

## 添加 $\alpha$ -乳白蛋白和色氨酸的婴儿配方奶粉对新生大鼠脑发育的影响

张一帆<sup>1</sup>, 逢金柱<sup>3</sup>, 米丽娟<sup>3</sup>, 李依璇<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> 中国农业大学食品科学与营养工程学院 北京 100183

<sup>2</sup> 中国农业大学营养与健康系(营养与健康研究院) 北京 100083

<sup>3</sup> 内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司 北京 101107

**摘要** 为研究添加  $\alpha$ -乳白蛋白和色氨酸的升级婴儿配方奶粉对新生大鼠大脑发育的影响,以 30 只 7 日龄的 SD 大鼠为实验对象,随机分为 3 组。鼠乳喂养组(空白对照)、普通婴儿配方奶粉喂养组和升级婴儿配方奶粉喂养组,混合喂养 21 d 后,通过测定大鼠生长发育指标、神经功能及肠道菌群,探究升级婴儿配方奶粉对新生大鼠脑发育的影响。结果表明:升级婴儿配方奶粉在属水平上能恢复肠道菌群的丰度,显著增加有益菌阿克曼氏菌属的含量,有助于建立良好的肠道菌群;可显著提高大鼠血清及间脑组织中 5-羟色胺(5-HT)及其代谢产物的浓度,有助于促进神经发育。结论:添加  $\alpha$ -乳白蛋白和色氨酸的升级婴儿配方奶粉,能显著增加新生大鼠肠道有益菌的丰度以及血清和间脑组织中 5-HT 及其代谢产物的浓度,对肠道和神经发育有潜在的健康益处。本研究可为婴幼儿配方奶粉的升级提供理论基础和科学依据。

**关键词** 升级婴儿配奶粉; 脑发育; 神经功能; 肠道菌群

**文章编号** 1009-7848(2022)05-0129-08 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.05.015

脑是一切认知功能、调节功能的枢纽,是人类一切生命活动的最高中枢<sup>[1-2]</sup>。婴幼儿出生后的 12 个月内是其大脑发育的关键时期,大脑的结构、功能、容量和连通性等发育迅速<sup>[3]</sup>。足月出生的婴儿平均大脑体积仅为成人脑平均体积的三分之一,在 3 月龄前,其体积会以 4%/d 的速度增长,3 月龄后减小到 1%/d,在 1 岁时脑容量翻倍<sup>[4-5]</sup>。在这段脑发育的黄金时期,婴幼儿的营养供给十分重要。

母乳是婴儿最佳的营养来源,婴幼儿配方奶粉的营养成分应最大程度地与母乳接近,以满足婴幼儿生长发育的需要<sup>[6]</sup>。目前的婴幼儿配方奶粉的基本组成成分是模拟母乳设计的,可以基本满足婴幼儿对蛋白质、脂肪、碳水化合物以及维生素和矿物质等微量元素的需求<sup>[7]</sup>。然而,二者在脂肪酸结构、氨基酸组成以及低聚糖的种类及组成上仍有较大差异,因此母乳喂养与人工喂养仍有较大差异。在脑发育方面,母乳喂养更有利于婴儿的神经和大脑发育。李霞<sup>[8]</sup>的研究发现,母乳喂养的

婴儿精神发育指数(MDI)、运动发育指数(PDI)指数均显著高于人工喂养的婴儿。开发一款适合婴幼儿脑发育的配方奶粉十分重要。

目前,主流的促进脑发育的婴幼儿配方是在奶粉中添加二十二碳六烯酸(DHA)和花生四烯酸(AA),二者对婴幼儿的视网膜和大脑功能具有重要的意义<sup>[9]</sup>。近年研究表明,5-羟色胺(5-HT)与肠道菌群对儿童的神经系统与脑发育同样具有重要的意义<sup>[10]</sup>,如念珠菌、链球菌、肠球菌可以产生 5-HT,同时海马区内 5-HT 受体 1A(5-HT1A)与学习记忆功能相关<sup>[11-12]</sup>;5-HT 也是肠脑轴与肠道菌群相互作用的物质基础之一,能影响大脑的信号传导、情绪控制、学习与记忆力,同时也参与免疫功能<sup>[13]</sup>。根据 GB 10765-2021《食品安全国家标准

