申宝堂, 陈丽妃, 张俊青, 等. 牛初乳肽制备、组分及生物活性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(14): 491−502. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025060099

SHEN Baotang, CHEN Lifei, ZHANG Junqing, et al. Research Progress in Preparation, Composition, and Bioactivities of Bovine Colostrum Peptides[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(14): 491−502. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025060099

· 专题综述 ·

牛初乳肽制备、组分及生物活性研究进展

申宝堂[1], 陈丽妃[1], 张俊青[2], 张佳奇[1], 陈忠杰[3], 高　雅[1], 孟奥格[1], 张建强[1], 曹荣安[1,*]

（1.黑龙江八一农垦大学食品学院, 黑龙江大庆 163319;
2.黑龙江飞鹤乳业有限公司, 黑龙江哈尔滨 164800;
3.大庆康泰华年生物科技有限公司, 黑龙江大庆 166200）

摘　要: 牛初乳以其独特的营养特性与健康促进效应而备受关注。随着生物酶解技术的持续进步，牛初乳肽因其广泛的生物学活性，成为功能性食品和膳食补充剂领域的重点研究对象。本文系统综述了牛初乳肽的酶水解、发酵法、超声和高静水压辅助酶水解制备方法，肽的分离纯化和结构鉴定技术，总结了牛初乳肽制备、分离纯化和结构鉴定方法的优势与局限性，并提出未来发展方向。概述了典型牛初乳肽的氨基酸组成和发挥生物活性的结构特征，并重点阐述了牛初乳肽发挥抗菌、抗肿瘤、抗氧化、降血糖及抗高血压一系列生物活性的最新研究进展，并对其作用机制进行了系统梳理与探讨。然而，牛初乳肽生产工艺优化、生物活性深层作用机制及产品转化需要深入研究，随着生产技术的革新与基础研究的深入，牛初乳肽在功能性食品领域展现出广阔的应用前景。

关键词: 牛初乳肽, 制备方法, 结构组成, 生物活性

中图分类号: TS252.42　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)14−0491−12

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025060099　　本文网刊:

Research Progress in Preparation, Composition, and Bioactivities of Bovine Colostrum Peptides

SHEN Baotang[1], CHEN Lifei[1], ZHANG Junqing[2], ZHANG Jiaqi[1], CHEN Zhongjie[3], GAO Ya[1], MENG Aoge[1], ZHANG Jianqiang[1], CAO Rong'an[1,*]

（1.College of Food Science, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China;
2.Heilongjiang Feihe Dairy Industry Co., Ltd., Harbin 164800, China;
3.Daqing Kangtai Huannian Biological Technology Co., Ltd., Daqing 166200, China）

Abstract: Bovine colostrum garnered considerable attention due to its unique nutritional profile and health-promoting effects. With the continuous improvement of bio-enzymatic hydrolysis technology, bovine colostrum peptides became a key research object in the fields of functional foods and dietary supplements owing to their multiple biological activities. This article provides a systematic review of the preparation methods of bovine colostrum peptides, including enzymatic hydrolysis, fermentation, ultrasound and high hydrostatic pressure-assisted enzymatic hydrolysis, as well as separation, purification methods and structural identification techniques. It summarizes the advantages and limitations of these preparation, separation, purification, and structural characterization methods, and proposed potential future research directions. The amino acid composition and structural features underlying the bioactivities of typical bovine colostrum peptides are outlined. Furthermore, this review emphasizes the latest research advances in the biological activities of bovine colostrum peptides, including antimicrobial, antitumor, antioxidant, hypoglycemic, and antihypertensive effects and systematically reviewes and discusses their mechanisms of action. However, further investigations about the bovine colostrum peptides are required for the optimization of production process, biological activities in depth mechanism and product manufacturing.

收稿日期: 2025−06−11

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目（JJ2025XQ0076）; 黑龙江省环大学大院大所创新创业生态圈联合引导资金项目（DQ25STQ002）。

作者简介: 申宝堂（2001−）, 男, 硕士研究生, 研究方向: 食品加工与安全, E-mail: 1661488423@qq.com。

*** 通信作者:** 曹荣安（1980−）, 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: racao@163.com。

With innovations in production technologies and the advancement of basic research, bovine colostrum peptides demonstrate broad application prospects in the functional food industry.

Key words: bovine colostrum peptides; preparation methods; structural composition; bioactivities

牛初乳是雌性牛在分娩后 72 h 内分泌的第一批乳汁，被称为“液体黄金”和“营养丰富的乳汁”，它是一种非常复杂的液体，颜色呈现淡黄色，苦味大、粘稠度高[1−3]，含有高浓度的免疫球蛋白、生长因子、抗菌成分、维生素、矿物质以及必需脂肪酸[4−6]。牛初乳肽是通过酶解或微生物发酵等生物技术手段，从牛初乳中的核心蛋白质（乳清蛋白、酪蛋白、免疫球蛋白等）中释放出具有特定生物活性的小分子肽类化合物，其分子量通常在 1~35 kDa 之间，部分肽段由 11~12 个氨基酸组成[7]，具有多种有益的生物活性（图 1），包括抗菌、抗高血压、抗血栓、抗癌、抗氧化、抗真菌、免疫调节和促进矿物质结合等活性[8−9]。

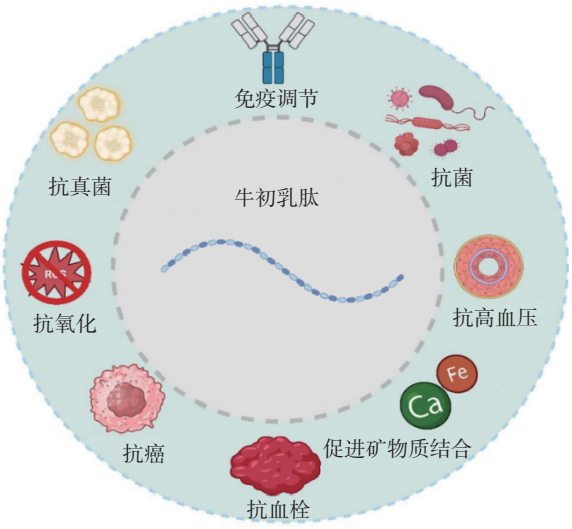


图 1 牛初乳肽生物活性

Fig.1 Biological activities of bovine colostrum peptides

牛初乳肽的研究起源于对牛乳蛋白酶解产物的探索，1979 年，Brant 团队首次从牛乳 β-酪蛋白的水解物中分离出 β-阿片样肽，揭示了牛乳蛋白中隐藏的活性肽段[10]，这一发现标志着牛初乳肽研究的开端，展示了水解牛初乳蛋白质释放生理活性成分的潜力。20 世纪后期相关研究，逐渐发现了牛初乳富含免疫球蛋白、生长因子和抗菌肽等成分[11]，并陆续从牛初乳酪蛋白水解物中鉴定出多种功能肽。2002 年，首项临床研究验证了牛初乳对远端结肠炎的潜在疗效，标志着其从传统经验向科学验证的过渡[12]。随着科技的进步，牛初乳肽的制备技术也得到了显著发展，酶水解和微生物发酵水解技术的应用实现了牛初乳蛋白质高效水解，并可以最大程度保留牛初乳肽免疫活性成分，推动牛初乳肽水解研究发展[13−14]。在应用方面，牛初乳肽一系列的生物学活性在食品和医药等方面有着广泛的用途，尤其是新冠疫情爆发后，其生物活性功能备受消费者青睐[15]。本文综述了牛初乳肽的制备方法、分离纯化和鉴定技术，介绍了典型牛初乳肽组成和发挥生物活性结构特征，揭示了牛初乳肽的生物活性作用及作用机理，为牛初乳肽研究制备和功能性食品应用提供理论依据。

1 牛初乳肽制备方法

1.1 酶水解法制备牛初乳肽

酶水解是目前制备牛初乳肽最高效且应用广泛的方法，其作用机制主要通过特异性酶切位点破坏蛋白胶束结构及 β-乳球蛋白的构象表位（图 2），提高牛初乳蛋白的加工适性和提高蛋白酶解产物的功能特性[16−17]，一般使用胰蛋白酶、胃蛋白酶、碱性蛋白酶等单一酶或两种及以上蛋白酶来制备牛初乳肽[18−19]。

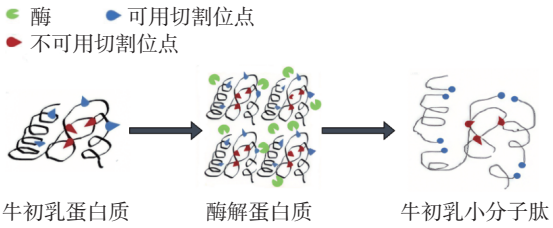


图 2 酶解制备牛初乳肽

Fig.2 Preparation of bovine colostrum peptides by enzymatic hydrolysis

诸多研究表明，不同蛋白酶体系对牛初乳蛋白的水解作用可定向生成多种生物活性肽。碱性蛋白酶在 pH9.0、37 ℃ 条件下对去除酪蛋白的牛初乳血清蛋白进行 4 h 酶解，经分离鉴定获得分子量低于 3 kDa 的抗氧化活性肽[20]，其在 pH8.5、55 ℃ 下酶解牛初乳酪蛋白 4 h，可水解出黄嘌呤氧化酶抑制肽[21]。高活性丝氨酸蛋白酶在 pH7.4、50 ℃ 条件下对牛初乳乳清蛋白酶解 3 h，可高效制备分子量为 1.3 kDa 的抗氧化肽段[22]。胰蛋白酶在 pH7.4、36 ℃ 持续酶解初乳乳清蛋白 12 h，成功制备并分离出 TT1 抗菌肽[23]。对于复合酶解体系，固定化胰蛋白酶 pH8.0、50 ℃ 水解牛初乳 3.5 h，收集上清液样品调 pH 至 8.0，再采用固定化嗜热菌蛋白酶于 40 ℃ 二次酶解 16 h，可获得含有 29 个磷酸化位点，高纯度的酪蛋白磷酸肽[24]。Gao 等[21] 首先使用胃蛋白酶在强酸性条件下（pH2.0，37 ℃）对牛初乳酪蛋白进行 2 h 酶解，将上清液调至中性（pH7.5）后采用胰蛋白酶在 40 ℃ 二次酶解 3 h，成功实现了黄嘌呤氧化酶抑制肽的高效定向富集与分离。

