

食源性抗炎活性肽的研究进展

傅丽娟, 邢路娟, 张万刚*

(南京农业大学食品科技学院 国家肉品质量安全与工程技术研究中心 南京 210095)

摘要 生物活性肽是蛋白质降解后产生的具有一定生理调节功能的多肽,其生物学功能体现在抗菌、抗氧化、抗炎、降血压、免疫调节等方面。其中,抗炎活性肽可通过调控细胞因子的分泌、炎性介质的合成参与机体炎症反应,从而发挥生理调节功能。慢性炎症与心血管、糖尿病等疾病的发生有直接联系。与传统抗炎药物相比,食源性抗炎活性肽具有安全、无副作用的特点,可为预防机体炎症提供新的方法。本文综述食源性抗炎活性肽的制备、炎症调节及其参与的信号通路,以期为食源性抗炎活性肽类的科学研究及产品研发提供参考。

关键词 抗炎; 生物活性肽; 食物蛋白; 炎症反应; 调节通路

文章编号 1009-7848(2022)08-0343-10 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.08.037

炎症是一种免疫应激反应,是机体对外界刺激、感染、内源组织损伤等做出的保护性反应,广泛发生于机体的细胞、组织和器官等^[1]。根据发生程度和持续时间的不同,炎症可分为急性炎症和慢性炎症反应。急性炎症持续时间较短,如局部组织损伤导致的发炎、发热、红肿等。慢性炎症持续时间较长,炎症因子的分泌异常会对组织器官造成长期的影响。当机体发生炎症时,具有免疫应答反应的细胞产生异常水平的细胞因子并在组织损伤部位激活和募集,使内皮组织及器官产生炎症损伤^[2]。具有免疫调节作用的细胞因子包括白细胞介素类(Interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)及趋化因子等^[3]。白细胞介素素类包括促炎因子和抗炎因子,其中促炎因子包括 IL-1、IL-2、IL-6、IL-12 等,抗炎因子包括 IL-4、IL-10 等。由炎症引发的组织损伤和免疫功能紊乱与慢性炎症疾病,如 II 型糖尿病、炎症性肠病、关节炎、动脉粥样硬化和其它心血管疾病等的发生密切相关^[4]。

目前预防和治疗炎症的方法主要是抑制细胞免疫反应,减少促炎细胞因子分泌,干预炎症信号通路等^[5]。临床上常用的抗炎药物存在一定的副作用,长期使用可能会导致心血管疾病和消化道出

血等^[6]。食源性生物活性肽可有效降低炎症因子分泌,进而起到缓解机体炎症损伤的作用。例如,大豆酶解得到的三肽 VPY 能够显著降低结肠腺癌细胞(Colorectal adenocarcinoma cell, Caco-2)和人髓系单核细胞(Human myeloid leukemia mononuclear cells, THP-1)中 IL-6、IL-17、IL-1 β 、IFN- γ 促炎性细胞因子的分泌,同时下调由葡聚糖硫酸钠(Dextran sodium sulfate, DSS)诱导的小鼠结肠组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 的基因表达,进而起到缓解结肠组织炎症的效果^[7]。小米醇溶蛋白来源的活性肽 IALLIPF 能够改善结肠炎小鼠的临床症状,降低结肠组织中的髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)活性及 TNF- α 和 IL-6 的含量,在结肠炎小鼠模型中表现出较强的抗炎活性^[8]。综上可知,国内外学者开展了诸多关于食源性蛋白质水解物和活性肽抗炎作用的研究,为开发新型安全抗炎药物及预防食源性预防炎症的发生提供了新的方向。

在炎症调节机制方面,Janus 激酶信号转导转录激活因子(Janus kinase signal transduction and transcription activator, JAK-STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MAPK)和核转录因子 κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)是细胞内参与炎症反应的重要信号通路^[9-10]。目前,关于抗炎活性肽对细胞炎症反应的调节大多与 MAPK 和 NF- κ B 通路相关,如玉米蛋白水解物^[5]、酪蛋白水解多肽^[11]、乳清蛋白水解物^[12]等均可参与 NF- κ B 信号的调节。大豆酶解得到的谷酰基

收稿日期: 2021-08-09

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(32001720)

作者简介: 傅丽娟(1996—),女,硕士

通信作者: 张万刚 E-mail: wangang.zhang@njau.edu.cn

二肽通过介导钙离子敏感受体的磷酸化,阻断NF- κ B和MAPK通路激活,抑制细胞炎症反应^[13]。细胞信号通路介导炎症反应的发生及预防是一个复杂的过程,相关调控机制的挖掘和研究将为开发抗炎活性肽类功能营养分子提供理论保障。结合以上研究背景,本文对抗炎活性肽的来源及其抗炎作用进行综述,以期能为开发食源性抗炎活性多肽的产品及探明抗炎分子机制提供理论参考。

1 抗炎活性肽的来源

食物中的蛋白质是人体生长发育所需的重要营养来源,研究发现食物蛋白经消化水解后产生的多肽同样具有生理调节活性^[14]。食品加工中的发酵成熟、内源酶降解或外源酶辅助水解及胃肠消化过程均可促进蛋白质降解成为多肽,多肽从源蛋白中释放进而发挥特殊的生理调节活性。众多的研究证明,从大豆^[15]、玉米^[16]、鸡蛋^[17]和鱼类^[18]等蛋白质中水解得到的生物活性肽均与炎症反应调节密切相关。

