

乳脂球膜中的营养成分在婴儿健康和发育中的作用

王煜林, 吉日木图, 何静*

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

摘要 乳脂球(MFG)是哺乳动物腺分泌的,由三酰基甘油核心组成,周围是一个三重膜结构,即乳脂球膜(MFGM)。MFGM由复杂的蛋白混合物、脂质、维生素和矿物质等构成。据报道,MFGM可以促进大脑发育,保障人体免疫功能,促进肠道微生物生长等诸多积极影响。现如今,随着生产技术的不断创新,MFGM中的一些生物活性蛋白质和脂质可以通过纯化的方式富集,并添加到婴幼儿配方奶粉中,使其营养成分更加接近母乳,从而为许多无法直接以母乳喂养婴幼儿的母亲提供选择。本文综述乳脂肪球及乳脂肪球膜的主要成分、来源、功能及其对婴幼儿健康的影响研究,为缩小配方奶粉与婴幼儿营养需求的差异提供科学参考。

关键词 乳脂球膜; 婴幼儿发育; 功能

文章编号 1009-7848(2023)06-0402-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.06.039

母乳是婴幼儿成长最自然、最安全、最完整的天然食物,它含有婴幼儿所需的所有营养和抗体。母乳喂养具有促进肠道定植、神经发育和降低婴儿感染疾病的积极影响。Sankar等^[1]的研究证明:母乳喂养可降低婴幼儿因饮食感染而导致相关死亡的概率,以及母乳中有多种成分可以为婴儿提供免疫保护。例如:免疫球蛋白和各种其它蛋白质、低聚糖和脂肪酸等。Koopman等^[2]发现,当用牛奶代替母乳喂养时,食用全脂牛奶的儿童与喝低脂牛奶的儿童相比,食用全脂牛奶的儿童患胃肠疾病的概率显著低于喝低脂牛奶的儿童。

母乳喂养常受到许多因素的影响,在一些情况下可能无法母乳喂养和不得不中断或停止母乳喂养。在中国只有29.2%的婴儿达到纯母乳喂养,在全球也只有38%。婴儿配方奶粉成为最佳的母乳喂养替代品。然而,婴儿的消化系统发育不够完善,仅可消化吸收母乳脂肪,而无法将配方奶粉中的乳脂肪完全消化吸收。探究其原因:1)母乳脂肪球的特殊结构及其与脂肪酶的相互作用。2)MFGM中的液态有序相区域和液态无序相区域能够给胃脂肪酶和胆盐提供结合位点,而脂肪酶更倾向于吸附在液态无序相区域。3)MFGM中富含

的肌醇磷脂和磷脂酰丝氨酸为阴离子极性脂质,可以通过静电相互作用促进胃脂酶的定向和吸附,这三方面的作用机制会有效促进婴儿对母乳脂肪的消化^[3]。相比母乳,婴儿配方奶粉中脂肪常以动物油脂的物理混合,依靠酪蛋白、乳清蛋白和卵磷脂等其它乳化剂经过一系列加工制得,因此婴幼儿配方奶粉脂肪球表面多为酪蛋白和乳清蛋白组成的较厚界面,这便导致婴儿配方奶粉脂肪球结构与母乳脂肪球结构的差异,使其丧失了能与脂肪酶高效结合的作用位点,因此婴儿对于配方奶粉的消化率较低^[4]。综上所述,为了满足婴儿时期较高的能量需求,提高婴儿对于脂肪的消化吸收,制备模拟母乳脂肪球结构的婴儿配方奶粉可能是一种有效的改善方式。本综述的目的是总结MFGM及其如何调节婴儿健康的文献,特别关注其神经发育、免疫系统、微生物群的建立和代谢健康方面。

1 乳脂肪球膜(MFGM)结构和组成

MFG是由蛋白质、胆固醇、糖蛋白、糖脂、中性脂质和极性脂质等组成的复杂体系,它以一种微小的球状物存在于奶中,直径大约为0.2~15 μm,横截面积在10~20 nm,外表被很薄的膜所包裹,这层膜被称为MFGM^[5]。研究发现,MFGM的起源来自于细胞的不同部分,包括内质网膜、乳腺分泌细胞的顶端质膜和细胞质。故而围绕在乳脂肪

收稿日期: 2022-06-28

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFE0203300)

第一作者: 王煜林,男,硕士生

通信作者: 何静 E-mail: hejing1409@163.com

球外围共有 3 层膜, 其含有约 76% 的蛋白质、7% 的磷脂和 1.9% 的唾液酸^[6]。此外, MFGM 还是一种天然的乳化剂, 具有高度的结构和独特的极性脂类, 如: 磷脂酰胆碱, PC; 磷脂酰乙醇胺, PE; 鞘磷脂, SM; 磷脂酰肌醇等, 膜特异性蛋白(主要是糖蛋白), 甘油三酯, 固醇(主要是胆固醇)和糖脂。MFGM 衍生蛋白具有抗菌、抗病毒、抗癌及其抗炎等多种生物活性^[7]。