婴儿配方食品》的最新要求,奶粉中需要增加  $\alpha$ -乳白蛋白以及某些氨基酸【色氨酸(Trp)、亮氨酸等】的含量,使其蛋白组成与氨基酸模式更接近母乳<sup>[14]</sup>。本研究通过增加  $\alpha$ -乳白蛋白和色氨酸的含量以及调整总蛋白含量,设计开发一款升级版的婴儿配方奶粉,探究其对新生大鼠脑发育的影响,为研发升级且更适合婴幼儿生长发育的配方奶粉提供理论依据。

收稿日期: 2021-09-27

基金项目: 呼和浩特市重大科技专项(2020-高-重-1)

作者简介: 张一帆(1997-),男,硕士

通信作者: 李依璇 E-mail: liyixuan@cau.edu.cn

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 SD大鼠整窝鼠,7日龄,体重13~15 g,购自北京维通利华实验动物有限公司,生产许可证号:SYXK(京)2017-0033。本试验通过中国农业大学实验动物福利伦理委员会批准,批准文号:AW71302202-5-1。动物实验室恒温( $22 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,恒湿( $55 \pm 5$ )%,每12 h昼夜交替。

1.1.2 试验原料 普通1段婴儿配方奶粉、升级婴儿配方奶粉(蒙牛-雅士利、瑞哺恩),其主要成分见表1。

1.1.3 试剂 4%多聚甲醛通用型组织固定液,索莱宝生物科技有限公司;大鼠5-羟色胺(5-HT)ELISA检测试剂盒、大鼠5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)ELISA检测试剂盒;上海江莱生物有限公司;L-色氨酸,美国赛默飞世尔科技公司。

1.1.4 仪器 Multiskan FC酶标仪、Fresco21冷冻离心机,美国赛默飞世尔科技有限公司;Agilent 1290 Infinity超高压液相色谱仪、Agilent 6460三重四极杆质谱仪配有电喷雾离子源(ESI),美国安捷伦科技公司;MS105DU电子分析天平,瑞士Mettler Toledo公司。

### 1.2 方法

1.2.1 动物实验方案 以30只7日龄的SD大鼠为实验对象,随机分为3组,每组10只子鼠与1只母鼠,每组子鼠雌、雄各半。实验大鼠分为鼠乳喂养组(空白对照)、普通配方奶粉喂养组和升级配方奶粉喂养组(NZ小试产品),两种配方奶粉除 $\alpha$ -乳白蛋白、色氨酸含量不同外,总能量、总蛋白及其它营养素的含量无显著差异。将奶粉与水配制成22.5 g/100 mL质量浓度溶液,每次以0.4 mL/10 g BW剂量灌胃实验组大鼠,每4 h灌胃1次(白天10:00、14:00、18:00灌胃,10:00须提前断食4 h),晚上(18:00至次日早上6:00)由母鼠自由喂奶。鼠房温度22~24 $^{\circ}\text{C}$ ,湿度60%~70%,每日光照时间为8:30~20:30。预期喂饲21 d,测量大鼠生长发育指标和神经行为指标,之后断颈处死取脏器进行检测分析。

1.2.2 体质量测量 测定SD大鼠第0,7,14,21天的体质量。

1.2.3 16S rDNA测序 采用CTAB冻融法提取

表1 不同婴儿配方奶粉配方主要成分

成分	普通1段婴儿	升级婴儿
	配方奶粉	配方奶粉
能量/kJ·(100 g) <sup>-1</sup>	2 125	2 123
蛋白质/g·(100 g) <sup>-1</sup>	10.25	10.20
$\alpha$ -乳白蛋白/g·(100 g) <sup>-1</sup>	1.38	2.90
L-色氨酸/mg·(100 g) <sup>-1</sup>	160	388
脂肪/g·(100 g) <sup>-1</sup>	27.3	27.2
亚油酸/g·(100 g) <sup>-1</sup>	4.2	4.2
$\alpha$ -亚麻酸/mg·(100 g) <sup>-1</sup>	399	398
碳水化合物/g·(100 g) <sup>-1</sup>	53.35	53.64

每组粪便样品的总DNA,同时采用Nanodrop对DNA进行定量,并通过1.2%琼脂糖凝胶电泳检测DNA提取质量。然后通过PCR扩增目标片段。采用Illumina公司的TruSeq Nano DNA LT Library Prep Kit制备测序文库后上机进行高通量测序。得到的测序数据根据序列质量初筛,重测、补测问题样本。通过筛选的原始序列按照index和barcode信息进行文库和样本划分,并去除barcode序列。按照QIIME2 dada2分析流程去噪、OTU聚类。测序工作由上海美吉生物医药科技有限公司完成。