1.2 发酵法制备牛初乳肽

现代乳品工业中广泛应用的发酵剂培养物具有蛋白水解活性，其利用微生物源性蛋白酶的蛋白质降解作用，可定向释放生物活性肽段（图 3），这为新型功能性发酵乳制品的开发提供了重要技术路径[25]。

图 3 为微生物菌株发酵牛初乳简易流程图，由特定乳酸球菌、乳酸杆菌、鼠李糖乳杆菌 C25 菌株及与开菲尔谷物组成的复合发酵体系，在牛初乳发酵制备牛初乳肽过程中对蛋白质的水解发挥着关键作用[26]。

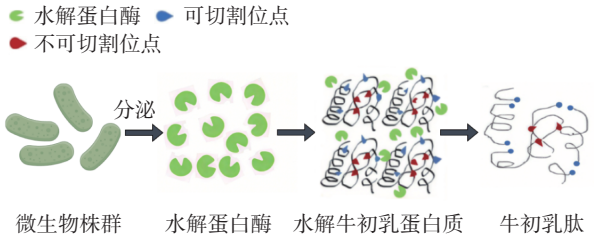


图 3　牛初乳发酵水解流程图

Fig.3　Fermentation and hydrolysis flow chart of bovine colostrum

野生乳酸乳杆菌菌株接种于灭菌牛初乳基质，在 30 ℃ 下进行 12 h 固态发酵后，经离心处理后收集上清液，超滤技术分离得到血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme, ACE）抑制肽[27]。*L. kefiri* JK 17 作为功能性发酵剂在 37 ℃ 条件下对脱脂牛初乳进行 24 h 发酵，制备出分子量小于 3 kDa 的 ACE-I 抑制肽[28]。乳酸杆菌在酸性环境（pH4.6）37 ℃ 中发酵培养牛初乳 24 h，成功获得具有广谱抗菌活性的多肽组分[29]。进一步研究显示，鼠李糖乳杆菌 C25 在 37 ℃ 下对牛初乳乳清蛋白发酵 48 h，发酵产物鉴定出 16 种抗菌活性肽和 40 种免疫调节肽。另外，该菌株对印度瘤牛牛初乳乳清发酵得到生物活性肽，其表现出对大肠杆菌（*Escherichia coli*）、金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）及鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*）的抑制效果[30−31]。在复合发酵体系中，念珠菌菌株与开菲尔谷物形成复合菌群，在 30 ℃ 下对牛初乳粉协同发酵 72 h，成功分离出分子量低于 10 kDa，具有 ACE 活性抑制及细胞增殖调节特性的双功能活性肽[32]。Cotârleț等[33] 利用非致病性假丝酵母对牛初乳进行 48 h 酶促生物转化，随后联合开菲尔谷物与商业 FreshQ 发酵剂在 30 ℃ 进行二次乳酸发酵 48 h，最终超滤富集获得分子量小于 3 kDa 的抗氧化肽。

酶水解与微生物发酵法广泛应用于牛初乳肽制备，酶水解法适用于制备具有高生物活性的特定短链肽，但其反应条件较为苛刻，生产效率较低，成本较高，而在大规模工业应用中受到限制。今后需进一步优化酶水解工艺，以提高制备效率并降低生产成本。微生物发酵法生产工艺相对简便、成本较低，广泛应用于规模化生产。然而，在微生物发酵过程中易产生代谢副产物，发酵条件控制难度较大，导致产物组成复杂、分离纯化困难。未来研究应致力于筛选和纯化高性能菌株，提升微生物发酵法在工业应用中的可控性与产物一致性。

1.3　超声辅助酶解牛初乳蛋白

超声辅助（ultrasound-assisted processing, UAP）作为一种非热物理加工技术，凭借其空化效应和机械振动特性，在牛初乳生物活性肽制备领域展现出独特的绿色工艺优势[34]。该技术通过与酶水解形成协同增效机制，高频超声（20~40 kHz）产生的空化微泡破灭时释放的瞬时高压（>100 MPa），可有效破坏乳蛋白分子间的非共价键（氢键、疏水相互作用及范德华力），促使蛋白质三级结构展开并暴露出隐藏的酶切位点（图 4），提高蛋白酶与底物结合效率和提升酶催化效率[35]。研究表明，经 UAP 处理（400 W, 20 min）的牛初乳蛋白水解产物，其抗氧化活性及抗菌效能均优于传统酶解工艺，超声诱导产生的短肽（分子量< 3 kDa）具有更良好的氨基酸序列（富含 His-Pro-Pro 结构）及较强的分子柔性[36]。Wu 等[37] 采用 UAP（28 kHz, 15 min）酶解牛初乳清蛋白，发现水解产物的 ACE 抑制活性和巨噬细胞免疫调节活性显著提升。超声诱导的蛋白质去折叠过程伴随着 *β*-折叠和 *β*-转角构象重组，这种结构重塑效应不仅降低了酶解反应的活化能，还促进了具有特定空间构象的生物活性肽的定向释放。

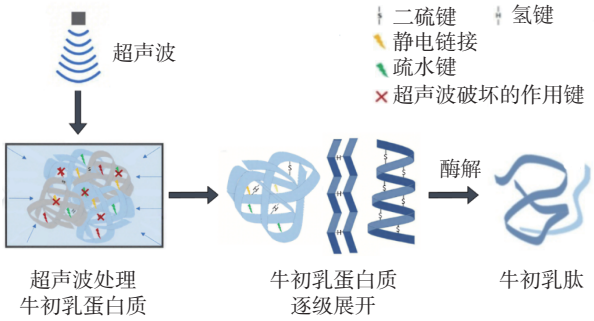


图 4　超声辅助酶解制备牛初乳肽

Fig.4　Preparation of bovine colostrum peptides using ultrasound-assisted enzymatic hydrolysis

1.4　高静水压加工辅助酶解牛初乳蛋白

高静水压加工（high pressure processing, HPP）作为非热处理技术，在 100~1000 MPa 静水压范围内通过压力改变蛋白质结构的机制，为牛初乳生物活性肽的绿色制备提供了创新解决方案[38]。高压诱导破坏乳蛋白分子间疏水相互作用及氢键网络重组，促使蛋白质三级结构解离及四级结构展开（图 5），进而暴露 *β*-乳球蛋白和 *α*-乳白蛋白的隐藏酶切位点[39]。研究表明，HHP 处理能显著促进牛初乳清蛋白的水解

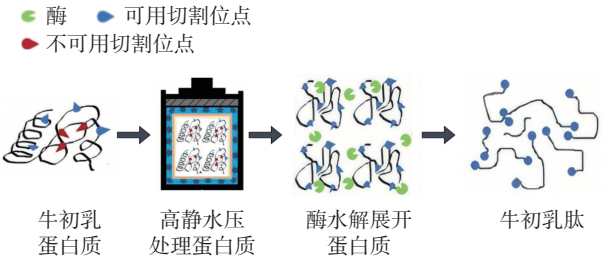


图 5　高静水压辅助酶解制备牛初乳肽

Fig.5　Preparation of bovine colostrum peptides using high hydrostatic pressure-assisted enzymatic hydrolysis

效率及其产物的生物活性，在 HHP（100 MPa）辅助胃蛋白酶水解牛初乳清蛋白 35 min 条件下，牛初乳清蛋白水解度（hydrolysis degree，DH）提高了 35%，并且 β-乳球蛋白的水解率提高 98%，该处理显著增强了水解产物的体外抗氧化能力[40]。此外，Fei 等[41]的研究也证实了 HHP（200 MPa）对牛初乳 β-乳球蛋白水解的强化作用，其 DH 值相较于预处理增加至 27.53%，并显著提高了水解产物中分子量<2 kDa 的生物活性肽段比例，提升其生物可利用性。

UAP 和 HPP 是应用于牛初乳肽制备中的两种非热新型加工技术，诱导牛初乳蛋白质变性、改善酶切位点可及性，提高酶解效率及最终产物的生物利用度。然而，目前关于 UAP 与 HPP 引起蛋白质变性的作用机制研究较浅，且该技术设备的前期投入与后期维护成本较高，生产能力目前仍限于批量处理，限制了其大规模应用。今后需进一步探究 UAP 与 HPP 对蛋白质结构变性的作用机理，并致力于开发易于控制、操作简便、可实现连续化生产的新型环保预处理技术。

