

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240530006

乳清蛋白酶解制备的生物活性肽的研究进展

娄肖肖^{1,2}, 马洪鹏^{1,2}, 邵 伟², 郑 楠³, 赵艳坤^{1,3*}

(1. 新疆农业科学院农业质量标准与检测技术研究所, 农业农村部农产品质量安全风险评估实验室, 新疆农产品质量安全实验室, 乌鲁木齐 830091; 2. 新疆农业大学动物科学学院, 新疆肉乳用草食动物营养实验室, 乌鲁木齐 830052; 3. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 农业农村部奶及奶制品质量安全控制重点实验室, 北京 100193)

摘 要: 乳清蛋白中含有抗氧化肽、血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制肽、二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制肽等多种生物活性肽(bioactive peptides, BAPs), 具降血压、降血糖、降血脂等多种功能, 有助于人类神经、胃肠、心血管和免疫系统发育, 应用前景广阔。BAPs 主要由酪蛋白和乳清蛋白经酶促水解、微生物发酵或化学试剂获取。鉴于此, 本文概述乳清蛋白的组成及功能, 并对国内外有关乳清蛋白酶解制备的 BAPs 的研究进展进行重点论述, 以期对乳清蛋白的高效利用以及相关功能性乳制品的开发提供参考。

关键词: 乳清蛋白; 生物活性肽; 抗氧化肽; 血管紧张素转换酶抑制肽; 二肽基肽酶抑制肽

Research progress on biological activity of whey protein

LOU Xiao-Xiao^{1,2}, MA Hong-Peng^{1,2}, SHAO Wei², ZHENG Nan³, ZHAO Yan-Kun^{1,3*}

(1. Xinjiang Academy of Agricultural Sciences, Institute of Quality Standards & Testing Technology for Agro-products, Ministry of Agriculture and Rural Affairs-Laboratory of Quality and Safety Risk Assessment for Agro-products, Agricultural Product Quality and Safety Risk Assessment Laboratory, Institute of Quality Standards & Testing Technology for Agro-products, Urumqi 830091, China; 2. College of Animal Science, Xinjiang Agricultural University, Meat and Milk Herbivore Nutrition Laboratory, Urumqi 830052, China; 3. Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Science, Key Laboratory for Quality & Safety Control for Milk and Dairy Products of Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100193, China)

ABSTRACT: Whey protein contains a variety of bioactive peptides (BAPs), such as antioxidant peptide, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibiting peptide, dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibiting peptide, *etc.* It has the functions of lowering blood pressure, blood glucose and blood lipids, and is helpful to the development of human nervous system, gastrointestinal system, cardiovascular system and immune system, and has broad application prospect. BAPs are derived from casein and whey protein by enzymatic hydrolysis, microbial fermentation or chemical reagents. In view of this, this paper summarized the composition and function of whey protein, and mainly discussed the research progress on BAPs of whey proteolytic preparation at home and abroad, in order to provide reference for the efficient utilization of whey protein and the development of related functional dairy products.

基金项目: 自治区重大科技专项(2022A02006-3-2)、自治区现代农业产业技术体系项目(XJARS-11-09)

Fund: Supported by the Major Science and Technology Projects of the Autonomous Region (2022A02006-3-2), and the Modern Agricultural Industry Technology System Project of the Autonomous Region (XJARS-11-09)

***通信作者:** 赵艳坤, 副研究员, 主要研究方向为乳品营养与安全。E-mail: yankunzhao90@163.com

***Corresponding author:** ZHAO Yan-Kun, Associate Professor, Xinjiang Academy of Agricultural Sciences, Institute of Quality Standards & Testing Technology for Agro-products, Urumqi 830091, China. E-mail: yankunzhao90@163.com

KEY WORDS: whey protein; active peptide; antioxidant peptide; angiotensin converting enzyme inhibitory peptide; dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptide

0 引言

乳清蛋白是原料乳中去除酪蛋白后的可溶性蛋白质, 含有 β -乳球蛋白(β -lactoglobulin, β -LG)、 α -乳白蛋白(α -lactalbumin, α -La)、免疫球蛋白(immunoglobulin, IB)、乳铁蛋白(lactoferrin, LF)等多种活性蛋白质, 氨基酸组成丰富^[1]。因其所含必需氨基酸种类齐全, 且氨基酸组成模式与人体相似, 容易消化吸收, 具有较高的生物价值。生物活性肽(bioactive peptides, BAPs)作为蛋白质的功能片段, 具有多种生理学功能, 是 21 世纪研究的热点。其来源广泛, 主要分为内源性肽和外源性肽。内源性肽大多分泌于不同的腺体和细胞, 外源性肽多以食物、药物和膳食补充剂的方式进入人体发挥特定功能, 大多来自动物、植物、微生物体内分泌的 BAPs 或蛋白质降解后产生的成分, 根据其生物活性的不同具有多种生理功能, 如抗氧化、降血压、降血糖、抗癌以及免疫调节等^[2-3]。

BAPs 可通过酶解、微生物发酵和化学试剂等途径获得, 在氨基酸组成、序列和化学结构等方面均表现出不同的特性^[4], 分子量通常很小, 甚至有的仅含有 2~50 个左右的氨基酸残基。BAPs 的生物学活性与其氨基酸组成、序列和结构相关, 能够直接被人体肠道消化吸收, 并以完整的形式进入循环系统, 从而具有较高的生物利用度^[5]。肽段的长度和序列决定了其活性以及与受体的亲和力, 可以

