丁晢研, 王嘉明, 刘延鑫, 等. 抗氧化肽的保肝作用机制及产品应用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(4): 470−479. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025030405

DING Xiyan, WANG Jiaming, LIU Yanxin, et al. Research Progress on the Hepatoprotective Mechanisms of Antioxidant Peptides and Product Application[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(4): 470−479. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025030405

· 专题综述 ·

抗氧化肽的保肝作用机制及产品应用研究进展

丁晢研[1], 王嘉明[1], 刘延鑫[1,*], 张剑平[2], 郝在林[2]

（1.河南中医药大学医学院, 河南郑州 450046;
2.内蒙古肽好生物制品有限公司, 内蒙古锡林浩特 010100）

摘　要: 氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡的结果，是肝脏损伤的重要诱因，其通过引发线粒体功能障碍、调控 Kelch 样 ECH 联合蛋白 1（kelch like ECH associated protein1，Keap1）/核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor-E2-related factor 2，Nrf2）/抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）及核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）等信号通路，驱动肝损伤进程。近年来，抗氧化肽因具备高效抗氧化活性和多靶点调控特性成为研究热点，其可通过清除自由基、激活抗氧化系统、调控脂质代谢及炎症级联反应等机制发挥肝保护作用。然而，目前抗氧化肽的研究局限于提取工艺标准化不足、机制协同作用解析不深入等问题。基于此，本文系统综述了抗氧化肽的来源及提取工艺，分析抗氧化肽多靶点保肝作用机制，并总结纳米递送系统、解酒护肝功能食品等应用成果，以期对未来进一步探讨抗氧化肽保肝作用机制，规范其制备提取流程、促进抗氧化肽产品研发和临床转化提供理论基础。

关键词: 氧化应激, 肝损伤, 抗氧化肽, 保肝作用, 作用机制, 产品开发

中图分类号: Q517　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)04−0470−10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025030405

本文网刊:

Research Progress on the Hepatoprotective Mechanisms of Antioxidant Peptides and Product Application

DING Xiyan[1], WANG Jiaming[1], LIU Yanxin[1,*], ZHANG Jianping[2], HAO Zailin[2]

（1.College of Medical, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
2.China Inner Mongolia Peptide Biological Products Co., Ltd., Xilinhot 010100, China）

Abstract: Oxidative stress, resulting from an imbalance between pro-oxidant and antioxidant processes within the body, is a critical inducer of liver damage. It mediates the progression of hepatic injury by inducing mitochondrial dysfunction and modulating key signaling pathways, including kelch like ECH associated protein1(Keap1)/ nuclear factor-E2-related factor 2(Nrf2)/ antioxidant response element (ARE) and nuclear factor kappa-B (NF-κB). In recent years, antioxidant peptides have become a focus of significant research owing to their potent antioxidant activity and multi-target regulatory properties. These peptides exert hepatoprotective effects by scavenging free radicals, activating antioxidant systems, and regulating lipid metabolism and inflammatory cascades. However, research on antioxidant peptides faces challenges, including non-standardized extraction processes and incomplete elucidation of synergistic mechanisms. Consequently, this review systematically summarizes antioxidant peptide sources and extraction technologies, analyzes their multi-target hepatoprotective mechanisms, and discusses applications of nanoparticle delivery systems and functional foods targeting alcohol metabolism and hepatoprotection, along with other recent advances. This review aims to provide a theoretical

收稿日期: 2025−04−01

基金项目: 河南中医药大学横向课题（2024008）; 河南省中医药科学研究专项重点项目（2024ZY1030）; 河南省自然科学基金项目（222300420484）。

作者简介: 丁晢研（2003−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医学, E-mail: 3342946770@qq.com。

*** 通信作者:** 刘延鑫（1979−）, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 中医药抗感染及免疫性疾病机制研究, E-mail: liuyanxin@126.com。

foundation for elucidating the hepatoprotective mechanisms of antioxidant peptides, standardizing preparation/extraction protocols, and facilitating the research, development, and clinical translation of related products.

Key words: oxidative stress; liver injury; antioxidant peptides; hepatoprotective effect; mechanism of action; product development

氧化应激引起的活性氧过度积累可诱发线粒体功能障碍、脂质过氧化及炎症级联反应，是酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等疾病进展的关键驱动因素[1]。肝脏作为人体代谢与解毒的核心器官，长期暴露于内源性代谢产物和外源性毒素环境中，易受到氧化应激的影响[2]，可导致肝细胞脂质过氧化[3]、蛋白质变性及 DNA 损伤[4]、引发炎症级联反应[5]、激活肝星状细胞促进纤维化进程[6] 等核心功能，最终诱发脂肪变性、肝炎及肝硬化等病理改变。

近年来，具有高效自由基清除能力和多靶点调控特性的抗氧化肽成为研究热点[7]。这类小分子多肽不仅可直接激活抗氧化系统，还能通过调节 Kelch 样 ECH 联合蛋白 1（kelch like ECH associated protein1，Keap1）/核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor-E2-related factor 2，Nrf2）/抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）、腺苷酸活化蛋白激酶（AMP activated protein kinase，AMPK）以及核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）等信号通路重塑氧化-抗氧化平衡，在肝保护领域展现出独特优势。但现有研究对抗氧化肽的来源体系化分析不足，其制备方法的适用场景与局限性尚未明确。人工合成肽的规模化生产瓶颈等问题，限制了其临床转化潜力[8]。同时，关于抗氧化肽在肝损伤中的协同作用机制，如线粒体自噬调控、脂质代谢重编程与炎症抑制的交叉对话等仍缺乏系统性整合。目前，抗氧化肽在纳米工程及食品等相关领域有较为广泛的应用，应用前景广阔。但仍存在一定问题：如在制作研发过程中，仍存在产品研发深度不足，作用机制不明确等问题。

基于此，本文系统综述了抗氧化肽的来源、其在氧化应激介导肝损伤中的多靶点保护机制以及抗氧化肽的产品应用进展，旨在为抗氧化肽的靶向递送系统设计、结构优化及肝病治疗应用提供理论支撑。

1　氧化应激介导肝损伤的机制

氧化应激是由于活性氧（reactive oxygen species，ROS）和抗氧化剂之间的失衡引起的。ROS 包括超氧阴离子（O_2^-）、过氧化氢（H_2O_2）和羟基自由基等，正常情况下，ROS 在细胞代谢、免疫防御等生理过程中发挥作用，但过量会导致细胞大分子如 DNA、蛋白质和脂质的损伤[4]，氧化应激在肝损伤中的作用机制主要涉及线粒体功能障碍、转录因子调控通路等。肝脏作为代谢和解毒的主要器官，容易受到氧化应激的影响。ROS 攻击细胞膜不饱和脂肪酸，生成丙二醛（malondialdehyde，MDA）等终产物，破坏膜结构完整性，导致肝细胞内容物泄漏[9]，最终造成肝损伤。

1.1　线粒体功能障碍

线粒体作为细胞能量代谢与氧化应激调控的核心，其功能障碍通过多重机制驱动氧化应激介导的肝损伤，如图 1 所示。线粒体损伤与肝病进展形成恶性循环[10]。在肝脏缺血再灌注损伤中，缺血阶段线粒体氧化磷酸化受阻导致三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）耗竭及呼吸链损伤，引发 ROS 爆发；再灌注时氧供应恢复进一步加剧 ROS 超载，破坏线粒体结构与功能，激活线粒体膜通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP）开放，导致膜电位崩溃及细胞色素 C 释放，触发细胞凋亡和坏死。同时，线粒体分裂/融合失衡形成碎片化线粒体，削弱 ROS 清除能力，形成氧化应激恶性循环[11]。高血糖环境抑制线粒体自噬，表现为自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3-Ⅱ（microtubule-associated protein I light chain 3-Ⅱ，LC3-Ⅱ）减少、螯合体 1（sequestosome1，SQSTM1/p62）堆积及假定激酶 1（PTEN induced putative kinase 1，PINK1）-E3 泛素蛋白连接酶（parkinson protein 2，E3 ubiquitin protein ligase，Parkin）通路失活，导致受损线粒体无法被清除，ROS 持续累积并激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein3，NLRP3）炎症小体，促进炎症因子白介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的释放，而激动剂可通过恢复自噬流缓解肝损伤，证实了自噬失调在氧化-炎症正反馈中的关键作用[12]。线粒体能量代谢崩溃不仅直接产生过量 ROS 和活性氮（reactive nitrogen species，RNS），还会释放线粒体损伤相关分子模式，通过激活 Toll 样受体（toll like receptors，TLRs）及炎症通路引发全身炎症反应，导致肝脏功能障碍[13]。综上所述，线粒体损伤通过氧化应激、自噬