诸多研究证实, MFGM 对机体健康发挥积极作用。例如, MFGM 中的磷脂组分和一些 MFGM 蛋白都具有抗癌活性; 将 MFGM 作为食品补充剂可以有效的抑制乳癌细胞的生长; 神经鞘磷脂(SM) 通过其代谢物神经鞘氨醇和神经酰胺能够有效促进细胞的生长发育^[8]; 嗜乳脂蛋白能够调整致脑炎 T 细胞对髓磷脂少突细胞糖蛋白的应答^[9], 但是目前在配方奶粉中 MFGM 含量却很低。通过 Liao 等^[10]研究证实, MFGM 蛋白虽然仅占奶中总蛋白的 1%~4%, 但却提供了母乳喂养婴儿摄入能量的约 50%, 同时脂肪球膜中富含丰富的脂类物质。因此, MFGM 在配方奶粉中的添加利用, 已然成为全世界科学家关注的焦点之一。

1.1 MFGM 脂类

MFG 的脂质部分由甘油三酯(98%)、极性脂质和胆固醇组成, 膜中存在的主要极性脂质主要分为两大类: 磷脂(PLs)和鞘脂(SLs), 占总乳脂含量的 0.2%~1.0%, 但占 MFGM 中脂肪含量的 26%~40%^[12], 其中主要的极性脂是卵磷脂(PC)35%, 磷脂酰乙醇胺(PE)30%, 鞘磷脂(SM)25%, 磷脂酰(PI)5%, 磷脂酰丝胺酸(PS)3%, 葡萄苷酰鞘胺醇(GluCer), 乳糖神经酰胺(LacCer)以及微量的神经节苷酯。

PLs 和 SLs, 起源于肺泡内的乳腺上皮细胞。PLs 是由一个甘油骨架和两个脂肪酸尾以及一个带电荷的磷酸盐组成, SLs 由一个神经酰胺骨架组成。PLs 以多种形式存在, 乙醇胺、丝氨酸、肌醇或胆碱分子与磷酸基团相连所构成。磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺是 MFGM 的主要 PLs。MFGM 中 SLs 主要是鞘磷脂形式, 即一个髓鞘基团连接到带电的磷酸盐上。

中性脂主要是一些甘油三酸酯、甘油二酯、单甘油酯、胆固醇和其它酯类物质组成。胆固醇结合

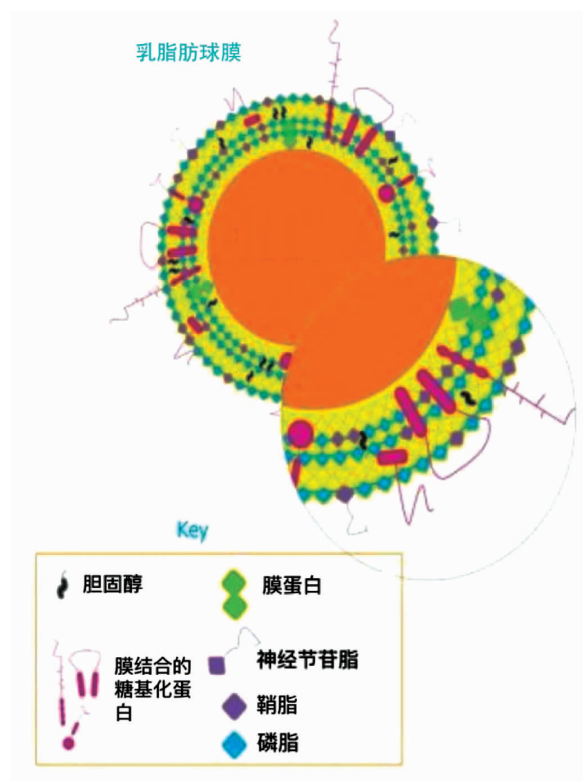


图 1 MFG 结构图^[11]

Fig.1 MFG structure diagram^[11]

到 MFGM 的磷脂酰胆碱膜中, 起到稳定双层的作用^[12]。研究表明: 人乳含有约 150 mg/L 的胆固醇, 婴儿配方奶粉却只含有 0~50 mg/L 的低浓度胆固醇^[13]。此外, 婴儿配方奶粉与母乳喂养相比, 婴儿配方奶粉中常添加植物甾醇, 该物质会通过胆盐与卵磷脂胶束竞争降低胆固醇吸收, 从而使得婴幼儿对胆固醇的摄入需求无法达标^[14]。因此, 可以通过添加 MFGM 成分提供胆固醇, 从而有助于减轻植物甾醇含量不足的问题, 继而降低婴儿发生营养不良事件的概率。