快速进入血液循环系统发挥全身性的生理作用^[6]。BAPs 最突出的优势是其代谢产物为氨基酸, 与化学合成药物相比有较高的安全性^[7]。据报道, 国外已有运用化学方法合成血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制肽并投入到临床使用^[8], 而化学合成的 ACE 抑制肽会引起喉咙肿胀、肾脏损伤、丧失味觉等副作用, 不宜长期服用^[9-10]。因此, 近年来, BAPs 作为功能性食品使用正在逐渐成为当今研究热点。然而, 尽管关于乳清蛋白的文献繁多, 但目前国内该研究方向还是以研究 BAPs 的功能为主, 对 BAPs 的作用机制研究不多。基于此, 本文综述了国内外乳清蛋白酶解制备的 BAPs 的研究进展, 列出乳清蛋白质中主要蛋白质, 简要概述乳清蛋白中存在的 BAPs 及作用机制, 如抗氧化肽、ACE 抑制肽、二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制肽等, 旨在为我国乳清蛋白中 BAPs 的研究提供依据及参照。

1 乳清蛋白的组成及功能

乳清蛋白是一类富有多类营养物质的蛋白质, 具有高水平的二级结构和三级结构, 其中酸性/碱性和疏水性/亲水性氨基酸沿着它们的多肽链以相当平衡的方式分布^[11]。乳清蛋白主要包括 β -Lg、 α -La、LF、SA、Igs 等活性成分。此外, 乳清蛋白中还存在多种小分子蛋白质^[12], 表 1 总结了乳清蛋白的组成及其功能。

表 1 乳清蛋白的组成及其功能
Table 1 Composition and function of whey protein

组成	成分	功能
β -LG	由 162 个氨基酸组成, 分子质量为 18.3 ku, pH 为 5.1~5.2 ^[13] , 属于脂质转运蛋白, 具有多个结合位点。	可溶性较强, 具有很强的凝胶和乳化功能, 能与维生素 A 等脂溶性维生素和脂肪酸结合, 可作为辅助性配料用于乳制品或其他食品中, 改善产品的风味、质构, 促进营养物质的吸收 ^[14] 。
α -La	由色氨酸(5.3%)、半胱氨酸(5.8%)、蛋氨酸(0.9%)等 123 个氨基酸残基组成, 分子质量为 14.2 ku, 等电点为 4.2~4.5 ^[15] 。	通过促进葡萄糖与 β -1,4-半乳糖基转移酶的结合, 催化泌乳期半乳糖向葡萄糖的转移, 从而产生乳糖 ^[16] ; 唯一能与金属离子结合的乳清蛋白成分, 必须氨基酸和支链氨基酸良好的来源。
LF	由单一多肽链、700 个氨基酸残基组成的糖蛋白, 分子质量为 80 ku ^[17] 。	具有很强的铁亲和能力, 能够高效结合铁离子, 可以减少过量的铁在体内的沉积; 具有广谱的抗菌活性、较强的抗病毒活性, 对多种病毒都具有抑制作用 ^[18] 。
IB	IgG、IgA、IgM 由 4 条多肽链组成并由二硫键连接成固定的分子结构 ^[19] 。	具有抗体性质, 能够抵抗侵入机体的病毒、细菌等, 并刺激机体免疫反应的发生以保护机体不受病毒的入侵。
血清白蛋白	由 585 个氨基酸组成的小分子球状单链结构, 含有 67%的 α -螺旋和二硫键 ^[20] 。	血清蛋白与药物的结合可能影响到药物的吸收, 进而影响到药物的代谢和转运 ^[21] 。此外, 血清白蛋白还通过维持血浆和其他细胞外液水分循环来保证血液渗透压的稳定 ^[22] 。

2 乳清蛋白酶解制备的 BAPs

乳清蛋白中含有多种 BAPs, 如抗氧化肽、ACE 抑制肽、DPP-IV 抑制肽, BAPs 可通过蛋白水解释放^[23], 释放的 BAPs 通常很小, 包含 2~50 个氨基酸残基, 且在人体内发挥不同的生理功能。

2.1 抗氧化肽

抗氧化肽是一类具有抗氧化活性的多肽, 主要成分是肌肽和谷胱甘肽。谷胱甘肽是细胞内含量最丰富的低分子量硫醇化合物^[24]。抗氧化肽能直接清除活性氧; 通过螯合促氧化金属离子、降低产活性氧氧化酶水平从而抑制活性氧的产生; 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^[25]。

