

驼乳肽生物功能特性的研究进展

苏娜¹, 吉日木图^{1,2}, 伊丽^{1,2,*}

(1. 内蒙古农业大学, 乳品生物技术与工程教育部重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010018;

2. 内蒙古骆驼研究院, 内蒙古 阿拉善 750306)

摘

要: 驼乳可为人体提供必需的营养素, 具有极高的营养价值。除此之外, 它还具有不同的功能特性和保健疗效, 使其成为了一种非常优质的乳源。驼乳具有纯天然的生物活性因子和药用成分, 其保护性蛋白的含量也高于其他反刍动物乳。驼乳蛋白的一级结构中存在着许多活性肽的氨基酸序列, 它们只有通过一定的水解作用才能被释放并发挥功效。目前, 驼乳蛋白经水解后主要产生具有抗氧化、降压、抗菌和降糖等潜在功能的生物活性肽, 能够有效地改善机体健康状况, 备受关注。为此本文综述了国内外有关驼乳/驼乳蛋白经蛋白酶水解或微生物发酵过程中产生肽的潜在生物学特性, 以及在预防和治疗慢性疾病方面的有效性, 为今后驼乳生物活性肽的开发利用提供有力的理论依据。

关键词: 驼乳; 驼乳蛋白; 酶解; 发酵; 生物活性肽

Research Progress on the Biological Function of Camel Milk Peptides

SU Na¹, Jirimutu^{1,2}, YI Li^{1,2,*}

(1. Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Bioengineering, Ministry of Education, Inner Mongolia

Agriculture University, Hohhot 010018, China;

2. Inner Mongolia Institute of Camel Research, Alxa 750306, China)

Abstract: Camel milk can provide essential nutrients for the human body, with high nutritional value. In addition, it also has different functional characteristics and health effects, making it a very high quality milk source. Camel milk has natural biological active factors and medicinal components, and its protective protein content is higher than that of other ruminant milk. There are many amino acid sequences of active peptides in the primary structure of camel milk protein, which can only be released by hydrolysis. At present, the hydrolyzed camel milk protein mainly produces bioactive peptides with potential functions of antioxidant, antihypertensive, antibacterial and hypoglycemic, which can effectively improve the body health and attract more and more attention. In this paper, the potential biological characteristics of peptides produced in the process of protease hydrolysis or microbial fermentation of camel milk/camel milk protein at home and abroad were reviewed, as well as the effectiveness in the prevention and treatment of chronic diseases, which provided a strong theoretical basis for the development and utilization of bioactive peptides in camel milk in the future.

Keywords: Camel milk; Camel milk protein; Enzymolysis; Fermentation; Bioactive peptides

中图分类号: TS252.1 文献标志码: A

DOI: 10.7506/spxk1002-6630-20191021-226

基金项目: 高层次人才引进科研启动项目(NDYB2018-48); 双一流学科创新团队建设(NDSC2018-14); 内蒙古自治区科技创新引导项目(KCMS2018048); 内蒙古自然科学基金项目(2018BS03017); 高层次人才引进科研启动项目(NDYB2017-28)

第一作者简介: 苏娜(1996—) (ORCID: 0000-0003-4924-

501X), 女, 硕士研究生, 研究方向为乳制品生物技术与加工工程。E-mail: suna_imau@163.com

*通信作者简介: 伊丽(1990—) (ORCID: 0000-0003-1293-

6060), 女, 讲师, 博士, 研究方向为乳制品生物技术与加工工程。E-mail: yili_imau@163.com

驼乳是一种绿色无公害的天然乳源，它的蛋白质模式比牛乳更接近人乳，其乳清蛋白主要是 α -乳清蛋白，不含有致敏性的 β -

乳球蛋白，这与牛乳明显不同^[1]。因此，驼乳可作为婴幼儿防止过敏乳源的良好替代品。驼乳与牛乳在蛋白质、维生素和矿物质组成和结构上的差异，导致其具有独特的功能和生物学活性。它本身还存在着一些独特的保护性蛋白和促进健康的生物分子，如乳铁蛋白、溶菌酶和免疫球蛋白等等^[2]。驼乳的生物学和医疗价值很高，因此提高驼乳的利用率和利用驼乳生产高附加值的产品非常有发展前景。但由于骆驼泌乳方式不同于其他哺乳动物，其不含畜乳结构，属于神经反射性泌乳，只有在驼羔吮吸后才可泌乳，因此大部分乳汁用于喂养驼羔。通常双峰驼的日产乳量约为1.5-2.0 kg，但与牛乳(30

kg)相比产乳量极低^[3]。其次，骆驼在我国主要分布在边疆经济落后地区，如新疆、内蒙古、甘肃、青海等荒漠地区^[4]，驼乳产业起步较晚，企业规模较小，整体技术水平落后，导致产品结构单一，推广力度不足，使其受限。

蛋白质是驼乳的主要营养成分，其种类也十分丰富。Alhaider等^[5]就单峰驼驼乳中鉴定了238种蛋白质，其中酪蛋白和乳清蛋白是骆驼乳中最主要的蛋白质。驼乳蛋白的一级结构中加密的一些氨基酸序列，通常在天然蛋白质中不起作用，但一经水解就会被释放出来，对人体健康发挥有益的作用^[6]。与其他来源的肽相比，从驼乳中酪蛋白和乳清蛋白制备的生物活性肽具有很强的生物活性。因此，驼乳蛋白可以作为生物活性肽的优质来源^[7]。此外，随着科学技术的迅速发展和仪器设备的不断更新，如层析、液相色谱、质谱、液质联用、软电离离子化和生物信息学分析等^[8]，这些新技术和新设备的出现，使得生物活性肽在分离纯化和鉴定方面取得了巨大的成功。因此，近几年驼乳蛋白水解物与健康相关的生物活性方面已有了不少的研究成果，且研究表明驼乳源的生物活性肽具有很好的功能特性，如抗氧化、抗高血压、抗菌、降血糖、抗癌和抗炎等活性^[9]^[10]。本文的目的是对近年来通过特定蛋白酶酶解、模拟胃肠道消化或产酶菌株发酵的方法，水解驼乳/驼乳蛋白释放出潜在生物活性肽的研究进行综述。

1 抗氧化活性肽

氧化应激是一种负面状态，其特征在于增加自由基水平，从而对重要生物分子如脂质、蛋白质和DNA造成损害。氧化应激通常与许多慢性疾病相关，包括动脉粥样硬化、癌症、糖尿病、类风湿关节炎、心血管疾病、人类慢性炎症和其他退行性疾病^[11]。因此，天然抗氧化剂在清除自由基和预防氧化应激相关疾病中至关重要。多肽的抗氧化机制主要包括清除自由基(供氢能力和自由基猝灭)活性、抑制脂质过氧化、金属离子螯合作用或这些特性的结合^[12]。近年来，驼乳源抗氧化肽研究较多，在营养和健康方面表现出积极的作用。

研究证实与牛乳相比，驼乳更适合作为抗氧化肽制备的底物^[13]^[14]，这种差异是由于驼乳与牛乳的成分不同，其中的蛋白质种类、氨基酸组成、序列和结构不同所致^[15]。驼乳抗氧化肽的制备主要采用酶解的方式，但近些年一些研究则利用发酵菌株以提高其蛋白水解液的抗氧化活性，如嗜酸乳杆菌^[16]、植物乳杆菌^[17]、鼠李糖乳杆菌^[18]和嗜热链球菌^[19]等。据文献报道，驼乳中酪蛋白含量高达50-80%，由 α S1-酪蛋白(22.0%)， α S2-酪蛋白(9.50%)， β -酪蛋白(65.0%)和 κ -酪蛋白(3.47%)^[20-22]组成。其中只有 α -酪蛋白和 β -酪蛋白分解后能够产生抗氧化肽，但其分解机制不同。Hartmann等^[23]指出大多数抑制必需脂肪酸酶和非酶过氧化的肽来自 α S-酪蛋白，它是磷酸化的酪蛋白。其中 α S1-酪蛋白序列中有6个磷烯残基， α S2-酪蛋白有9个，揭示了 α S-酪蛋白的抗氧化活性可能与磷酸肽有关^[24]。而Jrad等^[15]认为驼乳酪蛋白中富含 β -酪蛋白，该蛋白是抗氧化肽的最佳来源。有研究发现驼乳 β -酪蛋白含有8个苯丙氨酸(一种高度抗氧化的芳香族氨基酸)，而牛乳 β -酪蛋白只含有5个，导致驼乳 β -