1.2 MFGM 蛋白

对于不同物种来源的乳, 乳脂肪球膜中蛋白质的含量在 25%~70%。这些膜蛋白的含量非常低, 占脂肪球总质量的 25%~60%, 总乳蛋白质的 1%~2%^[15]。在牛的 MFGM 中共鉴定出 120 种蛋白质, 其中 71% 的蛋白质是与膜相关的, 29% 是细胞质所分泌。这些结果是通过分离牛 MFGM 所产生的, 通过一维电泳结合液相色谱和串联质谱对其进行分级^[16]。通过研究, MFGM 的主要蛋白质已被

鉴定为脂肪磷脂(ADPH)、亲丁酸磷脂(BTN)、黏蛋白1(MUC1)、黄嘌呤脱氢酶/氧化酶(XDH/XO)、分化簇36(CD36)、乳酸黏附蛋白、周期性酸席夫III(PAS III)和脂肪酸结合蛋白(FABP)^[17]。这些蛋白质具有广泛而多样的生物活性。例如,ADPH控制脂质向MFG的转运^[18]。BTN是免疫球蛋白超家族的成员之一。它具有结构上的作用,因为它通过结合XDH/XO和ADPH形成三方上层结构,连接MFGM内外膜。BTN1A1是人类MFGM的主要亚型,调节乳脂分泌^[12]。MUC1是黏蛋白家族的一员。它是一种具有高度糖基化胞外结构域的糖蛋白,可作为诱骗受体,对病原体发挥抗黏附作用。此外,MUC1的作用可以通过与XDH/XO的协同作用而增强。XDH/XO是一种氧化还原酶,通过产生活性氧和氮来发挥其抗菌作用^[19]。乳酸黏附蛋白,又称PAS 6/7或MFG-E8,参与免疫反应和细胞凋亡的调节。FABP是一种脂肪酸转运体,调节LCFA进入乳腺上皮细胞,是合成甘油三酯和磷脂的关键步骤^[20]。

乳脂肪球膜蛋白的结构和其具有生物活性的成分可以在婴儿生长和免疫调节过程中提供必需的营养物质,而且可以通过调节各种代谢来帮助婴儿肠道的结构和功能成熟。此外,乳脂肪球膜蛋白周围的抗菌肽和表面碳水化合物不仅可能对肠道微生物种群的建立具有促进作用,而且与机体早期免疫和抵抗炎症有关^[21]。综上所述,MFGM蛋白的含量虽低,但种类齐全,对婴幼儿的生长发育具有积极的促进作用。

1.3 MFGM中的矿物质和维生素

维生素是人和动物为维持正常的生理功能,必须从食物中获得的一类微量的有机物质,而矿物质也仅占人体质量的5%左右,虽然维生素和矿物质的含量很低,但在机体的组成和生理活动中,以及人体生长、代谢、发育过程中有着重要的作用。1984年Fransson等^[22]报道了母乳特有的一些矿物质与乳脂组分有关,矿物质在MFGM中所占比例分别为铁(61%)、铜(73%)、锌(64%)、钙(67%)和镁(71%)。因为MFGM是3层膜,所以有部分矿物质位于MFGM内部的单层膜。其中铁主要通过XDH/XO(黄嘌呤脱氢酶/黄嘌呤氧化酶)的辅因子与MFGM结合^[23]。碱性磷酸酶是主要的锌

结合蛋白,锌通过碱性磷酸酶结合MFGM^[24]。乳中的钙主要与酪蛋白胶束结合。研究发现,牛奶中有16%钙的在乳脂中,67%的钙位于MFGM。

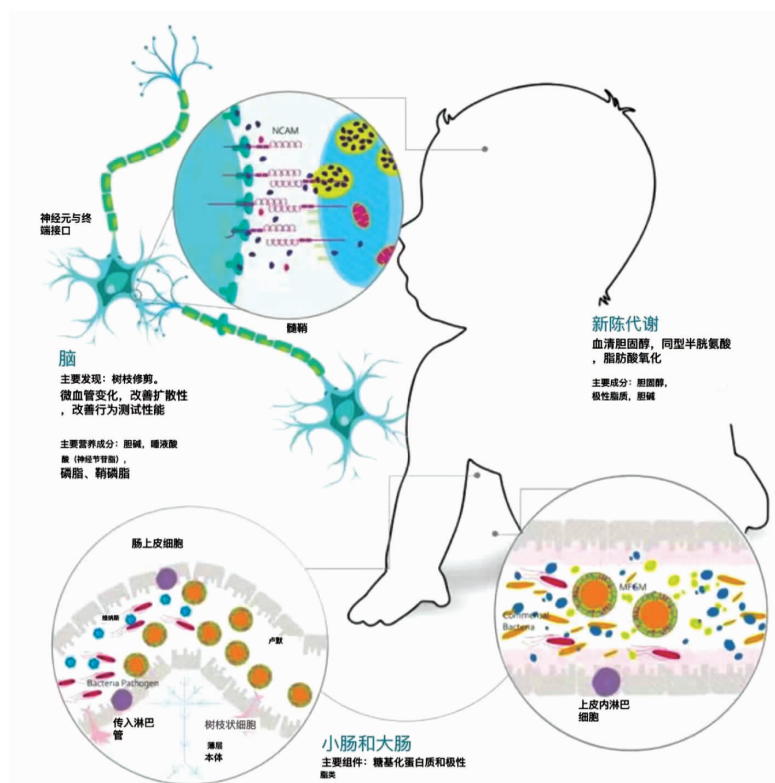
乳中包括亲水性和亲脂性维生素,其中亲脂性维生素主要存在于MFGM或者MFG中。研究发现,乳中的维生素A主要以视黄醇酯的形式存在,并且维生素A与MFGM的联系相较于MFG更为密切^[25]。乳中 α -生育酚物主要位于MFGM中,保护MFGM磷脂免受脂质过氧化, γ -生育酚主要存在于MFG^[26]。维生素D是脂溶性维生素的一个家族,由于维生素D₃和 β -乳球蛋白的结合, β -乳球蛋白在热处理反应中直接结合MFGM,因此, β -乳球蛋白可作为MFGM和维生素D₃之间联系的“桥梁”^[27]。核黄素是一种亲水维生素,67%存在于乳清中,6%存在于乳脂中,其中乳脂中的大部分核黄素与MFGM蛋白有关,可与MFGM黄嘌呤氧化酶(XO)结合^[28]。综上所述,MFGM作为配方奶粉中的一种补充维生素和矿物质的添加物已然成为了一个必然的趋势。

