DOI:10.12441/spyswjs.20260608002 [文章编号] 1673-1689(2026)07-0001-11

食源性糖蛋白/糖肽调控骨代谢的作用机制研究进展

王申宛 梁宏闪 侯 焘 李 斌 李 晶*

(华中农业大学食品科学技术学院,湖北 武汉 430070)

摘要:骨代谢稳态依赖骨形成与骨吸收的动态平衡,而钙摄入不足、炎症微环境紊乱及肠道稳态失衡均会干扰骨代谢过程,是骨量减少、骨微结构退化的重要诱因。食源性糖蛋白/糖肽是指膳食来源的蛋白质或肽链与寡糖、多糖链通过共价键结合形成的活性组分。天然食源性糖蛋白/糖肽及部分人工糖基化修饰产物具有促进钙吸收、调控骨代谢的生物活性。作者系统综述了骨健康相关食源性糖蛋白/糖肽的来源与分类,重点分析了糖链连接方式、单糖组成、唾液酸化水平、相对分子质量、肽链序列及钙结合位点对消化稳定性、钙结合能力、肠上皮钙转运及骨代谢调控的影响。现有研究表明,该类活性组分可促进成骨细胞增殖、分化与矿化,抑制破骨细胞形成及骨吸收,并通过调控OPG/RANKL/RANK轴、调节自噬、抑制炎症等途径改善骨微环境。同时,作者系统梳理了当前研究存在的不足,并对未来研究重点进行了展望,旨在为骨健康功能因子挖掘与精准营养产品开发提供理论参考。

关键词:食源性糖蛋白/糖肽;糖基化;钙吸收;骨代谢;肠-骨轴

Research Progress in the Mechanisms of Food-derived Glycoproteins/Glycopeptides in Regulating Bone Metabolism

*WANG Shenwan LIANG Hongshan HOU Tao LI Bin LI Jing**

(College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract: Bone metabolic homeostasis depends on the dynamic balance between bone formation and bone resorption, while insufficient calcium intake, abnormal inflammatory microenvironments, and intestinal homeostatic imbalance can all affect bone metabolic processes and are the main factors contributing to bone mass loss and bone microstructural deterioration. Food-derived glycoproteins/glycopeptides refer to bioactive components formed by the covalent linkage of dietary proteins or peptide chains with oligosaccharide or polysaccharide chains. Natural food-derived glycoproteins/glycopeptides and some artificially glycosylated products have been demonstrated to possess potential activities in promoting calcium absorption and regulating bone metabolism. The author systematically summarizes the sources and classification of bone health-related food-derived glycoproteins/glycopeptides, with a particular focus on the effects of glycan linkage types, monosaccharide composition, sialylation level, relative molecular mass, peptide sequence, and calcium-binding site on digestive stability, calcium binding, intestinal epithelial calcium transport, and bone metabolism regulation. Existing studies indicate that the above bioactive components can promote osteoblast proliferation, differentiation, and mineralization, inhibit osteoclast formation and bone resorption, and improve the bone microenvironment through modulating the OPG/RANKL/RANK axis, regulating autophagy, and suppressing inflammation. Meanwhile, this paper summarizes the current research limitations and future research priorities,

基金项目:国家“十四五”重点研发计划项目(2023YFF1104300)。

通信作者:李晶(1985—),男,博士,教授,博士研究生导师,主要从事食品胶体物性及营养学基础和应用研究。E-mail:lijingfood@mail.hzau.edu.cn

收稿日期:2026-06-08 **修回日期:**2026-07-10

with the aim of providing theoretical references for the discovery of bone health-related functional factors and the development of precision nutritional products.

Keywords: food-derived glycoprotein/glycopeptide; glycosylation; calcium intake; bone metabolism; gut-bone axis

骨代谢稳态依赖成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡[1-2]。骨质疏松、骨折及退行性骨关节病已成为重要的公共卫生问题，儿童和青少年峰值骨量积累不足的问题也日益受到关注[3-4]。钙等矿物质摄入不足、炎症微环境紊乱等因素，是骨量下降、骨微结构退化、骨韧性下降的重要诱因[5-6]。

食源性糖蛋白/糖肽是膳食蛋白质或肽链与寡糖、多糖链通过共价结合形成的活性组分[7-8]，主要包括食品中的天然糖蛋白、天然糖肽及糖蛋白酶解产生的糖肽[8]。此外，食源性蛋白质或肽还可通过美拉德反应、酶促改性、转谷氨酰胺酶交联或化学合成等方式构建人工糖基化产物，以解析糖链连接方式、糖基化程度和钙结合能力与骨健康活性的内在关联[7,9]。目前相关研究多聚焦于肽链序列的作用，关于糖链结构调控消化稳定性、肠上皮钙转运和骨代谢的具体机制，仍缺乏系统性梳理与总结。基于此，作者系统综述了该类活性组分的来源与结构特征，重点分析了糖链连接方式、单糖组成、唾液酸化水平等参数与钙结合功能、骨代谢调控活性的相关性。

1 骨健康相关食源性糖蛋白/糖肽来源及结构特征

食源性糖蛋白/糖肽对钙转运与骨代谢的调控活性受氨基酸序列、糖链组成、糖基化程度、相对分子质量及 Ca^{2+} 结合能力等多种因素的影响。目前已报道的活性组分主要来源于乳源、非乳动物源（水产动物卵与燕窝等）以及植物源，具有促进钙吸收、加速成骨、抑制破骨、调节肠道微环境等生物学功能。

1.1 主要来源

1.1.1 乳源

乳铁蛋白（lactoferrin，LF）与酪蛋白糖巨肽（glycomacropeptide，GMP）是 2 类典型的乳源糖基化活性组分。不同物种来源的 LF 糖链结构存在明显的物种特异性[10]。口服 LF 可有效改善雌激素缺乏诱导的骨量流失，提高去卵巢大鼠的骨密度并修复骨小梁微结构[11]。由 LF 与核糖核酸酶/血管生成素组成的 R-ELF 复合蛋白质，可调控绝经后女性体内的骨转换标志物水平[12]。酪蛋白 GMP 的糖链末端富含唾液酸等酸性糖基，这是其保护肠道黏液屏障、调节机体免疫的重要结构基础[13-15]。鉴于免疫激活与破骨细胞分化密切相关，酪蛋白 GMP 可通过维持肠道免疫平衡间接调节骨代谢。