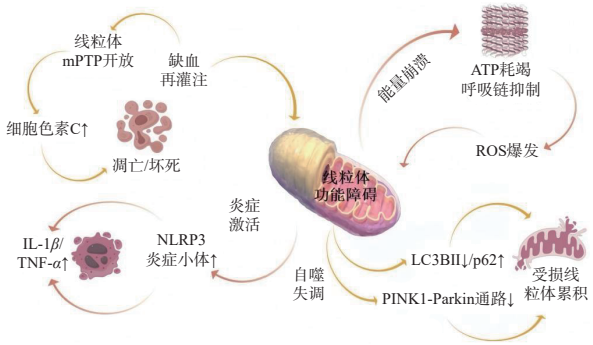


图 1　线粒体功能障碍介导肝损伤机制（由 Figdraw 绘制）

Fig.1　Mitochondrial dysfunction mediates the mechanism of liver injury(by Figdraw)

紊乱、炎症激活及细胞死亡通路交织作用的网络化机制导致肝脏功能障碍，为开发肝病精准治疗策略奠定了理论基础。

1.2 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路

Keap1/Nrf2/ARE 系统是协调细胞抗氧化保护基因表达的关键转录因子调控通路[14]，如图 2 所示。Nrf2 主要调节细胞对氧化应激的反应，该反应可导致 Keap1 对 Nrf2 的抑制作用减弱，使 Nrf2 得以从 Keap1 的束缚中释放，避免蛋白酶体降解，随后 Nrf2 与负责调控细胞抗氧化反应的 DNA 序列 ARE 结合，启动抗氧化和细胞保护基因的转录，以增强细胞对抗氧化应激的能力[15]。若该通路受损，则抗氧化能力下降，ROS 积累导致线粒体损伤、内质网应激加剧，并激活 NLRP3 炎症小体，促进炎症因子释放及细胞凋亡。此外，Nrf2 通过调控铁代谢如抗氧化血红素加氧酶 1（heme oxygenase 1，HO-1）降解血红素、增强蛋白酶体清除氧化蛋白、维持能量代谢平衡等机制减轻损伤，其功能缺失会加重氧化应激、炎症反应及肝细胞死亡，最终加剧缺血再灌注等肝损伤进程[16]。玉米赤霉烯酮（zearalenone，ZEN）通过上调 Keap1 基因表达抑制 Nrf2 核转位，降低下游 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）等的活性，导致肝脏氧化应激标志物 MDA 升高及炎症因子白细胞介素 4（interleukin 4，IL-4）/TNF-α 增加，引发肝损伤；而通过抑制 Keap1 表达，激活 Nrf2/ARE 信号通路，促进抗氧化酶基因转录，恢复肝脏抗氧化能力并降低炎症反应，可缓解 ZEN 诱导的肝损伤[17]。乙酰氨基酚（acetaminophen，APAP）过量导致 Keap1 蛋白表达升高，抑制 Nrf2 核转位，削弱其下游抗氧化基因 HO-1 和醌氧化还原酶 1（quinone oxidoreductase 1，NQO1）的表达，加剧氧化应激，表现为谷胱甘肽（glutathione，r-glutamyl cysteingl+glycine，GSH）耗竭、MDA/ROS 升高，导致肝损伤，说明 Nrf2 通路在调控氧化应激中的核心作用[18]。综上所述，若能竞争性结合 Keap1 的关键位点，解除 Keap1 对 Nrf2 的抑制作用，促进 Nrf2 入核激活 ARE 元件，上调抗氧化酶表达，则可改善 APAP 诱导的肝损伤。

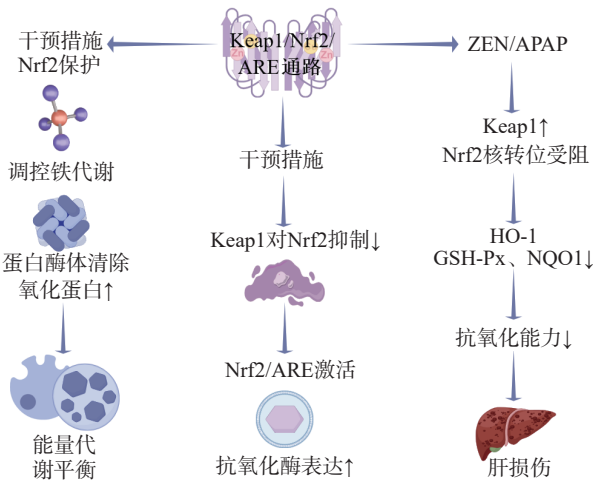


图 2 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路介导肝损伤机制（由 Figdraw 绘制）

Fig.2 Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway mediates the mechanism of liver injury (by Figdraw)

1.3 NF-κB 通路

氧化应激介导肝损伤的机制中，NF-κB 信号通路是连接氧化损伤与炎症反应的重要环节[19]，如图 3 所示。在酒精性肝损伤中，NF-κB 通路的激活通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）依赖性磷酸化促进其核转位，诱导 NLRP3 炎症小体转录及半胱天冬蛋白酶-1（caspase-1）活化，导致 IL-1β 等促炎因子释放[20]，同时乙醇代谢经人体内代谢药物的主要酶细胞色素酶 P4502E1（cytochrome P4502E1，CYP2E1）产生的 ROS 引发脂质过氧化，加剧氧化应激，慢性乙醇暴露抑制 Nrf2 介导的超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（Catalase，CAT）生成，削弱 GSH 清除 ROS 能力，形成 ROS-NF-κB-炎症恶性循环[21]。在自身免疫性肝炎中，NF-κB 核转位诱导 TNF-α、IL-1β 等促炎因子表达，激活炎症级联反应[22]，同时 ROS 过量生成，进一步激活 NF-κB[23]，比如线粒体功能障碍和脂质过氧化产物 MDA 升高，MDA 通常用作脂质过氧化的指标，反映 ROS 水平[24]。ROS 攻击肝细胞膜并破坏线粒体功能，导致细胞死亡和纤维化，而 NF-κB 通路持续活化加剧这一过程[25]。热射病中过量 ROS 破坏线粒体功能并诱导脂质过氧化，表现为 MDA 升高，同时抑制抗氧化酶 SOD、CAT 活性，导致氧化-抗氧化失衡[26]。ROS 激活 NF-κB，促进 TNF-α、IL-1β、白细胞介素 6（interleukin 6，IL-6）等促炎因子释放，而 TNF-α 进一步激活 NF-κB 形成正反馈，加剧炎症级联反应[27]。NF-κB 作为氧化应激关键介质，通过调控炎症因子促进肝细胞凋亡和坏死，同时抑制热休克蛋白 70（heat shock protein 70，HSP70）等保护性分子伴侣表达[28]。综上所述，阻断 NF-κB 核转位并促进 Nrf2 入核，从而降低肝脏 ROS 水平、恢复抗氧化酶活性并减少炎症因子释放，有利于改善肝细胞损伤和凋亡。

