

朱星潼, 何凡雨, 吴俊欣, 等. 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对体内血糖血脂、免疫功能及抗疲劳活性的影响 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(19): 366–375. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024060317

ZHU Xingtong, HE Fanyu, WU Junxin, et al. Effects of Giant Salamander Protein Peptide and Its Maillard Reaction Product on Blood Glucose, Lipid Levels, Immune Function, and Anti-fatigue Activity *in Vivo* [J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(19): 366–375. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024060317

· 营养与保健 ·

大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对体内血糖血脂、免疫功能及抗疲劳活性的影响

朱星潼¹, 何凡雨¹, 吴俊欣², 陈跃文¹, 付晶晶^{1,*}

(1. 浙江工商大学食品与生物工程学部学院, 浙江杭州 310018;

2. 浙江山鼎生物科技有限公司, 浙江丽水 323000)

摘要:目的: 探究大鲵蛋白肽 (CGS) 及其美拉德反应产物 (CGSxYU) 对 II 型糖尿病小鼠降血糖血脂、免疫低下小鼠免疫调节功能及正常小鼠抗疲劳功能活性的影响。方法: 将小鼠随机分为空白对照组、模型对照组、阳性对照组 (200 mg/kg 盐酸二甲酸胍)、低剂量样品组 (CGS/CGSxYU-L, 50 mg/kg) 和高剂量样品组 (CGS/CGSxYU-H, 200 mg/kg), 使用 100 mg/kg 四氧嘧啶建模成功后, 灌胃 3 周, 测定小鼠空腹血糖浓度、血清中总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平; 将小鼠随机分为空白对照组、模型对照组、阳性对照组 (50 mg/kg 左旋咪唑)、低剂量样品组 (CGS/CGSxYU-L, 50 mg/kg) 和高剂量样品组 (CGS/CGSxYU-H, 200 mg/kg), 使用 100 mg/kg 环磷酰胺建模成功后, 灌胃 3 周, 记录小鼠体重并测定免疫低下小鼠脏器指数变化以及细胞因子含量变化; 将小鼠随机分为空白对照、阳性对照组 (200 mg/kg 牛磺酸)、低剂量样品组 (CGS/CGSxYU-L, 50 mg/kg) 和高剂量样品组 (CGS/CGSxYU-H, 200 mg/kg), 灌胃 4 周, 测定小鼠负重游泳时间、尿素氮及肌酸激酶、血清乳酸含量及抗氧化酶活性。结果: CGS/CGSxYU-L/H 处理组小鼠空腹血糖浓度、血清中总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 均有不同程度的降低, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平提高; CGSxYU-H 可以显著 ($P < 0.05$) 促进免疫低下小鼠体重、脏器指数升高以及免疫细胞因子 (IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ) 含量升高; CGS/CGSxYU-L/H 处理组负重游泳时间升高, 肌酸激酶活性、血清乳酸含量降低, CGS-H 以及 CGSxYU-L/H 处理组尿素氮含量下降, CGSxYU-H 处理组 GSH-Px 活性显著上升 ($P < 0.05$), CGS-H 以及 CGSxYU-L/H 处理组 SOD 活性上升。结论: 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物可调节 II 型糖尿病小鼠血糖及血脂代谢, 增强免疫低下小鼠免疫功能并有效提升正常小鼠的抗疲劳能力。

关键词: 大鲵蛋白肽, 美拉德反应产物, II 型糖尿病, 免疫功能, 抗疲劳功能

中图分类号: TS254.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2024)19-0366-10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2024060317

本文网刊:



Effects of Giant Salamander Protein Peptide and Its Maillard Reaction Product on Blood Glucose, Lipid Levels, Immune Function, and Anti-fatigue Activity *in Vivo*

ZHU Xingtong¹, HE Fanyu¹, WU Junxin², CHEN Yuewen¹, FU Jingjing^{1,*}

(1. School of Food Science and Biotechnology, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou 310018, China;

2. Zhejiang Shanding Biotechnology Co., Ltd., Lishui 323000, China)

Abstract: Objective: To investigate the impact of giant salamander protein peptide (CGS) and its Maillard reaction product

收稿日期: 2024-06-27

基金项目: 科技部重点研发计划子课题 (2023YFD2100202)。

作者简介: 朱星潼 (2000-), 女, 大学本科, 研究方向: 食品质量与安全, E-mail: zxttt2000@163.com。

* 通信作者: 付晶晶 (1994-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 水产品加工与生物活性物质提取, E-mail: 2858482375@qq.com。

(CGSxYU) on lowering blood glucose and lipid levels in type II diabetic mice and enhancing immunomodulatory functions in immunosuppressed mice, and anti-fatigue effects in normal mice. Methods: Mice were randomly assigned to a blank control group, a model control group, a positive control group (200 mg/kg metformin), a low-dose sample group (CGS/CGSxYU-L, 50 mg/kg), and a high-dose sample group (CGS/CGSxYU-H, 200 mg/kg). Following the successful induction of diabetes with 100 mg/kg alloxan, the mice underwent gavage treatment for 3 weeks, after which their fasting blood glucose levels, serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were measured. Mice were randomly assigned to a blank control group, a model control group, a positive control group (50 mg/kg levamisole), a low-dose sample group (CGS/CGSxYU-L, 50 mg/kg), and a high-dose sample group (CGS/CGSxYU-H, 200 mg/kg). Following successful modeling with 100 mg/kg cyclophosphamide, the mice underwent gavage for three weeks, during which their body weights were recorded, and changes in organ indices and cytokine levels were assessed. Similarly, mice were randomly divided into a blank control group, a positive control group (200 mg/kg taurine), a low-dose sample group (CGS/CGSxYU-L, 50 mg/kg), and a high-dose sample group (CGS/CGSxYU-H, 200 mg/kg). They were subjected to gavage for four weeks, after which the mice's weight-bearing swimming time, urea nitrogen levels, creatine kinase activity, serum lactate levels, and antioxidant enzyme activity were measured. Results: The CGS/CGSxYU-L/H treated group of mice exhibited reduced fasting blood glucose concentration, serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), along with elevated high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. CGSxYU-H significantly enhanced the body weight ($P<0.05$), organ index, and levels of immune cytokines (IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) in immunocompromised mice. The CGS/CGSxYU-L/H treatment group demonstrated increased time in weight-bearing swimming, reduced creatine kinase activity and serum lactate levels, the BUN level in the CGS-H and CGSxYU-L/H groups decreased, while the GSH-Px activity significantly increased in the CGSxYU-H group ($P<0.05$), the SOD activity in the CGS-H and CGSxYU-L/H groups also increased. Conclusion: The protein peptides from *Andrias davidianus* and their Maillard reaction products regulate blood glucose and lipid metabolism in type II diabetes mice, bolster immune function in immunocompromised mice, and effectively improve the anti-fatigue capacity in normal mice.