1.1.2 非乳动物源

水产动物卵与燕窝是非乳动物源中促进骨健康的糖蛋白/糖肽的重要来源。黑智亮等[16]对多种水产动物卵水溶性糖蛋白进行活性筛选，发现鲫鱼卵组分对前成骨细胞增殖的促进作用较强。大西洋鳕鱼卵天然糖肽 Gm-SGPP 可提高幼年大鼠胫骨矿物质沉积量，促进骨骼纵向生长[17]。燕窝（edible bird's nest，EBN）糖蛋白能够缓解绝经后机体的骨骼退行性损伤。Hou 等[18]研究发现，膳食补充 EBN 可缓解去卵巢大鼠股骨组织学退变，提高骨密度、血清骨钙素、骨保护素及矿物质水平，并促进骨组织雌激素受体的表达。此外，EBN 水提物可促进退变膝关节软骨细胞增殖，维持软骨细胞正常表型，通过抑制软骨分解因子、上调合成标志物等调控软骨基质代谢平衡[19]。

1.1.3 植物源

枸杞糖肽（LbGP）是典型的植物源骨健康活性组分。大鼠正畸牙周模型研究证实，LbGP 可有效抑制牙槽骨破坏，调控骨重塑进程。体外研究显示，LbGP 能够调控骨髓来源巨噬细胞和 RAW264.7 细胞的破骨分化进程，同时提高机械力与炎症刺激下人牙周韧带干细胞的成骨分化能力[20]。此外，植物蛋白水解肽的糖基化改性也是制备高活性促钙吸收产物的重要手段。Wang 等[21]通过美拉德反应将核桃粕酸性短肽 MMGGED 与壳寡糖（COS）接枝改性，再螯合 Ca^{2+}，制备的 COS-MMGGED-Ca 复合物可提高 Caco-2 细胞的钙跨膜转运效率。改性产物 COS-AERGVLYR-Ca 还可以促进 MC3T3-E1 细胞的成骨分化和矿化，从而兼具促进钙吸收与成骨的双重活性[22]。

1.2 结构特征

1.2.1 糖链连接方式

天然糖链主要以*N*-连接和*O*-连接2种方式与肽链共价结合，前者连接天冬酰胺（Asn）残基，后者连接丝氨酸（Ser）或苏氨酸（Thr）残基[23]。糖链连接方式可直接影响糖链构象、表面电荷、消化稳定性与生物活性[8]。大西洋鳕鱼卵Gm-SGPP的四支链糖链可通过空间位阻降低消化酶对肽链酶切位点的可及性，从而维持自身结构完整性与生物活性[17]。以乳源GMP为代表的*O*-糖基化组分富含唾液酸化糖链，具有较强的负电荷，能够与黏液层细胞、肠上皮细胞和免疫细胞相互作用，参与肠-骨轴调控[13-15]。

1.2.2 单糖组成

夏光华等[24]结合HPSEC与SDS-PAGE检测发现，样品中的糖、蛋白质染色信号具有一致的洗脱或迁移特征，证实该样品为天然糖蛋白。鲫鱼卵糖蛋白（Ca-SGP）的单糖组成为甘露糖（Man）、氨基葡萄糖（GlcN）和半乳糖胺（GalN），摩尔比为7.61∶6.70∶1.00，末端Neu5Ac质量分数达19.72%[24]。海参中的卵黄蛋白富含Man、GlcN和葡萄糖（Glc），摩尔比为5.31∶3.01∶4.70，同时含有质量分数0.31%的Neu5Gc[25]。这类富含Man和GlcN的糖链可通过空间位阻稳定分子构象，降低消化酶对其的降解效率。去糖基化处理会显著降低部分动物源糖蛋白/糖肽的消化稳定性[26-27]，表明完整的糖链结构有助于保留较大活性片段并维持其骨代谢活性。

1.2.3 唾液酸化水平

唾液酸化水平主要由糖链非还原末端唾液酸残基丰度决定，其中Neu5Ac是主要的酸性单糖组分。高唾液酸化修饰可显著提升糖蛋白/糖肽的亲水性、消化稳定性、受体识别能力和菌群互作能力。鲫鱼卵Ca-SGP的Neu5Ac质量分数高达19.72%[28]，大西洋鳕鱼卵Gm-SGPP的Neu5Ac主要位于四支链糖链末端[17]。高唾液酸化GMP具有调节免疫力、保护黏液屏障、促进双歧杆菌生长等作用[15,29]。Neu5Ac的羧基结构赋予糖链较强的负电荷和亲水性[30]，同时糖链末端唾液酸化还可以调控糖蛋白/糖肽与细胞表面分子的相互作用，从而介导对成骨信号通路的抑制[31]。现有研究证实，富含Neu5Ac的糖基化组分可有效促进成骨细胞增殖、分化与矿化[16,24,31]。

唾液酸化修饰还可参与局部骨重塑过程。在前破骨细胞融合过程中，Siglec-15蛋白可识别相邻细胞表面的α-2,3-唾液酸化配体，进而促进破骨细胞成熟[32]。据此推测，富含末端Neu5Ac的食源性糖蛋白/糖肽可竞争性干扰该识别过程，抑制破骨细胞融合与骨吸收，但该机制仍需通过受体结合试验与阻断试验进一步验证。

1.2.4 相对分子质量

相对分子质量决定糖蛋白/糖肽的空间构象、糖链完整性及活性位点数量，其生物活性并非随相对分子质量减小而增强。在鲫鱼卵糖肽（Ca-SGPP）中，相对分子质量>10 000（主要分布于25 000~55 000）的组分，成骨活性显著优于<10 000（主要是≤1 400的短肽）的组分[33]。前者更能促进MC3T3-E1细胞增殖和矿化结节的形成，提高ALP活性、OPG/RANKL值，并促进OCN分泌[33]。这表明过度酶解可能因破坏糖肽的整体空间构象与糖链结构完整性，削弱其骨代谢调控活性。

1.2.5 肽链序列

美拉德反应制备的人工糖基化肽-Ca^{2+}螯合物促进钙吸收的能力主要取决于肽链的配位点。COS-MMGGED-Ca和COS-AERGVLYR-Ca中的Asp、Glu残基的侧链羧基可作为关键配位点[21-22]，与肽键羰基氧、末端氨基氮等共同螯合Ca^{2+}。FTIR图谱中N—H/O—H、C=O及C—O特征峰的位移，证实羧基、羰基、羟基、氨基均参与了Ca^{2+}配位过程[21-22]。该结构可有效抑制Ca^{2+}在胃肠道沉淀并维持其可溶性，同时可通过激活TRPV6和CAV1.3等通道，促进Caco-2细胞的钙跨膜转运，为成骨矿化提供可利用钙源[22]。不同来源食源性糖蛋白/糖肽的代表性组分与主要结构特征见表1。