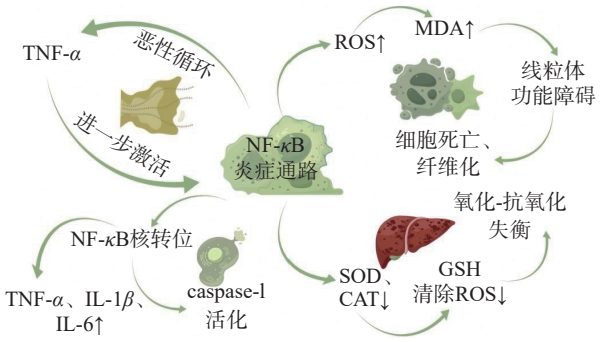


图 3 NF-κB 通路介导肝损伤机制（由 Figdraw 绘制）

Fig.3 NF-κB pathway mediates the mechanism of liver injury (by Figdraw)

1.4　多维度交互网络的系统整合

Keap1/Nrf2/ARE 信号通路是协调肝脏抗氧化防御、维持线粒体稳态和抑制炎症的核心枢纽。若 Keap1 上调抑制 Nrf2 核转位导致关键抗氧化酶 HO-1、GSH-Px、SOD、CAT、NQO1 表达下降，削弱细胞清除 ROS 或 RNS 的能力，导致线粒体 ROS 超载，造成线粒体氧化应激损伤[29]。同时 Keap1/Nrf2/ARE 通路的失活丧失了对 NF-κB 炎症级联反应的负向调控能力，使炎症信号持续放大，形成氧化损伤与炎症反应的协同恶化[30]。线粒体功能障碍，其氧化磷酸化受阻、ATP 耗竭，并使 PINK1-Parkin 通路失活，受损线粒体堆积并持续产生 ROS。过量 ROS 和线粒体损伤释放的分子模式激活 NF-κB 通路，促进 NLRP3 炎症小体组装及促炎因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 释放，放大炎症级联反应[5]。NF-κB 通路激活释放的炎症因子可反馈性抑制 Nrf2 核转位及其介导的抗氧化基因表达，同时通过破坏线粒体膜电位、抑制线粒体自噬等方式加剧线粒体功能障碍[31]。综上所述，肝损伤是线粒体自噬缺陷、代谢重编程失调与炎症级联过度激活协同作用的结果。三者形成多重正反馈环路，构成复杂且动态的病理网络。探讨这一协同网络的互作机制，对于开发同时靶向线粒体质量控制、恢复能量代谢平衡和抑制过度炎症反应的多靶点、协同性肝保护策略至关重要。

2　抗氧化肽的来源

抗氧化肽来源广泛，可分为天然来源和人工合成来源，天然来源包括动物源、植物源，其制备方法主要包括酶解、微生物发酵、酶-菌协同、化学合成和 DNA 重组技术等，来源途径的优缺点详见表 1。

2.1　动物源性

动物活性肽是指来源于动物蛋白质、动物乳、动物骨骼及其他动物组织，通过发酵、酶解、分离、纯化等步骤得到的具有生物活性的肽段集合。动物骨中富含骨蛋白、骨多糖和骨矿物质等多种营养成分，是动物活性肽的重要来源。Cao 等[32] 采用酶解法，选用木瓜蛋白酶与底物鸡骨胶原进行配比，分析胶原蛋白水解物后提取出了鸡骨胶原蛋白肽，结果显示该肽具有提高皮肤抗氧化水平等作用。肉类和肉制品是重要的营养来源，对身体的生长、维持和修复起着至关重要的作用，因此肉类也被视为提取生物活性肽的重要资源[33]。Yang 等[34] 使用木瓜蛋白酶（pH6.2，37 ℃）水解鳄鱼肉蛋白，最终鉴定出抗氧化肽，研究表明含疏水性氨基酸和组氨酸的 VPPHIY 可通过提供氢原子或电子清除自由基。此外，乳蛋白中的短氨基酸序列构成了乳源生物活性肽，而发酵被认为是获得牛奶衍生肽的一种常用方法[35]。如 Tonolo 等[36] 利用嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种和嗜热链球菌发酵乳制品制备出一种抗氧化肽，结果显示该肽在保护氧化应激和抑制活性氧产生方面对人结肠腺癌细胞（humancolonadenocarcinomacellline，Caco-2）具有抗氧化作用，且该活性肽能激活 Keap1/Nrf2 通路，能增强抗氧化酶的活性和表达（P<0.05），通过分子对接分析证实了其抗氧化作用。上述研究表明，鸡骨胶原、鳄鱼肉蛋白及乳蛋白均可提取出具有高抗氧化活性的肽段，这些肽段在保护细胞免受氧化应激损伤等方面展现出显著效果，证实了动物源抗氧化肽的潜在应用价值。

2.2　植物源性

植物活性肽因其原料种类丰富、成本低等优点受到广泛关注[37]。研究证明，从核桃、橄榄和豌豆等植物中分离的活性肽具有许多有益作用。核桃蛋白含有高比例的疏水氨基酸，这与肽的抗氧化活性密切相关[38]。因此，有必要研究核桃抗氧化肽的构效关系，以拓宽核桃蛋白的应用。Fan 等[39] 从核桃蛋白水解物中鉴定出 4 种抗氧化肽 HADMVFY、NHCQYYL、NLFHKRP 以及 PSYQPTP，分析其结构特征与其抗氧化活性之间的关系，即在 C 端或 N 端含有疏水性氨基酸的肽表现出较高的抗氧化活性，分子对接结果表明，4 种肽的一些氨基酸残基通过氢键和疏水性与 2,2’-联氮双（3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸）二铵盐（2,2'-Azinobis-（3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonate）），ABTS）相互作用，发挥抗氧化作用。近年来，蛋白质和肽也被描述为橄榄油微量营养素的一部分[40]。Lopez-Huertas 等[41] 从初榨橄榄油中水溶提取出内源性肽，其内富含疏水性氨基酸 C 端利于接触脂质自由基，而含半胱氨酸（C）的肽段可通过巯基直接清除自由基，发挥强抗氧化能力。此外，豆类因其高蛋白质含量而受到关注，是一种廉价、可持续且健康的营养来源，而豌豆由 35%~40% 的蛋白质组成[42]，是活性肽的重要来源。Zhao 等[43] 运用酶解法从豌豆蛋白水解物中分离纯化抗氧化肽 YLVN、EEHLCFR 和 TFY，研究表明，该类抗氧化肽可显著提高人肝脏正常细胞系 LO2 的活力（P<0.05），并通过增强 H_2O_2 诱导的氧化应激 LO2 细胞中抗氧化酶的活性，阻止 ROS 的积累。综上所述，植物是抗氧化肽的重要来源，研究表明植物中的抗氧化肽具有显著

表 1　生物活性肽的常见来源

Table 1　Common sources of active peptides

提取来源	优点	缺点	参考文献
动物源	营养成分丰富、高生物活性、应用领域广泛	原料来源受限、成本较高、动物原料或存在病菌具有潜在的安全风险	[32,34,36]
植物源	原料丰富、成本低廉、安全性高	生物活性可能较低、提取效率可能不高、受环境因素影响	[39,41,43]
人工合成	结构可控、纯度高、大规模生产	成本高、操作复杂、潜在的环境污染	[45−46]