近年来, 国内外有许多学者研究乳清蛋白中抗氧化肽的功能和应用。YIZAITIGULI 等^[23]以马乳清蛋白为原料, 从水解产物中提取抗氧化肽, 序列为 VAPFPQPVVPYPQ。试验发现, 抗氧化肽可抑制 A549 细胞生长, 且当质量浓度在 500~2000 $\mu\text{g/mL}$ 范围内对 A549 细胞生长有抑制作用, 且抑制率沿着抗氧化肽浓度的增加和处理时间的延长而增加。SONG 等^[24]用木瓜蛋白酶水解马乳清蛋白, 成功制备了抗氧化肽。并采用超高压液相色谱-串联质谱法 (ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 对多肽进行表征, 显示出 DPP-IV 抑制活性和最大半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 分别为 86.34 $\mu\text{mol/L}$ 和 69.84 $\mu\text{mol/L}$, 且经过胃肠道消化试验, 多肽的生物活性及浓度没有发生改变。这二者都是通过酶解法获得抗氧化肽, 并对所得抗氧化肽进行验证。抗氧化肽不仅只出现在马乳清蛋白中, 在其他物种乳中也有存在, 比如羊乳、牛乳、驼乳中。马岚等^[25]利用副干酪乳杆菌与瑞士乳杆菌混用发酵羊乳, 并利用二次通用旋转法优化了发酵工艺, 试验得到的抗氧化肽水解度较高, 自由基清除率较高、总抗氧化和还原能力较强。SHU 等^[26]通过使用干酪乳杆菌 L61 对羊奶进行发酵, 通过优化不同营养配方和胃肠道消化试验后, 发现乳酸钙、葡萄糖和酪蛋白胨对发酵羊奶的抗氧化活性有显著影响, 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基清除率提高了近 20%。郝晓丽等^[27]利用水解酶水解驼乳和牛乳乳清蛋白, 分别进行单因素和响应面试验。通过对比多个水解酶的水解产物, 发现木瓜蛋白酶的水解产物, 其酶解液的抗氧化活性较好、DPPH 自由基清除能力较强。马岚等^[25]和 SHU 等^[26]的研究表明不仅可以通过酶解法获得抗氧化肽, 还可以通过微生物发酵法, 利用微生物产生的酶对乳清蛋白进行酶解, 从而获得 BAPs。在众多来源的抗氧化剂中, 乳清蛋白因其较强的抗氧化活性

而备受关注。

机体在新陈代谢过程中, 线粒体呼吸链、过氧化物酶以及氧化酶的氧化作用会产生活性氧^[28]活性氧的水平受酶和非酶抗氧化防御系统的控制, 持在一定范围内^[29]。当活性氧产生过多或机体抗氧化防御系统失控时^[30], 过量的活性氧引起的氧化应激会破坏细胞的氧化还原稳态, 引发细胞凋亡^[31], 导致非传染性慢性疾病的发生率上升^[32]。根据自由基的失活机制, 抗氧化肽有两种途径可以减弱活性氧的产生包括单电子转移和氢原子转移。氢原子转移是指氢原子途径中, 抗氧化剂脱去一个 $\text{H}\cdot$ 给自由基 $\text{A}\cdot$, 生成稳定化合物 AH , 而抗氧化剂转变为比较稳定的自由基 $\text{B}\cdot$, 不易引发新的自由基链式反应, 从而使链反应终止。而在提供电子的途径中, 则需要进行电子转移和质子转移两步反应^[33]。具体的作用机制如图 1。

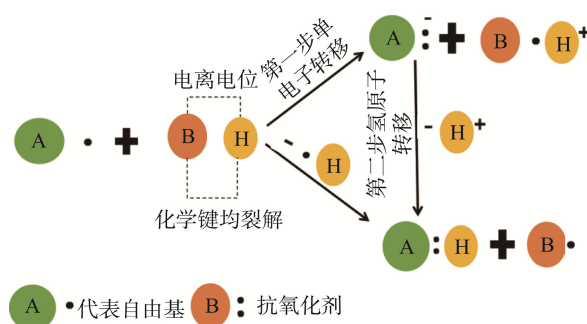


图1 抗氧化肽的作用机制

Fig.1 Mechanism of action of antioxidant peptides

2.2 ACE 抑制肽

ACE 抑制肽属于二肽外肽酶, 是含锌元素的羧基肽酶, 其包含 2~20 个氨基酸残基, 大多为分子量少于 10 kD 的 2~10 个残基的短肽, 疏水性氨基酸含量很高^[34]。研究表明, 降压肽 (ACE 抑制肽) 能够通过抑制 ACE 的生物活性从而达到降低血压的目的。ACE 抑制肽不仅具有调节肠道菌群, 降低肠道疾病发生概率, 而且通过降压肽的作用达到降低血压的目的。由于其丰富的益生功能, 受到广大的消费者青睐^[35-37]。

近年来, 关于 ACE 抑制肽的研究多为活性测定及制备方式优化。马莹等^[38]对纯化过后的乳清蛋白酶解物用高效液相色谱-串联质谱 (high performance liquid chromatography- mass spectrometry, HPLC-MS/MS) 技术鉴定发现了新型多肽, 且对 ACE 有抑制作用, 其 IC_{50} 值为 284.1 $\mu\text{g/mL}$ 。TU 等^[39]采用 UPLC-MS/MS, 从酪蛋白酶解物中分离出新型 ACE 抑制肽, 多肽序列为 NMAINPSKENLCSTFCK, IC_{50} 值为 129.07 $\mu\text{mol/L}$, 对 ACE 具有混合型抑制作用。这二者都是通过对酶解产物进行质谱、色谱技术鉴定, 发现新型 ACE 抑制肽。MARIA 等^[40]在牛乳铁蛋白中提取 ACE 抑