2 食源性糖蛋白/糖肽对骨代谢的直接调控作用

2.1 促进成骨细胞增殖、分化与矿化

食源性糖蛋白/糖肽可有效促进MC3T3-E1成骨细胞的增殖和分化，提高细胞活力与碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）活性。其中，400 μg/mL的COS-AERGVLYR-Ca可将细胞活力提升至140.84%，并显著提高ALP活性[22]。XOS-CSPHs-Ca-TG可在24~72 h内将细胞活力提升至120%~155%，效果显著优于非糖基化组[38]。另外，这些活性组分还可促进骨基质分泌与矿化，在成骨分化第7、14天，XOS-CSPHs-Ca-TG可呈剂量依赖性方式上调I型胶原

表 1 骨健康相关食源性糖蛋白/糖肽的来源及结构特征

Table 1 Sources and key structural features of bone health-related food-derived glycoproteins/glycopeptides

类别	活性成分	来源	相对分子质量	糖基化及糖链特征	单糖特征	糖基化位点及钙结合位点	参考文献
乳源	糖巨肽	牛乳甜乳清	35 000~75 000	*O*-连接，含乳糖/麦芽糖糊精外源糖基化	—	Thr121/131/133/136/142及潜在Ser位点	[34]
	酪蛋白糖巨肽	牛乳乳清	单体7 330，二聚体14 670，四聚体28 140	*O*-连接，2种中性、3种酸性*O*-糖链，H1N1S2占比近50%	唾液酸化程度高	Thr142/152/154/157/163、Ser153/170	[34]
	酪蛋白糖巨肽	山羊乳乳清	二聚体14 130	*O*-连接，中性糖链占比81%，少量唾液酸化糖链	唾液酸化程度低，H1N1S2占比<20%，含特有N1S1	—	[14]
	高/中/低唾液酸化组分	牛乳乳清蛋白浓缩物	—	*O*-连接，黏蛋白型糖链	按唾液酸化水平分组，高唾液酸化组作用最强	—	[15]
	糖巨肽	牛乳*κ*-酪蛋白	约7 300	含唾液酸修饰糖链	—	—	[35]
	乳铁蛋白	牛乳	—	*N*-连接	—	—	[12]
	牛乳铁蛋白	牛乳	80 000	*N*-连接	—	—	[11]
	乳铁蛋白	牛乳	80 000	—	—	—	[11]
毕赤酵母源	重组人乳铁蛋白	毕赤酵母	76 000~80 000	*N*-连接，以低聚甘露糖为主	磷酸化低聚甘露糖占比约23%	Asn156、Asn497、Asn642位点占比分别为75%、80%、18%	[36]
水产动物源	卵黄蛋白	仿刺参体壁	281 750	*N*-连接与*O*-连接糖链共存	Man、GlcN、Glc摩尔比为5.31∶3.01∶4.70，Neu5Gc占比0.31%	—	[25]
	XOS-CSPHs-Ca-MR	红鲷鱼鳞片	—	美拉德反应接枝木寡糖	—	XOS-CSPHs-Ca-MR	[37]
	唾液酸糖蛋白	鲫鱼鱼卵	195 350	—	己糖占比62.81%，Neu5Ac占比19.72%，Man、GlcN、GalN摩尔比7.61∶6.70∶1.00	—	[24，28]
	唾液酸糖肽	大西洋鳕鱼鱼卵	7 000	*N*-连接，糖链通过GlcNAc连接于肽链第3位Asn，N端肽序列为Ala-Ser-Asn-Gly-Thr-Gln-Ala-Pro	糖占比63.7%，Neu5Ac占比18.6%，单糖主要包括Man、GlcN和Gal	Asn3-GlcNAc	[17]
	唾液酸糖肽（Ca-SGPP，相对分子质量>10 000的组分）	鲫鱼鱼卵酶解产物	主要分布于25 000~55 000，其中25 000~35 000占比1.65%、40 000左右占比8.52%、40 000~55 000占比29.83%	—	糖占比12.65%，Neu5Ac占比8.52%	—	[31]
	鲫鱼卵唾液酸糖肽（Ca-SGPP，相对分子质量<10 000的组分）	鲫鱼鱼卵酶解产物	3 500~6 500占比14.85%，1 400左右占比24.83%，<1 400占比57.91%	—	糖占比7.41%，Neu5Ac占比2.33%	—	[31]
植物源	COS-AERGVLYR-Ca	脱脂核桃粕	960	壳寡糖修饰	—	Glu羧基氧、Leu/Val羰基氧、氨基氮参与钙结合	[22]
	COS-MMGGED-Ca	脱脂核桃粕	<1 000	—	—	Asp/Glu为核心钙结合位点	[21]

注：“—”表示文献未报道。

与骨钙素的分泌水平[38]。经COS-AERGVLYR+$CaCl_2$处理21 d后，细胞矿化结节形成能力为对照组的2.57倍[22]。200 μg/mL鲫鱼卵唾液酸糖蛋白可使矿化结节数量提高96.41%[24]。综上，维持Ca^{2+}在胃肠道的可溶性，直接激活成骨细胞功能，是该类组分促进骨基质形成与矿化沉积的关键机制。

2.2 调节成骨相关功能因子并促进骨基质矿化

糖基化肽钙螯合物在提升MC3T3-E1细胞活力和ALP活性的同时，可显著上调Runt相关转录因子2（Runt-related transcription factor 2，Runx2）、成骨细胞特异性转录因子（Osterix，Osx）的表达水平，促进I型胶原和骨钙素的分泌，从而加速矿化结节的形成[22,38]。乳铁蛋白可通过调控骨形态发生蛋白2（bone morphogenetic protein 2，BMP2）表达、介导Smad磷酸化，激活Runx2与Osx信号通路[39]。枸杞糖肽亦可在局部骨重塑模型中，有效提高Runx2、Osx和ALP的表达水平[20]。