Key words: andrias davidianus protein peptide; Maillard reaction product; type II diabetes; immune function; anti-fatigue function

大鲵,又名娃娃鱼,是迄今为止发现最大的两栖动物属。因其极高的营养价值和药用价值,被誉为“水中人参”^[1]。大鲵作为一种高蛋白低脂肪的两栖动物,肉质鲜美、营养丰富,富含多种活性物质^[2],具有益智、滋补、养血、补气等功效,能有效地预防心脑血管疾病、恶性贫血和癌症疾病^[3]。目前,人工养殖大鲵主要以新鲜销售为主,加工利用水平相对较低^[4]。近年来,为了提高大鲵的经济附加值,大鲵肉常被加工成蛋白酶解物及多肽等^[5]。与蛋白质相比,多肽不仅吸收率高同时具有显著的生物功能活性,如抗氧化、抗炎和抗菌等^[6]。周艳华等^[7]制备了大鲵皮胶原肽并发现分离纯化后的肽具有较高的抗氧化活性;刘俊霞等^[8]通过响应面法优化大鲵肽-硒螯合物制备工艺并发现其具有较强的羟自由基、超氧阴离子自由基清除能力及还原能力;赵世博等^[9]发现大鲵肽-硒螯合物对 D-半乳糖致小鼠氧化应激损伤具有一定的保护作用。此外,大鲵骨肽对高尿酸血症小鼠有明显的降尿酸作用^[10],大鲵肽联合有氧运动可以有效缓解高脂饮食诱导的肥胖^[11]。然而,大鲵蛋白酶解过程中产生的疏水性氨基酸(如异亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸等)会导致蛋白肽呈现苦味,这限制了其在食品工业中的商业应用^[12]。

美拉德反应是还原糖的羰基与氨基酸、肽或蛋白质的氨基之间复杂的非酶褐变反应^[12-13],它可以有效改善水产制品的色泽和风味,在水产制品的生产中

已得到广泛应用^[14]。刘美娇等^[15]研究发现,酶解及美拉德反应后可以提升金鲳鱼加工副产物酶解液的整体鲜味、甜味和风味;刘瑞等^[16]发现美拉德反应有效改善了双斑东方鲀酶解液的风味;刘茜^[17]通过对带鱼多肽美拉德反应前后性质研究和结构表征分析,发现美拉德反应显著影响了带鱼多肽的物理化学性质和结构从而提升其抗氧化活性。目前大多研究主要集中在蛋白肽体内外抗氧化活性功能及美拉德反应对蛋白肽风味结构和抗氧化功能的影响,关于蛋白肽及其美拉德反应产物对动物体内血糖血脂、免疫功能及抗疲劳功能活性影响的关注点较少。

因此,本文以大鲵蛋白肽为原料,研究大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对 II 型糖尿病小鼠降血糖血脂、免疫低下小鼠免疫调节及正常小鼠抗疲劳能力的影响,研究结果对提高大鲵附加值具有重要意义,同时为进一步开发大鲵蛋白肽功能性食品提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

人工养殖大鲵 购自浙江山鼎生物科技有限公司,大鲵屠宰方法符合 GB 12694-2016《畜禽屠宰加工卫生规范》,储存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冷冻柜中;SPF 级别雄性 Balb/c 小鼠 70 只、雄性 ICR 小鼠 142 只(6~8 周龄,体重 18~20 g) 购于江苏集萃药

康生物科技股份有限公司(生产许可证号: SCXK(苏)2023-0009),实验得到了浙江工商大学实验动物伦理委员会的批准(许可证号: SYXK(浙)2020-0027),所有小鼠饲养在恒定温度(23±2)℃,恒定湿度 50%±5%,12 h 光照/黑暗循环的环境中;氯化胆碱(AR, 99%)、盐酸左旋咪唑(BR, 99%)、环磷酰胺(BR, 98%)、四氧嘧啶(AR, 98%)、木瓜蛋白酶(食品级, 1000000 U/g)、D-木糖(AR, 98%) 中国北京宝西迪科技有限公司;全血乳酸测定试剂盒、尿素氮测定试剂盒、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶测定试剂盒、ELISA 试剂盒 赛默飞世尔科技有限公司;清洁级动物饲料、动物垫料 中科生命科技有限公司。

GA-3 安稳血糖测定仪 三诺生物传感股份有限公司; Neofuge23R 台式高速冷冻离心机 上海卢湘仪离心机有限公司; BS-240vet 全自动生化分析仪 迈瑞医疗国际有限公司; Pi Lot3-6E 真空冷冻干燥机 北京博医康实验仪器有限公司; AMR-100 全自动酶标仪 苏州阿尔法生物实验器材有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 大鲵蛋白肽的制备 大鲵蛋白肽的制备参考 Li 等^[4]的方法并稍作修改。将冷冻大鲵置于 4℃ 流水解冻,去除头部、尾部、表皮和内脏,在 4℃ 下匀浆装入自封袋,真空冷冻干燥后制成大鲵冻干粉,储存于-20℃ 冰箱中备用。将大鲵冻干粉按 1:100 的比例(w/v)溶解于 pH7 的蒸馏水中,并在溶液中添加木瓜蛋白酶(1:0.06,大鲵冻干粉:木瓜蛋白酶, w/w),将溶液水浴超声预处理 1 h(55℃, 360 W)后置于恒温水浴(55℃)中酶解 4 h,并在 95℃ 下灭酶 15 min,最后 12000 r/min 离心 10 min,上清液经过 1 μm 滤纸板框过滤后冷冻干燥(0.001 MPa, -40℃)即得大鲵蛋白肽粉末。

1.2.2 木糖低共熔溶剂(Natural deep eutectic solvents, NADES)及大鲵蛋白肽美拉德反应产物的制备 参照 Fu 等^[12]的方法并稍做修改,具体方法如下,将氯化胆碱与 D-木糖以 1:1 的摩尔质量比充分混合,于水浴锅中静置 5 h(85℃),待混合物转化为透明液体即为木糖 NADES,将其置于 4℃ 冰箱中保存以供进一步使用。

大鲵蛋白肽粉末(0.15 g)溶解在 3 mL 蒸馏水中,并与木糖 NADES(15 g)混合均匀,置于超声水浴(80℃, 960 W)中 1 h 20 min,采用 300 Da 透析袋透析 36 h 后将所得产物冷冻干燥并储存在-80℃ 冰箱中备用,即为大鲵蛋白肽美拉德反应产物。

1.2.3 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物降血糖、降血脂功能活性小鼠实验

1.2.3.1 小鼠分组及处理 选取体重(18~20)g 的 SPF 级雄性 ICR 小鼠 70 只,随机分为 7 组,适应性饲养 1 周,然后全部禁食不禁水 24 h,测定各组小鼠

初始血糖后,空白组腹腔注射生理盐水,其余 6 组小鼠腹腔注射四氧嘧啶溶液(ALX, 100 mg/kg m_b),每隔 1 d 注射一次,共注射 4 次,正常饲喂 3 d 后,禁食不禁水 12 h 后用血糖仪进行尾部采血统计血糖浓度,以空腹血糖浓度不低于 11.1 mmol/L 为 II 型糖尿病模型成功标准。

给药剂量参照文诗雨等^[18]方法,建模成功后分组及灌胃给药情况如下:大鲵蛋白肽高剂量给药组(CGS-H, 200 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽低剂量给药组(CGS-L, 50 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽美拉德反应产物高剂量给药组(CGSXyU-H, 200 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽美拉德反应产物低剂量给药组(CGSXyU-L, 50 mg/kg m_b)、模型对照组(M, 等量生理盐水)、阳性对照组(PC, 200 mg/kg m_b 盐酸二甲双胍溶液)、空白对照组(C, 等量生理盐水)。每日早上 8:30 定时给药,灌胃时以 0.1 mL/10 g m_b 为标准进行灌胃,每天一次,连续灌胃给药 3 周。

1.2.3.2 小鼠空腹血糖浓度测定 分别于给药第 1、2、3 周,各组小鼠禁食不禁水 12 h 后尾部取血,用血糖仪测定血糖浓度。

1.2.3.3 小鼠血脂指标检测 实验结束后采用摘除眼球法取小鼠血清,采用 ELISA 试剂盒检测血清总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density liprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density liprotein cholesterol, LDL-C)水平。

1.2.4 大鲵蛋白肽免疫调节功能小鼠实验

1.2.4.1 小鼠分组及处理 小鼠分组参照刘迪迪等^[19]并稍作修改,选取体重(18~20)g 的 SPF 级雄性 Balb/c 小鼠 70 只,随机分为 7 组。小鼠分组之后,小鼠适应性喂养 7 d,给予小鼠正常的饲料和水。从第 8 d 开始,对除空白组外的所有小鼠注射环磷酰胺(CTX, 100 mg/kg m_b),连续 5 d。若小鼠与空白组小鼠相比精神萎靡、体重下降明显,说明免疫低下模型造模成功。

