

母乳科学与婴幼儿配方食品制造技术六大研究热点

(中国食品科学技术学会食品营养与健康分会 北京 100048)

摘要 母乳研究是探索生命早期营养奥秘的金钥匙,是母婴健康研究的重点。本文聚焦母乳科学与婴幼儿配方食品(以下简称婴配食品)制造技术的研究热点,分析我国母婴营养研究领域的创新方向,系统阐述生命早期营养需求、母乳成分深度探索、母乳健康效应评估、功能基料创新创制、新基料检测技术及评价方法开发、生物活性成分高效保留的六大研究热点,覆盖母婴营养基础科研、功能基料研发和婴配食品制造技术,以期为我国母乳与婴幼儿配方食品制造领域的科学研究和产业发展提供重要参考。

关键词 母乳; 婴幼儿配方食品制造; 母婴健康; 母乳成分; 乳基料

文章编号 1009-7848(2022)12-0413-12 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.12.040

母乳是生命早期营养的重要保障。开展母乳营养基础研究,深度探索母乳成分,对促进婴幼儿健康成长具有重要意义。随着科学技术的进步和产业需求增加,我国母婴营养研究不断深入。为聚焦我国母乳与婴幼儿配方食品(以下简称婴配食品)制造的研究热点,厘清我国母婴营养研究领域的创新方向,中国食品科学技术学会组织专家对 2000—2022 年间母乳和婴幼儿配方食品的研究文献进行分析。

在 Web of Science 和 PubMed 数据库对“human milk”“breast milk”和“infant formula food”等关键词进行检索,共检索到 37 895 篇相关文献,对这些文献进行分析,绘制词云图,如图 1 所示。对热点词条进行分析,分别绘制柱形图,如图 2 所示,文献主要涉及“infant metabolism”“infant overweight”“very low body weight infant”等涉及生命早期营养需求相关的词汇;以及各种母乳成分,例如“IgA”“HMO”“lactoferrin”;还有包括“bone health”“immune response”等在内的健康效应相关词汇。对于婴配食品制造中关注的功能基料创制、检测技术及活性成分保留技术,能够检索到“biosynthesis”“microencapsulation”“LC-MS”等词汇。相较于母乳科学研究的热词,与婴幼儿配方食品制造相关的词汇相对较少,并且相关词汇检索的文献数量也较少。结合词云图可知,这些研究

近年来日益增多,是目前研究的热点。

基于上述文献分析,并结合对婴幼儿配方食品行业前沿发展的把握与洞察,凝练形成“母乳科学与婴幼儿配方食品制造技术六大研究热点”。

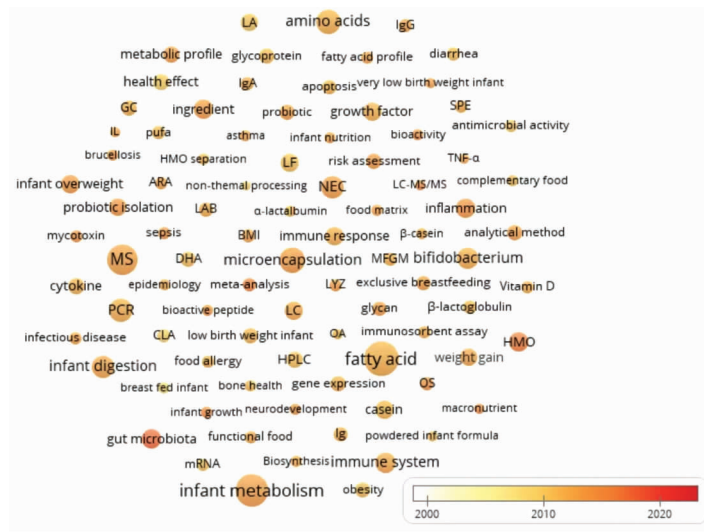
1 系统掌握母婴营养需求,明确特殊群体营养特征

婴幼儿时期是生长发育的第 1 个高峰期,如何保障生命早期营养是维持婴幼儿健康,促进成长的重要科学议题。对数据库进行检索(如图 3 所示)可知,虽然目前不乏母婴人群营养与健康的研究,但是对于生命早期的营养需求仍缺乏系统性研究数据,并需明确特殊群体的营养特征。

面对当前人群营养状况的快速变化,首先应通过代表性人群的流行病学调查,系统掌握母婴群体营养不良的发生情况,特别关注日益增长的孕期增重过多及产后体重滞留问题,以及因膳食结构不良、微量营养素摄入不足而导致的孕产期并发症。同时,应系统掌握婴幼儿生长过程中体格生长、功能发育的特点,探明影响生长发育的关键营养成分,明确我国婴儿突出的营养问题。值得注意的是,由于营养的生物学效应在母婴间具有明确的代际传递作用,因此母乳是营养效应代际传递的重要环节^[1]。未来研究应有针对性地开展母婴配对研究,厘清母体营养健康状态对母乳营养及功能成分的影响,尤其是脂肪酸、维生素 A、叶酸、碘等具有显著个体差异且对生命早期体格发育生长、智力发育、抗氧化应激具有重要意义的母乳成

收稿日期: 2022-11-03

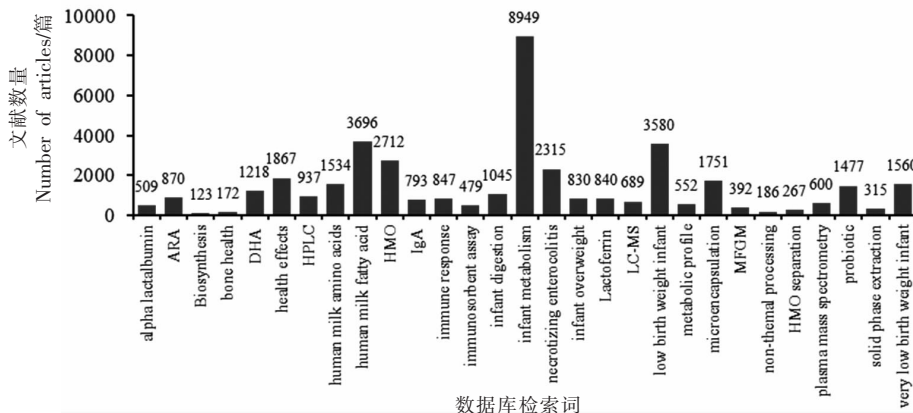
通信作者: 中国食品科学技术学会食品营养与健康分会
E-mail: cifst@126.com