2.3 抑制破骨细胞分化与骨吸收

天然食源性糖蛋白/糖肽可抑制破骨细胞形成和骨吸收进程。去卵巢大鼠分别灌胃8.5、85.0 mg/kg乳铁蛋白后，*D*-Pyr/Cr值由50.10 nmol/mmol分别降至38.98、37.29 nmol/mmol，TNF-α、IL-6水平降低，降钙素水平升高，骨小梁数量和连接性得到明显改善[11]。Ca-SGP亦可下调抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate-resistant acid phosphatase，TRACP）与组织蛋白酶K（cathepsin K，CTSK）的表达。在SAMP6小鼠模型中，采用500 mg/kg的Ca-SGP干预150 d后，小鼠血清TRACP、CTSK水平分别下降17.22%、19.56%，胫骨密度与股骨矿化沉积率分别提升10.92%、98.87%[28]。此外，唾液酸化还参与调控破骨细胞融合。有研究表明，TLR2的α-2，3-唾液酸化结构是Siglec-15的特异性识别位点，可介导前破骨细胞融合与成熟过程[32]。富含唾液酸化糖蛋白的EBN提取物可有效改善去卵巢大鼠的骨代谢紊乱，上调血清雌激素、骨钙素和OPG水平，促进骨组织雌激素受体表达并提高骨密度；其中质量分数6.0%干预组优于质量分数3.0%、1.5%干预组，部分指标接近雌激素替代治疗[18]。

2.4 调控OPG/RANKL/RANK轴

骨保护素（osteoprotegerin，OPG）/核因子κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）/核因子κB受体活化因子（receptor activator of nuclear factor-κB，RANK）轴是调控骨重塑的核心信号通路。乳铁蛋白可通过上调OPG、下调RANKL的表达，提高OPG/RANKL值，进而抑制破骨细胞分化。赵添玉等[40]研究发现，中、高剂量乳铁蛋白干预可使幼年大鼠血清OPG水平分别提高23%和27%，骨髓组织OPG水平分别增加83%和88%，同时显著抑制RANKL表达，并降低TRACP、MMP-9、CTSK等破骨相关标志物水平。Hou等[41]研究发现，高剂量乳铁蛋白可上调去卵巢大鼠血清骨钙素、骨源性ALP等成骨标志物水平，下调*β*-CTx、NTX等骨吸收标志物水平，通过上调OPG并下调RANKL的表达，降低RANKL/OPG值。

2.5 调节自噬相关通路

部分食源性糖肽可通过调控自噬相关通路介导骨代谢。在牙槽骨丢失模型中，枸杞糖肽可上调自噬相关蛋白4D（autophagy related 4D，ATG4D）和微管相关蛋白1轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）的表达，激活细胞自噬信号，同时下调活化T细胞核因子c1（NFATc1）[20]。目前关于食源性糖肽靶向自噬通路调控骨代谢的研究较少，后续仍需通过自噬抑制、基因沉默或关键蛋白质功能试验等方式，明确其在促进骨形成和抑制破骨中的作用。食源性糖蛋白/糖肽对骨代谢的调控作用见表2。

3 食源性糖蛋白/糖肽促进钙吸收及介导肠-骨轴的间接调控机制

3.1 提高钙结合能力与消化稳定性

食源性糖蛋白/糖肽的钙吸收效应与钙结合能力、消化稳定性和跨上皮转运效率密切相关，糖链空间位阻可降低蛋白酶对酶切位点的可及性。天然GMP易消化，但经红藻多糖和麦芽糊精微胶囊化改性后，其核心功能结构保留率达97.0%，同时保留了促进肠上皮细胞增殖分化、调控I型干扰素介导肠道防御等生理功能[44]。LC-MS/MS检测结果表明，在消化后的GMP血浆样品中，共鉴定得到43种衍生肽，并证实部分肽段具有良好的消化稳定性[45]。

人工糖基化改性还可改变糖肽-钙复合物的微观形貌和稳定性。木寡糖修饰可将粗糙葡萄串状肽钙螯合物重构为粒径均匀、细小且表面光滑的颗粒，有利于钙的结合与转运[38]。糖基化修饰可使肽链热变性温度提升18~37 ℃，并使模拟胃液中的钙释放率由60.27%降至52.35%[21]，从而显著延缓钙的释放，维持肠道钙离子的持续供给。

表 2 食源性糖蛋白/糖肽对骨形成、骨吸收及动物骨健康的调控作用

Table 2 Regulatory effects of food-derived glycoproteins/glycopeptides on bone formation, bone resorption, and bone health in animal models

类型	来源	活性成分	研究模型	成骨指标	抑制破骨指标	骨终点指标	作用机制	参考文献
天然糖蛋白	即食型商业燕窝	燕窝糖蛋白	OVX大鼠，干预12周	各剂量组血清OCN、OPG及钙、镁、锌水平均较OVX组升高，成骨细胞数量增加，股骨ER表达增强	—	质量分数6%的EBN组股骨BMD水平显著升高，骨小梁结构改善	改善绝经后骨退变，促进成骨相关指标升高并提高骨密度	[18]
	鲫鱼卵	唾液酸糖蛋白	MC3T3-E1前成骨细胞	0~400 μg/mL下，呈剂量和时间依赖性促进细胞增殖，96 h、400 μg/mL细胞增殖率达153.57%，COLI、ALP、OCN分泌量与活性显著提升，矿化结节数量显著增加	—	—	促进成骨细胞增殖、分化与矿化，增强骨基质分泌及成骨表型形成	[24]
	鲫鱼卵	唾液酸糖蛋白	SAMP6老年骨质疏松小鼠，灌胃150 d	高剂量组BALP、PICP、OCN分别提高24.52%、18.97%、28.29%	TRACP、CTSK分别降低17.22%、19.56%	胫骨BMD提高10.92%，骨小梁微观结构得到显著优化，骨矿化沉积率提升	促进骨形成、抑制骨吸收，改善骨微观结构与骨矿化能力	[28]
	鲫鱼卵	唾液酸糖蛋白	MC3T3-E1前成骨细胞	MC3T3-E1前成骨细胞增殖率提高135.56%，COLI、OCN、OPN分泌量分别提高至32.23、261.46、85.89 ng/mL，矿化能力提高241.67%	—	—	促进成骨细胞增殖	[16]
	鲫鱼卵	唾液酸糖蛋白	OVX大鼠骨质疏松模型，灌胃90 d	与模型组相比，Ca-SGP可显著降低血清BALP活性及OCN和PICP水平，降幅分别为45.28%、40.85%、25.17%	尿DPD、Ca、P分别降低26.16%、46.87%和37.73%，血清TRACP、Cath-K活性分别降低45.55%和39.23%	—	通过调节OPG/RANKL/RANK轴抑制破骨细胞形成和骨吸收	[42]
	鲫鱼卵	唾液酸糖蛋白	小鼠骨髓来源细胞经M-CSF/RANKL诱导形成破骨细胞	—	显著抑制骨髓细胞向破骨细胞分化，降低TRAP阳性细胞形成及TRAP水平		抑制破骨细胞分化及炎症细胞因子分泌	[33]
	鲫鱼卵	唾液酸糖蛋白	RANKL诱导的小鼠骨髓来源破骨细胞模型	—	抑制破骨细胞形成和成熟，降低TRAP活性及表达，抑制骨吸收陷窝形成	—	通过降低TRAF6活性并抑制NF-κB/MAPK信号通路相关因子表达，阻断RANKL诱导的破骨细胞分化成熟	[43]
	牛乳	乳铁蛋白	幼年雄性SD大鼠，灌胃30 d	中、高剂量组大鼠血清及骨髓OPG水平显著升高，OPG表达上调，RANKL/OPG值降低	高剂量组大鼠血清TRACP、MMP9、CTSK、RANKL水平显著降低	股骨BMD显著提升，骨小梁结构得到改善	提高OPG/RANKL值，抑制骨吸收，优化骨小梁微观结构	[40]