建模成功后分组及灌胃给药情况如下:大鲵蛋白肽高剂量给药组(CGS-H)(200 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽低剂量给药组(CGS-L)(50 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽美拉德反应产物高剂量给药组(CGSXyU-H)(200 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽美拉德反应产物低剂量给药组(CGSXyU-L)(50 mg/kg m_b)、模型对照组(M)(等量生理盐水)、阳性对照组(PC)(50 mg/kg m_b 左旋咪唑溶液)、空白对照组(C)(等量生理盐水)。每日早上 8:30 定时给药,灌胃时以 0.1 mL/10 g m_b 为标准进行灌胃,每天一次,连续灌胃给药 3 周。

1.2.4.2 小鼠免疫脏器指数的测定 免疫脏器指数的测定参照 Ademiluyi 等^[20]的方法并稍作修改。适应性喂养 7 d 后,对小鼠称重,记为初始体重,动物处

死前再次称重,供免疫脏器指数计算时使用。将灌胃 21 d 后的小鼠,于停药次日称重处死,解剖取小鼠胸腺和脾脏组织,在生理盐水中清洗去除杂质,滤纸吸干表面水分,称重并记录数据,按下式计算脏器指数:

$$\text{胸腺指数}(\%) = \frac{\text{胸腺重量}(\text{g})}{\text{小鼠体重}(\text{g})} \times 100$$

$$\text{脾脏指数}(\%) = \frac{\text{脾脏重量}(\text{g})}{\text{小鼠体重}(\text{g})} \times 100$$

1.2.4.3 ELISA 测定细胞因子含量 细胞因子含量检测参照左捷等^[21]、李金等^[22]并稍作修改,具体方法如下:对小鼠眼眶静脉丛取全血,于室温下静置 2~3 h 后,离心(25 °C, 3000 r/min, 10 min),取上清液得到血清。ELISA 法检测各组小鼠血清 IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 分泌量水平,具体操作根据试剂盒说明书进行。采用全波长酶标仪检测 A₄₅₀ 值,计算血清中四种免疫因子的含量。

1.2.5 大鲵蛋白肽抗疲劳功能小鼠实验

1.2.5.1 小鼠分组及处理 选取体重(18~20) g SPF 级雄性 ICR 小鼠 72 只,随机分为 6 组,小鼠分组之后,小鼠适应性喂养 7 d,给予小鼠正常的饲料和水。

给药方式如下:大鲵蛋白肽高剂量给药组(CGS-H)(200 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽低剂量给药组(CGS-L)(50 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽美拉德反应产物高剂量给药组(CGSXyU-H)(200 mg/kg m_b)、大鲵蛋白肽美拉德反应产物低剂量给药组(CGSXyU-L)(50 mg/kg m_b)、阳性对照组(PC)(200 mg/kg m_b 牛磺酸溶液)、空白对照组(C)(等量生理盐水),持续给药 4 周。

1.2.5.2 小鼠负重游泳实验 负重游泳实验方法参照岑燕霞等^[23]并稍做修改,于末次给药各组小鼠之后 30 min,随机选取 6 只小鼠,将小鼠放入水中游泳(水深 30 cm,水温 25±0.5 °C),在小鼠游泳期间,为了保证小鼠不停游动,需搅动池中的水。在鼠尾根部负荷 5% 体重的铅块,记录小鼠自游泳开始至力竭的时间,该时间即为负重游泳力竭时间。

1.2.5.3 生化指标测定 分组及给药方法同上,测定方法参照白海军^[24]并稍作修改。末次给药后 30 min,将小鼠放入水中游泳(水深 30 cm,水温 25±0.5 °C),90 min 取出,15 min 后目内眦静脉采血,离心(4 °C, 3000 r/min, 10min)。取血清采用全自动生化分析仪检测其尿素氮(BUN)的含量和肌酸激酶(CK)的酶活力。取血清采用试剂盒检测其乳酸(LD)含量、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性。

1.3 数据处理

采用 SPSS 和 Origin 对数据统计分析。对于差异显著性分析,数据采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠血糖、血脂的影响

2.1.1 小鼠血糖浓度变化分析 空腹血糖是诊断 II 型糖尿病的常规指标,其与血清胰岛素等指标相结合能够体现机体对血糖的调节能力^[19]。每周固定时间测定小鼠空腹血糖,CGS 及 CGSXyU 对小鼠血糖的调节情况如表 1 所示。

如表 1 所示,造模 1 周后,模型组小鼠空腹血糖显著高于 11.1 mmol/L ($P < 0.05$),证明本实验糖尿病小鼠的建模成功。模型组小鼠空腹血糖整体表现出高水平状态,建模 1 周后血糖浓度高达 23.70±3.4 mmol/L 且 3 周后无明显变化;阳性对照组及样品高剂量组的糖尿病小鼠在灌胃 1 周后空腹血糖显著下降($P < 0.05$),并且直至第 3 周一呈现下降趋势,说明 GGS 及 CGSXyU 均能够降低小鼠的血糖;这一结果与 Sasaoka 等^[25]研究结果一致,其表明由贝斯特副产物制备的胶原蛋白肽对升高的血糖水平具有抑制作用。在给药第 3 周,与 CGS 组相比,CGSXyU 组干预的小鼠,空腹血糖的含量降低,说明美拉德反应可以提升 CGS 的降血糖功效。这同 Ademiluyi 等^[20]研究发现一致,与酪氨酸相比,酪氨酸美拉德反应产生的抗氧化产物对调控餐后高血糖具有更明显的功效。

表 1 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠血糖影响

Table 1 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on blood glucose levels in mice

组别	血糖浓度(mmol/L)				
	初始	建模1周	给药1周	给药2周	给药3周
C	5.20±0.20 ^{Aa}	5.50±0.65 ^{Ba}	4.97±0.47 ^{Ca}	5.17±0.21 ^{Da}	5.30±0.46 ^{Ea}
M	5.10±0.26 ^{ABb}	23.70±3.40 ^{Aa}	24.10±4.90 ^{Aa}	24.50±3.16 ^{Aa}	24.37±2.08 ^{Aa}
PC	4.80±0.30 ^{ABc}	23.30±0.10 ^{Aa}	19.63±1.46 ^{Bb}	16.73±0.93 ^{Cc}	14.37±0.42 ^{Bd}
CGS-L	4.37±0.21 ^{Bd}	23.80±2.61 ^{Aa}	22.77±0.15 ^{ABa}	20.57±0.25 ^{Bb}	17.90±0.20 ^{Bc}
CGS-H	4.97±0.058 ^{ABe}	24.00±1.31 ^{Aa}	21.33±0.15 ^{ABb}	18.57±0.25 ^{BCc}	15.63±0.31 ^{CDd}
CGSXyU-L	4.8±0.61 ^{ABd}	23.67±1.62 ^{Aa}	22.43±0.21 ^{ABa}	19.53±0.15 ^{Bb}	16.53±0.35 ^{BCc}
CGSXyU-H	5.4±0.85 ^{ABe}	23.73±0.74 ^{Aa}	20.5±0.30 ^{ABb}	17.07±0.15 ^{Cc}	14.8±0.17 ^{Dd}

注: C, 空白对照组; M, 模型对照组; PC, 阳性对照组; 不同大写字母表示同一时间不同组别之间的显著性差异, $P < 0.05$; 不同小写字母表示同一组别不同时间之间小鼠空腹血糖的显著性差异, $P < 0.05$ 。

2.1.2 小鼠血脂浓度变化分析 糖尿病的发展过程中经常伴有血脂代谢紊乱的情况^[20-21],其与高血脂之间有着极强的相关性。糖脂代谢紊乱时更容易引起心脑血管疾病的发生进而诱发糖尿病患者死亡^[22]。

