乳源生物活性肽通过肠道健康调控介导的生物学功能研究进展

向雪琴[1]，韩望[2]，武俊瑞[1]，徐菁雯[1]，周津羽[1]，滕政蓉[1]，杨寒[2]，张孟夏[2]，母智深[2*]，乌日娜[1*]
（1.沈阳农业大学食品学院，辽宁省食品发酵技术工程研究中心，沈阳市微生物发酵技术创新重点实验室，辽宁 沈阳 110866）（2.内蒙古自治区乳品营养健康与安全企业重点实验室，内蒙古蒙牛乳业（集团）股份有限公司，内蒙古呼和浩特 011500）

摘要：乳源生物活性肽是乳蛋白经酶解或发酵处理后产生的具有特殊生理功能的小分子肽段。因其高生物利用度及多样的生物学活性，其在促进人体健康方面展现出巨大潜力。本文综述了乳源生物活性肽的核心生物学功能，并重点聚焦于其调控肠道健康的作用机制。乳源生物活性肽被肠道高效吸收后，一方面直接作用于肠道微环境：通过抑制病原菌、促进有益菌增殖以调节菌群平衡，并通过促进紧密连接蛋白表达和维护黏膜完整性来增强肠道物理屏障。另一方面，通过精细调控细胞内关键信号通路以增强抗氧化防御，从而在细胞与分子层面整合发挥抗炎、抗氧化及免疫调节效应。这些多层次的机制共同构成了乳源生物活性肽以肠道为枢纽、影响全身健康的网络化作用基础，并对乳源生物活性肽研究和应用前景进行了总结和展望，以期为阐明乳源生物活性肽促进人体健康的作用机制及乳源生物活性肽相关产品的深度开发提供参考。

关键词：乳源生物活性肽；生物学功能；肠道健康；作用机制

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2027.2.1547

Research Advances in Biological Functions Mediated by Milk-Derived Bioactive Peptides through the Regulation of Intestinal Health

XIANG Xueqin[1], HAN Wang[2], WU Junrui[1], XU Jingwen[1], ZHOU Jinyu[1], TENG Zhengrong[1], YANG Han[2], ZHANG Mengxia[2], MU Zhishen[2*], WU Rina[1*]
(1.College of Food Science, Shenyang Agricultural University, Liaoning Food Fermentation Technology Engineering Research Centre, Shenyang Key Laboratory of Microbial Fermentation Technology Innovation, Shenyang 110866, China)
(2.Inner Mongolia Autonomous Region Key Laboratory of Dairy Nutrition, Health and Safety, Inner Mongolia Mengniu Dairy Industry (Group) Co. Ltd., Hohhot 011500, China)

Abstract: Milk-derived bioactive peptides are small peptide fragments generated from milk proteins through enzymatic hydrolysis or fermentation, possessing specific physiological functions. Due to their high bioavailability and diverse biological activities, they exhibit great potential in promoting human health. This review summarizes the core biological functions of milk-derived bioactive peptides, with a primary focus on their mechanisms of action in modulating intestinal health. After being efficiently absorbed by the intestine via specific transport pathways, milk-derived bioactive peptides directly influence the gut microenvironment. On one hand, they regulate microbial balance by inhibiting pathogens and promoting the proliferation of beneficial bacteria, while also enhancing the intestinal physical barrier by upregulating the expression of tight junction proteins and maintaining mucosal integrity. On the other hand, they exert anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects at the cellular and molecular levels by precisely modulating key intracellular signaling pathways and strengthening antioxidant defenses. These multi-layered mechanisms collectively form a network through which milk-derived bioactive peptides influence

收稿日期：2025-10-31；修回日期：2026-01-15；接受日期：2026-01-27

基金项目：国家自然科学基金面上项目（32172279）；辽宁省科学技术计划项目（2024JH2/101900005）；辽宁省“兴辽英才计划”项目（XLYC2213026；XLYC2402005）；蒙牛全球研发创新中心乳品科学研究院“征集全球最强大脑”项目（202412056000038999）；沈阳农业大学引进人才（高层次）科研启动费项目（2023YJRC002）；沈阳市科技创新平台项目（21-103-0-14；21-104-0-28）

作者简介：向雪琴（2002-），女，硕士研究生，研究方向为食品生物技术，E-mail：2395845205@qq.com

通讯作者：乌日娜（1979-），女，博士，教授，研究方向：食品生物技术，E-mail：wrn6956@163.com；共同通讯作者：母智深（1968-），男，博士，教授，研究方向：乳制品加工，E-mail：Science20170101@163.com

systemic health with the gut as a central hub. Finally, this review provides a summary and outlook on the research and application prospects of milk-derived bioactive peptides, aiming to offer insights for elucidating their health-promoting mechanisms and supporting the advanced development of milk-derived bioactive peptides-related products.

Key words: milk derived bioactive peptide; biological function; intestinal health; mechanism of action

乳蛋白是乳源生物活性肽的主要来源，乳蛋白含有人体所需的全部必需氨基酸，且氨基酸组成与人体组成模式接近，消化吸收率高，可高效为人体提供构建和修复组织的物质助力生长发育。乳源生物活性肽是一类具有一定生物活性的功能性短肽。乳源生物活性肽一般是从乳蛋白中提取而来[1]，种类丰富，是由数量大于二的氨基酸残基组成的具有特定序列的小肽段，其活性功能主要由肽段的氨基酸构成、序列和结构等因素决定，因其分子较小，更易被人体消化吸收进入各个代谢循环当中，具有更高的生物利用率，受到广泛关注。乳生物活性肽的产生途径较多，主要可通过酶的水解、微生物发酵等作用产生，目前随着生物合成技术的不断成熟，生物合成法也成为制备生物活性肽的重要手段。

近年来随着生物酶解技术和发酵工艺的进步，乳源生物活性肽的定向制备技术逐渐成熟，其丰富的功能特性以及与肠道健康的关联愈发清晰。乳源生物活性肽不仅具有高生物利用度，具有多重生理功能，涵盖抗氧化、降血压、抗炎、抗癌、降血糖、降血脂、抗菌、抗疲劳、免疫调节等多个方面[2]，对维持和恢复机体健康起着关键作用，还可通过调节肠道微环境改善宿主健康，其作用机制涉及微生物代谢互作、分子信号通路等多层面。然而，当前研究仍存在一些局限性：多数研究侧重于单一功能或孤立的作用机制，对乳源生物活性肽通过多层次、多途径整合调控系统性健康的阐释仍显不足，基于此，本文旨在系统综述近年来乳源生物活性肽的研究进展，不仅总结其核心生物功能，更着重聚焦并整合阐述其通过肠道健康调控发挥系统性作用的多维机制，以期为乳源生物活性肽的深入研究和在食品方面的应用提供理论依据。