续表

类型	来源	活性成分	研究模型	成骨指标	抑制破骨指标	骨终点指标	作用机制	参考文献
天然糖蛋白	牛乳	乳铁蛋白	OVX大鼠，干预6个月	显著上调OCN、ALP及股骨OPG mRNA表达，下调RANKL的表达，降低RANKL/OPG值	降低*β*-CTx、NTX等骨吸收标志物	股骨、腰椎BMD升高，骨小梁形态学指标明显改善	双向调控骨代谢，依托OPG/RANKL/RANK轴重塑骨平衡	[41]
	牛乳	乳铁蛋白	青春期雄性SD大鼠，干预6周	BMP2、p-SMAD1/5/9、Runx2、Osx等成骨关键因子表达显著上调，骨形成标志物含量升高	RANKL/OPG值降低	股骨BMD与骨小梁体积、厚度、数量显著增加，骨小梁分离度下降	激活成骨信号通路，强化青春期骨生长与骨结构稳态	[39]
	牛乳	乳铁蛋白	OVX大鼠，原代成骨细胞	体外促进成骨细胞增殖，体内显著提升血清OCN表达水平	下调TNF-α、IL-6等炎症细胞因子水平，降低尿*D*-Pyr/Cr值	股骨近端、腰椎BMD升高，骨微结构与骨力学性能改善	介导成骨活化与炎症性骨吸收抑制，多维度保护骨骼健康	[11]
天然糖肽	枸杞	枸杞糖肽	正畸牙移动大鼠模型，RAW264.7细胞，人牙周膜干细胞	体内恢复Runx2、Osx、ALP表达，体外提升成骨分化关键蛋白质与酶活性	减少$TRAP^+$破骨细胞数量，抑制*NFATc1*、*c-FOS*、*CTSK*等破骨关键基因表达	牙槽骨BMD升高，骨小梁结构优化	调控成骨分化与破骨生成，同步改善骨重塑与局部炎症微环境	[35]
	鳕鱼卵	鳕鱼卵唾液酸糖肽	MC3T3-E1前成骨细胞，3周龄雄性ICR小鼠，灌胃4周	细胞增殖活性呈剂量依赖性上升	—	幼龄小鼠胫骨钙、磷沉积量增加，骨骼纵向生长能力增强	促进前成骨细胞增殖，提升骨骼矿物质蓄积，助力青春期骨骼发育	[17]
人工糖基化修饰产物	核桃粕	COS-AERGVLYR-Ca	MC3T3-E1成骨细胞	细胞增殖能力、ALP活性显著增强，矿化结节形成能力优于对照组与单一组分组	—	—	促进成骨细胞增殖、分化，强化体外矿化与成骨能力	[38]
	红笛鲷鱼鳞	XOS-CSPHs-Ca-TG	MC3T3-E1成骨细胞	细胞增殖、ALP活性、I型胶原、骨钙素分泌升高，成骨相关基因表达显著上调	—	—	激活成骨分化，促进骨基质合成与晚期矿化	[37]

注：“—”表示文献未报道。

3.2　抑制磷酸钙沉淀生成

糖基化肽-钙螯合物具备良好的磷酸钙结晶抑制能力，可有效减少磷酸钙沉淀的生成，提高钙的生物利用度。在磷酸钙沉淀抑制试验中，COS-MMGGED体系的pH下降速率更为平缓，并最终稳定在6.2[21]。XOS-CSPHs-Ca-TG在10 min内的沉淀抑制效果接近EDTA[38]，展现出极强的磷酸钙沉淀抑制活性。在Caco-2细胞模型中，COS-MMGGED-Ca的钙转运量为$CaCl_2$组的1.13倍[21]。当XOS-CSPHs-Ca-TG质量浓度为8 mg/mL时，钙转运量可提高至对照组的3.54倍[38]。

3.3　调控肠上皮钙转运通道及跨膜转运过程

糖基化核桃肽-Ca螯合物可有效提高Caco-2细胞的钙摄取和转运能力，同时上调TRPV6与CAV1.3的表达水平[21-22]。经COS-AERGVLYR-Ca干预180 min后，细胞钙转运量及CAV1.3表达水平分别为$CaCl_2$组的1.10倍和1.37倍。阻断剂尼莫地平可显著抑制其钙转运效应，进一步证实CAV1.3参与介导该糖肽复合物的转运过程[22]。此外，乳铁蛋白可上调空肠VDR、TRPV6、Calbindin-D9k、CLDN2和CLDN12的表达[10,41]。另有研究证实，内源性糖蛋白MUC1可抑制TRPV6内吞，维持细胞膜定位，保障钙通道功能稳定[46]。目前，食源性糖蛋白是否可调控TRPV6的细胞膜定位仍缺乏直接试验证据，但现有研究表明，糖链结构可通过调节肠上皮细胞表面微环境、

调控钙通道相关过程，间接提高肠道跨上皮钙转运效率。

3.4 介导肠道微环境、短链脂肪酸与黏膜屏障

高唾液酸化 GMP 可特异性促进肠道双歧杆菌增殖，显著提高丙酸等短链脂肪酸含量[15]。短链脂肪酸可降低肠腔 pH、提高钙盐溶解度，同时为肠上皮细胞代谢提供底物，维持肠道正常生理功能。其中丙酸含量与结肠黏液生长速率呈正相关，GMP 可通过促进黏液合成、降低肠道黏膜通透性，加固肠道物理屏障。同时，蛋白结合型唾液酸可作为肠道微生物的替代性底物，减少黏液层唾液酸消耗，从而维持肠道屏障完整性和局部炎症稳态[15]。牛乳蛋白质的 *N*-糖链与唾液酸底物可被特定菌群利用并生成短链脂肪酸。婴儿双歧杆菌可代谢消耗超过 70% 的中性 *N*-聚糖和 90% 的唾液酸化 *N*-聚糖，生成乙酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸，为肠道共生菌增殖与肠上皮细胞代谢提供底物[13]。母乳唾液酸化低聚糖同样可被双歧杆菌利用并释放 Neu5Ac，调控婴儿肠道菌群[47]。此外，异麦芽低聚糖还可通过发酵产生短链脂肪酸并增加双歧杆菌丰度，显著提高表观钙吸收率与钙保留率[48]。

