



秦于思,程明,韦海涛,等.高 F 值寡肽的功能特性研究进展[J].轻工学报,2021,36(3):28-35.

QIN Y S, CHENG M, WEI H T, et al. Research progress in functional characteristics of high Fisher ratio oligopeptides[J]. Journal of Light Industry, 2021, 36(3): 28-35. DOI:10.12187/2021.03.004

中图分类号:TS201.1 文献标识码:A 文章编号:2096-1553(2021)03-0028-08

高 F 值寡肽的功能特性研究进展

Research progress in functional characteristics of high Fisher ratio oligopeptides

秦于思¹,程明²,韦海涛³,高兴明³,范小雪¹,王存芳¹
QIN Yusi¹,CHENG Ming²,WEI Haitao³,GAO Xingming³,FAN Xiaoxue¹,
WANG Cunfang¹

1. 齐鲁工业大学(山东省科学院)食品科学与工程学院,山东 济南 250300;

2. 青岛市畜牧兽医研究所,山东 青岛 266100;

3. 山东熊猫乳品有限公司,山东 济南 251400

1. College of Food Science and Engineering, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Ji'nan 250300, China;

2. Qingdao Research Institute of Husbandry and Veterinary, Qingdao 266100, China;

3. Shandong Panda Dairy Co., Ltd., Ji'nan 251400, China

摘要:高 F 值寡肽因其独特的氨基酸组成而具有多种生理活性,通过对其功能特性及活性机理相关文献进行梳理,指出:高 F 值寡肽具有良好的抗疲劳和解醉酒功能特性,可作为生物活性肽应用于抗疲劳饮料、醒酒汤等功能性产品的开发;高 F 值寡肽在辅助治疗肝病、促进肝病者体内 F 值回到正常范围等方面具有重要作用,但对肝病的影响机制尚不明确,需进一步的研究验证;高 F 值寡肽可调节体内苯丙氨酸代谢,开发高 F 值寡肽的医药食品将成为苯丙酮尿症(PKU)食疗的发展方向之一.未来可就高 F 值寡肽在医用食品中的消化特性和适用性、益生功能特性、加工过程中与其他食品组分的相互作用及对食品品质特性的影响等方面开展深入研究,以进一步拓展高 F 值寡肽在医用食品行业中的应用.

关键词:

高 F 值寡肽;功能特性;活性机理

Key words:

high Fisher ratio oligopeptides; functional characteristics; activity mechanism

收稿日期:2020-07-03

基金项目:山东省重点研发计划项目(2019YYSP025);山东省自然科学基金项目(ZR2020MC210);山东省农业重大应用技术创新项目(SD2019ZZ006);国家级大学生创新创业训练计划项目(201910431002)

作者简介:秦于思(1996—),女,山东省日照市人,齐鲁工业大学硕士研究生,主要研究方向为乳品科学.

通信作者:王存芳(1977—),女,山东省聊城市人,齐鲁工业大学教授,博士,主要研究方向为食品营养与乳品科学.

Abstract: High Fisher ratio oligopeptides had a variety of physiological activities due to their unique amino acid composition. This article reviewed the related literature on functional properties and active mechanism of high Fisher ratio oligopeptides due to the unique amino acid composition. It pointed out that high Fisher ratio oligopeptides have good anti-fatigue and alcohol relieving functions, and it could be used as biologically active peptides in the development and application of anti-fatigue beverages, alcohol relieving soups and other functional products; high Fisher ratio oligopeptides could assist in the treatment of liver disease and promote the return of the Fisher ratio of the normal range, but the mechanism of the effect on liver disease is still unclear and need further research and verification; high Fisher ratio oligopeptides could regulate the metabolism of phenylalanine in the body, high Fisher ratio oligopeptides medicine and food would become one of the development directions of phenylketonuria (PKU) diet therapy. In the future, in-depth research could be carried out on the digestive properties and applicability of high Fisher ratio oligopeptides in medical foods, probiotic functional properties, interaction with other food components during processing, and the impact on food quality characteristics, to further promote application of high Fisher ratio oligopeptides in medical food industry.

