孙佳雯, 赵培均, 李倩, 等. 食源性肽通过调节神经元线粒体自噬营养干预神经退行性疾病的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(11): 470−478. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050162
SUN Jiawen, ZHAO Peijun, LI Qian, et al. Advances in Nutritional Intervention of Neurodegenerative Diseases: Food-Derived Peptides and Neuronal Mitophagy[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(11): 470−478. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050162

· 专题综述 ·

食源性肽通过调节神经元线粒体自噬营养干预神经退行性疾病的研究进展

孙佳雯[1], 赵培均[1], 李　倩[1], 李天歌[1], 赵广山[1], 黄现青[1], 宋莲军[1], 乔明武[1],
张　蓓[1], GIANNI Galaverna[2], 李　宁[1,*]
(1.河南农业大学食品科学技术学院, 河南郑州 450002;
2.帕尔马大学食品与药品系, 意大利帕尔马 43124)

摘　要: 神经退行性疾病（Neurodegenerative Diseases，NDs）是以神经元进行性丧失为特征的慢性疾病，其发病机制涉及蛋白质异常聚集、氧化应激、线粒体功能障碍等。线粒体自噬作为维持线粒体质量和细胞稳态的核心机制，近年来成为 NDs 研究的关键靶点。食源性肽因安全、低毒等优势，在 NDs 营养干预中展现出独特潜力。本文系统阐述了线粒体自噬的分子机制及其在 NDs 中的异常变化，重点归纳了玉米肽、大米肽、核桃肽、海洋胶原肽等食源性活性肽通过激活 PINK1/Parkin、AMPK/mTOR、Bnip3/Nix 等信号通路增强线粒体自噬、改善线粒体功能的作用机制，并总结了其在减轻神经细胞凋亡、改善模型动物认知功能等方面的研究成果。本文为基于食源性肽的神经保护营养策略提供理论依据，也为相关功能食品的开发与 NDs 的早期膳食干预提供方向。

关键词: 食源性肽, 线粒体自噬, 神经退行性疾病, 营养干预
中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)11−0470−09
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050162　　本文网刊:

Advances in Nutritional Intervention of Neurodegenerative Diseases: Food-Derived Peptides and Neuronal Mitophagy

SUN Jiawen[1], ZHAO Peijun[1], LI Qian[1], LI Tiange[1], ZHAO Guangshan[1], HUANG Xianqing[1], SONG Lianjun[1], QIAO Mingwu[1], ZHANG Bei[1], GIANNI Galaverna[2], LI Ning[1,*]
(1.College of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China;
2.Food and Drug Department, University of Parma, Parma 43124, Italy)

Abstract: Neurodegenerative diseases (NDs) are chronic disorders marked by progressive neuronal loss, with pathogenesis involving abnormal protein aggregation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and other contributing factors. As a core mechanism regulating mitochondrial quality control and cellular homeostasis, mitophagy has gained increasing attention as a therapeutic target in NDs. Food-derived bioactive peptides have attracted interest due to their high safety and low toxicity, demonstrating considerable potential for the nutritional intervention of NDs. This review systematically outlines the molecular mechanisms of mitophagy and its dysregulation in neurodegenerative conditions, with a focus on how specific dietary peptides—including corn, rice, walnut, and marine collagen peptides—modulate mitophagy and restore mitochondrial function via pathways such as PINK1/Parkin, AMPK/mTOR, and Bnip3/Nix. We also summarize evidence regarding their efficacy in reducing neuronal apoptosis and improving cognitive performance in animal models. This work provides a

收稿日期: 2025−05−19
基金项目: 国家自然科学基金青年基金（31201878, U1204804, U1604183）; 河南省重点研发计划项目（241111110600）; 河南省研究生联合培养基地项目（YJS2022JD16）; 河南省杰出外籍科学家工作室（GZS2025010）; 河南省高校科技创新团队（23IRTSTHN023）。
作者简介: 孙佳雯（2001−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养与健康, E-mail: javen3210@163.com。
*** 通信作者:** 李宁（1981−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与健康, E-mail: lining8028@126.com。

theoretical foundation for the use of food-derived peptides in neuroprotective nutritional strategies and offers insights for developing functional foods and early dietary interventions against NDs.

Key words: food-derived peptides; mitophagy; neurodegenerative diseases; nutritional intervention

神经退行性疾病（Neurodegenerative Diseases, NDs）是一类以中枢神经系统神经元进行性退化为特征的疾病，主要包括阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease, AD）、帕金森病（Parkinson's Disease, PD）、肌萎缩侧索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS）和亨廷顿病（Huntington's Disease, HD）等[1]。这些疾病病理机制复杂，涉及蛋白质异常聚集、氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症以及神经元内稳态失衡等多个方面[2−3]，不仅严重影响患者的生活质量，也给社会和家庭带来沉重的经济负担。目前用于治疗神经退行性疾病的药物主要是胆碱酯酶抑制剂（如多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏）和 NMDA 受体拮抗剂（如美金刚），但仅能暂时缓解症状，无法阻止疾病进程[4]。例如，胆碱酯酶抑制剂虽能增加大脑中的乙酰胆碱水平，但对认知功能的改善效果有限。并且，这些药物多在疾病晚期使用，而此时神经元损伤可能已经不可逆。研究表明神经退行性疾病早期干预可能更有效[5]，但目前缺乏有效的早期诊断手段阻碍了治疗时机的选择。

线粒体功能障碍被认为是 NDs 发生和发展的核心机制之一。作为细胞内的“能量工厂”，线粒体不仅负责合成 ATP 以满足细胞的能量需求，还在细胞代谢、钙离子稳态调节、氧化还原平衡调节以及细胞凋亡等过程中发挥关键作用。神经元由于其高能量需求和有限的再生能力，对线粒体功能障碍尤为敏感，在 NDs 中，线粒体功能障碍会导致氧化应激增加，产生的活性氧（Reactive Oxygen Species, ROS）可损伤细胞内的蛋白质、脂质和 DNA。这加剧了 Aβ 蛋白和 tau 蛋白的错误折叠和聚集。此外，线粒体功能障碍还会导致线粒体自噬（Mitophagy）受阻，无法及时清除受损的线粒体[6]，进一步加剧神经元损伤，导致能量代谢崩溃，最终引发神经细胞凋亡。研究表明，激活 PINK1/Parkin 通路可增强线粒体自噬，清除受损线粒体，从而减轻氧化应激和神经元损伤[7]，这为开发新型营养干预策略提供了方向。

食源性肽（Food-Derived Peptides）作为一种具有生物活性的天然化合物，因安全性高和副作用低，以及在调节细胞功能和改善健康方面的作用而受到广泛关注。食源性肽主要来源于植物和动物蛋白，是通过酶解或发酵过程从天然食物中提取的小分子肽段，具有抗氧化、抗炎、免疫调节等多种生物活性[8]。研究表明，玉米肽[9] 和核桃肽[10] 等可以通过清除细胞内的 ROS，减轻氧化应激对线粒体的损伤；激活线粒体自噬，清除异常蛋白和损伤线粒体；改善线粒体膜电位和形态，保护线粒体功能，发挥神经保护作用[11]。因此，这种利用食源性肽通过营养干预调节线粒体自噬的机制，可能为 NDs 的早期防治提供新思路。

