [20] ROSSELLA D, ROSSELLA S, ANNA L, *et al.* The role of oxidative stress in cardiac disease: From physiological response to injury factor [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(1): 1–29.
- [21] AVIELLO G, KANAUS U. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract [J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(4): 1011–1023.
- [22] LETOURNEAU M, WANG K, MAILLOUX RJ. Protein S-glutathionylation decreases superoxide/hydrogen peroxide production xanthine oxidoreductase [J]. Free Radical Bio Med, 2021, 175: 184–192.
- [23] HONG A, TU LC, YANG I, *et al.* Marine natural products with monoamine oxidase (MAO) inhibitory activity [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 716–720.
- [24] FARIA A, PERSUAD SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential [J]. Pharmacol Therapeut, 2017, 172: 50–62.
- [25] PALLAST S, ARAI K, WANG XY, *et al.* 12/15-Lipoxygenase targets neuronal mitochondria under oxidative stress [J]. J Neurochem, 2009, 111(3): 882–889.
- [26] CHEN S, CHEN HS, DU QH, *et al.* Targeting myeloperoxidase (MPO) mediated oxidative stress and inflammation for reducing brain ischemia injury: Potential application of natural compounds [J]. Front Physiol, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.00433
- [27] ZHAO XL, LIN S, LI HY, *et al.* Myeloperoxidase controls bone turnover by suppressing osteoclast differentiation through modulating reactive oxygen species level [J]. J Bone Miner Res, 2020, 36(3): 591–603.
- [28] ZHANG Y, HE SD, BONNEIL É, *et al.* Generation of antioxidative peptides from Atlantic sea cucumber using alcalase versus trypsin: *In vitro* activity, de novo sequencing, and *in silico* docking for *in vivo* function prediction [J]. Food Chem, 2020. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125581
- [29] ONG JH, KOH JA, CAO H, *et al.* Purification, identification and characterization of antioxidant peptides from corn silk tryptic hydrolysate: An integrated *in vitro*-*in silico* approach [J]. Antioxidants, 2021. DOI: 10.3390/antiox10111822
- [30] LI QY, SHI CC, WANG M, *et al.* Tryptophan residue enhances *in vitro* walnut protein-derived peptides exerting xanthine oxidase inhibition and antioxidant activities [J]. J Funct Foods, 2019, 53: 276–285.
- [31] GAO JX, LI TG, CHEN DD, *et al.* Identification and molecular docking of antioxidant peptides from hemp seed protein hydrolysates [J]. LWT-Food Sci Technol, 2021. DOI: 10.1016/j.lwt.2021.111453
- [32] MA FF, WANG H, WEI CK, *et al.* Three novel ACE inhibitory peptides isolated from ginkgo biloba seeds: Purification, inhibitory kinetic and mechanism [J]. Front Pharmacol, 2019. DOI: 10.3389/fphar.2018.01579
- [33] VIJITPUNYARUK T, THEERAKULKAIT C. Preparation of alcalase hydrolysed rice bran protein concentrate and its inhibitory effect on soybean lipoxygenase activity [J]. Int J Food Sci Technol, 2013, 49(2): 501–507.
- [34] YING F, LIN SQ, LI JY, *et al.* Identification of monoamine oxidases inhibitory peptides from soybean protein hydrolysate through ultrafiltration purification and *in silico* studies [J]. Food Biosci, 2021. DOI: 10.1016/j.fbio.2021.101355.
- [35] OMONI AO, ALUKO RF. Effect of cationic flaxseed protein hydrolysate fractions on the *in vitro* structure and activity of calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase [J]. Mol Nutr Food Res, 2006, 50(10): 958–966.
- [36] LIU CL, REN DY, LI JJ, *et al.* Cytoprotective effect and purification of novel antioxidant peptides from hazelnut (*C. heterophylla* fish) protein hydrolysates [J]. J Funct Foods, 2018, 42: 203–215.
- [37] CHAI HJ, WU CJ, YANG SH, *et al.* Peptides from hydrolysate of lantern fish (*Benthoosema pterotum*) proved neuroprotective *in vitro* and *in vivo* [J]. J Funct Foods, 2016, 24: 438–449.
- [38] WANG F, WEN ZB, LYU Y, *et al.* Wheat germ-derived peptide ADWGGPLPH abolishes high glucose-induced oxidative stress via modulation of the PKC $\zeta$ /AMPK/NOX4 pathway [J]. Food Funct, 2020, 11(8): 6843–6854.
- [39] QI JH, DONG FX. The relevant targets of anti-oxidative stress: A review [J]. J Drug Target, 2021, 29(7): 677–685.