0 引言

高 F 值寡肽是指支链氨基酸 (BCAA, 包括亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile) 和缬氨酸 (Val)) 与芳香族氨基酸 (AAA, 包括酪氨酸 (Tyr)、苯丙氨酸 (Phe) 和色氨酸 (Trp)) 物质的量比值 F 大于 20, 且由 2 ~ 9 个氨基酸组成的蛋白质前体物或水解物。高 F 值寡肽因其独特的氨基酸组成而具有多种生理活性, 可用于缓解或治疗肝病、抗疲劳、治疗苯丙酮尿症 (PKU) 等^[1], 越来越受到医用食品界的关注。国外对高 F 值寡肽的研究起步较早, 主要集中于蛋白酶解物的制备, 以提高酶解物的寡肽含量, 降低大规模生产的成本, 但制备原料较国内单一, 主要为玉米蛋白和酪蛋白^[2-5]; 国内对高 F 值寡肽的研究涉及不同来源的蛋白质, 如水产品加工中的下脚料^[6-8]、蛋清、玉米^[9-11] 等。制备高 F 值寡肽的酶解方法包括单酶分步水解和多酶复合水解, 其中, 单酶分步水解能最大限度地将蛋白质切成肽段或氨基酸, 进一步提高蛋白质酶解的水解度, 其水解产物的相对分子质量也更小^[12]; 而多酶复合水解可在一定程度上加快反应速率, 提高水解产物质量, 改善水解产物性能, 并可在一定程度上降低寡肽的致敏性^[13-14]。近年来, 有关高 F 值寡肽功能特性的

研究已从肝病等的辅助临床治疗延伸到抗疲劳、解醉酒等, 并不断探索新的应用方向^[15], 因此受到食品界尤其是特殊医学用途配方食品界的青睐。本文拟对高 F 值寡肽的抗疲劳、解醉酒、保肝护肝、调节体内苯丙氨酸代谢等功能特性研究进展进行综述, 着重介绍其在人体发挥生理活性的机理, 以期研究高 F 值寡肽对人体的适用性及其在医用食品行业中的应用发展提供科学依据和理论参考。

1 抗疲劳及其活性机理

运动性疲劳产生的过程是一种涉及中枢和外周因素的复杂机制, 其中, 5-羟色胺 (5-HT) 被认为是引起中枢疲劳的神经递质之一^[16]。运动时, 大脑中 5-HT 浓度的增加会引起中枢疲劳, 进而导致昏昏欲睡、疲劳感及中枢动力的丧失^[17]。游离 Trp 可以穿过血脑屏障并转化为 5-HT, 而血浆中游离 Trp 的跨血脑屏障转运是大脑中 5-HT 合成的限速步骤 (如图 1a))^[18-19]。但这种转运受到部分 Trp 和其他大分子中性氨基酸 (包括 BCAA) 的影响: 这些氨基酸在血脑屏障上共享一个转运体, 若血浆中游离 Trp 与 BCAA 的浓度比降低, 游离 Trp 进入大脑突触前神经元的转运会减少, 这降低了突触前神经元中 5-HT 的浓度, 减少了刺激, 从而减轻了疲

劳的程度(如图 1b))^[18-19]. 口服 BCAA 可以提高血液中 BCAA 的浓度, 达到延缓疲劳的目的^[18,20-21]. 高 *F* 值寡肽中高 BCAA 低 Trp 的氨基酸组成使其适应 Trp - 5-HT - 中枢疲劳假说, 且 BCAA 中的 Leu 能开启肌肉蛋白合成所需的翻译机制^[22], 因此, 高 *F* 值寡肽可成为良好的抗疲劳生物活性肽.