1　线粒体自噬的机制

1.1　线粒体自噬的生理意义

线粒体自噬是细胞“质检员”，专门清除受损的线粒体。当线粒体因氧化应激或营养不足而膜电位去极化时，线粒体自噬启动——细胞选择性地清除受损或功能失调的线粒体，防止其对细胞造成进一步的损伤，以维持细胞内线粒体的质量和数量平衡。这不仅是维持线粒体稳态的关键机制之一，也是一种细胞内的自我保护机制。通过线粒体自噬，细胞可以及时清除受损的线粒体[12]，缓解氧化应激，维持细胞稳态，其降解产物可以被细胞重新利用，用于合成新的蛋白质、脂质等生物大分子，或者通过代谢途径产生能量[13]。

1.2　线粒体自噬的主要信号通路

1.2.1　PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬

PINK1/Parkin 信号通路是调控线粒体自噬的核心机制，在维持线粒体稳态中发挥关键作用（图 1）。PTEN 诱导激酶 1（PTEN Induced Kinase 1, PINK1）是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，主要负责监测线粒体完整性[14−15]；Parkin（PARK2）则是一种 E3 泛素-蛋白连接酶，其基因突变与帕金森病的发病机制密切相关[16]。在正常生理状态下，PINK1 与线粒体外膜（OMM）上的转位酶复合体 20（TOM20）结合后被转运至线粒体内膜（IMM）[17−18]，通过泛素-蛋白酶体系统在此过程中被蛋白酶切割降解，维持低水平表达。与此同时，Parkin 处于自身抑制状态[19]。当线粒体受损发生膜电位去极化时，PINK1 无法正常转运至 IMM，而是积累在线粒体外膜上[20−23]。这种积累触发 PINK1 的自磷酸化，从而激活其激酶活性[24−25]。激活后的 PINK1 磷酸化线粒体外膜蛋白上的泛素分子，在 Ser65 位点生成磷酸化泛素（p-S65-Ub）。p-S65-Ub 与 Parkin 结合，触发 Parkin 蛋白中一个关键调节区域 UBL 结构域的释放[26]，解除 Parkin 的自抑制，并在 Ser65 位点被进一步磷酸化，完全激活 Parkin 活性。随后，活化的 Parkin 对 OMM 蛋白进行广泛的泛素化修饰，形成多泛素链[27−28]。这些泛素链被自噬受体蛋白（如 p62/SQSTM1 和 OPTN）识别[16,29]，通过其 LC3 结合域与自噬体膜上的 LC3 蛋白结合，促进自噬体的形成。最终，自噬体与溶酶体融合，降解受损线粒体[30]。总而言之，PINK1/Parkin 信号通路的核心在于 PINK1 对异常线粒体的精准识别，并通过磷酸化级联反应激活 Parkin，进而将微弱的损伤信号转化为强大的泛素化信号，最终引导线粒体自噬。这一过程的任何环节发生故障，都可能导致细胞质量控制失效，引发神经退行性疾病。

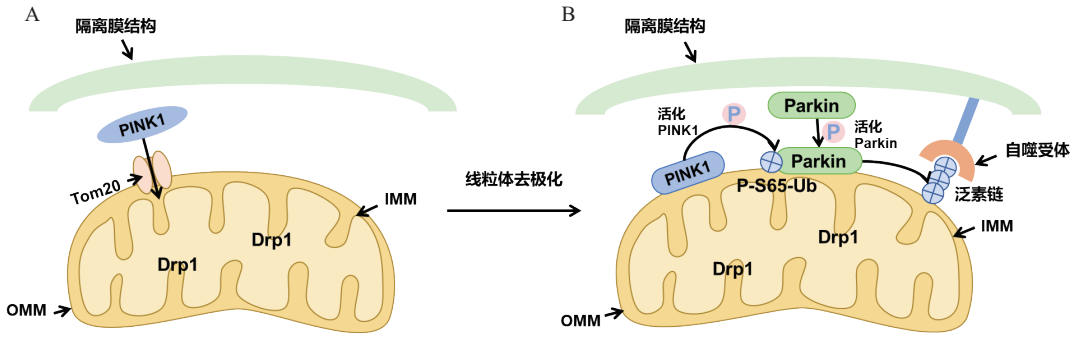


图 1 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬

Fig.1 Mitophagy mediated by the PINK1/Parkin signaling pathway

注: A. 稳态线粒体: PINK1 经线粒体外膜蛋白(Tom20)输入 IMM 并被蛋白酶切割降解, Parkin 处于自抑制状态; B. 损伤线粒体: 线粒体去极化(ΔΨm 下降), PINK1 在线粒体外膜(OMM)不断积累并被活化; 活化的 PINK1 继而招募 Parkin, 活化的 Parkin 催化 Tom20 形成多聚泛素链, 泛素链被自噬受体识别并结合 LC3 蛋白。

1.2.2 受体介导的线粒体自噬 受体介导的线粒体自噬主要通过线粒体外膜上的受体蛋白直接与自噬体相互作用来启动。这些受体蛋白通过 LC3 相互作用区(LC3-Interacting Region, LIR)基序, 识别并结合自噬体膜上的 LC3 蛋白, 从而启动受损线粒体的选择性清除。目前已知的主要受体蛋白包括 FUNDC1(FUN14 结构域蛋白 1)、NIX(NIP3 样蛋白 X)和 BNIP3(腺病毒相互作用蛋白 3)等[31]。

1.2.2.1 FUNDC1 介导的线粒体自噬 FUNDC1 是另一种 OMM 蛋白, 在缺氧条件下作为关键的线粒体自噬受体被显著诱导表达[32]。FUNDC1 仅定位于线粒体膜上, 含有典型的 LIR 基序。这些受体介导的线粒体自噬响应于多种细胞条件, 包括缺氧、应激和细胞分化。FUNDC1 通过与线粒体动力学调控蛋白 OPA1(视神经萎缩蛋白 1)和 Drp1(动力蛋白相关蛋白 1)相互作用, 参与调控线粒体的融合与分裂。研究表明, 激活 FUNDC1 介导的线粒体自噬可改善神经细胞凋亡[33]。

1.2.2.2 NIX/BNIP3 介导的线粒体自噬 Bcl-2 家族是细胞凋亡的“生死开关”, NIX 和 BNIP3 均与 Bcl-2 家族蛋白相关, 二者在氨基酸序列上具有高度同源性。NIX 通过其 N 端的 LIR 基序与 LC3 结合[34], 从而促进自噬体膜的形成。BNIP3 还参与调控细胞凋亡, 表明线粒体自噬与细胞凋亡之间存在交叉调控[35−36]。在缺氧条件下, NIX/BNIP3 介导的程序性线粒体自噬均涉及细胞呼吸和分化。近期研究表明, BNIP3 介导的线粒体自噬能显著减轻脑缺血导致的神经功能损伤[37]。