### 1.3 统计分析

试验数据以平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )来表示。用SPSS 22.0的单因素方差分析和Duncans多重检验比较均值。显著性水平 $P < 0.05$ 。使用Origin 2019b和R绘制图表。

## 2 结果

### 2.1 不同蛋白质和氨基酸配方婴儿奶粉对SD大鼠体质量的影响

为评价不同蛋白质和氨基酸配方婴儿奶粉对SD大鼠生长发育的影响,对SD大鼠的体质量进行测量。如图1所示,实验前各组大鼠初始体质量无明显差异,从第2周开始,各组之间出现差异,且差异持续到实验末期。随着时间的推移,每组小鼠的体质量均呈现增加的趋势,且普通配方奶粉组体质量增加最快,而各组间无显著差异,表明不同蛋白质和氨基酸配方婴儿奶粉对SD大鼠生长发育无影响。

## 2.2 不同蛋白质和氨基酸配方婴儿奶粉对 SD 大鼠脏器指数的影响

胸腺和脾脏是重要的免疫器官,其脏器指数可在一定程度上反映机体免疫功能的强弱。为探究不同蛋白质和氨基酸配方婴儿奶粉对 SD 大鼠脏器发育的影响,对饲喂不同配方奶粉新生大鼠的脏器指数进行测定。结果显示,对于心脏、肺、肾和脑,各组之间脏器指数无显著性差异( $P>0.05$ )。对于肝脏,普通配方奶粉组的大鼠肝脏质量较空白组显著增加( $P<0.05$ ),较高的肝脏指数不利于健康,可能与肥胖与脂肪肝相关<sup>[15]</sup>。对于免疫器官,普通配方奶粉组的大鼠脾脏重量较空白组显著增加( $P<0.05$ ),升级配方奶粉组的脾脏质量虽最大,但与普通配方奶粉组相比无显著性差异;升级配方奶粉组的大鼠胸腺质量较空白组和普通配方奶粉组的大鼠显著增加( $P<0.05$ )。从脏器指数层面看,普通配方奶粉有助于脾脏免疫功能的提高( $P<0.05$ );而升级配方奶粉有助于胸腺免疫功能的提高( $P<0.05$ )。

## 2.3 不同配方婴儿奶粉对 SD 大鼠血清 5-HT、5-HIAA、Trp 含量的影响

5-HT 是一种存在于人体脑和消化道中的重要胞内信使和抑制性神经递质,它首先由色氨酸经色氨酸羟化酶生成 5-HTP,然后经 5-羟色胺酸脱羧酶生成 5-HT,5-HT 最终经单胺氧化酶和醛脱氢酶转化为 5-羟吲哚乙酸(5-Hydroxyindolacetic acid, 5-HIAA)随尿液排出体外。5-HT 是调节神经活动的重要物质,在血清和胃肠道中,5-HT 起到内脏感觉、肠道蠕动、上皮分泌等作用。升级配方奶粉组 5-HT 含量约为普通配方组的 2 倍,而较空白组相比,5-HT 含量无显著差异,表明升级配方具有促进大鼠内脏感觉、肠道蠕动的潜力。5-HIAA 是 5-HT 代谢终产物,升级配方奶粉组大鼠血清 5-HIAA 含量显著高于空白对照组和普通配方奶粉组( $P<0.05$ )。普通配方奶粉组大鼠的血清 5-HIAA 含量显著低于空白对照组( $P<0.05$ )。升级配方奶粉组大鼠的血清 Trp 含量最高,显著高于普通配方奶粉组( $P<0.05$ ),而与空白对照组无显著差异;普通配方奶粉组大鼠的血清 Trp 含量显著低于空白对照组( $P<0.05$ )。综上,升级配方奶粉对于提高大鼠血清 5-HT 含量的效果