作为抗疲劳肽的一种, 高 *F* 值寡肽具有良好的抗疲劳功能特性^[23]. 张铁华等^[24] 研究发现, 玉米高 *F* 值寡肽可调节体内代谢并具有抗疲劳作用, 可将高 *F* 值寡肽应用于抗疲劳饮料的开发. 李润国等^[25] 利用酶解压榨花生油产生的花生油粕高 *F* 值寡肽对实验小鼠进行灌胃, 并进行转棒、血清尿素氮、肝糖原、肌糖原测定等抗疲劳实验, 发现由花生油粕酶解得到的高 *F* 值寡肽能在一定程度上提高肌糖原和肝糖原的含量, 并证明了高 *F* 值寡肽可以起到抗疲劳的作用. 陶静等^[6] 研究发现, 酶解后的带鱼高 *F* 值寡肽具有抗疲劳作用, 该高 *F* 值寡肽可以延长实验小鼠的游泳时间, 提高肝糖原和肌糖原的含量, 降低尿素和血乳酸的浓度.

综上所述, 高 *F* 值寡肽中的氨基酸能够满足人体需求, 同时具有良好的抗疲劳功能特性, 可将其作为抗疲劳生物活性肽应用于抗疲劳饮料等的开发. 但高 *F* 值寡肽加入产品中的适口性及其是否会对产品其他成分产生影响还需进一步研究.

2 解醉酒及其活性机理

当血液中高浓度的乙醇进入大脑后, 大脑会在短时间内产生兴奋, 随后进入抑制状态, 中枢的兴奋失控, 进而引发一系列认知、运动等病理变化^[26]. 乙醇主要在肝脏中进行氧化, 其进入人体后的代谢途径较复杂, 氧化及排泄过程较缓慢. 乙醇脱氢酶(ADH) 首先将乙醇转化为乙醛, 再经乙醛脱氢酶(ALDH) 转化为乙酸, 经三羧酸循环后, 最终被氧化为 CO₂ 和 H₂O. 因此, 增强 ADH 和 ALDH 的活性, 是解醉酒制品的主要药理依据^[26-27]. ADH 和 ALDH 以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺) 为辅酶, 郑明洋^[28] 研究发现, 高 *F* 值寡肽可以提高产生辅酶 NAD⁺ 的丙氨酸(Ala) 和 Leu 的含量, 从而加速乙醇在体内的代谢, 降低血液中乙醇的浓度, 促进解醉酒. 另外, 高 *F* 值寡肽的相对分子质量小于 1000 Da, 且易穿过细胞膜而发挥生理活性, 这可能也是其具有解醉酒作用的原因之一^[29].

陶静等^[6] 采用双酶分步法水解带鱼得到高 *F* 值寡肽, 并用其做抗醉酒和解醉酒实验, 发现该高 *F* 值寡肽的使用剂量越高, 小鼠的醉酒率越低, 翻正反射消失的时间越长; 高剂量组小鼠的死亡率为 0, 解醉酒时间最短. 黄程等^[30] 使用鳀鱼高 *F* 值寡肽对小鼠进行的抗醉酒、解醉酒实验也得出了相同的实验结果. 蒋竹青^[31] 研究发现, 玉米高 *F* 值寡肽可降低血清中谷丙转氨

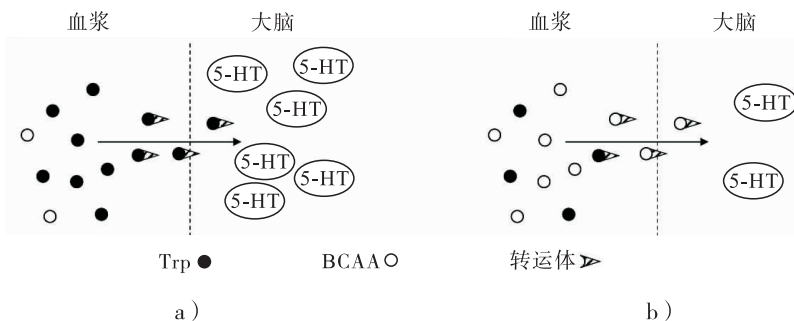


图 1 中枢疲劳机制及 BCAA 影响中枢疲劳的示意图^[18-19]