2 神经退行性疾病中线粒体自噬的异常

2.1 线粒体稳态在神经元中的作用

神经元作为高度分化的细胞, 其复杂的形态和功能对能量代谢和线粒体稳态有着极高的依赖性。线粒体通过电子传输链和三磷酸腺苷向神经元提供能量来维持神经元的活动[38], 为神经传导、突触传递和神经递质合成等关键过程提供能量。此外, 钙离子作为细胞内的第二信使, 参与神经元的许多生理功能, 包括神经元兴奋、神经元增殖和分化。线粒体基质钙可以激活 ATP 合成。除了产生细胞内的 ATP 外, 线粒体也是细胞内钙离子的主要储存库[39]。线粒体通过线粒体的钙缓冲能力和线粒体通过其他通道或与细胞器之间的协同作用来维持钙稳态[40]。细胞内钙稳态的紊乱可能导致神经功能丧失和功能障碍, 神经元内的游离钙离子浓度受到线粒体的精确调节, 以维持相对稳定的动态平衡。研究表明[41−42], AD 等神经退行性疾病和精神分裂症患者出现线粒体功能障碍。在 AD、PD 和 HD 患者的组织、血细胞、细胞系和体细胞胞质杂交体中都存在线粒体生物能缺陷。因此, 维持神经元线粒体稳态对神经退行性疾病的发生发展至关重要。

2.2 线粒体自噬异常对神经退行性疾病进程的影响

在神经退行性疾病中, 线粒体自噬异常主要表现为功能增强或减弱, 其机制涉及遗传变异和环境因素的复杂交互作用[43]。Shpilka 等[44] 研究发现, 帕金森病患者黑质多巴胺能神经元中, PINK1/Parkin 通路功能障碍导致线粒体自噬减弱, 受损线粒体累积加速神经元退化。阿尔茨海默病则呈现双重异常, 一方面线粒体自噬不足导致 Aβ 和 tau 蛋白异常聚集[45−46]; 另一方面, 线粒体自噬异常增强或紊乱, 会进一步加剧线粒体形态异常、ATP 合成减少及 ROS 过度产生, 加剧神经退行性疾病病变进程。Yang 等[47] 研究发现, 在氧糖剥夺再灌注(OGD/R)引起的神经细胞损伤中, 通过促进线粒体自噬可以改善线粒体功能障碍, 抑制神经细胞凋亡。此外, Hou 等[48] 发现, 通过刺激线粒体自噬可以改善 AD 模型小鼠的学习、记忆和嗅觉功能。上述研究共同提示, 线粒体自噬异常与神经退行性疾病病变之间存在密切关联, 其主要表现为线粒体形态异常、ATP 合成减少及 ROS 过度产生, 这些因素相互促进, 形成推动神经退行性疾病进程的恶性循环。在此基础上, 调控线粒体自噬或可作为干预神经退行性疾病的潜在策略。

3　食源性肽通过调控线粒体自噬对神经退行性疾病的营养干预

食源性肽作为日常膳食蛋白的酶解产物，结构多样、来源广泛，涵盖谷物、坚果、海洋胶原及植物副产物等不同类别。本文系统梳理了不同结构食源性肽经由线粒体自噬途径对神经退行性疾病的营养干预作用(表 1)。

3.1　谷物肽

3.1.1　玉米肽　玉米肽是以玉米(*Zea mays*)蛋白粉为原料，通过酶解或微生物发酵技术制备的低分子量活性肽段。作为一种新型功能性食品，玉米肽具有分子量小、易吸收、营养价值高等特点[49]。研究发现，玉米肽的神经保护作用首先体现在其抗氧化能力方面，其活性片段 AGLPM、HALGA 可以直接清除 DPPH 自由基和 ROS[50]。而一些活性片段 CSQAPLA、YPKLAPNE、YPQLLPNE 能通过调节线粒体自噬显著减轻氧化应激造成的神经细胞损伤[51]。在此基础上，玉米肽通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径，促进高脂小鼠受损线粒体清除，从而缓解肝脏脂肪堆积、血脂异常和线粒体损伤[52]，延缓非酒精性脂肪肝(NAFLD)诱发的 AD 的病理进程，包括 Aβ 沉积、tau 蛋白异常磷酸化和神经元凋亡[9,53]，最终发挥神经保护作用。目前玉米肽虽活性明确，但不同肽段的协同作用研究仍不充分，其对玉米本身功能性的贡献度需进一步探索。

3.1.2　大米肽　大米肽是大米(*Oryza sativa*)蛋白经酶解或发酵产生的生物活性肽，具有显著的抗氧化和抗炎特性，并在神经保护方面表现出潜在的应用价值。研究表明，大米肽可通过多种机制发挥细胞保护作用。一方面，Fang 等[54] 研究发现，富硒大米肽(MW<1 kDa)可通过抑制线粒体膜电位的降低改善线粒体功能。另一方面，Corpuz 等[55] 研究显示，发酵大米肽(HSMNPSTNPWHSTVHT)通过上调海马区脑源性神经营养因子、激活 ERK/CREB 信号通路、提高乙酰胆碱水平，并抑制乙酰胆碱酯酶活性，从而有效改善东莨菪碱诱导的小鼠记忆障碍。这些结果提示，大米肽可能通过维护线粒体稳态与促进神经营养信号，发挥神经保护作用，但具体目标肽段仍需进一步鉴定。

3.2　坚果肽

3.2.1　核桃肽　核桃肽是从核桃(*Juglans regia*)蛋白中提取的小分子活性肽，表现出显著的抗氧化、抗炎和神经保护功能。研究发现，核桃肽(TWLPLPR)能够显著降低 ROS 水平，改善线粒体膜电位，并促进线粒体生物合成，显著增强神经细胞的抗氧化能力[56]。其神经保护机制是通过上调 PINK1 和 Parkin 的表达，促进受损线粒体的泛素化和自噬体形成[10]，并且激活 AMPK 和抑制 mTOR 信号通路，增强 LC3-Ⅱ和 Beclin-1 自噬相关蛋白的表达，从而促进线粒体自噬[57]。此外，Zhao 等[58] 在小鼠模型研究中发现，核桃肽(YVLLPSPK)通过上调 NRF2/HO-1 通路减轻氧化应激损伤，改善线粒体的形态和功能，减少线粒体的肿胀和嵴结构的破坏；同时显著增加了线粒体自噬相关蛋白的表达，降低了 p62 水平，使细胞存活率提高约 51.8%，最终延缓神经退行性疾病的进展。

3.2.2　松子肽　松子肽是从松子(*Pinus koraiensis*)蛋白中提取的生物活性肽，近年来在营养干预神经退行性疾病方面展现出巨大的潜力。细胞实验证明，松子肽 KWFCT、QWFCT 可通过直接清除自由基来减轻氧化应激损伤，并分别将 HepG2 细胞活力提升至 109.02% 和 117.32%[59]。此外，松子肽 WYPGK 通过激活 SIRT3，显著降低超氧化物歧化酶(SOD)的乙酰化水平[60]，从而增强 SOD 的抗氧化活性。这种 SIRT3 介导的调控机制不仅提升了线粒体的抗氧化防御能力，还进一步促进了线粒体自噬过程，有助于及时清除功能异常的线粒体。