2 MFGM的功能

图2描述了MFGM对婴儿的影响。在肠道内,MFGM可与肠道环境相互作用,通过诱饵和直接杀菌活性保护婴儿免受病原菌的侵害。例如,Dewey研究证实,MFGM中的糖基化蛋白质和脂质在肠道健康中发挥重要作用,能有效促进有益菌的定植^[29]。Agostoni等^[30]研究证实,MFGM中的聚唾液酸是神经细胞黏附分子(NCAM)的重要组成部分,在突触中起关键作用。MFGM中的唾液酸(来自神经节苷脂)、鞘磷脂和胆碱等能有效促进婴儿大脑发育。Engels研究证实,MFGM中的胆固醇、磷脂和胆碱等具有促进婴儿新陈代谢和健康的作用^[31]。

2.1 MFGM对大脑发育的作用

目前为止,国内外已有多款婴儿配方奶粉中添加MFGM或MFGM中的成分,因为诸多研究表明,MFGM可有效促进婴儿神经发育。例如,Niklas等^[32]通过对比含有MFGM-10婴儿配方奶粉和母乳喂养对婴儿发育的作用中发现,含有MFGM-10婴儿配方奶粉组的婴儿认知能力明显高于母乳喂养组的认知能力。其中摄入SM会明

图 2 MFGM 影响到婴儿的多个健康系统^[11]Fig.2 MFGM affect multiple health systems of infants^[11]

显增加幼鼠的总髓磷脂脂质含量和脑苷脂含量，从而表明 MFGM 中的极性脂质在婴儿的大脑中发育发挥着极其重要的作用。在 Schipper 等^[33]的一项研究中，向青春期小鼠提供富含磷脂的饮食，并对其进行认知测试。结果显示，富含磷脂饮食可有效改善小鼠的短期记忆，同时不会影响其长期记忆。为了继续探究，Liu 等^[34]给仔猪喂含有 PL 或神经节苷脂的补充剂食物，通过 T-迷宫测试发现摄入补充剂的仔猪可有效提高其空间记忆能力，这种变化对应于人类大脑的形态学变化。

胆碱是一种附着在 MFGM 的磷酸酯基团上的甲基供体营养素，对婴幼儿的神经发育同样起到促进作用，并且胆碱已被证明可以影响胎鼠海马体中的 DNA 甲基化和增强神经细胞群。通过许多模型对比发现，大鼠的乳汁中含有高浓度的胆碱，这与人类相似^[35]。YO 等^[36]证实，婴儿在出生后，母乳中的胆碱浓度比母体血液中的高 15 倍，并且婴儿的胆碱状况与母乳中的浓度呈正相关，从而证明出这种营养素在婴儿出生后发育的持续重要

性。综上所述，这些证据都在揭示 MFGM 中的脂质成分对婴幼儿神经发育的积极作用。

2.2 MFGM 对免疫和肠道发育的作用

大量学者证明，MFGM 成分能够直接与新生儿肠道接触，支持其发育并增强其屏障特性，提高婴儿免疫系统抵抗感染的能力。例如，Fuller 等^[37]对 MFGM 降低感染风险的能力进行了研究，发现从酪乳和奶油中提取的 MFGM 能够在体外抑制轮状病毒感染；Sprong 等^[38]通过动物试验证实，感染单核细胞增生李斯特氏菌的大鼠在喂食高浓度富含 MFGM 的甜酪乳粉后减少了病原菌的定殖和易位；Zanabria 等^[39]研究了 MFGM 对免疫和肠道发育的调节作用，发现其除了影响各种免疫细胞的能力之外，同时能够诱导癌细胞凋亡和改善肠屏障功能。随着 MFGM 的探究不断深入，不少学者也进行了体内试验。例如，Wauters 等^[40]的对照试验证实，在牛奶中添加 MFGM 后，MFGM 的干预可有效降低 2.5 至 6 岁儿童发热的发生率和发热天数；Poppitt 等^[41]在一项对 8~24 个月的婴儿