Fig. 1 Central fatigue mechanism and BCAA's influence on central fatigue^[18-19]

酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)的酶活力,其能保护急性酒精中毒的肝脏。

综上所述,高 F 值寡肽具有明显的抗醉酒、解醉酒的功能特性,并且随着使用剂量的增加,抗醉酒、解醉酒效果均有明显的提升. 可由此开发高 F 值寡肽的功能性食品(如醒酒汤等),弥补当前市场上此类产品的空缺。

3 保肝护肝及其活性机理

肝脏是人体中以代谢为主要功能的器官. 在晚期慢性肝病患者中, F 值较低,K. Tajiri^[32] 研究发现,低 F 值与肝性脑病(HE)有关. BCAA 的减少和 AAA 的增加,都发生在从慢性肝炎到肝硬化的过程中,且氨基酸的不平衡随肝病的发展变得更加明显^[33-34]. 由于氨基酸在骨骼肌和大脑中会被转化为谷氨酰胺,因此肝硬化门体分流和营养不良的患者对 BCAA 的需求增加,而过度代谢的肝硬化患者如果口服摄入量不适宜,则会加剧 BCAA 的消耗^[35]. 低 F 值作为肝病发展的一个标志,纠正这一比值对晚期肝病患者的 HE 具有潜在治疗意义^[32]. BCAA 在肝外组织中代谢,骨骼肌是 BCAA 分解代谢的主要部位,脂肪组织中也会分解代谢 BCAA,因此 BCAA 不会对肝脏产生代谢负担^[36]. 研究发现,在患病早期给予 BCAA 制剂的肝病患者,相比给予普通营养制剂的肝病患者,其肝功能恢复时间较短,说明 BCAA 可以促进肝功能的恢复^[37]. 肝硬化过程中 BCAA 水平会迅速下降,因此补充 BCAA 也是目前肝硬化患者的一种治疗方法^[38-39]. 高 F 值寡肽属于一种高支链氨基酸的混合液,其诸多功能来源于高含量的 BCAA,而 BCAA 可以通过改善胰岛素抵抗抑制肝癌的发生. 在肝硬化患者的治疗中,BCAA 增加了肝相关淋巴细胞的数量,恢复了中性粒细胞的吞噬功能和淋巴细胞的自然杀伤活性^[40]. 因此,高 F 值寡肽在辅助治疗肝病、

促进肝病患者体内 F 值回到正常范围等方面具有重要作用。

有研究认为,BCAA 能通过抑制内脂素诱导的肝癌细胞增长阻止肝癌细胞增殖,而内脂素对肝癌细胞增殖具有促进作用,其能激活某些信号通路,诱导肝癌细胞增殖^[41]. N. Soranobu 等^[41] 研究发现,BCAA 在不影响正常肝细胞的情况下,可显著抑制由于内脏脂肪酸刺激而引起的肝癌细胞增殖,另外,BCAA 本身也可能具有抑制肝癌细胞生长的特性. J. Lou 等^[42] 研究发现,糖原合成酶激酶-3(GSK-3 β)的磷酸化在肿瘤细胞存活、凋亡和细胞周期进展中具有关键作用. D. Christèle 等^[43] 研究发现,GSK-3 β 蛋白在 HepG2 细胞 G0/G1 期诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞,其磷酸化与肝癌的发生密切相关,BCAA 可能通过抑制 GSK-3 β 蛋白的磷酸化而抑制内脂素诱导的肝癌细胞增殖. K. Suzuki 等^[44] 研究发现,在大鼠饲料中添加 BCAA 可以增加肝内淋巴细胞数量,刺激自然杀伤细胞(NK 细胞)活性,且肝内淋巴细胞数量与血浆和肝脏中 Val 浓度呈正相关. E. Kakazu 等^[45-46] 研究发现,Val 可抑制肝癌的发生,其能通过恢复免疫系统活性而对由慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染的肝硬化患者具有治疗潜力. I. Nakamura 等^[47] 研究发现,肝硬化患者服用 BCAA 可增加肝淋巴细胞数量,恢复中性粒细胞的吞噬活性和淋巴细胞的自然杀伤活性. 以上数据表明,BCAA 与多种免疫细胞的成熟和功能密切相关. 口服 BCAA 是治疗肝硬化患者的首选方法,通过服用 BCAA 和限制 AAA 的高 F 值寡肽医用食品来校正 F 值,有助于改善此类患者的 HE 和负氮平衡^[34].