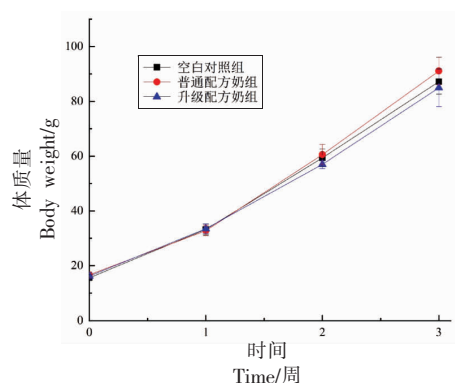


图1 各组大鼠体质量变化

Fig.1 The body weight changes of rats in each group

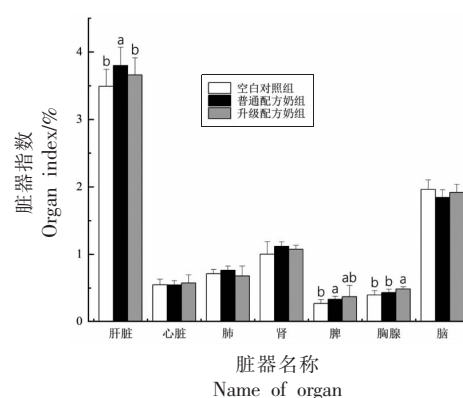


图2 大鼠脏器指数比较

Fig.2 Comparison of organ index in rats

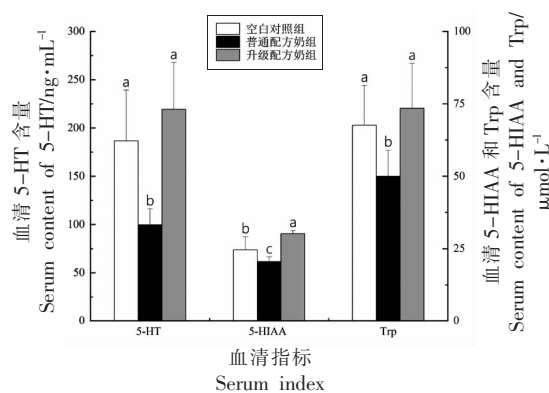


图3 不同婴儿配方奶粉对 SD 大鼠血清 5-HT、5-HIAA、Trp 含量的影响

Fig.3 Effects of different infant formula on serum contents of 5-HT, 5-HIAA and Trp in SD rats

优于普通配方奶粉,更有利于大鼠的肠道蠕动。

## 2.4 不同蛋白质和氨基酸配方婴儿奶粉对 SD 大鼠间脑 5-HT、5-HIAA、Trp 含量的影响

5-HT 在大脑中的浓度也很高,主要起到调节

神经活动的作用,5-HT<sub>4</sub>R 是 5-HT 的受体之一,大脑皮层中的 5-HT<sub>4</sub>R 受体与机体的学习能力和记忆能力有关,5-HT<sub>4</sub>R 在中枢神经系统的前膜、后膜中均有表达,具有强化学习记忆的功能。从各组大鼠间脑组织匀浆中 5-HT、5-HIAA、Trp 含量来看,对于 5-HT,升级配方奶粉组大鼠的间脑组织匀浆 5-HT 含量显著高于空白对照组和普通配方奶粉组 ( $P<0.05$ ),约为普通配方奶粉组的 2 倍,为空白对照组的 1.5 倍;普通配方奶粉组大鼠的间脑组织匀浆 5-HT 含量显著低于空白对照组 ( $P<0.05$ )。升级配方奶粉组大鼠的间脑组织匀浆 5-HIAA 含量显著高于空白对照组和普通配方奶粉组 ( $P<0.05$ ),普通配方奶粉组大鼠的间脑组织匀浆 5-HIAA 含量显著低于空白对照组 ( $P<0.05$ )。各组间 Trp 含量无显著性差异 ( $P>0.05$ )。由此可以说明升级配方奶粉对提高大鼠脑组织 5-HT 含量的效果优于普通配方奶粉,更有利于提高大鼠的学习记忆能力,促进神经发育。

2.5 不同蛋白质和氨基酸配方婴儿奶粉对 SD 大鼠肠道菌群的影响

2.5.1 Alpha 多样性分析 Alpha 多样性可以反映微生物群落的丰度和多样性。Shannon 指数和 Simpson 指数是可用来估算样本中微生物多样性的指数。Shannon 指数值越大,说明群落多样性越高;Simpson 指数值越大,说明群落多样性越低。ACE 指数和 Chao 指数可以用来代表菌群的丰度。Coverage 是指各样本文库的覆盖率,数值越高,样本中序列被测出的概率越高,该指数反映测序结果是否代表了样本中微生物的真实情况。