1 乳源生物活性肽

1.1 乳源生物活性肽种类及来源

生物活性肽广泛存在于天然蛋白水解物中，其中乳蛋白因其丰富的营养价值和易酶解特性，成为生物活性肽的重要来源。乳源生物活性肽种类依据其功能划分，主要包括抗氧化肽、抗菌肽、血管紧张素转化酶抑制肽（Angiotensin-converting Enzyme Inhibitory Peptide，ACEIP）、免疫调节肽、抗疲劳肽、降血糖肽等。牛乳作为乳源生物活性肽研究最深入的乳源，其酪蛋白占比高达总乳蛋白的 80%，是生物活性肽的重要前体蛋白，主要包括*α*-酪蛋白、*β*-酪蛋白、*κ*-酪蛋白等。天然乳清蛋白不具有活性，经水解酶的作用会释放生物活性肽，从而具有生物活性。Baez 等[3]对*α*-乳清蛋白碱性蛋白酶水解产物中生物可及肽进行鉴定、序列分析后发现经碱性蛋白酶处理后*α*-乳清蛋白的抗氧化活性显著升高。值得强调的是，乳源生物活性肽功能共同指向了肠道微稳态的维护。例如，源自*β*-酪蛋白的*β*-酪啡肽，其阿片样活性不仅直接影响胃肠动力与分泌[4]，更可通过肠道神经系统参与脑肠轴调节。Daniel[5]等通过研究酪啡肽对大鼠胃肠运动的影响验证了其中的相互作用。

1.2 不同乳源生物活性肽差异特征

乳源生物活性肽的多样性根植于物种进化与生理需求的差异，这直接决定了不同哺乳动物乳汁中蛋白质组成与结构的区别，进而影响了衍生生物活性肽的种类、丰度及功能强度，主要乳源的蛋白质组成及其代表活性肽如表 1 所示。常见哺乳动物的乳清中的营养成分非常相似[6]，但酪蛋白结构和乳清蛋白中各成分比例有差异。牛乳作为研究最深入的模型，其蛋白组成均衡，是各类活性肽的经典来源。山羊乳的蛋白质组成与牛乳总体相近[7]，但其*α*s1-酪蛋白含量显著较低，而*α*-乳白蛋白含量较高，这可能影响其肽的释放模式和致敏性。骆驼乳则呈现出极端特征，其*β*-酪蛋白占比极高，且缺乏常见的*β*-乳球蛋白[8]，这种独特的构成使其成为低致敏性肽的来源。马乳和驴乳在组成上被认为更接近人乳，其特点是酪蛋白与乳清蛋白的比例较低，乳清蛋白含量相对丰富[9]。绵羊乳则以极高的营养密度和酪蛋白含量著称，这使其单位体积内潜藏的功能肽“储量”更为丰富[10]。这些结构性差异意味着，在相同的酶解或发酵条件下，不同乳源会释放出截然不同的肽段混合物。

不同乳源释放的活性肽不仅在种类上不同，其生物活性的强度和侧重点也存在系统性差异，这为针对特定健

康需求的原料选择提供了科学依据。在抗氧化活性上，牛乳酪蛋白水解物、羊乳发酵后的肽 vginywlahk[11]以及骆驼乳发酵后释放的肽均有抗氧化活性[12]，但骆驼乳源抗氧化肽或因独特氨基酸组成结构，抗氧化能力相对较强。从降血压活性来看，牛乳酪蛋白、羊乳（如植物乳杆菌发酵羊乳）、骆驼乳（发酵骆驼乳）中都存在 ACEIP，但与牛乳相比，相同条件下骆驼乳具有更强的酪蛋白降解反应以及可以产生更多的 ACEIP[13]。在抗菌活性上，牛乳的乳铁蛋白肽、羊乳中的小肽[14]抗菌谱和活性均有差异。对于免疫调节活性方面，牛乳、羊乳和骆驼乳中的免疫调节肽的调节机制与效果受到肽的氨基酸序列、空间结构以及与免疫细胞表面受体结合能力的影响，通过细胞实验发现不同乳源的免疫调节肽在促进免疫细胞增殖和细胞因子分泌方面表现出不同的特点[15]。这种“乳源-功能”的关联性至关重要，它意味着我们可以根据特定的肠道健康需求（如需要强效抗菌、侧重免疫调节或追求低致敏性）来精准选择乳源原料。

表 1 主要乳源的蛋白质组成及其代表性活性肽

Table 1 The protein composition of the main milk source and its representative active peptides

乳源	主要蛋白质组成特征	潜在健康功能指向	肽名称	参考文献
牛乳	蛋白组成均衡，含β-乳球蛋白等主要过敏原。	免疫调节	LF-MQL	[16]
		降血压	IPP、VPP	[17]
		抗氧化	DGGY	[18]
		抗菌	L F cinB-W	[19]
		降血糖	VLPV、IPT、PPL、PPQ、APL、PPT、APF、PPF、HPI、APS	[20]
羊乳	αs1-酪蛋白含量低，α-乳白蛋白含量高，β-乳球蛋白含量低	抗氧化肽	YQEPVLGPVRGPFPIIV	[21]
		降血压	VLPVPQKVVPQ、TQTPVVVPPFLQPEIMGVPKVKE	[22]
		抗糖尿病	INNQFLPYPY	[23]
绵羊乳	蛋白质与脂肪总含量高，酪蛋白含量高	降血压	LFRQFY	[10]
马乳	组成接近人乳，乳糖高，蛋白、脂肪低，富含多不饱和脂肪酸	降血压、抗氧化	VP、AF	[24]
驴乳	组成最接近人乳之一，乳清蛋白比例高含丰富乳铁蛋白	降血压	-	[25]
骆驼乳	β-酪蛋白占比极高，缺乏β-乳球蛋白，富含不饱和脂肪酸	抗氧化	TLTDLENLHL	[26]
		抗菌	cLF36	[27]
		降血压	PAGNFLP，FCCLGPVPP，PAGNFLMNGLMHR	[28]
水牛乳	高蛋白、富含多种功能性组分（A2 型β-酪蛋白、高含量免疫球蛋白和乳铁蛋白）	抗菌	LDQXVLCEK、TPEVDDEALE	[29]
		抗炎	DQPFFHYN、YSPFSSFPR	[30]
		免疫调节	LGEYGFQNALIVR	[31]

注：-表示文献中未说明。

2 乳源生物活性肽的核心生物学功能

乳源生物活性肽的主要生物学功能分类如表 2 所示。乳源抗氧化肽可通过直接清除自由基、抑制活性氧生成或上调内源性抗氧化防御体系等多种途径发挥作用[32]，减轻肠道内的氧化应激损伤。例如 Waili 等[33]发现马奶源肽 XMNDT 能提高超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase，SOD）活性清除自由基，并抑制 A549 肺癌细胞的增殖；β-酪蛋白水解肽 VLPVPQK 被证实可缓解过氧化氢诱导的细胞氧化损伤[34]，其核心生理意义在于保护肠道上皮细胞免受活性氧攻击，维持肠道屏障结构的完整性与功能。一旦肠道屏障因氧化应激而受损，将导致内毒素易位，引发全身性低度炎症，而乳源生物活性肽的抗氧化作用可有效阻断这一链条的起始环节。值得注意的是，肽

段的抗氧化能力与酶的切割方式及氨基酸组成密切相关，生物活性肽的抗氧化能力受到氨基酸分子特征的影响，Chen 等[35]研究发现 C 端含 Trp、Tyr 或 Cys 的三肽因氨基酸分子特征更易表现出高抗氧化活性。