3.5 肠-骨轴介导的骨代谢调控

肠-骨轴是连接肠道营养吸收与骨代谢的关键通路。XOS-CSPHs-Ca-MR 可调控缺钙小鼠的肠道菌群结构，显著促进双歧杆菌和乳酸杆菌增殖，提高短链脂肪酸水平，使肠道菌群的 B/E 值由 0.61 提升至 4.87[37]。Caco-2 细胞试验结果显示，8 mg/mL 的 XOS-CSPHs-Ca-MR 可使细胞内 Ca^{2+} 浓度提高 204%，并引发跨膜电阻（trans-epithelial electrical resistance，TEER）急性下降，表明旁细胞转运途径参与其作用[37]。此外，含活性糖肽的合生元乳制品还能改善缺钙动物骨微观结构[48]，证实了菌群、代谢物、钙吸收与骨代谢的关联。

4 食源性糖蛋白/糖肽调控骨代谢的作用机制

食源性糖蛋白/糖肽可通过双重途径调控骨代谢平衡：一是直接调控途径。通过促进成骨细胞并抑制破骨细胞重塑骨骼稳态。二是间接调控途径。通过提高钙可利用性、改善肠道微环境并减轻炎症，经肠-骨轴间接调节骨重塑。具体作用机制见图 1。

在直接调控层面，食源性糖蛋白/糖肽可显著促进成骨细胞增殖、分化和矿化，并抑制破骨细胞分化及骨吸收，维持骨重塑平衡[24,33]。该过程主要依托 BMP/Smad 等成骨信号通路与 OPG/RANKL/RANK 破骨轴共同介导[41]。在间接调控层面，该类组分可通过自身配位基团与糖链修饰增强 Ca^{2+} 结合能

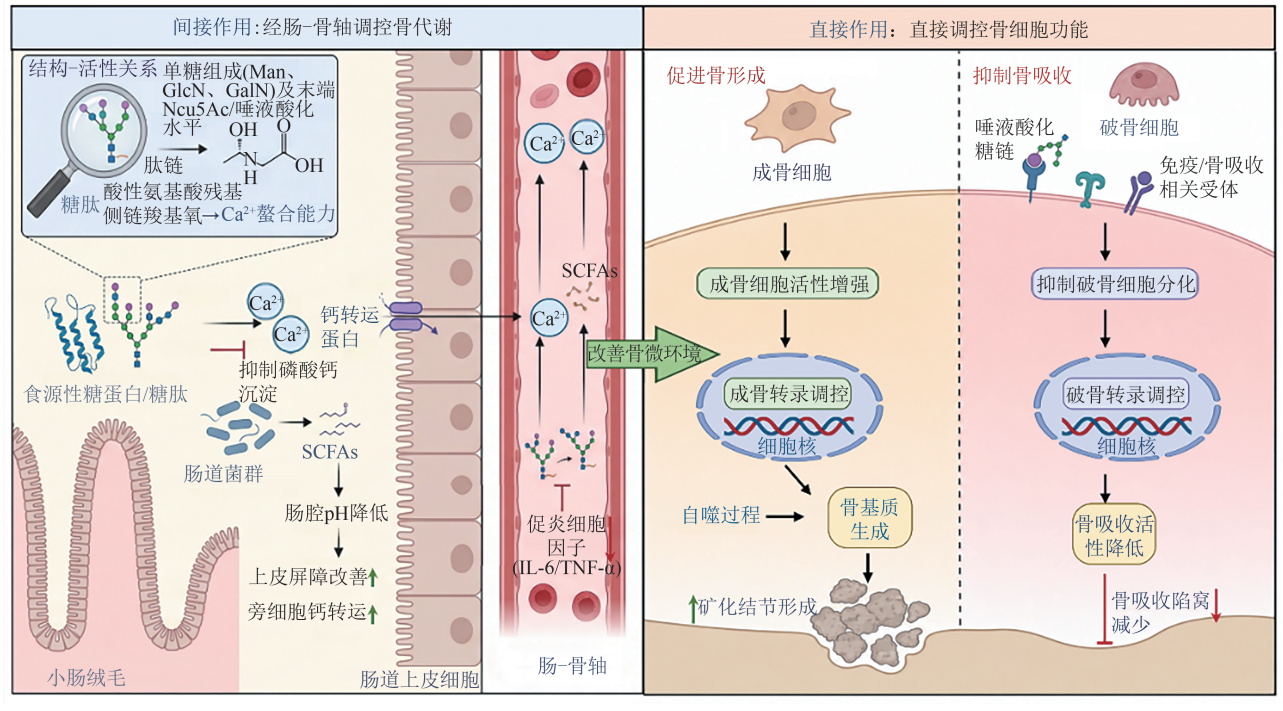


图 1 食源性糖蛋白/糖肽调控骨代谢的作用机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the mechanisms of food-derived glycoproteins/glycopeptides in regulating bone metabolism

力并提高复合物稳定性，维持肠腔Ca^{2+}的可溶性，并有效促进跨上皮钙转运[21]。同时，糖链结构可作为微生物底物，调控菌群结构与代谢物[37,47]。菌群代谢产生的短链脂肪酸可降低肠腔pH、提高钙盐溶解度，同时修复肠道黏膜屏障并缓解炎症[15]。这2条调控路径相互协同，共同调节骨形成与骨吸收进程。

5 展望

食源性糖蛋白/糖肽的骨健康调控效应具有显著的结构依赖性，目前相关研究仍存在诸多不足，后续可从构效关系、体内机制与转化评价3个方面进行深化研究。第一，深化构效关系研究。结合糖组学与糖蛋白组学技术，系统解析糖链连接方式、分支度、位点占有率及特征糖型结构，建立定量构效关系。以GMP、乳铁蛋白等典型活性组分为研究对象，通过脱糖修饰、体外再糖基化及不同糖型对照试验，明确糖链与肽链对骨健康的独立贡献及协同作用机制。第二，完善肠-骨轴调控的因果证据与体内溯源研究。明确糖肽能否以完整或部分完整形式进入血液、能否到达骨组织，以及该活性组分是否通过肠道微生态和免疫炎症通路间接调控骨代谢。结合代谢组学、菌群移植、体内示踪及代谢动力学技术，构建从结构特征到骨代谢表型的完整因果链条。第三，推进动物试验与临床干预研究，系统评价该类组分的安全性、生物利用度与量效关系，为骨骼发育、骨健康维护及慢性骨代谢异常患者的精准营养品开发提供数据支撑。

参考文献

[1] Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence[J]. Bone Research, 2022, 10: 48.

