

母乳低聚糖(HMOs)的科学共识

(中国食品科学技术学会 北京 100048)

摘要 母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs)是母乳中含量第三的固体成分,在支持婴幼儿特征肠道菌群建立和免疫等方面发挥重要作用,其发现、制造与应用对于促进人群健康,尤其在改善婴幼儿健康和营养需求方面具有里程碑式的意义。目前,HMOs已在100余个国家和地区批准和/或上市使用。其生产方式主要以微生物发酵法为主,产品结构与母乳中的HMOs完全一致。相关临床人群实验和动物毒理实验以及多年使用历史均证明其用于婴幼儿配方食品等是安全的。为了促进我国婴幼儿配方食品、特殊医学用途配方食品等领域的高质量发展和产业升级,服务更多消费者营养健康需求,中国食品科学技术学会组织食品科学、临床医学、生物发酵、食品营养等领域专家与产业界代表,通过现场咨询、文献检索和专题研讨等形式,广泛讨论形成对母乳低聚糖的科学共识,以推动HMOs在中国食品行业的合法使用。

关键词 母乳低聚糖; 生物发酵; 营养健康; 审批应用

文章编号 1009-7848(2023)06-0452-06 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.06.044

母乳是婴幼儿的最佳天然食物。母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs, 也称人乳低聚糖)是母乳中天然存在的一类营养物质,是目前国际婴幼儿配方乳粉等领域普遍关注的配料,其发现、制造与应用对于促进人群健康,尤其在改善婴幼儿健康和营养需求方面具有里程碑式的意义。目前,HMOs已在100余个国家和地区批准和/或上市,主要应用于婴幼儿配方食品、特殊医学用途食品等食品中,对提升产品的营养价值与多样性发挥了重要作用。在我国,有关HMOs的研究不断取得进展,但其应用尚未获得批准。基于此,中国食品科学技术学会组织食品科学、临床医学、生物发酵、食品营养等领域专家与产业界代表,通过现场咨询、文献检索和专题研讨等形式,广泛讨论形成HMOs科学共识。对HMOs的营养价值、安全性、国外应用与管理情况等方面进行系统性归纳和梳理,以期对HMOs的科学解读能推动HMOs在我国的应用与产业发展,惠及我国广大消费者。

1 HMOs是母乳中含量第三的固体成分,在支持婴幼儿等人群的特征肠道菌群建立和免疫等方面发挥重要作用,在婴幼儿配方等食品中添加HMOs有利于改善婴幼儿

等人群的营养健康状况

母乳中含有约7%的碳水化合物,其中80%是乳糖,其余20%由HMOs组成。HMOs含量在初乳中最高,约为20~25 g/L,成熟乳中含量约为5~20 g/L,是母乳中第三大固体成分,其含量仅次于乳糖和脂肪^[1-8]。根据结构类型不同,HMOs主要分为中性岩藻糖基化HMOs【如2'-岩藻糖基乳糖(2'-fucosyllactose, 2'-FL)和3'-岩藻糖基乳糖(3'-fucosyllactose, 3'-FL)】、中性非岩藻糖基化HMOs【如乳糖-N-四糖(lacto-N-tetraose, LNT)和乳糖-N-新四糖(lacto-N-neotetraose, LNnT)】和酸性唾液酸化HMOs【如3'-唾液酸乳糖(3'-sialyllactose, 3'-SL)和6'-唾液酸乳糖(6'-sialyllactose, 6'-SL)】^[9]。摄入HMOs后,约有0.05%的HMOs进入血液,其余绝大部分HMOs进入大肠^[10-11]。观察性研究表明,HMOs对于改善肠道菌群微生态、维持肠屏障、调节免疫、抵抗病原菌感染及促进神经发育等方面具有重要作用^[12-16]。临床干预研究表明,HMOs的添加能够提高婴幼儿肠道中双歧杆菌的比例,降低大肠杆菌、消化链球菌和产毒艰难梭菌的比例,摄入含有HMOs的食品的婴幼儿的肠道菌群构成与母乳喂养儿更为相似;同时,摄入HMOs还具有降低下呼吸道感染和中耳炎的患病率,减少退烧药和抗生素药物使用以及肠道疾病发生的作用^[12,17-20]。目前,婴幼儿配方奶粉多以牛、羊乳为基料,而牛羊乳中低聚糖的