抗菌活性方面，乳源抗菌肽多凭借电荷特性与疏水结构发挥抗菌作用，是传统抗生素的潜在替代物。其通过静电吸附结合细菌细胞膜并形成跨膜通道，或干扰细菌代谢（如抑制细胞壁合成）导致细菌死亡[36]。水牛酪蛋白源肽 BCp12 因高疏水矩和正电荷特性，通过调节金黄色葡萄球菌丙二酰化水平抑制其生长及生物膜形成[37,38]。乳源衍生肽 LDTDYKKY 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌同样具有抑制作用，减少炎症因子白细胞介素-1β（Interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素-6（Interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）的分泌[39]。该功能对于维持肠道菌群生态平衡至关重要，直接抑制潜在致病菌的同时，实现对菌群结构的调节且影响肠道代谢产物的谱系（如短链脂肪酸产量），进而影响全身健康。

乳源生物活性肽在降压、降糖和抗疲劳等方面的系统性功能，很大程度上是通过以肠道为起点的信号传导网络实现的。ACEIP 的降压机制主要通过抑制血管紧张素转化酶（Angiotensin Converting Enzyme，ACE）来实现。ACE 可催化血管紧张素 II 生成并灭活缓激肽，而乳源生物活性肽通过结合 ACE 活性位点降低其活性，减少血管收缩。瑞士乳杆菌发酵酸奶释放的活性肽及乳酸乳球菌发酵乳，均能通过抑制 ACE 活性降低自发性高血压大鼠血压，部分肽还可通过促进一氧化氮（Nitric Oxide，NO）介导的血管舒张发挥辅助降压作用，其降压效果部分归因于益生菌及其代谢产物对肠道菌群-免疫轴的综合调节，而非单一的 ACE 抑制[40-42]。

降糖与调节能量代谢功能的肠道中介机制更为显著。一方面，部分肽（如某些酪蛋白水解肽）能直接抑制小肠刷状缘上的二肽基肽酶-IV（Dipeptidyl Peptidase-4，DPP-IV）活性[43,44]，DPP-IV 是降解胰高血糖素样肽-1 等肠促胰岛素的关键酶，抑制其活性可延长 GLP-1 的半衰期，从而促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放。另一方面，乳源生物活性肽可通过调节肠道菌群，增加具有益代谢效应的短链脂肪酸（如丁酸、丙酸）的产量。这些短链脂肪酸不仅能作为结肠细胞的能量底物、增强肠道屏障，还能进入循环系统，作用于肝脏和肌肉等外周组织，改善胰岛素敏感性和能量利用效率[45]。此外乳源生物活性肽的抗疲劳活性也与能量代谢密切相关。乳源生物活性肽可能通过上述改善糖脂代谢的途径，优化能量供给，同时通过调节肠-脑轴影响中枢对疲劳的感知。例如，某些肽段可能通过影响肠道内神经递质前体的供应或降低炎症因子水平，间接调节脑内 5-羟色胺（5-Hydroxytryptamine，5-HT）等与疲劳感相关的神经递质动态平衡[46,47]。乳源生物活性肽的产生及作用机制如图 1 所示。

表 2 乳源生物活性肽生物学功能分类

Table 2 Types and functions of milk derived bioactive peptides

活性肽类型	序列/名称	作用机制	参考文献
抗氧化	GYF/RPW	跨上皮运输直接清除自由基	[48]
	VLPVPQK		[49]
抗菌肽	APKHKEMPFPKYP	与致病菌关键酶相互作用抑制其活性	[50]
	LRLKKYKVPQL		
	Ile-Lys-His-Gln-Gly-Leu-Pro-Gln-Glu-Val	-	[51]
免疫调节作用	Gln-Glu-Pro-Val(QEPV)	提高免疫细胞增值率	[52]
	BCCY-1	靶向抑制关键通路	[53]
降血压	YQKFPQYLQY	竞争性 ACE 抑制作用	[54]
	VLPVPQKAVPQ	-	[55]

注：-表示文献中未说明。

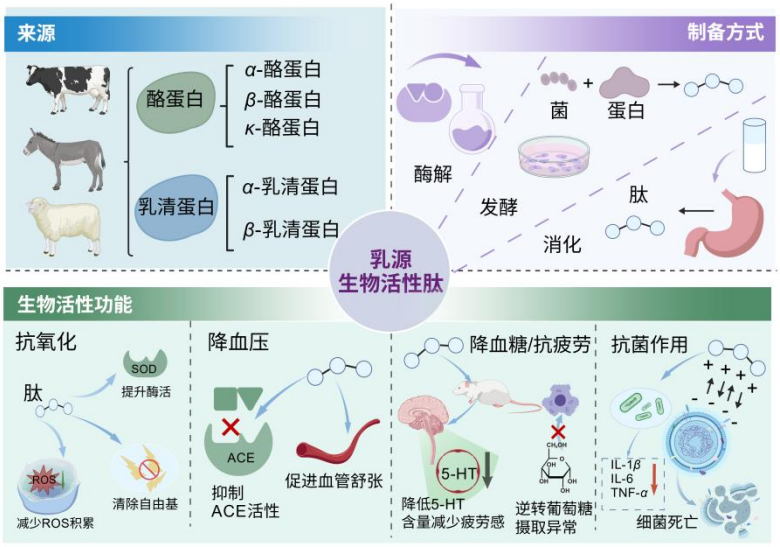

图 1 乳源生物活性肽的产生及作用

Fig.1 The generation and function of milk-derived bioactive peptides

3 乳源生物活性肽在肠道健康调控中的作用机制研究进展

肠道是人体消化和吸收的核心场所，同时也是最大的免疫器官。在肠道微生态的复杂体系中，肠道屏障宛如一道坚固的防线，守护着机体免受病原体、有害物质以及抗原性物质的侵害，其完整性对于维持人体健康意义重大[56]。乳源生物活性肽作为乳蛋白的水解产物，因分子量小、结构适配性高，可高效被肠道吸收，这是其发挥肠道调节作用的前提。乳源生物活性肽对肠道健康的调控是一个涵盖直接分子互作、细胞内信号通路的精细调控。

3.1 直接相互作用与基础稳态维护

3.1.1 肠道吸收途径

乳源生物活性肽的吸收主要依赖三种途径。其一是肽转运体 1（如 PepT1）介导的主动转运，通过肠道上皮细胞刷状缘膜上的肽转运体（如 PepT1）实现跨膜运输，该转运体对含 2-4 个氨基酸的小肽具有高度选择性[57]。其二是细胞旁路被动扩散，疏水性较强的肽可通过肠上皮细胞间隙被动吸收，高锦锦等[58]研究发现 Val-Leu-Pro-Val-Pro 等疏水性肽通过旁路途径被动扩散，渗透系数显著高于亲水性肽。其三是内存作用及特殊载体机制，部分含特殊修饰的乳源生物活性肽可被肠道上皮细胞通过囊泡包裹摄入，其作用主要依托于钙螯合特性，如酪蛋白肽利用钙离子与酪蛋白钙-羧基上的氨基氮原子和氧原子螯合，从而形成具有多孔微结构的螯合物，在 Caco-2 细胞模型中显著提升转运效率[59]。这种高效吸收特性使乳源生物活性肽能在肠道局部形成有效浓度，直接作用于肠道菌群、屏障及免疫细胞，成为调节肠道健康的理想活性物质。