进行为期 12 周的试验发现,额外添加 MFGM 的全脂奶粉喂养的儿童,由轮状病毒引发腹泻的持续时间减短;此外,Zavaleta 等^[42]将乳清衍生的 MFGM 添加到婴儿的补充食品中,结果证实,MFGM 的添加降低了婴幼儿腹泻患病率和减少血性腹泻的发作次数。

2.3 MFGM 蛋白成分对免疫和肠道发育的作用

乳脂肪球膜蛋白能够调节人体的自身免疫力,构筑机体对抗外来物质入侵的第一道防线;从肠道健康的角度,乳脂肪球膜蛋白表现出对多种致病菌的抑制作用;增肌并提升运动能力,更是契合了当今我国人民的健康需求。其中,MFGM 中的黄嘌呤脱氢酶具有抗胃肠道微生物活性的作用,黄嘌呤脱氢酶在胃肠道内里的不同细胞中均有表达,其抗微生物功能与肠道中的活性氧、过氧化物和过氧化氢的产生有关^[43]。并且,Novakovic 等^[44]研究证实 MFGM 蛋白具有抑制感染的能力,主要是 MFGM 中的嗜酪素、LADH 和脂肪酸结合蛋白可在体外抑制 F4ac 阳性大肠杆菌对猪肠细胞的黏附。同时,Raymond 等^[45]研究证实 MFGM 中的 MUC1 和 MUC4 能够有效抑制病原体生长的能力,尤其是可以抑制肠道沙门氏菌 SL1344 的入侵。研究表明,MFGM 中的 LADH 蛋白具有参与清除受损细胞,促进伤口愈合的作用。综上所述,推断 MFGM 蛋白可能有助于婴儿的肠道发育。

2.4 MFGM 脂类成分对免疫和肠道发育的作用

乳脂肪球膜中的脂质主要由中性脂、极性脂,以及少量的糖脂组成。目前研究证实,MFGM 中的极性脂有助于大脑发育和增强神经认知功能,也可用于改善老年人血管和神经功能来预防记忆衰退,同时促进婴幼儿大脑发育,减少母乳喂养和配方奶粉喂养婴儿之间磷脂的摄入差距^[46]。其次,MFGM 具有抗癌活性,特别是 SM 和鞘糖脂已经被证明具有最强的抗增殖作用。Sprong 等^[47]发现,MFGM 中的 PL 和 SL 具有抗食源性病原体的杀菌活性;同时,Fuller 等^[48]通过分离酪乳和奶油中的 MFGM 发现:MFGM 可在体外有效抑制轮状病毒的感染;Wang 等^[49]在使用磷脂浓缩物灌胃葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠中发现 MFGM 中的磷脂可有效降低葡聚糖硫酸钠诱导的炎症性肠炎的作用。综上所述,推断 MFGM 脂类成分对免疫和肠道发

育具有积极影响。

3 MFGM 对肠道微生物及婴幼儿代谢的作用

“乳酸菌之父”梅契尼科夫认为:肠道健康的人身体才健康,肠道菌群产生的毒素是人体衰老和疾病产生的主要原因。近年来,随着科学技术的不断发展,许多学者就 MFGM 与肠道微生物之间的联系进行了大量的研究。Bhinder 等^[50]发现,与饲喂非 MFGM 配方奶粉的幼鼠相比,MFGM 喂养的幼崽微生物多样性和丰富度显著增加。RG 在最新的研究中提到,乳清衍生的 Lacprodan PL-20 (磷酸的衍生物)提取的乳基磷脂能够有效增加肠道细菌的相对丰度和短链脂肪酸的含量^[51]。此外,Berding 等^[52]的一项研究检测了含有 GOS、牛乳铁蛋白和 MFGM-10 的试验饮食,发现与仔猪体重的增加有关的内梭菌属、类杆菌属、绿脓杆菌属和梭状芽孢杆菌属的含量显著增加。另一项仔猪研究发现,饲喂含有乳脂的 MFGM 片段的配方奶粉,与饲喂植物油配方奶粉的对照仔猪相比,在饲喂 MFGM 片段配方奶粉的仔猪中,导致变形杆菌和拟杆菌增加,厚壁菌减少,并且引起了黏膜免疫变化^[53]。因此推断,MFGM 中的未消化成分可能在婴幼儿肠道微生物群的发育中起作用,但是,MFGM 对该作用的具体作用机制还尚未清楚。