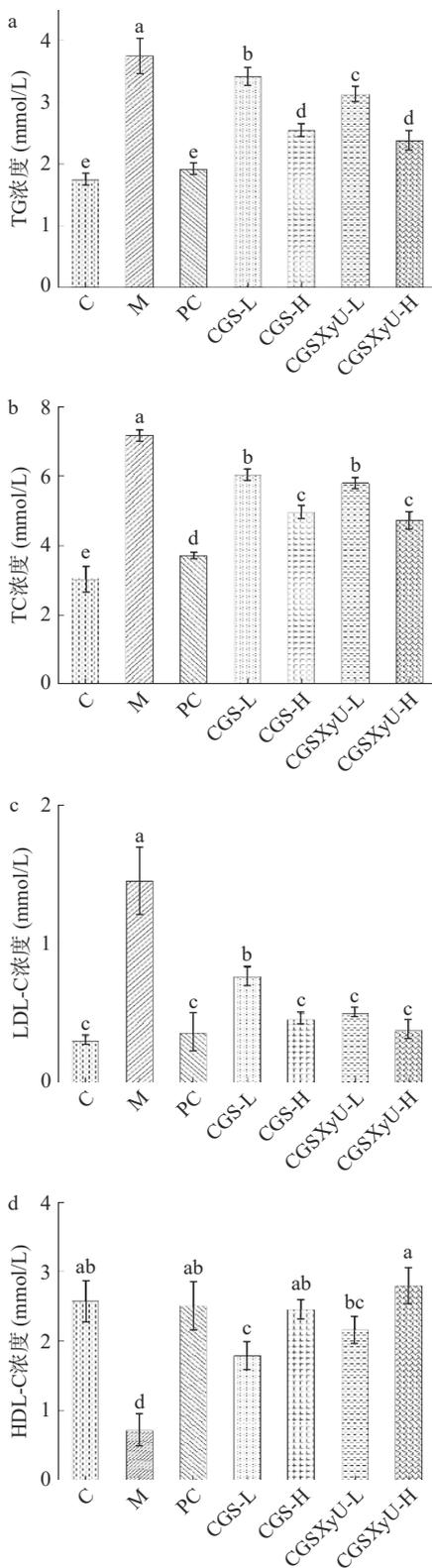


图 1 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠血脂的影响

Fig.1 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on blood lipids of mice

注:不同小写字母表示不同组别之间的显著性差异, $P < 0.05$; 图 2~图 8 同。

患有 II 型糖尿病时,常见的血清检查指标里,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)会出现高于正常值的情况,而高密度脂蛋白(HDL-C)含量则会低于正常值^[23]。CGS 及 CGSxYU 对 II 型糖尿病小鼠血脂相关指标的影响如图 1 所示。

由图 1 可知,与空白对照组相比,模型组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 含量均显著升高($P < 0.05$),HDL-C 显著降低($P < 0.05$),说明糖尿病造模小鼠出现了严重的血脂代谢异常。与模型组相比,经阳性对照及样品干预灌胃后小鼠血清 TC、TG、LDL-C 含量均有不同程度的降低($P < 0.05$),HDL-C 含量显著提高($P < 0.05$),说明盐酸二甲酸胍和 CGS/CGSxYU 均能够调节糖尿病小鼠的异常血脂。这个结果与李金等^[22]研究结果一致,其表明牦牛胶原蛋白肽可以显著降低模型组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 含量,提升 HDL-C 含量。此外,高密度脂蛋白常被称作“好胆固醇”,它具有移除胆固醇的“能力”,极大程度上可规避心肌梗塞、动脉粥样硬化的风险^[26]。与 CGS-/CGSxYU-L 组相比,CGS-/CGSxYU-H 组中小鼠的 HDL-C 含量更高,TC 和 TG 含量更低($P < 0.05$),这同 Ye 等^[27]的研究结果一致,高剂量猴鱼肽在调节血脂水平方面最有效。

2.2 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠免疫调节功能的影响

2.2.1 小鼠体重变化分析 小鼠体重变化情况见表 2。与空白组相比,CTX 处理的小鼠体重均呈现不同程度的下降,说明免疫低下小鼠模型造模成功^[28]。造模后的小鼠毛发黯淡稀疏、体型瘦小、精神萎靡且反应力迟钝,进一步说明了模型成功。连续灌胃 3 周后,小鼠反应力提升、摄食量增大且毛发较于造模期间光亮柔顺。小鼠体重较造模期间的体重均有所上升($P < 0.05$),但不同剂量组小鼠体重上升高于模型组($P < 0.05$),说明 CGS 和 CGSxYU 对 CTX 导致的体重下降具有一定的恢复作用,可以改善 CTX 导致免疫能力低下引起的体重下降。

表 2 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠体重影响
Table 2 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on body weight of mice

组别	初始体重(g)	造模体重(g)	最终体重(g)
C	23.53±1.05 ^b	24.96±1.13 ^{ab}	25.60±0.74 ^a
M	23.07±0.26 ^a	17.79±0.57 ^c	19.06±0.74 ^b
PC	23.52±1.28 ^a	18.33±0.45 ^c	20.69±0.78 ^b
CGS-L	22.69±1.12 ^a	18.36±1.47 ^b	20.77±0.15 ^a
CGS-H	22.10±0.91 ^a	17.61±1.20 ^b	20.33±0.38 ^a
CGSxYU-L	22.40±0.43 ^a	19.01±1.08 ^b	21.43±0.77 ^a
CGSxYU-H	21.62±1.52 ^a	18.68±0.45 ^b	23.99±1.78 ^a

注: C, 空白对照组; M, 模型对照组; PC, 阳性对照组; 不同小写字母表示同一组别不同时间之间小鼠体重的显著性差异, $P < 0.05$ 。

2.2.2 小鼠免疫脏器指数变化分析 脾脏和胸腺是机体最主要的免疫器官,机体的免疫活性与其脏器指数密切相关^[29]。其中脾脏指数可反映体液免疫功能,

胸腺指数代表细胞免疫功能。CGS/CGSxYU 对小鼠胸腺指数和脾脏指数的影响, 如图 2 所示。

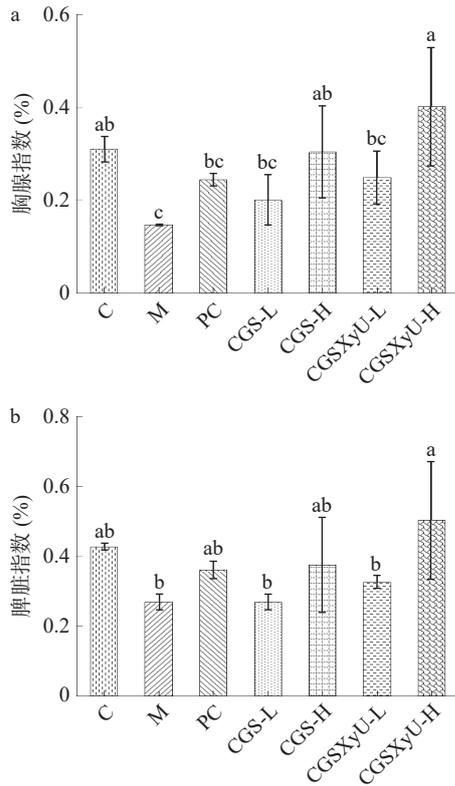


图 2 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠免疫脏器指数影响

Fig.2 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on the immune organ index of mice

与对照组相比, 模型组小鼠胸腺指数和脾脏指数显著降低 ($P < 0.05$), 表明 CTX 诱导的免疫抑制模型建立成功。前期研究表明, CTX 能够抑制小鼠免疫器官的发育并诱发免疫器官发生萎缩^[30]。与模型组相比, CGS/CGSxYU 低、高剂量组可提高免疫抑制小鼠的脾脏和胸腺指数。这表明 CGS 及 CGSxYU 可有效提升胸腺和脾脏指数, 通过缓解免疫低下小鼠免疫脏器的萎缩实现其免疫调节作用的提高。Yang 等^[2]表明, 大鲵蛋肌肉中富含具有免疫调节活性的短肽。与 CGS 相比, CGSxYU 具有更强的免疫调节活性, 这个结果与 Chun 等^[31]研究结果一致, 其表明添加由美拉德反应产生的 β -乳球蛋白-乳糖偶联物被证明具有很强的免疫增强作用。