表 2 各组 SD 大鼠盲肠内容物中微生物 Alpha 多样性指数

Table 2 Alpha diversity index of microorganism in cecal contents of SD rats in each group

组别	Shannon 指数	Simpson 指数	ACE 指数	Chao 指数	Coverage
空白对照组	0.65	0.71	12.53	11.25	0.99998
普通配方奶粉组	0.67	0.70	7.05	8.50	0.99999
升级配方奶粉组	0.76	0.60	5.40	9.00	0.99997

2.5.2 Beta 多样性分析 利用 bry-curtis 的主坐标分析法 (Principal coordinates analysis, PCoA) 分析各组 SD 大鼠肠道菌群  $\beta$ -多样性。如图 5 所示,各组 SD 大鼠肠道菌群明显存在独立聚类,肠

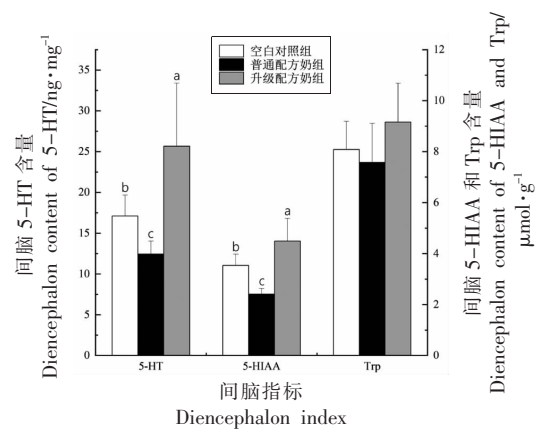


图 4 不同婴儿配方奶粉对 SD 大鼠间脑组织 5-HT、5-HIAA、Trp 含量影响

Fig.4 Effects of different infant formula on the contents of 5-HT, 5-HIAA and Trp in diencephalon tissue of SD rats

为研究各组大鼠肠道菌群的丰度及多样性,对样本进行 Alpha 多样性分析,结果如表 2 所示,所有样本的测序 Coverage 指数均大于 0.999,说明盲肠内容物样品中的序列基本都被测出,未被检测到的概率较低,本次测序结果可以反映样本的真实情况。其次,通过 Shannon 指数和 Simpson 指数可以看出,升级配方奶粉组的 SD 大鼠肠道菌群多样性显著高于空白对照组与普通配方奶粉组。由 ACE 指数和 Chao 指数可以看出,空白对照组的 SD 大鼠肠道菌群丰度最高,而普通配方奶粉组与升级配方奶粉组的 SD 大鼠肠道菌群丰度水平接近。