酪蛋白可以产生潜在的抗氧化肽^[12]。相对于驼乳全蛋白和酪蛋白，Ibrahim等^[25]认为其乳清蛋白提取的肽抗氧化活性更高，因为乳清蛋白提取的肽具有两亲性质。这些研究表明，驼乳中不同种类蛋白水解产生的抗氧化肽，其活性大小不同。

表1 驼乳抗氧化活性肽的研究进展
Table 1 Research progress of antioxidant peptides in camel milk

来源	蛋白水解酶/发酵菌株	试验类型	测定方法	参考文献
驼乳乳清蛋白	糜蛋白酶、胰蛋白酶、嗜热菌蛋白酶和蛋白酶K	体外	ABTS	Salami等(2010) ^[26]
驼乳酪蛋白和β-酪蛋白	糜蛋白酶、胃蛋白酶、胰蛋白酶和胃蛋白酶+胰蛋白酶与糜蛋白酶混合物	体外	ABTS	Salami等(2011) ^[27]
驼乳	嗜酸乳杆菌 LAFTI-L10DSL、干酪乳杆菌 Zhang 和动物双歧杆菌 V9	体内	氧化应激标志物	李建美(2011) ^[28]
驼乳	嗜酸乳杆菌 LAFTI-L10DSL	体内	氧化应激标志物	潘蕾等(2011) ^[29]
脱脂驼乳	鼠李糖乳杆菌 PTCC 1637	体外	ABTS	Moslehishad等(2013) ^[19]] Al-Saleh等(2014) ^[30]
驼乳酪蛋白	胰蛋白酶	体外	DPPH、总酚含量、还原力和脂质过氧化	Jrad等(2014) ^[12]
驼乳、驼初乳和驼初乳乳清蛋白	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	ABTS	Jrad等(2014) ^[15]
驼乳酪蛋白	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	ABTS	Jrad等(2014) ^[15]
驼乳	戊糖片球菌	体外	DPPH	Balakrishnan等(2014) ^[3]] Ebaid等(2015) ^[32]
驼乳乳清蛋白	胰蛋白酶	体内	氧化应激标志物	Homayouni-Tabrizi等(2016) ^[33]
驼乳	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	DPPH、羟自由基、ABTS、超氧自由基、脂质过氧化和HepG2的SOD基因表达	Rahimi等(2016) ^[37]
驼乳酪蛋白	碱性蛋白酶、α-糜蛋白酶和木瓜蛋白酶	体外	ABTS、DPPH和FRAP	Kumar等(2016) ^[34]
驼乳酪蛋白	碱性蛋白酶、α-糜蛋白酶和木瓜蛋白酶	体外	ABTS、DPPH和FRAP	Kumar等(2016) ^[35]
脱脂驼乳	碱性蛋白酶、α-糜蛋白酶和木瓜蛋白酶	体外	ABTS、DPPH和FRAP	Kumar等(2016) ^[36]
驼乳酪蛋白	蛋白酶K	体外	ABTS	Hatmi等(2016) ^[20]
脱脂驼乳	嗜热链球菌 LMD-9(ATCC BAA-491)	体外	ABTS	Soleymanzadeh等(2016) ^[16]
驼乳	副植物乳杆菌 SM01、高加索乳杆菌 SM02、屎肠球菌 SM03、副干酪乳杆菌	体外	ABTS和DPPH	

	SM04、格氏乳杆菌			
	SM05、植物乳杆菌			
	SM06、屎肠球菌			
	SM08、魏氏斯菌			
	SM09和乳明串珠菌			
	SM010(由传统发酵驼乳Chal分离得到)			
驼乳	胃蛋白酶和胰蛋白酶混合物	体外	DPPH、ABTS、羟自由基、超氧自由基和Hep G	Homayouni-Tabrizi等(2017) ^[38]
			2的SOD与CAT基因表达	
驼乳	发酵剂(YO-MIX495 LYO 250 DCU)	体外	DPPH和还原力	Elhamid等(2017) ^[39]
脱脂驼乳	碱性蛋白酶、菠萝蛋白酶和木瓜蛋白酶	体外	DPPH、ABTS、FRAP、亚铁离子螯合和脂质过氧化	Al-Shamsi 等(2018) ^[40]
脱脂驼乳、驼乳酪蛋白和乳清蛋白	胃蛋白酶	体外	超氧自由基、DPPH和酵母模型的氧化应激	Ibrahim等(2018) ^[25]
脱脂驼乳	模拟胃肠消化(α -淀粉酶+胃蛋白酶+胰蛋白酶)	体外	ABTS	Tagliazucchi等(2018) ^[41]
脱脂驼乳	乳酸链球菌KX881782(从驼乳中分离得到)和嗜酸乳杆菌 DSM9126	体外	DPPH和ABTS	Ayyash等(2018) ^[10]
脱脂驼乳	瑞特乳酸菌KX88177、植物乳杆菌 KX881772、植物乳杆菌 KX881779(从驼乳中分离得到)和植物乳杆菌 DSM2468	体外	DPPH和ABTS	Ayyash等(2018) ^[11]
驼乳	乳酸乳球菌乳脂亚种	体内	氧化应激标志物	Hamed等(2018) ^[42]
驼乳	乳酸乳球菌乳脂亚种	体内	氧化应激标志物	Hamed等(2018) ^[43]
脱脂驼乳	乳酸乳球菌乳脂亚种和乳酸乳球菌乳亚种	体外	DPPH和ABTS	Singh等(2018) ^[44]
驼乳αS-酪蛋白	胰蛋白酶和 α -糜蛋白酶	体外	ABTS、羟自由基、铁离子螯合、脂质过氧化和酪氨酸酶	Addar等(2019) ^[24]
脱脂驼乳	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	DPPH、ABTS和FRAP	Maqsood等(2019) ^[17]
驼乳酪蛋白	胃蛋白酶、胰蛋白酶和胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	DPPH、脂质过氧化和羟自由基	Ugwu等(2019) ^[45]
脱脂驼乳	木瓜蛋白酶、碱性蛋白酶、胃蛋白酶和胰蛋白酶	体外	ABTS和DPPH	Wali等(2019) ^[46]
驼乳乳清蛋白	胃蛋白酶、胰蛋白酶、碱性蛋白酶和木瓜蛋白酶	体外	DPPH	王瑞雪等(2016) ^[47]

驼乳	乳明串珠菌 PTCC1899	体外	DPPH和ABTS	Soleymanzadeh等(2019))[48]
----	----------------	----	-----------	-------------------------------

注：ABTS(2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸，2, 2'-azino-bis(3-ethyl-benzothiazoline-6-sulfonic acid)); DPPH(1,1-二苯基-2-三硝基苯肼，1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl); HepG2(人肝癌细胞); SOD(超氧化物歧化酶，superoxide dismutase); FRAP(铁还原抗氧化能力，ferric reducing antioxidant power); CAT(过氧化氢酶，catalase activity)。

2 降压活性肽

血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)在高血压的形成中发挥着重要作用，因此抑制ACE是抗高血压的首要策略。为此人们目前主要集中在研究更安全、更温和的ACE抑制剂和食物来源的ACE抑制肽，而对于无副作用天然的食源性ACE抑制生物活性肽的研究更具有吸引力。

ACE抑制肽被发现存在于许多食物蛋白源的初级结构中，包括骆驼乳蛋白^[49]。Alhaj等^[50]指出驼乳蛋白本身就具有ACE抑制活性，这可能是由于原乳受到细菌的感染或者是原乳本身的内源性酶产生了一些生物活性肽，其本质上还是因为驼乳蛋白水解所致。2018年，Jafar等^[13]发现与其他蛋白水解酶相比，用α-