3.1.2 调节肠道菌群平衡

肠道菌群作为肠道微生态的核心组成，其结构平衡是肠道健康的基础。乳源生物活性肽对肠道菌群稳态的维持通过“抑制病原菌-促进有益菌-优化菌群结构”的三重作用实现。

在抑制病原菌方面，乳源抗菌肽通过电荷作用与病原菌细胞膜结合，破坏膜完整性或干扰其代谢。牛乳酪蛋白源肽 Lactoferricin B 具有强大的抗菌活性[60]，通过正电荷与大肠杆菌细胞膜的负电荷磷脂结合，形成跨膜通道导致胞内物质泄。Tang 等[61]通过动物实验证实，饲料中添加牛乳铁蛋白降低了仔猪十二指肠、空肠和回肠中大肠杆菌的浓度（P<0.05），增加了十二指肠、空肠中乳酸菌和双歧杆菌的浓度。

在促进有益菌增殖方面，乳源生物活性肽可作为益生元为有益菌提供营养底物。乳源生物活性肽能够调节微生物群落的平衡从而为肠道屏障的稳定提供良好的微生物环境。Qi 等[62]发现乳清蛋白衍生肽 Pro-Glu-Trp 可通过降低有害细菌（如拟杆菌和脱硫弧菌属）的丰度，增加有益微生物（如乳杆菌属和瘤胃球菌属）的丰度，有效改善肠道微生物群的失调，并提高了短链脂肪酸的浓度。Bottari 等[63]研究表明，干酪经体外消化后产生的肽可促进大多数菌的生长。酪蛋白糖巨肽水解物的补充显著提升小鼠肠道内双歧杆菌（*Bifidobacterium*）和乳酸菌

（*Lactobacillus*）丰度，抑制链球菌等有害菌。有益菌可以通过产生短链脂肪酸等代谢产物，为肠道上皮细胞提供能量，促进紧密连接蛋白的表达，增强肠道屏障功能[52]。

此外乳源生物活性肽通过激活宿主抗氧化通路间接优化菌群环境。例如，酪蛋白糖巨肽经胃肠消化释放的寡肽（如 EINTVQVTS 和 KNQDKTEIPT）靶向结合 Keap1 蛋白的 Kelch 结构域，解除其对转录因子 Nrf2 的抑制，促使 Nrf2 入核并启动下游抗氧化酶的表达，降低肠道活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）积累，保护产丙酸菌免受氧化损伤，在 Caco-2 细胞模型中，该通路激活使抗氧化酶 mRNA 水平提升，降低肠道 ROS 积累，从而避免氧化应激对共生菌的损伤[64]。此外乳酸菌发酵乳中发现的双重功能肽 TTMPLW 可同时靶向 ACE 和 Keap1 蛋白，其 IC_{50}分别为 115.55 μmol·L^{-1}（ACE 抑制）和 2.57 mmol·L^{-1}（抗氧化），通过“一肽双靶”机制协同改善肠道微环境[65]。

3.1.3 维护肠道屏障完整性

肠道屏障由物理屏障、化学屏障和生物屏障构成，其中物理屏障的核心是肠道上皮细胞间的紧密连接结构乳源生物活性肽通过促进紧密连接蛋白表达、调节肠道免疫、促进肠道黏膜修复等多种途径，协同作用维持肠道屏障的完整性，为肠道健康提供了全方位、多层次的保护。

从细胞生物学角度出发，肠道上皮细胞间的紧密连接是肠道屏障的关键组成部分[66]。紧密连接蛋白如同细胞间的“铆钉”，它们相互交织，形成了一道致密的网络结构，有效阻止了肠道内细菌、病毒以及大分子物质的渗漏[67]。乳源生物活性肽能够显著促进肠道上皮细胞紧密连接蛋白的表达，当肠道上皮细胞暴露于乳源生物蛋白肽时，相关紧密连接蛋白如闭合蛋白（Occludin）和闭锁小带蛋白-1（Zonula Occludens 1，ZO-1）的基因表达水平显著上调，蛋白含量也随之增加，从而增强了细胞间的紧密连接，使得肠道屏障的物理防御功能得到强化。Yasumatsu 等[68]在使用 Caco-2 细胞作为体外人肠上皮模型中发现来自酪蛋白肽 NPWDQ 影响了 Caco-2 细胞 Occludin 基因的表达，增加了相关蛋白质的产生。

肠道黏膜的修复和再生能力也是维持肠道屏障完整性的重要因素[69]。在黏膜修复方面，乳源生物活性肽通过刺激肠道干细胞增殖加速损伤修复。*β*-casomorphin-7 是来自牛乳的一种具有阿片样活性的小肽，可通过神经途径和阿片样物质受体激活强烈刺激大鼠空肠中的粘蛋白分泌，保护肠屏障[70]。Vinderola 等[71]以乳杆菌 R389 发酵的上清喂养小鼠研究其对染肠道生理的影响，结果发现可通过改善感染部位的上皮和非特异性屏障强化机制以及肠道功能，提高钙调磷酸酶的表达，促进肠道免疫系统网络激活。

3.2 核心机制：对细胞内信号通路的精细调控

乳源生物活性肽其对于肠道健康更深刻的作用在于能够跨越细胞膜，激活或抑制细胞内关键信号转导通路，从而改变细胞的基因表达和功能状态，这是其发挥“智能”调节功能的核心。

3.2.1 调控炎症核心：NF-*κ*B 通路与肠-免疫轴的枢纽作用

核因子*κ*B（NF-*κ*B）通路是肠道炎症反应的中心枢纽，也是乳源生物活性肽连接肠道的核心分子桥梁。大量研究证实，乳源生物活性肽可通过抑制该通路发挥核心抗炎作用。其经典机制是乳源生物活性肽干预后，抑制蛋白 I*κ*B*α*的磷酸化与降解被阻止，从而阻断 NF-*κ*B 二聚体的核转位，最终抑制 TNF-*α*、IL-6 等促炎细胞因子的转录合成。例如，骆驼乳源生物活性肽（如 LL-8 和 RV-9）可通过此途径，阻断 I*κ*B*α*磷酸化，有效抑制 NF-*κ*B 核转位，从而使脂多糖诱导的巨噬细胞 TNF-*α*分泌恢复正常水平[72]。乳清蛋白肽干预可显著降低氧化应激损伤小鼠血清中促炎因子 IL-6 和 TNF-*α*水平，同时提升抗炎因子 IL-10 表达，该效应与抑制巨噬细胞 NF-*κ*B 活化直接相关[73]。这种对 NF-*κ*B 通路的抑制，直接影响了肠道免疫细胞的功能。Farahmandpour 等[74]研究发现，乳清蛋白肽（尤其是*α*-乳清蛋白）能通过抑制巨噬细胞中的 NF-*κ*B 信号通路，减少 IL-6、TNF-*α*的释放，同时增强抗氧化酶活性，从而缓解氧化应激对肠上皮紧密连接的破坏。这一机制不仅局限于固有免疫。更深入的研究发现，乳源生物活性肽可平衡整体免疫格局。例如，猪乳铁蛋白衍生肽 LFP-20 可调节与 Th1 活化相关的细胞因子分泌，促进 Th1/Th2 免疫反应平衡，这体现了乳源生物活性肽通过信号通路调控 T 细胞亚群分化，影响全身免疫应答格局的能力[75]。此外，发酵乳源生物活性肽能诱导人单核细胞产生关键的抗炎因子白细胞介素-10（Interleukin-10，IL-10）[76]，进一步巩固了免疫耐受环境。因此乳源生物活性肽通过靶向 NF-*κ*B 等通路，在肠道局部精准调控了“促抗炎-抑促炎”的双向细胞因子网络，其效应经由循环的免疫细胞和细胞因子构成了肠-免疫轴调控的分子基础。