道群落具有显著差异。第 1 主成分为 28.62%,第 2 主成分为 18.01%。其中升级配方奶粉组沿 PC1 与空白对照组的菌群组成更为接近。



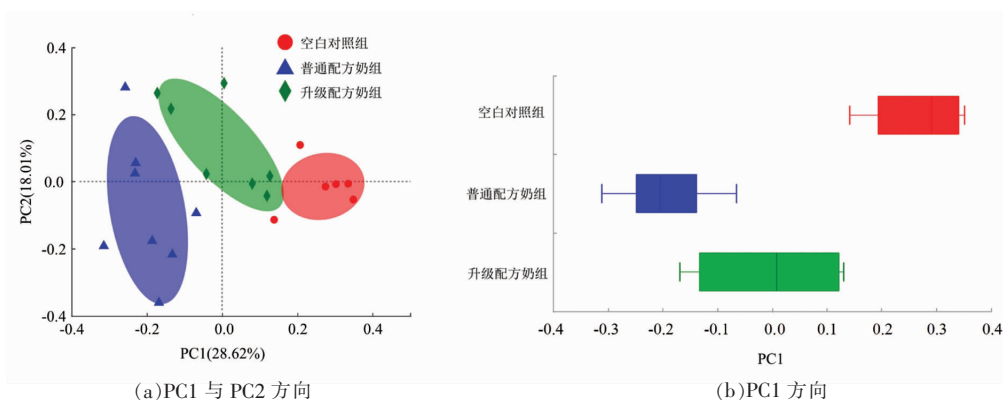


图 5 不同组大鼠肠道菌群 PCoA 分析

Fig.5 PCoA analysis of intestinal flora of rats in different groups

2.5.3 微生物群落组成分析 为探究大鼠肠道菌群的群落组成,在门的水平上比较了各组微生物种群相对丰度,如图 6a 所示,在门的水平上,优势菌群为厚壁菌门 (Firmicutes),放线菌门 (Actinobacteriota),疣微菌门 (Verrucomicrobiota) 和拟杆菌门 (Bacteroidota)。升级配方奶粉组的肠道菌群中厚壁菌门和拟杆菌门丰度与空白对照组相比显著降低 ( $P < 0.05$ );升级配方奶粉组的肠道菌群中放线菌门丰度与普通配方奶粉组相比显著升高 ( $P < 0.05$ );升级配方奶粉组的肠道菌群中疣微菌门丰度虽较其它两组高,但无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

如图 6b 所示,在属水平上比较了各组微生物种群相对丰度。在属水平上,优势菌属为乳杆菌属 (*Lactobacillus*),库特氏菌属 (*Kurthia*),阿克曼氏菌属 (*Akkermansia*),葡萄球菌属 (*Staphylococcus*),气球菌属 (*Aerococcus*),棒状杆菌属 (*Corynebacterium*)。从图 6b 中可以看出,普通配

方奶粉组的 SD 大鼠肠道乳杆菌属、气球菌属和棒状杆菌属与空白对照组相比显著下降 ( $P < 0.05$ ),而饲养升级配方奶粉可以一定程度上恢复其丰度。乳酸杆菌为人体有益菌,对人体身体健康有益;气球菌属和棒状杆菌属为条件性有害菌,通常情况下对人体有益,当其丰度紊乱或转移至其它器官时则会有害。图 6b 显示,在两种配方奶粉喂养后,其肠道中均出现了母乳喂养中含量极低的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*);升级配方奶粉组的阿克曼菌属 (AKK) 显著高于空白对照组和普通配方奶粉组。研究表明,AKK 在增加癌症免疫治疗效果、降脂和降血糖上有非常显著的作用<sup>[6]</sup>。

不同配方奶粉喂养的 SD 大鼠与母乳喂养的 SD 大鼠肠道菌群组成相似,而在属的水平上,不同属的菌群丰度差异较大。相比于普通配方奶粉,升级配方奶粉更有利于 SD 大鼠肠道菌群的稳定以及肠道的生长发育。

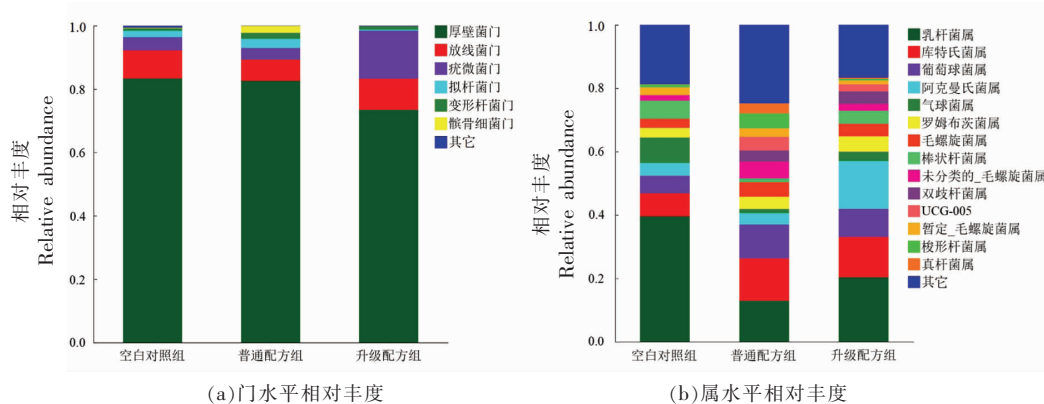


图 6 各组大鼠肠道菌群群落组成

Fig.6 Composition of intestinal flora community of rats in each group

### 3 讨论

本文利用7日龄SD大鼠模型来探讨升级婴幼儿配方奶粉对大鼠健康的影响。研究表明,饲喂升级婴幼儿配方奶粉可以有效减轻由普通配方奶粉喂养导致的肠道菌群紊乱现象,提高有益菌AKK的相对丰度,并显著提高大鼠血清及脑组织5-HT含量,促进神经发育及记忆认知功能。