最近,已经有许多学者证实了 MFGM 在婴幼儿发育时的积极影响,不仅仅是在大脑发育,而且发现与其代谢有关。有研究表明,MFGM 配方奶粉与母乳相比,二者均含有胆固醇,但配方奶粉中的胆固醇含量远低于母乳。并且,母乳喂养的婴儿最初胆固醇水平较高,在儿童时期趋于稳定。而长期的母乳喂养会降低婴儿心血管风险^[54]。因此,可以借此评估 MFGM 是否影响胆固醇代谢。在早先关于神经发育结果的仔猪试验中,发现添加 MFGM 的仔猪血清胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白升高^[55]。Timby 等^[56]发现婴儿摄入了添加 MFGM 的奶粉后高密度脂蛋白和同型半胱氨酸的水平显著提高。同时,研究证实,PC(35:2)、SM(35:2)和 SM(39:1)被确定为母乳喂养和配方喂养婴儿的潜在生物标志物,并被确定为婴儿肥胖的标志,补充 MFGM 的配方奶粉可能会减少配方

奶粉喂养的代谢特征。同时在添加 MFGM 的奶粉中,肌醇水平有增加的趋势,胆碱和胆碱降解代谢物水平也较高。所以推断,MFGM 在婴儿新陈代谢中起着重要作用。

4 展望

近年来,关于 MFGM 的研究深受国内外学者们的关注。越来越多 MFGM 对于婴幼儿发育和生长方面的报道层出不穷。MFGM 作为一种由蛋白质、脂类等组成的混合物,可在婴儿发育中发挥生物活性作用,特别是在神经发育、肠道免疫、微生物和代谢方面均有着积极的影响,可满足儿童时期婴儿对营养的需求。故而 MFGM 目前被添加到一些婴儿配方奶粉中。并且通过大量数据的证实,MFGM 是一种安全且有保证的添加物。所以,添加这种富含乳制品的成分可能会缩小婴儿配方奶粉与母乳营养成分之间的差异,为婴儿的早期发育提供帮助。

参 考 文 献

- [1] SANKAR M J, SINHA B, CHOWDHURY R, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta - analysis[J]. *Acta Paediatrica*, 2015, 104: 3-13.
- [2] KOOPMAN J S, TURKISK V J, MONTO A S, et al. Milk fat and gastrointestinal illness[J]. *American Journal of Public Health*, 1984, 74(12): 1371-1373.
- [3] BOURLIEU C, PABOEUF G, CHEVER S, et al. Adsorption of gastric lipase onto multicomponent model lipid monolayers with phase separation [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, 143: 97-106.
- [4] BOURLIEU C, MÉNARD O, DE LA CHEVASNERIE A, et al. The structure of infant formulas impacts their lipolysis, proteolysis and disintegration during in vitro gastric digestion[J]. *Food Chemistry*, 2015, 182: 224-235.
- [5] MICHALSKI M C, OLLIVON M, BRIARD V, et al. Native fat globules of different sizes selected from raw milk: thermal and structural behavior[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2004, 132 (2): 247-261.
- [6] BHINDER G, ALLAIRE J M, GARCIA C, et al. Milk fat globule membrane supplementation in formula modulates the neonatal gut microbiome and normalizes intestinal development [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 45274-45277.
- [7] SNOW D R, JIMENEZ-FLORES R, WARD R E, et al. Dietary milk fat globule membrane reduces the incidence of aberrant crypt foci in Fischer-344 rats[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58(4): 2157-2163.
- [8] VESPER H, SCHMELZ E M, NIKOLOVA - KARAKASHIAN M N, et al. Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition[J]. *The Journal of Nutrition*, 1999, 129(7): 1239-1250.
- [9] STEFFERL A, SCHUBART A, STORCH M, et al. Butyrophilin, a milk protein, modulates the encephalitogenic T cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *The Journal of Immunology*, 2000, 165(5): 2859-2865.
- [10] LIAO Y, ALVARADO R, PHINNEY B, et al. Proteomic characterization of human milk fat globule membrane proteins during a 12 month lactation period[J]. *Journal of Proteome Research*, 2011, 10 (8): 3530-3541.
- [11] BRINK L R, LÖNNERDAL B. Milk fat globule membrane: The role of its various components in infant health and development [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2020, 85: 108-465.
- [12] SMOZYŃSKI M, STANIEWSKI B, KIEŁCZEWSKA K. Composition and structure of the bovine milk fat globule membrane—some nutritional and technological implications[J]. *Food Reviews International*, 2012, 28(2): 188-202.
- [13] WONG W W, HACHEY D L, INSULL W, et al. Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants[J]. *Journal of Lipid Research*, 1993, 34(8): 1403-1411.
- [14] OSTLUND JR R E. Phytosterols in human nutrition [J]. *Annual Review of Nutrition*, 2002, 22 (1): 533-549.
- [15] RICCIO P. The proteins of the milk fat globule membrane in the balance[J]. *Trends in Food Science and Technology*, 2004, 9(15): 458-461.