1.5 牛初乳肽分离纯化技术

膜分离和色谱法作为生物活性肽的非热力学分离纯化技术，凭借其温和操作条件及宽泛分子截留范围（0.5~35 kDa），特别是对功能活性的小分子肽段（<10 kDa）的选择性富集能力[42]，膜分离和色谱法已成为牛初乳肽精细化分离的核心技术（图 6）。研究显示，采用再生纤维素膜切向流过滤系统，在碱性条件（pH8.0，流速 1.6 L/h），调控膜表面 Zeta 电位（−32.5 mV）产生的静电排斥效应，可使牛初乳中胰岛素样生长因子-I（insulin like growth factor-I，IGF-I）的回收率较酸性条件（pH5.8）提升 4.6 倍，实现 99.9% 高分子量杂质蛋白的高效去除[43]。Tam 等[44] 创新的使用 Synder NFW 纳滤膜在 18.05 L·min^{-1}、27 bar 条件下过滤牛初乳乳清水解渗透物回收生物活性肽，纯化出 ACE 抑制肽和抗氧化活性肽。在层析分离体系中，利用 AKTA prime plus 色谱系统对牛初乳酶解液进行梯度洗脱，首先通过阳离子交换柱在 10 mmol/L 磷酸钠缓冲液（pH6.6）中以 1 mL/min 流速进行初步富集，随后采用 1.5 kDa 超滤膜，实现 casecidin-15 与 casecidin-17 的分离[45]。

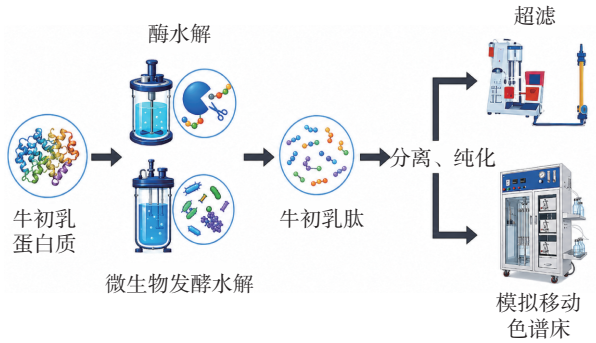


图 6 牛初乳肽分离纯化技术

Fig.6 Separation and purification technology of bovine colostrum peptides

膜分离与色谱技术因其对分子量范围的精确筛分能力及对特定肽段的选择性富集作用，被广泛应用于牛初乳酶解液中功能肽的分离与纯化。当前膜分离存在效率低，产物成分不稳定问题，色谱技术因处理量低、成本高昂，难以实现规模化工业应用。今后需进一步探究牛初乳肽与膜材料之间的相互作用机制，并积极开发新型高效分离介质，提高目标活性肽的得率与纯度，推动大规模分离纯化工艺的建立与应用。

1.6 牛初乳肽结构鉴定技术

液相色谱-质谱联用技术（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）是耦合液相色谱的分离能力与质谱的高灵敏度检测能力，已成为小分子量肽段鉴定的核心分析手段[46]。该技术首先利用液相色谱基于化合物极性、分子尺寸等理化性质实现组分分离，再利用质谱完成离子化及质量分析，提供精确的结构鉴定与定量信息[47]。BIOPEP-UWM、PeptideRanker 和 PepBank 肽数据库为筛选牛初乳生物活性肽的肽链长度、分子量、生物活性功能筛选提供支持[48−49]。分子对接是一种研究配体与靶标之间相互作用的计算方法，预测复合物的构象及其结合亲和力[50]，AutoDock 软件预测牛初乳肽与靶蛋白的刚性或局部柔性对接结合模式[51]。Hau 等[52]采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分析水牛初乳酪蛋白胃蛋白酶水解物分子量，经 LC-MS/MS 鉴定出 DELQDKIHPFAQTQS 和 IVSVEPTSTPTTE 等 6 种分子量<3 kDa 新型 α-葡萄糖苷酶抑制肽段。利用 Auto Dock 肽分子对接，新型 α-葡萄糖苷酶抑制肽通过氢键和疏水相互作用，破坏酶-底物复合物的形成，具有潜在抑制 α-葡萄糖苷酶功能活性。Zheng 等[53] 用 LC-MS/MS 鉴定水牛初乳发酵产物肽段分子质量和氨基酸组成，再根据 BIOPEP、PeptideRanker、Uniprot 数据库和 Western blot 多级生物信息学筛选出分子量<2 kDa 的潜在抗炎活性的肽 GG13（GPGAPADPGRPTG）。

LC-MS/MS 和生物信息学分析技术在牛初乳肽的结构鉴定中发挥着关键作用，为目标肽段的合成与研究提供了重要技术支持。LC-MS/MS 技术具有高灵敏度和多组分并行分析能力，提供肽段序列和修饰等结构信息，该技术仪器成本高、操作流程复杂。生物信息学分析技术能高效筛选和初步识别目标活性肽，但其预测准确性高度依赖于数据库的覆盖度与完整性，可能导致部分肽段无法匹配或注释不全。为了突破成本、技术门槛及数据库局限性，未来应扩大牛初乳肽数据库、并开发更经济、高效的质谱检测方法。

2 牛初乳结构

2.1 牛初乳铁蛋白素 B

牛初乳乳铁蛋白肽（lactoferrin peptide，LFP）是

牛初乳乳铁蛋白经酶解等方式产生的具有特定功能的小分子肽段，不仅保留了母体蛋白的核心功能域，还表现出显著的广谱抗菌活性、免疫调节特性及抗肿瘤效应，还在促进铁离子生物利用度和维持肠道菌群稳态方面具有重要生理功能[54]。牛初乳铁素 B（lactoferricin B，Lfcin B）是牛初乳 LFP 家族的一员，由 25 个氨基酸残基通过特定序列组装而成，分子量大约为 3 kDa，乳铁蛋白呈双叶球状结构，每个叶含一个铁结合位点，其空间构象呈现典型的 α-螺旋与反向平行 β-折叠组成的混合二级结构，并通过 N 端第 2 位与 C 端第 19 位半胱氨酸残基间形成的分子内二硫键稳定结构，牛初乳 Lfcin B 的结构如图 7 所示[55]。这种独特的结构特征与其膜渗透性和靶标识别能力密切相关，为解释其生物学活性提供了分子的构效理论基础[56]。



图 7　牛初乳 Lfcin B 结构[55]

Fig.7　Structure of bovine colostrum Lfcin B[55]

2.2　牛初乳酪蛋白磷酸肽

牛初乳酪蛋白磷酸肽（casein phosphor peptides，CPPs）是胰蛋白酶定向酶解牛乳酪蛋白获得的磷酸化多肽，作为国际公认的功能性食品添加剂，牛初乳中的 CPPs 具备双重生物效应，既可作为矿物质载体增强营养吸收，又能调控细胞信号通路发挥生理调节功能，目前已被欧盟食品安全局及美国 FDA 批准用于临床营养干预方案[57]。牛初乳 CPPs 的序列长度通常为 25 个氨基酸残基，核心区域包含连续的磷酸化丝氨酸簇（-Ser-Ser-Ser-Glu-Glu-）和酸性氨基酸，形成典型的阴离子富集结构域，图 8 为 CPPs 结构图[58]。磷酸化修饰产生的带负电磷酸根基团（-PO_3^{2-}）与 Ca^{2+}之间通过离子键和配位键形成稳定络合物，这种分子间相互作用构建了负电性离子团以捕获矿物离子，提升矿物质在肠道中的跨膜转运效率[59]。

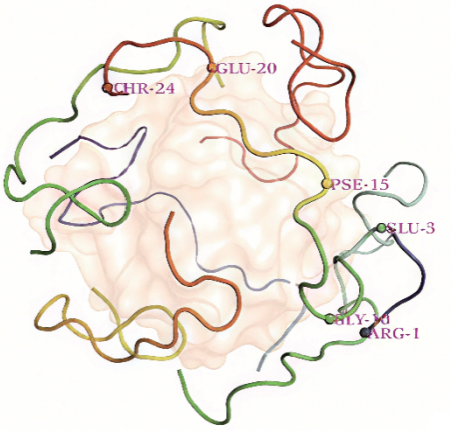


图 8　酪蛋白磷酸肽结构图[58]

Fig.8　Structure diagram of CPPs[58]

2.3　牛初乳生长因子

牛初乳含有许多生长因子、激素和细胞因子。临床研究表明，从牛初乳中提取的生长因子具有病治疗和降低损伤等生物学特性[60−61]。生长因子在伤口愈合、骨骼和肌肉发育以及细胞增殖等重要的代谢活动中发挥作用，它们通过与细胞表面的特定受体结合来表达生物活性功能，启动一系列细胞内信号事件，从而实现精确调控，这一复杂的信号网络刺激了基因表达和细胞功能的调控，指导细胞的一系列行为。表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）、胰高血糖素样肽-2（glucagon like peptide-2，GLP-2）和 IGF-1 是生长因子的主要类型[62]。

2.3.1　EGF　在牛初乳中分离出的 EGF 作为首个完成三维结构解析的生长因子家族成员，其具有促细胞分裂增殖、调节表皮、乳腺和肠道发育的作用，并可作为血管生成因子发挥作用[63]。EGF 分子量为 6.2 kDa，由 53 个氨基酸残基组成的单链多肽，EGF 分子呈现典型的拓扑构型，图 9 为 EFG 结构图。N 端结构域包含一个反平行 β-折叠（β1 和 β2），由两对二硫键（Cys6-Cys20，Cys14-Cys31）形成刚性核心[64−65]。C 端结构域通过 β-转角柔性连接和 Cys33-Cys42 二硫键维持其构象稳定性形成动态柔性区域，二硫键形成的刚性核心与柔性 C 端共同决定了 EGF 与 EGFR 结合的亲和力和特异性[66]。