3.2.3　榛子肽　榛子肽具有显著的抗氧化活性和细胞保护作用，Shi 等[61] 从榛子(*Corylus heterophylla* Fisch)蛋白水解物中鉴定出 6 种抗氧化肽(FSEY、QIESW、SEGFEW、IDLGTTY、GEGFFEM、NLNQCQRYM)，这些肽段对亚油酸氧化的抑制能力优于还原型谷胱甘肽(GSH)。Liu 等[62] 从榛子加工副产物中分离出另一些抗氧化肽段(ADGF、AGGF、AWDPE、DWDPK、ETTL、SGAF)，发现其通过上调 SOD 和 HO-1 表达，下调 XO-1 水平，有效抑制 ROS 的生成，进而显著抑制了血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ，AngⅡ)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的氧化损伤，改善线粒体功能，并减轻了细胞凋亡。这些结果证实了榛子肽作为抗氧化功能性成分的优越性，其实际功效有待通过口服给药进一步验证。

3.3　海洋胶原肽

3.3.1　罗非鱼皮肽　胶原蛋白肽，特别是海洋来源的胶原蛋白肽，因其显著的生物活性和健康促进作用，已成为营养保健品开发的重要资源[63]。其中，罗非鱼皮肽(Tilapia Skin Peptides，TSPs)能显著改善高糖诱导的肾小球系膜细胞(GMCs)线粒体功能障碍，包括抑制线粒体过度分裂、恢复线粒体膜电位、减少线粒体超氧阴离子和细胞内 ROS 的水平[64]。在动物水平，TSPs 还可改善糖尿病大鼠的代谢指标和肾脏病理变化，并通过缓解糖尿病肾病间接延缓 AD 等神经退行性疾病的进展[65]。Jin 等[64] 进一步研究发现，TSPs 还能够通过激活 Bnip3/Nix 线粒体自噬信号通路，增强神经元对氧化应激和凋亡的抵抗，显示出其在神经保护中潜在的应用价值。

3.3.2　尖吻鳐鱼皮肽　近年研究发现，从尖吻鳐鱼(*Raja tengu*)皮蛋白水解物中分离纯化得到的一种特异性 β-分泌酶抑制肽(ZGYRPLRGPQFL)，在 AD 防治中展现出重要潜力。该肽段通过特异性抑制 β-分泌酶活性，显著减少淀粉样 β 肽(Aβ)的生成，从而减

表 1 食源性肽通过调控线粒体自噬对神经退行性疾病的营养干预作用机制

Table 1 Mechanisms of nutritional intervention of neurodegenerative diseases by food-derived peptides through the regulation of mitophagy

食源性肽	研究模型	肽/水解物	给药剂量	作用途径	作用机制	参考文献
玉米肽	ABAP诱导的HepG2细胞	AGLPM, HALGA	400~2000 μg/mL	氧化应激	清除ROS, 降低氧化应激水平, 调节线粒体自噬, 保护神经细胞免受损伤。激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬途径, 促进受损线粒体的清除	[49–50]
	—	CSQAPLA, YPKLAPNE, YPQLLPNE	—	氧化应激		[51–52]
	高脂饮食诱导的NAFLD小鼠模型	—	800 mg/kg/d, 70 d	PINK1/Parkin		[9,53]
大米肽	Pb^{2+}诱导的PC12细胞模型	MW<1 kDa	100 μg/mL, 预处理12 h	线粒体功能	清除ROS, 降低氧化应激水平。抑制线粒体膜电位的丧失, 减少细胞色素C的释放, 抑制Caspase-3/-8/-9的激活, 从而抑制细胞凋亡	[54]
	东莨菪碱诱导的c57小鼠模型;H_2O_2诱导SK-N-SH细胞模型	HSMNPSTNPWHSTVHT	25、100 mg/kg/d; 100、500、1000 μg/mL, 预处理24 h	氧化应激		[55]
核桃肽	HT22细胞和小鼠模型	TWLPLPR	0.1 μmol/mL, 预处理24 h	PINK1/ParkinAMPK/mTOR	通过上调PINK1和Parkin的表达, 促进受损线粒体的泛素化和自噬体形成。激活AMPK和抑制mTOR信号, 增强自噬相关蛋白(如LC3-Ⅱ和Beclin-1)的表达, 促进线粒体自噬。清除ROS, 减少线粒体损伤, 恢复细胞能量供应。通过NRF2/KEAP1/HO-1途径激活PINK1, 促进线粒体自噬	[10,56]
	H_2O_2诱导的HT22细胞模型;东莨菪碱诱导的小鼠模型	YVLLPSPK	60 mg/kg/d, 28 d; 0.1 μmol/mL, 预处理24 h	NRF2/KEAP1/HO-1		[57–58]
松子肽	ABAP诱导的HepG2细胞模型	KWFCT, QWFCT	0.05 μg/mL	氧化应激	清除ROS, 减轻氧化应激损伤, 调节线粒体功能, 保护细胞免受氧化应激的损伤。激活SIRT3, 减少线粒体中乙酰化Ace-SOD水平, 从而增强其抗氧化能力	[59]
	东莨菪碱诱导的小鼠模型;H_2O_2诱导的PC12细胞模型	WYPGK	60 mg/kg/d, 30 d; 0.1 μmol/mL, 预处理24 h	氧化应激		[60]
榛子肽	—	FSEY, QIESW, SEGFEW, IDLGTTY, GEGFFEM, NLNQCQRYM	—	氧化应激	清除ROS, 减轻氧化应激损伤, 调节线粒体功能, 保护细胞免受氧化应激的损伤	[61]
	血管紧张素Ⅱ诱导的HUVECs细胞模型	ADGF, AGGF, AWDPE, DWDPK, ETTL, SGAF	5~2000 μg/mL, 预处理10 h	氧化应激		[62]
罗非鱼皮肽	高糖诱导的肾小球系膜细胞和糖尿病大鼠模型	—	3000 mg/kg/d, 56 d	Bnip3/Nix	通过调控线粒体自噬, 改善线粒体功能障碍。抑制线粒体过度分裂, 恢复线粒体膜电位, 减少线粒体超氧阴离子和细胞内ROS的过度生成。激活Bnip3/Nix信号通路, 保护神经元免受氧化应激和凋亡的损害	[63−65]
尖吻鳐鱼皮肽	—	ZGYRPLRGPQFL	—	抑制β-分泌酶活性	抑制β-分泌酶活性, 减轻Aβ对线粒体的毒性作用	[66–67]
三斑海马肽	PC12细胞模型	GTZDZLDK	100 μg/mL	氧化应激、神经炎症	减轻氧化应激损伤, 上调抗凋亡基因Bcl-2的表达, 从而抑制细胞凋亡, 减轻Aβ_{42}对线粒体的损伤, 调节线粒体功能	[68–69]
姜黄素肽	SD大鼠模型	Ac-RADARADARADARADA-CONH2	100 μg/mL	JAK2/STAT3	通过调控线粒体自噬、减轻氧化应激和细胞凋亡来保护神经元。减少ROS生成, 恢复线粒体膜电位, 抑制细胞凋亡, 并促进自噬。激活JAK2/STAT3信号通路, 进一步保护神经元免受氧化应激和凋亡的损害	[71–72]
马铃薯肽	高血压大鼠模型	DIKTNKPVIF	10 mg/kg/d, 56 d	PINK1/ParkinAMPK/SIRT1/PGC-1α	上调PINK1和Parkin的表达, 促进受损线粒体的泛素化和自噬体形成, 增强线粒体自噬。减少ROS生成, 恢复线粒电位, 抑制细胞凋亡, 并促进自噬。激活AMPK/SIRT1/PGC-1α信号通路, 保护神经元免受氧化应激和凋亡的损害	[74–75]