抗氧化活性，且其结构特征与抗氧化活性密切相关，因此，植物源抗氧化肽具有广阔的研发与应用前景。

2.3 人工合成

人工合成活性肽是指以化学合成和 DNA 重组技术产生的多肽，化学合成法中的固相肽合成（solid phase peptide synthesis，SPPS）和液相肽合成（liquid-phase peptide synthesis，LPPS）是两种主要的方法。固相肽合成通过将肽链逐步连接在固相载体上，操作简便且易于纯化，但需制定高效的合成策略和选择合适的缩合试剂，适用于中长链多肽的制备；液相肽合成在液相中进行氨基酸耦合反应，合成规模大且反应条件灵活，但操作复杂且分离纯化困难，适用于短肽及特定结构要求的多肽合成[44]。Jeong 等[45] 采用 SPPS 制备出咖啡酰肽衍生物，加入天冬酰胺可使该肽表现最高的抗氧化活性和稳定性，DPPH 自由基清除能力测试为 92.5%，说明天冬酰胺侧链酰胺基与咖啡酸邻二酚氧化还原活性中心的精确配位，能稳定氧化态结构。Deng 等[46] 从柄海鞘中固相肽合成天然抗氧化五肽 LWHTH，该肽能够有效清除多种自由基、具有较强的还原能力，并在体外和体内实验中显示出显著的细胞保护和肝保护作用。DNA 重组技术是基因工程手段，它涉及将目标肽的基因序列整合到宿主细胞的基因组，利用宿主的生物机制持续生产目标肽，该技术的实施前提是明确目标肽的氨基酸排列顺序，尽管 DNA 重组技术的操作过程相对繁琐，但一旦流程确立，就能有效地利用微生物发酵技术，以低廉的原料大规模生产目标肽[8]。综上所述，人工合成抗氧化肽因操作复杂或需明确氨基酸序列等局限性并未广泛普及，但其具备优点，如固相肽合成简便纯化、DNA 重组技术能大规模生产。未来，随着技术改进，这些方法在活性肽制备中将更具可行性。

综上所述，以上不同来源的抗氧化肽通过酶解、发酵、人工合成等方法获得，提取方法的不同可能导致抗氧化肽的生物活性存在差异。若采用酶解法，动物来源的鸡骨胶原的特定酶配比和酶解植物源核桃肽的疏水氨基酸筛选，依赖酶种类、pH 及温度等参数优化，可能直接影响肽段结构如 C 端疏水性及活性强度。而人工合成法如 SPPS 中天冬酰胺的精准修饰虽可定向设计活性中心，但操作复杂性易引入批次差异。为统一生物活性，需建立跨方法的核心标准：首先规范原料预处理，统一动物或植物组织的脱脂、粉碎及灭菌流程[47]；其次控制关键工艺参数，如使用酶解法时的酶底比、温度时间梯度，或合成中缩合试剂纯度[48]；另外，制定活性导向纯化阶梯，规定超滤分子量截留范围、层析分离步骤及活性检测节点如 $ABTS^{+}$或 DPPH 自由基清除率、细胞抗氧化模型及 Keap1/Nrf2 通路验证[49]；最后构建构效数据库支撑，整合疏水氨基酸分布如 C 端疏水簇、关键基团如半胱氨酸巯基等结构特征与活性关联数据，指导质量评价[50]。通过上述标准化体系，可弥合不同提取技术导致的活性波动，为确保抗氧化肽的生物活性一致性提供可能。

3 抗氧化肽的肝保护作用机制

3.1 抗氧化系统的直接激活

抗氧化肽通过直接清除 ROS 或激活内源性抗氧化酶系统，是缓解氧化应激性肝损伤的核心机制，如图 4 所示。多项研究表明，Nrf2 信号及其下游的抗氧化酶通路在此过程中发挥关键作用。Wang 等[51] 从鲣鱼鱼卵蛋白中分离的 12 种抗氧化肽中，筛选出的 5 种肽对 H_2O_2 诱导的肝细胞损伤具有显著保护作用（P<0.001 或 P<0.005），并可能通过激活 Nrf2 通路提升抗氧化酶活性，同时降低 ROS 水平。Ma 等[52] 的研究进一步证实，螺旋藻低分子量肽段 LMWSPs 在 1000 μg/mL 浓度下，可使 H_2O_2 损伤的 LO2 肝细胞内 MDA 含量降低 71.5%，SOD 活性提升 71.42%（P<0.01），同时 ROS 和 NO 水平分别降至损伤组的 36.73% 和 28.49%（P<0.01）。Yu 等[53] 和 Yu 等[54] 的研究分别揭示了乳清蛋白肽与玉米胚芽粕肽通过激活 Nrf2 通路或直接提升 GSH 含量，其中玉米胚芽粕肽可以通过显著增强肝脏 SOD 活性和 GSH 水平、降低 MDA 含量（P<0.01）以抑制脂质过氧化，同时下调 CYP2E1 表达以减少 ROS 的产生，从而缓解酒精诱导的氧化应激及肝损伤。Park 等[55] 发现磷虾蛋白水解物中 1~3 kDa 肽段在乙醇诱导的小鼠模型中显著提升肝脏 SOD、GSH-Px 和 CAT 活性（P<0.05），并通过上调 Nrf2 及其下游 HO-1 的蛋白表达激活内源性抗氧化防御系统，实现对酒精性肝损伤的保护作用。这些研究共同表明，抗氧化肽通过靶向 Nrf2 通路或直接增强抗氧化酶活性，构成肝损伤保护的第一道防线。

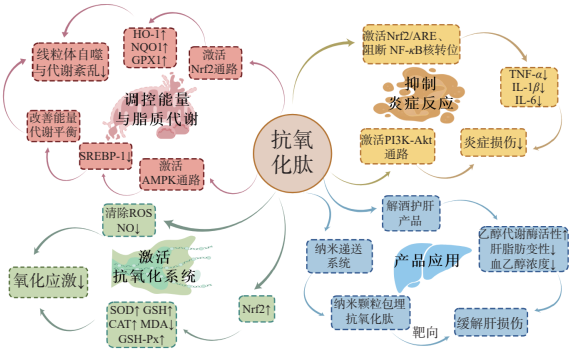


图 4 抗氧化肽对氧化应激肝损伤的保护作用及产品应用（由 Figdraw 绘制）

Fig.4 Protective effects of antioxidant peptides against oxidative stress-mediated liver injury and product application (by Figdraw)

3.2 脂质代谢紊乱的调控

在代谢性肝损伤中，抗氧化肽通过调控脂质代谢相关通路，减少脂质蓄积并协同缓解氧化应激。Wang 等[56] 从鮸鱼（Miiuy croaker）鱼鳔中分离的两种抗氧化肽 FSGLR 和 GIEWA 能够提高细胞

内 SOD、GSH-Px 和 CAT 的活性，降低 MDA 的产生，下调固醇调节元件结合蛋白 1（sterol-regulatory element binding proteins1, SREBP-1），对非酒精性脂肪肝具有保护作用。此外，Vijayan 等[57] 发现鲨鱼皮胶原肽（fish collagen peptide, FCP）可以通过增强 SOD 和 CAT 活性降低氧化应激，FCP 下调肝脏脂肪酸合成酶（fatty acid synthase, FAS）和胆固醇合成限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶（3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR）的表达，减少肝脏组织中的胆固醇蓄积，从而减轻肝损伤。Wayal 等[58] 通过人工设计合成肽 EWYF/EWFY 的实验，证实 Keap1/Nrf2/HO-1 通路的激活是其清除 ROS 的核心机制，同时显著抑制脂质过氧化标志物 4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal, 4-HNE）的表达（P<0.05）。Ye 等[59] 的研究揭示安康鱼肽通过激活 Nrf2 通路，增加下游 HO-1 和 NQO1 表达，减轻氧化应激；上调磷酸化 AMPK，抑制 SREBP-1 表达，促进脂肪酸氧化，通过 AMPK/Nrf2 双通路协调改善肝脏脂质代谢紊乱。Wu 等[60] 进一步在游离脂肪酸诱导的人肝癌细胞 HepG2 非酒精性脂肪性肝病模型中证实，安康鱼鱼鳔肽通过 AMPK/Nrf2 协同作用，使甘油三酯和总胆固醇蓄积减少。此外，Sauvé等[61] 发现牛乳源糖巨肽通过抑制 TLR4/NF-κB 通路减少肝脏脂质沉积，并激活 Nrf2 信号上调谷胱甘肽过氧化物酶 1（glutathione peroxidase1, GPX1）表达（P<0.05），改善代谢性内毒素血症和胰岛素抵抗。由上可知，抗氧化肽不仅直接清除 ROS，还可通过调节脂质代谢关键节点如 AMPK、SREBP-1，实现代谢与氧化应激的双重调控，为代谢性肝病的干预提供了新思路。