3.2.2 激活抗氧化防御：Nrf2/ARE 信号通路

氧化应激是破坏肠道稳态的关键因素。乳源生物活性肽可通过激活核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）通路，系统性增强细胞的抗氧化防御能力。在静息状态，Nrf2 与其胞质锚定蛋白 Keap1 结合并被降解。当乳源生物活性肽介入时，可结合 Keap1，促使 Nrf2 解离、稳定并转运入核，进而启动血红素氧合酶-1、NAD(P)H 醌脱氢酶等 II 相解毒酶和抗氧化酶的转录，重建细胞的氧化还原平衡。

从传统发酵乳制品奶豆腐中鉴定的抗氧化肽 NQFLPYPYY 被证实能与 Keap1 蛋白稳定结合，其细胞抗氧化活性与 Nrf2 通路的激活密切相关[77]。更广泛地，源自牦牛乳清残留物的肽 T8 被证实能通过激活 Nrf2 信号通路，有效改善内皮细胞的氧化应激；而发酵牦牛乳来源的肽 LYLKPR 则能激活 Nrf2/Keap-1/HO-1 通路，提升超氧化物歧化酶活性，并协同抑制 NLRP3 炎症小体的激活，展现了“抗氧化-抗炎”的双重协同效应[78]。值得注意的是，酪蛋白源三肽 LLY 的研究表明，其不仅能清除自由基、抑制细胞内活性氧生成，还能显著上调 Caco-2 细胞中 Nrf2 的基因表达并促进其核转位，同时在动物模型中减轻乙醇诱导的肝氧化损伤和炎症基因表达[79]，体现了其良好的生物可利用性与系统效应。这些发现共同表明，乳源生物活性肽通过激活 Nrf2 通路发挥抗氧化作用是一个普遍且关键的机制。

这一通路的激活其意义远超单纯的细胞内抗氧化。首先它可保护肠道上皮及共生菌群免受活性氧损伤，维护了肠道生物屏障的稳定。更重要的是 Nrf2 通路的激活与全身代谢健康密切相关。例如乳源生物活性肽 VLPVPQK 通过刺激 Nrf2 介导的抗氧化防御系统并抑制 NFkB/p38 MAPK 信号传导的作用[80]，逆转了成纤维细胞中与衰老相关物质的活性。

3.2.3 多通路协同网络与系统性效应的整合

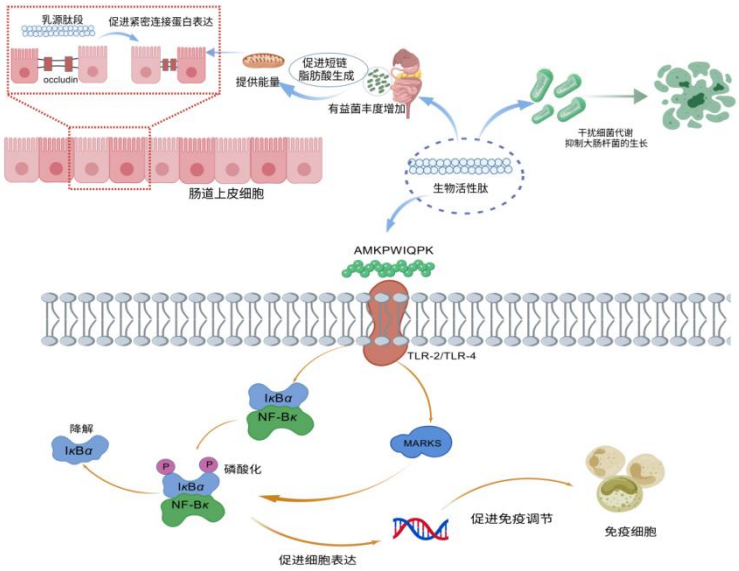

图 2 乳源生物活性肽调节肠道健康作用机制

Fig.2 Mechanisms of Milk-Derived Bioactive Peptides in Regulating Gut Health

乳源生物活性肽对肠道健康的调控绝非依赖于单一通路，除上述核心通路外，还通过 MAPK、AMPK、PI3K/Akt 等多条通路构成协同网络，共同支撑其广泛的系统性效应。

MAPK 通路家族是细胞应激、炎症和凋亡反应的重要调控者。乳清蛋白肽可通过抑制巨噬细胞中 p38 MAPK 的磷酸化，与 NF-κB 抑制协同发挥抗炎效应[74]。虚拟筛选获得的免疫调节肽 AMKPWIQPK，能特异性识别 TLR2/TLR4 并激活 MAPK/NF-κB 通路，显著上调磷酸化 IκBα的水平，导致 IκBα蛋白降解并释放亚基，促使其磷酸化并转入细胞核内，进而启动炎症因子转录，进一步放大免疫调节效应[81,82]。其作用机制如图 2 所示。

值得关注的是，MAPK 通路与 Nrf2 通路存在直接的上游调控关系。研究表明，MAPK15 能被氧化应激激活，进而通过磷酸化修饰稳定并促进 Nrf2 的核转位，这对于维持 Nrf2 的转录活性和下游抗氧化基因的表达至关重要[83]。这为乳源生物活性肽可能通过调节 MAPK 通路间接增强 Nrf2 介导的抗氧化防御提供了关键的分子连接点。

作为细胞能量代谢的感受器，AMPK 的激活可能改善肠道细胞的能量代谢稳态，为益生菌创造有利环境，并间接影响全身能量平衡。研究表明酪蛋白糖巨肽经胃肠消化释放的寡肽可通过通路缓解产丙酸菌氧化应激，从而

提升丙酸水平，在 Zhao[84]等的研究中发现上调肠道微生物群来源的丙酸水平可激活 AMPK 信号，从而恢复受损的线粒体生物生成和能量供应过程，恢复能量稳态，从而减少肝细胞活性氧产生和氧化应激损伤。这表明了 AMPK 的激活可被肠道菌群代谢物（如丙酸）上游调控，其下游效应又能改善全身能量代谢与氧化还原状态，从而构成了一个从“肠道菌群-代谢物-宿主能量通路”到“系统性能量稳态与氧化平衡”的完整正向反馈循环。

PI3K/Akt 通路与细胞存活、生长和代谢密切相关，其激活可能直接促进肠上皮细胞的修复与再生，加速屏障修复。α-乳清蛋白衍生肽 Asp-Gln-Trp(DQW)被证实能通过激活 IRS1/PI3K/Akt 通路，改善高脂饮食诱导的肠道屏障损伤[85]。这一作用与其调节肠道菌群、增加短链脂肪酸产生密切相关，表明 PI3K/Akt 通路可能是乳源生物活性肽将“菌群-代谢物”信号转化为“宿主屏障修复”效应的关键信号节点。