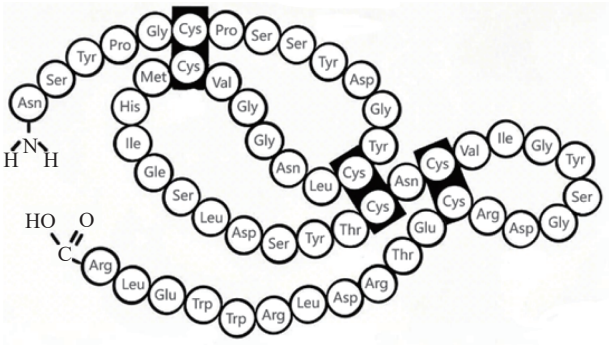


图 9　EGF 结构图[65]

Fig.9　Structure diagram of EGF[65]

2.3.2　GLP-2　牛初乳中的 GLP-2 是肠源性代谢调节肽之一，并与胰高血糖素样肽-1（glucagon like peptide-1，GLP-1）共同构成肠道-胰腺功能调节网络的

核心组分[67−68]。临床试验证明，GLP-2 刺激非反刍动物和反刍动物损伤后的肠隐窝细胞增殖，减少肠粘膜上皮细胞的凋亡和炎症，刺激肠道上皮发育，并增强营养吸收和肠道完整性[69−70]。GLP-2 分子量为 3.9 kDa，是由 33 个氨基酸残基组成的单链多肽[71]。图 10 为 GLP-2 结构图，GLP-2 的 C 端区域（Leu17-Lys30）与 GLP-2 受体（GLP-2R）的胞外域结合，而 N 端（His1-Asp16）不直接参与受体接触，但通过构象变化影响信号激活。残基 5-18 构成 α-螺旋核心，并使残基 2-4 处的无规卷曲实现构象柔性调控[72]。该结构域内保守的 His1-Ala2-Asp3 三肽基序与 GLP-2 受体胞外域形成互补电荷相互作用，这种结构使其与 GLP-2 受体特异性结合，从而发挥其生物活性[73]。



图 10 GLP-2 结构图[74]

Fig.10 Structure diagram of GLP-2[74]

2.3.3 IGF-1 牛初乳中的 IGF-1 作为生长激素信号转导的核心效应分子，激活下游酪氨酸激酶受体介导的级联反应，在调控细胞增殖、分化及代谢稳态等生理过程中发挥着核心调控作用[75]。IGF-1 在儿童期驱动细胞增殖和组织分化，也在成年期持续发挥合成代谢功能，维持骨骼肌蛋白合成速率[76]。IGF-1 分子量为 7.6 kDa，是由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽，其三维结构稳定性依赖于三个保守的链内二硫键 Cys6-Cys48（连接 B 结构域 β1-β2 环）、Cys18-Cys61（锚定 A 端结构域 α 螺旋区）及 Cys47-Cys52（稳定 C 端结构域），共同构成典型的 β-α-β 折叠构象[77]。IGF-1 如图 11 所示，N 端结构域（残基 1~29）形成双 β 折叠片层，而 C 端结构域（残基 42~70）呈现两圈 α 螺旋，两者通过疏水核心维持空间构象稳定性[78]。

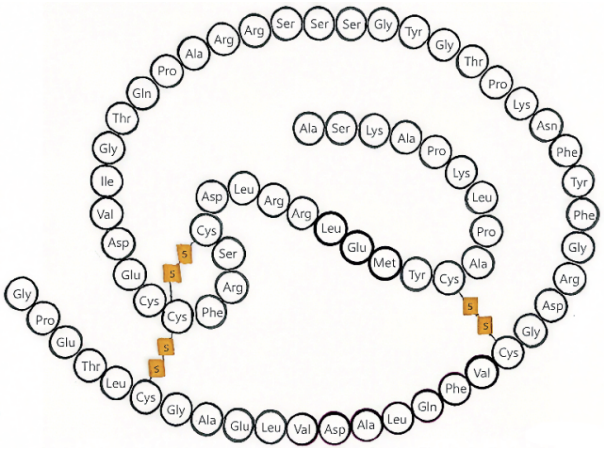


图 11 IGF-1 结构图[77]

Fig.11 Structure diagram of IGF-1[77]

3 牛初乳肽的生物活性

3.1 抗菌作用

牛初乳肽展现出良好的抗菌功能，其活性源于肽段能破坏微生物细胞膜完整性、抑制生物膜形成等机制，有效抑制多种病原菌的生长[79]。牛初乳 ε-聚赖氨酸抗菌肽和 α-R1 肽凭借阳离子特性，利用静电相互作用靶向结合革兰氏阴性菌外膜脂多糖的磷酸基团，诱导脂质双分子层重构。通过氢键网络与磷脂酰甘油和心磷脂形成跨膜孔道，导致膜电位去极化及三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）泄漏，破坏细菌细胞膜的结构，使细菌不能进行正常代谢而凋亡[80]。牛初乳乳铁素 H 的 GRRRR 结构可高效螯合 Fe^{3+}，通过铁载体竞争机制使细菌铁摄取系统失活，剥夺细菌生长所需的铁元素，抑制细菌的生长繁殖[81]。研究学者也发现，牛初乳 LFP 的 L5/L8 环区与细菌 GspB 蛋白受体特异性结合，阻断病原体黏附，同时激活 TLR4/NF-κB 信号通路，提升巨噬细胞吞噬指数以诱导细菌颗粒的吞噬作用[82]。肥胖小鼠动物实验证实，牛初乳 GLP-2 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控紧密连接蛋白 ZO-1，抑制细菌及其脂多糖代谢产物脂多糖的渗透，降低肠道上皮的通透性，增强肠道屏障功能，减少细菌移位[83]。牛初乳 RR4 肽抑制 MAPK 信号通路中的 ERK、JNK 和 p38 激酶，干扰细菌的应激响应和免疫调节功能，此通路在病原体中的 PAMP 识别中起关键作用，抑制后可降低细菌的免疫逃逸能力[84]。

牛初乳抗菌肽的抗菌机制主要包括直接作用于病原体及其间接调节宿主免疫两方面。一方面，牛初乳抗菌肽通过静电相互作用与细菌细胞膜结合，破坏膜结构的完整性，并进一步抑制细菌胞内关键生理功能，从而导致细菌死亡。另一方面，牛初乳抗菌肽调节免疫系统，增强免疫细胞的活性，提升机体对细菌的清除能力；还能增强上皮细胞屏障的完整性，并巩固物理防御机制有效阻止细菌侵入体内（图 12）。

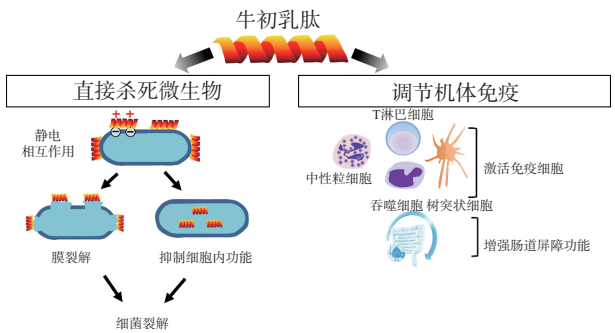


图 12 牛初乳抗菌肽作用机理

Fig.12 Mechanism of bovine colostrum antimicrobial peptides

3.2　抗癌作用

癌症已成为威胁人类健康的主要致死性疾病之一，传统放疗和化疗手段存在较强的毒副作用，牛初乳抗癌肽具有高度靶向性和良好安全性，显示出良好的应用前景与研究价值。在 T 淋巴细胞调控层面，牛初乳酪蛋白水解肽在体外刺激小鼠 T 细胞后，小鼠 $CD4^+$T 细胞中 Th1 特异性转录因子 T-bet 表达上调，Th2 标志性细胞因子 IL-4 水平下降，通过 IL-12/STAT4 通路诱导 Th1 极化，增强 T 淋巴细胞对肿瘤杀伤活性[85]。牛初乳中 LFP 下调细胞周期蛋白(Cyclin E1)和转录因子 E2F2，抑制 DNA 复制，将癌细胞分裂生长阻滞于 S 期，阻止癌细胞分裂增殖[86]。蛋白质组学分析显示，牛初乳酪蛋白水解产物中鉴定的 9 种特征肽段，其中核受体 2C2 抑制肽下调核受体 NR2C2 介导的 Cyclin D1 和 Bcl-2 表达，抑制致癌信号通路，阻止肿瘤细胞的产生[87]。在口腔鳞癌细胞模型中，牛初乳 LFP 抑制 Akt 磷酸化和激活 SOCS3，阻断 mTOR/S6K 及 JAK/STAT3 信号通路传导，抑制口腔鳞癌生长[88]。牛初乳 BAMA 肽通过 β1/FAK 信号轴抑制肿瘤细胞葡萄糖摄取和 ATP 生成，从而抑制肿瘤细胞生长[84]。NSG 小鼠异种移植模型研究表明，瘤内注射牛初乳 Lfcin B 会使肿瘤体积密度减小，导致细胞凋亡并抑制侵袭，但不影响正常细胞[89]。协同治疗方面，牛初乳乳铁蛋白衍生肽与谷胱甘肽-S-转移酶 P1(glutathione S-transferase, P1 GST P1)抑制剂联用，双重抑制 GST P1 酶活性，使癌细胞线粒体膜电位崩溃，提高 MCF-7 癌细胞凋亡率，阻止癌细胞的生长[90]。