3.3　抑制炎症级联反应

肝损伤进程中，氧化应激与炎症反应往往形成恶性循环。抗氧化肽通过抑制 NF-κB 等促炎信号通路，下调炎症因子表达，并与其他机制协同发挥保护作用。Yan 等[62] 在 CCl_4 诱导的小鼠肝纤维化模型中发现，抗菌肽 APKGVQGPNG 通过抑制 NF-κB 通路，使 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 水平显著下降（P<0.05），减轻肝脏炎症级联反应和纤维化进程。类似地，Zhu 等[63] 证实海参肽 HEPFYGNEGALR 通过抑制 NF-κB 核转位使 IL-6 和 TNF-α 表达降低，并减轻线粒体损伤、抑制线粒体凋亡通路，间接缓解炎症反应，双重阻断炎症级联反应，从而减轻急性酒精性肝损伤。Wang 等[64] 的研究进一步表明，牡蛎肽通过协同抑制 NF-κB 和激活 Nrf2/ARE 通路，使酒精性肝损伤小鼠的 TNF-α 和 IL-6 mRNA 表达分别降低 30.20% 和 12.61%（P<0.05），缓解酒精性肝损伤。此外，He 等[65] 研究表明海参胶原肽通过促进 Nrf2 核转位及抑制 NF-κB，降低 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平，同时增强磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B（phosphatidylinositol3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt）抗炎通路，协同减轻肝脏炎症损伤。Lin 等[66] 发现菲律宾蛤仔酶解肽在脂多糖（lipopolysaccharides, LPS）诱导的 RAW264.7 细胞中显著升高 SOD、GSH-PX 及 CAT 活性（P<0.05），并显著降低细胞及小鼠血清中的 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 水平（P<0.001），通过增强抗氧化防御与抑制炎症因子释放，缓解 LPS 诱导的急性炎症及肝组织损伤。这些研究凸显抗氧化肽在抑制炎症反应及多通路协同中的综合调控潜力。

4　产品应用进展

4.1　纳米递送系统

抗氧化肽-纳米颗粒复合物作为一种新兴的创新型产品，已被系统性的开发和应用。该纳米系统常与虾青素、花青素等抗氧化剂复配，实现抗氧化肽-抗氧化剂协同增效，在延缓皮肤光老化、改善代谢综合征相关氧化损伤等领域展现出独特优势。通过纳米包埋技术将抗氧化活性肽与生物相容性纳米载体结合，能够显著提升活性成分的稳定性和生物利用度[67]，如图 4 所示。有研究发现，将壳聚糖、果胶等纳米颗粒用于包埋牛骨胶原肽，可以提高其在胃肠道中的稳定性和缓释性能[68]。郑昌亮等[69] 研究发现，壳聚糖/三聚磷酸钠（chitosan/sodium tripolyphosphate, CS/TPP）和壳聚糖/亚麻籽胶（chitosan/flaxseed gum, CS/FG）复合纳米颗粒负载鳙鱼肽（bighead carp peptides, BCP）能显著降低细胞内 ROS 水平，且该纳米颗粒体系的抗氧化稳定性优于游离肽。克服了活性肽自身在稳定性、生物利用度和靶向递送效率方面的局限，得益于这些显著的技术优势，纳米递送系统在调控肝脏氧化应激和保护肝功能方面显示出巨大的应用潜力。Jiang 等[70] 通过绿色合成法开发了金枪鱼多肽-硒纳米颗粒，该颗粒通过肽介导的纳米硒递送系统，可以有效激活单核吞噬功能、增强肝脏抗氧化活性以改善肝脏功能，这一创新为开发靶向治疗肝损伤的药物奠定了理论基础。Huang 等[71] 构建了海参肽-原花青素纳米颗粒，该粒径可控的食品级纳米递送系统可有效调控氧化应激通路、清除自由基、保护线粒体功能以及抑制肝细胞损伤，并可以抑制肝肿瘤细胞的生长，提高肝癌小鼠的存活率，为肝癌的药物开发提供了实验依据。后续研究发现该颗粒负载虾青素后，可显著提升虾青素的抗氧化稳定性与生物利用度，显著改善肝纤维化病理特征[72]。在被成功应用于代谢相关肝损伤防治和肝纤维化/肝癌干预的基础上，纳米递送技术靶向治疗酒精性肝损伤的研究也获得了突破性进展。Lü等[73] 以乳清分离蛋白（whey protein isolate, WPI）为载体，通过美拉德反应接枝肝靶向基团半乳寡糖（galactooligosaccharides, GOS）和抗氧化肽海参肽（sea cucumber peptide, SCP），并通过酰胺反应修饰线粒体靶向基团三苯基膦（triphenylphosphonium, TPP），形成双靶向载体 SCP-WPI-GOS-TPP（SWGT）复合物，体内实验证明负载

虾青素(astaxanthin, AXT)后构建的 AXT@SWGT 纳米颗粒能够缓解肝脏氧化应激,缓解酒精性肝损伤。未来可以探索更多新型纳米载体在抗氧化肽递送中的应用,有望构建多样化且高效的抗氧化肽-纳米递送系统,加速推进此类系统从实验室研究迈向终端产品开发进程。

4.2 解酒护肝产品

抗氧化肽作为一种具有显著生物活性的膳食补充剂,近年来在解酒保肝领域得到了广泛关注和应用。但其从功能发现到成熟终端产品开发过程中仍面临诸多挑战。在相关研究成果产业化方面,更多地流向了“肽酒”的开发方向,这主要得益于该方向技术转化门槛较低、市场基础明确且能较好地契合传统消费场景。如图 4 所示,日常服用抗氧化肽功能性食品可增强代谢酶活性、清除自由基、缓解氧化应激,促进乙醇代谢,有效解酒护肝。曾允灏等[74] 通过酶解法制备大鲵肝肽,并创新性将其与白酒复配开发出大鲵肝肽酒,该产品可以通过增强代谢酶活性及抗氧化能力,减轻肝脏的氧化应激反应,显著缓解酒精性肝损伤,拓展了抗氧化肽在解酒护肝功能性食品中的新用途。苏桐等[75] 发现 53% 乙醇配制的牛骨胶原蛋白肽酒可清除自由基缓解氧化应激,减轻小鼠肝细胞脂肪变性及结构损伤,是一款兼具饮酒需求和肝保护功能的新型肽酒产品。王雅凝等[76] 以生物活性肽和白酒为原料制备露酒,发现玉米肽-1 在 0.63~5.00 mg/mL 浓度范围内可显著促进 LO2 肝细胞自噬活性,且其效果优于小麦肽-1、小麦肽-6 及玉米肽-3,并测试出 48%vol 清香型基酒,添加 15.09 mg/mL 玉米肽-1 为露酒的最佳工艺条件,该露酒能够减轻酒精诱导的肝细胞变性及炎性浸润,在一定程度上可以减少酒精性肝损伤的产生。然而,需要指出的是,“肽酒”并非抗氧化肽用于功能性产品的唯一载体形式。随着生物活性肽研究的深入和应用需求的多元化,研究者也在积极探索其他更广泛、更具适应性的产品形态。苏文等[77] 采用 50% 大鲵肝肽+48% 葛根粉+1% 西洋参粉+1% 薄荷的复配方案,成功制备出便于携带、服用的兼具抗氧化与解酒功能的大鲵肝肽蜜制丸,在饮酒前服用大鲵肝肽蜜制丸,可使体内乙醇的分解率提高 50%,起到快速解酒的作用。拓展了抗氧化肽在解酒护肝功能性食品中的新形式。魏炳琦等[78] 以胶原蛋白肽、肝肽、骨髓肽三种生物活性肽为原料构建生物活性肽复合饮品,并制备成固体型、浓缩型、饮料型,研究发现三种剂型均能显著降低小鼠的酒精性肝损伤($P<0.05$),其中浓缩型效果最优,该活性肽复合饮品对酒精性肝损伤具有显著保护作用。目前,抗氧化肽的产品开发主要集中于解酒护肝领域并取得了一定进展,但在脂肪肝、肝硬化等其他非酒精性肝损伤疾病的预防、治疗应用探索尚未见报道,未来仍需加强其在非酒精性因素肝病中的应用策略研究。