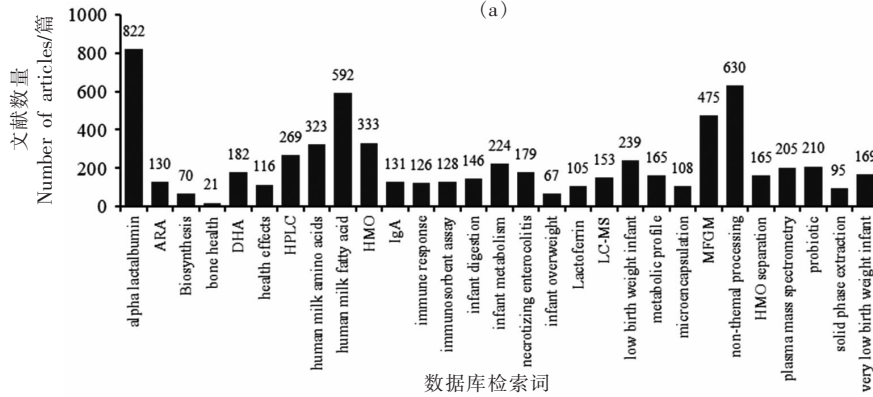
注:图中颜色表示文献的年份评分,颜色越深年份越新,颜色越浅年份越趋于2000年。字体和圆圈表示相关文献数量,越大表示相关文献越多。

图1 Web of Science 和 PubMed 数据库 2000—2022 年间母乳与婴配食品文献分析词云图

Fig.1 Articles analysis related to breast milk and infant formula in Web of Science and PubMed database from 2000 to 2022



数据库检索词 (a)



数据库检索词 (b)

图2 Web of Science(a)和 PubMed 数据库(b)2000—2022 年间母乳与婴幼儿配方食品相关的文献数量

Fig.2 Number of articles related to breast milk and infant formula in Web of Science (a) and PubMed database (b) from 2000 to 2022

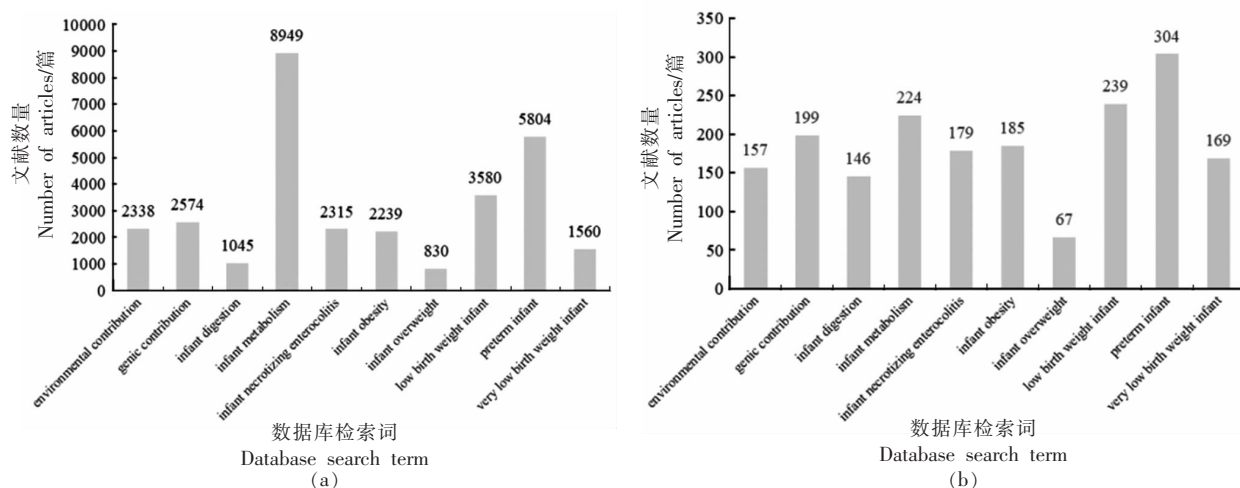


图 3 Web of Science(a)和 PubMed 数据库(b)2000—2022 年间生命早期营养需求相关文献数量

Fig.3 Number of articles related to nutritional needs of early life studies in Web of Science (a) and PubMed database (b) from 2000 to 2022

分^[2-5]。鉴于婴幼儿群体关键营养素的机体代谢研究十分有限，应开展母乳特定营养素的消化、吸收、代谢研究。

除妇、幼人群正常、健康个体外，还应关注特殊生理、代谢状况特殊儿童的营养需要。基于前期研究的积累，目前已逐步明确特殊婴幼儿，如乳蛋白过敏婴儿、早产儿、部分代谢性疾病患儿等的营养需要，并制定了相应的支持策略。然而，现有方案仍难以兼顾特殊婴儿的全面营养需求。相较于儿童，特殊婴幼儿的生长发育在某些健康维度上存在差异。此外，值得注意的是，“特殊”是相对的概念，如母体基因多态性以及营养状态均会造成母乳成分的差异，都可能造成喂养效果的差别^[6-7]；

分娩方式、出生体重及所处生活环境也对婴幼儿生长发育具有潜在影响^[8-10]。后续应通过长期前瞻性研究，全面了解特殊儿童近、远期体格生长、认知发育、免疫调节等所需的全面营养。明确个体化营养特征，分析遗传基因与母体及胎、婴儿生活环境对营养需求个体差异的贡献度，为婴儿提供个体化的营养支持。

2 深度探索母乳组成模式，完善母乳成分图谱

母乳是生命早期营养的主要来源，深度探索母乳成分发现生命早期营养奥秘的金钥匙。分析数据库文献(图 4)可知，目前，母乳中活性蛋

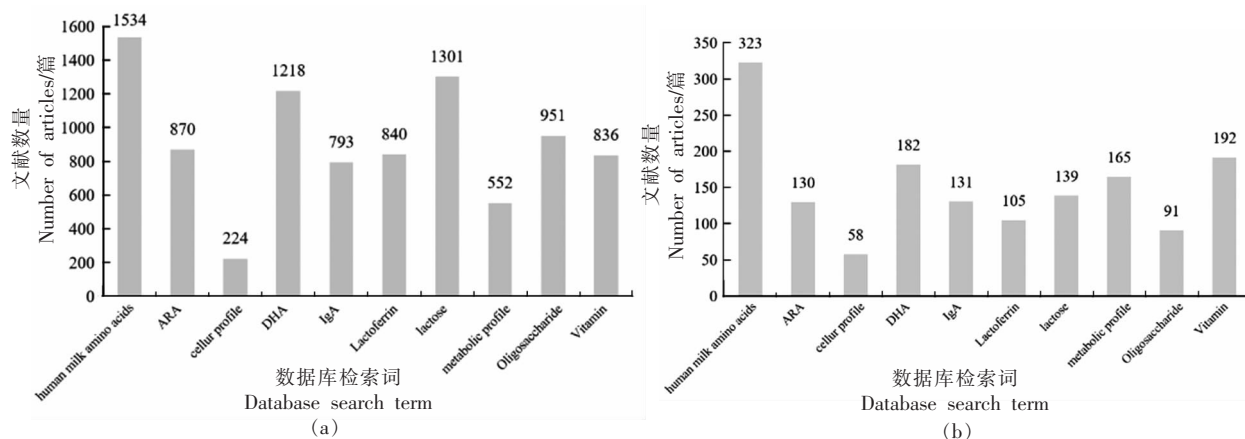


图 4 Web of Science(a)和 PubMed 数据库(b)2000—2022 年间母乳组成研究相关文献数量

Fig.4 Number of articles related to breast milk composition studies in Web of Science (a) and PubMed database(b) from 2000 to 2022

