

唾液酸及在母婴食品中的应用

茹元朴^{1,2}, 陈历俊^{2*}, 陈树兴^{1*}, 赵军英²

(¹河南科技大学食品与生物工程学院 河南洛阳 471023

²北京三元食品股份有限公司 国家母婴乳品健康工程技术研究中心 北京市乳品工程技术研究中心
母乳研究技术创新中心 北京 100163)

摘要 唾液酸是一类含有 9 碳骨架的酸性单糖,通常位于非还原性寡聚糖的末端。母乳中含有丰富的唾液酸,对促进婴幼儿的大脑和认知发育、抗病毒等方面具有重要作用,目前工业上主要通过微生物发酵法制备唾液酸。本文从唾液酸的性质、分布、功能以及制备方法等方面分析其在婴幼儿食品中应用的原理、方法以及前景,为提高唾液酸在母婴食品中的应用提供理论支持。

关键词 唾液酸; 婴儿配方奶粉; 母乳; 生物学功能; 制备

文章编号 1009-7848(2022)02-0402-11 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.02.042

唾液酸(Sialic acids, SA),又称神经氨酸,是一类含有 9 碳的酸性氨基糖^[1],最早由 Blix 等^[2]用弱酸水解方法从唾液腺黏蛋白中提取分离得到,主要在糖蛋白和糖脂的末端以短链残基的形式存在^[3]。唾液酸广泛分布于自然界各种生物体中,在哺乳动物的脑、乳、血液和神经组织黏蛋白中含量较高^[4],积极参与体内蛋白水解保护、细胞识别、生殖、感染、免疫和认知发育等生物学作用^[5]。

唾液酸在大脑中含量最高,是神经节苷脂在结构和功能上的重要组成成分,对促进大脑和神经系统的产生和发育具有非常重要的作用^[6]。母乳是婴幼儿营养的主要来源,其中含量丰富的唾液酸更是对婴幼儿神经系统的发育起到重要作用。以牛乳为基础的婴幼儿配方粉作为母乳的替代品,其营养和健康受到很多关注。然而,由于牛乳中的唾液酸含量和结构与母乳差异较大^[7-8],母乳喂养的婴儿在认知发育方面的总体认知得分高于婴儿配方奶粉喂养^[9]。鉴于此,唾液酸在婴幼儿配方粉中的应用需得到关注^[10]。

传统的唾液酸生产方法主要包括天然原料提取法^[11-12]、化学合成法^[13]、多聚物分解法、酶及固定化酶法和微生物发酵法等,这些方法均有一定缺陷,如唾液酸含量低,后期分离纯化困难,所需合成原料价格昂贵和污染环境等,需要探索新的能够实现产业化的唾液酸生产方法^[14]。

唾液酸因众多功能特性以及在母婴食品中应用的广泛性而备受关注。本文综述目前有关唾液酸在乳中的结构与分布、营养功能、制备方法以及在食品尤其是母婴食品中的应用现状,并展望其未来发展趋势。

1 唾液酸的结构及性质

唾液酸是一类神经氨酸家族中的氮或氧基取代衍生物,是具有吡喃糖结构的酸性氨基糖,系统命名为 5-氨基-3,5-二脱氧-D-甘油-D-半乳壬酮糖^[1],由于具有 9-碳骨架和 α -酮酸的功能,使其具有强烈的酸性($pK_a=2.6$)^[15]。根据 5 号碳上不同的连接基团,构成了不同的唾液酸衍生物。目前,已经发现的唾液酸有 50 多种^[16],常见的结构为 N-乙酰神经氨酸(N-Acetylneuraminic acid, Neu5Ac,图 1a)、N-羟乙酰神经氨酸(N-Glycolylneuraminic acid, Neu5Gc,图 1b)、3-脱氧-D-甘油-D-半乳壬酮糖(Ketodeoxynonulosonic acid, KDN,图 1c)和神经氨酸(Neuraminic acid, Neu,图 1d)。Neu5Ac 和 Neu5Gc 是其中最主要的 2 种化合物,唾液酸家族中 99%都以两者的形式存在,

收稿日期: 2021-02-07

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFF0216702, 2018YFC1604301-03);北京市自然科学基金-三元联合资助项目(S160002);北京市科技专项(Z191100001719006)