目前越来越多研究表明,肠道菌群对机体的神经发育起着重要的作用<sup>[7]</sup>。在本研究中,通过16S rDNA基因测序研究了升级配方奶粉与普通配方奶粉对幼鼠的肠道菌群影响。研究结果证明,升级配方奶粉的摄入可以调节肠道菌群菌落结构至接近对照组水平,同时有益菌AKK的丰度显著增加。目前研究表明,肠道菌群与儿童神经系统疾病息息相关,如注意缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是儿童中较为常见的神经和精神发育障碍性疾病,表现为活动过度、易冲动及注意力分散的行为<sup>[18]</sup>。患儿体内与5-HT代谢途径存在异常,而5-HT与ADHD儿童的攻击、冲动等破坏性行为发生有关,肠道菌群组成与正常儿童具有显著差异<sup>[19]</sup>。而肠道中的念珠菌、链球菌、肠球菌可产生5-羟色胺<sup>[11]</sup>,同时研究发现,孢子菌产生的短链脂肪酸可增强肠道嗜铬细胞内5-HT合成酶TPH1的活性,促进体内5-HT的合成<sup>[20]</sup>。本研究饲喂升级配方奶粉的大鼠在肠道菌群、血清5-HT水平和脑组织5-HT水平均与对照组更接近,而饲喂普通配方奶粉会引起紊乱,推测升级配方奶粉能通过介导肠道菌,恢复普通配方奶粉饲喂引起的5-HT水平降低。升级配方奶粉虽对肠道菌群的调节具有积极的作用,但其机制仍需进一步探讨。

本研究中,升级婴幼儿配方奶显著改善了大鼠的肠道菌群、提高了血清及间脑组织中5-HT及其代谢产物的含量,对生命早期的肠道和神经发育有潜在的健康益处。本文为婴幼儿配方奶粉的设计提供了新的思路,同时有必要进一步确定升级配方中特定活性成分在调节肠道菌群、5-HT代谢和炎症相关信号通路中的作用,以探讨其作用机制。

### 4 结论

添加 $\alpha$ -乳白蛋白和色氨酸的升级婴儿配方奶粉,能显著增加新生大鼠肠道有益菌的丰度,增加血清和间脑组织中5-HT及其代谢产物的含量,对肠道发育和神经发育有潜在的健康益处。

### 参 考 文 献

- [1] 王东辉, 吴菲菲, 王圣明, 等. 人类脑科学研究计划的进展[J]. 中国医学创新, 2019, 16(7): 168-172.  
WANG D H, WU F F, WANG M S, et al. Progress of human brain science research program[J]. Medical Innovation of China, 2019, 16(7): 168-172.
- [2] 王亚, 李永欣, 黄文华. 人类脑计划的研究进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2016, 33(2): 109-112.  
WANG Y, LI Y X, HUANG W H. Research progression on human brain project[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2016, 33(2): 109-112.
- [3] 林岚, 吴玉超, 宋爽, 等. 婴儿脑MRI图谱的研究和应用进展[J]. 医疗卫生装备, 2019, 40(1): 1-4, 9.  
LIN L, WU Y C, SONG S, et al. Progress in research and application of infant brain magnetic resonance imaging atlas[J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2019, 40(1): 1-4, 9.
- [4] KNICKMEYER R C, VETSA Y, GOUTTARD S, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years[J]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2008, 28(47): 12176-12182.
- [5] HOLLAND D, CHANG L, ERNST T M, et al. Structural growth trajectories and rates of change in the first 3 months of infant brain development[J]. Jama Neurol, 2014, 71(10): 1266-1274.
- [6] GARTNER L M, MORTON J, LAWRENCE R A, et al. Breastfeeding and the use of human milk[J]. Pediatrics, 2005, 129(3): 496-506.
- [7] TRABULSI J, CAPEDE R, LEBUMFACIL J, et al. Effect of an  $\alpha$ -lactalbumin-enriched infant formula with lower protein on growth[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2011, 65(2): 167-174.