2.2.3 小鼠细胞因子分析 细胞因子大多为小分子可溶性蛋白质, 通过刺激免疫细胞或非免疫细胞合成释放。其中 Th1 细胞分泌 IFN- γ 和 TNF- α , IFN- γ 是一种多效性细胞因子, 负责巨噬细胞的激活和分化; TNF- α 是 T 淋巴细胞和巨噬细胞细胞活化的关键介质, 在诱导炎症介质中起重要作用^[30]。IL-6 和 IL-10 则是由 Th2 细胞分泌, 主要通过辅助 B 细胞分化成为抗体分泌细胞, 进而参与体液免疫应答。其中 IL-10 是免疫和炎症抑制因子; IL-6 是一种多功能性细胞因子, 有刺激 B 细胞增殖、分化并产生抗体的作用^[32]。这四种细胞因子具有调节机体免疫应答的

能力, 机体的免疫状态可以通过这四种细胞因子进行反映。

小鼠血清中免疫因子含量的变化结果如图 3 所示, CTX 诱导小鼠的 IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平显著低于空白组 ($P < 0.05$), 表明 CTX 可显著降低小鼠

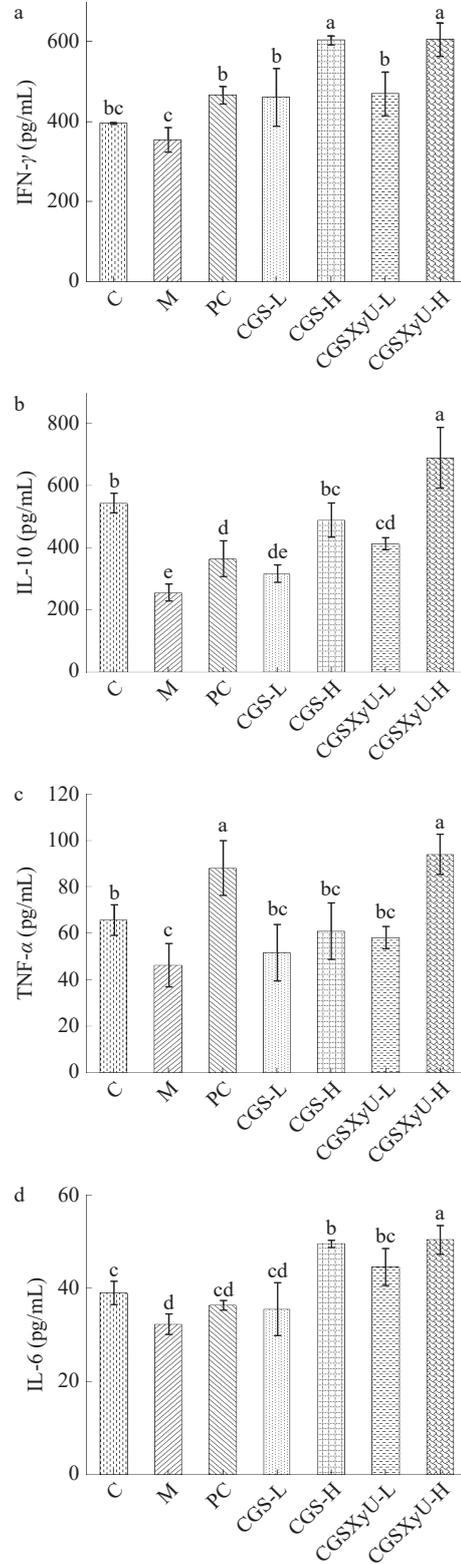


图 3 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠细胞因子的影响

Fig.3 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on cytokines of mice

血清中的免疫因子;与模型组相比,CGSxYU-H 中 IL-6、IL-10、IFN- γ 及 TNF- α 水平均显著升高($P < 0.05$),表明 CGSxYU-H 可以显著促进小鼠血清中免疫因子的分泌,增强小鼠免疫功能。这个结果与小鼠免疫脏器指数结果一致。与 CGS-H 相比,CGSxYU-H 中 IL-10 及 TNF- α 水平显著升高($P < 0.05$),而 CGS-L/CGSxYU-L 无显著差异($P > 0.05$),这个结果表明,小鼠中炎症因子水平受高浓度影响较大。

2.3 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠抗疲劳功能的影响

2.3.1 小鼠负重游泳实验分析 机体在长时间游泳后,体内糖原被快速消耗,导致血糖水平降低,能量输出减少,因此可以通过小鼠游泳时间的变化判断小鼠的耐运动疲劳能力是否得到提升^[33]。作为评价抗疲劳功效的关键指标之一,小鼠游泳时间可以更直接反映样品真实的抗疲劳效果,力竭时间用来代表小鼠疲劳程度。

由图 4 可知,与空白组相比,CGS 及 CGSxYU 处理组可显著延长小鼠力竭游泳时间($P < 0.05$)并且 CGS-H 及 CGSxYU 处理组高于阳性对照组($P < 0.05$)。其中,CGSxYU-H 组延长时间最长。这说明 CGS/CGSxYU 具有延长小鼠力竭游泳时间的作用,具有一定的抗疲劳功效。这个结果与 He 等^[3] 研究结果一致,其表明 CGS 具有显著抗疲劳功效。

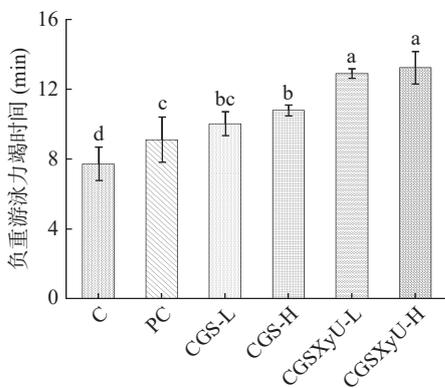


图 4 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠负重游泳时间影响

Fig.4 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on the weight-bearing swimming time of mice

2.3.2 小鼠尿素氮含量变化分析 尿素氮是氨基酸与蛋白质代谢的重要产物^[34]。然而,大量运动引起含氮物质的分解加剧,尿素氮的含量增加,大量尿素积累引起机体疲劳。因此,尿素氮也常被用来评价抗疲劳功效的指标之一。此外,相关报道指出,机体的运动耐受力与体内尿素氮的含量呈现负相关性^[35]。

如图 5 所示,与空白组相比,CGS-H、CGSxYU-L 以及 CGSxYU-H 处理组的小鼠体内 BUN 含量显著降低($P < 0.05$),CGS 低剂量组、CGSxYU 低剂量组与阳性对照组之间不存在显著性差异($P > 0.05$)。这

表明 CGS-H 和 CGSxYU-L/H 均可降低小鼠运动后 BUN 的积累,具有较好的抗疲劳功效。这个结果与 Li 等^[4] 研究结果一致,其表明大鲵来源的肽可以显著降低小鼠血 BUN 的含量。

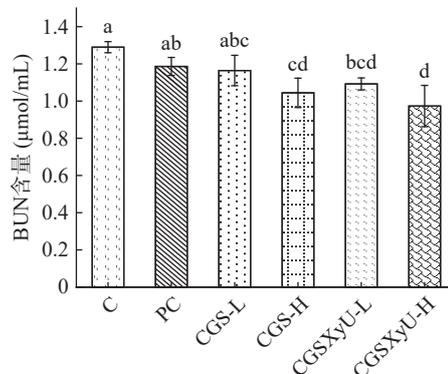


图 5 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠尿素氮含量影响

Fig.5 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on the urea nitrogen content in mice