4 乳源生物活性肽未来发展趋势与展望

乳源生物活性肽因其天然来源和多样的生物活性（如抗菌、降血糖、免疫调节）而备受瞩目。尽管乳源生物活性肽在体外及动物模型中展现出调节肠道菌群、维护屏障功能和免疫稳态的巨大潜力，但当前研究仍存在明显局限，制约了其临床转化与应用。首先，现有证据体系存在“转化鸿沟”，绝大多数机制研究基于细胞或动物模型，其在复杂人体环境中的有效性、代谢动力学及长期安全性仍缺乏高质量临床证据支持。其次，应用基础研究尚不充分，具体活性肽的剂量-效应关系、个体遗传背景与肠道菌群特征对功能响应的调节、以及如何在胃肠道复杂环境中维持其结构稳定与靶向递送，均是亟待解决的关键科学问题。

当前研究应着力于克服其应用瓶颈：一方面通过定向酶解技术精确释放活性片段，并利用纳米载体包埋等创新递送系统提升其靶向释放特性和生物利用率，以解决其结构-功能关系不明、体内稳定性与靶向性不足的问题；另一方面积极推动其临床转化研究，验证其在预防或改善肠道疾病、调节亚健康状态方面的实际效果，构建全链条安全性评价体系，建立涵盖长期食用安全性、对肠道微生态的远期影响、以及与药物或其他膳食成分潜在互作的全方位评价框架。乳源生物活性肽研究的未来发展将依赖于分子营养学、食品科学、合成生物学与临床医学的深度融合。通过整合从精准设计（基于合成生物学与计算模拟的肽序列优化）、高效递送（智能递送系统）、到临床验证与个性化应用的完整创新链条，将乳源生物活性肽等天然活性物质打造成实践“食品即药物”理念的关键工具，为肠道健康维护提供科学有效的解决方案。

参考文献

[1] LUPARELLI A, TRISCIUZZI D, SCHIRINZI W M, et al. Whey proteins and bioactive peptides: Advances in production, selection and bioactivity profiling [J]. Biomedicines, 2025, 13(6): 1311.

[2] DHAR H, VERMA S, DOGRA S, et al. Functional attributes of bioactive peptides of bovine milk origin and application of in silico approaches for peptide prediction and functional annotations [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 64(26): 9432-9454.

[3] BAEZ J, FERNANDEZ-FERNANDEZ A M, TIRONI V, et al. Identification and characterization of antioxidant peptides obtained from the bioaccessible fraction of α-lactalbumin hydrolysate [J]. Journal of Food Science, 2021, 86(10): 4479-4490.

[4] DUBEY S K, THAKUR A, JENA M K, et al. Effect of bovine beta-casomorphins on rat pancreatic beta cells (RIN-5F) under glucotoxic stress [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2024, 739: 150578.

[5] DANIEL H, VOHWINKEL M, REHNER G. Effect of casein and β-casomorphins on gastrointestinal motility in rats [J]. The Journal of Nutrition, 1990, 120(3): 252-257.

[6] HAN B, ZHANG L, MA Y, et al. Quantitative phosphoproteome of infant formula: New insights into the difference of phosphorylation in milk proteins between bovine and goat species [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(7): 3531-3540.

[7] SANCHEZ-MOYA T, HIDALGO A M, ROS-BERRUEZO G, et al. Screening ultrafiltration membranes to separate lactose and protein from sheep whey: application of simplified model [J]. Journal of Food Science and Technology-Mysore, 2020, 57(9): 3193-3200.

[8] 朱师晨,韩立华,陈钢粮,等.骆驼乳营养成分及生物学功能研究进展[J].食品安全质量检测学报,2023,14(7):79-86.

[9] XU Q, WEI L, CHEN X, et al. Nutritional composition and biological activities of donkey milk: A narrative review [J]. Foods, 2025, 14(13): 2337.

[10] 汤海霞,张艳,葛武鹏,等.酶解法制备绵羊乳酪蛋白 ACE 抑制肽的工艺优化及其抑制机制[J].中国食品学报,2022,22(6):220-231.

[11] CHEN L, HUI Y, GAO T, et al. Function and characterization of novel antioxidant peptides by fermentation with a wild *Lactobacillus plantarum 60* [J]. LWT-Food Science and Technology, 2021, 135: 110162.

[12] BHUVA B, SAKURE A A, MANKAD P M, et al. Influence of lactobacillus and yeast on antioxidative, antidiabetic, and anti-inflammatory attributes of camel milk and Gir cow milk as well as release of bioactive peptides: A comparative study [J]. Journal of Food Science, 2025, 90(3): 1-31.

[13] WARAKAULLE S, AYYASH M M, KAMAL-ELDIN A. Profiling protein hydrolysis and amino acid metabolism in camel and bovine milk fermented by Lactobacillus helveticus, L. bulgaricus, and Streptococcus thermophilus [J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 18371.

[14] TOMAZOU M, OULAS A, ANAGNOSTOPOULOS A K, et al. In silico identification of antimicrobial peptides in the proteomes of goat and sheep milk and feta cheese [J]. Proteomes, 2019, 7(4): 32.

[15] 梁泳仪,王宏,白卫东,等.动物蛋白源免疫调节肽的研究进展[J].食品工业科技,2023,44(18):492-501.

[16] CUI H, YANG H, QI X, et al. Immunologic effects of a novel bovine lactoferrin-derived peptide on the gut and clinical perspectives[J]. Veterinary sciences, 2024, 11(11): 545.

[17] GREGORY K S, COZIER G E, SCHWAGER S L U, et al. Structural insights into the inhibitory mechanism of angiotensin-I-converting enzyme by the lactotripeptides IPP and VPP [J]. FEBS letters, 2024, 598(2): 242-251.

[18] WANG R, DANZENG Z, YANG J, et al. Identification and exploration of the potential antiaging role of the novel antioxidant peptide DGGY derived from yak milk proteins [J]. Journal of Dairy Science, 2025, 108(6): 5543-5557.

[19] 闫永平,肖桂然,吴磊,等.新型牛乳铁蛋白衍生肽 LFcinB-W 的抗感染作用[J].合肥工业大学学报（自然科学版）,2023,46(9):1292-1296.

[20] ARAI S, KURIMOTO M, NAKADA H, et al. Screening of novel DPP-IV inhibitory peptides derived from bovine milk proteins using a peptide array platform [J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2024, 137(2): 94-100.

[21] DE LIMA M dos S F, DA SILVA R A, DA SILVA M F, et al. Brazilian Kefir-fermented sheep's milk, a source of antimicrobial and antioxidant peptides [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2018, 10(3): 446-455.

[22] ASLAM M Z, SHOUKAT S, HONGFEI Z, et al. Peptidomic analysis of ACE inhibitory peptides extracted from fermented goat milk [J]. International Journal of Peptide Research & Therapeutics, 2019, 25(4): 1259-1270.

[23] JIANG X, PAN D, ZHANG T, et al. Novel milk casein–derived peptides decrease cholesterol micellar solubility and cholesterol intestinal absorption in Caco-2 cells [J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(5): 3924-3936.