制肽,通过对小鼠进行口服灌胃 10 mg/kg 多肽进行 SHR 血压试验,并在药理水平上研究 ACE 活性和 AngII 含量,结果显示 DPYKLPR、PYKLPR、YKLPR 和 LRP 均可有效降低血压 20~30 mmHg,灌胃 DPYKLPR 和 LRP 后的 ACE 活性、AngII 含量均降低。钟玉旺等^[41]利用辣木籽凝乳酶对水牛乳进行水解,对干酪加工工艺进行优化,通过进行干酪水解度测定、单因素试验、响应面试验等发现 4 条新型肽段,利用分子对接技术分析肽段与 ACE 的相互作用模式,发现 4 条 BAPs 都可以与 ACE 结合紧密,其中两条具有较强的 ACE 抑制活性。在国内外研究中,发现不同来源的乳清蛋白能够通过产生 ACE 抑制肽,使血压维持在相对稳定的水平,作为降压抑制剂的潜在来源,具有明显的降血压功效,同时为 II 型糖尿病药品及功能性食品的开发提供新的方向和思路。

ACE 抑制肽是通过抑制 ACE 的酶反应或降低 ACE 活性来降低血压的 BAPs,其中 ACE 抑制肽活性高、作用效果好^[42]。UDENIGWE 等^[43]发现,ACE 抑制肽大部分都为长度小于 9 个肽段的短肽,在机体消化系统中被酶解为 2~3 个氨基酸大小的肽段而吸收,本身长度为 2~3 个短肽则会被小肠直接完整吸收,进入心血管系统降低血压。在生理上血压由肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 和激肽-一氧化氮 (NO) 系统控制 (图 2)。RAS 通过肾素的蛋白水解活性激活血管紧张素原,将其转化为血管紧张素 (angiotensin, AT)。AT-I 通过 ACE 的活性在 C-末端的组氨酰残基处裂解,产生 AT-II。AT-II 是一种强大的血管收缩剂,维持正常血压的血管收缩的生理反应。通常情况下,如果机体内存在过量的 AT-II,会出现严重血管收缩,从而产生高血压。此外,激肽-NO 系统参与缓激肽的产生,缓激肽通过引起细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活一氧化氮合酶产生 NO (一种强有力的血管舒张剂),从而发挥其抗高血压作用。ACE 抑制肽的作用机制如图 2。

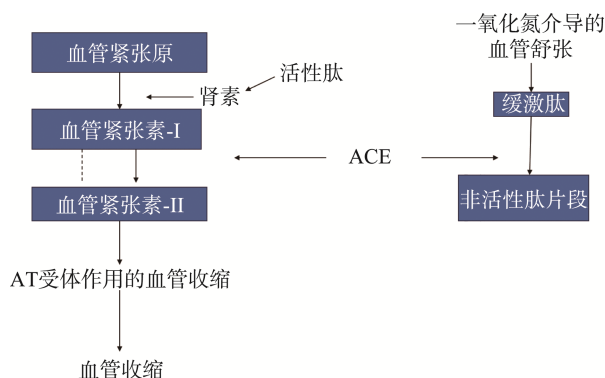


图2 ACE抑制肽的作用机制

Fig.2 Mechanism of action of ACE-inhibitory peptides

2.3 DPP-IV 抑制肽

DPP-IV 抑制肽是一种促进胰岛素分泌的促进剂,通

过抑制 DPP-IV 对肠促胰素和葡萄糖抑制多肽的降解,从而提高餐后胰岛素的水平^[44]。DPP-IV 酶能够延长肠促胰岛素的寿命,是一种治疗 II 糖尿病的新方法^[45]。

近年来,国内外研究大都是通过酶解法获得 DPP-IV 抑制肽和验证其生物活性。张欣格^[46]使用胰蛋白酶处理后的绵羊乳清蛋白水解肽溶液进行 DEAE-52 离子交换层析分离,测定体外降血糖能力,结果显示酶解产物具有较好的 DPP-IV 抑制活性,且 DPP-IV 抑制率为 $20.36\% \pm 3.10\%$ 。HATANAKA 等^[47]从牛乳清蛋白水解物中得到 9 种肽段,水解 4 h 时的 DPP-IV 抑制活性最高,得到 ELKDLKGY 和 ILDKVGINY 这 2 种肽段,并进行分子对接。张宇琪等^[48]将羊乳清蛋白分别使用中性蛋白酶、碱性蛋白酶、胰蛋白酶、风味蛋白酶和木瓜蛋白酶进行水解,发现在使用中性蛋白酶水解 4 h 后得到的水解物对 ACE 及 DPP-IV 有共同的抑制作用,且经 LC-MS/MS 鉴定多肽的氨基酸序列,结果发现 Ile-Pro-Ala-Val-Phe-Lys-Ile-Asp 对 DPP-IV 的抑制率最高, IC_{50} 为 $(964.14 \pm 4.09) \mu\text{mol/L}$ 。吴尚仪^[49]采用胃蛋白酶和胰蛋白酶水解乳清蛋白,发现乳清蛋白的胃蛋白酶水解物和胰蛋白酶水解物具有 DPP-IV 抑制活性,在不同水解条件下水解度和 DPP-IV 抑制率的趋势不同。在最佳的水解条件下,乳清蛋白的胃蛋白酶水解物抑制 DPP-IV 的 IC_{50} 值为 5.77 mg/mL。以上研究的共同点在于通过酶解法来获取 DPP-IV 抑制肽,不同点在于有的研究中仅使用了单酶,单酶的水解度毕竟有限,可能出现水解不彻底等问题。吴尚仪^[49]使用双酶进行水解,避免了因单酶水解不彻底出现的问题。庞佳坤^[50]以乳清蛋白为研究对象对比不同的酶解工艺,发现在胃蛋白酶和酸性蛋白酶共同作用下得到的水解物具有较高的 DPP-IV 抑制活性,达到 62.28%,使用凝胶过滤层析法和 RP-HPLC 对乳清蛋白水解物进行了分离纯化,发现多肽 DDQNPSSN 同时具有较高的 DPP-IV 抑制活性,在质量浓度为 1 mg/mL 时, DPP-IV 抑制活性达到了 66.28%。庞佳坤^[50]通过试验对水解工艺进行优化,在国内外研究中,发现采用单酶、双酶、复合酶水解乳清蛋白,其最佳条件和抑制作用亦有所不同, DPP-IV 抑制肽可以通过延长肠促胰岛素使血糖维持在稳定的水平,具有明显的降血糖功效,为 II 型糖尿病药品及功能性食品的开发提供了新的方向和思路。