2.3.3 小鼠肌酸激酶变化分析 肌酸激酶(CK)通常大量存在于动物的肌肉、大脑、心脏及骨骼肌中,是一种与能量代谢密切相关的酶^[36]。CK 活力升高可以增加能量代谢和产生较多乳酸,影响运动能力^[37],在肌肉退化过程中,随着肌肉细胞的分解,CK 被释放到血液中。因此,在体内血清中的 CK 活性常作为判断肌肉或骨骼肌是否受损、受刺激等的重要指标^[38]。

如图 6 所示,CGS 和 CGSxYU 给药组小鼠体内的 CK 活力与空白组相比显著降低($P < 0.05$)。与阳性对照组相比,CGS/CGSxYU 组 CK 含量显著降低($P < 0.05$),但 CGS 与 CGSxYU 组之间无显著差异($P > 0.05$),这可能是 CGS 与 CGSxYU 提高了小鼠体内抗氧化酶的活性,清除超氧阴离子自由基^[39],从而可以在一定程度上改善急性运动引起的肌肉损伤。

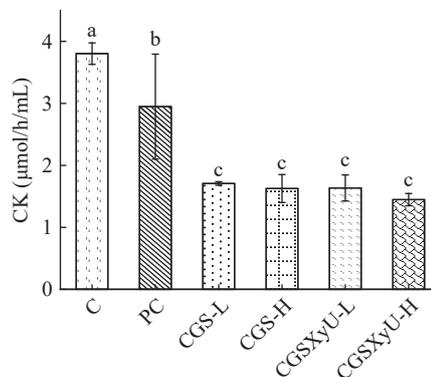


图 6 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠血清肌酸激酶活性影响

Fig.6 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on serum creatine kinase activity in mice

2.3.4 小鼠血清乳酸变化分析 长时间的运动可以导致与疲劳相关代谢物的积累^[40],机体处于缺氧状态下,加速糖酵解的进程,产生大量的乳酸(LD)。乳酸大量堆积易带来肌肉收缩、肌力下降和体液偏酸等现象,这些现象均会加速疲劳的产生。因此,乳酸水平是反映机体疲劳程度及有氧代谢能力的重要指标^[41]。

如图 7 所示,CGS 和 CGSxYU 组小鼠体内的乳酸含量与于空白组相比均显著下降($P<0.05$),其中 CGS 和 CGSxYU 高剂量组可以显著降低小鼠血液乳酸含量,这可能是因为高剂量的 CGS 和 CGSxYU 可以提高机体的有氧代谢能力,促进乳酸的快速清除,从而缓解疲劳^[42]。CGSxYU 高剂量组小鼠体内的乳酸含量比空白组低 28.31%,效果最为显著($P<0.05$)。上述结果说明 CGS 和 CGSxYU 可降低小鼠运动后乳酸的积累,具有显著的抗疲劳功效。

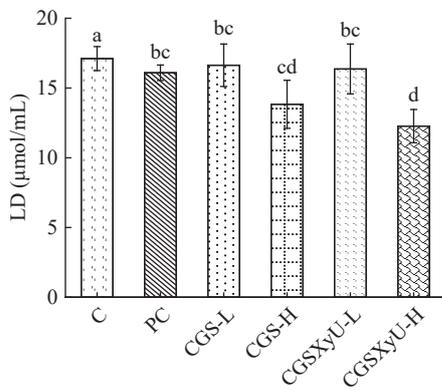


图 7 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠血液乳酸含量影响

Fig.7 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on the urea nitrogen content in mice

2.3.5 小鼠体内抗氧化活性 分析人体内的内源性抗氧化剂包括一系列抗氧化酶类,这一系列酶可以消除自由基对于机体产生的氧化危害,从而使得机体处于氧化与抗氧化二者平衡的状态^[43]。其中,SOD 是机体抗氧化应激过程中最重要的酶,GSH-Px 则被认为是体内最关键的过氧化物酶之一,它可以催化谷胱甘肽的产生^[44],进而参与过氧化反应,分解过氧化氢,并可与 ROS 反应,对缓解氧化应激同样具有重要作用^[45-46]。因此,SOD 与 GSH-Px 活性常被用于反映机体内的抗氧化活性。

CGS 和 CGSxYU 给药组对小鼠体内 SOD、GSH-Px 的活力影响见图 8。由图 8 可知,CGS 和 CGSxYU 高剂量给药组的小鼠体内 SOD、GSH-Px 活力对比空白组显著提高($P<0.05$),而低剂量的 CGS 与空白对照组小鼠体内 SOD 及 GSH-Px 活性并无显著差异($P>0.05$)。以上结果表明,高剂量 CGS 和 CGSxYU 能促进小鼠体内抗氧化酶系活力的提高,清除运动过程中产生的自由基,具有较强的体内抗氧化活性,其中 CGSxYU 高剂量组效果最显著。

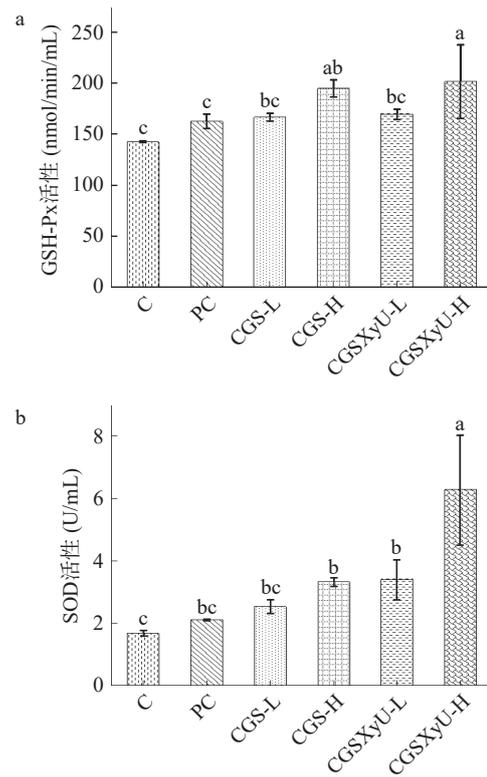


图 8 大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对小鼠体内抗氧化活性影响

Fig.8 Effect of giant salamander protein peptide and its Maillard reaction product on antioxidant activity in mice

3 结论

本研究从体内降糖降脂、增强免疫和抗疲劳等方面探讨大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物的营养功效,结果表明,大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物可有效调节 II 型糖尿病小鼠血糖并降低 TC、TG、LDL-C 含量,提升 HDL-C 含量从而发挥血脂调节作用;通过对免疫因子及免疫器官发育的调控,促进机体免疫功能的恢复,从而发挥免疫调节作用;可延长小鼠力竭游泳时间,降低尿素氮、乳酸积累和肌酸激酶含量,提高体内抗氧化活性从而有效提升正常小鼠的抗疲劳能力。本结果揭示了蛋白肽及其美拉德反应产物对动物体内血糖血脂、免疫功能及抗疲劳功能活性影响,为功能性食品功能因子的开发提供了新的方法与思路,同时为提高大鲵附加值奠定了理论基础。然而,受生物体内复杂的吸收代谢系统影响,后续还需进行大鲵蛋白肽及其美拉德反应产物对体内血糖血脂、免疫功能及抗疲劳功能活性影响机制研究,以进一步阐明其在生物体内的吸收利用途径,促进大鲵蛋白肽的应用。