糜蛋白酶获得的乳清蛋白水解物(在芳香族氨基酸残基后特异性裂解)显示出更高的ACE抑制活性，D Costa和Adjonu也得出同样的结果^[51-52]。水解物之间ACE抑制活性的差异可归因于酶反应速率、酶专一性和底物的亲和力^[53]。2019年，S oleymanzadeh等^[48]鉴定出具有ACE抑制作用的肽MYDYPQR(MR7)，研究发现该肽含有4个疏水性氨基酸、2个极性氨基酸和1个带电氨基酸。肽的疏水性达57.14%，显示出适度的疏水性。由于肽与ACE活性位点的结合与疏水性氨基酸有着本质的关系，造成MR7具有高的ACE抑制活性^[54-55]。此外，在肽的C-

末端存在如Arg等的带正电荷的氨基酸，可能有助于抑制ACE，使ACE抑制活性显著提高^[56-57]。分子对接研究也表明，C-

末端的Arg对MR7和ACE的相互作用有实质性的影响，Arg与ACE活性位点的氨基酸残基形成氢键，导致ACE的四面体几何结构发生畸变，ACE失活。同年，Maqsood等^[17]比较了驼乳与牛乳以及其模拟胃肠消化后的产物的ACE抑制活性，发现水解后的乳蛋白可提高自身的ACE抑制能力。此外，驼乳蛋白对ACE的抑制作用略强于牛乳蛋白，IC₅₀分别为0.34和0.35

mg/mL。其水解物对ACE的IC₅₀也低于牛乳蛋白水解物。造成这种差异的原因是由于驼乳与牛乳的成分不同，从而产生了不同序列的多肽，说明驼乳蛋白经胃肠道消化后具有优于牛乳蛋白的ACE抑制潜力。

除酶解外，发酵菌株鼠李糖乳杆菌发酵驼乳后，能够产生一种富含脯氨酸残基的低分子量生物活性肽，具有较高的ACE抑制活性^[19]。这是因为鼠李糖乳杆菌具有多种的蛋白质酶系统，如X-脯氨酸二肽氨基肽酶和脯氨酸特异性氨基肽酶，它们能水解乳蛋白产生一些与抑制ACE有关的生物活性肽^{[58-}

^{59]}。这种特异性蛋白酶系统也在嗜热链球菌、瑞士乳杆菌和德氏乳杆菌亚种中被发现^[60]。Yahyal等^[61]就利用瑞士乳杆菌

LMG11445和嗜热链球菌

ATCC19258发酵的脱脂驼乳喂食自发性高血压大鼠，发现与对照组相比，摄入高剂量的发酵驼乳会在短期和长期的作用下具有降压效果。研究发现不管是体外还是体内试验，驼乳蛋白水解后都表现出显著的ACE抑制活性，为以后降压食品或药品的开发提供参考。

表2 驼乳降压活性肽的研究进展
Table 2 Research progress of antihypertensive peptides in camel milk

来源	蛋白水解酶/发酵菌株	试验类型	测定方法	参考文献
----	------------	------	------	------

脱脂驼乳	瑞士乳杆菌 130B4	体外	HHL	Shuang等(2008) ^[49]
驼乳酪蛋白和 β -酪蛋白	糜蛋白酶、胃蛋白酶、胰蛋白酶和胃蛋白酶+胰蛋白酶与糜蛋白酶混合物	体外	FAPGG	Salami等(2011) ^[27]
脱脂驼乳	鼠李糖乳杆菌 PTCC1637	体外	FAPGG	Moslehishad等(2013) ^[19]
驼乳、驼初乳和驼初乳清蛋白	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	HHL	Jrad等(2014) ^[12]
驼乳酪蛋白	蛋白酶K	体外	FAPGG	Rahimi等(2016) ^[37]
脱脂驼乳	模拟胃肠消化	体外	FAPGG	Tagliazucchi等(2016) ^[62]
驼乳	瑞士乳杆菌 LMG11445和嗜酸乳杆菌 LMG11430	体外	HPLC-MALDI-TOF MS	Alhaj (2017) ^[63]
驼乳	保加利亚乳杆菌 NCDC(09)和发酵乳杆菌 TDS030603(LBF)	体外	HHL	Solanki等(2017) ^[60]
脱脂驼乳	瑞士乳杆菌 LMG11445+嗜热链球菌 ATCC19258	体内	SBP、DBP和ACE活性 试剂盒	Yahya等(2017) ^[61]
驼乳乳清蛋白	胃蛋白酶、胰蛋白酶和 α -糜蛋白酶	体外	HHL	Jafar等(2018) ^[13]
脱脂驼乳	模拟胃肠消化(α -淀粉酶+胃蛋白酶+胰蛋白酶)	体外	FAPGG	Tagliazucchi等(2018) ^[41]
脱脂驼乳	嗜酸乳杆菌+嗜热链球菌和瑞士乳杆菌+嗜热链球菌	体外	HHL	Alhaj等(2018) ^[50]
脱脂驼乳	乳酸链球菌 KX881782(从驼乳中分离得到)和嗜酸乳杆菌 DSM9126	体外	HHL	Ayyash等(2018) ^[10]
脱脂驼乳	瑞特乳酸菌 KX88177、植物乳杆菌 KX881772、植物乳杆菌 KX881779(从驼乳中分离得到)和植物乳杆菌 DSM2468	体外	HHL	Ayyash等(2018) ^[11]
脱脂驼乳	鼠李糖乳杆菌 MTCC5945(NS4)	体外	HHL	Solanki等(2018) ^[57]
脱脂驼乳	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	HHL	Maqsood等(2019) ^[17]
脱脂驼乳	碱性蛋白酶、木瓜蛋白酶和菠萝蛋白酶	体外	HHL	Mudgil等(2019) ^[64]
驼乳酪蛋白	胃蛋白酶、胰蛋白酶和胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	HHL	Ugwu等(2019) ^[45]
驼乳	乳明串珠菌 PTCC1899	体外	FAPGG	Soleymanzadeh等(2019) ^[48]

注：HHL (马尿酰-组氨酰-亮氨酸，hippuryl-L-histidyl-L-leucine); FAPGG (N-[3-(2-呋喃基)丙烯酰]-L-苯丙氨酰-甘氨酰-甘氨酸，N-[3-(2-furyl)acryloyl]-L-phenylalanyl-glycyl-glycine) ; HPLC-MALDI-TOF

MS(高效液相色谱与基质辅助激光解析电离飞行时间质谱联用, high Performance Liquid Chromatography-matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry); SBP (收缩压, systolic blood pressure); DBP (舒张压, diastolic blood pressure)

3 抗菌活性肽

与母乳相似, 驼乳含有重要的抗菌成分, 如免疫球蛋白、乳铁蛋白和溶菌酶等保护性蛋白, 且驼乳(1.54 mg/mL)中的免疫球蛋白含量远高于人乳(1.14 mg/mL)^[65-66]; 溶菌酶含量也高于其他反刍动物, 具有很好的抗菌性能^[67-68]。驼乳中的乳铁蛋白可以通过破坏病原菌的细胞膜, 从而起到抗菌作用^[69]。即使是热处理(70 °C, 30 min)过后的驼乳也可以激活其天然的抗菌系统, 有效的抑制微生物^[68]。驼乳蛋白本身具有良好的抗菌作用, 为此学者们对这些蛋白进行水解, 研究了水解后的活性变化。