1.1 动物源抗炎活性肽

动物源抗炎活性肽主要来自乳蛋白、禽蛋白、肉制品中的蛋白质、海洋生物蛋白等。Qian等^[19]采用酶解法制备牡蛎生物活性肽,经分离纯化得到的TRYP肽可抑制脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠单核巨噬细胞(Mouse leukemia cells of monocyte macrophage, RAW264.7)中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达。三文鱼副产物来源的三肽PAY可抑制LPS诱导的RAW264.7细胞中NO、TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的生成^[18]。Ma等^[12]从牛乳清蛋白中酶解得到的多肽组分DQWL能抑制LPS诱导的RAW264.7中IL-1 β 、环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)和TNF- α 的表达。

此外,一些食品加工的副产物也是良好的抗炎肽来源,其中畜禽肉制品加工过程中的副产物如畜禽类动物的肌肉、骨、血液、脑、结蹄组织和上皮组织等,可作为一种最广泛易得的优质蛋白质资源。Yang等^[20]从鸡软骨水解物中分离得到组分CCH-I和CCH-II可不同程度地降低骨关节炎大鼠血液中IL-1 β 、IL-8和TNF- α 的分泌。

1.2 植物源抗炎活性肽

大豆、小麦、燕麦、玉米、油菜籽等植物蛋白被水解后均可产生抗炎活性多肽。Chen等^[21]从菜豆奶中提取的多肽 γ -E-S-(Me)C、 γ -EL及LLV可抑制Caco-2细胞中IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等促炎细胞因子的表达。Lunasin肽是一种从大豆蛋白中经水解得到的生物活性肽,在抗炎症活性调节方面,Lunasin可抑制NO和前列腺素E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)的产生,降低COX-2和iNOS的mRNA表达,在RAW264.7细胞中表现出抗炎作用^[15]。在玉米来源的生物活性肽研究中,玉米多肽具有清除细胞活性氧自由基的功能,同时还可以显著降低DSS所诱导的结肠炎小鼠结肠组织中MPO的活性及TNF- α 和IL-6的含量,减轻结肠组织损伤和炎性细胞的浸润^[16]。

2 抗炎活性多肽制备方法

2.1 酶解法

酶解法是制备生物活性肽的常用方法,具有生产条件温和、成本低、获得产品安全性高等特点^[22]。酶解法制备抗炎活性肽的关键是酶的种类和酶解条件。目前,常见的用于制备活性多肽的酶包括:胃蛋白酶、胰蛋白酶、碱性蛋白酶、无花果蛋白酶、木瓜蛋白酶、菠萝蛋白酶等。由于不同酶的酶切位点不同,水解后得到的肽段种类有较大差异,因此选择合适的酶及控制酶解条件十分关键。单一酶水解制备抗炎肽或同一酶水解混合底物时酶解效果会受到限制,不同底物或混合底物需要选择适当的复合酶进行酶解以获得目的产物。

于笛等^[23]从5种单一酶(木瓜蛋白酶、中性蛋白酶、风味蛋白酶、胰蛋白酶及碱性蛋白酶)中选取3种水解度较高的蛋白酶进行双酶分段水解实试验,比较双酶组合后的水解效果。结果显示,胰蛋白酶与碱性蛋白酶分段水解燕麦麸蛋白后其产物水解度最高,对酶解产物进行抗炎活性研究发现质量浓度在50~200 μ g/mL范围内,燕麦麸皮肽能显著下调LPS诱导的胞外细胞因子分泌水平,且呈现量效关系。袁强等^[24]利用碱性蛋白酶及风味蛋白酶组合水解菜籽粕制备菜籽多肽,经分离纯化得到的TL肽段能有效抑制LPS诱导下的RAW264.7细胞中NO和PGE₂的含量,同时降低

细胞 iNOS 和 COX-2 的表达量。Qian 等^[19]采用胃蛋白酶、胰蛋白酶水解制备牡蛎软组织肽,其中 TRYP-2 肽段可选择性抑制 LPS 刺激后 RAW264.7 促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 iNOS 的表达水平。

2.2 微生物发酵法

微生物发酵法是运用微生物产生的胞外酶水解蛋白质,具有效率高、成本低、繁殖快、产量高等优势^[25]。由于微生物中酶的种类十分丰富,可以满足多种酶解过程的需要。目前采用的发酵菌株主要有枯草芽孢杆菌^[25]、黑曲霉^[26]、米曲霉^[27]等。Aguilar-Toalá 等^[28]从发酵牛奶中获得的生物活性肽具有抗炎、抗溶血、抗氧化、抗突变和抗菌活性,通过对比不同分子质量多肽的活性发现,分子质量小于 3 ku 的多肽在抑制炎症热诱导的蛋白变性方面具有更强的活性。陈宇欢^[29]从发酵酸奶模拟胃肠道消化产物中分离的肽组分 NBM 和 LKBM 能够降低炎症状态下 Caco-2 内促炎症因子的表达,并提高抗炎因子 IL-10 的表达。

除了酶解和发酵法外,酸碱处理、加热、超声波等方法也可以用来辅助提取多肽。梁秋芳^[16]利用超声波辅助酶解技术提取玉米中的生物活性肽,发现超声波预处理可大幅度改变多肽分子质量分布,其中 200~1 000 u 和 1 000~3 000 u 分子质量段多肽含量达到 63.31%和 17.69%,相对于传统酶解的产率分别增加了 11.84%和 21.29%。以上方法制备的玉米活性肽可显著降低 TNF- α 诱导的血管内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cell line, EA.hy926)中黏附因子-1 表达,同时降低结肠炎小鼠结肠组织中的 MPO 活性及 TNF- α 和 IL-6 的分泌。在病理学观察中,玉米活性肽可显著改善结肠炎小鼠结肠组织的形态学特征,减轻结肠组织损伤及炎性细胞的浸润,对肠道健康起到潜在的保护作用。Iskandar 等^[30]发现经高压处理后,乳清蛋白的消化率和多肽的释放量均得到显著提升;在抗炎活性方面,乳清蛋白生物活性肽可显著降低上皮细胞 IL-8 的分泌并提升细胞总活力。