白、脂质及维生素等成分的变化规律研究取得较大进展^[11-13],且部分氨基酸、脂肪酸的功能已被报道^[14],然而,这些研究仍有局限性。对于母乳氨基酸模式,目前的研究主要集中在总氨基酸含量、游离氨基酸随泌乳期的变化,以及部分氨基酸的生物功能探究^[15-17]。例如谷氨酸能够促进新生儿生长,而色氨酸帮助调节婴儿睡眠-觉醒节律;母乳脂肪酸种类丰富,有200多种脂肪酸具有不同亚型结构和浓度。研究主要集中在长链多不饱和脂肪酸及其代谢物的生理功能^[18]。总的来说,氨基酸模式及脂肪酸模式(种类、组成、位置分布)随人种、地域、胎龄、母亲遗传背景和饮食变化的研究还不够全面,尤其是对长链多不饱和脂肪酸结构模式的研究更少。此外,对母乳成分的功能研究,多侧重在社会人口学的影响和基础研究,而成分变化是否对婴幼儿的生长发育或相关功能有影响,需要一定时间的临床随访研究,目前国内外都在关注。国外有针对母乳喂养后婴儿血清中氨基酸、脂肪酸模式的研究,而国内缺乏此类研究。

为使婴配食品能够充分借鉴母乳成分的优势,应从以下角度对母乳氨基酸模式、脂肪酸模式进行研究。首先,需探明更多氨基酸、脂肪酸在生命早期的生理功能,重要氨基酸对婴幼儿生长发育的影响,更多脂肪酸对婴幼儿生长发育的贡献,以及人群干预的分子机制。其次,探明不同氨基酸或脂肪酸的最优组合模式,结合氨基酸与游离氨基酸对婴幼儿生长发育的最优比例,以及不同脂肪酸

和脂肪酸代谢物在维持婴幼儿健康时的最佳配比。

除蛋白质、脂质外,母乳中还包含大量的母乳代谢物,如母乳寡糖、肌酸、核苷酸、多肽和极性脂质、胆固醇、维生素K₂、激素等,以及母乳来源特征菌、酶^[19]。随着现代技术的进步,高分辨率质谱、核磁共振波谱分析等技术被应用于母乳成分分离、鉴定、分析等^[19]。目前已有对一些母乳代谢物的部分生物学功能的研究,这些研究表明母乳寡糖可调节肠道微生物群、上皮细胞和免疫反应;母乳核苷酸能提高婴儿免疫,促进肠道发育,促进铁吸收和改善睡眠;母乳多肽能够促进肠道生长发育,预防食物过敏^[19-20]。然而,截至目前,母乳代谢物的结构和生物学功能证据明显不足,尚需更多的研究支持。未来,需要全面、深度了解母乳代谢物的化学结构和生理作用,建立母乳成分图谱,为婴幼儿配方食品设计提供更加详实的依据,以保障生命早期营养。

3 开展真实世界研究,阐释母乳成分的协同健康作用

母乳带给婴儿的健康效应是任何代乳品无法比拟的。现阶段,已经识别出千余种母乳成分,并逐步探索其健康效应。然而,文献分析(图5)表明,现有研究多集中在对某单一母乳成分特定生物学作用的探索,缺乏在真实世界中考察母乳作为一个完整的生物学体系所产生的综合健康效应^[21-22]。

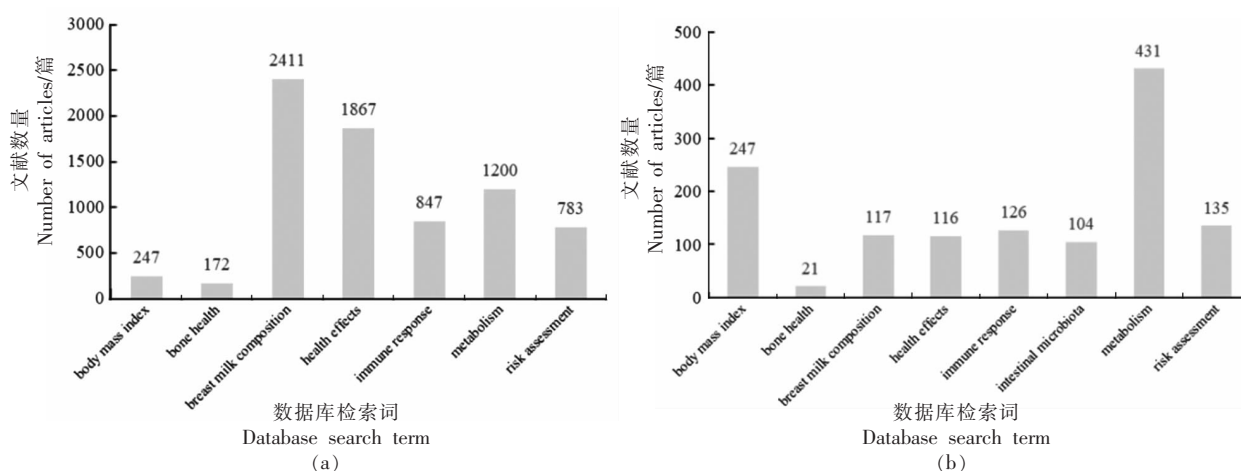


图5 Web of Science(a)和PubMed数据库(b)2000—2022年间母乳健康效应相关的文献数量

Fig.5 Number of articles related to effects assessment of breast milk in Web of Science (a) and PubMed database (b) from 2000 to 2022

已知母乳成分间存在一定的相互作用。一方面,众多母乳成分往往以最优比例关系呈现,以最大限度发挥各成分的生物学功能^[23];另一方面,母乳成分间存在特定的协同作用,如母乳菌群与母乳低聚糖的相互协同,调控了婴儿肠道菌群定植^[24-25];乳糖、活性肽及 Sn-2 结构脂肪酸等,协同帮助母乳钙的良好吸收^[26-28]。可以预测,母乳成分间的协同作用是普遍存在的,然而,人们对其的了解还十分有限,有待通过母乳成分研究,探索母乳成分间特定关系;通过前瞻性研究阐明母乳成分协同作用对健康的影响,并发掘相关作用机制。这些研究将对婴幼儿配方食品的研发具有重要意义。