作者简介: 茹元朴(1995—),男,硕士生

通信作者: 陈历俊 E-mail: chenlijun@sanyuan.com.cn
陈树兴 E-mail: chenshuxing1@163.com

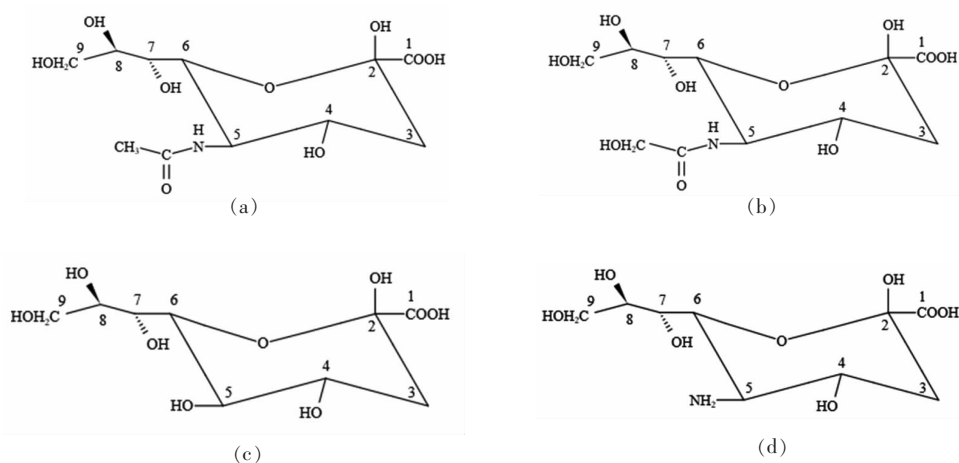


图 1 Neu5Ac(a)、Neu5Gc(b)、KDN(c)和 Neu(d)的结构式

Fig.1 Structural formula of Neu5Ac (a), Neu5Gc (b), KDN (c) and Neu (d)

通常以 α -糖苷的形式位于非还原性寡聚糖、糖蛋白和糖脂的末端^[17]。

2 唾液酸在乳制品中的存在形式及分布

由表 1 可知, 母乳中的总唾液酸含量明显高于牛乳和婴儿配方粉。Wang 等^[18]的研究中, 采集 20 名足月母亲和 14 个早产母亲在哺乳期的 4 个阶段(初乳、过渡乳、1 月期、3 月期)的母乳进行采集, 并且对比了 21 种不同的婴儿配方粉, 结果显示, 初乳中的唾液酸含量最高【(1 669.51±69.56) mg/L】, 且随时间的延长而下降, 在 3 个月后下降了将近 80%, 并且大多数配方中唾液酸含量均低于成熟母乳中唾液酸含量的 25% ($P < 0.01$)。Kawakami^[19]对日本 2 000 多位产后母亲 3~16 个月的母乳进行了检测, 唾液酸含量从第 3~5 天的 1 606.57 mg/L 下降到 120~240 天的 341.19 mg/L。在牛乳中唾液酸的动态检测中^[20], 牛乳的初乳、成熟乳、末乳中唾液酸的含量为 445.95, 66.33, 46.68 mg/L。由于生产所用到的乳源不同, 婴儿配方粉中唾液酸的含量差异明显, 在 71~225 $\mu\text{g/g}$ 之间。

乳中的唾液酸主要以结合形式存在, 以蛋白质结合唾液酸和低聚糖结合唾液酸为主, 还有少量唾液酸以脂质结合和游离形式存在。低聚糖结合唾液酸是母乳中的重要营养素之一, Wang 等^[35]报道了 40 多种不同的唾液酸低聚糖的结构, 并且鉴定了其中的 50%, 主要为唾液酸乳糖-N-四糖

表 1 乳及乳制品中唾液酸的含量

Table 1 Contents of sialic acid in milk and dairy products

来源	总唾液酸	参考文献
母乳(初乳)/mg·L ⁻¹	879~2 157	[21]~[24]
母乳(过渡乳)/mg·L ⁻¹	528~1 438	[20]
母乳(成熟乳)/mg·L ⁻¹	91~1 130.3	[25]~[28]
牛乳(初乳)/mg·L ⁻¹	355~761	[20],[29]
牛乳(常乳)/mg·L ⁻¹	66.33~197.5	[20],[30],[31]
牛乳(末乳)/mg·L ⁻¹	46.68	[20]
婴儿配方粉/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	71~389	[26],[32]~[34]