3 抗炎活性肽研究方法

3.1 食品源性抗炎活性肽的体外研究

细胞培养技术为研究食源性多肽的功能性提

供了经济、快速和可重复的方法。常用于体外抗炎活性研究的细胞类型有:RAW264.7、Caco-2、EA.hy926、血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)、小鼠胰岛 β 细胞(Mouse insulinoma beta cell, MIN-6)、小鼠脂肪前体细胞(3T3 F442A Adipocytes, 3T3-F442A)、THP-1、小鼠脂肪细胞(3T3-L1 preadipocyte, 3T3-L1)、结肠癌细胞(Human colon cancer cells, HT-29)等。生物活性肽在细胞中的抗炎研究详见表 1。

Suttisuwan 等^[38]从链球菌中分离、纯化和鉴定了分子质量小于 3 ku 的多肽,其显著降低 LPS 诱导的 RAW264.7 中 iNOS、IL-6、TNF- α 和 COX-2 的表达。Majumder 等^[39]发现来自卵铁蛋白的生物活性肽 IRW 和 IQW 在 ECs 中表现出抗炎作用,其中 IRW 孵育可显著抑制 LPS 诱导 ECs 中 IL-8 的分泌以及 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达。Sun 等^[40]研究发现玉米来源的多肽可缓解 LPS 刺激 MIN-6 后释放的 IL-6 水平。此外,大豆来源的三肽 VPY^[7]和 PLV^[36]均表现出良好的抗炎活性。VPY 可抑制 LPS 诱导的 THP-1 细胞中 TNF- α 的分泌。在 RAW264.7 和 3T3-L1 细胞共培养体系中,PLV 可抑制体系中 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 的释放。

3.2 食源性抗炎活性肽的动物体内研究

生物活性肽的体内试验主要采用化学物质诱导的炎症性动物疾病模型,使用的化学诱导剂包括:DSS、2,4,6-三硝基苯磺酸、噁唑酮、乙酸、碘乙酰胺等^[41];此外,细菌诱导或基因工程等方式也可以用于建立动物疾病模型。目前,常用的模型动物包括:巴比西小鼠(Bagg's albino, BALB/c)、免疫缺陷型小鼠(Non-obese diabetes-scid, NOD-SCID)、雄性 SD 大鼠(Sprague dawley, SD)、自发性高血压大鼠(Spontaneous hypertension rat, SHR)、基因缺陷小鼠(Apolipoprotein e-deficient mice, ApoE)等。生物活性肽的体内研究详见表 2。

Zhang 等^[33]在 DSS 诱导的雌性 BALB/c 小鼠结肠炎模型中发现, γ -EV 和 γ -EC 的饮食干预可降低结肠组织中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 、IL-17 的表达,同时增加了抗炎因子 IL-10 的表达。源自牡蛎的肽 QCQCAVDGGL 可通过增加脾脏 T 淋巴细胞活性抑制 CD4⁺/CD8⁺的分泌,降低血清免疫

表1 生物活性肽在细胞中的抗炎活性研究

Table 1 Anti-inflammatory activity of bioactive peptides in cells models

蛋白质来源	多肽序列	使用细胞	抗炎活性
鹿茸蛋白 ^[31]	VH、IA、AL	RAW264.7	抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 的生成
小麦麸质 ^[32]	pEL	RAW264.7	抑制 NO、TNF- α 和 IL-6 的产生 LPS 刺激巨噬细胞抑制 I κ B α 降解
酵母提取物 ^[33]	γ -EC	Caco-2	抑制 TNF- α 诱导的 Caco-2 细胞中 IL-8、IL-6 和 IL-1 β 的分泌 增加 IL-10 的表达
牛奶酪蛋白 ^[34]	VPP、IPP	3T3-F442A	抑制 TNF- α 诱导细胞内脂肪因子水平及 NF- κ B 途径
卵转铁蛋白 ^[35]	IRW	ECs	抑制 ICAM-1(细胞间黏附分子-1)和 VCAM-1 表达 抑制 TNF- α 诱导 NF- κ B 通路
大豆蛋白 ^[7]	VPY	THP-1	LPS 诱导 THP-1 分泌 TNF- α
三文鱼副产物蛋白质 ^[18]	PAY	Caco-2	抑制 TNF- α 诱导的 Caco-2 细胞分泌 IL-8
大豆蛋白 ^[36]	PLV	RAW264.7	抑制 LPS 诱导的细胞产生 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β
金枪鱼 ^[37]	PRRTRMMNGGR	RAW264.7	抑制 TNF- α 诱导的 RAW264.7 和 3T3-L1 共培养释放 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1
脱脂豆蛋白 ^[15]	Lunasin	3T3-L1	抑制 TNF- α 诱导的 RAW264.7 和 3T3-L1 共培养释放 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1
金枪鱼 ^[37]	PRRTRMMNGGR	RAW264.7	抑制 LPS 诱导的细胞分泌 IL-2、TNF- α 和 IFN- γ
脱脂豆蛋白 ^[15]	Lunasin	RAW264.7	抑制 NO 和 PGE ₂ 的产生,降低 COX-2 和 iNOS 的 mRNA 表达