© The Author(s) 2024. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

[1] RAMADHAN A, NAWAS T, ZHANG X, et al. Purification

- and identification of a novel antidiabetic peptide from Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*) protein hydrolysate against α -amylase and α -glucosidase[J]. *International Journal of Food Properties*, 2017, 20(3): 3360–3372.
- [2] YANG H, LI X, SONG W, et al. Involvement of a short-type peptidoglycan recognition protein (PGRP) from Chinese giant salamanders *Andrias davidianus* in the immune response against bacterial infection[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2018, 88: 37–44.
- [3] HE D, ZHU W, ZENG W, et al. Nutritional and medicinal characteristics of Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*) for applications in healthcare industry by artificial cultivation: A review[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2018, 7(1): 1–10.
- [4] LI W, CHEN H, CHEN H, et al. *Andrias davidianus* bone peptides alleviates hyperuricemia-induced kidney damage *in vitro* and *in vivo*[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2024, 13(4): 1886–1905.
- [5] 贺屹潮, 赵萍, 金晶, 等. 大鲵加工与开发利用研究进展[J]. *食品工业*, 2021, 42(6): 357–361. [HE Y C, ZHAO P, JIN J, et al. Research progress in the processing and utilization of giant salamanders[J]. *Food Industry*, 2021, 42(6): 357–361.]
- [6] 肖媚方, 王力, 田皓然, 等. 海洋生物活性物质抗疲劳功能研究进展[J]. *食品与机械*, 2022, 38(9): 211–218. [XIAO M F, WANG L, TIAN H R, et al. Progress of anti-fatigue function of marine bioactive substances[J]. *Food and Machinery*, 2022, 38(9): 211–218.]
- [7] 周艳华, 郑修齐, 李涛, 等. 大鲵皮胶原抗氧化肽的制备及分离纯化[J]. *肉类研究*, 2023, 37(12): 1–6. [ZHOU Y H, JIA X Q, LI T, et al. Preparation and purification of antioxidant peptides from giant salamander skin collagen[J]. *Meat Research*, 2023, 37(12): 1–6.]
- [8] 刘俊霞, 吴艳, 赵世博, 等. 响应面法优化大鲵肽-硒螯合物制备工艺及其性质研究[J]. *食品与发酵工业*, 2024, 50(11): 185–194. [LIU J X, WU Y, ZHAO S B, et al. Optimization of preparation process and properties of giant salamander peptide selenium chelates using response surface methodology[J]. *Food and Fermentation Industry*, 2024, 50(11): 185–194.]
- [9] 赵世博, 刘俊霞, 何琳琳, 等. 大鲵肽-硒螯合物对D-半乳糖致小鼠氧化应激损伤保护作用[J]. *食品与发酵工业*, 2023, 49(20): 179–187. [ZHAO S B, LIU J X, HE L L, et al. Protective effect of giant salamander peptide selenium chelate on oxidative stress damage in mice induced by D-galactose[J]. *Food and Fermentation Industry*, 2023, 49(20): 179–187.]
- [10] 郑小莉, 陈德经, 苏文, 等. 大鲵骨肽缓解小鼠高尿酸作用研究[J/OL]. *食品与发酵工业*, 1–12 [2024-08-13]. <https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.038766>. [ZHENG X L, CHEN D J, SU W, et al. Study on the alleviating effect of giant salamander bone peptide on hyperuricemia in mice [J/OL]. *Food and Fermentation Industry*, 1–12 [2024-08-13]. <https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.038766>.]
- [11] 钱锦, 方双喜, 胡雅婷, 等. 大鲵肽联合跑台运动对肥胖大鼠的减重效果及机制[J]. *食品科学*, 2024, 45(5): 69–77. [QIAN J, FANG S X, HU Y T, et al. The weight loss effect and mechanism of the combination of giant salamander peptide and treadmill exercise on obese rats[J]. *Food Science*, 2024, 45(5): 69–77.]
- [12] FU J, HE F, ZHU X, et al. Structural characteristics and antioxidant activity of Chinese giant salamander enzymatic hydrolysate-glucose conjugates induced by ultrasound Maillard reaction[J]. *Food Bioscience*, 2024, 58: 103654.
- [13] SHAKOOR A, ZHANG C, XIE J, et al. Maillard reaction chemistry in formation of critical intermediates and flavour compounds and their antioxidant properties[J]. *Food Chemistry*, 2022, 393: 133416.
- [14] 段静瑶, 王禹, 王志龙, 等. 美拉德反应在水产制品中的应用[J]. *中国调味品*, 2024, 49(2): 199–202. [DUAN J Y, WANG Y, WANG Z L, et al. Application of Maillard reaction in aquatic products[J]. *Chinese Seasoning*, 2024, 49(2): 199–202.]
- [15] 刘美娇, 黎铸毅, 陈秋翰, 等. 酶解-美拉德反应制备金鲳鱼调味基料的工艺研究及风味分析[J]. *中国调味品*, 2024, 49(6): 83–90, 118. [LIU M J, LI Z Y, CHEN Q H, et al. Study on the preparation process and flavor analysis of gold pomfret seasoning base by enzymatic hydrolysis Maillard reaction[J]. *Chinese Seasoning*, 2024, 49(6): 83–90, 118.]
- [16] 刘瑞, 刘智禹, 陈贝, 等. 双斑东方鲀鱼头美拉德反应工艺优化及挥发性风味物质分析[J]. *中国调味品*, 2024, 49(4): 109–115. [LIU R, LIU Z Y, CHEN B, et al. Optimization of the Maillard reaction process and analysis of volatile flavor compounds in the head of pufferfish[J]. *Chinese Seasoning*, 2024, 49(4): 109–115.]
- [17] 刘茜. 带鱼多肽美拉德反应前后性质研究和结构表征分析[J]. *中国食品工业*, 2024(1): 120–122. [LIU Q. Study on the properties and structural characterization of hairtail peptide before and after Maillard reaction[J]. *China Food Industry*, 2024(1): 120–122.]
- [18] 文诗雨, 张芷萌, 吴昊, 等. 大米免疫活性肽在小鼠体内的作用机制[J]. *食品与机械*, 2024, 40(3): 141–148, 240. [WEN S Y, ZHANG Z M, WU H, et al. The mechanism of action of rice immunoreactive peptides in mice[J]. *Food and Machinery*, 2024, 40(3): 141–148, 240.]
- [19] 刘迪迪, 邱军强, 张华, 等. 红松松仁提取物对糖尿病小鼠的降血糖活性[J]. *中国食品学报*, 2019, 19(7): 20–28. [LIU D D, QIU J Q, ZHANG H, et al. Hypoglycemic activity of red pine pine kernel extract in diabetic mice[J]. *Chinese Journal of Food*, 2019, 19(7): 20–28.]
- [20] ADEMILUYI A, OSALUSI S, OYELEYE I, et al. Antioxidant property and inhibitory effect of selected tyrosine-derived Maillard reaction products on α -amylase, α -glucosidase and angiotensin-1 converting enzyme activities[J]. *Biokemistri*, 2019(2): 53–62, 31.
- [21] 左婕, 费焱, 李佳慧, 等. 苦荞活性肽 P3 对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的改善作用研究[J]. *食品研究与开发*, 2022, 43(15): 48–54. [ZUO J, FEI Y, LI J H, et al. Ameliorative effect of buckwheat active peptide P3 on streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Food Research and Development*, 2022, 43(15): 48–54.]
- [22] 李金, 黄彪, 刘惠考, 等. 牦牛胶原蛋白肽降血糖效果研究[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(15): 338–343. [LI J, HUANG B, LIU H K, et al. Study on the hypoglycemic effect of yak collagen peptide[J]. *Food Industry Technology*, 2022, 43(15): 338–343.]
- [23] 岑燕霞, 梁玉才, 曾江赢, 等. 食源复方黄精组合物水提液对小鼠抗疲劳作用的研究[J/OL]. *食品工业科技*, 1–13 [2024-08-13]. <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2024010280>. [CHEN Y X, LIANG Y C, ZENG J Y, et al. Study on anti-fatigue effect of aqueous extract of food source compounded *Rhizoma Polygonati Odorati* on mice[J/OL]. *Food Industry Science and Technology*, 1–13 [2024-08-13]. <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2024010280>.]
- [24] 白海军. 富硒大豆低聚肽的制备及其抗疲劳功能的研究[J]. *中国粮油学报*, 2021, 36(3): 46–50, 58. [BAI H J. Preparation of selenium rich soybean oligopeptides and their anti fatigue function[J]. *Chinese Journal of Cereals and Oils*, 2021, 36(3):