近年来, 主要是研究驼乳蛋白水解产物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抵抗能力。2010年, Salami等^[26]发现驼乳清蛋白和牛乳清蛋白及其水解产物都能抑制大肠杆菌的生长。其中未水解的驼乳清蛋白的抗菌活性明显高于牛乳清蛋白, 这可能与驼乳蛋白中抗菌因子含量高有关。再通过糜蛋白酶、胰蛋白酶、嗜热菌蛋白酶和蛋白酶K对乳蛋白有限的水解, 可增强其乳清蛋白本身的抗菌活性, 且驼乳清蛋白水解产物的抗菌活性更强。2015年, Jrad等^[70]对驼乳酪蛋白和驼乳酪蛋白经胃肠模拟消化后的产物进行了比较, 结果表明水解产物对革兰氏阳性菌有轻微抑制, 而驼乳酪蛋白本身却对革兰氏阳性菌无影响, 说明水解后酪蛋白可释放出有效的抗菌肽。2016年, Kumar等^[34]发现经过酶解后的驼乳酪蛋白, 由于不同分子量大小的肽段具有相互协同作用, 使得整个水解液的抗菌活性高于超滤后的各个组分。而Salami等^[26]得出利用蛋白酶K水解后的驼乳清蛋白3 KDa以下的超滤物对大肠杆菌的抑制作用最强。2018年Muhialdin等^[71]也得出同样的结论, 利用植物乳杆菌发酵的驼乳, 通过菌株培养过程中产生的蛋白酶, 释放出小分子量的生物活性肽可潜在的增强其抗菌活性。这归因于较小的肽更容易穿透微生物细胞的脂膜, 增加离子和代谢物的泄漏, 破坏细胞功能, 导致细胞死亡^[72], 说明水解后肽段的大小对抗菌活性有着重要的影响。

研究发现鉴定出的抗菌肽一般具有以下特征: 分子量低于1 KDa, 从酪蛋白中提取的抗菌肽在0.4~0.6 KDa之间^[73]; 肽段序列含有2~20个氨基酸^[26], 包含大量的疏水性氨基酸^[74], 肽的疏水性会造成细菌细胞壁或细胞膜的功能紊乱; 大多数抗菌肽带正电荷, 它们与细菌细胞壁上带负电荷的成分静电结合, 导致细胞壁破坏^[75-76]。驼乳源抗菌肽会具有其中某一或某些特征以抵抗细菌的生长繁殖, 从而发挥抗菌作用。

表3 驼乳抗菌活性肽的研究进展
Table 3 Research progress of antibacterial peptides in camel milk

来源	蛋白水解酶/发酵菌株	试验类型	测定方法	参考文献
驼乳清蛋白	糜蛋白酶、胰蛋白酶、嗜热菌蛋白酶和蛋白酶K	体外	大肠杆菌	Salami等(2010) ^[26]
驼乳、驼初乳和驼初乳清蛋白	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	大肠杆菌 XL1和李斯特菌	Jrad等(2014) ^[12]
脱脂驼乳	嗜热链球菌和德氏乳杆菌	体外	大肠杆菌 铜绿假单胞菌 金黄色葡萄球菌	Lafta等(2014) ^[77]
驼乳酪蛋白	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	李斯特菌 LRGIA01、蜡样芽孢杆菌 ATCC11778、金黄色葡萄球菌	Jrad等(2015) ^[70]

驼乳乳清蛋白	木瓜蛋白酶	体外	nsoco3011、大肠杆菌 XL1和铜绿假单胞菌 ATCC15742	Abdel-Hamid等(2016) ^[78]
驼乳酪蛋白	碱性蛋白酶、 α -糜蛋白酶和木瓜蛋白酶	体外	金黄色葡萄球菌 ATCC25923、蜡样芽孢杆菌 ATCC33018、鼠伤寒沙门氏菌 ATCC14028和大肠杆菌 ATCC25922	Kumar等(2016) ^[34]
驼乳	发酵剂 (YO-MIX495 LYO 250 DCU)	体外	MTCC2991、蜡样芽孢杆菌 MTCC6728、金黄色葡萄球菌 MTCC7443和李斯特菌 MTCC657	Elhamid等(2017) ^[39]
驼乳 β -酪蛋白	胃蛋白酶	体外	蜡样芽孢杆菌 ATCC9659、大肠杆菌 ACCT8739、鼠伤寒沙门氏菌 ACCT25566和金黄色葡萄球菌 ATCC6538	Almi-CNRZ3、李斯特菌 Sebbanea等(2018) ^[79]
脱脂驼乳	嗜酸乳杆菌+嗜热链球菌和瑞士乳杆菌+嗜热链球菌	体外	金黄色葡萄球菌 ATCC33090和大肠杆菌 ATCC25922 蜡样芽孢杆菌 ATCC14579、鼠伤寒沙门氏菌 ATCC13311金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和大肠杆菌 ATCC25922	Alhaj等(2018) ^[50]
脱脂驼乳	植物乳杆菌	体外	粪链球菌 痢疾志贺菌 金黄色葡萄球菌 大肠杆菌	Muhialdin等(2018) ^[71]
驼乳乳清蛋白	胃蛋白酶、胰蛋白酶、碱性蛋白酶和木瓜蛋白酶	体外	大肠杆菌 ATCC 25922	王瑞雪等(2019) ^[47]
驼乳乳清蛋白	胃蛋白酶	体外	金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠杆菌	王瑞雪等(2019) ^[80]

ATCC25922和变形链

球菌 ATCC25175

4 降血糖活性肽

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的代谢性疾病，其主要根源在于血糖浓度过高，因此控制并降低血糖是治疗糖尿病的唯一途径。研究证实，经常食用具有降血糖功效的天然食品，再配合药物的治疗，能够达到降血糖目的，同时还能降低传统药物的毒副作用^[81]。因此研发毒副作用小并具有降血糖作用的功能性食品或药品，特别是天然生物活性肽对于糖尿病的防御及辅助治疗是很有必要的^[82]。

现有驼乳中的降血糖活性肽的研究主要以二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)、 α -淀粉酶和 α -

葡萄糖苷酶抑制活性作为评定依据，来判断它的降血糖活性。2017年，Nongonierma等^[83]指出驼乳与牛乳蛋白在相同水解条件下，产生的DPP-

IV抑制肽的活性不同，其肽序列也不同，这与蛋白水解酶在不同乳蛋白中肽键断裂的不同选择性以及氨基酸的序列不同有关。再通过液质联用仪、定性/定量结构-

活性关系和合成肽验证性研究相结合的方法，发现最有效的DPP-

IV抑制肽是LPVP和MPVQA，半抑制浓度IC₅₀分别为87.0±3.2 μM 和93.3±8.0

μM 。2018年，Mudgil等^[6]利用不同酶对驼乳蛋白水解，对其活性高的多肽A9和B9进行鉴定，筛选出肽兰克评分>0.80的肽段，并预测了与DPP-IV和 α -

淀粉酶结合的活性位点，发现降血糖活性与氨基酸残基的特性、含量和位置有一定的关系。同年，Ayyash等^[10-11]根据 α -淀粉酶和 α -

葡萄糖苷酶抑制活性的结果，评价了固有乳酸菌（驼乳中分离的乳酸菌）和非固有乳酸菌（外来乳酸菌）发酵驼乳的抗糖尿病作用。抑制这些与糖尿病相关的代谢酶实质上是降低糖水化合物的水解，从而减少葡萄糖等糖类物质在肠道内的吸收^[84]。结果发现，随着储藏时间的延长，发酵驼乳的 α -淀粉酶的抑制活性显著增强，而发酵牛乳无显著变化。固有乳酸菌发酵乳的 α -

葡萄糖苷酶的抑制活性高于非固有乳酸菌发酵乳。总的来说，发酵驼乳对酶的抑制能力强，可能是由于乳酸菌发酵分泌的蛋白水解酶，作用后释放出小的生物活性肽所致。

目前，驼乳降血糖活性肽的研究甚少，主要集中在水解驼乳全蛋白上，蛋白酶、微生物菌株和底物单一。基于此今后我们应采用多种蛋白酶或发酵菌株水解进一步细化的驼乳蛋白，为驼乳多肽在防治糖尿病方面做出新的贡献。