[2] Wang L J, You X L, Lotinun S, et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis *via* osteoblast-osteoclast crosstalk[J]. Nature Communications, 2020, 11: 282.

[3] Zhang Y Y, Xie N, Sun X D, et al. Insights and implications of sexual dimorphism in osteoporosis[J]. Bone Research, 2024, 12: 8.

[4] Zhu X W, Bai W Y, Zheng H F. Twelve years of GWAS discoveries for osteoporosis and related traits: advances, challenges and applications [J]. Bone Research, 2021, 9: 23.

[5] Wu X P, Hu Y Y, Zheng S H, et al. Food-derived calcium chelating peptides: biological functional components for better calcium bioavailability[J]. Trends in Food Science & Technology, 2024, 150: 104595.

[6] Lyu Z T, Hu Y F, Guo Y M, et al. Modulation of bone remodeling by the gut microbiota: a new therapy for osteoporosis[J]. Bone Research, 2023, 11: 31.

[7] Zhao M G, He H, Ma A M, et al. Sources, chemical synthesis, functional improvement and applications of food-derived protein/peptide-saccharide covalent conjugates: a review[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 63(23): 5985-6004.

[8] Wang D F, Zhang B Y, Ren L K, et al. Structure, sources, functional mechanisms, and applications of bioactive glycopeptides in food: a comprehensive review[J]. Trends in Food Science & Technology, 2025, 157: 104899.

[9] Nooshkam M, Varidi M. Maillard conjugate-based delivery systems for the encapsulation, protection, and controlled release of nutraceuticals and food bioactive ingredients: a review[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 100: 105389.

[10] 连纷纷，马誉玮，李慧，等. 乳铁蛋白在骨重塑中的作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2025，18(4)：489-496.
Lian F F, Ma Y W, Li H, et al. Role of lactoferrin in bone remodelling[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2025, 18(4): 489-496. (in Chinese)

[11] Guo H Y, Jiang L, Ibrahim S A, et al. Orally administered lactoferrin preserves bone mass and microarchitecture in ovariectomized rats[J]. The Journal of Nutrition, 2009, 139(5): 958-964.

[12] Bharadwaj S, Naidu A G T, Betageri G V, et al. Milk ribonuclease-enriched lactoferrin induces positive effects on bone turnover markers in postmenopausal women[J]. Osteoporosis International, 2009, 20(9): 1603-1611.

[13] Guan B Y, Zhang Z H, Chai Y X, et al. *N*-glycosylation of milk proteins: a review spanning 2010—2022[J]. Trends in Food Science & Technology, 2022, 128: 1-21.

[14] Lu Y, Liu J, Li Z H, et al. Comparative mass spectrometry analysis and immunomodulatory effects of casein glycomacropeptide *O*-glycans in bovine and caprine whey powder[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(28): 8746-8754.

[15] Wongkuna S, Prasoodanan P K V, Holmberg S M, et al. Milk-derived casein glycomacropeptide improves colonic mucus function under Western-style diet feeding in a sialylation-dependent manner [J]. Food Research

International，2025，221：117206.

[16] 黑智亮，常虹，赵美惠，等. 鲫鱼卵唾液酸糖蛋白制备工艺优化及其促骨形成作用研究[J]. 食品工业科技，2020，41(7)：178-184.
Hei Z L，Chang H，Zhao M H，et al. Study on optimization of sialyglycoproteins extraction from *Carassius auratus* egg and its osteogenic activity[J]. Science and Technology of Food Industry，2020，41(7)：178-184.(in Chinese)

[17] Hei Z L，Zhao M H，Tian Y Y，et al. Isolation and characterization of a novel sialoglycopeptide promoting osteogenesis from *Gadus morhua* eggs[J]. Molecules，2019，25(1)：156.

[18] Hou Z P，Tang S Y，Ji H R，et al. Edible bird's nest attenuates menopause-related bone degeneration in rats *via* increasing bone estrogen-receptor expression[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine，2021，27(4)：280-285.

[19] Chua K H，Lee T H，Nagandran K，et al. Edible Bird's nest extract as a chondro-protective agent for human chondrocytes isolated from osteoarthritic knee：*in vitro* study[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine，2013，13(1)：19.

[20] Lai S，Zeng C J，Fu Y Z，et al. *Lycium barbarum* glycopeptide attenuates orthodontic force-induced alveolar bone loss by activating ATG4D-mediated autophagy[J]. Phytomedicine，2026，153：157930.

[21] Wang Z L，Liu L T，Jiang H F，et al. Glycated walnut meal peptide-calcium chelates（COS-MMGGED-Ca）：preparation，characterization，and calcium absorption-promoting[J]. Food Chemistry，2025，462：140975.

[22] Wang Z L，Jiang H F，Dai J H，et al. Glycated walnut peptide-calcium chelates：structural properties，calcium absorption enhancement mechanism，and osteogenic effects[J]. Food Chemistry，2025，489：145039.

[23] Huang Q Q，Song C Y，Chen Z Q，et al. Food-derived glycopeptides：structural insights，glycosylation-driven bioactivity，and translational potential in health and functional applications[J]. Trends in Food Science & Technology，2025，161：105054.

[24] 夏光华，贺敏，詹麒平，等. 鲫鱼卵唾液酸糖蛋白化学结构分析及对前成骨细胞 MC3T3-E1 增殖分化的影响[J]. 食品科学，2014，35(13)：203-207.
Xia G H，He M，Zhan Q P，et al. Chemical structure analysis of sialyglycoproteins of crucian carp *Carassius auratus* eggs and the effect of the sialyglycoproteins on proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells[J]. Food Science，2014，35(13)：203-207.(in Chinese)

[25] Jiang B X，Liu J Q，Zhang Y H，et al. Natural glycosylation modulates the digestive fate of a marine glycoprotein：insights from sea cucumber major yolk protein[J]. Food Chemistry，2025，492：145327.