表2 生物活性肽在动物模型中的抗炎活性研究

Table 2 Anti-inflammatory activity of bioactive peptides in animal models

蛋白质来源	多肽	动物实验	抗炎活性	用量
酵母提取物、大豆 ^[33]	γ -EC、 γ -EV	雌性 BALB/c	降低结肠组织中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 和 IL-17 的表达, 增加 IL-10 的表达	150 mg/kg
玉米蛋白 ^[16]	-	雌性 BALB/c	降低结肠炎小鼠结肠组织中的 MPO 活性、TNF- α 和 IL-6 的含量	100 mg/kg
大豆蛋白 ^[7]	VPY	雌性 BALB/c	降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IFN- γ 的表达	100 mg/kg
卵转铁蛋白 ^[35]	IRW	雄性 SHR	降低大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 含量和 MPO 的活性	15 mg/kg
酪蛋白 ^[42]	GMP	雌性 C57BL/6	促进抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 的产生, 下调 IFN- γ	-
牛奶	QEPVL	雄性 BALB/c	增加 IL-4 和 IL-10 的表达, 减少 IFN- γ 的表达	200 mg/kg
酪蛋白 ^[11]				
小麦麸质 ^[32]	WGH	雄性 SD	抑制 MAPK 磷酸化	-
牛奶	VPP	ApoE	降低 IL-6、IL-1 β 及 NF- κ B 的表达	12.5 μ mol/(kg·d)
酪蛋白 ^[43]	IPP			6.0 μ mol/(kg·d)

球蛋白 E(IgE)的浓度,对小鼠结肠炎具有缓解效果^[19]。在小鼠结肠炎淋巴细胞的研究中,源自酪蛋

白的糖巨肽(Glycomacropeptide, GMP)具有促进抗炎细胞因子如 IL-4 和 IL-10 分泌的效果,同时

GMP 可下调由 T 细胞转移而引起的 IFN- γ 的分泌^[42]。从大豆中水解得到的活性多肽 VPY 可降低小鼠结肠炎症水平,其中 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-1 β 的分泌均得到有效缓解^[7]。大豆源 Lunasin 可抑制由气道炎症诱导的雌性 BALB/c 小鼠的炎症浸润、Th2 细胞因子的表达和杯状细胞的发生^[13]。此外, Lunasin 还可降低 Wistar 雄性大鼠 T 淋巴细胞活化标志物 CD69⁺ 和 CD25⁺ 的表达,减少膜液中 IL-12、TNF- β 的分泌,增加 IL-4、IL-10 的分泌,具有调节细胞免疫微环境的功能^[44]。

4 食源性抗炎活性肽的氨基酸组成

氨基酸组成、疏水性、C 末端和 N 末端的残基类型等都会影响肽的生物活性^[45]。通过分析抗炎活性肽序列发现,在肽链 N 端和 C 端带正电荷和疏水性氨基酸对其抗炎活性具有促进作用^[46]。目前发现的许多抗炎活性肽都含有带正电荷的氨基酸,如精氨酸(Arg)和赖氨酸(Lys)。在金枪鱼汁液^[47]和苜蓿蛋白^[48]中鉴定出了 PRRTMMNGGR、GPR,其 C 末端均含有 Arg,并且在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型中表现出抗炎活性。在大豆蛋白生物活性肽的研究中,5~10 ku 的活性组分可有效抑制 RAW264.7 中前列腺素 D₂ 和 NO 的产生,从中分离出的 5 个肽段(QQQQQG-GSQSQ、QEPQESQQ、QQQQG、GSQSQSQKG、PETMQQQQQ)中都富含谷氨酰胺(Gln)^[49]。此外,IQW 和 QEPVL 肽段中包含至少一个 Gln 残基^[11,35],因此推测 Gln 可能对其抗炎活性具有重要作用。疏水性氨基酸有助于抗炎活性的发挥,如 IPP、VPP^[34]、IRW、IQW^[35] 和 PLV^[36],其 N 端氨基酸均具有较高的疏水性。除 IPP 和 VPP 外,其它抗炎活性肽中的脯氨酸(Pro)存在比例较高,如 VPY^[7]、PAY^[18] 和 PLV^[36]。疏水性氨基酸的存在可增强肽与细胞膜之间的相互作用,有助于生物活性肽参与细胞内信号通路的调节,从而发挥抗炎功能^[50]。

5 食源性抗炎活性肽参与的信号调节通路

炎症相关的调节通路主要包括 NF- κ B、MAPK 等分子途径^[51]。NF- κ B 蛋白家族可调控炎症、氧化应激、免疫反应等细胞代谢过程。NF- κ B 的过度激活会引发机体自身的免疫反应、慢性炎