5 结论与展望

氧化应激介导肝损伤机制复杂,这使得抗氧化肽的开发具有研究意义的同时,也存在着一定挑战。本文系统综述了氧化应激介导肝损伤中的多靶点保护机制、抗氧化肽保肝作用机制以及产品应用进展。研究结果表明,目前关于抗氧化肽的有关研究,仍存在很多亟待解决的问题。现将有关问题整理阐述如下:a.在抗氧化肽的制备上,不同来源的提取工艺,如酶解条件、纯化方法,缺乏标准化流程,导致产物分子量分布不均、活性成分差异显著,影响其生物效应的一致性。b.在作用机制研究方面,现有成果多聚焦单一通路,如 Nrf2 或 NF-κB 等,对线粒体自噬调控、代谢重编程与炎症抑制的协同网络解析不足,缺乏系统性整合研究。c.在产品应用领域中,虽然抗氧化肽在食品及相关领域已有较多的应用,但仍存在产品研发深度不足等问题。目前多集中于解酒饮品的开发,仍存在产品类型单一、应用场景局限等问题。

基于以上问题,对后续研究做出以下展望:a.应针对抗氧化肽不同来源的提取工艺进行进一步探究,可采用多种提取工艺联合应用。另外,应制定标准化提取流程,以确保抗氧化肽提取制备过程的稳定、高效。b.深化多靶点机制研究,深入探究抗氧化肽作用机制的具体分子路径,不局限于动物实验。c.增加抗氧化肽相关产品的多样性,扩大其应用范围。除此之外,还应加速临床转化研究,开发肝靶向纳米递送系统。

综上,抗氧化肽作为多靶点肝保护剂具有重要开发价值。通过技术融合与转化,有望构建从活性筛选、机制解析到产品创新的全链条研发体系,为肝病防治提供新策略。

© The Author(s) 2026. 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] MOOLI R G R, MUKHI D, RAMAKRISHNAN S K. Oxidative stress and redox signaling in the pathophysiology of liver diseases[J]. Comprehensive Physiology, 2022, 12(2): 3167−3192.

[2] BANERJEE P, GADDAM N, CHANDLER V, et al. Oxidative stress–induced liver damage and remodeling of the liver vasculature[J]. The American Journal of Pathology, 2023, 193(10): 1400−1414.

[3] ZHANG Qilun, SHEN Xuting, YUAN Xin, et al. Lipopolysaccharide binding protein resists hepatic oxidative stress by regulating lipid droplet homeostasis[J]. Nature Communications, 2024, 15: 3213.

[4] SADASIVAM N, KIM Y J, RADHAKRISHNAN K, et al. Oxidative stress, genomic integrity, and liver diseases[J]. Molecules, 2022, 27(10): 3159.

[5] REUTER S, GUPTA S C, CHATURVEDI M M, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2010, 49(11): 1603−1616.

［6］ HAO Yawen, SONG Shaohua, LI Tao, et al. Oxidative stress promotes liver fibrosis by modulating the microRNA-144 and SIN3A-p38 pathways in hepatic stellate cells[J]. International Journal of Biological Sciences, 2024, 20(7): 2422−2439.
［7］ ZHANG Yuhao, LI Yun, REN Tianyi, et al. Novel and efficient techniques in the discovery of antioxidant peptides[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 64(32): 11934−11948.
［8］ 王姗姗, 左阮靖, 张玉红. 生物活性肽制备方法的研究进展[J]. 食品科技, 2024, 49(2): 255−262. ［WANG Shanshan, ZUO Ruanjing, ZHANG Yuhong. Recent advances in the production of bioactive peptides[J]. Food Science and Technology, 2024, 49(2): 255−262.］
［9］ ZHANG Cheng, WANG Ning, XU Yu, et al. Molecular mechanisms involved in oxidative stress-associated liver injury induced by Chinese herbal medicine: An experimental evidence-based literature review and network pharmacology study[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(9): 2745.
［10］ TRIGO D, NADAIS A, CARVALHO A, et al. Mitochondria dysfunction and impaired response to oxidative stress promotes proteostasis disruption in aged human cells[J]. Mitochondrion, 2023, 69: 1−9.
［11］ ZHANG Haifeng, YAN Qi, WANG Xuan, et al. The role of mitochondria in liver ischemia-reperfusion injury: From aspects of mitochondrial oxidative stress, mitochondrial fission, mitochondrial membrane permeable transport pore formation, mitophagy, and mitochondria-related protective measures[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021(1): 6670579.
［12］ KONG Zhijun, ZHANG Xudong, WU Baoqiang, et al. Increased oxidative stress caused by impaired mitophagy aggravated liver ischemia and reperfusion injury in diabetic mice[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2023, 14(1): 28−36.
［13］ SHI Shaojun, WANG Ling, VAN DER LAAN L J W, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in liver transplantation and underlying diseases: New insights and therapeutics[J]. Transplantation, 2021, 105(11): 2362−2373.
［14］ LIU Shengnan, PI Jingbo, ZHANG Qiang. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway[J]. Redox Biology, 2022, 54: 102389.
［15］ ZHU Yongsheng, LAO Fei, PAN Xin, et al. Food protein-derived antioxidant peptides: Molecular mechanism, stability and bioavailability[J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1622.
［16］ G BARDALLO R, PANISELLO-ROSELLÓ A, SANCHEZ-NUNO S, et al. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury[J]. The FEBS Journal, 2022, 289(18): 5463−5479.
［17］ WU Fengyang, WANG Fengxia, TANG Zhaohong, et al. Quercetagetin alleviates Zearalenone-induced liver injury in rabbits through Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1271384.
［18］ TIAN Jinhong, ZHANG Shuaishuai, LI Lu, et al. Febuxostat ameliorates APAP-induced acute liver injury by activating Keap1/Nrf2 and inhibiting TLR4/NF-κB p65 pathways[J]. Experimental Biology and Medicine, 2023, 248(20): 1864−1876.
［19］ 陈蕾, 沈洲姬, 郭菲. PI3K/Akt/Nrf2 通路对糖尿病肾病的保护作用[J]. 生命的化学, 2024, 44(10): 1823−1830. ［CHEN Lei, SHEN Zhouji, GUO Fei. Protection of PI3K/Akt/Nrf2 pathway in diabetic kidney disease[J]. Chemistry of Life, 2024, 44(10): 1823−1830.］
［20］ WANG Zheng, ZHAO Gongxiao, ZIBRILA A I, et al. Acetylcholine ameliorated hypoxia-induced oxidative stress and apoptosis in trophoblast cells *via* p38 MAPK/NF-κB pathway[J]. Molecular Human Reproduction, 2021, 27(8): gaab045.
［21］ WANG Mengyao, ZHANG Feng, ZHOU Jie, et al. Glabridin ameliorates alcohol-caused liver damage by reducing oxidative stress and inflammation *via* p38 MAPK/Nrf2/NF-κB pathway[J]. Nutrients, 2023, 15(9): 2157.
［22］ LI Wenfeng, LU Yalong. Hepatoprotective effects of sophoricoside against fructose-induced liver injury *via* regulating lipid metabolism, oxidation, and inflammation in mice[J]. Journal of Food Science, 2018, 83(2): 552−558.
［23］ CZAJA A J. Nature and implications of oxidative and nitrosative stresses in autoimmune hepatitis[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2016, 61(10): 2784−2803.
［24］ DING Yun, YU Ziqiang, ZHANG Cuili. Diallyl trisulfide protects against concanavalin A-induced acute liver injury in mice by inhibiting inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. Life Sciences, 2021, 278: 119631.
［25］ CHEN Yu, LEI Yu, WANG Han, et al. Sophoricoside attenuates autoimmune-mediated liver injury through the regulation of oxidative stress and the NF-κB signaling pathway[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2023, 52(3).
［26］ SHI Hongwei, YAN Yue, YANG Hong, et al. Schisandrin B diet inhibits oxidative stress to reduce ferroptosis and lipid peroxidation to prevent pirarubicin-induced hepatotoxicity[J]. BioMed Research International, 2022, 2022(1): 5623555.
［27］ ZHOU Wenjun, ZHU Ziye, XIAO Xiaoli, et al. Jiangzhi Granule attenuates non-alcoholic steatohepatitis by suppressing TNF/NFκB signaling pathway-a study based on network pharmacology[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 143: 112181.
［28］ PEREIRA B V R, Da SILVA-ZACARIN E C M, COSTA M J, et al. Immunodetection of heat shock protein 70 and cell death in liver of a neotropical fish acutely and chronically exposed to acetaminophen and propranolol[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2021, 28(9): 11233−11244.
［29］ ZHU Hang, DAI Zhe, LIU Xiaoman, et al. Serine/threonine kinase 3 promotes oxidative stress and mitochondrial damage in septic cardiomyopathy through inducing Kelch-like ECH-associated protein 1 phosphorylation and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 degradation[J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(5): 1369−1381.
［30］ BHANDARI R, KHANNA G, KAUSHIK D, et al. Divulging the intricacies of crosstalk between NF-kb and Nrf2-Keap1 pathway in neurological complications of COVID-19[J]. Molecular Neurobiology, 2021, 58(7): 3347−3361.
［31］ GAO Wen, GUO Lin, YANG Yan, et al. Dissecting the crosstalk between Nrf2 and NF-κB response pathways in drug-induced toxicity[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 9: 809952.
［32］ CAO Changwei, XIAO Zhichao, TONG Huiquan, et al. Oral intake of chicken bone collagen peptides anti-skin aging in mice by regulating collagen degradation and synthesis, inhibiting inflammation and activating lysosomes[J]. Nutrients, 2022, 14(8): 1622.
［33］ XING Lujuan, LI Guanhao, TOLDRÁ F, et al. The physiological activity of bioactive peptides obtained from meat and meat by-products[J]. Advances in Food and Nutrition Research, 2021, 97: 147−185.
［34］ YANG Liu, XING Yan, CHEN Rui, et al. Isolation and identification of antioxidative peptides from crocodile meat hydrolysates using silica gel chromatography[J]. Scientific Reports, 2022, 12:

13223.
[35] SAMTIYA M, SAMTIYA S, BADGUJAR P C, et al. Health-promoting and therapeutic attributes of milk-derived bioactive peptides[J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3001.
[36] TONOLO F, FIORESE F, MORETTO L, et al. Identification of new peptides from fermented milk showing antioxidant properties: Mechanism of action[J]. Antioxidants, 2020, 9(2): 117.
[37] HU Yuxi, NI Ce, WANG Yingying, et al. Research progress on the preparation and function of antioxidant peptides from walnuts[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(19): 14853.
[38] ZOU Tangbin, HE Taiping, LI Huabin, et al. The structure-activity relationship of the antioxidant peptides from natural proteins[J]. Molecules, 2016, 21(1): 72.
[39] FAN Luhao, MAO Xiaoying, WU Qingzhi. Purification, identification and molecular docking of novel antioxidant peptides from walnut (*Juglans regia* L.) protein hydrolysates[J]. Molecules, 2022, 27(23): 8423.
[40] MONTEALEGRE C, ESTEVE C, GARCÍA M C, et al. Proteins in olive fruit and oil[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2014, 54(5): 611−624.
[41] LOPEZ-HUERTAS E, ALCAIDE-HIDALGO J M. Characterisation of endogenous peptides present in virgin olive oil[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1712.
[42] BOLLATI C, XU Ruoxian, BOSCHIN G, et al. Integrated evaluation of the multifunctional DPP-IV and ACE inhibitory effect of soybean and pea protein hydrolysates[J]. Nutrients, 2022, 14(12): 2379.
[43] ZHAO Dan, LIU Xiaolan. Purification, identification and evaluation of antioxidant peptides from pea protein hydrolysates[J]. Molecules, 2023, 28(7): 2952.
[44] 汤传根, 王璟, 张烁, 等. 功能肽合成和挖掘策略研究进展[J]. 合成生物学, 2025, 6(2): 461−478. [TANG Chuangen, WANG Jing, ZHANG Shuo, et al. Advances in synthesis and mining strategies for functional peptides[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(2): 461−478.]
[45] JEONG H, JEON Y E, YANG J K, et al. Synthesis of caffeoyl-prolyl-histidyl-xaa derivatives and evaluation of their activities and stability upon long-term storage[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(12): 6301.
[46] DENG Xin, MAI Ruiyao, ZHANG Chenyu, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of a novel synthetic peptide CWHTH based on the *Styela clava*-derived natural peptide LWHTH with improved antioxidant, hepatoprotective and angiotensin converting enzyme inhibitory activities[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2021, 605: 120852.
[47] CHEN Mengting, MA Aimin, SUN Zhida, et al. Enhancing activity of food protein-derived peptides: An overview of pretreatment, preparation, and modification methods[J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2023, 22(6): 4698−4733.
[48] HUNSAKUL K, LAOKULDILOK T, SAKDATORN V, et al. Optimization of enzymatic hydrolysis by alcalase and flavourzyme to enhance the antioxidant properties of jasmine rice bran protein hydrolysate[J]. Scientific Reports, 2022, 12: 12582.
[49] ALAVI F, CIFTCI O N. Purification and fractionation of bioactive peptides through membrane filtration: A critical and application review[J]. Trends in Food Science & Technology, 2023, 131: 118−128.
[50] YANG Jie, ZHAO Pengpeng, WANG Qiqi, et al. Peptidomics- inspired discovery and activity evaluation of antioxidant peptides in multiple strains mixed fermentation of *Porphyra yezoensis*[J]. Food Chemistry, 2024, 455: 139779.
[51] WANG Jiao, WANG Yumei, LI Longyan, et al. Twelve antioxidant peptides from protein hydrolysate of skipjack tuna (*Katsuwonus pelamis*) roe prepared by flavourzyme: Purification, sequence identification, and activity evaluation[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 8: 813780.
[52] MA Jun, ZENG Xiankun, ZHOU Min, et al. Inhibitory effect of low-molecular-weight peptides (0~3 kDa) from *Spirulina platensis* on H_2O_2-induced oxidative damage in L02 human liver cells[J]. Bioresources and Bioprocessing, 2021, 8(1): 36.
[53] YU Xiaochen, LI Zhen, LIU Xinran, et al. The antioxidant effects of whey protein peptide on learning and memory improvement in aging mice models[J]. Nutrients, 2021, 13(6): 2100.
[54] YU Yali, GUAN Shiyao, FENG Mengmeng, et al. Hepatoprotective effect of albumin peptide fractions from corn germ meal against alcohol-induced acute liver injury in mice[J]. Foods, 2023, 12(6): 1183.
[55] PARK S Y, FERNANDO I P S, HAN E J, et al. *In vivo* hepatoprotective effects of a peptide fraction from krill protein hydrolysates against alcohol-induced oxidative damage[J]. Marine Drugs, 2019, 17(12): 690.
[56] WANG Yumei, GE Mingxue, RAN Suzhen, et al. Antioxidant peptides from miiuy croaker swim bladders: Ameliorating effect and mechanism in NAFLD cell model through regulation of hypolipidemic and antioxidant capacity[J]. Marine Drugs, 2025, 23(2): 63.
[57] VIJAYAN D K, PERUMCHERRY RAMAN S, DARA P K, et al. *In vivo* anti-lipidemic and antioxidant potential of collagen peptides obtained from great hammerhead shark skin waste[J]. Journal of Food Science and Technology, 2022, 59(3): 1140−1151.
[58] WAYAL V, WANG S D, HSIEH C C. Novel bioactive peptides alleviate Western diet-induced MAFLD in C57BL/6J mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis *via* TLR4/NF-κB and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. International Immunopharmacology, 2025, 148: 114177.
[59] YE Jiena, TIAN Xiaoxiao, WANG Qiongfen, et al. Monkfish peptides mitigate high fat diet-induced hepatic steatosis in mice[J]. Marine Drugs, 2022, 20(5): 312.
[60] WU Mingfeng, XI Qinghao, SHENG Yan, et al. Antioxidant peptides from monkfish swim bladders: Ameliorating NAFLD *in vitro* by suppressing lipid accumulation and oxidative stress *via* regulating AMPK/Nrf2 pathway[J]. Marine Drugs, 2023, 21(6): 360.
[61] SAUVÉ M F, FELDMAN F, KOUDOUFIO M, et al. Glycomacropeptide for management of insulin resistance and liver metabolic perturbations[J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1140.
[62] YAN Zhibin, WANG Dan, AN Chunmei, et al. The antimicrobial peptide YD attenuates inflammation *via* miR-155 targeting CASP12 during liver fibrosis[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(1): 100−111.
[63] ZHU Qiliang, ZHUO Huiling, YANG Lamei, et al. A peptide HEPFYGNEGALR from *Apostichopus japonicus* alleviates acute alcoholic liver injury by enhancing antioxidant response in male C57BL/6J mice[J]. Molecules, 2022, 27(18): 5839.
[64] WANG Xueqin, YU Huahua, XING Ronge, et al. Hepatoprotective effect of oyster peptide on alcohol-induced liver disease in mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(15): 8081.