牛初乳抗癌肽通过多途径发挥抗肿瘤作用。牛初乳抗癌肽增强 T 淋巴细胞的活性，提升其精准识别并清除癌细胞的能力；直接作用于肿瘤细胞，抑制 DNA 复制，阻遏癌细胞的增殖；降低癌细胞对能量的摄取，诱导线粒体膜位点崩溃，抑制癌细胞生长；并且调控关键信号通路及结合特定分子靶点，干预癌细胞的生成(图 13)。

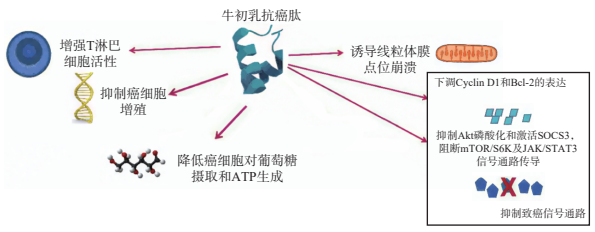


图 13　牛初乳抗癌肽作用机理

Fig.13　Mechanism of bovine colostrum anticancer peptides

3.3　抗氧化作用

活性氧(reactive oxygen species, ROS)等氧化物可诱发氧化应激反应，导致细胞损伤并引发炎症。牛初乳抗氧化肽直接清除自由基、激活抗氧化关键酶活性等多种机制发挥抗氧化功能，有效减轻氧化应激对细胞的损害，维持细胞结构与功能的完整性[91]。水牛初乳抗氧化肽直接清除超氧阴离子自由基($O_2^-\cdot$)和羟基自由基(·OH)，终止自由基链式反应，保护细胞免受氧化损伤[92]。小鼠诱导运动模型显示，牛初乳抗氧化肽使小鼠运动后骨骼肌中脂质氢过氧化物含量下降，黄嘌呤氧化酶活性降低，增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力，骨骼肌总抗氧化能力提高，减少小鼠骨骼肌肉在运动中氧化应激引起的损伤[93]。水牛初乳肽(YVHPFH)，激活 SIRT3/FoxO3a 信号通路，提高 H_2O_2 酶活性，降低 HepG2 细胞内 ROS，减轻 2,4-二硝基苯酚诱导的氧化应激对细胞伤害[94]。水牛酪蛋白衍生的十肽(YQEPVL-GPVR)提高 H_2O_2 抗氧化酶活性，抑制细胞 ROS 生成，同时使 Nrf-2 的 mRNA 参与氧化还原信号传导的转录因子表达下降，提高肠上皮细胞的氧化应激，减轻肠上皮氧化应激造成的损伤[95]。秀丽隐杆线虫模型研究发现，水牛初乳肽(SFVSEVPEL)阻断 Cullin-3 介导的 Nrf2 降解，促进 Nrf2 核转位，提高 ARE 调控的 SOD、ROS 和谷胱甘肽过氧化物酶-1 表达，增强抗氧化酶活性，减少氧化应激对细胞的损伤，提高隐杆线虫存活率[96]。Lee 等[97] 利用双荧光素酶实验证实，牛初乳 LFP 增强 Nrf2 启动子活性，调节 Keap1/Cullin-3 通路实现氧化还原稳态重建，并且阻断 NF-κB 通路，降低诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶-2 表达，减少 NO 等促氧化介质[98]。

牛初乳抗氧化肽直接清除$O_2^-\cdot$和·OH，并重新构建细胞氧化还原平衡状态，从而保护细胞免受氧化损伤；提高 ROS 和 SOD 等关键抗氧化酶活性，将活性氧物质转化为无害的物质；同时阻断相关信号通路减少 NO 等促氧化介质的释放，增强细胞抗氧化能力(图 14)。

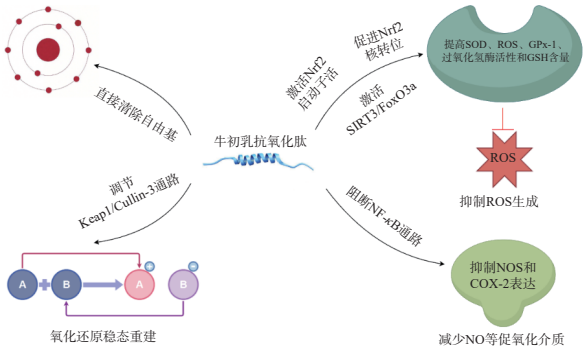


图 14　牛初乳抗氧化肽作用机理

Fig.14　Mechanism of bovine colostrum antioxidant peptides

3.4　降血糖作用

牛初乳肽具有降血糖生物活性，其作用机制涉及多途径调控葡萄糖代谢过程。牛初乳二肽基肽酶 IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制肽通过 Tyr37 与酶活性中心 Ser630 形成氢键网络，抑制 DPP-IV 催化活性，使血浆 GLP-1 半衰期延长至 26 min，并促进胰岛 β 细胞 cAMP/PKA 信号介导的胰岛素分泌，提高血糖代谢能力[99−100]。牛初乳酪蛋白衍生

肽激活骨骼肌细胞 AMPKα2 Thr172 和下游 ACC Ser79 位点磷酸化，抑制肝脏糖异生关键酶 PEPCK 和 G6Pase，同时促进 IRS1 Tyr612 磷酸化及葡萄糖转运蛋白 4 的膜转位效率，维持血糖平衡[101]。牛初乳酪蛋白 MCH 肽中的 Ile-Pro-Pro 段通过变构效应增强 AMPKγ 亚基与 AMP 结合能力，使 C2C12 肌管细胞提高葡萄糖摄入速率，增强骨骼肌细胞对葡萄糖摄取能力，生成肌糖原从而降低葡萄糖浓度[102]。生长因子协同作用方面，在糖尿病大鼠模型研究中发现，牛初乳 EGF 通过 ERK1/2 通路抑制 FoxO1 核转位，而 IGF-1 与受体结合激活 PI3K p85α 亚基酪氨酸磷酸化，EGF 与 IGF-1 联合作用使肝脏细胞提高葡萄糖摄取量，合成肝糖原，降低血糖浓度[103−105]。肠道菌群调节机制中，Ⅱ型糖尿病小鼠模型实验阐明，牛初乳降血糖肽使Ⅱ型糖尿病小鼠肠道中的另枝菌属(*Allobaculum*)、志贺氏菌属(*Shigella*)等丰度降低，而布劳特氏菌属(*Blautia*)、颤螺菌属(*Oscillospira*)等丰度增加从而改善肠道菌群，调节肠道中的代谢产物，缓解Ⅱ型糖尿病小鼠高血糖症状[106]。

牛初乳肽的降血糖作用机制涉及多个层次的生物学调控过程。牛初乳降糖肽能降低 DPP-IV 活性，并且增强胰岛 β 细胞功能，促进胰岛素分泌，提高血糖代谢能力；提升骨骼肌与肝细胞对葡萄糖的摄取与利用效率，降低细胞外周血糖水平；还能调节肠道菌群结构和代谢产物，增强胰岛素与其受体的结合能力，缓解Ⅱ型糖尿病高血糖症状(图 15)。

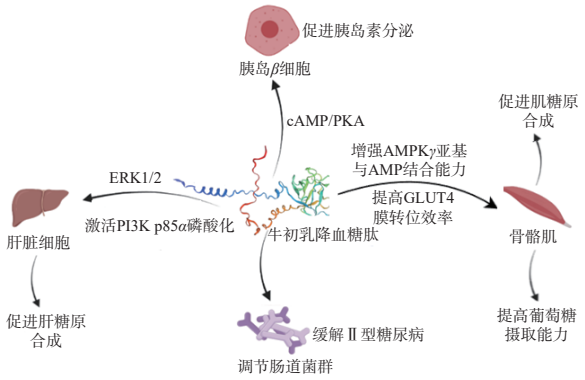


图 15 牛初乳降血糖肽作用机理

Fig.15 Mechanism of bovine colostrum hypoglycemic peptides

3.5 抗高血压作用

牛初乳肽已被证实具有降血压活性，在预防和管理高血压方面有潜在应用价值。结构生物学研究表明，水牛初乳 IQKVAGTW 肽通过其 C 端 Trp105 吲哚环与 ACE 活性中心 Zn^{2+}形成金属螯合作用，使 Tyr3 侧链与 ACE S2 亚位点 Ala354 形成 π-烷基相互作用，从而抑制 ACE 活性，达到降低血压的作用[107]。牛初乳 IgG 蛋白水解产物中 SY-6、FF-4 和 WL-103 肽，上调小鼠静脉内皮细胞中 eNOS Ser1177 磷酸化水平，促进 NO 生成释放，激活平滑肌细胞酶活力，改善主动脉环内皮依赖性舒张反应，促进血管舒张，缓解血压对血管壁的损伤[108]。牛初乳 FPQYLQYPYACE 肽利用 RNA-seq 研究分析发现，下调 RhoA/ROCK 通路关键基因，同时上调 SKCa 通道中 KCNN4 表达，抑制血管紧张素 II(angiotensin Ⅱ，Ang II)诱导的血管平滑肌细胞迁移，调节血管重塑的能力，提高血管张力[109]。在 Ang II 诱导高血压小鼠模型中，研究发现源自水牛初乳 PG1 肽促进 ERK1/2 通路磷酸化及上调 Rac1-GTP 表达，拮抗 Ang II 所引起的血管收缩作用，发挥血管保护功能[110]。