c、6'-唾液酸和二唾液酸-N-四糖。Coppa 等^[36]的研究表明初乳中这 3 种糖的质量浓度分别为 1 050, 590, 800 mg/L, 泌乳 90 d 时分别为 120, 240, 630 mg/L。母乳和牛乳中不同结合形式唾液酸的含量如表 2 所示, 母乳中低聚糖结合唾液酸约占唾液酸总量的 73%, 而牛乳中主要以蛋白质结合唾液酸为主, 占 70%, 低聚糖结合唾液酸只占牛乳唾液酸总量的 28%。母乳中唾液酸含量多于牛乳主要是由两种乳中糖蛋白和低聚糖的数量不同导致的。在泌乳初期, 母乳乳清蛋白与酪蛋白的比例为 9:1, 随着时间的增加, 酪蛋白浓度逐渐升高, 导致酪蛋白占总蛋白的比例发生改变, 最后稳定在 6:4 左右, 而酪蛋白是成熟母乳中蛋白质结合唾液酸的主要来源, 因此蛋白质结合唾液酸在整个泌乳过程中都会随酪蛋白发生变化^[35]。母乳

表2 母乳与牛乳中唾液酸的结合形式分布
Table 2 Distribution of sialic acid binding forms
in human milk and milk

	母乳/%	牛乳/%
蛋白质结合唾液酸	24.0	70
低聚糖结合唾液酸	73.0	28
脂类结合唾液酸	3.0	1
游离唾液酸	0.5	1

低聚糖结合唾液酸占低聚糖总量的60%~70%，虽然这一比例在整个泌乳过程比较稳定，但总量随着泌乳时间的变化逐渐减少。

母乳中唾液酸的结构仅由Neu5Ac组成，而牛乳中同时含有Neu5Ac和Neu5Gc^[23]，然而Lacomba等^[37]和Quin等^[38]的报道显示，能够在母乳样本中检测到Neu5Gc，这可能跟母亲的饮食摄入有关。Puente等^[39]的结果表明，牛初乳中Neu5Gc含量较高(占唾液酸总量的32%)，直到第1个月月底才开始下降。Tang等^[40]的报告显示，牛乳中含有(16.8±8.1)mg/L Neu5Ac和(5.295±5.135)mg/L Neu5Gc。

3 唾液酸功能

唾液酸在生物体内具有多种生理功能，如促进胎儿及婴儿大脑发育、增强婴儿认知能力、抗病毒和促进矿物质和维生素吸收等，而不同的生理功能主要由唾液酸的存在位置和结合形式决定。

3.1 对胎儿发育的作用

妊娠期是女性较为特殊的时期，在这期间为了适应胎儿生长发育的需要，母亲身体各系统会进行一系列的生理变化。母体和胎儿之间会通过胎盘进行物质交换，此时母体会通过自身的代谢和营养对胎儿的生长发育产生影响^[41]。健康孕妇血清和红细胞膜中的唾液酸浓度随着妊娠的进展显著升高，并持续到产后12周^[42]。Nemansky等^[43]的研究认为这种升高可能与血清总唾液酸水平的升高有关，因此推测这些变化与人胎盘中发现的唾液酸转移酶活性有关，也可能与胎儿发育过程中对唾液酸的需求增加有关。胎盘组织中唾液酸的减少或缺乏可能导致胎盘功能的降低，影响胎盘血管的发育，从而影响母体与胎儿之间的气体和代谢物交换，这可能对胎儿的生长发育产生负

面影响^[44]。不同妊娠期血液中的唾液酸含量不同，表明母亲过量合成唾液酸并通过胎盘提供给7~9个月的胎儿，以供其生长发育所需^[45]。Briese等^[46]检测了126例孕晚期孕妇的母血、胎盘后血和脐带血中总唾液酸的浓度，结果显示母血与胎盘后血、母血与脐带血之间均呈显著正相关($P<0.01$)，这表明母体是胎儿唾液酸的主要来源，通过胎盘的传递，对胎儿在妊娠晚期的生长发育作出贡献。

研究表明，外源唾液酸的摄入可提高妊娠期血液中唾液酸含量^[47]，孕期食用充足的唾液酸是胎儿唾液酸来源的重要保证。从食物中唾液酸的调查结果显示，鸡蛋、燕窝、鱼卵和牛乳中富含唾液酸，其次是畜肉类，因此在妊娠期摄入以上食物，可能对婴儿的大脑发育产生积极影响。