DPP-IV 抑制剂可以抑制 DPP-IV 活性,从而减缓其对肠促胰素的降解速率,提高胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和促胰岛素释放肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 的含量和增强血糖调节作用。因此很多学者将其作为治疗 II 型糖尿病的靶点。DPP-IV 抑制肽的作用机制见图 3^[51]。

DPP-IV 抑制肽对 DPP-IV 的抑制方式包括竞争性、非竞争性、反竞争性及混合型,因此, DPP-IV 抑制肽可能在酶的活性位点和/或催化中心以外发挥其性能。大多数第一个氨基酸位点是 Pro 的 DPP-IV 抑制肽是通过竞争性方式

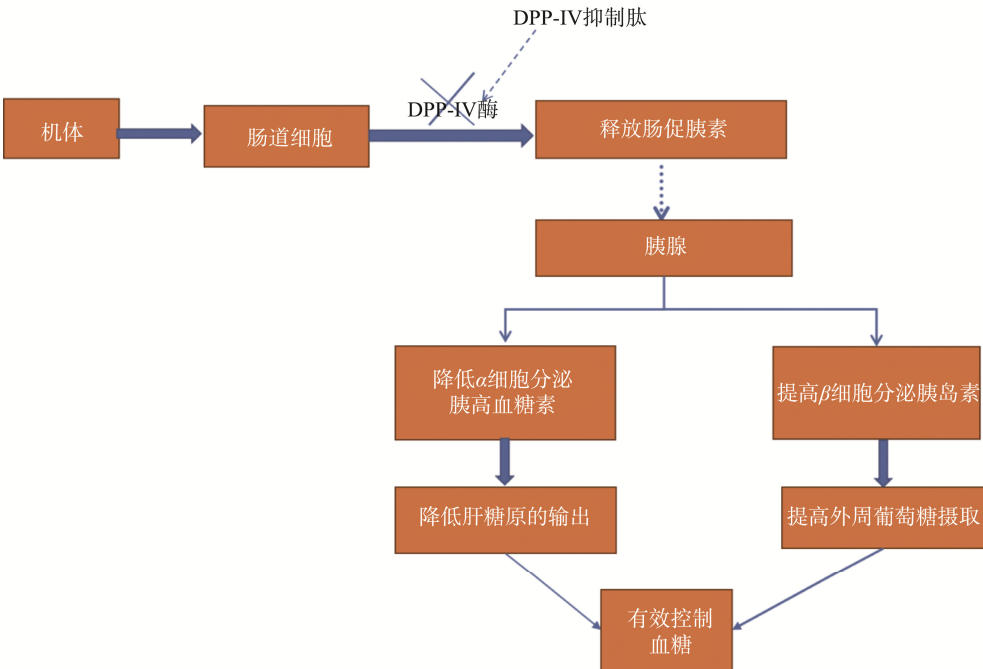


图3 DPP-IV抑制肽的作用机制
Fig.3 Mechanism of action of DPP-IV inhibitory peptide

作用的。抑二肽素 A (diprotin A) 是 DPP-IV 的竞争性抑制剂, 但实际上是转换率很低的 DPP-IV 底物, 因而有研究人员推测, 第一个氨基酸位点是 Pro 的多肽, 其可能与 DPP-IV 底物有相似的结构, 表现出竞争性抑制作用。另一方面, 大多数 N 端含有 Trp 的肽表现出非竞争性或反竞争性抑制作用^[52]。

3 结束语

乳清蛋白不仅仅是重要的营养物质来源, 其中所包含的活性蛋白及 BAPs 具有多种生物学功能, 如抗氧化、调节血糖、抗菌等, 本文综述了乳清蛋白酶解制备的 BAPs 的研究进展, 简要介绍了乳清蛋白的组成及功能, 除了以上 BAPs 还有抗菌肽、阿片肽等活性蛋白, 随着这些活性蛋白发挥作用的机制不断被阐述与证明, 其应用领域和范围将不断扩大。但是目前酶解法制备 BAPs 还存在一定的问题。(1)BAPs 的分离、纯化存在成本高、耗时长、成功率不高等问题, 现有的技术不足以解决这些问题, 亟需要出现更先进的技术;(2)BAPs 的结构与活性之间的关系还有待探索, 尤其是作用机制方面, 目前的研究主要集中在 BAPs 的分离、提纯和表征;(3)现有研究缺乏对 BAPs 的吸收、分布、代谢、排泄、病理和致敏等方面的信息, 严重的限制着 BAPs 的应用与拓展。

参考文献

[1] YANG F, WANG Z, DI ZL, *et al.* Food-derived *Crassostrea gigas*

peptides self-assembled supramolecules for scarless healing [J]. *Comp Eng*, 2022, 246: 110265.1–110265.13.