牛初乳肽的抗高血压作用主要通过抑制 ACE 活性，减少 Ang Ⅱ的生成。牛初乳抗高血压不仅促进 NO 的合成与释放，还能使血管平滑肌细胞迁移调节血管重塑的能力，增强血管舒张功能，并且抑制 Ang Ⅱ的生物学效应进一步改善血管顺应性，有效减轻高血压所致的血管病理损伤(图 16)。

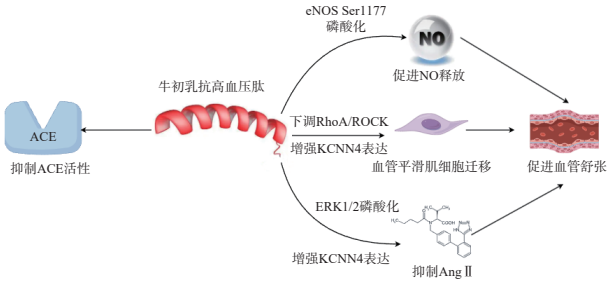


图 16 牛初乳抗高血压肽作用机理

Fig.16 Mechanism of bovine colostrum antihypertensive peptides

4 结语与展望

牛初乳肽因独特的营养价值和多样化的生物活性功能，已成为学术界研究焦点，相关研究的深度与应用领域持续拓展。在制备技术方面，已从传统的单一酶水解方法，逐步发展为多酶复合水解、固定化酶解及微生物发酵酶解等新型高效方法，提高了牛初乳肽的制备效率及生物活性。得益于膜分离技术的不断进步与色谱技术的广泛应用，牛初乳肽的分离与纯化能力得到提升，推动了大量具有潜在功能的牛初乳短肽的发现。在结构表征领域，肽鉴定技术的持续发展为精准解析肽的分子量、氨基酸序列及其生物活性位点提供了关键工具。更重要的是，现代分子组学技术的迅猛发展，深入揭示牛初乳肽在抗菌、抗肿瘤、抗氧化、糖代谢调控以及血压稳态维持等多维度的作用机制。

然而，牛初乳肽在实际应用层面仍面临若干挑战，需要深入研究以推进其发展。首先，牛初乳肽在水解过程中暴露出的疏水性氨基酸易导致产物呈现不良苦味，制约了其在食品市场的接受度，优化水解制备工艺或探索风味掩蔽、修饰策略以改善其味觉感官特性。其次，目前关于牛初乳生物活性的研究多局限于细胞模型和动物实验层面，牛初乳肽人体消化吸收后，其活性是否得以有效维持、具体作用机制以

及与其他代谢途径的交互影响，均尚未充分阐明，因此需要开展大量的临床试验，填补人体应用研究方面的空白。最后，目前牛初乳肽的研究成果大多停留于理论探索阶段，在功能性食品和药品领域尚未实现大规模商业化应用。亟需深入洞察市场消费需求，加强与产业界的紧密研发协作，提升其市场渗透率。随着生物工程技术的持续创新与突破，牛初乳肽有望突破瓶颈，发展成为契合精准营养理念的新一代功能性食品的核心活性组分，并在精准医疗领域发挥关键作用。

© 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］ ALEXIEVA B, MARKOVA T, NIKOLOVA E. Bovine colostrum-the promising nutraceutical[J]. Czech Journal of Food Sciences, 2004, 22(2): 73−79.

［2］ 陈义勇, 张慧东, 顾培华, 等. 牛初乳的纯化工艺研究[J]. 食品工业, 2013, 34(2): 83−85. ［CHEN Y Y, ZHANG H D, GU P H, et al. Study on the purification process of bovine colostrum[J]. The Food Industry, 2013, 34(2): 83−85.］

［3］ 崔娜, 梁琪, 文鹏程, 等. 牛初乳与常乳的物化性质对比分析[J]. 食品工业科技, 2013, 34(9): 368−372. ［CUI N, LIANG Q, WEN P C, et al. Comparative analysis of physicochemical properties between bovine colostrum and normal milk[J]. Science and Technology of Food Industry, 2013, 34(9): 368−372.］

［4］ WRÓBLEWSKA B, KULIGA A, WNOROWSKA K. Bioactive dairy-fermented products and phenolic compounds: Together or apart[J]. Molecules, 2023, 28(24): 8081.

［5］ 韩永霞, 刘文, 韩海霞. 牛初乳中的功能性组分及保健功效[J]. 畜牧与饲料科学, 2009, 30(3): 37−38. ［HAN Y X, LIU W, HAN H X. Functional components and health benefits in bovine colostrum[J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2009, 30(3): 37−38.］

［6］ UMAR M, RUKTANONCHAI U, MAKARARPONG D, et al. Enhancing immunity against pathogens through glycosylated bovine colostrum proteins[J]. Food Reviews International, 2024, 40(1): 399−416.

［7］ 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.

［8］ MOHANTY D P, MOHAPATRA S, MISRA S, et al. Milk derived bioactive peptides and their impact on human health–A review[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2016, 23(5): 577−583.

［9］ AKALıN A S. Dairy-derived antimicrobial peptides: Action mechanisms, pharmaceutical uses and production proposals[J]. Trends in Food Science & Technology, 2014, 36(2): 79−95.

［10］ 孟维彬. 牛初乳的功能成分概述[J]. 山东畜牧兽医, 2019, 40(1): 77−78. ［MENG W B. Overview of functional components in bovine colostrum[J]. Shandong Journal of Animal Science and Veterinary Medicine, 2019, 40(1): 77−78.］

［11］ KELLY G S. Bovine colostrums: A review of clinical uses[J]. Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic, 2003, 8(4): 378−394.

［12］ KHAN Z, MACDONALD C, WICKS A C, et al. Use of the 'nutriceutical', bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: Results from an initial study[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2002, 16(11): 1917−1922.

［13］ 朱婷, 季军捷, 姚刚. 牛初乳多肽的制备及其功能研究[J]. 食品科技, 2014, 39(5): 72−75. ［ZHU T, JI J J, YAO G. Preparation and functional study of bovine colostrum polypeptides[J]. Food Science and Technology, 2014, 39(5): 72−75.］

［14］ 王利, 周庆祥, 刘家才, 等. 牛初乳多肽酶解条件的研究[J]. 中国乳品工业, 2006(1): 25−26. ［WANG L, ZHOU Q X, LIU J C, et al. Research on enzyme hydrolyzation conditions of bovine colostrums polypeptide[J]. China Dairy Industry, 2006(1): 25−26.］

［15］ DUMAN H, KARAV S. Bovine colostrum and its potential contributions for treatment and prevention of COVID-19[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1214514.

［16］ MILESSI T S, LOPES L A, NOVELLI P K, et al. Improvement of functional properties of cow's milk peptides through partial proteins hydrolysis[J]. Journal of Food Science and Technology, 2022, 59(11): 4520−4529.

［17］ KATARIA A, SHARMA R, SHARMA S, et al. Recent applications of bio-engineering principles to modulate the functionality of proteins in food systems[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 113: 54−65.

［18］ CHALAMAIAH M, KESKIN ULUG S, HONG Hui, et al. Regulatory requirements of bioactive peptides (protein hydrolysates) from food proteins[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 58: 123−129.

［19］ NAJAFIAN L. A review of bioactive peptides as functional food ingredients: Mechanisms of action and their applications in active packaging and food quality improvement[J]. Food & Function, 2023, 14(13): 5835−5857.

［20］ HOJAHMAT M, WALI A, YANHUA G, et al. Antioxidant peptides from protein hydrolysate of bovine serum colostrum[J]. Chemistry of Natural Compounds, 2022, 58(4): 721−725.

［21］ GAO Yifang, LIU Mengqi, LI Zhonghan, et al. Purification and identification of xanthine oxidase inhibitory peptides from enzymatic hydrolysate of α-lactalbumin and bovine colostrum casein[J]. Food Research International, 2023, 169: 112882.

［22］ HALAVACH T M, TARUN E I, ASAFOV V A. Enzymatic protein hydrolysates of whey and colostrum with extensive degree of hydrolysis[J]. Actual Problems of Organic Chemistry and Biotechnology (OCBT2020): Proceedings of the International Scientific Conference, 2022, 2390: 030029.

［23］ TIKHONOV S, TIKHONOVA N, TURSUNOV K, et al. Peptides of trypsin hydrolyzate in bovine colostrum[J]. Food Processing: Techniques and Technology, 2023, 53(1): 150−158.

［24］ ROCHA-MARTIN J, FERNÁNDEZ-LORENTE G, GUISAN J M. Sequential hydrolysis of commercial casein hydrolysate by immobilized trypsin and thermolysin to produce bioactive phosphopeptides[J]. Biocatalysis and Biotransformation, 2018, 36(2): 159−171.

［25］ KORHONEN H, PIHLANTO A. Technological options for the production of health-promoting proteins and peptides derived from milk and colostrum[J]. Current Pharmaceutical Design, 2007, 13(8): 829−843.