收稿日期: 2023-06-21

通信作者: 中国食品科学技术学会

E-mail: cifst@126.com

含量仅为母乳中的 1%~10%,且牛、羊乳中低聚糖主要为酸性结构,而母乳中的低聚糖主要为中性结构^[21-22]。基于上述 HMOs 的营养和健康作用,以及动物乳基中低聚糖与母乳的巨大差异,可以认为婴幼儿配方食品中添加 HMOs 有助于改善这类人群的营养健康状况。

此外,临床研究结果显示,补充 HMOs 可以改善成人肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和溃疡性结肠炎患者的症状^[15]。因此,在相关食品中添加 HMOs,除了有利于改善婴幼儿的营养健康状况,还对其他人群的健康有益。

2 HMOs 的生产以微生物发酵法为主,其用于婴幼儿配方食品等是安全的

目前国际上已批准使用的 HMOs 主要采用微生物发酵法制备,该方法可适配工业化生产且环境友好。其产物 HMOs 与母乳中天然存在的 HMOs 在结构上完全一致。微生物发酵法生产 HMOs 通常是以大肠杆菌、酿酒酵母或枯草芽孢杆菌等作为出发菌株,通过基因工程技术引入产物合成途径中的相关基因,并重构其代谢网络,获取可高效合成 HMOs 的基因工程菌,进一步通过微生物发酵、分离、浓缩、纯化、干燥等技术得到纯化的 HMOs。在此过程中,基因工程菌、引入的外源基因,以及外源基因转录翻译产物均被去除,因此欧盟将发酵法生产的 HMOs 视为“化学定义的纯化物质”,并将 HMOs 从转基因管理范围中豁免,即不作为转基因产品管理。此外,因是闭环生产,故不存在外来基因的环境释放问题。在我国,对上述微生物发酵法生产的 HMOs 分别进行生产用转基因菌株和终产品的安全性评价,并有严格的审批程序确保 HMOs 在食品中应用的安全性。对于其发酵生产用的转基因菌株,严格参照农业农村部《动物用转基因微生物安全评价指南》的内容进行安全性审查。对于 HMOs 产品的安全性,严格按照《食品添加剂新品种管理办法》等要求进行评估。

对于微生物发酵法生产的 HMOs,科学界和产业界已对其用于婴幼儿配方食品的安全性开展了相关动物毒理实验和临床人群试验,结果均证实 HMOs 是安全的。我国申报的 2'-FL 等 HMOs

产品均严格按照《食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序》(GB 15193.1-2014)的要求,进行体外遗传毒性试验、亚慢性经口毒性试验、急性经口毒性试验、细胞回复突变试验和体外微核试验等。结果显示,在亚慢性经口毒性试验中,每只大鼠每天每千克体重喂服 5 g 2'-岩藻糖基乳糖(2'-FL)并未显示出任何毒性反应^[23]。针对婴幼儿、儿童、成人和早产儿等人群的多个临床研究(其中近 70%为随机双盲对照研究)表明,HMOs 作为膳食补充剂或用于婴幼儿配方食品中是安全的,且耐受性良好。在短期(10 d)到长期(1年)的不同剂量(0.1~10 g/d)HMOs 干预后,均证明受试者摄入 HMOs 是安全的^[12,14,19,24-27]。

HMOs 在国际上已经应用多年。首款添加 HMOs 的婴幼儿配方食品于 2015 年在美国上市。此后,添加 HMOs 的商业化产品陆续登录欧美、中东、亚太和拉美地区等全球 160 多个国家和地区。产品类型涵盖婴幼儿配方食品、成人营养品、乳及乳制品、功能性饮料、消化健康相关的膳食补充剂与功能性食品。