[2] MILICA P, ELENA M, MARTA M. Marine bioactive peptides—An overview of generation [J]. *Struct Appl Focus Food Sour Marin Drug*, 2020, 18(8): 424–424.

[3] ERWANN D, SOPHIE B, ISIDORA I, *et al.* Production and antioxidant capacity of bioactive peptides from plant biomass to counteract lipid oxidation [J]. *Curren Res Food Sci*, 2021, 4: 365–397.

[4] LARDER CE, KUBOW S. Assessment of bioavailability after *in vitro* digestion and first pass metabolism of bioactive peptides from collagen hydrolysates [J]. *Curren Issue Molecul Biol*, 2021, 43(3): 1592–1605.

[5] WÜ R, HUANG JF, HUAN R, *et al.* New insights into the structure-activity relationships of antioxidative peptide PMRGGGGYHY [J]. *Food Chem*, 2021, 337: 127678–127678.

[6] 刘利婷, 董海荣, 苏秀兰. 生物活性肽对心血管保护作用及机制研究进展[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(3): 561–566.

LIU LT, DONG HR, SU XL, *et al.* Research progress on the protective effects and mechanisms of bioactive peptides on cardiovascular disease [J]. *Mod Prev Med*, 2023, 50(3): 561566.

[7] SHEN JH, SU YC, LIN HT, *et al.* Research progress on preparation, purification and structure activity relationship of ACE inhibitory peptide [J]. *J Fish Res*, 2022, 44(1): 100.

[8] 贾聪, 孟醒, 游静, 等. 低苦味芝麻 ACE 抑制肽的制备及氨基酸组成和结构分析[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(17): 172–178.

JIA C, MENG X, YOU J, *et al.* Preparation and amino acid composition and structural analysis of low bitterness sesame ACE inhibitory peptides [J]. *Food Ferment Ind*, 2021, 47(17): 172–178.

[9] 徐珍珍, 于秋生, 陈天祥, 等. 大米蛋白肽的制备与 ACE 抑制活性分析[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(3): 53–58.