表4 驼乳降糖活性肽的研究进展
Table 4 Research progress of hypoglycemic peptides in camel milk

来源	蛋白水解酶/发酵菌株	试验类型	测定方法	参考文献
脱脂驼乳	胰蛋白酶	体外	DPP-IV	Nongonierma等(2017) ^[83]
脱脂驼乳	胰蛋白酶	体外	DPP-IV	Nongonierma等(2017) ^[8] ^[5]
脱脂驼乳	碱性蛋白酶、木瓜蛋白酶和菠萝蛋白酶	体外	DPP-IV和 α -淀粉酶	Mudgil等(2018) ^[6]
脱脂驼乳	模拟胃肠消化(α -淀粉酶+胃蛋白酶+胰蛋白酶)	体外	DPP-IV	Tagliazucchi等(2019) ^[41]
脱脂驼乳	乳酸链球菌KX881782(从驼乳中分离得到)	体外	α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶	Ayyash等(2019) ^[10]

和嗜酸乳杆菌 DSM9126				
脱脂驼乳	瑞特乳酸菌	体外	α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶	Ayyash等(2019) ^[11]
	KX88177、植物乳杆菌			
	KX881772、植物乳杆菌			
	KX881779(从驼乳中分离得到)			
	和植物乳杆菌 DSM2468			
脱脂驼乳	鼠李糖乳杆菌 GG(ATCC7469)	体外	α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶	苏娜等(2019) ^[86]

5 其它活性肽

除上述生活活性肽以外，驼乳中还鉴定出了具有抗炎、抗癌和抗肥胖等多种生物功能特性的肽。炎症虽是机体对非致死损伤的反应，但过度和不受控制的炎症变化往往导致慢性疾病。经过水解后的驼乳蛋白抗炎作用明显增强，对于各种肽序列的研究表明，具有较强抗炎活性的肽富含正电荷和疏水性氨基酸，特别是在N端和C端。此外，谷氨酰胺被认为是抗炎活性肽的关键氨基酸^[64]。2018年，Ayyash等^[10-11]比较了发酵驼乳与牛乳对Caco-2(人结肠癌细胞)、MCF-7(人乳腺癌细胞)和HELA(人宫颈癌细胞)的抑制作用，发现发酵驼乳具有更高的抗增殖活性。这种结果可以解释为发酵驼乳较发酵牛乳产生的肽与癌细胞膜受体的生长因子有更强的竞争能力；或者是发酵驼乳的肽具有特殊的细胞毒性引起癌细胞凋亡^[87-88]。最新研究发现，经木瓜蛋白酶水解驼乳蛋白9 h后，可产生4个有效的胆固醇酯酶抑制肽WPMLQPKVM、CLSPLQMR、MYQQWKFL和CLSPLQFR，可以对肥胖个体有很好的改善。分子对接显示这4条肽能够与胆固醇酯酶的活性位点结合，具有良好的对接分数和玻恩比表面积结合能^[89]。总的来说，水解后的骆驼蛋白可能通过不同的作用机制在人体内表现出多功能的生物活性。

表5 驼乳其它活性肽的研究进展
Table 5 Research progress of other peptides in camel milk

来源	蛋白水解酶/发酵菌株	试验类型	测定方法(活性)	参考文献
驼乳	嗜酸乳杆菌 LAFTI-L10DSL、干酪乳杆菌 Zhang和动物双歧杆菌 V9	体内	生化指标和组织病理学 (保护肾脏)	李建美等(2011) ^[28]
驼乳	嗜酸乳杆菌 LAFTI-L10DSL	体内	生化指标和组织病理学 (保护肾脏)	潘蕾等(2011) ^[29]
驼乳乳清蛋白	胰蛋白酶	体内	炎性细胞因子和组织病理学 (伤口愈合)	Ebaid等(2015) ^[32]
驼乳	胃蛋白酶+胰蛋白酶	体外	HepG 2(抗癌)	Homayouni-Tabrizi等(2016) ^[33]
驼乳	胃蛋白酶和胰蛋白酶混合物	体外	HepG 2(抗癌)	Homayouni-Tabrizi等(2017) ^[38]
驼乳乳清蛋白	胃蛋白酶、胰蛋白酶和 α -糜蛋白酶	体外	脂肪酶、胆固醇酶(抗肥胖)和红细胞(抗溶血)	Jafar等(2018) ^[13]
脱脂驼乳	碱性蛋白酶、木瓜蛋白酶和菠萝蛋白酶	体外	脂肪酶(抗肥胖)	Mudgil等(2018) ^[6]
脱脂驼乳	乳酸链球菌	体外	Caco-2, MCF-	Ayyash等(2018) ^[10]

	KX881782(从驼乳中分离得到) 和嗜酸乳杆菌 DSM9126		7和HELA(抗癌)	
脱脂驼乳	瑞特乳酸菌	体外	Caco-2, MCF-7和 HELA(抗癌)	Ayyash等(2018) ^[11]
	KX88177、植物乳杆菌			
	KX881772、植物乳杆菌			
	KX881779(从驼乳中分离得到) 和植物乳杆菌 DSM2468			
驼乳	乳酸乳球菌乳脂亚种	体内	生化指标和组织病理学 (保护肾脏)	Hamed等(2018) ^[42]
驼乳	乳酸乳球菌乳脂亚种	体内	生化指标和组织病理学 (保护心脏)	Hamed等(2018) ^[43]
驼乳αS-酪蛋白	胰蛋白酶和α-糜蛋白酶	体外	脲酶(降低尿素分解)	Addar等(2019) ^[24]
脱脂驼乳	碱性蛋白酶、菠萝蛋白酶和木 瓜蛋白酶	体外	胆固醇酯酶(抗肥胖)	Mudgil等(2019) ^[89]
脱脂驼乳	碱性蛋白酶、木瓜蛋白酶和菠 萝蛋白酶	体外	卵清蛋白变性(抗炎)	Mudgila等(2019) ^[64]

6 结语

随着乳源生物活性肽研究报道的多样化和广泛化，乳源生物活性肽的探索成为了研究热点。其中驼乳凭借着丰富的营养成分和众所周知的健康益处，成为制备生物活性肽的优质来源，备受研究学者们的广泛关注。

本综述着重介绍了通过发酵、酶解和模拟胃肠消化驼乳蛋白释放的生物活性肽的研究，包括抗氧化、降血压、抗菌、降血糖、抗癌和抗炎等活性肽，并对其作用机理和分子机制进行了简单的阐述。驼乳生物活性肽已被证明可以直接或通过体内或体外酶水解对人体生理和代谢产生积极的影响。驼乳蛋白水解后产生的生物活性肽表现出很高的利用价值，它们相互联系，协同作用，共同促进身体健康。其中生物活性肽的氨基酸组成、序列和结构受到底物、蛋白水解酶和发酵菌株的影响，从而直接关系到活性的大小。驼乳生物活性肽基本都是在某一特定条件下水解驼乳蛋白制得，优化驼乳蛋白的水解条件方面仍缺乏研究。为此，以后我们应对酶解和发酵过程中的外在条件进行优化，以期获得活性更高的生物活性肽。此外，应对其毒性、理化性以及消化吸收性进行研究，并证实其在动物体内的活性，为今后将制备的生物活性肽运用到现实生活中奠定坚实的基础。对于在工业规模上水解驼乳蛋白时，还应综合考虑感官质量和经济成本问题，应减少苦味氨基酸的释放，节约成本等。

虽然驼乳生物活性肽在理论研究上表现突出，但由于种种原因未真正的应用到实际产品当中，如保健品和功能食品等。为此，人们需要科学的管理和饲养以提高骆驼的产乳量，开发骆驼相关产品，加大投入力度，提高骆驼产业的发展水平；有关部门应该强化骆驼科研建设，研究骆驼潜在的功能特性和作用机制，提高骆驼的利用价值；国家政府需要出台相关政策，大力推动并扶持骆驼产业，鼓励牧民养殖骆驼，推广骆驼副产品，提高骆驼产品的知名度，扩大骆驼市场。这一举措不仅可以充分利用自然环境资源和平衡生态环境，而且还可以推动边疆地区的经济发展和牧民们的经济收入，具有重大的现实意义和广阔的发展前景。

参考文献:

[1] BARZEGAR A, YOUSEFI R, SHARIFZADEH A, et al. Chaperone activities of bovine and camel β -caseins: Importance of their

- surface hydrophobicity in protection against alcohol dehydrogenase aggregation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2008, 42(4): 392-399. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2008.01.008.
- [2] 陆东林, 刘朋龙, 徐敏, 等. 骆驼的化学成分和营养特点[J]. 新疆畜牧业, 2014(2): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4889.2014.02.004.
- [3] 吉日本图, 王朝霞, 伊丽, 等. 骆驼乳与健康[M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2016: 7-8.
- [4] 伊日贵, 明亮, 伊丽, 等. 中国不同地区双峰驼乳常规营养成分及氨基酸的比较研究[J]. 食品科技, 2018, 43(6): 77-82.
- [5] ALHAIDER A, ABDELGADER A G, TURJOMAN A A, et al. Through the eye of an electrospray needle: mass spectrometric identification of the major peptides and proteins in the milk of the one-humped camel (*Camelus dromedarius*)[J]. Journal of Mass Spectrom, 2013, 48: 779-794. DOI: 10.1002/jms.3213.
- [6] MUDGIL P, KAMAL H, CHEE YUEN G, et al. Characterization and identification of novel antidiabetic and anti-obesity peptides from camel milk protein hydrolysates[J]. Food Chemistry, 2018, 259: 46-54. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.03.082.
- [7] SALAMI M, NIASARI-NASLAJI A, MOOSAVI-MOVAHEDI A A, et al. Recollection: camel milk proteins, bioactive peptides and casein micelles[J]. Journal of Camel Practice and Research, 2017, 24(2): 181-182. DOI: 10.5958/2277-8934.2017.00028.5.
- [8] 张颖. 牛、羊乳酪蛋白源DPP-IV抑制肽的制备、鉴定及抑制机理研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2016: 12-14.
- [9] IZADIA A, KHEDMATB L, MOJTAHEDI S Y, et al. Nutritional and therapeutic perspectives of camel milk and its protein hydrolysates: A review on versatile biofunctional properties[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 60: 103441. DOI: 10.1016/j.jff.2019.103441.
- [10] AYYASH M, AL-DHAHERI A S, AL-MAHADIN S, et al. In vitro investigation of anticancer, antihypertensive, antidiabetic, and antioxidant activities of camel milk fermented with camel milk probiotic: A comparative study with fermented bovine milk[J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(2): 900-911. DOI: 10.3168/jds.2017-13400.
- [11] AYYASH M, AL-NUAIMI A K, AL-MAHADIN S, et al. In vitro investigation of anticancer and ACE-inhibiting activity, α -amylase and α -glucosidase inhibition, and antioxidant activity of camel milk fermented with camel milk probiotic: A comparative study with fermented bovine milk[J]. Food Chemistry, 2018, 239: 588-597. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.06.149.
- [12] JRAD Z, EI HATMI H, ADT I, et al. Effect of digestive enzymes on antimicrobial, radical scavenging and ACE-inhibitory activities of camel colostrum and milk proteins[J]. Dairy Science & Technology, 2014, 94(3): 205-224. DOI: 10.1007/s13594-013-0154-1.
- [13] JAFAR S, KAMAL H, MUDGIL P, et al. Camel whey protein hydrolysates displayed enhanced cholesteryl esterase and lipase inhibitory, anti-hypertensive and anti-haemolytic properties[J]. LWT - Food Science and Technology, 2018, 98: 212-218. DOI: 10.1016/j.lwt.2018.08.024.
- [14] UTTARA B, SINGH A, ZAMBONI P, et al. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options[J]. Current Neuropharmacology, 2009, 7(1): 65-74. DOI: 10.2174/157015909787602823.
- [15] JRAD Z, GIRARDET J M, ADT I, et al. Antioxidant activity of camel milk casein before and after in vitro simulated enzymatic digestion[J]. Mljekarstvo, 2014, 64(4): 287-294. DOI: 10.15567/mljekarstvo.2014.0408.
- [16] SOLEYMANZADEH N, MIRDAMADI S, KIANIRAD M. Antioxidant activity of camel and bovine milk fermented by lactic acid bacteria isolated from traditional fermented camel milk (Chal)[J]. Dairy Science & Technology, 2016, 96(4): 443-457. DOI: 10.1007/s13594-016-0278-1.
- [17] MAQSOOD S, AL-DOWAILA A, MUDGIL P, et al. Comparative characterization of protein and lipid fractions from camel and cow milk, their functionality, antioxidant and antihypertensive properties upon simulated gastro-intestinal digestion[J]. Food Chemistry, 2019, 279: 328-338. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.12.011.
- [18] SALAMI M, MOOSAVI-MOVAHEDI A A, EHSANI M R, et al. Improvement of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Camel and Bovine Whey Proteins by Limited Proteolysis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(6): 3297-3302. DOI: 10.1021/jf9033283.
- [19] MOSLEHISHAD M, EHSANI M R, SALAMI M, et al. The comparative assessment of ACE-inhibitory and antioxidant activities of peptide fractions obtained from fermented camel and bovine milk by *Lactobacillus rhamnosus* PTCC 1637[J]. International Dairy Journal, 2013, 29(2): 82-87. DOI: 10.1016/j.idairyj.2012.10.015.

- [20] HATMI H E, JRAD Z, KHOCHANI T, et al. Identification of bioactive peptides derived from caseins, glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1 (GlyCAM-1), and peptidoglycan recognition protein-1 (PGRP-1) in fermented camel milk[J]. International Dairy Journal, 2016, 56: 159-168. DOI: 10.1016/j.idairyj.2016.01.021.
- [21] SHUIEP E T S, GIAMBRA I J, ZUBEIR I E Y M E, et al. Biochemical and molecular characterization of polymorphisms of α s1-casein in Sudanese camel (*Camelus dromedarius*) milk[J]. International Dairy Journal, 2013, 28(2): 88-93. DOI: 10.1016/j.idairyj.2012.09.002.
- [22] KHALESI M, SALAMI M, MOSLEHISHAD M, et al. Biomolecular content of camel milk: A traditional superfood towards future healthcare industry[J]. Trends in Food Science & Technology, 2017, 62: 49-58. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.02.004.
- [23] HARTMANN R, MEISEL H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2007, 18(2): 163-169. DOI: 10.1016/j.copbio.2007.01.013.
- [24] ADDAR L, BENSOUCI C, SALIHA S A Z, et al. Antioxidant, tyrosinase inhibitory and urease inhibitory activities of camel α S-casein and its hydrolysate fractions[J]. Small Ruminant Research, 2019, 173: 30-35. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2019.01.015.
- [25] IBRAHIM H R, ISONO H, MIYATA T. Potential antioxidant bioactive peptides from camel milk proteins[J]. Animal Nutrition, 2018, 4(3): 37-44. DOI: CNKI:SUN:ANNU.0.2018-03-006.
- [26] SALAMI M, MOOSAVI-MOVAHEDI A A, EHSANI M R, et al. Improvement of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Camel and Bovine Whey Proteins by Limited Proteolysis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(6): 3297-3302. DOI: 10.1021/jf9033283.
- [27] SALAMI M, MOOSAVI-MOVAHEDI A A, MOOSAVI-MOVAHEDI F, et al. Biological activity of camel milk casein following enzymatic digestion[J]. Journal of Dairy Research, 2011, 78(4):471-478. DOI: 10.1017/s0022029911000628.
- [28] 李建美, 潘蕾, 张敏, 等. 益生菌发酵驼乳对慢性肾功能衰竭的治疗作用[J]. 乳业科学与技术, 2011, 34(4): 174-179. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5187.2011.04.006.
- [29] 潘蕾, 李建美, 张敏, 等. 发酵驼乳和发酵牛乳对慢性肾功能衰竭大鼠影响的比较研究[J]. 乳业科学与技术, 2011, 34(3): 101-108. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5187.2011.03.001.
- [30] AL-SALEH A A, METWALLI A A M, ISMAIL E A, et al. Antioxidative activity of camel milk casein hydrolysates[J]. Journal of Camel Practice & Research, 2014, 21(2): 229-237. DOI: 10.5958/2277-8934.2014.00041.1.
- [31] BALAKRISHNAN G, AGRAWAL R. Antioxidant activity and fatty acid profile of fermented milk prepared by *Pediococcus pentosaceus*[J]. Journal of Food Science and Technology, 2014, 51(12): 4138-4142. DOI: 10.1007/s13197-012-0891-9.
- [32] EBAID H, ABDEL-SALAM B, HASSAN I, et al. Camel milk peptide improves wound healing in diabetic rats by orchestrating the redox status and immune response[J]. Lipids in Health and Disease, 2015, 14(1):132. DOI: 10.1186/s12944-015-0136-9.
- [33] HOMAYOUNI-TABRIZI M, SHABESTARIN H, ASOOODEH A, et al. Identification of Two Novel Antioxidant Peptides from Camel Milk Using Digestive Proteases: Impact on Expression Gene of Superoxide Dismutase (SOD) in Hepatocellular Carcinoma Cell Line[J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2016, 22(2): 187-195. DOI: 10.1007/s10989-015-9497-1.
- [34] KUMAR D, CHATLI M K, SINGH R, et al. Antioxidant and antimicrobial activity of camel milk casein hydrolysates and Its fractions[J]. Small Ruminant Research, 2016, 139: 20-25. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2016.05.002.
- [35] KUMAR D, CHATLI M K, SINGH R, et al. Enzymatic hydrolysis of camel milk casein and its antioxidant properties[J]. Dairy Science & Technology, 2016, 96(3): 391-404. DOI: 10.1007/s13594-015-0275-9.
- [36] KUMAR D, CHATLI M K, SINGH R, et al. Enzymatic hydrolysis of camel milk proteins and its antioxidant properties[J]. Journal of Camel Practice and Research, 2016, 23(1): 33-40. DOI: 10.5958/2277-8934.2016.00005.9.
- [37] RAHIMI M, GHAFFARI S M, SALAMI M, et al. ACE- inhibitory and radical scavenging activities of bioactive peptides obtained from camel milk casein hydrolysis with proteinase K[J]. Dairy Science & Technology, 2016, 96(4): 489-499. DOI: 10.1007/s13594-016-0283-4.
- [38] HOMAYOUNI-TABRIZI M, ASOOODEH A, SOLTANI M. Cytotoxic and antioxidant capacity of camel milk peptides: Effects of isolated peptide on superoxide dismutase and catalase gene expression[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2017, 25(3): 567-575. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.10.014.