- [16] REINHARDT T A, LIPPOLIS J D. Bovine milk fat globule membrane proteome[J]. *Journal of Dairy Research*, 2006, 73(4): 406–416.
- [17] CAVALETTO M, GIUFFRIDA M G, CONTI A. Milk FAT GLOBULE MEMBRANE COMPONENTS—A PROTEOMIC APPROACH[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2008, 606: 129–131.
- [18] AOUBALA M, IVANOVA M, DOUCHET I, et al. Interfacial binding of human gastric lipase to lipid monolayers, measured with an ELISA[J]. *Biochemistry*, 1995, 34(34): 10786–10793.
- [19] STRUIJS K, TOM V D W, LE T T, et al. Milk fat globule membrane glycoproteins prevent adhesion of the colonic microbiota and result in increased bacterial butyrate production[J]. *International Dairy Journal*, 2013, 32(2): 99–109.
- [20] LEE H, PADHI E, HASEGAWA Y, et al. Compositional dynamics of the milk fat globule and its role in infant development[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2018, 6: 313–314.
- [21] REINHARDT T A, LIPPOLIS J D. Bovine milk fat globule membrane proteome[J]. *Journal of Dairy Research*, 2006, 4: 13–14.
- [22] FRANSSON G B, LÖNNERDAL B. Iron, copper, zinc, calcium, and magnesium in human milk fat[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1984, 39(2): 185–186.
- [23] PABÓN M L, LÖNNERDAL B. Effects of type of fat in the diet on iron bioavailability assessed in suckling and weanling rats[J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2001, 15(1): 18–23.
- [24] LÖNNERDAL B. Effects of milk and milk components on calcium, magnesium, and trace element absorption during infancy[J]. *Physiological Reviews*, 1997, 77(3): 643–669.
- [25] JENSEN S K, NIELSEN K N. Tocopherols, retinol, beta-carotene and fatty acids in fat globule membrane and fat globule core in cows' milk[J]. *Journal of Dairy Research*, 1996, 63(4): 565–574.
- [26] LINDMARK MÅNSSON H, ÅKESSON B. Antioxidative factors in milk[J]. *British Journal of Nutrition*, 2000, 84: S103–S110.
- [27] YE A, SINGH H, TAYLOR M W, et al. Interactions of whey proteins with milk fat globule membrane proteins during heat treatment of whole milk[J]. *Dairy Science and Technology*, 2004, 84(3): 411–417.
- [28] KANNO C, KANEHARA N, SHIRAFUJI K, et al. Binding form of vitamin B2 in bovine milk: its concentration, distribution and binding linkage[J]. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 1991, 37(1): 15–17.
- [29] NOMMSEN-RIVERS L A, DEWEY K G. Growth of breastfed infants[J]. *Breastfeeding Medicine the Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 2009, 4(s1): S45.
- [30] AGOSTONI C, BRAEGGER C, DECSI T, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition[J]. *Pediatr Gastroenterol Nutrition*, 2009, 49(1): 112–125.
- [31] OOSTING A, ENGELS E, KEGLER D, et al. A more breast milk-like infant formula reduces excessive body fat accumulation in adult mice[J]. *Pediatric Research*, 2011, 70: 837–837.
- [32] NIKLAS T, ERIK D, OLLE H, et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2014, 99(4): 860–868.
- [33] SCHIPPER L, VAN DIJK G, BROERSEN L M, et al. A postnatal diet containing phospholipids, processed to yield large, phospholipid-coated lipid droplets, affects specific cognitive behaviors in healthy male mice[J]. *Journal of Nutrition*, 2016, 146(6): 1155–1161.
- [34] LIU H, RADLOWSKI E C, CONRAD M S, et al. Early supplementation of phospholipids and gangliosides affects brain and cognitive development in neonatal piglets[J]. *Journal of Nutrition*, 2014, 144(12): 1903–1909.
- [35] HOLMES-MCNARY M Q, CHENG W L, MAR M H, et al. Choline and choline esters in human and rat milk and in infant formulas[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 64(4): 572–576.
- [36] ILCOL Y O, OZBEK R, HAMURTEKIN E, et al. Choline status in newborns, infants, children, breast-feeding women, breast-fed infants and human breast milk[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005, 16(8): 489–499.