- [8] 李霞. 不同喂养方式对6个月婴儿体格运动以及智力发育的影响观察[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(29): 4050-4052.  
LI X. The effects of different feeding methods on physical exercise and mental development of infants in 6 months[J]. The Medical Forum, 2016, 20(29): 4050-4052.
- [9] 吴克刚, 孟宏昌. 婴幼儿配方奶粉强化DHA和AA的研究[J]. 中国乳品工业, 2004(2): 40-43.  
WU K G, MENG H C. Review on the fortification of infant formula milk powder with DHA and AA[J]. China Dairy Industry, 2004(2): 40-43.
- [10] WAN L, GE W R, ZHANG S, et al. Case-control study of the effects of gut microbiota composition on neurotransmitter metabolic pathways in children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Frontiers in Neuroscience, 2020, 14: 127.
- [11] CENTI M C, NUEVO I C, CODONER-FRANCH P, et al. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: New perspectives for a challenging condition[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2017, 26: 1081-1092.
- [12] NEUFELD K M, KANG N, BIENENSTOCK J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(3): 255-264.
- [13] YANO J, YU K, DONALDSON G, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2): 264-276.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 食品安全国家标准 婴儿配方食品: GB 10765-2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.  
State Health Commission of the People's Republic of China, State Administration for Market Regulation. National food safety, standard infant formula: GB 10765-2021[S]. Beijing: China Standards Press, 2021.
- [15] PEREZDIAZDEL CAMPO N, RIEZUBOJ JOSE I, MARINALEJANDRE B A, et al. Three different genetic risk scores based on fatty liver index, magnetic resonance imaging and lipidomic for a nutrigenetic personalized management of NAFLD: The fatty liver in obesity study[J]. Diagnostics, 2021, 11(6): 1083.
- [16] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. Nature Medicine, 2016, 23(1): 107.
- [17] CERDÓ T, DIÉGUEZ E, CAMPOY C. Impact of gut microbiota on neurogenesis and neurological diseases during infancy[J]. Current Opinion in Pharmacology, 2020, 50: 33-37.
- [18] 陈艳, 陆海萍, 巫瑛, 等. 不同类型儿童注意缺陷多动障碍临床特点分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(5): 558-559, 563.  
CHEN Y, LU H P, WU Y, et al. Clinical characteristics of different subtypes of attention deficit hyperactivity disorders in children[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2016, 27(5): 558-559, 563.
- [19] 梁友芳, 农清清, 覃健敏, 等. 儿童注意缺陷多动障碍与5-羟色胺R2A基因多态性的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(11): 1287-1291.  
LIANG Y F, NONG Q Q, QIN J M, et al. Association of 5-HT R2A gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children[J]. Chinese General Practice, 2016, 19(11): 1287-1291.
- [20] REIGSTAD C S, SALMONSON C E, III J F R, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. FASEB Journal, 2015, 29(4): 1395-1403.

### Effects of Infant Formula Supplemented with $\alpha$ -Lactalbumin and Tryptophan on Brain Development in Newborn Rats

Zhang Yifan<sup>1</sup>, Pang Jinzhu<sup>3</sup>, Mi Lijuan<sup>3</sup>, Li Yixuan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100183

<sup>2</sup>Department of Nutrition and Health (Institute of Nutrition and Health), China Agricultural University, Beijing 100083

<sup>3</sup>Inner Mongolia Mengniu Dairy (Group) Co. Ltd., Beijing 101107

**Abstract** To study the effects of infant formula supplemented with  $\alpha$ -lactalbumin and tryptophan on brain development in newborn rats, this study used 30 SD rats at 7 days of age as experimental object, randomly divided into 3 groups, rat breast feeding group (ck), the common infant formula feeding group and upgrade infant formula feeding, mixed feeding after 21 days. The effects of upgraded infant formula on brain development of newborn rats were investigated by measuring growth and development indexes, nerve function and intestinal microflora of rats. The results showed that upgrading infant formula could restore the abundance of intestinal flora at the genus level, significantly increased the content of beneficial bacteria AKK, and contributed to the establishment of a good intestinal flora. It could significantly increase the concentration of 5-HT and its metabolites in serum and diencephalon of rats, and promote neural development. Conclusions: Upgraded infant formula supplemented with  $\alpha$ -lactalbumin and tryptophan could significantly increase the abundance of intestinal beneficial bacteria and the concentration of 5-HT and its metabolites in serum and diencephalon tissues of newborn rats, with potential health benefits for intestinal and neural development. This study could provide theoretical basis and scientific support for the upgrading of infant formula milk powder.

**Keywords** upgrading infant formula; brain development; nerve function; intestinal flora