［26］ GOBBETTI M, FERRANTI P, SMACCHI E, et al. Production of angiotensin-i-converting-enzyme-inhibitory peptides in fermented milks started by *Lactobacillus delbrueckii*subsp. *bulgaricus*SS1 and *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FT4[J]. Applied and

Environmental Microbiology, 2000, 66(9): 3898−3904.
[27] RODRÍGUEZ-FIGUEROA J C, GONZÁLEZ-CÓRDOVA A F, TORRES-LLANEZ M J, et al. Novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced in fermented milk by specific wild *Lactococcus lactis* strains[J]. Journal of Dairy Science, 2012, 95(10): 5536−5543.
[28] RUBAK Y T, NURAIDA L, ISWANTINI D, et al. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides in milk fermented by indigenous lactic acid bacteria[J]. Veterinary World, 2020, 13(2): 345−353.
[29] KUDOH Y, MATSUDA S, IGOSHI K, et al. Antioxidative peptide from milk fermented with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. bulgaricus IFO13953[J]. Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 2001, 48(1): 44−50.
[30] KASHYAP R, SINGH NARAYAN K, VIJ S. Identification of antibacterial and immunomodulatory bioactive peptides generated from buffalo (*Bubalus bubalis*) colostrum whey fermented by *Lactobacillus rhamnosus* C25: LC-MS/MS-based analysis[J]. Journal of Functional Foods, 2022, 95: 105158.
[31] IRAM D, SANSI M S, MEENA S, et al. "In vitro antimicrobial and synergistic effect of fermented Indian zebu (Sahiwal) cow colostrum whey derived peptides with *Lactobacillus rhamnosus* against pathogenic bacteria"[J]. Journal of Food Science and Technology, 2023, 60(10): 2568−2580.
[32] GASPAR-PINTILIESCU A, OANCEA A, COTARLET M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition, antioxidant activity and cytotoxicity of bioactive peptides from fermented bovine colostrum[J]. International Journal of Dairy Technology, 2020, 73(1): 108−116.
[33] COTÂRLEȚ M, VASILE A M, GASPAR-PINTILIESCU A, et al. Tribiotication strategy for the functionalization of bovine colostrum through the biochemical activities of artisanal and selected starter cultures[J]. CyTA - Journal of Food, 2020, 18(1): 274−280.
[34] BARTKIENE E, LELE V, SAKIENE V, et al. Fermented, ultrasonicated, and dehydrated bovine colostrum: Changes in antimicrobial properties and immunoglobulin content[J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(2): 1315−1323.
[35] ULUG S K, JAHANDIDEH F, WU Jianping. Novel technologies for the production of bioactive peptides[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 108: 27−39.
[36] BRIJESHA N, APARNA H S. Comprehensive characterization of bioactive peptides from Buffalo (*Bubalus bubalis*) colostrum and milk fat globule membrane proteins[J]. Food Research International, 2017, 97: 95−103.
[37] WU Qiongying, ZHANG Xuefen, JIA Junqiang, et al. Effect of ultrasonic pretreatment on whey protein hydrolysis by alcalase: Thermodynamic parameters, physicochemical properties and bioactivities[J]. Process Biochemistry, 2018, 67: 46−54.
[38] MURTAZA M A, IRFAN S, HAFIZ I, et al. Conventional and novel technologies in the production of dairy bioactive peptides[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 780151.
[39] MESSENS W, van CAMP J, HUYGHEBAERT A. The use of high pressure to modify the functionality of food proteins[J]. Trends in Food Science & Technology, 1997, 8(4): 107−112.
[40] LANDIM A P M, CHÁVEZ D W H, SANTOS DA ROSA J, et al. Effect of high hydrostatic pressure on the antioxidant capacity and peptic hydrolysis of whey proteins[J]. Ciência Rural, 2021, 51(4): e20200560.
[41] FEI Yang, YANG Zhennai, NIAZI S, et al. Proteolysis of *β*-lactoglobulin assisted by high hydrostatic pressure treatment for development of polysaccharides-peptides based coatings and films[J]. Coatings, 2022, 12(10): 1577.
[42] 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.
[43] HOSSNER K L, YEMM R S. Improved recovery of insulin-like growth factors (IGFs) from bovine colostrum using alkaline diafiltration[J]. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2000, 32(3): 161−166.
[44] TAM A J C, DURHAM S D, WANG Aidong, et al. Elucidating the impact of key filtration parameters on the recovery of peptides and oligosaccharides from colostrum whey permeate at pilot-scale[J]. Sustainable Food Proteins, 2025, 3: e70000.
[45] BIRKEMO G A, O'SULLIVAN O, ROSS R P, et al. Antimicrobial activity of two peptides casecidin 15 and 17, found naturally in bovine colostrum[J]. Journal of Applied Microbiology, 2009, 106(1): 233−240.
[46] CAJKA T. Liquid chromatography–mass spectrometry–based metabolomics approaches for foodomics research[J]. Current Opinion in Food Science, 2024, 58: 101201.
[47] QU Yunyao, KIM B J, KOH J, et al. Analysis of bovine kappa-casein glycomacropeptide by liquid chromatography–tandem mass spectrometry[J]. Foods, 2021, 10(9): 2028.
[48] MIRZAEI M, MIRDAMADI S, SAFAVI M. Structural analysis of ACE-inhibitory peptide (VL-9) derived from *Kluyveromyces marxianus* protein hydrolysate[J]. Journal of Molecular Structure, 2020, 1213: 128199.
[49] NING Jianting, LI Mohan, CHEN Weiyan, et al. Peptidomics as a tool to analyze endogenous peptides in milk and milk-related peptides[J]. Food Bioscience, 2022, 50: 102199.
[50] CRAMPON K, GIORKALLOS A, DELDOSSI M, et al. Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking[J]. Drug Discovery Today, 2022, 27(1): 151−164.
[51] CHEN Li, SHANGGUAN Wenfei, BAO Chunju, et al. Collaborative optimization and molecular docking exploration of novel ACE-inhibitory peptides from bovine milk by complex proteases hydrolysis[J]. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 2020, 48(1): 180−187.
[52] HAU E H, HUANG Wenting, HUANG Li, et al. Antidiabetic potential of buffalo milk casein hydrolysates through enzymatic hydrolysis and bioactive peptide identification as *α*-glucosidase inhibitors[J]. Food Chemistry, 2025, 493: 145780.
[53] ZHENG Wentao, LI Yufang, WANG Yuzhu, et al. Identification of a novel peptide with anti-inflammatory activity from Binglangjiang buffalo fermented milk and its potential inhibitory mechanism in lipopolysaccharide-stimulated $RAW_{264.7}$ cells[J]. Food Chemistry, 2025, 468: 142451.
[54] BELLAMY W, TAKASE M, YAMAUCHI K, et al. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology, 1992, 1121(1−2): 130−136.
[55] HONG Xiaokun, LIU Xueqian, SU Bingmei, et al. Improved antimicrobial activity of bovine lactoferrin peptide (LFcinB) based on rational design[J]. The Protein Journal, 2023, 42(6): 633−644.
[56] HWANG P M, ZHOU Ning, SHAN Xi, et al. Three-dimensional solution structure of lactoferricin B, an antimicrobial peptide