在研究方法学上,前期关于母乳和婴幼儿配方食品特定成分的健康效应研究大多基于队列或者随机对照临床试验,这类研究方式虽然可以获得有效的临床数据,但是由于成分的复杂性、人群的异质性,无法兼顾多重健康效应,难以支持对生长发育的长期观察,也很难将观测的健康效应外推。真实世界(Real World Study, RWS),即在真实世界环境下收集与患者有关的数据,通过分析获得医疗产品的使用价值及潜在获益或风险的临床证据^[29]。其区别于传统健康效应临床研究,真实世界研究是在较大的样本量基础上,根据受试者的实际情况和意愿选择干预措施,开展长期评价,并注重有意义的健康结局,以进一步评价干预措施的外部有效性和安全性^[30]。由于真实世界研究更贴近真实环境,可方便纳入临床试验研究较难纳入的人群,如母婴人群,因此,应鼓励在真实世界

下进行生命早期营养的健康效应研究。真实世界数据研究需要广泛的真实世界数据支持(Real World Data, RWD),我国已逐步积累了包含喂养方式等信息的妇幼健康数据跟踪体系,并可从中获得母婴真实世界健康结局(Real World Evidence, RWE)。然而,母乳成分信息建设有待加强,应考虑建立母乳成分数据库,并与母婴健康结局进行关联,以获得真实世界的母婴健康效应。

4 建立乳基料的全分离技术,实现功能基料的自主创制

功能基料的创制与应用是实现生命早期营养干预的重要手段。功能基料的创制主要包括乳蛋白、特殊蛋白的分离制备,功能性脂质和功能性低聚糖的生物合成,以及母乳源益生菌的分离与制造等。根据文献检索(图 6),结合实际产业需求,在乳蛋白及特殊蛋白配料分离制备工业化生产中,我国已采用膜过滤结合离子交换、膜过滤结合色谱技术等,实现了大宗乳蛋白配料^[31-32]以及特殊乳配料的分离制备(如 α -乳白蛋白^[33]);还通过调整分离技术提升乳蛋白配料的溶解性、稳定性及消化性^[31-32,34]。然而,乳蛋白配料的分离制备技术仅限于单组分,无法实现多种乳蛋白配料的连续分离及全分离,造成其它乳成分浪费;乳蛋白配料分离效率低,且分离过程中活性损失严重。未来,应以“全组分、高效率、高活性、婴幼儿适用性”为导向,突破鲜乳源的全乳组分高效分离,实现综合效益最大化。

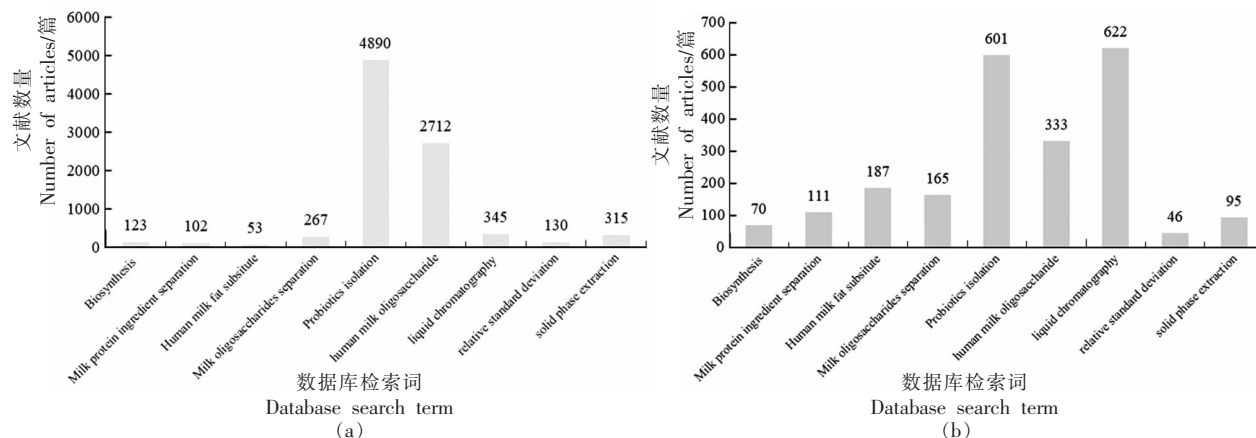


图 6 Web of Science(a)和 PubMed 数据库(b)2000—2022 年间乳基料创新创制相关的文献数量

Fig.6 Number of articles related to innovative manufacturing of functional raw materials in Web of Science (a) and PubMed database (b) from 2000 to 2022

在功能性脂质的生物制造方面,我国已明确1,3-二油酸-2-棕榈酸甘油三酯(OPO)和1-油酸-2-棕榈酸-3-亚油酸甘油三酯(OPL)是两种以母乳脂肪为模板的人乳脂替代脂,其中OPL是中国妈妈母乳脂中含量最高的甘油三酯^[35-36]。目前,OPO和OPL的生产主要以植物油脂及脂肪酸为原料,在脂肪酶的催化作用下通过一步或多步法进行酸解、酯化、酯交换反应制备而来^[37-40]。然而,功能性脂质的合成种类主要集中在OPO和OPL,还不能实现结构复杂的功能性脂质的生物合成,比如鞘磷脂和神经节苷脂。未来需要进一步明确中国母乳脂质结构的特点,构建高效特异性脂肪酶制剂,实现母乳特征结构脂的生物合成。

在功能性低聚糖(HMOs)的生物合成中,我国采用酶法^[41]和基因工程菌发酵法^[42-43]实现聚合度较低的结构简单的HMOs生物合成。然而,目前生物转化酶的稳定性差,限制了HMOs的高效生产。另外,生物合成法生产HMOs的安全性评价和法规还有待完善。未来应构建稳定性高的特异性生物转化酶制剂,构建HMOs的酶法转化制造技术,

同时持续进行HMOs生物合成技术创新,构建新型安全的HMOs基料。

虽然我国已建立母乳益生菌的鉴定和分离技术^[44],但是高活性益生菌的筛选及其稳定性仍是限制产业化应用的关键问题。此外,我国自有知识产权的益生菌在功效评价和临床喂养方面的数据虽已有所积累,但十分有限。未来,需要革新母乳益生菌靶向筛选和高活性制造技术,健全安全性评价标准,完善功效评价和临床评价数据,实现自主知识产权益生菌的工业化应用。