3.2 对婴幼儿大脑发育和认知的作用

唾液酸在哺乳动物神经细胞中含量最高，比其它细胞高20倍，其中65%的唾液酸与神经节苷脂结合(以低聚糖形式结合)，32%与糖蛋白结合，还有少部分以游离的形式存在，这些唾液酸能够参与神经递质的运动、释放和改变突触形状，促进神经细胞的分化、发育和再生^[6,46]，在性别方面没有差异性，并且其含量随着年龄的增长而增加^[48]，唾液酸的这些功能对婴儿生长发育尤为重要。唾液酸的合成是在肝脏中进行的，而此时婴幼儿体内的器官还未发育成熟，合成的唾液酸难以满足脑部发育的需求，因此如何提升婴儿唾液酸的外源性摄入成为近年来的研究热点。

大多数关于唾液酸作为饮食补充剂的研究主要在啮齿类动物和新生仔猪上进行。Ulrich等^[49]对大鼠的幼鼠静脉注射一种辐射标记过的唾液酸乳糖，结果显示6h后30%被保留在组织中，3%在大脑中，其余部分被迅速消化吸收；Morgan等^[50]对12日龄幼鼠注射放射性标记Neu5Ac 2h后发现，80%的Neu5Ac结合在突触体部分，这些结果表明血清白蛋白可能在神经节苷脂穿过血脑屏障的运输中起作用，这意味着血液中与神经节苷脂结合的唾液酸可能被大脑利用。对孕鼠进行Neu5Ac灌胃，发现Neu5Ac能够提升子代鼠的学习记忆能力，并且经过检测发现子代鼠脑中的唾液酸含量明显高于对照组^[51]；Morgan等^[50]的试验也证明了这一点，并且表明大鼠的学习能力与补

充唾液酸的含量呈正相关。有研究表明对大鼠补充从燕窝^[11](主要为蛋白结合唾液酸和游离唾液酸)或鸡蛋壳膜^[12](主要为蛋白结合唾液酸)中提取出的唾液酸,都能够提升大鼠的空间学习记忆能力。推测孕期和泌乳期母鼠摄入游离唾液酸后,会导致其乳汁中的唾液酸含量上升,子代大鼠间接补充唾液酸,从而提升其学习记忆能力^[51]。Wang 等^[52]的研究表明,由于胎鼠体内不能产生唾液酸,孕鼠体内的唾液酸会通过胎盘进入胎鼠,以保证其生长发育,此时胎盘就起着调节母体和胎儿之间唾液酸含量平衡的作用,然而这其中的机制尚不清楚。由此可知,外源性游离、糖结合、蛋白结合的唾液酸均能发挥功能,主要通过影响大鼠孕期和泌乳期胎盘的调节和乳汁唾液酸的含量,最终影响到幼鼠脑部唾液酸的含量,从而促进神经系统的发育,提升幼鼠的学习记忆能力,然而游离和不同结合形式的唾液酸对神经系统的影响是否存在差异还有待进一步研究。由于大多数对鼠的研究都是在其断奶后进行,大脑的发育已经接近完成,此时唾液酸的干预已晚,因此啮齿类动物模型对于探究唾液酸的功能存在一定的局限性。

猪仔的脑结构和功能更接近于人类婴儿,消化系统与人类婴儿有相似的生理和解剖结构,并具有相似的营养需求,使得仔猪更适合于深入分析人类的学习和记忆水平。Wang 等^[52]的研究表明,增加猪饮食中外源性游离唾液酸的摄入,能够提升其大脑组织中的唾液酸含量,猪体内与认知、记忆有关基因的表达也会增加,从而提升了猪的学习记忆能力。

由此推测,对婴幼儿增加唾液酸的外源性摄入,可能提升其智力发育水平和认知能力,这一点在母乳喂养和婴儿配方粉喂养的临床比较中得到验证。在 5 个月完全母乳喂养的研究中,足月和早产婴儿体内的唾液酸总量几乎是配方粉喂养婴儿的两倍^[53],母乳中唾液酸浓度相对较高的事实也表明,大脑生长对唾液酸的需求比婴儿体内生物合成所能提供的更大。这一结果与 Wang 等^[54]研究一致,在猝死婴儿脑样本(1~38 周)中测定唾液酸含量,发现母乳喂养婴儿脑中神经节苷脂结合和蛋白质结合唾液酸浓度分别比配方奶婴儿高 32% 和 22%($P < 0.01$)。母乳喂养的动物(哺乳动物)大