症以及恶性肿瘤等风险。炎症反应初期细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、iNOS、COX-2)的表达均都受 NF- κ B 的调控^[5]。NF- κ B 一般以二聚体方式在胞浆内存在,其中 p50/p65 是 NF- κ B 的主要存在形式。p50 和 p65 可自由地迁移到细胞核中并激活与炎症、生长控制、细胞黏附和凋亡有关的基因^[52]。p50 的同二聚体是转录抑制因子,而 p65/p50 的异二聚体是转录激活因子。核因子抑制蛋白(Inhibitor of NF- κ B, I κ B)可通过结合 p65 来抑制 NF- κ B。此外,NF- κ B 通路可通过 I κ B 丝氨酸磷酸化、I κ B 酪氨酸磷酸化方式被激活^[53]。MAPK 是生物体内重要的信号转导途径,广泛参与机体生长、分裂、分化、凋亡等生理过程。生长因子、细胞因子、外界刺激等因素均可激活 MAPK 信号转导通路进而调节细胞内代谢途径。MAPK 通路的基本组成是三级激酶模式,包括 MAPK 激酶激酶、MAPK 激酶和 MAPK,这 3 种激酶能依次激活和逐级磷酸化,共同调节细胞的生长、分化、应激、炎症反应等多种重要的细胞生理、病理过程^[54]。MAPK 家族成员包括 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 及细胞外调节蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK),其中 ERK 激酶能诱导 NF- κ B 活化。另外,与炎症相关的调节通路如干扰素基因刺激因子(Stimulator of interferon genes, STING),在外源病原菌入侵后可发挥炎症调节功能,其表达的上调或过度活化与免疫性疾病密切相关^[55]。

Liang 等^[5]从玉米蛋白水解物中提取的生物活性肽能有效抑制 EA.hy926 中 ROS 的产生,阻止 NF- κ B 信号通路激活并抑制 TNF- γ 的下调和 p65 磷酸化过程。Chakrabarti 等^[34]发现酪蛋白来源 IPP 或 VPP 可提升细胞内脂质积聚,促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和脂联素的上调。同时 IPP 和 VPP 可通过抑制 I κ B 磷酸化来抑制 NF- κ B 通路激活,发挥有效的抗炎作用。 γ -EC 和 γ -EV 可通过变构激活钙感受器触发细胞 JNK 和 I κ -B α 信号转导途径,进而调节 NF- κ B 和 MAPK 信号通路级联反应,对肠道细胞的炎症发挥调节作用^[43]。在分化成熟的脂肪细胞中, γ -EV 同样介导钙敏感蛋白的激活,抑制由 TNF- α 引发的脂肪细胞炎症 MCP-1 和 IL-8 细胞因子的分泌,同时提

升脂联素水平,对脂肪细胞炎症发挥调节作用^[56]。炎症刺激因子 LPS 是细胞膜受体 CD14 和 TLR-4 激活剂,具有活化 NF- κ B 诱导炎症的作用。乳清蛋白生物活性肽能够抑制 LPS 引起的细胞中 TNF- α 、IL-8 分泌,然而对 TNF- α 和 IL-1 β 诱导的 IL-8 分泌无显著影响。在调控通路方面,乳清蛋白生物活性肽虽不能下调 TLR4 受体的表达,但可能通过抑制 LPS 与 TLR4 受体的结合进而阻断 NF- κ B 通路,发挥缓解炎症的作用^[30]。此外,从小麦麸质水解物中分离出的 pEL 参与了 I κ B α 降解和 MAPK 磷酸化过程,进而缓解由 LPS 刺激引起的 RAW264.7 中 NO、TNF- α 和 IL-6 的产生^[32]。综合以上研究发现,食源性抗炎活性肽主要通过参与 NF- κ B 和 MAPK 途径介导细胞炎症过程,其主要的抗炎过程可见图 1。

6 结语

随着对生物活性肽研究的不断深入,抗炎生物活性肽也越来越得到关注。抗炎活性肽可通过介导炎症通路受体蛋白参与细胞因子的分泌及炎症介质的合成,进而发挥重要的生理调节功能。在细胞模型中,抗炎肽可缓解由外源刺激引起的免疫细胞、上皮细胞促炎因子的释放,提升细胞活力。在动物模型中,抗炎肽具有缓解结肠炎、免疫系统功能等作用。作为潜在的抗炎活性物质,目前对生物活性肽的炎症机制研究主要集中于 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路的调节,深入挖掘抗炎肽的结构与抗炎通路蛋白的相互作用,可为炎症预防提供新的思路。在慢性疾病的预防方面,抗炎活性肽的动物模型与人体内的生理调节功能还有较大的差距,进一步展开生物活性肽的体内代谢及疾病模型研究,是抗炎活性肽开发的重要方向。

参 考 文 献

- [1] 王慧芳. 乳杆菌 S-层蛋白的肠道免疫调节功能及作用机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2020.
WANG H F. Study on intestinal immune regulation function and mechanism of *Lactobacillus* surface-layer proteins[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2020.
- [2] 刘辉, 姚咏明. 细胞内炎症信号通路交汇作用研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(8): 1607-

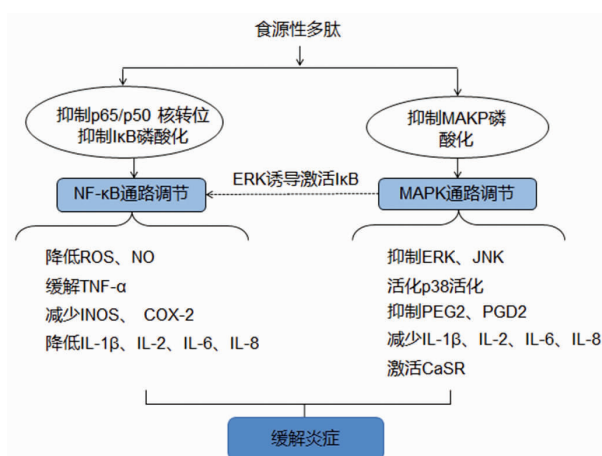


图 1 食源性生物活性肽的炎症调节机制

Fig.1 Anti-inflammatory mechanism of dietary bioactive peptides

1613.