[24] 吴培涵,王雨晴,皇甫洁,等.锡盟蒙古族传统发酵马乳中功能性特征肽段的研究[J].食品与发酵工业,2020,46(5):46-51.

[25] NING J, CHEN J, ZHU Q, et al. Peptidome profiling of human, bovine, and donkey colostrum through label-free quantitative analysis reveals proteolysis of milk proteins [J]. Food & Function, 2024, 15(13): 7161-7173.

[26] IBRAHIM H R, ISONO H, MIYATA T. Potential antioxidant bioactive peptides from camel milk proteins [J]. Animal Nutrition, 2018, 4(3): 273-280.

[27] MOROVATI S, BAGHKHEIRATI A A, SEKHAVATI M H, et al. A review on cLF36, a novel recombinant antimicrobial peptide-derived camel lactoferrin [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2024, 16(5): 1886-1905.

[28] BABA W N, BABY B, MUDGIL P, et al. Pepsin generated camel whey protein hydrolysates with potential antihypertensive properties: Identification and molecular docking of antihypertensive peptides [J]. LWT, 2021, 143: 111135.

[29] 张悦,杨苑,刘润峰,等.水牛初乳乳清蛋白质组学分析及抗菌肽筛选[J].中国乳品工业,2025,53(2):45-50.

[30] ZHAO Q, ZHENG W, YUAN Z, et al. Anti-inflammatory effect of two novel peptides derived from Binglangjiang buffalo whey protein in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages [J]. Food Chemistry, 2023, 429: 136804.

[31] VIJ S, KASHYAP R, NARAYAN K S. Identification of antibacterial and immunomodulatory bioactive peptides generated from buffalo (Bubalus bubalis) colostrum whey fermented by *Lactobacillus rhamnosus C25*: LC-MS/MS-based analysis [J]. Journal of Functional Foods, 2022, 95: 105158.

[32] 张红玉,李会珍,张天伟,等.抗氧化肽作用机制研究进展[J].食品安全质量检测学报,2022,13(12):3981-3988.

[33] WAILI Y, GAHAFU Y, AOBULITALIFU A, et al. Isolation, purification, and characterization of antioxidant peptides from fresh mare's milk [J]. Food Science & Nutrition, 2021, 9(7): 4018-4027.

[34] MADA S B, REDDI S, KUMAR N, et al. Protective effects of casein-derived peptide VLPVPQK against hydrogen peroxide-induced

dysfunction and cellular oxidative damage in rat osteoblastic cells [J]. Human & Experimental Toxicology, 2017, 36(9): 967-980.

[35] CHEN N, CHEN J, YAO B, et al. QSAR study on antioxidant tripeptides and the antioxidant activity of the designed tripeptides in free radical systems [J]. Molecules, 2018, 23(6): 1407.

[36] LUO Y, SONG Y. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(21): 11401.

[37] SHI Y, LI Y, YANG K, et al. Antimicrobial peptide BCp12 inhibits staphylococcus aureus growth by altering lysine malonylation levels in the arginine synthesis pathway [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(1): 403-414.

[38] LI Y, LI S, YANG K, et al. Antibiofilm mechanism of a novel milk-derived antimicrobial peptide against Staphylococcus aureus by downregulating agr quorum sensing system [J]. Journal of Applied Microbiology, 2022, 133(4): 2198-2209.

[39] LI X, ZHANG W, YU W, et al. Cutaneous wound healing functions of novel milk-derived antimicrobial peptides, hLFT-68 and hLFT-309 from human lactotransferrin, and bLGB-111 from bovine β-lactoglobulin [J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 9965.

[40] CAVALHEIRO F G, BAPTISTA D P, GALLI B D, et al. High protein yogurt with addition of Lactobacillus helveticus: Peptide profile and angiotensin-converting enzyme ACE-inhibitory activity [J]. Food Chemistry, 2020, 333: 127482.

[41] BOEGER R, HANNEMANN J. Dual role of the L-arginine-ADMA-NO pathway in systemic hypoxic vasodilation and pulmonary hypoxic vasoconstriction [J]. Pulmonary Circulation, 2020, 10(1): 23-30.

[42] BELTRAN-BARRIENTOS L M, HERNANDEZ-MENDOZA A, GONZALEZ-CORDOVA A F, et al. Mechanistic pathways underlying the antihypertensive effect of fermented milk with *Lactococcus lactis NRRL B-50571* in spontaneously hypertensive rats [J]. Nutrients, 2018, 10(3): 262.

[43] ACQUAH C, DZUVOR C K O, TOSH S, et al. Anti-diabetic effects of bioactive peptides: recent advances and clinical implications [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022, 62(8): 2158-2171.

[44] ZHU B, HE H, HOU T. A comprehensive review of corn protein-derived bioactive peptides: production, characterization, bioactivities, and transport pathways [J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2019, 18(1): 329-345.

[45] YUZBASHIAN E, BERG E, DE CAMPOS ZANI S C, et al. Cow's milk bioactive molecules in the regulation of glucose homeostasis in human and animal studies [J]. Foods, 2024, 13(17): 2837.

[46] ZHAO C, GONG Y, ZHENG L, et al. Whey protein hydrolysate maintains the homeostasis of muscle metabolism in exercise mice and releases potential anti-fatigue peptides after gastrointestinal digestion [J]. Food Bioscience, 2024, 61: 104651.

[47] ZHU Q, ZHOU R, ZHU X, et al. Branched-Chain Amino Acid (BCAA) oligopeptide determination from whey proteins: preparation, peptide profiles, and anti-fatigue activity [J]. Foods, 2025, 14(1): 32.

[48] 和金泽,崔浩然,李钰芳,等.中甸牦牛乳酪蛋白源生物活性肽的鉴定及抗氧化活性[J].乳业科学与技术,2024,47(6):1-7.

[49] VIJ R, REDDI S, KAPILA S, et al. Transepithelial transport of milk derived bioactive peptide VLPVPQK [J]. Food Chemistry, 2016, 190: 681-688.

[50] ZHANG X, YANG J, SUO H, et al. Identification and molecular mechanism of action of antibacterial peptides from flavourzyme-hydrolyzed yak casein against staphylococcus aureus [J]. Journal of Dairy Science, 2023, 106(6): 3779-3790.

[51] ELBARBARY H A, ABDOU A M, NAKAMURA Y, et al. Identification of novel antibacterial peptides isolated from a commercially available casein hydrolysate by autofocusing technique [J]. Biofactors, 2012, 38(4): 309-315.

[52] 李婉如,陈静,程志才,等.乳源生物活性肽 QEPV 体内外的吸收转运[J].食品科学,2017,38(23):224-230.

[53] CAI J Y, WANG S S, WU L, et al. A casein-derived peptide exerted immunomodulatory effects by targeting protein phosphatase 1-catalytic subunit alpha: a potential alternative to combat infections [J]. Food & Function, 2025, 16(16): 6422-6433.

[54] XUE L, WANG X, HU Z, et al. Identification and characterization of an angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide derived from bovine casein [J]. Peptides, 2018, 99: 161-168.

[55] SOLANKI D, HATI S, SAKURE A. In silico and in vitro analysis of novel Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) inhibitory bioactive peptides derived from fermented camel milk (Camelus dromedarius) [J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2017, 23(4): 441-459.