- [37] FULLER K L, KUHNLENSCHMIDT T B, KUHNLENSCHMIDT M S, et al. Milk fat globule membrane isolated from buttermilk or whey cream and their lipid components inhibit infectivity of rotavirus in vitro[J]. *Journal of Dairy Science*, 2013, 96(6): 3488–3497.
- [38] SPRONG R C, HULSTEIN M F E, LAMBERS T T, et al. Sweet buttermilk intake reduces colonisation and translocation of *Listeria monocytogenes* in rats by inhibiting mucosal pathogen adherence [J]. *British Journal Nutrition*, 2012, 108(11): 2026–2033.
- [39] ZANABRIA R, TELLEZ A M, GRIFFITHS M, et al. Milk fat globule membrane isolate induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells[J]. *Food and Function*, 2013, 4(2): 222–230.
- [40] VEEREMAN-WAUTERS G, STAELENS S, ROMBAUT R, et al. Milk fat globule membrane (INPULSE) enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children[J]. *Nutrition*, 2012, 28(7/8): 749–752.
- [41] POPPITT S D, MCGREGOR R A, WIESSING K R, et al. Bovine complex milk lipid containing gangliosides for prevention of rotavirus infection and diarrhoea in northern indian infants[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2014, 59(2): 167–172.
- [42] ZAVALETA N, KVISTGAARD A S, GRAVERHOLT G, et al. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2011, 53(5): 561–568.
- [43] 姬晓曦. 乳源乳脂肪球膜蛋白组学分析及其对细胞凋亡的作用机制[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2017. JI X X. Proteomic analysis of milk fat globular membrane and its mechanism of apoptosis [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2017.
- [44] NOVAKOVIC P, HUANG Y Y, LOCKERBIE B, et al. Identification of *Escherichia coli* F4ac-binding proteins in porcine milk fat globule membrane[J]. *Pediatr Gastroenterol Nutrition*, 2015, 79: 8–120.
- [45] ADAM, RAYMOND, MICHAEL, et al. SED1/MFG-E8: A Bi-Motif protein that orchestrates diverse cellular interactions[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2009, 106(6): 957–966.
- [46] NIKLAS T, ERIK D, OLLE H, et al. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2014(4): 860–868.
- [47] SPRONG R C, HULSTEIN M F E, MEER R V D. Bovine milk fat components inhibit food-borne pathogens[J]. *International Dairy Journal*, 2002, 12(2/3): 209–215.
- [48] FULLER K L, KUHNLENSCHMIDT T B, KUHNLENSCHMIDT M S, et al. Milk fat globule membrane isolated from buttermilk or whey cream and their lipid components inhibit infectivity of rotavirus in vitro[J]. *Journal of Dairy Science*, 2013, 96(6): 3488–3497.
- [49] WANG X, KONG X, QIN Y, et al. Milk phospholipids ameliorate mouse colitis associated with colonic goblet cell depletion via the Notch pathway [J]. *Food and Function*, 2019, 10: 38–47.
- [50] BHINDER G, ALLAIRE J M, GARCIA C, et al. Milk fat globule membrane supplementation in formula modulates the neonatal gut microbiome and normalizes intestinal development[J]. *Report*, 2017, 7: 45274–45275.
- [51] NEJRUP R G, LICHT T R, HELLGREN L I. Fatty acid composition and phospholipid types used in infant formulas modifies the establishment of human gut bacteria in germ-free mice[J]. *Scientific Reports*, 2017, 9: 39–75..
- [52] BERDING K, WANG M, MONACO M H, et al. Prebiotics and bioactive milk fractions affect gut development, microbiota, and neurotransmitter expression in piglets [J]. *Pediatr Gastroenterol Nutrition*, 2016, 63(6): 688–697.
- [53] OWEN C G, WHINCUP P H, KAYE S J, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008(2): 2–14.
- [54] MARTIN R M. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: Systematic review and meta-analysis[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2005, 161(1): 15–26.
- [55] MARKWORTH J F, DURAINAYAGAM B, FIGUEIREDO V C, et al. Dietary supplementation with

bovine-derived milk fat globule membrane lipids promotes neuromuscular development in growing rats [J]. *Nutrition and Metabolism*, 2017, 14(1): 9-12.

[56] NIKLASTIMBY, NNERDAL B, HERNELL O, et

al. Cardiovascular risk markers until 12 mo of age in infants fed a formula supplemented with bovine milk fat globule membranes [J]. *Pediatric Research*, 2015, 76(4): 394-400.

The Role of Nutrients in Milk Fat Globular Membranes in Infant Health and Development

Wang Yulin, Ji Rimut, He Jing*

(*Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Bioengineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018*)

Abstract Milk fat globules (MFG) are secreted by mammalian glands and consist of a triacylglycerol core surrounded by a triple membrane structure, namely milk fat globule membrane (MFGM). MFGM is composed of a complex mixture of proteins, lipids, vitamins and minerals. According to reports, MFGM can promote brain development, protect human immune function and promote the growth of intestinal microbes and many other positive effects. Nowadays, with the continuous innovation of production technology, some of the biologically active proteins and lipids in MFGM can be enriched by purification, and then added to infant formula milk powder to make its nutrient content closer to breast milk. Mothers who cannot directly breastfeed their children provide suitable options. Therefore, this article aims to provide a scientific basis for reducing the difference between the nutritional requirements of infant formula and infants and young children by introducing the main components, sources and functions of milk fat globules and milk fat globule membranes and their effects on infants and young children's health.

Keywords globular membrane of milk fat; infant development; features