亦有研究证实,BCAA 对肝癌细胞生长的抑制作用是通过拮抗胰岛素的抗凋亡作用而增强细胞凋亡,且通过维持氮平衡和改善预后和生存率来降低肿瘤的发病率^[48]. 总地来说,高

F 值寡肽对肝病的影响机制尚不明确,理论上应与 BCAA 对于辅助肝病治疗的机制一致,但还需进一步的研究验证。

4 调节体内苯丙氨酸代谢及其活性机理

PKU 是一种染色体隐性遗传病,是因先天性氨基酸代谢错误引起的最普遍的代谢紊乱^[49]。正常人体内, Phe 通过苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 转化为 Tyr, 再通过参与合成肾上腺素、甲状腺素等途径完成代谢^[50]。对于 PKU 患者, 由于其肝脏内 PAH 缺陷导致 Phe 不能被转化为 Tyr, 进而造成 Phe 在体内的异常蓄积^[51]。在中枢神经中堆积的 Phe 代谢产物会对大脑产生毒性作用, 导致患者产生神经系统症状^[50]。费舍尔等提出的假神经介质学认为, BCAA 和 AAA 经由同一载体运送进入血脑屏障, 彼此间是竞争的关系^[51]。Phe 与 BCAA 均由 L 型氨基酸转运子转运进入血脑屏障^[52], 高 Phe 水平会使 BCAA 的运输产生竞争性抑制^[53]。

饮食治疗仍然是 PKU 治疗的重要方法, PKU 治疗中的蛋白质需求包括通过减少天然蛋白质摄入量来限制必需氨基酸 Phe 的摄入, 同时补充除 Phe 以外的氨基酸以满足人体对蛋白质的需求^[54]。PKU 患者的饮食控制应非常严格, 但 Phe 是人体内不能合成的一种必需氨基酸, 要靠食物补给, 因此需要设计一种低 Phe 饮食, 使之在满足生理需求的前提下又不会摄取过多^[51-52, 55]。而通过饮食增加大分子中性氨基酸 (包括 BCAA) 的浓度, 也成为治疗 PKU 的一种方法^[56]。

总之, 高 F 值寡肽既具有低 Phe 含量的优势, 又可保证 Phe 以外其他氨基酸的摄入。近年来, 一种新型的低 Phe 乳清蛋白替代品——糖蛋白 (GMP) 被开发出来, 其来源于乳清 (天然低 Phe), 并补充了 Phe 以外的其他必需氨基