- [40] CHEN MF, ZHANG YY, DI HM, *et al.* Antioxidant peptide purified from enzymatic hydrolysates of *isochrysis zhanjiangensis* and its protective effect against ethanol induced oxidative stress of HepG2 cells [J]. *Biotechnol Bioproc E*, 2019, 24(2): 308–317.
- [41] PUCHALSKA P, MARINA ML, GARCIA MC. Isolation and identification of antioxidant peptides from commercial soybean-based infant formulas [J]. *Food Chem*, 2013, 148: 147–154.
- [42] MATA A, CADENAS S. The antioxidant transcription factor Nrf2 in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021. DOI: 10.3390/ijms22211939
- [43] KUMAR N, DEVI S, MADA AB, *et al.* Anti-apoptotic effect of buffalo milk casein derived bioactive peptide by directing Nrf2 regulation in starving fibroblasts [J]. *Food Biosci*, 2020. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.100566
- [44] WEN CT, ZHANG JX, ZHANG HH, *et al.* Study on the structure-activity relationship of watermelon seed antioxidant peptides by using molecular simulations [J]. *Food Chem*, 2021. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130432
- [45] JIANG YS, YIN ZT, ZHAO JW, *et al.* Antioxidant mechanism exploration of the tripeptide Val-Asn-Pro generated from Jiuzao and its potential application in baijiu [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112402
- [46] TONOLO F, MORETTO L, GRINZATO A, *et al.* Fermented soy-derived bioactive peptides selected by a molecular docking approach show antioxidant properties involving the Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Antioxidants*, 2020. DOI: 10.3390/antiox9121306
- [47] KARTTUNEN M, CHOY WY, CINO EA. Prediction of binding energy of Keap1 interaction motifs in the Nrf2 antioxidant pathway and design of potential high-affinity peptides [J]. *J Phys Chem B*, 2018, 122(22): 5851–5859.
- [48] SITI HN, KAMISAH Y, KAMISIAH J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review) [J]. *Vasc Pharmacol*, 2015, 71: 40–56.
- [49] PENG ZL, CHEN B, ZHENG QS, *et al.* Ameliorative effects of peptides from the oyster (*Crassostrea hongkongensis*) protein hydrolysates against UVB-induced skin photodamage in mice [J]. *Mar Drugs*, 2020. DOI: 10.3390/md18060288
- [50] NI L, ZHUGE F, YANG S, *et al.* Hydrolyzed chicken meat extract attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in middle-aged mouse by regulating M1/M2 microglial polarization [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(34): 9800–9812.
- [51] 李宇, 陈智浩, 唐丽娟. 抗氧化肽SS-31抑制高糖诱导的心肌细胞凋亡[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(4): 629–635.  
LI Y, CHEN ZH, TANG LJ. Antioxidant peptide SS-31 inhibits high glucose induced cardiomyocyte apoptosis [J]. *Chin J Cell Biol*, 2020, 42(4): 629–635.
- [52] ZHANG XP, FENG CG, WANG SY, *et al.* A novel amphibian-derived peptide alleviated ultraviolet B-induced photodamage in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111258
- [53] DENG X, MAI RY, ZHANG CY, *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of a novel synthetic peptide CWHTH based on the styela clava-derived natural peptide LWHTH with improved antioxidant, hepatoprotective and angiotensin converting enzyme inhibitory activities [J]. *Int J Pharmaceut*, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120852