3 HMOs 已在多个国家和地区批准和/或上市使用

美国将 HMOs 作为一般认为安全(Generally Recognized as Safe, GRAS)物质管理,欧洲食品安全局(以下简称“欧盟”)、澳大利亚和新西兰食品标准局(以下简称“澳新”)将 HMOs 作为新食品原料(novel food)管理。截至 2023 年 6 月 1 日,美国和欧盟已批准 2'-FL、3'-FL、LNT、LNnT、3'-SL、6'-SL 及混合成分 2'-FL/二岩藻糖基乳糖(difucosyllactose, DFL)等 7 种 HMOs 的应用。美国还批准了混合成分乳糖-N-岩藻五糖 I (lacto-N-fucopentaose I, LNFP-1)/2'-FL 的应用。部分国家和地区已批准使用的 HMOs 种类和使用范围见表 1。批准的添加水平是基于不同国家和地区各自母乳中 HMOs 的含量情况,不同的 HMO 成分批准使用量因其在母乳中含量水平不同而不同。例如,美国和澳新批准 2'-FL 和 LNnT 用于婴儿配方食品,最大使用量分别为 2.4 g/L 和 0.6 g/L,而欧盟批准的 2'-FL 和 LNnT 在婴儿配方食品中的最大使用量分别为 1.2 g/L 和 0.6 g/L。

表 1 部分国家和地区已批准使用的 HMOs 种类和使用范围

HMOs	Table 1 HMOs application type and range of use in some countries and regions						
	美国	欧盟	澳新	新加坡	马来西亚	泰国	韩国
2'-FL	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	婴幼儿配方奶粉、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方食品、普通食品
LNnT	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	婴幼儿配方奶粉、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉	-	-
2'-FL/DFL	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	-	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	-
LNT	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	-	-	-
6'-SL	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	-	-	-
3'-SL	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	-	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	-
3-FL	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	膳食补充剂	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂、特殊医学用途配方食品	-	-	-
LNFP-1/2'-FL	婴幼儿配方奶粉、普通食品、膳食补充剂	-	-	-	-	-	-

注:目前绝大多数已批准使用的 HMOs 为发酵法制得。其中仅 2'-FL 和 LNnT 在美国和欧盟批准了两种生产工艺;发酵法和化学合成法;3-SL 在美国批准了两种生产工艺;发酵法和酶合成法;其他国家和地区批准使用的 HMOs 均为发酵法生产。

在我国,相关企业和专业机构对 HMOs 用于婴幼儿配方食品的安全性进行了大量工作,包括对 HMOs 生产涉及的基因工程菌的安全性和 HMOs 本身的安全性。相关企业已向国家卫生健康委员会提交了几种 HMOs(2'-FL,生产方式包括合成法和发酵法;LNnT,生产方式为发酵法)作为食品营养强化剂用于婴幼儿配方粉和调制乳粉(仅限儿童用乳粉)的申请,其中,2'-FL 和 LNnT 在即食状态下的使用量分别为 0.7~2.4 g/L 和 0.2~0.6 g/L。截至目前,已进行多次公开征求意见。

4 建议

1) 推进 HMOs 审批。HMOs 的营养必要性、安全性与应用可行性已得到广泛认可,相关生产与应用技术已相对成熟。建议积极推进我国 HMOs 的审批与应用,并配套公布相应的产品质量规格要求,对相关产业进行规范,以促进 HMOs 在我国婴幼儿配方食品、特殊医学用途配方食品等领域的应用,推动产业升级与高质量发展。

2) 加强 HMOs 基础研究与应用。建议鼓励科技界、产业界等多方合作,依托高等院校、科研院所、全国重点实验室等平台开展 HMOs 基础研究,加强多方交流,提高科研投入力度,为 HMOs 新品种的开发与应用及相关政策制定提供科技支撑;同时提升 HMOs 生产能力和技术水平,形成本土核心技术,建立中国母乳 HMOs 信息库,鼓励研究成果共享。