LIU H, YAO Y M. Advances in cross-talk of cellular signalling pathways associated with inflammatory response[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2005, 21(8): 1607-1613.

- [3] 安健. 细胞因子与鸡球虫免疫[M]. 北京: 中国农业出版社, 2014: 23-29.
AN J. Cytokines and coccidiosis immunity[M]. Beijing: China Agricultural Publishing House, 2014: 23-29.
- [4] WANG B, GONG X, WAN J Y, et al. Resolvin D1 protects mice from LPS-induced acute lung injury[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2011, 24(4): 434-441.
- [5] LIANG Q F, CHALAMAIAH M, LIAO W, et al. Zein hydrolysate and its peptides exert anti-inflammatory activity on endothelial cells by preventing TNF- α induced NF- κ B activation[J]. Journal of Functional Food, 2020, 64: 103598.
- [6] ROUBILLE C, MARTEL PELLETIER J, DAVY J. Cardiovascular adverse effects of anti-inflammatory drugs[J]. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2013, 12(1): 55-67.
- [7] KOVACS NOLAN J, ZHANG H, IBUKI M, et al. The PepT1-transportable soy tripeptide VPY reduces intestinal inflammation[J]. Biochimica et Biophysica Acta-general Subjects, 2012, 1820(11): 1753-1763.
- [8] 姬中伟. 小米醇溶蛋白肽的制备及其抗氧化与抗炎活性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2020.

- JI Z W. Study on the preparation of foxtail millet prolamins peptide and its antioxidant and anti-inflammatory activities[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2020.
- [9] HARRISON D A. The Jak/STAT pathway[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2012, 4(3): 829-841.
- [10] HADDAD J J. The role of inflammatory cytokines and NF- κ B/MAPK signaling pathways in the evolution of familial mediterranean fever: Current clinical perspectives and potential therapeutic approaches [J]. Cellular Immunology, 2009, 260(1): 6-13.
- [11] ZHOU J H, MA L L, XU H H, et al. Immunomodulating effects of casein-derived peptides QEPVL and QEPV on lymphocytes *in vitro* and *in vivo*[J]. Food & Function, 2014, 5(9): 2061-2069.
- [12] MA Y, LIU J, SHI H M, et al. Isolation and characterization of anti-inflammatory peptides derived from whey protein [J]. Journal of Dairy Science, 2016, 99(9): 6902-6912.
- [13] HAO Y Q, FAN X, GUO H M, et al. Overexpression of the bioactive lunasin peptide in soybean and evaluation of its anti-inflammatory and anti-cancer activities *in vitro*[J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2020, 129(4): 395-404.
- [14] 殷欣, 包华燕, 梁丽. 营养活性物质的蛋白类载体研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(10): 17-23.
- YIN X, BAO Y H, LIANG L. Research progress on protein based-carriers for nutraceuticals[J]. Journal of Food Safety and Quality Inspection, 2020, 11(10): 17-23.
- [15] DIA V P, WANG W, OH V L, et al. Isolation, purification and characterisation of lunasin from defatted soybean flour and *in vitro* evaluation of its anti-inflammatory activity[J]. Food Chemistry, 2009, 114(1): 108-115.
- [16] 梁秋芳. 玉米多肽制备技术及其抗氧化和抗炎活性的研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2018.
- LIANG Q F. The study of corn peptide preparation technology and its antioxidant and anti-inflammatory activities[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2018.
- [17] 马斌, 张琪, 付星, 等. 卵转铁蛋白生物活性肽功能研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(22): 372-378.
- MA B, ZHANG Q, FU X, et al. Functionality of bioactive peptides derived from ovotransferrin [J]. Food Industry Science and Technology, 2020, 41(22): 372-378.
- [18] AHN C B, CHO Y S, JE J Y, et al. Purification and anti-inflammatory action of tripeptide from salmon pectoral fin byproduct protein hydrolysate[J]. Food Chemistry, 2015, 168: 151-156.
- [19] QIAN B J, ZHAO X, YANG Y, et al. Antioxidant and anti-inflammatory peptide fraction from oyster soft tissue by enzymatic hydrolysis[J]. Food Science & Nutrition, 2020, 8(7): 3947-3956.
- [20] YANG J Y, SUN-WATERHOUSE D, XIAO Y, et al. Osteoarthritis-alleviating effects in papain-induced model rats of chicken cartilage hydrolysate and its peptide fractions[J]. International Journal of Food Science & Technology, 2019, 54(9): 2711-2717.
- [21] CHEN Y H, ZHANG H, MATS L L, et al. Anti-inflammatory effect and cellular uptake mechanism of peptides from common bean milk and yogurts in Caco-2 Mono- and Caco-2/EA.hy926 co-culture models[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(30): 8370-8381.
- [22] 陈丽娜, 温宇旗, 韩国庆, 等. 生物活性肽制备工艺的研究进展[J]. 农产品加工, 2018, 9(17): 57-62.
- CHEN L N, WEN Y Q, HAN G Q, et al. The research progress of preparation of bioactive peptide [J]. Agricultural Products Processing, 2018, 9(17): 57-62.
- [23] 于笛, 周伟, 马萍, 等. 双酶分段水解制备燕麦麸蛋白肽工艺优化及抗炎活性研究[J]. 中国食品添加剂, 2018(8): 157-165.
- YU D, ZHOU W, MA P, et al. Optimization of oat bran peptide and anti-inflammatory activity prepared by dual enzyme segment hydrolysis[J]. China Food Additive, 2018(8): 157-165.
- [24] 袁强, 殷实, 张磊. 菜籽抗炎肽的分离纯化及其表征研究 [C]/中国食品科学技术学会第十四届年会暨第九届中美食品业高层论坛论文集, 无锡: 中国食品科学技术学会, 2017: 46-47.
- YUAN Q, YIN S, ZHANG L. Separation, purification and characterization of anti-inflammatory peptides from rapeseed [C]/Food Summit in China 2017 & 14th Annual Meeting of CIFST, Wuxi: Chinese Institute of Food Science and Technology, 2017:

- 46-47.
- [25] 姚小飞, 叶璐, 赵世敏. 枯草芽孢杆菌的选育及其发酵豆粕的工艺条件研究[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(16): 8476-8478.
- YAO X F, YE L, ZHAO S M. Study on the breeding of bacillus subtilis and its fermentation process on soybean meal[J]. Anhui Agricultural Sciences, 2010, 38(16): 8476-8478.
- [26] 蔡佳. 黑曲霉固态发酵玉米黄粉制备玉米肽[D]. 济南: 山东轻工业学院, 2012.
- CAI J. Preparation of corn peptide from corn gluten meal by *Aspergillus niger* solid-state fermentation[D]. Jinan: Shandong Institute of Light Industry, 2012.
- [27] 卫琳. 固态发酵豆粕制备大豆肽的研究[D]. 济南: 山东轻工业学院, 2009.
- WEI L. Study on the preparation of soybean peptides with defatted soy meal by solid fermentation[D]. Jinan: Shandong Institute of Light Industry, 2009.
- [28] AGUILAR-TOALÁ J E, SANTIAGO-LÓPEZ L, PERES C M, et al. Assessment of multifunctional activity of bioactive peptides derived from fermented milk by specific *Lactobacillus plantarum* strains[J]. Journal of Dairy Science, 2017, 100(1): 65-75.
- [29] 陈宇欢. 普通菜豆酸奶和酸奶中小肽及多酚对炎症的改善作用及其机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- CHEN Y H. Ameliorative effect of small peptides and phenolics from common bean (*Phaseolus vulga* L.) milk and yogurt on inflammation and the underlying mechanisms[D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.
- [30] ISKANDAR M M, DAULETBAEV N, KUBOW S, et al. Whey protein hydrolysates decrease IL-8 secretion in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated respiratory epithelial cells by affecting LPS binding to Toll-like receptor 4[J]. British Journal of Nutrition, 2013, 110(1): 58-68.
- [31] 赵磊, 张雅莉, 张晓蕾, 等. 鹿茸蛋白水解肽的抗炎及肠吸收机制[J]. 中国食品学报, 2018, 18(10): 45-51.
- ZHAO L, ZHANG Y L, ZHANG X L, et al. Anti-inflammatory and intestinal absorption mechanism of velvet antler proteolytic peptide[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2018, 18(10): 45-51.
- [32] SUZUKI Y, ASANO M, SATO K, et al. Wheat gluten hydrolysate alters the progress of hepatic pathology induced by prolonged carbon tetrachloride administration in rat[J]. Biomedical Research-India, 2011, 22(4): 342-350.
- [33] ZHANG H, KOVACS-NOLAN J, KODERA T, et al. γ -Glutamyl cysteine and γ -glutamyl valine inhibit TNF- α signaling in intestinal epithelial cells and reduce inflammation in a mouse model of colitis via allosteric activation of the calcium-sensing receptor[J]. Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2015, 1852(5): 792-804.
- [34] CHAKRABARTI S, WU J, KANZAKI M. Milk-derived tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro) promote adipocyte differentiation and inhibit inflammation in 3T3-F442A cells [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e117492.
- [35] JIAO H L, ZHANG Q, LIN Y B, et al. The ovotransferrin-derived peptide IRW attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses[J]. Biomed Research International, 2019, 2019: 1-7.
- [36] KWAK S, KIM C, CHOI M, et al. The soy peptide Phe-Leu-Val reduces TNF- α -induced inflammatory response and insulin resistance in adipocytes [J]. Journal of Medicinal Food, 2016, 19(7): 678-685.
- [37] CHENG M L, WANG H C, HSU K C, et al. Anti-inflammatory peptides from enzymatic hydrolysates of tuna cooking juice[J]. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26(6): 770-781.
- [38] SUTTISUWAN R, PHUNPRUCH S, SAISAVOEY T, et al. Isolation and characterization of anti-inflammatory peptides derived from trypsin hydrolysis of microalgae protein (*Synechococcus* sp. VDW)[J]. Food Biotechnology, 2019, 33(4): 303-324.
- [39] MAJUMDER K, CHAKRABARTI S, DAVIDGE S T, et al. Structure and activity study of egg protein ovotransferrin derived peptides (IRW and IQW) on endothelial inflammatory response and oxidative stress[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(9): 2120-2129.
- [40] SUN S L, ZHANG H, SHAN K, et al. Effect of different cereal peptides on the development of type 1 diabetes is associated with their anti-inflammatory ability: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2019, 63(11): 1800987.