脑中总唾液酸的含量通常高于其它脊椎动物,因此母乳中唾液酸被认为是婴幼儿最好的条件营养物质之一^[55]。通过给幼龄婴儿摄入含唾液酸高的配方奶粉^[56],能提高其血清中神经节苷脂的含量,对婴儿的认知和学习能力也有一定的提升。

3.3 抗病毒

研究表明^[57]细胞表面糖蛋白和糖脂末端的唾液酸,既能够作为抗原的识别位点,也能掩蔽识别位点。唾液酸通过屏蔽识别位点,使抗原等识别位点成为抗识别剂,从而保护细胞不受免疫系统攻击。然而,流感病毒上的唾液酸酶,可以屏蔽细胞的抗原位点,使细胞认为病毒是免疫系统的一部分,从而削弱免疫反应能力,这些机制的阐明对制定治疗方案和预防策略有很大帮助^[58]。

唾液酸能够促进细胞表面分泌黏液,有助于保护上皮免受有害物质和病原体的侵害。外源性唾液酸还具有增强肠道抗病毒和排毒的功能。食品中的唾液酸进入肠道后,由于其特殊结构不能够被消化系统降解,形成的多肽结合物能够与肠道内的致病菌、毒素等竞争结合到肠细胞表面,进而阻止致病菌、毒素等与肠道细胞结合^[59]。

3.4 促进矿物质和维生素吸收

唾液酸具有电负性,能够与肠道内的正电荷如 Ca^{2+} 等矿物质及一些维生素结合,增强肠道对这些物质的吸收利用能力,唾液酸的电负性还能够使血液中的细胞之间相互排斥,从而减少了血液循环中不必要的细胞相互作用^[60],因此外源性唾液酸具有提升机体的营养吸收能力。

3.5 不同结构唾液酸的功能

早在 1973 年,人们认识到人体内明显缺失 Neu5Gc^[61],而含 Neu5Gc 的糖基复合物是人类日常饮食中一个常见的成分,存在于大多数的鱼类和肉类中。然而,人体的代谢酶并不区分 Neu5Gc 或 Neu5Ac^[62]。对无法生物合成 Neu5Gc 的小鼠进行的试验表明^[63],与糖苷结合的饮食衍生 Neu5Gc 比游离 Neu5Gc 更具有生物利用价值。有研究表明,牛奶和未煮熟肉食中的 Neu5Gc,可使 Neu5Gc 在体内堆积^[62],这些 Neu5Gc 的存在及其介导的免疫反应被怀疑会引起一种亚慢性炎症,称为“异种炎”,并可能参与炎症的病因疾病,如动脉粥样硬化,关节炎和冠心病^[64]。

目前的研究表明,人类母乳中含有的唾液酸,主要以 Neu5Ac 形式存在,而以牛乳为主要原料的婴儿配方粉中有一定数量的唾液酸以 Neu5Gc 的形式存在^[39]。与纯母乳喂养的婴儿相比,配方奶喂养的婴儿会接触到更高水平的 Neu5Gc。有研究

表明^[51],在怀孕小鼠妊娠期第 13 天至第 18 天的饮水中添加 1 mg/mL 游离 Neu5Gc,其结果未能证明胎儿将 Neu5Gc 纳入其成年或胎儿组织。目前未有乳品摄入对人体产生不良作用的动物或临床研究报道。

表 3 不同来源唾液酸的结构、日添加量及功能对比

Table 3 Comparison of structure, daily addition and function of sialic acid from different sources