[56] LI B, ZHANG X, ZHANG Q, et al. Nutritional strategies to reduce intestinal cell apoptosis by alleviating oxidative stress [J]. Nutrition Reviews, 2024, 83(2): e518-e532.

[57] 于志鹏,薛文君,武思佳,等.食源性生物活性肽的胃肠道吸收障碍及跨膜转运研究进展[J].中国食品学报,2022,22(11):400-409.

[58] 高锦锦,郭宇星,潘道东.Caco-2 细胞模型用于乳源 ACE 抑制肽 LL、LPEW 的小肠吸收研究[J].食品科学,2017,38(11):214-219.

[59] LAO L, HE J, LIAO W, et al. Casein calcium-binding peptides: Preparation, characterization, and promotion of calcium uptake in Caco-2 cell monolayers [J]. Process Biochemistry, 2023, 130: 78-86.

[60] LICA J J, GUCWA K, HELDT M, et al. Lactoferricin B combined with antibiotics exhibits leukemic selectivity and antimicrobial activity [J]. Molecules, 2024, 29(3): 678.

[61] TANG Z R, SUN Z H, TANG X S, et al. Dietary bovine lactoferricin improved gut microflora, benefited intestinal mucosal morphology and inhibited circular cytokines delivery in 21-day weaned piglets [J]. Journal of Applied Animal Research, 2011, 39(2): 153-157.

[62] QI X, MA Y, GUAN K, et al. Whey protein peptide Pro-Glu-Trp ameliorates hyperuricemia by enhancing intestinal uric acid excretion, modulating the gut microbiota, and protecting the intestinal barrier in rats [J]. Journal of Applied Animal Research, 2024, 72(5): 2573-2584.

[63] BOTTARI B, QUARTIERI A, PRANDI B, et al. Characterization of the peptide fraction from digested Parmigiano Reggiano cheese and its effect on growth of lactobacilli and bifidobacteria [J]. International Journal of Food Microbiology, 2017, 255: 32-41.

[64] SONG H, DENG Z, ZOU Y, et al. Identification of antioxidant oligopeptides targeting Nrf2 from gastrointestinal digestion of casein glycomacropeptide [J]. International Dairy Journal, 2025, 168: 106294.

[65] ZHANG Z, SHU G, NAN J, et al. Exploring the healthy potential of goat milk fermented by novel isolated lactic acid bacteria: Genetic identification, bioactive peptides, nutritional mechanism and sensory evaluation [J]. International journal of food microbiology, 2025, 442: 111354.

[66] PARADIS T, BEGUE H, BASMACIYAN L, et al. Tight junctions as a key for pathogens invasion in intestinal epithelial cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5): 2506.

[67] LI B, LEE C, CHUSLIP S, et al. Intestinal epithelial tight junctions and permeability can be rescued through the regulation of endoplasmic reticulum stress by amniotic fluid stem cells during necrotizing enterocolitis [J]. Faseb Journal, 2021, 35(1): e21265.

[68] YASUMATSU H, TANABE S. The casein peptide Asn-Pro-Trp-Asp-Gln enforces the intestinal tight junction partly by increasing occludin expression in Caco-2 cells [J]. British Journal oF Nutrition, 2010, 104(7): 951-956.

[69] GIERYNSKA M, SZULC-DABROWSKA L, STRUZIK J, et al. Ntegrity of the intestinal barrier: The involvement of epithelial cells and microbiota-a mutual relationship [J]. Animals, 2022, 12(2): 145.

[70] ZOGHBI S, TROMPETTE A, CLAUSTRE J, et al. Beta-Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a mu-opioid pathway [J]. American journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology, 2006, 290(6): G1105- G1113.

[71] VINDEROLA G, MATAR C, PERDIGON G. Milk fermentation products of *L. helveticus R389* activate calcineurin as a signal to promote gut mucosal immunity [J]. BMC immunology, 2007, 8: 19.

[72] ALTHNAIBAT R M, BRUCE H L, WU J, et al. Bioactive peptides in hydrolysates of bovine and camel milk proteins: A review of studies on peptides that reduce blood pressure, improve glucose homeostasis, and inhibit pathogen adhesion [J]. Food Research International (Ottawa, Ont.), 2024, 175: 113748.

[73] 邹汶蓉,殷新坤,姚磊,等.乳源生物活性肽在炎症调节方面的研究进展[J].中国食物与营养,2024,30(1):41-43.

[74] FARAHMANDPOUR F, HAIDARI F, HEIDARI Z, et al. Whey protein intervention and inflammatory factors and oxidative stress: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Nutrition Reviews, 2025, 83(4): 609-621.

[75] ZONG X, CAO X, WANG H, et al. Porcine lactoferrin-derived peptide LFP-20 modulates immune homoeostasis to defend lipopolysaccharide-triggered intestinal inflammation in mice [J]. British Journal of Nutrition, 2019, 121(11): 1255-1263.

[76] ADAMS C, SAWH F, GREEN-JOHNSON J M, et al. Characterization of casein -derived peptide bioactivity: Differential effects on angiotensin-converting enzyme inhibition and cytokine and nitric oxide production [J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(7): 5805-5815.

[77] WANG Y, XU Z, WANG D, et al. Identification and molecular mechanism of novel antioxidant peptides from milk tofu cheese: Peptidomics, molecular dynamics, and cell experiments [J]. Food Chemistry, 2025, 492: 145403.

[78] JIANG Y, QI Y, LIU X, et al. Neuroprotective effects of fermented yak milk-derived peptide LYLKPR on H2O2-injured HT-22 cells [J]. Food & Function, 2022, 13(23): 12021-12038.

[79] SOWMYA K, MALA D, BHAT M I, et al. Bio-accessible milk casein derived tripeptide (LLY) mediates overlapping anti-inflammatory and anti-oxidative effects under cellular (Caco-2) and in vivo milieu [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2018, 62: 167-180.

[80] KUMAR N, REDDI S, DEVI S, et al. Nrf2 dependent antiaging effect of milk-derived bioactive peptide in old fibroblasts [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(6): 9677-9691.

[81] JIANG Y, LI S, JIANG L, et al. Immunomodulatory activity and molecular mechanisms of action of peptides derived from casein hydrolysate by alcalase and flavourzyme based on virtual screening [J]. Journal of Dairy Science, 2025, 108(3): 2152-2168.

[82] JIANG S, LI H, ZHANG L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. Nucleic Acids Research, 2024, 53(D1): D1670-D1676.

[83] FRANCI L, VALLINI G, BERTOLINO F M, et al. MAPK15 controls cellular responses to oxidative stress by regulating NRF2 activity and expression of its downstream target genes [J]. Redox Biology, 2024, 72: 103082.

[84] ZHAO Y, XIE W, DUAN J, et al. Probiotic *Limosilactobacillus reuteri DSM 17938* alleviates acute liver injury by activating the AMPK signaling via gut microbiota-derived propionate [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2025, 17(6): 5075-5094.

[85] CHEN H, SUN Y, ZHAO H, et al. *α*-Lactalbumin peptide Asp-Gln-Trp alleviates hepatic insulin resistance and modulates gut microbiota dysbiosis in high-fat diet-induced NAFLD mice [J]. Food & Function, 2022, 13(19): 9878-9892.