项目组专家

陈君石 国家食品安全风险评估中心
 陈 坚 江南大学
 王 硕 南开大学
 杨晓光 中国疾病预防控制中心营养与健康所
 邵 薇 中国食品科学技术学会
 罗云波 北京工商大学
 黄昆仑 中国农业大学
 张玉梅 北京大学
 李可基 北京大学
 张兰威 中国海洋大学
 刘 龙 江南大学
 黄 建 中国疾病预防控制中心营养与健康所

姜毓君 东北农业大学
 李在玲 北京大学第三医院

工作组

王 津 南开大学
 王 鸥 中国疾病预防控制中心营养与健康所
 吕雪芹 江南大学
 郭慧媛 中国农业大学
 陈 铮 中国食品科学技术学会
 战晓青 中国食品科学技术学会

致谢

帝斯曼维生素(上海)有限公司、IFF、荷兰皇家菲仕兰、内蒙古伊利实业集团股份有限公司、内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司、虹摹生物科技(上海)有限公司、健合(中国)有限公司、科汉森(北京)贸易有限公司、黑龙江飞鹤乳业有限公司、君乐宝乳业集团有限公司、雀巢(中国)有限公司。

参 考 文 献

- [1] ELWAKIEL M, HAGEMAN J A, WANG W, et al. Human milk oligosaccharides in colostrum and mature milk of chinese mothers: Lewis positive secretor subgroups[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(27): 7036-7043.
- [2] HONG Q, RUHAAK L R, TOTTEN S M, et al. Label-free absolute quantitation of oligosaccharides using multiple reaction monitoring [J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(5): 2640-2647.
- [3] BODE L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama[J]. *Glycobiology*, 2012, 22(9): 1147-1162.
- [4] SMILOWITZ J T, LEBRILLA C B, MILLS D A, et al. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate [J]. *Annual Review of Nutrition*, 2014, 34: 143-169.
- [5] TAO N, WU S, KIM J, et al. Evolutionary glycomics: Characterization of milk oligosaccharides in primates[J]. *Journal of Proteome Research*, 2011, 10(4): 1548-1557.
- [6] LIU F T, HE S T, YAN J Y, et al. Longitudinal changes of human milk oligosaccharides, breastmilk microbiome and infant gut microbiome are associated

- with maternal characteristics[J]. *International Journal of Food Science & Technology*, 2021, 57(5): 2793–2807.
- [7] 刘爽, 刘筠, 毛颖异, 等. 中国六地区成熟母乳中低聚糖含量研究[J]. *营养学报*, 2020, 42(3): 219–223.
- LIU S, LIU Y, MAO Y Y, et al. Concentrations of oligosaccharides in mature breast milks sampled from six cities of China[J]. *ACTA Nutrimenta SINICA*, 2020, 42(3): 219–223.
- [8] ZHOU Y, SUN H, LI K, et al. Dynamic changes in human milk oligosaccharides in Chinese population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 2912.
- [9] URASHIMA T, KATAYAMA T, FUKUDA K, et al. Human milk oligosaccharides and innate immunity[M]//*Comprehensive Glycoscience: Volume 5*. 2nd edition. Oxford: Elsevier, 2020: 389–439.
- [10] ENGFER M B, STAHL B, FINKE B, et al. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 71(6): 1589–1596.
- [11] BARBARA J, MARRIAGE, RACHAEL H, et al. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2015, 61(6): 649–658.
- [12] BOSHEVA M, TOKODI I, KRASNOW A, et al. Infant formula with a specific blend of five human milk oligosaccharides drives the gut microbiota development and improves gut maturation markers: A randomized controlled trial[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 920362.
- [13] GOEHRING K C, MARRIAGE B J, OLIVER J S, et al. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial[J]. *The Journal of Nutrition*, 2016, 146(12): 2559–2566.
- [14] ELISON E, VIGNSAES L K, RINDOM KROGSGAARD L, et al. Oral supplementation of healthy adults with 2'-O-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated and shifts the intestinal microbiota[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2016, 116(8): 1356–1368.
- [15] IRIBARREN C, TÖRNBLOM H, AZIZ I. Human milk oligosaccharide supplementation in irritable bowel syndrome patients: A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2020, 32(10): e13920.
- [16] CHO S, ZHU Z, LI T, et al. Human milk 3'-Sialyllactose is positively associated with language development during infancy[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2021, 114(2): 588–597.
- [17] PUCCIO G, ALLIET P, CAJOZZO C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: A randomized multicenter trial[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2017, 64(4): 624–631.
- [18] FONVIG C E, AMUNDSEN I D, VIGSNÆS L K, et al. Human milk oligosaccharides modulate fecal microbiota and are safe for use in children with overweight: A randomized controlled trial[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2021, 73(3): 408–414.
- [19] LASEKAN J, CHOE Y, DVORETSKIY S, et al. Growth and gastrointestinal tolerance in healthy term infants fed milk-based infant formula supplemented with five human milk oligosaccharides (HMOs): A randomized multicenter trial[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2625.
- [20] REVERRI E J, DEVITT A A, KAJZER J A, et al. Review of the clinical experiences of feeding infants formula containing the human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1346.
- [21] SISCHO W M, SHORT D M, GEISLER M, et al. Comparative composition, diversity, and abundance of oligosaccharides in early lactation milk from commercial dairy and beef cows[J]. *Journal of Dairy Science*, 2017, 100(5): 3883–3892.
- [22] VAN LEEUWEN S S, TE POELE E M, CHATZIOANNOU A C, et al. Goat milk oligosaccharides: Their diversity, quantity, and functional properties in comparison to human milk oligosaccharides[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(47): 13469–13485.
- [23] COULET M, PHOTHIRATH P, ALLAIS L, et al. Pre-clinical safety evaluation of the synthetic human milk, nature-identical, oligosaccharide 2'-O-Fucosyllactose (2'FL)[J]. *Regulatory Toxicology and Phar-*