来源	结构	日添加量	研究对象	功能	参考文献
燕窝碎	Neu5Ac-糖蛋白、Neu5Ac	5 mg/kg	大鼠	提升大鼠空间记忆能力,且样品中游离唾液酸的增强能力高于蛋白结合唾液酸和 Neu5Ac 标品	[11]
鸡蛋壳膜	Neu5Ac-糖蛋白	0.48 mg/kg	大鼠	提升大鼠空间记忆能力	[12]
酪蛋白	Neu5Ac-蛋白质	200 g/kg	幼鼠	提升大鼠空间记忆能力,且大鼠的学习能力与补充唾液酸的含量呈正相关	[50]
唾液酸标品	Neu5Ac	40 mg/kg	孕鼠	提升子代鼠学习记忆能力	[51]
高唾液酸复合婴儿配方奶(神经节苷脂含量 11~12 mg/L)	神经节苷脂	-	0~6 月龄婴儿	提升婴儿血清神经节苷脂水平,对婴儿的认知发育有促进作用	[56]
唾液酸标品、猪颌下腺黏蛋白	Neu5Gc、Neu5Gc-糖蛋白	1 mg、100~250 mg/kg	Neu5Gc 缺陷型小鼠	证明含有糖苷连接的糖蛋白 Neu5Gc 可能是人类组织积累的食物来源,而不是游离单糖	[63]

4 唾液酸的制备技术

近些年唾液酸在母婴食品中得到了广泛的应用,高效、安全、经济的唾液酸工业生产方法也成为了研究热点。唾液酸的生产方法主要包括化学合成法、酶合成法、天然原料提取法、多聚物分解法和微生物发酵法。

4.1 天然产物提取法

唾液酸广泛分布于动物、植物和微生物中。1954 年,唾液酸首次以低聚糖唾液酸的形式从泌乳期老鼠的乳腺中分离出来。Lekh 等^[65]从蛋黄中提取唾液酸,经过脱脂、水解、超滤、浓缩、冻干等操作,成功获得纯度高达 98% 的唾液酸产品。燕窝中含有丰富的唾液酸,Martin 等^[66]和袁玲等^[11]从燕窝中提取出了高纯度的唾液酸。然而,天然产物中成分比较复杂且唾液酸含量极低,一般要经过酸解、层析、浓缩、冻干等过程,导致回收率低,分离纯化困难,难以满足工业化的大规模生产需要。乳

清是生产干酪时的副产品,主要含有乳清、乳糖和乳低聚糖,近年来国内外对乳清的综合开发利用成为热点,Eustache^[67]从乳清中提取唾液酸,2009 年荷兰的非仕兰公司,采用树脂分离法从乳清渗透物中分离得到富含低聚糖唾液酸的产品。邹丽丽等^[68]和王蕾等^[32]都采用膜分离的方法,通过超滤和纳滤分离得到唾液酸产品,此类产品因其纯天然的特点,较适合添加到婴儿配方粉中。

4.2 化学合成法

以 *N*-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)为底物,与二叔丁基氧代丁二酸的钾盐缩合,在碱的催化下脱羧生成 Neu5Ac。由于此方法需要钼等有毒金属作为催化剂,化学合成时的条件也较为苛刻,再加上产物回收率低,难以广泛应用。实际应用中,一般将化学合成法与酶法结合使用。

4.3 多聚物水解法

某些大肠杆菌由于其本身带有 K1 抗原,能够

5 唾液酸在母婴食品中的应用

母乳是婴幼儿生长发育中最重要的食物,含有丰富的营养素成分和抗感染因子。然而并不是所有的婴幼儿都可母乳喂养,在母乳不足的情况下,以牛乳为基础的婴儿配方奶粉成为了母乳的替代品。尽管近些年婴儿配方奶粉在设计和成分上更加接近母乳,然而唾液酸的浓度和成分仍然存在差异^[38],由于唾液酸具有促进婴幼儿大脑发育、提升认知能力和增强免疫等功能,在婴配粉中的应用逐渐被重视。近年来,一些国外婴幼儿配方食品品牌等通过在婴幼儿乳粉或婴幼儿食品中补充外源性唾液酸,期望达到增加脑部唾液酸含量的效果。日本太阳化学公司以蛋黄为原料制取了一种功能性饮料,以蛋黄唾液酸低聚糖作为婴幼儿的食品配料和营养补充剂,适合作为婴儿断奶食品以及病人的营养品^[74]。