5 加强新基料检测方法研发,发展功效精准的评价体系

新基料的检测及功能评价体系是实现其在婴幼儿配方食品中精准添加的关键。随着功能基料研究的深入开展,HMOs^[45]、乳铁蛋白^[46-48]等纷纷获批,被允许添加到婴幼儿配方食品中。根据文献分析(图7),目前这些功能基料的标准物质研发存在空白,且缺乏高效准确的检测技术和精准的功能评价方法。

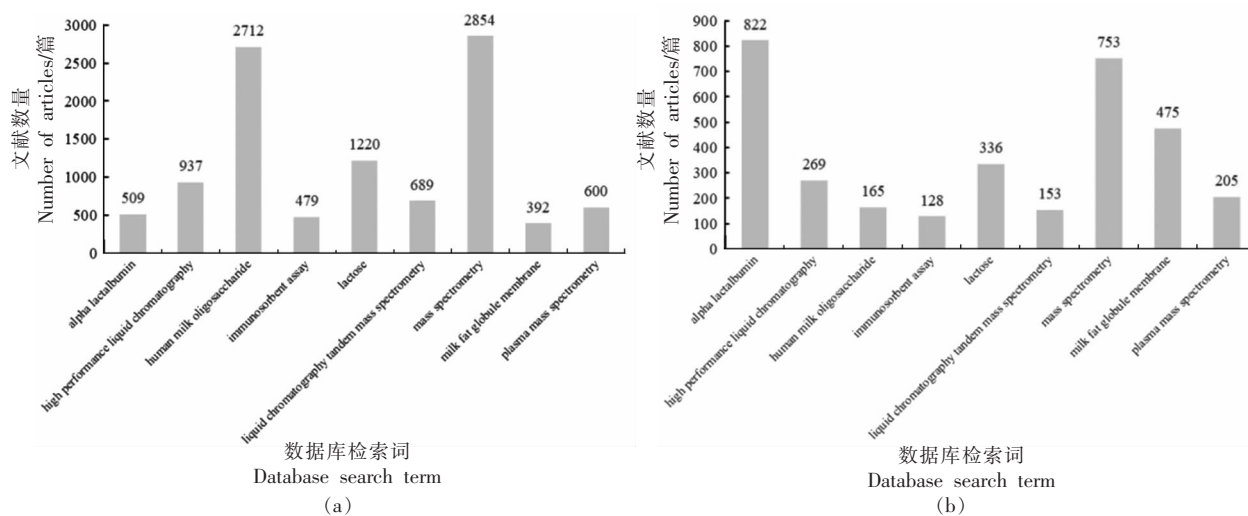


图7 Web of Science(a)和PubMed数据库(b)2000—2022年间新基料检测相关的文献数量

Fig.7 Number of articles related to testing technology and evaluation methods of raw materials in Web of Science (a) and PubMed database (b) from 2000 to 2022

目前,研究者在乳类标准物质的制备和应用方面已取得部分进展^[49],如:通过辐照、惰性气体、防腐剂添加等标准物质稳定性控制技术,攻克了牛奶标准物质制备的部分难题;系统比较了有机同位素稀释剂种类对测量结果的影响,建立了牛

奶中内源性激素标准物质添加校准方法,以及系列高准确度测量技术。然而,目前新基料标准物质的质量和量值水平仍无法满足相关检验机构质量评价的需要,且新基料标准物质的研制还存在样品制备及其真实性、代表性、均匀性、稳定性控制

等技术瓶颈,导致国内相关标准物质发展缓慢且价格昂贵,许多领域仍为空白。不仅如此,我国目前关于功能基料检测技术研究也相对滞后。以 HMOs 检测为例,不仅受脂肪、蛋白质等其它乳源物质干扰,还因 HMOs 本身种类多样、结构复杂,包含多个同分异构体,且缺少内在的发色基团,导致定性和定量检测有一定难度。目前最常用的方法包括高效液相色谱(HPLC)、高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS)、毛细管电泳(CE)等方法^[45],其中基质的影响和电离抑制等问题使得 HMOs 检测的效率和定量的准确性有待提高。此外,仅有小部分 HMOs 可实现定量检测,多数功能性 HMOs 检测方法尚不完善。因此,未来需开展母乳组分的高准确纯度定量技术,加强营养素和功能因子的国家标准物质研发,形成实体标准物质候选库,建立普适性高的高效检测方法,为新基料安全监督抽检、风险监测与评估提供重要保障。

新基料不仅在合成和检测上亟待完善,还需要制定高效、精准的功能评价方法。例如乳铁蛋白,其在母乳中含量丰富,具有维持体内铁稳态、抗菌、抗炎等功能^[46-48]。目前,对乳铁蛋白^[47]、骨桥蛋白^[50]等功能成分精准的功能评价尚缺乏系统研究。以乳铁蛋白抗菌功能为例,虽然乳铁蛋白在体内、外试验中均被证明能抑制革兰氏阳性菌和阴性菌,但是不同研究中所选用菌种、实验动物及模型、测定指标均存在差异,尚未形成系统且公认的功能评价体系。未来需综合考量基料的各种功能

评价方法,建立针对生命早期肠道健康、免疫发育、认知功能发展、骨骼生长等方面的精准、高效的功能评价体系。

6 创新加工工艺,实现高活性保留

实现对生物活性成分的高效保留,是提升婴幼儿配方食品营养功能的有效途径。在婴幼儿配方食品加工技术方面,传统的加工技术主要采用热加工,包括热杀菌、高温浓缩、喷雾干燥等。现有研究(图 8)表明乳中的热敏性组分在传统热处理过程中会发生变化,从而影响婴幼儿配方食品的生物活性、感官及消化特性^[51-52]。比如,乳成分在婴幼儿配方食品加工中^[53]以及在其它商业化加工中^[54]会发生蛋白变性、脂肪水解和氧化、免疫活性蛋白失活、蛋白间交联、脂质间交联,蛋白、脂质与乳糖发生美拉德反应^[54]和相互作用。因此,在保证微生物安全热杀菌情况下,开发新型低热(降低热处理的温度或处理时间)和新型加工工艺是未来研究的一个方向。在新型加工技术中,非热加工成为目前研究的焦点之一。文献检索结果(图 8)和行业研究近况表明,膜过滤除菌^[55]、超高压处理等^[56-57]是研究较多的非热杀菌技术。这些非热杀菌技术除了具有与热杀菌相同的杀菌效果之外,还具有较好地保留乳中活性物质的优势^[56,58]。低热结合膜过滤可以使脱脂牛奶中的细菌减少量显著高于高温短时巴氏杀菌^[55]。微滤可以去除大部分的需氧细菌,几乎完全除去大肠菌群和芽孢,且能更好地保