酸^[54], 为使用乳清蛋白作为原料制备高 F 值寡肽提供了新的思路。因此, 开发高 F 值寡肽的医药食品也将成为今后 PKU 食疗的发展方向之一。

5 结论与展望

本文对高 F 值寡肽的抗疲劳、解醉酒、保肝护肝、调节体内苯丙氨酸代谢等功能特性及其活性机理进行了综述, 指出由食源性蛋白制备的高 F 值寡肽作为一种安全性高、具有多种生理活性的功能性成分, 具有良好的抗疲劳和解醉酒功能特性, 可将其作为生物活性肽应用于抗疲劳饮料、醒酒汤等功能性食品的开发中; 高 F 值寡肽在辅助治疗肝病、促进肝病者体内 F 值回到正常范围等方面具有重要作用, 但对肝病的影响机制尚不明确, 仍需进一步的研究验证; 高 F 值寡肽既具有低 Phe 含量的优势, 又可保证 Phe 以外其他氨基酸的摄入, 开发高 F 值寡肽的医药食品将成为 PKU 食疗的发展方向之一。但在将高 F 值寡肽作为活性物质进行医用食品或保健食品的开发应用中, 是否会改变加工产品的理化特性, 当前的研究尚未提及; 作为添加到食品或医用食品中的物质, 其安全性也是至关重要的因素。因此, 未来需对以下几个方面进行深入研究: 对高 F 值寡肽进行体内、体外及毒理学实验, 验证其在医药食品中的消化特性和适用性, 开发以高 F 值寡肽为核心功能成分的系列特殊医学用途配方食品; 对高 F 值寡肽的其他生物活性 (如益生功能) 进行深入研究, 包括高 F 值寡肽对肠道菌群结构和吸收状况的调节作用, 寻找其发挥益生作用的关键因子, 并解释其益生作用机制, 同时探讨其作为促生长因子在发酵制品中的应用; 分析加工过程中高 F 值寡肽与其他食品组分的相互作用及其对食品品质特性 (吸湿性、吸油性、乳化性、起泡性、还原力等) 的影响, 探讨高 F 值寡

肽对产品品质及储藏特性的影响机制. 综上,对高 *F* 值寡肽进行深入研究和开发应用,不仅对于蛋白质资源的高值化加工和利用具有重要意义,也会在功能性食品和特殊医学用途配方食品中具有广阔的应用前景.

参考文献:

- [1] LI T, TIAN Y, SUN F, et al. Preparation of high Fischer's ratio corn oligopeptides using directed enzymatic hydrolysis combined with adsorption of aromatic amino acids for efficient liver injury repair[J]. *Process Biochemistry*, 2019, 84:60.
- [2] TANIMOTO S, TANABE S, WATANABE M, et al. Enzymatic modification of zein to produce a non-bitter peptide fraction with a very high Fischer ratio for patients with hepatic encephalopathy (food & nutrition)[J]. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1991, 55(4):1119.
- [3] ADACHI S, YAMANAKA T, HAYASHI S, et al. Preparation of peptide mixture with high Fischer ratio from protein hydrolysate by adsorption on activated carbon [J]. *Bioseparation*, 1992, 3(4):227.
- [4] PEDROCHE J, YUST M M, LQARI H, et al. Production and characterization of casein hydrolysates with a high amino acid Fischer's ratio using immobilized proteases [J]. *International Dairy Journal*, 2004, 14(6):527.
- [5] PEDROCHE J, YUST M D M, LQARI H, et al. Production of brassica carinata protein hydrolysates with a high Fischer's ratio using immobilized proteases [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 54(20):7621.
- [6] 陶静, 丁冬各, 陈荫, 等. 带鱼高 *F* 值寡肽的制备工艺及活性[J]. *水产学报*, 2018, 42(10):1648.
- [7] 祁文翰. 鲑鱼高 *F* 值寡肽制备优化及工厂设计[D]. 舟山:浙江海洋大学, 2017.
- [8] ZHENG H N, ZHANG C H, CAO W H, et al. Preparation and characterisation of the pearl oyster (*Pinctada martensii*) meat protein hydrolysates with a high Fischer ratio[J]. *International Journal of Food Science and Technology*, 2009, 44(6):1183.
- [9] 杨华青, 侯威, 赵磊, 等. 玉米黄粉二步酶解制备高 *F* 值寡肽的工艺优化[J]. *食品科学技术学报*, 2019, 37(6):100.
- [10] 蒋竹青, 李萍, 张明振, 等. 玉米高 *F* 值寡肽的分离纯化及抗氧化活性研究[J]. *食品与药品*, 2014, 16(6):397.
- [11] 金英姿, 王大为. 玉米高 *F* 值寡肽的制备研究[J]. *食品研究与开发*, 2014, 35(11):80.
- [12] 杨秀芝, 王艳, 杨安树, 等. 双酶水解对豆芽蛋白潜在致敏性和理化性质的影响[J]. *南昌大学学报(理科版)*, 2018, 42(6):563.
- [13] 秦于思, 程明, 陈平华, 等. 基于乳源性蛋白制备高 *F* 值寡肽的研究进展[J]. *乳业科学与技术*, 2020, 43(6):31.
- [14] 玄依凡, 王荣春. 乳清蛋白水解方法的比较研究[J]. *食品工业*, 2017, 38(3):239.
- [15] 韦荣编, 黄程, 罗红宇, 等. 食物源蛋白高 *F* 值寡肽的制备及应用研究进展[J]. *食品科学*, 2014, 35(15):289.
- [16] LIN Y T, CHIU M S, CHANG C K. Branched-chain amino acids and arginine improve physical but not skill performance in two consecutive days of exercise[J]. *Science & Sports*, 2017, 32(6).
- [17] CHEN I F, WU H J, CHEN C Y, et al. Branched-chain amino acids, arginine, citrulline alleviate central fatigue after 3 simulated matches in taekwondo athletes: a randomized controlled trial [J]. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2016, 13(1):28.
- [18] TOMASZ M, JAN D, WOJCIECH H, et al. Effects of supplementation with branched chain