- 46–50,58.]
- [25] SASAOKA Y, TAKAGI T, MICHIBA S, et al. Study on the mechanism of the blood-glucose-lowering effect of collagen peptides from sturgeon by-products[J]. *Marine Drugs*, 2021, 19(10): 584.
- [26] HOSEINI A, NAMAZI G, FARROKHIAN A, et al. The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. *Food & Function*, 2019, 10(9): 6042–6051.
- [27] YE J, TIAN X, WANG Q, et al. Monkfish peptides mitigate high fat diet-induced hepatic steatosis in mice[J]. *Mar Drugs*, 2022, 20(5): 312.
- [28] 周美, 廖秀, 李立郎, 等. 铁皮石斛酵素制备工艺及其免疫活性研究[J]. *食品科技*, 2024, 49(1): 94–102. [ZHOU M, LIAO X, LI L L, et al. Study on the preparation process and immune activity of enzymes from *Dendrobium officinale* [J]. *Food Science and Technology*, 2024, 49(1): 94–102.]
- [29] HAN L, MENG M, GUO M, et al. Immunomodulatory activity of a water-soluble polysaccharide obtained from highland barley on immunosuppressive mice models[J]. *Food Function*, 2019, 10(1): 304–314.
- [30] VILA-DEL SOL V, PUNZON C, FRESNO M, et al. IFN- γ -induced TNF- α expression is regulated by interferon regulatory factors 1 and 8 in mouse macrophages[J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 4461–4470.
- [31] CHUN S, LEE K. Immune-enhancing effects of β -lactoglobulin glycosylated with lactose following *in vitro* digestion on cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice[J]. *Journal of Dairy Science*, 2022, 105(1): 623–636.
- [32] KANG S, NARAZAKI, METWALLY H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2020, 217(5): e20190347.
- [33] 荣耀, 白鑫明, 迟明, 等. 高原谷物青稞对小鼠降糖、耐缺氧、抗疲劳功能活性的影响[J]. *中国食品学报*, 2023, 23(7): 207–2016. [HONOR, BAI X M, CHI M, et al. Effects of high-altitude grain barley on hypoglycemic, hypoxia resistant, and anti fatigue functional activities in mice[J]. *Chinese Journal of Food Science*, 2023, 23(7): 207–2016.]
- [34] 宫莹, 包建强, 黄可承, 等. 大鲵骨酸溶性和胃蛋白酶溶性胶原蛋白的提取与表征[J]. *中国食品学报*, 2024, 24(3): 268–275. [GONG X, BAO J Q, HUANG K C, et al. Extraction and characterization of acid-soluble and pepsin-soluble collagen from the bone of giant salamander(*Andrias davidianus*) [J]. *Chinese Journal of Food Science*, 2024, 24(3): 268–275.]
- [35] 韩紫薇, 赵斗, 马自强, 等. 益生菌发酵番茄汁对小鼠抗疲劳和肠道菌群的调节作用[J]. *食品研究与开发*, 2024, 45(8): 22–29. [HAN Z W, ZHAO D, MA Z Q, et al. Regulatory effects of probiotic fermented tomato juice on anti-fatigue and intestinal flora in mice[J]. *Food Research and Development*, 2024, 45(8): 22–29.]
- [36] 陈帅, 邓项元, 郎和东, 等. 等能量高脂饮食对SD大鼠能量代谢及耐力运动能力的影响[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(9): 940–951. [CHEN S, DENG X Y, LANG H D, et al. Effects of isoenergetic high-fat diet on energy metabolism and endurance exercise capacity in SD rats[J]. *Journal of Army Military Medical University*, 2024, 46(9): 940–951.]
- [37] 陈亮, 黄海燕. 野生榛仁小分子肽抗疲劳活性研究[J]. *粮食与油脂*, 2023, 36(8): 145–149. [CHEN L, HUANG H Y. Study on the anti fatigue activity of small molecule peptides from wild hazelnut[J]. *Grain and Oil*, 2023, 36(8): 145–149.]
- [38] 陈红瑶, 杨仁义, 郜文辉, 等. 药食同源中药治疗胃癌癌因性疲乏的用药规律[J]. *世界中医药*, 2024, 19(6): 850–855. [CHEN H Y, YANG R Y, GAO W H, et al. Dosing pattern of medicinal food and traditional Chinese medicine in the treatment of cancer-caused fatigue in gastric cancer[J]. *World Chinese Medicine*, 2024, 19(6): 850–855.]
- [39] 李淑凡, 李鑫, 韩姣姣, 等. 金枪鱼红肉酶解液对小鼠抗疲劳和调节肠道菌群效果的研究[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(17): 314–320,326. [LI S F, LI XIN, HAN J J, et al. Study on the effect of tuna red meat enzymatic hydrolysate on anti fatigue and regulation of intestinal microbiota in mice[J]. *Food Industry Technology*, 2019, 40(17): 314–320,326.]
- [40] CAI B, YI X, WANG Z, et al. Anti-fatigue effects and mechanism of *Syngnathus schlegelii* peptides supplementation on exercise-fatigued mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2023, 110: 105846.
- [41] 章婷萍, 李梦雨, 顾春宇, 等. 细胞自噬在中药源性肝损伤中的双重作用及防治策略研究进展[J/OL]. *世界科学技术-中医药现代化*, 1–14[2024-07-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.r.20240509.2118.002.html>. [ZHANG T P, LI M Y, GU C Y, et al. Research progress on the dual role of cellular autophagy in Chinese medicine-derived liver injury and prevention strategies[J/OL]. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 1–14[2024-07-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.r.20240509.2118.002.html>.]
- [42] ZHU S, YANG W, LIN Y, et al. Antioxidant and anti-fatigue activities of selenium-enriched peptides isolated from *Cardamine violifolia* protein hydrolysate[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 79: 104412.
- [43] 范琦琛, 王雁南, 张筱茜, 等. 血清碱性磷酸酶、同型半胱氨酸及半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与糖尿病足下肢动脉粥样硬化的关系[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2024, 10(1): 12–17. [FAN Q C, WANG Y N, ZHANG X Q, et al. Relationship between serum alkaline phosphatase, homocysteine and cysteine protease inhibitor C and lower extremity atherosclerosis in diabetic foot[J]. *Journal of Vascular and Endoluminal Vascular Surgery*, 2024, 10(1): 12–17.]
- [44] 孙冕, 渠彦超. 秋葵多糖提取工艺优化及对力竭小鼠抗疲劳作用[J]. *食品科技*, 2024, 49(1): 177–182. [SUN H, QU Y C. Optimization of the extraction process of okra polysaccharides and their anti fatigue effects on exhausted mice[J]. *Food Science and Technology*, 2024, 49(1): 177–182.]
- [45] 张玉娟, 文武. 火龙果果皮多糖对小鼠抗运动疲劳作用的研究[J]. *食品科技*, 2024, 49(4): 220–228. [ZHANG Y J, WEN W. Study on the anti exercise fatigue effect of polysaccharides from dragon fruit peel on mice[J]. *Food Science and Technology*, 2024, 49(4): 220–228.]
- [46] 吕建敏, 袁海娜, 肖功年, 等. 秀珍菇粉对小鼠肠道菌群、免疫功能及抗氧化活性的影响[J]. *食品研究与开发*, 2024, 45(7): 109–115. [LÜ J M, YUAN H N, XIAO G N, et al. Effects of Xiu-zhen mushroom powder on intestinal flora, immune function and antioxidant activity in mice[J]. *Food Research and Development*, 2024, 45(7): 109–115.]