[26] 张基亮，张兰威，马莺，等. 乳铁蛋白促进骨健康作用的研究进展[J]. 中国乳品工业，2018，46(7)：23-27.
Zhang J L，Zhang L W，Ma Y，et al. Advance on mechanism of lactoferrin to promote bone health[J]. China Dairy Industry，2018，46(7)：23-27.(in Chinese)

[27] 孔莹莹，杜明，刘猛，等. 乳铁蛋白理化性质及其成骨作用研究进展[J]. 食品科学，2012，33(21)：318-322.
Kong Y Y，Du M，Liu M，et al. Research progress in physio-chemical characteristics and osteogenic activity of lactoferrin[J]. Food Science，2012，33(21)：318-322.(in Chinese)

[28] 赵延蕾，詹麒平，马乾滨，等. 鲫鱼卵唾液酸糖蛋白对 SAMP6 小鼠骨丢失的保护作用[J]. 现代食品科技，2016，32(6)：13-17，62.
Zhao Y L，Zhan Q P，Ma Q B，et al. Protective effect of sialoglycoproteins isolated from *Carassius auratus* eggs on bone loss in SAMP6 mice[J]. Modern Food Science and Technology，2016，32(6)：13-17，62.(in Chinese)

[29] Adler S M，Paluska M R，Svoboda K R，et al. Immunomodulatory bioactivities of glycomacropeptide[J]. Journal of Functional Foods，2024，115：106084.

[30] Yang S F，He Z Y，Wu T，et al. Glycobiology in osteoclast differentiation and function[J]. Bone Research，2023，11：55.

[31] 贺敏，周晓春，陈鹏，等. 鲫鱼卵唾液酸糖肽对成骨细胞 MC3T3-E1 增殖、分化、矿化及 OPG/RANKL 基因表达的影响[J]. 中国食品学报，2015，15(11)：16-22.
He M，Zhou X C，Chen P，et al. Effects of sialyglycopeptides from the eggs of *Carassius auratus* on the proliferation，differentiation，mineralization，OPG/RANKL gene experssion of MC3T3-E1 cells[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology，2015，15(11)：16-22.(in Chinese)

[32] Dou C，Zhen G H，Dan Y，et al. Sialylation of TLR2 initiates osteoclast fusion[J]. Bone Research，2022，10：24.

[33] 贺敏，王静凤，王倩睿，等. 鲫鱼卵唾液酸糖蛋白对小鼠破骨细胞活性的影响[J]. 营养学报，2015，37(1)：51-55，61.
He M，Wang J F，Wang Q R，et al. Effects of *Carassius auratus* sialyglycoproteins on osteoclast activity in mice[J]. Acta Nutrimenta Sinica，2015，37(1)：51-55，61.(in Chinese)

[34] Keel K，Harte F M，Berbejillo J，et al. Functionality of glycomacropeptide glycated with lactose and maltodextrin

[J]. Journal of Dairy Science，2022，105（11）：8664-8676.

[35] Lammi C，Bollati C，Fiori L，et al. Glycomacropeptide（GMP）rescued the oxidative and inflammatory activity of free *L*-AAs in human Caco-2 cells：new insights that support GMP as a valid and health-promoting product for the dietary management of phenylketonuria（PKU）patients[J]. Food Research International，2023，173：113258.

[36] Lu X N，Cummings C，Osuala U A，et al. Characterization of recombinant human lactoferrin expressed in *Komagataella phaffii*[J]. The Analyst，2024，149（13）：3636-3650.

[37] Wu X P，Wang F F，Cai X X，et al. Glycosylated peptide-calcium chelate：characterization，calcium absorption promotion and prebiotic effect[J]. Food Chemistry，2023，403：134335.

[38] Wu X P，Wang F F，Cai X X，et al. Characteristics and osteogenic mechanism of glycosylated peptides-calcium chelate[J]. Current Research in Food Science，2022，5：1965-1975.

[39] Guo X，Feng S，Meng N J，et al. Synergistic effects of high-intensity interval training and lactoferrin supplementation on bone growth in adolescent SD rats *via* TGF-β/BMP signaling[J]. International Journal of Biological Macromolecules，2026，339：150003.

[40] 赵添玉，邹丹阳，谢银丹，等. 乳铁蛋白对幼年大鼠骨健康影响[J]. 食品工业科技，2020，41（15）：302-309.
Zhao T Y，Zou D Y，Xie Y D，et al. Effect of lactoferrin on bone health in juvenile rats[J]. Science and Technology of Food Industry，2020，41（15）：302-309.（in Chinese）

[41] Hou J M，Xue Y，Lin Q M. Bovine lactoferrin improves bone mass and microstructure in ovariectomized rats *via* OPG/RANKL/RANK pathway[J]. Acta Pharmacologica Sinica，2012，33（10）：1277-1284.

[42] 王姗姗，周晓春，李秀秀，等. 鲫鱼卵唾液酸糖蛋白对去卵巢大鼠骨质疏松症的改善作用[J]. 食品科学，2014，35（13）：182-185.
Wang S S，Zhou X C，Li X X，et al. Improvement effect of sialoglycoprotein from crucian carp（*Carassius auratus*）spawn in ovariectomized female rats with osteoporosis[J]. Food Science，2014，35（13）：182-185.（in Chinese）

[43] 于哲，王静凤，毛磊，等. 鲫鱼卵唾液酸糖蛋白抑制小鼠破骨细胞的分化机制研究[J]. 中国海洋药物，2015，34（5）：33-40.
Yu Z，Wang J F，Mao L，et al. Study on the mechanisms of *Carassius auratus* sialoglycoproteins in suppressing the differentiation of osteoclast[J]. Chinese Journal of Marine Drugs，2015，34（5）：33-40.（in Chinese）

[44] Cian R E，Tena-Garitaonaindia M，Sánchez de Medina F，et al. Casein glycomacropeptide regulates gene expression in intestinal epithelial cells：effect of simulated gastrointestinal digestion and peptide microencapsulation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2025，73（7）：4105-4115.

[45] Biondi Ryan M R，Kim B J，Qu Y，et al. Detection of milk-derived peptides in human blood post-digestion，using LC-MS/MS[J]. Journal of Functional Foods，2024，122：106480.

[46] Bataineh M M，Kinlough C L，Marciszyn A，et al. Influence of glycoprotein MUC1 on trafficking of the Ca^{2+}-selective ion channels，TRPV5 and TRPV6，and on *in vivo* calcium homeostasis[J]. Journal of Biological Chemistry，2023，299（3）：102925.

[47] Ouyang R Z，Zheng S J，Wang X L，et al. Crosstalk between breast milk *N*-acetylneuraminic acid and infant growth in a gut microbiota-dependent manner[J]. Metabolites，2023，13（7）：846.

[48] Jia M J，Luo J Y，Gao B，et al. Preparation of synbiotic milk powder and its effect on calcium absorption and the bone microstructure in calcium deficient mice[J]. Food & Function，2023，14（7）：3092-3106.