- amino acids and ornithine aspartate on plasma ammonia and central fatigue during exercise in healthy men[J]. *Folia Neuropathologica*, 2015, 53(4):377.
- [19] FERNSTROM J D. Branched-chain amino acids and brain function[J]. *The Journal of Nutrition*, 2005, 135(6):1539S.
- [20] NEWSHOLME E A, BLOMSTRAND E. Branched-chain amino acids and central fatigue[J]. *Journal of Nutrition*, 2006, 136(1):274S.
- [21] MEEUSEN R, WATSON P. Amino acids and the brain: do they play a role in "central fatigue"? [J]. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2007, 17(S1):S37.
- [22] CHEN Y M, LIN C L, WEI L, et al. Sake protein supplementation affects exercise performance and biochemical profiles in power-exercise-trained mice[J]. *Nutrients*, 2016, 8(2):106.
- [23] 陈星星, 胡晓, 李来好, 等. 抗疲劳肽的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2015, 36(4):365.
- [24] 张铁华, 殷涌光, 刘静波, 等. 高 F 值寡肽抗疲劳作用的研究及其饮料的开发[J]. *食品科学*, 2007(5):308.
- [25] 李润国, 庞文录. 酶解法制备花生粕高 F 值寡肽混合物及其缓解疲劳作用的研究[J]. *粮油食品科技*, 2015, 23(1):43.
- [26] 丁运文, 汤兴俊, 陈心馨, 等. 解酒护肝饮解酒及对急慢性酒精性肝损伤的保护作用[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(5):2276.
- [27] 丁运文. 解酒护肝饮解酒及对急慢性酒精性肝损伤保护作用的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [28] 郑明洋. 玉米高 F 值寡肽的制备及生理功能研究[D]. 济南: 济南大学, 2013.
- [29] 曾瑜, 潘兴昌, 张立实, 等. 小麦低聚肽对小鼠解酒功能的评价[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(7):1255.
- [30] 黄程, 杜帅, 宋茹, 等. 鲢鱼肉高 F 值寡肽液的生理活性研究[J]. *食品工业*, 2015, 36(3):246.
- [31] 蒋竹青. 玉米高 F 值寡肽的制备及生理功能研究[D]. 济南: 济南大学, 2015.
- [32] TAJIRI K. Branched-chain amino acids in liver diseases[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(43):7620.
- [33] AKITOSHI S, EIJI K, TATSUKI M, et al. The profiling of plasma free amino acids and the relationship between serum albumin and plasma-branched chain amino acids in chronic liver disease: a single-center retrospective study [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2018, 53(8):978.
- [34] JUNGIL P, WON YOUNG T, SOO YOUNG P, et al. Effects of branched-chain amino acid (BCAA) supplementation on the progression of advanced liver disease: a Korean nationwide, multicenter, prospective, observational, cohort study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1429.
- [35] SUGIYAMA K, YU L, NAGASUE N. Direct effect of branched-chain amino acids on the growth and metabolism of cultured human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Nutrition and Cancer*, 1998, 31(1):62.
- [36] KAWAGUCHI T, TORIMURA T. Branched chain amino acids: a factor for zone 3 steatosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology Research*, 2019, 49(8):841.
- [37] 简清. 支链氨基酸肠内营养制剂对肝功能损害患者的影响[J]. *蛇志*, 2015, 27(3):258.
- [38] KAKAZU E, SANO A, MOROSAWA T, et al. Branched chain amino acids are associated with the heterogeneity of the area of lipid droplets in hepatocytes of patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology Research*, 2019, 49(8):860.
- [39] TOMIYA T, OMATA M, FUJIWARA K. Significance of branched chain amino acids as possible