续表 1

食源性肽	研究模型	肽/水解物	给药剂量	作用途径	作用机制	参考文献
大枣肽	—	GWLKVGQHTR	—	氧化应激	清除自由基和抑制脂质过氧化，减少氧化应激对线粒体的损伤，从而维持线粒体的完整性	[76]
	—	Asp-Arg-Glu-Leu	—	Nrf2/Keap1		[78]
茶叶肽	Pb^{2+}诱导的PC12细胞模型	KYSSPIHIW，KKADLYNPR，KYGPTPVRDGFK	0.2 μmol/mL，预处理4 h	Keap1/Nrf2/TXNIP	激活Keap1/Nrf2/TXNIP，从而增强细胞的抗氧化能力，促进线粒体自噬，清除损伤线粒体，从而减轻神经元的氧化应激损伤	[79–80]
蓖麻籽肽	H_2O_2诱导的PC12细胞模型	NHAV，HVRETALV	10 μg/mL	氧化应激	清除ROS，降低氧化应激水平，减轻线粒体的氧化损伤，维持线粒体的正常功能和完整性。抑制NF-κB信号通路，减少炎症因子的产生，减轻炎症反应对线粒体的损伤，保护神经细胞免受损伤	[81]
	H_2O_2诱导的HepG2细胞	WVSPLAGRT（H2）IGFLIIWV（H3）	0.1 μmol/mL H2；0.025 μmol/mL H3；预处理48 h	氧化应激、神经炎症		[82]
	H_2O_2诱导的HepG2细胞模型	WVSPLAGRT，IGFLIIWV	—	氧化应激		[83]

轻 Aβ 对线粒体的毒性作用[66]。这一机制不仅有助于维持线粒体功能完整性，还能间接促进线粒体自噬，为延缓 AD 进展提供了新的干预靶点。此外，该肽段及其合成片段还表现出显著的抗氧化活性，能改善线粒体功能，并能直接抑制 Aβ 生成途径[67]，缓解神经性退行性疾病的进程。

3.3.3　三斑海马肽　Pangestuti 等[68] 从三斑海马（*Hippocampus trimaculatus*）中分离出一种具有神经保护作用的八肽 HTP-1（GTZDZLDK）。体外实验证明，该肽能有效抑制 A$\beta_{1\text{-}42}$ 诱导的 PC12 细胞神经毒性。其保护机制为一方面通过上调抗凋亡基因 Bcl-2 的表达，抑制细胞凋亡，减轻 A$\beta_{1\text{-}42}$ 对线粒体的直接损伤；另一方面，该肽还能调节线粒体功能稳态，并通过促进自噬清除受损线粒体，增强神经元在 A$\beta_{1\text{-}42}$ 刺激下的存活能力[69]，此外，HTP-1 的抗氧化活性（如清除自由基）也可能进一步协同调节线粒体自噬的过程，共同发挥神经保护作用。

3.4　其他

3.4.1　姜黄素肽　姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的多酚类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种药理作用[70]。为提高其生物利用度并增强神经保护效果，研究开发出一种基于肽类水凝胶（Ac-RADARADARADARADA-$CONH_2$）的新型递送系统[71]。该系统不仅显著改善了姜黄素的水溶性和稳定性，还通过减少 ROS 生成，恢复线粒体膜电位，减轻氧化应激损伤，并通过调控线粒体自噬促进受损细胞器的清除。此外，该系统还能激活 JAK2/STAT3 信号通路，进一步减轻氧化应激并增强神经元的抗凋亡能力[72]。

3.4.2　马铃薯肽　马铃薯肽作为从马铃薯（*Solanum tuberosum*）蛋白中提取的生物活性小分子肽，因其显著的抗氧化和神经保护功能而备受关注[73]。研究表明，马铃薯肽 DIKTNKPVIF 通过调控线粒体自噬和氧化应激两条关键途径发挥神经保护作用。在分子机制方面，马铃薯肽能够显著上调 PINK1/Parkin 通路关键蛋白的表达，促进受损线粒体的泛素化和自噬体形成，从而增强线粒体自噬效率[74]。同时，该肽段能有效减少 ROS 生成、恢复线粒体膜电位，并抑制细胞凋亡。Huang 等[75] 进一步研究表明，马铃薯肽通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1α 信号通路，增强细胞的抗氧化能力，促进线粒体生物合成和功能维持，从而多方面强化其神经保护作用。

3.4.3　大枣肽　大枣（*Zizyphus jujuba*）作为传统药用植物，其果实中富含具有神经保护潜力的生物活性成分，特别是抗氧化肽类物质。Memarpoor-Yazdi 等[76] 制得的枣蛋白水解物及其纯化肽（GWLKV-GQHTR）具有显著的抗氧化活性。该肽能够直接清除自由基，并具有金属离子螯合作用，能抑制脂质过氧化，维持线粒体结构完整性和功能稳定性。这些作用共同保护神经元免受氧化损伤，进而改善认知功能障碍。近年来研究表明，大枣来源的活性肽如 DREL（Asp-Arg-Glu-Leu）能通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路，增强下游抗氧化酶的表达，进而减轻氧化应激对线粒体的损伤，并可能通过调控线粒体自噬过程维持神经元功能[77]。此外，野生酸枣籽蛋白水解物（WJSPHs）也被证实具有显著的抗氧化和 ACE 抑制活性，其低分子量肽段（<5 kDa）能有效清除自由基、提升细胞内抗氧化酶活性，并可能通过调节线粒体功能相关通路，对神经退行性疾病提供营养干预潜力[78]。

3.4.4　茶叶肽　茶叶（*Camellia sinensis*）肽作为一种天然生物活性肽，因其优异的安全性和生物相容性，在神经退行性疾病的营养干预中展现出重要潜力。研究表明，CsTP4-SFDPLG 和 CsTP10-PLYPGG 等茶叶肽能直接清除 DPPH 和 $ABTS^+$自由基、螯合金属离子，并抑制脂质过氧化，表现出显著的抗氧化活性[79]。此外，茶叶肽（KYSSPIHIW、KKADLYNPR、KYGPTPVRDGFK）还通过激活 Keap1/Nrf2/TXNIP 信号通路，上调抗氧化酶的表达，从而增强细胞的抗氧化防御能力[80]。通过这些机制，茶叶肽不仅能减轻神经元氧化损伤，还能促进损伤线粒体的自噬清除，维持线粒体稳态。然而，当前茶叶肽研究多聚焦单一