［65］ HE Shuqi, ZHAO Wei, CHEN Xiang, et al. Ameliorative effects of peptide phe-leu-*Ala*-pro on acute liver and kidney injury caused by CCl_4 *via* attenuation of oxidative stress and inflammation[J]. ACS Omega, 2022, 7(49): 44796−44803.
［66］ LIN Haisheng, SHEN Weiqiang, JIANG Yu, et al. Anti-inflammatory activity of peptides from *Ruditapes philippinarum* in lipopolysaccharide-induced $RAW_{264.7}$ cells and mice[J]. Foods, 2024, 13(6): 883.
［67］ 郑珊珊, 蔡悦, 龚瑜贝, 等. 纳米载体用于包载生物活性多肽的研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2023, 42(2): 242−251. ［ZHENG Shanshan, CAI Yue, GONG Yubei, et al. Research progress on therapeutic peptides loaded with nanocarriers[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2023, 42(2): 242−251.］
［68］ 王欣玉, 杨泽瑶, 王江雪, 等. 壳聚糖/果胶-牛骨胶原肽纳米颗粒的制备及其缓释性能分析[J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(23): 141−147. ［WANG Xinyu, YANG Zeyao, WANG Jiangxue, et al. Preparation of chitosan/pectin-bovine collagen peptide nanoparticles and analysis of their slow-release properties[J]. Food and Fermentation Industries, 2024, 50(23): 141−147.］
［69］ 郑昌亮, 陈梦婷, 汪兰, 等. 负载鳙鱼肽的壳聚糖/三聚磷酸钠和壳聚糖/亚麻籽胶复合纳米颗粒的稳定性和生物相容性评价[J]. 食品科学, 2023, 44(24): 34−40. ［ZHENG Changliang, CHEN Mengting, WANG Lan, et al. Evaluation of stability and biocompatibility of chitosan/sodium tripolyphosphate and chitosan/flaxseed gum composite nanoparticles loaded with bighead carp peptides[J]. Food Science, 2023, 44(24): 34−40.］
［70］ JIANG Wenyi, HE Shan, SU Dongxiao, et al. Synthesis, characterization of tuna polypeptide selenium nanoparticle, and its immunomodulatory and antioxidant effects *in vivo*[J]. Food Chemistry, 2022, 383: 132405.
［71］ HUANG Shasha, WANG Kuiyou, HUA Zheng, et al. Size-controllable food-grade nanoparticles based on sea cucumber polypeptide with good anti-oxidative capacity to prolong lifespan in tumor-bearing mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253: 127039.
［72］ HUANG Shasha, HUA Zheng, WANG Kuiyou, et al. Synthesis and application of astaxanthin-loaded procyanidins/sea cucumber peptide nanoparticles with good antioxidant and pH-responsive capacities[J]. Food Research International, 2025, 203: 115821.
［73］ LÜ Yueqi, HAO Sijia, WANG Yuxiao, et al. Hepatocytes and mitochondria dual-targeted astaxanthin WPI-SCP nanoparticles for the alleviation of alcoholic liver injury[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 285: 137992.
［74］ 曾允灏, 苏文, 郑小莉, 等. 大鲵肝肽酒制备及其对小鼠酒后肝脏保护作用研究[J]. 中国酿造, 2023, 42(2): 120−125. ［ZENG Yunhao, SU Wen, ZHENG Xiaoli, et al. Preparation of *Andrias davidianus* liver peptide wine and its protective effect on mouse liver after drinking[J]. China Brewing, 2023, 42(2): 120−125.］
［75］ 苏桐, 刘柳, 吕秦川, 等. 牛骨胶原蛋白肽酒制备及对小鼠酒后肝损伤的保护作用[J]. 吉林农业大学学报, 2024, 46(6): 1074−1080. ［SU Tong, LIU Liu, LÜ Qinchuan, et al. Preparation of bovine bone collagen peptide wine and its protective effect on alcoholic liver injury in mice[J]. Journal of Jilin Agricultural University, 2024, 46(6): 1074−1080.］
［76］ 王雅凝, 薛洁, 钟恒, 等. 基于细胞自噬活性的生物活性肽高通量筛选及在露酒产品中的应用[J]. 食品与发酵工业, 2025, 51(14): 139−149. ［WANG Yaning, XUE Jie, ZHONG Heng, et al. High-throughput screening of bioactive peptides based on autophagy and application in Lujiu products[J]. Food and Fermentation Industries, 2025, 51(14): 139−149.］
［77］ 苏文, 陈德经, 郑小莉, 等. 大鲵肝肽蜜制丸制备及解酒作用研究[J]. 陕西理工大学学报(自然科学版), 2025, 41(1): 85−92. ［SU Wen, CHEN Dejing, ZHENG Xiaoli, et al. Study on preparation and anti-alcohol effect of giant salamander liver peptide honeyed pills[J]. Journal of Shaanxi University of Technology (Natural Science Edition), 2025, 41(1): 85−92.］
［78］ 魏炳琦, 陈柳, 张新月, 等. 不同剂型活性肽复合饮品对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J/OL]. 食品工业科技, 2025: 1−17. (2025-04-27). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=SPKJ20250424004&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ. ［WEI Bingqi, CHEN Liu, ZHANG Xinyue, et al. Protective effect of different dosage forms of active peptide compound drinks on acute alcoholic liver injury in mice[J/OL]. Science and Technology of Food Industry, 2025: 1−17. (2025-04-27). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=SPKJ20250424004&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ.］