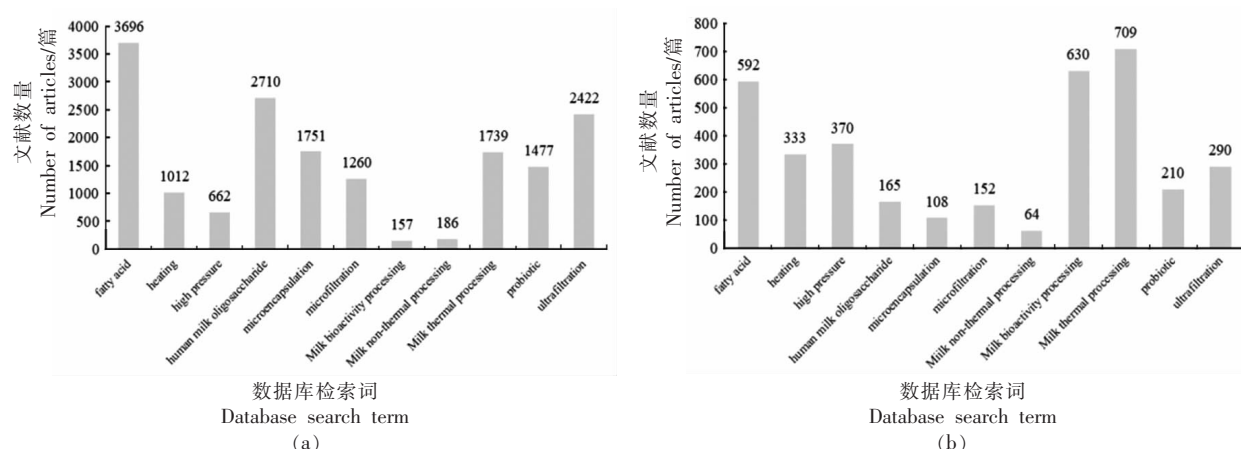


图 8 Web of Science(a)和 PubMed 数据库(b)2000—2022 年间活性成分保留相关的文献数量

Fig.8 Number of articles related to efficient retention of active ingredient in Web of Science (a) and PubMed database (b) from 2000 to 2022

留生物活性^[59]。此外,膜过滤还可用于产品的浓缩,减少热浓缩引起的蛋白失活和脂质氧化。未来应创新低热、非热(膜除菌、膜浓缩、多级膜串联)、低热结合非热等新型加工技术,降低生物活性成分的加工损失。

婴幼儿配方食品营养成分复杂,营养物质在贮藏过程中易受贮藏环境影响而发生相互作用,使得婴幼儿配方食品品质在贮藏过程中发生变化^[60]。目前常用的包装材料不能避免环境物质(光、氧和温度)对婴幼儿配方食品组分的影响,有可能导致其营养价值和生物活性的损失^[61]。此外,婴幼儿配方食品中生物活性成分在经体内胃肠道消化酶的作用后,会发生结构和功能活性的变化。前人研究表明,乳铁蛋白和免疫球蛋白的完整结构域在胃消化后均被破坏,并引起蛋白生物活性的降低^[62]。生物催化剂(酶修饰)一方面可以提高食品中生物活性成分的稳定性以及保持空间结构的完整性,另一方面也可以提高食品成分的生物活性^[63]。微胶囊技术可以实现脂质和益生菌贮藏,使其与环境物质隔开,从而有效减少脂质氧化和增强益生菌的稳定性;通过对活性蛋白进行包埋,实现功能蛋白的活性保持^[64]。然而,目前新型加工技术尚未应用到高活性婴幼儿配方食品生产中,微胶囊包埋技术尚未应用到婴幼儿配方粉中功能蛋白的保活上。未来应创建新型加工技术,结合微胶囊包埋技术,推进其在婴幼儿配方食品生产中的应用,保持其功能组分的生物活性。

母乳与婴幼儿配方食品制造技术研究对促进母婴健康具有特殊意义,是实现“健康中国”战略的重要举措。对母乳与婴幼儿配方食品制造领域科学前沿的深入分析,以及对行业发展的精准洞察,将推动生命早期营养研究的纵深发展,助力我国婴幼儿配方食品产业的发展,为提升我国母婴营养健康水平做出积极贡献。

项目组专家(按姓氏汉语笔画排序):

王 硕 南开大学
 司徒文佑 国家乳业技术创新中心
 汪之珉 南京医科大学
 张玉梅 北京大学
 陈同辛 上海交通大学医学院附属上海儿童

医学中心

邵 薇 中国食品科学技术学会
 黄 建 中国疾病预防控制中心营养与健康所
 曾 果 四川大学

共同执笔人:

郭慧媛 中国农业大学
 张丽娜 江南大学
 赵 艾 清华大学
 陈 铮 中国食品科学技术学会
 但晓雅 中国食品科学技术学会

参 考 文 献

- [1] STAM J, SAUER P J J, BOEHM G. Can we define an infant's need from the composition of human milk?[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(2): 521S-528S.
- [2] SUN H, REN Q Q, ZHAO X J, et al. Regional similarities and differences in mature human milk fatty acids in Chinese population: A systematic review[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 162: 102184.
- [3] STRAVIK M, GUSTIN K, BARMAN M, et al. Infant iodine and selenium status in relation to maternal status and diet during pregnancy and lactation [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 733602.
- [4] PAWLAK R, VOS P, SHAHAB-FERDOWS S, et al. Vitamin B-12 content in breast milk of vegan, vegetarian, and nonvegetarian lactating women in the United States[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(3): 525-531.
- [5] MILIKU K, DUAN Q L, MORAES T J, et al. Human milk fatty acid composition is associated with dietary, genetic, sociodemographic, and environmental factors in the child cohort study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(6): 1370-1383.
- [6] SPRENGER N, BINIA A, AUSTIN S. Human milk oligosaccharides: Factors affecting their composition and their physiological significance; proceedings of the 90th Nestle-Nutrition-Institute Workshop, Lausanne, Switzerland, F Oct 30-Nov 01, 2017 [C]. Karger: BASEL, 2019.
- [7] RASSIE K, MOUSA A, JOHAM A, et al. Metabolic conditions including obesity, diabetes, and polycystic ovary syndrome: Implications for breastfeeding