- stimulators of hepatocyte growth factor [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 313(2):411.
- [40] KAWAGUCHI T, IZUMI N, CHARLTON M, et al. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease [J]. *Hepatology*, 2011, 54(3):1063.
- [41] SORANOBU N, MASAHIITO S, KENJI I, et al. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells [J]. *Cancer Prevention Research*, 2011, 4(12):2092.
- [42] LUO J. Glycogen synthase kinase 3β (GSK3 β) in tumorigenesis and cancer chemotherapy [J]. *Cancer Letters*, 2009, 273(2):194.
- [43] DESBOIS-MOUTHON C, VAN EGDELPOË M J B, BEUREL E, et al. Dysregulation of glycogen synthase kinase- 3β signaling in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2002, 36(6):1528.
- [44] SUZUKI K, SUZUKI K, KOIZUMI K, et al. Measurement of serum branched-chain amino acids to tyrosine ratio level is useful in a prediction of a change of serum albumin level in chronic liver disease [J]. *Hepatology Research*, 2008, 38(3):267.
- [45] KAKAZU E, KANNO N, UENO Y, et al. Extracellular branched-chain amino acids, especially valine, regulate maturation and function of monocyte-derived dendritic cells [J]. *The Journal of Immunology*, 2007, 179(10):7137.
- [46] KAKAZU E, UENO Y, KONDO Y, et al. Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells *ex vivo* in patients with advanced cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2009, 50(6):1936.
- [47] NAKAMURA I, OCHIAI K, MORIYASU F, et al. Restoration of innate host defense responses by oral supplementation of branched-chain amino acids in decompensated cirrhotic patients [J]. *Hepatology Research*, 2007, 37(12):1062.
- [48] HAGIWARA A, NISHIYAMA M, ISHIZAKI S. Branched-chain amino acids prevent insulin-induced hepatic tumor cell proliferation by inducing apoptosis through mTORC1 and mTORC2-dependent mechanisms [J]. *Journal of cellular physiology*, 2012, 227(5):2097.
- [49] KNERR I. Chapter 21-amino acid-related diseases [M] // DARDEVET D. The molecular nutrition of amino acids and proteins. Pittsburgh: Academic Press, 2016:305-314.
- [50] 朱晓涵. 苯丙酮尿症的致病机理与防治措施研究 [J]. *化工中间体*, 2018(9):187.
- [51] 林明, 张沙, 肖军军, 等. 高苯丙氨酸血症控制期患者血清氨基酸测定结果与正常人群的比较 [C] // 中国优生科学协会. 高苯丙氨酸血症筛查治疗与康复学术研讨会资料汇编. 北京: [出版者不详], 2008:20-25.
- [52] 张磊, 徐晓恒, 张思瑾. 苯丙酮尿症的治疗研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(9):786.
- [53] LICHTER-KONECKI U, VOCKLEY J. Phenylketonuria: current treatments and future developments [J]. *Drugs*, 2019, 79(5):495.
- [54] MACDONALD A, ROCHA J C, VAN RIJN M, et al. Nutrition in phenylketonuria [J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2011, 104:S10.
- [55] SARA G L, ALEJANDRA L M L, ISABEL I G, et al. Conventional phenylketonuria treatment [J]. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2016, 4:1417.
- [56] NIU R Q, FENG W X. Research progress of phenylketonuria and its relevant treatment [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2018, 27(2):154.