- [54] SAH BNP, VASILJEVIC T, MCKECHNIE S, *et al.* Antioxidant peptides isolated from synbiotic yoghurt exhibit antiproliferative activities against HT-29 colon cancer cells [J]. *Int Dairy J*, 2016, 63: 99–106.
- [55] SIMONE CD, PICARIELLO G, MAMONE G, *et al.* Characterisation and cytomodulatory properties of peptides from mozzarella di bufala campana cheese whey [J]. *J Pept Sci*, 2009, 15(3): 251–258.
- [56] 贺东亮. 紫苏多肽分离纯化及其抗肿瘤活性研究[D]. 太原: 中北大学, 2019.  
HE DL. Study on purification and anti-cancer effects of peptides derived from *perilla frutescens* [D]. Taiyuan: North University of China, 2019.
- [57] ZHAN W, LIAO X, LI LH, *et al.* *In vitro* mitochondrial-targeted antioxidant peptide induces apoptosis in cancer cells [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 7297–7306.
- [58] GU LL, YU QQ, LI Q, *et al.* Andrographolide protects PC12 cells against  $\beta$ -amyloid-induced autophagy-associated cell death through activation of the Nrf2-mediated p62 signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018. DOI: 10.3390/ijms19092844
- [59] ZHAO FR, WANG J, LU HY, *et al.* Neuroprotection by walnut-derived peptides through autophagy promotion via AKT/mTOR signaling pathway against oxidative stress in PC12 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(11): 3638–3648.
- [60] CAI XX, CHEN SY, LIANG JP, *et al.* Protective effects of crimson snapper scales peptides against oxidative stress on *drosophila melanogaster* and the action mechanism [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111965
- [61] NIKLAS K, LARS-OLIVER K. FOXO transcription factors in antioxidant defense [J]. *IUBMB Life*, 2022, 74(1): 53–61.
- [62] JIA WZ, PENG Q, SU LN, *et al.* Novel bioactive peptides from meretrix meretrix protect *caenorhabditis elegans* against free radical-induced oxidative stress through the stress response factor DAF-16/FOXO [J]. *Mar Drug*, 2018. DOI: 10.3390/md16110444
- [63] GE YT, LIN SM, LI BW, *et al.* Oxidized pork induces oxidative stress and inflammation by altering gut microbiota in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019. DOI: 10.1002/mnfr.201901012
- [64] VASQUEZ EC, PEREIRA TMC, CAMPOS-TOIMIL M, *et al.* Gut microbiota, diet, and chronic diseases: The role played by oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1–3.
- [65] SEVIER K, BASSAN J, PEIXOTO G, *et al.* Gut microbiota and antimicrobial peptides [J]. *Curr Opin Food Sci*, 2017, 13: 56–62.
- [66] HAN JJ, HUANG ZB, TANG SS, *et al.* The novel peptides ICRD and LCGEC screened from tuna roe show antioxidative activity via Keap1/Nrf2-ARE pathway regulation and gut microbiota modulation [J]. *Food Chem*, 2020. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127094
- [67] LIU H, MA J, YIN Z, *et al.* Characteristic analysis of peptide fraction extracted from *dendrobium aphyllum* after *in vitro* gastrointestinal digestion and fermentation by human fecal microbiota [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2019, 25(2): 573–582.

(责任编辑: 韩晓红 于梦娇)

## 作者简介

张红玉, 硕士研究生, 主要研究方向为植物资源综合利用。  
E-mail: 2127143225@qq.com

李会珍, 博士, 教授, 主要研究方向为植物功能成分提取及高效利用。  
E-mail: hzli@nuc.edu.cn