- [41] 关丽华, 龚玉芳, 张弘, 等. 结肠康对恶唑酮诱导小鼠溃疡性结肠炎 MPO、NO、iNOS 的影响[J]. 中成药, 2013, 35(4): 669-673.
- GUAN L H, GONG Y F, ZHANG H, et al. Effect of Jiechangkang on MPO, NO and iNOS of colitis mice induced by oxazolone[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2013, 35(4): 669-673.
- [42] ORTEGA-GONZALEZ M, CAPITAN-CANADAS F, REQUENA P, et al. Validation of bovine glycomacropeptide as an intestinal anti-inflammatory nutraceutical in the lymphocyte-transfer model of colitis[J]. British Journal of Nutrition, 2014, 111(7): 1202-1212.
- [43] NAKAMURA T, HIROTA T, MIZUSHIMA K, et al. Milk-derived peptides, Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro, attenuate atherosclerosis development in apolipoprotein E-deficient mice: A preliminary study[J]. Journal of Medicinal Food, 2013, 16(5): 396-403.
- [44] 向艳丽, 石思蓉, 覃晓莉, 等. 大豆多肽 Lunasin 对类风湿关节炎大鼠 T 细胞免疫指标的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(1): 13-15.
- XIANG Y L, SHI S R, QIN X L, et al. Effects of soybean peptide lunasin on T cell immune indexes in rats with rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2018, 34(1): 13-15.
- [45] GUHA S, MAJUMDER K. Structural-features of food-derived bioactive peptides with anti-inflammatory activity: A brief review[J]. Journal of Food Biochemistry, 2019, 43(1): e12531.
- [46] 张士坤. 电荷对抗菌肽与生物膜相互作用的影响[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2017.
- ZHANG S K. Effect of charge on the interaction between antimicrobial peptides and biofilms[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences of Chinese people's Liberation Army, 2017.
- [47] CHENG M L, WANG H C, HSU K C, et al. Anti-inflammatory peptides from enzymatic hydrolysates of tuna cooking juice[J]. Food and Agricultural Immunology, 2015, 42(5): 647-652.
- [48] MONTOYA-RODRIGUEZ A, DE MEJIA E G, DIA V P, et al. Extrusion improved the anti-inflammatory effect of amaranth (*Amaranthus hypochondriacus*) hydrolysates in LPS-induced human THP-1 macrophage-like and mouse RAW264.7 macrophages by preventing activation of NF-kappa B signaling[J]. Molecular Nutrition and Food Research, 2014, 58(5): 1028-1041.
- [49] GONZÁLEZ-MONTOYA M, HERNÁNDEZ-LEDESMAN B, SILVÁN J M, et al. Peptides derived from *in vitro* gastrointestinal digestion of germinated soybean proteins inhibit human colon cancer cells proliferation and inflammation [J]. Food Chemistry, 2018, 242: 75-82.
- [50] 唐文婷. 基于肽-膜相互作用的模拟细胞膜法筛选抗菌肽的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2014.
- TANG W T. Research of screening for antimicrobial peptides by mimic cell membrane based on peptide-membrane interaction[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2014.
- [51] SHIMAMURA H, TERADA Y, OKADO T, et al. The PI3-kinase-akt pathway promotes mesangial cell survival and inhibits apoptosis *in vitro* via NF-kB and bad[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2003, 14(6): 1427-1434.
- [52] 赵运旺. NF-kB 信号通路研究进展[J]. 甘肃科技, 2016, 32(21): 117-123.
- ZHAO Y W. Research progress of NF-kB signaling pathway[J]. Gansu Science and Technology, 2016, 32(21): 117-123.
- [53] 李玉洁, 杨庆, 翁小刚, 等. 动脉粥样硬化炎症信号转导通路研究进展[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(7): 857-860.
- LI Y J, YANG Q, WENG X G, et al. Research progress of inflammatory signal transduction pathway in atherosclerosis[J]. Chinese Pharmacology Bulletin, 2009, 25(7): 857-860.
- [54] LI T, GAO D, DU M, et al. Casein glycomacropeptide hydrolysates inhibit PGE₂ production and COX2 expression in LPS-stimulated RAW264.7 macrophage cells via Akt mediated NF-kB and MAPK pathways[J]. Food and Function, 2018, 9: 2524-2532.
- [55] 胡娟秀, 李承彬. STING 与炎症性疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(17): 3394-3398.
- HU J X, LI C B. Research progress of sting in inflammatory diseases[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(17): 3394-3398.
- [56] XING L J, HUA Z, MAJUMDER K, et al. Glutamylvaline prevents low-grade chronic inflammation

via activation of calcium-sensing receptor pathway in 3T3-L1 mouse adipocytes[J]. *Journal of Agricultural*

and Food Chemistry, 2019, 67(30): 8361-8369.

Research Progress on Food Derived Anti-inflammatory Peptides

Fu Lijuan, Xing Lujuan, Zhang Wangang*

(*National Center of Meat Quality and Safety Control, College of Food Science Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095*)

Abstract Bioactive peptide which is produced by protein degradation has certain physiological regulation function, and its biological function is reflected in antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory, antihypertensive, immune regulation and others. In specially, Anti-inflammatory peptides can participate in the body's inflammatory response by regulating the secretion of cytokines and the synthesis of inflammatory mediator, which would play the physiologically regulatory function. Chronic inflammation is directly related to cardiovascular disease, diabetes and other metabolic diseases. Compared with anti-inflammatory drugs, food derived anti-inflammatory peptides have the characteristics of safety without side effects, which can provide a new strategy for the prevention of inflammation. Therefore, this review focused on the extraction, inflammatory regulation and signal pathways of food derived anti-inflammatory peptides. Hopefully, this review could supply the theory support on the scientific research and the product development of food derived anti-inflammatory peptides.

Keywords anti-inflammation; bioactive peptides; food protein; inflammatory response; regulated pathways