- XU ZZ, YU QS, CHEN TX, *et al.* Preparation and ACE inhibitory activity analysis of rice protein peptides [J]. Food Ferment Ind, 2021, 47(3): 53–58.
- [10] 马羽彤, 乔紫嫣, 曾庆坤, 等. 不同热杀菌条件对羊乳乳清蛋白和酪蛋白结构与功能特性的影响[J/OL]. 食品科学: 1–15. [2024-06-04]. <https://kns-cnki-net.webvpn.xjau.edu.cn/kcms/detail/11.2206.TS.20240329.1617.044.html>
- MA YT, QIAO ZY, ZENG QK, *et al.* Effects of different thermal sterilization conditions on the structure and functional characteristics of sheep milk whey protein and casein [J/OL]. Food Sci: 1–15. [2024-06-04]. <https://kns-cnkinet.webvpn.xjau.edu.cn/kcms/detail/11.2206.TS.20240329.1617.044.html>
- [11] 陈琪, 张秀荣, 何静, 等. 热处理条件对驼乳乳清蛋白理化性质和功能性的影响[J]. 乳业科学与技术, 2023, 46(4): 1–9.
- CHEN Q, ZHANG XR, HE J, *et al.* The effect of heat treatment conditions on the physicochemical properties and functionality of camel milk whey protein [J]. Dairy Sci Technol, 2023, 46(4): 1–9.
- [12] LI X, DAI TT, HU P, *et al.* Characterization the non-covalent interactions between beta lactoglobulin and selected phenolic acids [J]. Food Hydrocolloids, 2020, 105(2): 105761.
- [13] 陈文亮, 苏米亚, 贾宏信, 等. α -乳白蛋白的功能特性及其在婴儿配方乳粉中的应用[J]. 乳业科学与技术, 2019, 42(1): 6.
- CHEN WL, SU MY, JIA HX, *et al.* Functional characteristics of alpha lactalbumin and its application in infant formula milk powder [J]. Dairy Sci Technol, 2019, 42(1): 6.
- [14] ZAGURY Y, CHEN S, EDELMAN R, *et al.* β -lactoglobulin delivery system for enhancing EGCG biological efficacy in HFD obesity mice model [J]. J Funct Food, 2019, 59(3): 362–370.
- [15] 陈立平, 赵平, 任广旭, 等. 乳铁蛋白的研究现状与进展[J]. 农产品加工, 2019, (8): 68–70.
- CHEN LP, ZHAO P, REN GX, *et al.* Research status and progress of lactoferrin [J]. Farm Prod Process, 2019, (8): 68–70.
- [16] 包晓宇, 陈美霞, 王加启, 等. 牛乳中活性蛋白生物学功能研究进展[J]. 食品科学, 2017, 38(19): 315–324.
- BAO XY, CHEN MX, WANG JQ, *et al.* Research progress on the biological functions of active proteins in milk [J]. Food Sci, 2017, 38(19): 315–324
- [17] SCHROEDER H, CAVACINI L. Structure and function of immunoglobulins [J]. J Allerg Clin Immunol, 2010, 125: S41–S52.
- [18] KOUCHAKZADEH H, SAFAVI MS, SHOJAOSADATI SA. Efficient delivery of therapeutic agents by using targeted albumin nanoparticles [Z]. 2015.
- [19] 吴旋, 曾申明. 血清白蛋白的功能、应用及纯化工艺研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(6): 2265–2275.
- WU X, ZENG SM. Research progress on the function, application, and purification process of serum albumin [J]. Chin J Animal Husb Vet Med, 2023, 50(6): 2265–2275.
- [20] GBUREK J, KONOPSKA B, GOB K. Renal handling of albumin-from early findings to current concepts [J]. Int J Molecul Sci, 2021(11): 5809.
- [21] CHARATCHAROENWITTHAYA N, KHOSLA S, ATKINSON EJ, *et al.* Effect of blockade of TNF- α and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women [J]. J Bone Miner Res, 2010, 22(5): 1–5.
- [22] 杨世慧, 王军, 秦永发, 等. 谷胱甘肽生理功能、发酵生产及其在动物生产中应用的研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(11): 6927–6935.
- YANG SH, WANG J, QIN YF, *et al.* Research progress on the physiological function, fermentation production, and application of glutathione in animal production [J]. J Anim Nutr, 2022, 34 (11): 6927–6935.
- [23] YIZAITIGULI W, YIMING G, ALIMIJANG A, *et al.* Solation, purification, and characterization of antioxidant peptides from fresh mare's milk [J]. Food Sci Nutr, 2021, 9: 4018–4027.
- [24] SONG JJ, WANG Q, DU M, *et al.* Identification of dipeptidyl peptidase-IV inhibitory peptides from mare whey protein hydrolysates [J]. J Dairy Sci, 2017, 100(9): 6885–6894.
- [25] 马岚, 赵存朝, 黄艾祥. 发酵羊乳及其抗氧化活性肽的研究[J]. 中国乳品工业, 2018, 46(11): 15–21.
- MA L, ZHAO CC, HUANG AIX. Research on fermented sheep milk and its antioxidant peptides [J]. China Dairy Ind, 2018, 46(11): 15–21.
- [26] SHU GW, SHI X, CHEN L, *et al.* Antioxidant peptides from goat milk fermented by *Lactobacillus casei* L61: Preparation, optimization, and stability evaluation in simulated gastrointestinal fluid [J]. Nutrients, 2018, 10(6): 797.
- [27] 郝晓丽, 张霞, 李磊, 等. 驼乳与牛乳乳清蛋白酶解工艺优化及其产物抗氧化能力分析[J]. 食品工业科技, 2020, 41(13): 187–194, 201.
- HAO XL, ZHANG X, LI L, *et al.* Optimization of protease hydrolysis process for camel milk and whey and analysis of their antioxidant capacity [J]. Food Ind Technol, 2020, 41(13): 187–194, 201.
- [28] OSTERGAARD JA, COOPER ME, JANDELEIT-DAHME K, *et al.* Targeting oxidative stress and anti-oxidant defence in diabetic kidney disease [J]. J Nephrol, 2020, 33(5): 917–929.
- [29] 李巧艳, 李思宁, 赵佳莹, 等. 添加瑞士乳杆菌对发酵牦牛乳抗氧化能力的影响[J]. 中国乳品工业, 2023, 51(6): 14–20.
- LI QY, LI SN, ZHAO JY, *et al.* The effect of adding Swiss lactobacillus on the antioxidant capacity of fermented yak milk [J]. China Dairy Ind, 2023, 51(6): 14–20.
- [30] JIN F, ZHENG YL, GUO MY, *et al.* Oxidative stress, the blood-brain barrier and neurodegenerative diseases: The critical beneficial role of dietary antioxidants [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 13(10): 3988–4024.
- [31] LADYSLENE CP, AILTON CL, ERIKA VM, *et al.* Effect of extrusion and autoclaving on the biological potential of proteins and naturally-occurring peptides from common beans: Antioxidant and vasorelaxant properties [J]. Food Chem, 2022, 13: 100259.
- [32] 张强, 李伟华. 抗氧化肽的研究现状[J]. 食品与发酵工业, 2020, 47(2): 298–304.
- ZHANG Q, LI WH. Research status of antioxidant peptides [J]. Food Ferment Ind, 2021, 47(2): 298–304.
- [33] DIAMANTINI G, PIGNOTTI S, ANTONINI E, *et al.* Assessment of antioxidant capacity of energy drinks, energy gels and sport drinks in comparison with coffee and tea [J]. Int J Food Sci Technol, 2015, 50(1): 240–248.
- [34] PARASTOUEI K, JABBARI M, JAVANMARDI F, *et al.* Estimation of bioactive peptide content of milk from different species using an in silico method [J]. Amino Acid, 2022, 1: 1–18.
- [35] 唐蓉, 王康, 郭元晟, 等. 酵母菌与乳酸菌发酵马乳产 ACE 抑制肽[J]. 食品科学, 2022, 43(6): 236–245.
- TANG R, WANG K, GUO YS, *et al.* Ace-inhibiting peptides from equine