- [39] ELHAMID A M A, ELBAYOUMI M M. Effect of Heat Treatment and Fermentation on Bioactive Behavior in Yoghurt Made from Camel Milk[J]. American Journal of Food Science and Technology, 2017, 5(3): 109-116. DOI: 10.12691/ajfst-5-3-6.
- [40] AL-SHAMSI K A, MUDGIL P, HASSAN H M, et al. Camel milk protein hydrolysates with improved technofunctional properties and enhanced antioxidant potential in vitro and in food model systems[J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(1): 47-60. DOI: 10.3168/jds.2017-13194.
- [41] TAGLIAZUCCHI D, MARTINI S, SHAMSIA S, et al. Biological activities and peptidomic profile of in vitro-digested cow, camel, goat and sheep milk[J]. International Dairy Journal, 2018, 81: 19-27. DOI: 10.1016/j.idairyj.2018.01.014.
- [42] HAMED H, GARGOURI M, BOULILA S, et al. Fermented camel milk prevents carbon tetrachloride induced acute injury in kidney of mice[J]. Journal of Dairy Research, 2018, 85(2):251. DOI: 10.1017/S0022029918000250.
- [43] HAMED H, CHAARI F, GHANNOUDI Z, et al. Beneficial effects of fermented camel milk by, lactococcus lactis subsp cremoris, on cardiotoxicity induced by carbon tetrachloride in mice[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 97: 107-114. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.057.
- [44] SINGH S, BAIS B, SINGH R, et al. Determination of the bio active potential (antioxidant activity) of camel milk during fermentation process[J]. Journal of Camel Practice and Research, 2018, 25(1): 131-134. DOI: 10.5958/2277-8934.2018.00018.8.
- [45] UGWU C P, ABARSHI M M, MADA S B, et al. Camel and Horse Milk Casein Hydrolysates Exhibit Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory and Antioxidative Effects In Vitro and In Silico[J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2019. DOI: 10.1007/s10989-018-09802-2. <https://doi.org/10.1007/s10989-018-09802-2>
- [46] WALI A, YANHUA G, ISHIMOV U, et al. Isolation and Identification of Three Novel Antioxidant Peptides from the Bactrian Camel Milk Hydrolysates[J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2019. DOI: 10.1007/s10989-019-09871-x. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09871-x>
- [47] 王瑞雪, 吉日本图, 伊丽. 响应面法优化驼乳清蛋白酶解制备抑菌肽工艺参数[J]. 中国酿造, 2019, 38(2): 73-79. DOI: CNKI:SUN:ZNGZ.0.2019-02-016.
- [48] SOLEYMANZADEH N, MIRDAMADI S, MIRZAEI M, et al. Novel β -casein derived antioxidant and ACE-inhibitory active peptide from camel milk fermented by Leuconostoc lactis PTCC1899: Identification and molecular docking[J]. International Dairy Journal, 2019, 97: 201-208. DOI: 10.1016/j.idairyj.2019.05.012.
- [49] SHUANG Q, HARUTOSHI T, TAKU M. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in skim milk fermented with Lactobacillus helveticus 130B4 from camel milk in Inner Mongolia, China[J]. Journal of the Science of Food & Agriculture, 2008, 88(15):2688-2692. DOI: 10.1002/jsfa.3394.
- [50] ALHAJ O A, METWALLI A A, ISMAIL E A, et al. Angiotensin converting enzyme-inhibitory activity and antimicrobial effect of fermented camel milk (*Camelus dromedarius*)[J]. International Journal of Dairy Technology, 2018, 71(1): 27-35. DOI: 10.1111/1471-0307.12383.
- [51] DA COSTA E L, DA ROCHA GONTIJO J A, NETTO F M. Effect of heat and enzymatic treatment on the antihypertensive activity of whey protein hydrolysates[J]. International Dairy Journal, 2007, 17(6): 632-640. DOI: 10.1016/j.idairyj.2006.09.003.
- [52] ADJONU R, DORAN G, TORLEY P, et al. Screening of whey protein isolate hydrolysates for their dual functionality: Influence of heat pre-treatment and enzyme specificity[J]. Food Chemistry, 2013, 136(3-4): 1435-1443. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.09.053.
- [53] DRYAKOVA A, PIHLANTO A, MARNILA P, et al. Antioxidant properties of whey protein hydrolysates as measured by three methods[J]. European Food Research and Technology, 2010, 230(6): 865-874. DOI: 10.1007/s00217-010-1231-9.
- [54] LI G, LE G, SHI Y, et al. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects[J]. Nutrition Research, 2004, 24(7): 469-486. DOI: 10.1016/s0271-5317(04)00058-2.
- [55] GIRGIH A T, HE R, ALUKO R E. Kinetics and Molecular Docking Studies of the Inhibitions of Angiotensin Converting Enzyme and Renin Activities by Hemp Seed (*Cannabis sativa L.*) Peptides[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(18): 4135-4144. DOI: 10.1021/jf5002606.
- [56] FERREIRA I M P L V O, PINHO O, MOTA M V, et al. Preparation of ingredients containing an ACE-inhibitory peptide by tryptic hydrolysis of whey protein concentrates[J]. International Dairy Journal, 2007, 17(5): 481-487. DOI: 10.1016/j.idairyj.2006.06.023.