- and breastmilk composition[J]. *Semin Reprod Med*, 2021, 39(3/4): 111–132.
- [8] CABR S, RATSIKA A, REA K, et al. Animal models for assessing impact of C-section delivery on biological systems[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 135: 104555.
- [9] KELLY N M, KEANE J V, GALLIMORE R B, et al. Neonatal weight loss and gain patterns in caesarean section born infants: Integrative systematic review[J]. *Matern Child Nutr*, 2020, 16(2): 11.
- [10] WANG H L, DU B W, WU Y J, et al. Sex-disparity in the association between birthweight and cardiovascular parameters in 4-year-old children: A Chinese cohort study[J]. *Front Nutr*, 2021, 8(9): 756512.
- [11] ALMEIDA C C, MENDONCA PEREIRA B F, LEANDRO K C, et al. Bioactive compounds in infant formula and their effects on infant nutrition and health: A systematic literature review[J]. *Int J Food Sci*, 2021, 2021: 8850080.
- [12] BALDEON M E, ZERTUCHE F, FLORES N, et al. Free amino acid content in human milk is associated with infant gender and weight gain during the first four months of lactation[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2239.
- [13] FLORIS L M, STAHL B, ABRAHAMSE-BERKEVELD M, et al. Human milk fatty acid profile across lactational stages after term and preterm delivery: A pooled data analysis[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 156: 102023.
- [14] VAN SADELHOFF J H J, WIERTSEMA S P, GARSSEN J, et al. Free amino acids in human milk: A potential role for glutamine and glutamate in the protection against neonatal allergies and infections[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1007.
- [15] ZHANG Z, ADELMAN A S, RAI D, et al. Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: A systematic review[J]. *Nutrients*, 2013, 5(12): 4800–4821.
- [16] SHAH P S, SHAH V S, KELLY L E. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4: CD004339.
- [17] PREMAKUMAR C M, TURNER M A, MORGAN C. Relationship between arginine intake in parenteral nutrition and preterm neonatal population plasma arginine concentrations: A systematic review[J]. *Nutr Rev*, 2019, 77(12): 878–889.
- [18] WU K, GAO R, TIAN F, et al. Fatty acid positional distribution (sn-2 fatty acids) and phospholipid composition in Chinese breast milk from colostrum to mature stage[J]. *Br J Nutr*, 2019, 121(1): 65–73.
- [19] GARWOLINSKA D, NAMIESNIK J, KOT-WASIK A, et al. Chemistry of human breast milk—a comprehensive review of the composition and role of milk metabolites in child development[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(45): 11881–11896.
- [20] CARR L E, VIRMANI M D, ROSA F, et al. Role of human milk bioactives on infants' gut and immune health[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 604080.
- [21] CHRISTIAN P, SMITH E R, LEE S E, et al. The need to study human milk as a biological system [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113(5): 1063–1072.
- [22] (NIH) NIOH. Human milk as a biological system (R01 Clinical Trial Optional)[EB/OL]. (2021-04-20)[2022-08-23]. <https://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HD-22-020.html>.
- [23] NGUYEN M T T, KIM J, SEO N, et al. Comprehensive analysis of fatty acids in human milk of four Asian countries[J]. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104(6): 6496–6507.
- [24] CONSALES A, CERASANI J, SORRENTINO G, et al. The hidden universe of human milk microbiome: Origin, composition, determinants, role, and future perspectives[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(5): 1811–1820.
- [25] WALKER W A, IYENGAR R S. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1): 220–228.
- [26] SMITH M E, CISBANI G, LACOMBE R J S, et al. A scoping review of clinical studies in infants fed formulas containing palm oil or palm olein and Sn-2 palmitate[J]. *J Nutr*, 2021, 151(10): 2997–3035.
- [27] PATEL V, KLOOTWIJK E, WHITING G, et al. Quantification of FAM20A in human milk and identification of calcium metabolism proteins[J]. *Physiological Reports*, 2021, 9(24): e15150.
- [28] ABRAMS S A, GRIFFIN I J, DAVILA P M. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas[J]. *Am J Clin Nutr*,

- 2002, 76(2): 442-426.
- [29] KAPLAN N M, SPROUL L E, MULCAHY W S. Large prospective-study of ramipril in patients with hypertension[J]. Clin Ther, 1993, 15(5): 810-818.
- [30] Administration FDA. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: Draft guidance for industry and Food and Drug Administration staff[EB/OL]. (2017-08-31) [2022-08-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>.
- [31] 刘大松, 余韵, 李珺珂, 等. 脱钙程度对浓缩乳蛋白功能性质的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2019, 38(1): 14-21.
- LIU D S, YU Y, LI J K, et al. Effects of decalcification on the functionality of milk protein concentrate[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2019, 38(1): 14-21.
- [32] LIU D, ZHANG J, YANG T, et al. Effects of skim milk pre-acidification and retentate pH-restoration on spray-drying performance, physico-chemical and functional properties of milk protein concentrates[J]. Food Chemistry, 2019, 272: 539-548.
- [33] 刁梦雪, 颜蜜, 陈思如, 等. 牛乳中 α -乳白蛋白的分离纯化工艺研究[J]. 中国乳品工业, 2021, 9(37): 8-11.
- DIAO M X, YAN M, CHEN S R, et al. Study on separation and purification of α -lactalbumin from bovine milk[J]. Dairy Industry, 2021, 9(37): 8-11.
- [34] LIU D, ZHANG J, WANG L, et al. Membrane-based fractionation, enzymatic dephosphorylation, and gastrointestinal digestibility of β -casein enriched serum protein ingredients[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 88(1): 1-12.
- [35] TU A, MA Q, BAI H, et al. A comparative study of triacylglycerol composition in Chinese human milk within different lactation stages and imported infant formula by SFC coupled with Q-TOF-MS[J]. Food Chemistry, 2017, 221: 555-567.
- [36] CHEN Y J, ZHOU X H, HAN B, et al. Regioisomeric and enantiomeric analysis of primary triglycerides in human milk by silver ion and chiral HPLC atmospheric pressure chemical ionization-MS[J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(9): 7761-7774.
- [37] LEE J H, SON J M, AKOH C C, et al. Optimized synthesis of 1,3-dioleoyl-2-palmitoylglycerol-rich triacylglycerol via interesterification catalyzed by a lipase from *Thermomyces lanuginosus*[J]. New Biotechnology, 2010, 27(1): 38-45.
- [38] 孙聪, 张浩, 敖小惠, 等. 酶促酸解制备1-油酸-2-棕榈酸-3-亚油酸甘油三酯[J]. 中国油脂, 2021, 46(4): 92-98.
- SUN C, ZHANG H, AO X H, et al. Preparation of 1-oleoyl-2-palmitoyl-3-linoleoylglycerol by enzymatic acidolysis[J]. China Oils and Fats, 2021, 46(4): 92-98.
- [39] WEI W, SUN C, WANG X S, et al. Lipase-catalyzed synthesis of sn-2 palmitate: A review[J]. Engineering, 2020, 6(4): 406-414.
- [40] ZOU X Q, JIN Q Z, GUO Z, et al. Preparation of human milk fat substitutes from basa catfish oil: Combination of enzymatic acidolysis and modeled blending[J]. European Journal of Lipid Science and Technology, 2016, 118(11): 1702-1711.
- [41] 翟娅菲, 禹晓, 相启森, 等. 人乳寡糖体外合成研究进展[J]. 食品工业科技, 2018, 334(2): 97-103.
- ZHAI Y F, YU X, XIANG Q S, et al. Research progress on *in vitro* synthesis of human lactooligosaccharides[J]. Science and Technology of Food Industry, 2018, 334(2): 97-103.
- [42] GUO Y, JERS C, MEYER A S, et al. A pasteurilla multocida sialyltransferase displaying dual trans-sialidase activities for production of 3'-sialyl and 6'-sialyl glycans[J]. Journal of Biotechnology, 2014, 170: 60-67.
- [43] BAUMGÄRTNER F, JURZITZA L, CONRAD J, et al. Synthesis of fucosylated lacto-N-tetraose using whole-cell biotransformation[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2015, 23(21): 6799-6806.
- [44] GARCÍA-RICOBARAZA M, GARCÍA-SANTOS J A, ESCUDERO-MARÍN M, et al. Short- and long-term implications of human milk microbiota on maternal and child health[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(21): 11866.
- [45] LI W, WANG J, LIN Y, et al. How far is it from infant formula to human milk? A look at the human milk oligosaccharides[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 118: 374-387.
- [46] MIYAKAWA M, ODA H, TANAKA M. Clinical research review: Usefulness of bovine lactoferrin in child health[J/OL]. BioMetals, (2022-08-09)[2022-