- milk fermented by yeast and lactic acid bacteria [J]. Food Sci, 2022, 43(6): 236–245.
- [36] 舒国伟. 羊乳源 ACE 抑制肽制备、分离纯化及鉴定[D]. 西安: 陕西科技大学, 2016.
- SHU GW. Preparation, isolation, purification and identification of ACE inhibitory peptide from goat milk [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology, 2016.
- [37] 陈合, 黄洁, 梅莎, 等. 响应面法优化大孔树脂吸附发酵羊乳 ACE 抑制肽[J]. 食品科技, 2018, 43(4): 58–64.
- CHEN H, HUANG J, MEI S, *et al.* Optimization of ACE inhibitory peptides adsorbed by macroporous resin on fermented goat milk by response surface method [J]. Food Sci Technol, 2018, 43(4): 58–64.
- [38] 马莹, 薛璐, 胡志和, 等. 双酶水解乳清蛋白 ACE 抑制肽的制备工艺优化[J]. 食品工业, 2019, 40(6): 153–158.
- MA Y, XUE L, HU ZH, *et al.* Optimization of preparation process of ACE inhibitory peptide from double enzymatic hydrolysis of whey protein [J]. Food Ind, 2019, 40(6): 153–158.
- [39] TU M, WANG C, CHEN C, *et al.* Identification of a novel ACE-inhibitory peptide from casein and evaluation of the inhibitory mechanisms [J]. Food Chem, 2018, 256: 98–104.
- [40] MARIA CR, LAURA SR, AURORA GT. Novel antihypertensive lactoferrin-derived peptides produced by *Kluyveromyces marxianus*: Gastrointestinal stability profile and *in vivo* angiotensin L-converting enzyme (ACE) inhibition [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(7): 1609–1616.
- [41] 钟玉旺, 于梦怡, 张丹, 等. 辣木籽凝乳酶在水牛乳干酪制备中应用及产 ACE 抑制肽分析[J/OL]. 食品科学: 1–20. [2024-06-04]. <https://kns-cnki-net.webvpn.xjau.edu.cn/kcms/detail/11.2206.TS.20240329.1611.042.html>
- ZHONG YW, YU MY, ZHANG D, *et al.* Application of Moringa seed rennet in the preparation of buffalo cheese and analysis of ACE inhibitory peptides [J/OL]. Food Sci: 1–20. [2024-06-04]. <https://kns-cnki-net.webvpn.xjau.edu.cn/kcms/detail/11.2206.TS.20240329.1611.042.html>
- [42] 沈嘉森, 苏永昌, 林河通, 等. ACE 抑制肽的制备、构效关系及活性评价研究进展[J]. 渔业研究, 2022, 44(1): 100–108.
- SHEN JS, SU YC, LIN HT, *et al.* Research progress on the preparation, structure-activity relationship, and activity evaluation of ACE inhibitory peptides [J]. Fish Res, 2022, 44(1): 100–108.
- [43] UDENIGWE CC, ALUKO RE. Food protein-derived bioactive peptides: Production, processing, and potential health benefits [J]. J Food Sci, 2012, 77(1-3): R11–R24.
- [44] TASYUREK HM, ALTUNBAS HA, BALCI MK, *et al.* Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus [J]. Diabet Metabol Res Rev, 2014, 30(5): 354–371.
- [45] SILVEIRA ST, MARTÍNEZ-MAQUEDA D, RECIO I, *et al.* Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory peptides generated by tryptic hydrolysis of a whey protein concentrate rich in β -lactoglobulin [J]. Food Chem, 2013, 141(2): 1072–1077.
- [46] 张欣格. 绵羊乳清蛋白 α -glucosidase 抑制肽与 DPP-IV 抑制肽的筛选及抑制机理研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2022.
- ZHANG XG. Screening and inhibition mechanism of sheep whey protein α glucosidase inhibitory peptides and DPP-IV inhibitory peptides [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2022.
- [47] HATANAKA T, INOUE Y, ARIMA J, *et al.* Production of dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides from defatted rice bran [J]. Food Chem, 2012, 134(2): 797–802.
- [48] 张宇琪, 高嵩, 李倩, 等. 羊乳清蛋白 ACE 及 DPP-IV 抑制肽的分离纯化与鉴定[J]. 中国农业大学学报, 2018, 23(12): 97–105.
- ZHANG YQ, GAO S, LI Q, *et al.* Isolation, purification, and identification of ACE and DPP-IV inhibitory peptides from sheep whey protein [J]. J Chin Agric Univ, 2018, 23(12): 97–105.
- [49] 吴尚仪. 乳清蛋白水解物与苦瓜皂苷抑制 DPP-IV 活性的研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2020.
- WU SY. A study on the inhibition of DPP-IV activity by whey protein hydrolysates and bitter melon saponins [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2020.
- [50] 庞佳坤. 超高压协同酶解对乳清蛋白理化及功能特性的影响[D]. 上海: 上海海洋大学, 2021.
- PANG JK. The effect of ultra-high pressure synergistic enzymatic hydrolysis on the physicochemical and functional properties of whey protein [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2021.
- [51] 马赞. 酶解法制备乳清蛋白二肽基肽酶抑制肽及调节血糖代餐粉的开发[D]. 石家庄: 河北科技大学, 2023.
- MA Z. Preparation of whey protein dipeptidyl peptidase inhibitory peptides and development of blood glucose regulating meal substitutes using enzymatic hydrolysis method [D]. Shijiazhuang: Hebei University of Science and Technology, 2023.
- [52] ISABELLE ML, EUNICE LC. Food-derived dipeptidyl-peptidase IV inhibitors as a potential approach for glycemic regulation-current knowledge and future research considerations [J]. Trend Food Sci Technol, 2016, (54): 1–16.

(责任编辑: 于梦娇 蔡世佳)

作者简介



姜肖肖, 硕士研究生, 主要研究方向为动物生产学。

E-mail: 1260641491@qq.com



赵艳坤, 副研究员, 主要研究方向为乳品营养与安全。

E-mail: yankunzhao90@163.com