肽段，其活性网络调控机制仍需深入研究。

3.4.5 蓖麻籽肽 蓖麻籽（*Ricinus communis*）肽作为大麻籽蛋白的酶解产物，具有显著的抗氧化和抗炎双重生物活性，在 NDs 的营养干预中具有潜在应用价值。研究表明，蓖麻籽肽（NHAV、HVRETALV）能有效清除自由基、抑制脂质过氧化，并在体外实验中显著减轻 H_2O_2 诱导的细胞凋亡[81]。其抗氧化机制包括降低 H_2O_2 诱导的 HepG2 细胞内 ROS 和脂质过氧化水平、减少 NO 产生[82]，还能减轻线粒体氧化损伤，促进功能恢复，并调节线粒体自噬。此外，蓖麻籽肽（WVSPLAGRT、IGFLIIWV）通过调控 NF-κB/iNOS 信号通路，显著降低 IFN-γ、TNF 和 IL-6 等促炎因子水平，并提升抗炎因子 IL-10 的表达。并且在 H_2O_2 刺激下，将 ROS 水平降低 72.1%±5.0%[83]。蓖麻籽肽通过协同发挥抗氧化与抗炎作用，共同维护线粒体完整性，从而有助于缓解神经退行性病变。

4 结语

线粒体自噬作为维持神经元稳态的核心机制，在神经退行性疾病发生与发展中扮演着关键角色。本文系统综述了食源性肽通过调控 PINK1/Parkin、Bnip3/Nix 等线粒体自噬关键通路，以及 AMPK/mTOR、Nrf2、SIRT 等辅助信号轴，在改善线粒体功能、减轻氧化应激与神经炎症、抑制细胞凋亡等方面发挥的神经保护作用。来自玉米、核桃、罗非鱼皮等多种天然来源的活性肽段，不仅具有明确的体外和动物实验证据支持其有效性，也展现出多靶点、低毒性、高生物相容性的独特优势，为神经退行性疾病的早期营养干预提供了新的思路和物质基础。然而，该领域仍面临诸多挑战，现有研究多集中于细胞和动物模型，缺乏高质量临床研究验证其实际疗效与安全性。食源性肽的构效关系、体内代谢途径、生物利用度及过膜机制尚未完全阐明。肽类的稳定性、递送效率及制剂工艺等问题也制约其转化应用。

综上所述，食源性肽通过调控线粒体自噬防治神经退行性疾病具有广阔前景，但其真正走向临床与应用仍需跨学科合作与持续创新，从而为功能性食品开发和神经退行性疾病的营养干预提供坚实支撑。

© 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] HEEMELS M T. Neurodegenerative diseases[J]. Nature, 2016, 539(7628): 179.

[2] CLEMENTE-SUÁREZ V J, REDONDO-FLÓREZ L, BELTRÁN-VELASCO A I, et al. Mitochondria and brain disease: A comprehensive review of pathological mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Biomedicines, 2023, 11(9): 2488.

[3] DUGGER B N, DICKSON D W. Pathology of neurodegenerative diseases[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2017, 9(7): a028035.

[4] LAMPTEY R N L, CHAULAGAIN B, TRIVEDI R, et al. A review of the common neurodegenerative disorders: Current therapeutic approaches and the potential role of nanotherapeutics[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1851.

[5] PASSERI E, ELKHOURY K, MORSINK M, et al. Alzheimer's disease: Treatment strategies and their limitations[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(22): 13954.

[6] 郑小惠, 刘坤, 辛航阔, 等. 线粒体自噬在神经退行性疾病中调控的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(2): 490−499. [ZHENG Xiaohui, LIU Kun, XIN Hangkuo, et al. Advance in the regulation of mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2023, 50(2): 490−499.]

[7] 蔡木易. 食源性肽研究进展[J]. 北京工商大学学报(自然科学版), 2012(5): 1−10. [CAI Muyi. Progress of research on food-derived peptide[J]. Journal of Beijing Technology and Business University (Natural Science Edition), 2012(5): 1−10.]

[8] TYAGI A, DALIRI E B, OFOSU F K, et al. Food-derived opioid peptides in human health: A review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(22): 8825.

[9] YAO Zhicui, LI Xiaoling, WANG Wentao, et al. Corn peptides attenuate non-alcoholic fatty liver disease via PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. Food & Nutrition Research, 2023, 67: 9547.

[10] YANG Jingqi, FANG Li, LU Hongyan, et al. Walnut-derived peptide enhances mitophagy via JNK-mediated PINK1 activation to reduce oxidative stress in HT-22 cells[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(8): 2630−2642.

[11] MARTÍNEZ-AUGUSTIN O, RIVERO-GUTIÉRREZ B, MASCARAQUE C, et al. Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(12): 22857−22873.

[12] MONZIO COMPAGNONI G, di FONZO A, CORTI S, et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: The lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Molecular Neurobiology, 2020, 57(7): 2959−2980.

[13] AJOOLABADY A, BI Y G, MCCLEMENTS D J, et al. Melatonin-based therapeutics for atherosclerotic lesions and beyond: Focusing on macrophage mitophagy[J]. Pharmacological Research, 2022, 176: 106072.

[14] NARENDRA D, TANAKA A, SUEN D F, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. The Journal of Cell Biology, 2008, 183(5): 795−803.

[15] OKATSU K, UNO M, KOYANO F, et al. A dimeric PINK1-containing complex on depolarized mitochondria stimulates parkin recruitment[J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(51): 36372−36384.

[16] PICKRELL A M, YOULE R J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease[J]. Neuron, 2015, 85(2): 257−273.

[17] YAMANO K, YOULE R J. PINK1 is degraded through the N-end rule pathway[J]. Autophagy, 2013, 9(11): 1758−1769.

[18] LIU Y H, GUARDIA-LAGUARTA C, YIN J, et al. The ubiquitination of PINK1 is restricted to its mature 52-kDa form[J]. Cell Reports, 2017, 20(1): 30−39.

[19] GLADKOVA C, MASLEN S L, SKEHEL J M, et al. Mechanism of parkin activation by PINK1[J]. Nature, 2018, 559(7714): 410−414.

[20] MATSUDA N, SATO S, SHIBA K, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy[J]. The Journal of Cell Biology, 2010, 189(2): 211−221.