- macology, 2014, 68(1): 59–69.
- [24] HASCOËT J M, CHEVALLIER M, GIRE C, et al. Use of a liquid supplement containing 2 human milk oligosaccharides: The first double-blind, randomized, controlled trial in pre-term infants [J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2022, 10: 858380.
- [25] STORM H M, SHEPARD J, CZERKIES L M, et al. 2'-fucosyllactose is well tolerated in a 100% whey, partially hydrolyzed infant formula with bifidobacterium lactis: A randomized controlled trial [J]. *Global Pediatric Health*, 2019, 6: 2333794x19833995.
- [26] PARSHAT K, MELSAETHER C, JPELT K R, et al. Clinical evaluation of 16-week supplementation with 5HMO-Mix in healthy-term human infants to determine tolerability, safety, and effect on growth [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2871.
- [27] WALLINGFORD J C, NEVE MYERS P, BARBER C M. Effects of addition of 2-fucosyllactose to infant formula on growth and specific pathways of utilization by *Bifidobacterium* in healthy term infants [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 961526.

Scientific Consensus on Human Milk Oligosaccharides (HMOs)

(The Chinese Institute of Food Science and Technology, Beijing 100048)

Abstract Human milk oligosaccharides (HMOs) constitute the third most abundant solid component in human milk and play a crucial role in establishing distinctive intestinal flora and bolstering immunity in infants and young children. The discovery, production, and application of HMOs hold significant importance in enhancing the health of certain populations and nutritional requirements, thereby benefiting society's overall well-being. HMOs have received regulatory approval and/or commercial availability in over 100 countries and regions. The primary method employed for their production involves microbial fermentation, resulting in HMO structures that are identical to those found in breast milk. Extensive animal toxicology experiments and clinical trials have confirmed the safety of HMOs for use in infant formula food. To foster industrial progress in the development of high-quality infant formula, food for special medical purposes and other related fields in China, as well as to cater to the nutritional and health needs of a more extensive consumer base, the relevant experts in academic and industrial circles were organized by Chinese Institute of Food Science and Technology to form this consensus after extensive discussions through enquiries, literature retrieval and seminars, which promotes the legal use of HMOs in China's food industry.

Keywords human milk oligosaccharides; biological fermentation; nutrition and health; approval and application