derived from bovine lactoferrin[J]. Biochemistry, 1998, 37(12): 4288−4298.
[57] TENENBAUM M, DERACINOIS B, DUGARDIN C, et al. Identification, production and bioactivity of casein phosphopeptides–A review[J]. Food Research International, 2022, 157: 111360.
[58] CROSS K J, HUQ N L, REYNOLDS E C. Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate nano complexes: A structural model[J]. Biochemistry, 2016, 55(31): 4316−4325.
[59] WANG Ying, BAI Huasong, WANG Songjun, et al. Casein phosphopeptide-calcium chelate: Preparation, calcium holding capacity and simulated digestion *in vitro*[J]. Food Chemistry, 2023, 401: 134218.
[60] YALÇıNTAŞ Y M, BAYDEMIR B, DUMAN H, et al. Exploring the impact of colostrum supplementation on athletes: A comprehensive analysis of clinical trials and diverse properties[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1395437.
[61] PLAYFORD R J, WEISER M J. Bovine colostrum: Its constituents and uses[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 265.
[62] SINGH V, KUMAR KUSHWAHA S. Colostrum: A new golden era in health and disease[J]. Asian Journal of Research in Chemistry, 2021: 208-216.
[63] GAUTHIER S F, POULIOT Y, MAUBOIS J L. Growth factors from bovine milk and colostrum: Composition, extraction and biological activities[J]. Le Lait, 2006, 86(2): 99−125.
[64] YALÇıNTAŞ Y M, DUMAN H, LÓPEZ J M M, et al. Revealing the potency of growth factors in bovine colostrum[J]. Nutrients, 2024, 16(14): 2359.
[65] AMELIA T, KARTASASMITA R E, OHWADA T, et al. Structural insight and development of EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Molecules, 2022, 27(3): 819.
[66] PAKKANEN R, AALTO J. Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum[J]. International Dairy Journal, 1997, 7(5): 285−297.
[67] CONNOR E E, EVOCK-CLOVER C M, WALKER M P, et al. Comparative gut physiology symposium: Comparative physiology of glucagon-like peptide-2: Implications and applications for production and health of ruminants12[J]. Journal of Animal Science, 2015, 93(2): 492−501.
[68] DRUCKER D J. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides[J]. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, 2005, 1(1): 22−31.
[69] TAYLOR-EDWARDS C C, BURRIN D G, HOLST J J, et al. Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) increases small intestinal blood flow and mucosal growth in ruminating calves[J]. Journal of Dairy Science, 2011, 94(2): 888−898.
[70] INABU Y, YAMAMOTO H, YAMANO H, et al. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) in bovine colostrum and transition milk[J]. Heliyon, 2021, 7(5): e07046.
[71] DIMITRIADIS G K, MIRAS A D. Glucagon like peptide 2(GLP-2)[M]. Amsterdam: Academic Press, 2018: 561-564.
[72] SU Jingjie, SUN Tingting, WANG Yan, et al. Conformational dynamics of glucagon-like peptide-2 with different electric field[J]. Polymers, 2022, 14(13): 2722.
[73] GADGAARD S, VAN DER VELDEN W J C, SCHIELLERUP S P, et al. Novel agonist and antagonist radioligands for the GLP-2 receptor. Useful tools for studies of basic GLP-2 receptor pharmacology[J]. British Journal of Pharmacology, 2022, 179(9): 1998−2015.
[74] VENNETI K C, HEWAGE C M. Conformational and molecular interaction studies of glucagon-like peptide-2 with its N-terminal extracellular receptor domain[J]. FEBS Letters, 2011, 585(2): 346−352.
[75] HRUDETSKA D V, SIMONOV M R, DASHKOVSKYY O O. The concentration of insuline-like growth factor in colostrum, milk and plasma of cows[J]. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnology, 2019, 21(93): 121−124.
[76] LIU Guoqiang, ZHU Minggang, ZHANG Mingrui, et al. Emerging role of IGF-1 in prostate cancer: A promising biomarker and therapeutic target[J]. Cancers, 2023, 15(4): 1287.
[77] BAILES J, SOLOVIEV M. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its monitoring in medical diagnostic and in sports[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 217.
[78] GE Lijun, LIU Shuyuan, RUBIN L, et al. Research progress on neuroprotection of insulin-like growth factor-1 towards glutamate-induced neurotoxicity[J]. Cells, 2022, 11(4): 666.
[79] BAHAR A, REN Dacheng. Antimicrobial peptides[J]. Pharmaceuticals, 2013, 6(12): 1543−1575.
[80] MENG Yuecheng, LOU Li, SHAO Zhipeng, et al. Antibacterial activity and mechanism of action of whey protein-ε-polylysine complexes against *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*[J]. Foods, 2022, 11(15): 2311.
[81] УЛИТИНА Е А, ТИХОНОВ С Л, ТИХОНОВА Н В, et al. Классификация и подтверждение антимикробной активности пищевого пептида в эксперименте *in vitro*[J]. Ползуновский Вестник, 2023, 3: 150−155.
[82] ZARZOSA-MORENO D, AVALOS-GÓMEZ C, RAMÍREZ-TEXCALCO L S, et al. Lactoferrin and its derived peptides: An alternative for combating virulence mechanisms developed by pathogens[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5763.
[83] MORRIN S T, BUCK R H, FARROW M, et al. Milk-derived anti-infectives and their potential to combat bacterial and viral infection[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 81: 104442.
[84] CANI P D, POSSEMIERS S, van de WIELE T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. Gut, 2009, 58(8): 1091−1103.
[85] MAO X Y, YANG H Y, SONG J P, et al. Effect of yak milk casein hydrolysate on Th1/Th2 cytokines production by murine spleen lymphocytes *in vitro*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(3): 638−642.
[86] BAGWE-PARAB S, YADAV P, KAUR G, et al. Therapeutic applications of human and bovine colostrum in the treatment of gastrointestinal diseases and distinctive cancer types: The current evidence[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 01100.
[87] ТИХОНОВ С Л, ТИХОНОВА Н В, ДАНИЛОВА И Г, et al. Выделение характеристика и перспективы использования пептидов молозива коров[J]. Ползуновский Вестник, 2022, 1: 174−186.
[88] CHEA C, MIYAUCHI M, INUBUSHI T, et al. Molecular mechanism of inhibitory effects of bovine lactoferrin on the growth of oral squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191683.
[89] RAHMAN R, FONSEKA A D, SUA S C, et al. Inhibition of breast cancer xenografts in a mouse model and the induction of apoptosis in multiple breast cancer cell lines by lactoferricin B peptide[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(15): 7181−7189.
[90] KHAN A, TANEJA P. *In-vivo* inhibition of glutathione

S-transferase P1 by bovine lactoferricin in Swiss albino tumor bearing mice[J]. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2016: 210−213.

[91] DHAR H, VERMA S, DOGRA S, et al. Functional attributes of bioactive peptides of bovine milk origin and application of *in silico* approaches for peptide prediction and functional annotations[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023: 1−23.

[92] CINGÖZ A, YÖRÜKOĞLU T. Nutritional and chemical properties and antioxidant capacity of freeze-dried cow, sheep, goat and buffalo colostrums[J]. International Dairy Journal, 2024, 158: 106046.

[93] APPUKUTTY M, RADHAKRISHNAN A K, RAMASAMY K, et al. Colostrum supplementation protects against exercise - induced oxidative stress in skeletal muscle in mice[J]. BMC Research Notes, 2012, 5(1): 649.

[94] ASHOK N R, VIVEK K H, APARNA H S. Antioxidative role of buffalo (*Bubalus bubalis*) colostrum whey derived peptides during oxidative damage[J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2019, 25(4): 1501−1508.

[95] SOWMYA K, BHAT M I, BAJAJ R K, et al. Buffalo milk casein derived decapeptide (YQEPVLGPVR) having bifunctional anti-inflammatory and antioxidative features under cellular milieu [J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2019, 25(2): 623−633.

[96] ASHOK A, PRADEEP H, SOUNDARYA H S, et al. Buffalo colostrum peptide mitigates Parkinson's disease pathophysiology through Cullin-3 inhibition[J]. Bioorganic Chemistry, 2024, 145: 107242.

[97] LEE A, PONTIN M C F, KOSMERL E, et al. Assessment of adipogenic, antioxidant, and anti-inflammatory properties of whole and whey bovine colostrum[J]. Journal of Dairy Science, 2019, 102(10): 8614−8621.

[98] ASBJORNSDOTTIR B, SIGURDSSON S, MIRANDA-RIBERA A, et al. Evaluating prophylactic effect of bovine colostrum on intestinal barrier function in zonulin transgenic mice: A transcriptomic study[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(19): 14730.

[99] XIE Yuxia, WANG Ju, WANG Shuangshuang, et al. Preparation, characterization, and mechanism of DPP-IV inhibitory peptides derived from Bactrian camel milk[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 277: 134232.

[100] AGARKOVA E, RYAZANTSEVA K A, KRUCHININ A. Anti-diabetic activity of whey proteins[J]. Food Processing: Techniques and Technology, 2020, 50(2): 306−318.

[101] KIM J H, JUNG W S, CHOI N J, et al. Health-promoting effects of bovine colostrum in Type 2 diabetic patients can reduce blood glucose, cholesterol, triglyceride and ketones[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2009, 20(4): 298−303.

[102] IWASA M, TAKEZOE S, KITAURA N, et al. A milk casein hydrolysate-derived peptide enhances glucose uptake through the AMP-activated protein kinase signalling pathway in skeletal muscle cells[J]. Experimental Physiology, 2021, 106(2): 496−505.

[103] HWANG K A, HWANG Y J, HA W, et al. Oral administration of insulin-like growth factor-I from colostral whey reduces blood glucose in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. British Journal of Nutrition, 2012, 108(1): 39−45.

[104] GRIGALEVICIUTE R, PLANCIUNIENE R, PRIKOCKYTE I, et al. The influence of feeding with colostrum and colostrum replacer on major blood biomarkers and growth performance in dairy calves[J]. Veterinary Sciences, 2023, 10(2): 128.

[105] RAMANI A, TAHERABBAS S, MANIK S. Bovine colostrum as a promising nutraceutical: A systematic review[J]. Sustainable Food Technology, 2024, 2(3): 531−547.

[106] ZHANG Yongjin, WANG Ju, GE Wupeng, et al. Camel milk peptides alleviate hyperglycemia by regulating gut microbiota and metabolites in type 2 diabetic mice[J]. Food Research International, 2023, 173: 113278.

[107] ASHOK N R, APARNA H S. Empirical and bioinformatic characterization of buffalo (*Bubalus bubalis*) colostrum whey peptides & their angiotensin I-converting enzyme inhibition[J]. Food Chemistry, 2017, 228: 582−594.

[108] WU Chuli, NI Zifu, KUANG Xiaoyan, et al. Novel multitarget ACE inhibitory peptides from bovine colostrum immunoglobulin G: Cellular transport, efficacy in regulating endothelial dysfunction, and network pharmacology studies[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72(8): 4155−4169.

[109] QIAO Zijiao, WANG Jiaqi, HE Zeqi, et al. A novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide derived from goat milk casein hydrolysate modulates angiotensin II-stimulated effects on vascular smooth muscle cells[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 878768.

[110] CARRIZZO A, Di PIETRO P, BASILICATA M, et al. A novel vasoactive pentapeptide "pg1" from buffalo ice-cream protects from angiotensin-evoked high blood pressure[J]. Journal of Hypertension, 2022, 40(Suppl 1): e218.