［21］ JENKINS E C, CHATTOPADHYAY M, GERMAIN D. Folding mitochondrial-mediated cytosolic proteostasis into the mitochondrial unfolded protein response[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 715923.
［22］ ALLEN G F G, TOTH R, JAMES J, et al. Loss of iron triggers PINK1/Parkin-independent mitophagy[J]. The EMBO Reports, 2013, 14(12): 1127−1135.
［23］ MICHAELIS J B, BRUNSTEIN M E, BOZKURT S, et al. Protein import motor complex reacts to mitochondrial misfolding by reducing protein import and activating mitophagy[J]. Nature Communications, 2022, 13: 5164.
［24］ LAZAROU M, JIN S M, KANE L A, et al. Role of PINK1 binding to the TOM complex and alternate intracellular membranes in recruitment and activation of the E3 ligase parkin[J]. Developmental Cell, 2012, 22(2): 320−333.
［25］ GAN Z Y, CALLEGARI S, COBBOLD S A, et al. Activation mechanism of PINK1[J]. Nature, 2022, 602(7896): 328−335.
［26］ QUINN P M J, MOREIRA P I, AMBRÓSIO A F, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. Acta Neuropathologica Communications, 2020, 8(1): 189.
［27］ RAMIREZ A, OLD W, SELWOOD D L, et al. Cannabidiol activates PINK1-Parkin-dependent mitophagy and mitochondrial-derived vesicles[J]. European Journal of Cell Biology, 2022, 101(1): 151185.
［28］ BARAZZUOL L, GIAMOGANTE F, BRINI M, et al. PINK1/parkin mediated mitophagy, Ca^{2+} signalling, and ER-mitochondria contacts in Parkinson's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1772.
［29］ SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation[J]. Nature, 2018, 561(7722): 258−262.
［30］ PICKLES S, VIGIÉ P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance[J]. Current Biology, 2018, 28(4): R170−R185.
［31］ CHEN G, RAY R, DUBIK D, et al. The E1B 19K/Bcl-2-binding protein Nip3 is a dimeric mitochondrial protein that activates apoptosis[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1997, 186(12): 1975−1983.
［32］ LIU Lei, FENG Du, CHEN Guo, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells[J]. Nature Cell Biology, 2012, 14(2): 177−185.
［33］ 周丽. 电针通过 PGAM5/FUNDC1 依赖性线粒体自噬抑制脑中风后神经细胞凋亡[D]. 昆明：云南中医药大学, 2024.
［ZHOU Li. Electroacupuncture inhibits neuronal apoptosis after stroke through PGAM5/FUNDC1-dependent mitochondrial autophagy[D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2024.］
［34］ NOVAK I, KIRKIN V, MCEWAN D G, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance[J]. The EMBO Reports, 2010, 11(1): 45−51.
［35］ HANNA R A, QUINSAY M N, OROGO A M, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria *via* autophagy[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(23): 19094−19104.
［36］ ZHU Y Y, MASSEN S, TERENZIO M, et al. Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis[J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(2): 1099−1113.
［37］ 荣幸, 李育, 岳远佳, 等. 红景天苷调节 BNIP3 介导的线粒体自噬通路对脑缺血神经保护的机制研究[J]. 中药材, 2024(9): 2334−2338.
［RONG Xing, LI Yu, YUE Yuanjia, et al. Study on the mechanism of salidroside regulating BNIP3-mediated mitochondrial autophagy pathway for neuroprotection against cerebral ischemia[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2024(9): 2334−2338.］
［38］ COGLIATI S, LORENZI I, RIGONI G, et al. Regulation of mitochondrial electron transport chain assembly[J]. Journal of Molecular Biology, 2018, 430(24): 4849−4873.
［39］ ROSSI A, PIZZO P, FILADI R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: A functional triangle in bioenergetics[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 2019, 1866(7): 1068−1078.
［40］ DEAK A T, BLASS S, KHAN M J, et al. IP3-mediated STIM1 oligomerization requires intact mitochondrial Ca^{2+} uptake[J]. Journal of Cell Science, 2014, 127(Pt 13): 2944-2955.
［41］ WEI Y J, CHIANG W C, SUMPTER R, et al. Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor[J]. Cell, 2017, 168(1-2): 224-238.
［42］ KILLACKEY S A, BI Y T, SOARES F, et al. Mitochondrial protein import stress regulates the LC3 lipidation step of mitophagy through NLRX1 and RRBP1[J]. Molecular Cell, 2022, 82(15): 2815-2831.
［43］ STRAPPAZZON F, di RITA A, PESCHIAROLI A, et al. HUWE1 controls MCL1 stability to unleash AMBRA1-induced mitophagy[J]. Cell Death & Differentiation, 2020, 27(4): 1155−1168.
［44］ SHPILKA T, HAYNES C M. The mitochondrial UPR: Mechanisms, physiological functions and implications in ageing[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2018, 19(2): 109−120.
［45］ WANG B, ABRAHAM N, GAO G D, et al. Dysregulation of autophagy and mitochondrial function in Parkinson's disease[J]. Translational Neurodegeneration, 2016, 5(1): 19.
［46］ KERR J S, ADRIAANSE B A, GREIG N H, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanisms[J]. Trends in Neurosciences, 2017, 40(3): 151−166.
［47］ YANG Lu, LIU Xianfeng, CHEN Siyin, et al. Scutellarin ameliorates mitochondrial dysfunction and apoptosis in OGD/R-insulted HT22 cells through mitophagy induction[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 179: 117340.
［48］ HOU Y J, CHU X X, PARK J H, et al. Urolithin A improves Alzheimer's disease cognition and restores mitophagy and lysosomal functions[J]. Alzheimer's & Dementia, 2024, 20(6): 4212−4233.
［49］ REN Jiale, XIANG Beibei, LIN Xueling, et al. Molecular mechanisms of mitochondrial homeostasis regulation in neurons and possible therapeutic approaches for Alzheimer's disease[J]. Heliyon, 2024, 10(17): e36470.
［50］ TRINIDAD-CALDERÓN P A, ACOSTA-CRUZ E, RIVERO-MASANTE M N, et al. Maize bioactive peptides: From structure to human health[J]. Journal of Cereal Science, 2021, 100: 103232.
［51］ JIANG Yuan, ZHANG Mingdi, LIN Songyi, et al. Contribution of specific amino acid and secondary structure to the antioxidant property of corn gluten proteins[J]. Food Research International, 2018, 105: 836−844.
［52］ JIN Duxin, LIU Xiaolan, ZHENG Xiqun, et al. Preparation of antioxidative corn protein hydrolysates, purification and evaluation of three novel corn antioxidant peptides[J]. Food Chemistry, 2016, 204: 427−436.
［53］ KIM D G, KRENZ A, TOUSSAINT L E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease induces signs of Alzheimer's disease (AD) in wild-type mice and accelerates pathological signs of AD in an AD model[J]. Journal of Neuroinflammation, 2016, 13(1): 1.
［54］ FANG Yong, XU Zi, SHI Yi, et al. Protection mechanism of