- 08–23]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10534-022-00430-4>.
- [47] LI Y, DONG L, MU Z, et al. Research advances of lactoferrin in electrostatic spinning, nano self-assembly, and immune and gut microbiota regulation [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(33): 10075–10089.
- [48] BERTHON B S, WILLIAMS L M, WILLIAMS E J, et al. Effect of lactoferrin supplementation on inflammation, immune function, and prevention of respiratory tract infections in humans: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Advances in Nutrition*, 2022, 13(5): 1799–1819.
- [49] 李筱翠. 用于食品安全分析的乳粉标准物质的研制[D]. 北京: 北京化工大学, 2015.
LI X C. The development of milk powder reference material for food safety analysis[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2015.
- [50] ICER M A, GEZMEN-KARADAG M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin[J]. *Clinical Biochemistry*, 2018, 59: 17–24.
- [51] BIRCHAL V S, PASSOS M L, WILDHAGEN G R S, et al. Effect of spray-dryer operating variables on the whole milk powder quality[J]. *Drying Technology*, 2005, 23(3): 611–636.
- [52] VAN LIESHOUT G A A, LAMBERS T T, BRAGT M C E, et al. How processing may affect milk protein digestion and overall physiological outcomes: A systematic review[J]. 2020, 60(14): 2422–2445.
- [53] LIU Y W, ZHANG W J, HAN B S, et al. Changes in bioactive milk serum proteins during milk powder processing[J]. *Food Chemistry*, 2020, 314: 126177.
- [54] LIU Y, ZHANG W, ZHANG L, et al. Characterizing the changes of bovine milk serum proteins after simulated industrial processing[J]. *LWT*, 2020, 133: 110101.
- [55] ELWELL M W, BARBANO D M. Use of microfiltration to improve fluid milk quality[J]. *Journal of Dairy Science*, 2006, 89(Suppl 1): E20–E30.
- [56] PITINO M A, UNGER S, DOYEN A, et al. High hydrostatic pressure processing better preserves the nutrient and bioactive compound composition of human donor milk[J]. *The Journal of Nutrition*, 2019, 149(3): 497–504.
- [57] SHANMUGAM A, CHANDRAPALA J, ASHOKKUMAR M. The effect of ultrasound on the physical and functional properties of skim milk[J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2012, 16: 251–258.
- [58] CZANK C, SIMMER K, HARTMANN P E. Simultaneous pasteurization and homogenization of human milk by combining heat and ultrasound: Effect on milk quality[J]. *The Journal of Dairy Research*, 2010, 77(2): 183–189.
- [59] LI Z, LIU D, XU S, et al. Effects of pasteurization, microfiltration, and ultraviolet-c treatments on microorganisms and bioactive proteins in bovine skim milk[J]. *Food Bioscience*, 2021, 43: 101339.
- [60] TOEPFL S, MATHYS A, HEINZ V, et al. Review: Potential of high hydrostatic pressure and pulsed electric fields for energy efficient and environmentally friendly food processing[J]. *Food Reviews International*, 2006, 22(4): 405–423.
- [61] PHOSANAM A, CHANDRAPALA J, HUPPERTZ T, et al. Effect of storage conditions on physicochemical and microstructural properties of skim and whole milk powders[J]. *Powder Technology*, 2020, 372: 394–403.
- [62] MA Y, HOU Y M, XIE K, et al. Digestive differences in immunoglobulin G and lactoferrin among human, bovine, and caprine milk following *in vitro* digestion[J]. *International Dairy Journal*, 2021, 120: 105081.
- [63] ZAAK H, FERNANDEZ-LOPEZ L, OTERO C, et al. Improved stability of immobilized lipases via modification with polyethylenimine and glutaraldehyde [J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 2017, 106: 67–74.
- [64] CHENG Q K, LIU L, XIE M Z, et al. A colon-targeted oral probiotics delivery system using an enzyme-triggered fuse-like microcapsule[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, 10(8): e2001953.

The Top Six Research Topics in Breast Milk Science and Infant Formula Manufacturing Technology

(Food Nutrition and Health Society of the Chinese Institute of Food Science and Technology, Beijing 100048)

Abstract Breast milk research, which is the focus of maternal and infant health research, is the golden key to unlocking the mysteries of early life nutrition. The purpose of this paper is to focus on the research trends of breast milk science and infant formula manufacturing technology, and to clarify the innovative direction of maternal and infant nutrition research in China. Based on the analysis of literature and industrial research, top six research topics was illustrated, including nutritional needs of early life, depth exploration of milk composition, effects assessment of breast milk, innovative manufacturing of functional raw materials, testing technology and evaluation methods of raw materials, efficient retention of active ingredient, covering the maternal and child nutrition scientific research, functional material research and infant formula manufacturing technology, thus providing important reference for scientific research of breast milk and development of infant formula industrial.

Keywords breast milk; infant formula manufacturing; maternal and child health; breast milk composition; dairy raw material