- [57] SOLANKI D, HATI S. Considering the potential of *Lactobacillus rhamnosus* for producing Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) inhibitory peptides in fermented camel milk (Indian breed)[J]. *Food Bioscience*, 2018, 23: 16-22. DOI: 10.1016/j.fbio.2018.03.004.
- [58] PASTAR I, TONIC I, GOLIC N, et al. Identification and Genetic Characterization of a Novel Proteinase, PrtR, from the Human Isolate *Lactobacillus rhamnosus* BGT10[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, 69(10) :5802-5811. DOI: 10.1128/AEM.69.10.5802-5811.2003.
- [59] SAVIJOKI K, INGMER H, VARMANEN P. Proteolytic systems of lactic acid bacteria[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2006, 71(4): 394-406. DOI: 10.1007/s00253-006-0427-1.
- [60] SOLANKI D, HATI S, SAKURE A. In Silico and In vitro Analysis of Novel Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) inhibitory Bioactive Peptides Derived from Fermented Camel Milk (*Camelus dromedarius*)[J]. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2017, 23(4): 441-459. DOI: 10.1007/s10989-017-9577-5.
- [61] YAHYA M A, ALHAJ O A, ALKHALIFA A S. Antihypertensive Effect of Fermented Skim Camel (*Camelus dromedarius*) Milk on Spontaneously Hypertensive Rats[J]. *Nutrición Hospitalaria*, 2017, 34(2): 416-421. DOI: 10.20960/nh.1163.
- [62] TAGLIAZUCCHI D, SHAMSIA S, CONTE A. Release of angiotensin converting enzyme-inhibitory peptides during in vitro gastro-intestinal digestion of camel milk[J]. *International Dairy Journal*, 2016, 56: 119-128. DOI: 10.1016/j.idairyj.2016.01.009.
- [63] ALHAJ O A. Identification of potential ACE-inhibitory peptides from dromedary fermented camel milk[J]. *CyTA - Journal of Food*, 2017, 15(2): 191-195. DOI: 10.1080/19476337.2016.1236353.
- [64] MUDGILA P, BABYB B, NGOH Y Y, et al. Molecular binding mechanism and identification of novel anti-hypertensive and anti-inflammatory bioactive peptides from camel milk protein hydrolysates[J]. *LWT - Food Science and Technology*, 2019, 112: 108193. DOI: 10.1016/j.lwt.2019.05.091.
- [65] SHAMSIA S M. Nutritional and therapeutic properties of camel and human milks[J]. *International Journal of Genetics and Molecular Biology*, 2007, 1(2): 52-58. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- [66] TAVAKOLIZADEH R, IZADI A, SEIRAFI G, et al. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran[J]. *European Journal of Translational Myology*, 2018, 28(3): 7618. DOI: 10.4081/ejtm.2018.7618.
- [67] EL-AGAMY E I, NAWAR M, SHAMSIA S M, et al. Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children?[J]. *Small Ruminant Research*, 2009, 82(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2008.12.016.
- [68] BENKERROUM N, MEKKAOUI M, BENNANI N, et al. Antimicrobial activity of camel's milk against pathogenic strains of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*[J]. *International Journal of Dairy Technology*, 2004, 57(1): 39-43. DOI: 10.1111/j.1471-0307.2004.00127.x.
- [69] CONESA C, SANCHEZ L, ROTA C, et al. Isolation of lactoferrin from milk of different species: Calorimetric and antimicrobial studies[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part B: Biochemical and Molecular Biology*, 2008, 150(1): 131-139.
- [70] JRAD Z, EL HATMI H, ADT I, et al. Antimicrobial activity of camel milk casein and its hydrolysates[J]. *Acta Alimentaria*, 2015, 44 (4): pp. 609-616. DOI: 10.1556/066.2015.44.0034.
- [71] MUHIALDIN B J, ALGOORY H L. Identification of low molecular weight antimicrobial peptides from Iraqi camel milk fermented with, *Lactobacillus plantarum*[J]. *PharmaNutrition*, 2018, 6: 69-73. DOI: 10.1016/j.phanu.2018.02.002.
- [72] GHARIBZAHEDI S M T, MOHAMMADNABI S. Characterizing the novel surfactant-stabilized nanoemulsions of stinging nettle essential oil: Thermal behaviour, storage stability, antimicrobial activity and bioaccessibility[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2016, 224: 1332-1340. DOI: 10.1016/j.molliq.2016.10.120.
- [73] SILVA S V, MALCATA F X. Caseins as source of bioactive peptides[J]. *International Dairy Journal*, 2005, 15(1): 1-15. DOI: 10.1016/j.idairyj.2004.04.009.
- [74] YOUNT N Y, YEAMAN M R. Peptide antimicrobials: cell wall as a bacterial target[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2013, 1277(1): 127-138. DOI: 10.1111/nyas.12005.
- [75] GOBBETTI M, MINERVINI F, RIZZELLO C G. Angiotensin I-converting-enzyme-inhibitory and antimicrobial bioactive peptides[J]. *International Journal of Dairy Technology*, 2004, 57(2-3): 173-188. DOI: 10.1111/j.1471-0307.2004.00139.x.

- [76] JENSSSEN H, HAMILL P, HANCOCK R E W. Peptide Antimicrobial Agents[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2006, 19(3): 491-511. DOI: 10.1128/CMR.00056-05.
- [77] LAFTA H, JARALLAH E M, DARWASH A. Antibacterial activity of fermented camel milk using two lactic acid bacteria[J]. Journal of Babylon University, 2014, 22: 2377-2382.
- [78] ABDEL-HAMID M, GODA H A, DE GOBBA C, et al. Antibacterial activity of papain hydrolysed camel whey and its fractions[J]. International Dairy Journal, 2016, 61: 91-98. DOI: 10.1016/j.idairyj.2016.04.004.
- [79] ALMI-SEBBANE A D, ADT I, DEGRAEVE P, et al. Casesidin-like anti-bacterial peptides in peptic hydrolysate of camel milk β -casein[J]. International Dairy Journal, 2018, 86: 49-56. DOI: 10.1016/j.idairyj.2018.06.016.
- [80] 王瑞雪, 方舒, 伊丽, 等. 驼乳和牛乳清蛋白抑菌肽的分理纯化及抑菌活性的比较[J]. 食品工业科技, 2019, 40(18): 107-113.
- [81] 杨志寨. 糖尿病治疗现状[J]. 中外医疗, 2011, 9(2): 183-184. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2011.27.151.
- [82] XIE J T, MCENDALE S, YUAN C S. Ginseng and Diabetes[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2005, 33(3): 397-404. DOI: 10.1142/S0192415X05003004.
- [83] NONGONIERMA A B, PAOLELLA S, MUDGIL P, et al. Identification of novel dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides in camel milk protein hydrolysates[J]. Food Chemistry, 2017, 244: 340-348. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.10.033.
- [84] DONKOR O N, STOJANOVSKA L, GINN P, et al. Germinated grains—Sources of bioactive compounds[J]. Food Chemistry, 2012, 135(3): 950-959. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.05.058.
- [85] NONGONIERMA A B, PAOLELLA S, MUDGIL P, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory properties of camel milk protein hydrolysates generated with trypsin[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 34: 49-58. DOI: 10.1016/j.jff.2017.04.016.
- [86] 苏娜, 伊丽, 吉日木图. 鼠李糖乳杆菌GG发酵驼乳与牛乳的发酵特性和降糖活性比较[J]. 食品工业科技, 2019. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1759.TS.20190731.1530.024.html>
- [87] PICOT L, BORDENAVE S, DIAELOT S, et al. Antiproliferative activity of fish protein hydrolysates on human breast cancer cell lines[J]. Process Biochemistry, 2006, 41(5): 1217-1222. DOI: 10.1016/j.procbio.2005.11.024.
- [88] PESSIONE E, CIRRINCIONE S. Bioactive molecules released in food by lactic acid bacteria: Encrypted peptides and biogenic amines[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7(876): 1-19. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00876.
- [89] MUDGIL P, BABY B, NGOH Y Y, et al. Identification and molecular docking study of novel cholesterol esterase inhibitory peptides from camel milk proteins[J]. Journal of dairy science, 2019. DOI: 10.3168/jds.2019-16520. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16520>.