Se-containing protein hydrolysates from Se-enriched rice on Pb^{2+}-induced apoptosis in PC12 and RAW264.7 cells[J]. Food Chemistry, 2017, 219: 391−398.
[55] CORPUZ H M, FUJII H, NAKAMURA S, et al. Fermented rice peptides attenuate scopolamine-induced memory impairment in mice by regulating neurotrophic signaling pathways in the hippocampus[J]. Brain Research, 2019, 1720: 146322.
[56] ZHANG X, LI Y, WANG Y. Walnut peptides protect against oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neuronal cells[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(15): 4567−4575.
[57] LI T, ZHANG Y, ZHAO X. AMPK/mTOR-mediated mitophagy induced by walnut peptides in neuronal cells[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2345.
[58] ZHAO Fanrui, LIU Chunlei, FANG Li, et al. Walnut-derived peptide activates PINK1 via the NRF2/KEAP1/HO-1 pathway, promotes mitophagy, and alleviates learning and memory impairments in a mice model[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(9): 2758−2772.
[59] YANG Ruiwen, LI Xingfang, LIN Songyi, et al. Identification of novel peptides from 3 to 10 kDa pine nut (*Pinus koraiensis*) meal protein, with an exploration of the relationship between their antioxidant activities and secondary structure[J]. Food Chemistry, 2017, 219: 311−320.
[60] LU Hongyan, FANG Li, WANG Ji, et al. Pine nut antioxidant peptides ameliorate the memory impairment in a scopolamine-induced mouse model via SIRT3-induced synaptic plasticity[J]. Food & Function, 2021, 12(17): 8026−8036.
[61] SHI Chenshan, LIU Miaomiao, ZHAO Hongfei, et al. A novel insight into screening for antioxidant peptides from hazelnut protein: Based on the properties of amino acid residues[J]. Antioxidants, 2022, 11(1): 127.
[62] LIU Chunlei, REN Dayong, LI Jingjing, et al. Cytoprotective effect and purification of novel antioxidant peptides from hazelnut (*C. heterophylla* Fisch) protein hydrolysates[J]. Journal of Functional Foods, 2018, 42: 203−215.
[63] CADAR E, PESTERAU A M, PRASACU I, et al. Marine antioxidants from marine collagen and collagen peptides with nutraceuticals applications: A review[J]. Antioxidants, 2024, 13(8): 919.
[64] JIN Lin, ZHENG Dongxiao, YANG Guanyu, et al. Tilapia skin peptides ameliorate diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic rats and HG-induced GMCs by improving mitochondrial dysfunction[J]. Marine Drugs, 2020, 18(7): 363.
[65] 黄鑫鑫. 2 型糖尿病驱导阿尔茨海默病病理形成及机制研究[D]. 海口: 海南大学, 2024. [HUANG Xinxin. Study on pathological formation and mechanism of type 2 diabetes mellitus driving Alzheimer's disease[D]. Haikou: Hainan University, 2024.]
[66] ABUINE R, RATHNAYAKE A U, BYUN H G. Biological activity of peptides purified from fish skin hydrolysates[J]. Fisheries and Aquatic Sciences, 2019, 22(1): 10.
[67] LEE J K, LI-CHAN E C Y, BYUN H G. Characterization of *β*-secretase inhibitory peptide purified from skate skin protein hydrolysate[J]. European Food Research and Technology, 2015, 240(1): 129−136.
[68] PANGESTUTI R, RYU B, HIMAYA S, et al. Optimization of hydrolysis conditions, isolation, and identification of neuroprotective peptides derived from seahorse *Hippocampus trimaculatus*[J]. Amino Acids, 2013, 45(2): 369−381.
[69] GANESAN A R, MOHANRAM M S G, BALASUBRAMANIAN B, et al. Marine invertebrates' proteins: A recent update on functional property[J]. Journal of King Saud University - Science, 2020, 32(2): 1496−1502.
[70] LIU G, KHANNA V, KIRTANE A, et al. Chemopreventive efficacy of oral curcumin: A prodrug hypothesis[J]. The FASEB Journal, 2019, 33(8): 9453−9465.
[71] PENG Jinrong, QIAN Zhiyong. Drug delivery systems for overcoming the bioavailability of curcumin: Not only the nanoparticle matters[J]. Nanomedicine, 2014, 9(6): 747−750.
[72] LIAO Chilin, LIU Yang, HUANG Mengzhao, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury is alleviated by curcumin-peptide hydrogel via upregulating autophagy and protecting mitochondrial function[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2021, 12(1): 89.
[73] WU Juan, MAO Chao, ZHANG Wenli, et al. Prediction and identification of antioxidant peptides in potato protein hydrolysate [J]. Journal of Food Quality, 2020, 2020(1): 8889555.
[74] LIN W T, NITHIYANANTHAM S, HSIEH D J, et al. Bioactive peptides attenuate cardiac apoptosis in spontaneously hypertensive rat hearts through activation of autophagy and mitochondrial biogenesis pathway[J]. Environmental Toxicology, 2020, 35(7): 804−810.
[75] HUANG C Y, CHIANG W D, PAI P Y, et al. Potato protein hydrolysate attenuates high fat diet-induced cardiac apoptosis through SIRT1/PGC-1á/Akt signalling[J]. Journal of Functional Foods, 2015, 12: 389−398.
[76] MEMARPOOR-YAZDI M, MAHAKI H, ZARE-ZARDINI H. Antioxidant activity of protein hydrolysates and purified peptides from *Zizyphus jujuba* fruits[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(1): 62−70.
[77] JIANG Yunsong, WANG Rui, YIN Zhongtian, et al. Optimization of Jiuzao protein hydrolysis conditions and antioxidant activity *in vivo* of Jiuzao tetrapeptide Asp-Arg-Glu-Leu by elevating the Nrf2/Keap1-p38/PI3K-MafK signaling pathway[J]. Food & Function, 2021, 12(11): 4808−4824.
[78] HAN Rongxin, SHAO Shuai, ZHANG Hongyin, et al. Physico-chemical properties, antioxidant activity, and ACE inhibitory activity of protein hydrolysates from wild jujube seed[J]. Journal of Food Science, 2022, 87(6): 2484−2503.
[79] 王宇晴, 徐晓涵, 朱明慧, 等. 茶叶渣抗氧化肽的分离纯化、鉴定及其活性测定[J]. 食品科学, 2025, 46(5): 142−150. [WANG Yuqing, XU Xiaohan, ZHU Minghui, et al. Isolation, purification, identification and activity of antioxidant peptides from tea residue [J]. Food Science, 2025, 46(5): 142−150.]
[80] LI Ning, WEN Liuding, WANG Fangyu, et al. Alleviating effects of pea peptide on oxidative stress injury induced by lead in PC12 cells via Keap1/Nrf2/TXNIP signaling pathway[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 964938.
[81] LU Rongrong, QIAN Ping, SUN Zhen, et al. Hempseed protein derived antioxidative peptides: Purification, identification and protection from hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells[J]. Food Chemistry, 2010, 123(4): 1210−1218.
[82] BOLLATI C, CRUZ-CHAMORRO I, AIELLO G, et al. Investigation of the intestinal trans-epithelial transport and antioxidant activity of two hempseed peptides WVSPLAGRT (H2) and IGFLIIWV (H3)[J]. Food Research International, 2022, 152: 110720.
[83] CRUZ-CHAMORRO I, SANTOS-SÁNCHEZ G, BOLLATI C, et al. Hempseed (*Cannabis sativa*) peptides WVSPLAGRT and IGFLIIWV exert anti-inflammatory activity in the LPS-stimulated human hepatic cell line[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(2): 577−583.