从2010年开始,中国科学院微生物研究所将N-乙酰神经氨酸列为科技部863重点项目。2017年,《食品安全法》正式将N-乙酰神经氨酸列为了新资源食品。何光华等^[75]发明了一种抗老年痴呆的全营养配方食品,每100g产品含有18mg Neu5Ac。程彦^[76]通过湿法加工的方法,将唾液酸添加到婴儿配方奶粉中,发明出一种营养全面且成分、含量和功能更加贴合母乳的婴儿配方奶粉。唾液酸被作为营养强化剂在婴配粉、酸奶、乳品配料、饮料等食品中均有广泛应用。然而唾液酸在孕产妇方面的应用却很少,有研究表明^[48],产妇补充唾液酸能够明显促进胎儿或儿童的发育,这一结果暗示孕产妇需要进行唾液酸的补充,约翰·保罗·齐默^[78]发明了一种能够通过使用唾液酸进行营养补充来改进胎儿与儿童健康和发育的方法和组合物,试验研究表明,唾液酸可以通过各种形式改善孕前、中、后期胎儿或产后婴儿的健康和发育。孕产妇的营养补充对胎儿和婴儿的健康发育至关重要,今后有关孕产妇健康的唾液酸产品还需要深入研发。

6 结语

诸多证据表明,唾液酸对胎儿和婴幼儿的生长发育起着至关重要的作用,将外源唾液酸添加到婴儿配方粉中成为了近些年研究应用的热点。

唾液酸具有的多种生理功能,决定了其作为新资源食品的潜力。然而孕产期补充唾液酸,对胎儿发育、母乳成分及婴幼儿的作用尚不明确,婴幼儿补充唾液酸的临床功效方面的研究较少,不同结合形态唾液酸的功能差异缺乏研究,这些问题都有待进一步深入的研究。

参 考 文 献

- [1] AZURMENDI H F, VIONNET J, WRIGHTSON L, et al. Extracellular structure of polysialic acid explored by on cell solution NMR[J]. PNAS, 2007, 104(28): 11557-11561.
- [2] BLIX F G, GOTTSCHALKA A, KLENK E. Proposed nomenclature in the field of neuraminic and sialic acids[J]. Nature, 1957, 179(4569): 1088-1088.
- [3] SHEN G J, DATTA A K, IZUMI M, et al. Expression of alpha2,8/2,9-polysialyltransferase from *Escherichia coli* K92. Characterization of the enzyme and its reaction products[J]. J Biol Chem, 1999, 274(49): 35139-35146.
- [4] BIANCO A, MELCHIONI C. Neuraminic acid - structure, chemistry, biological activity[J]. Stud Nat Prod Chem, 2002, 27(8): 103-154.
- [5] VARKI A. Sialic acids in human health and disease[J]. Trends in Molecular Medicine, 2008, 14(8): 351-360.
- [6] KARIM M, WANG B. Is sialic acid in milk food for the brain[J]. Perspectives in Agriculture & Veterinary Science & Nutrition and Resources, 2006, 18(1): 18-29.
- [7] 程家丽, 王竹, 刘婷婷, 等. 唾液酸的生物活性及其在乳品中分布[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(4): 216-220.
CHENG J L, WANG Z, LIU T T, et al. Physiological functions of sialic acid and its distribution in foods[J]. Food Research and Development, 2016, 37(4): 216-220.
- [8] WANG B, PATRICIA M, PRTER P, et al. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breastfed compared with formula-fed infants[J]. The American Journal for Clinical Nutrition, 2003, 78(5): 1024-1029.
- [9] ANDERSON J W, JOHNSTONE B M, REMELY D T. Breast-feeding and cognitive development: A

- meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70(4): 525-535.
- [10] 戴妍, 范蓓, 卢嘉, 等. 唾液酸在 I 段 II 段和 III 段婴儿配方奶粉中的应用研究[J]. *农产品加工*, 2016(2): 1-3, 6.
DAI Y, FANG B, LU J, et al. Research on stage I, II and III infant formula milk powder by application of sialic acid[J]. *Farm Products Processing*, 2016(2): 1-3, 6.
- [11] 袁玲. 燕碎中唾液酸的提取纯化及其对幼年大鼠学习记忆能力的影响[D]. 无锡: 江南大学, 2016.
YUAN L. Extraction and purification of sialic acid from edible bird's nest fragment and its effect on learning and memory abilities of young rats [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2016.
- [12] 苏薇. 鸡蛋壳膜 *N*-乙酰神经氨酸的制备及对幼年大鼠学习记忆能力的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
SU W. Preparation of *N*-acetylneuraminic acid from eggshell membrane and its effect on learning and memory abilities of young rats[D]. Changchun: Jilin University, 2014.
- [13] CHAN T H, LEE M C. Indium-mediated coupling of alpha-(bromomethyl)acrylic acid with carbonyl compounds in aqueous media. Concise syntheses of (+)-3-deoxy-*D*-glycero-*D*-galacto-nonulosonic acid and *N*-acetylneuraminic acid[J]. *Cheminform*, 1995, 26(47): 4228-4232.
- [14] 朱德强. 产 *N* 乙酰神经氨酸重组大肠杆菌的构建及其生物转化合成[D]. 无锡: 江南大学, 2017.
ZHU D Q. Construction of *N*-acetyl-*D*-neuraminic acid producing recombinant *Escherichia coli* and its biotransformation process[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2017.
- [15] HURD C D. The acidities of ascorbic and sialic acids[J]. *Journal of Chemical Education*, 1970, 47(6): 481-482.
- [16] CHEN X, VARKI A. Advances in the biology and chemistry of sialic acids[J]. *Acs Chemical Biology*, 2010, 5(2): 163-176.
- [17] HAO J, BALAGURUMOORTHY P, SARILLA S, et al. Cloning, expression, and characterization of sialic acid synthases[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2005, 338(3): 1507-1514.
- [18] WANG B, BRAND-MILLER J, MCVEAGH P, et al. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, 74(4): 510-515.
- [19] KAWAKAMI H. Biological significance of sialic acid-containing substances in milk and their application[J]. *Agric Biolo Chem*, 1997, 1: 193-208.
- [20] 冯君, 李宏基, 韩立强, 等. 牛奶中唾液酸含量的动态变化规律研究[J]. *食品科技*, 2008, 33(4): 85-87.
FENG J, LI H J, HAN L Q, et al. Study on the dynamic variation rule of sialic acid content in milk [J]. *Food Science and Technology*, 2008, 33(4): 85-87.
- [21] HEINE W, WUTZKE K D, RADKE M. Sialic acid in breast milk and infant formula food[J]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1993, 141(12): 946-950.
- [22] MILLER J B, BULL S, MILLER J J, et al. The oligosaccharide composition of human milk: Temporal and individual variations in monosaccharide components[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1994, 19(4): 371-376.
- [23] 陈海娇, 王萍, 陈越, 等. 高效液相色谱法测定母乳中唾液酸含量[J]. *食品科学*, 2011, 32(16): 308-311.
CHEN H J, WANG P, CHEN Y, et al. Determination of total sialic acid content in human milk by HPLC-FLD[J]. *Food Science*, 2011, 32(16): 308-311.
- [24] LINDEN B V D, SJOBERG E R, JUNEJA L R, et al. Loss of *N*-glycolylneuraminic acid in human evolution implications for sialic acid recognition by siglecs[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(12): 8633-8640.
- [25] SABHARWAL H, SJOBLAD S, LUNDBLAD A. Sialylated oligosaccharides in human milk and feces of preterm, full-term, and weaning infants[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 1991, 12(4): 480-484.
- [26] CARLSON S E. Human milk nonprotein nitrogen: Occurrence and possible functions[J]. *Advances in Pediatrics*, 1985, 32(1): 43-70.
- [27] NEESER J R, GOLLIARD M, DEL VEDOVO S. Quantitative determination of complex carbohydrates in bovine milk and in milk-based infant formulas[J]. *Journal of Dairy Science*, 1991, 74(9): 2860-2871.
- [28] HAYAKAWA K, FELICE C D, WATANABE T, et al. Determination of free *N*-acetylneuraminic acid in human body fluids by high-performance liquid chro-

- matography with fluorimetric detection[J]. *Journal of Chromatography A*, 1993, 620(1): 25-31.
- [29] MARTIN-SOSA S, MARTIN M J, GARCIA-PARDO L A, et al. Sialyloligosaccharides in human and bovine milk and in infant formulas: Variations with the progression of lactation[J]. *Journal of Dairy Science*, 2003, 86(1): 52-59.
- [30] LI H W, FAN X D. Quantitative analysis of sialic acids in Chinese conventional foods by HPLC-FLD[J]. *Open Journal of Preventive Medicine*, 2014, 4(2): 57-63.
- [31] CHEN Y, PAN L, LIU N, et al. LC-MS/MS quantification of *N*-acetylneuraminic acid, *N*-glycolylneuraminic acid and ketodeoxynonulosonic acid levels in the urine and potential relationship with dietary sialic acid intake and disease in 3- to 5-year-old children[J]. *British Journal of Nutrition*, 2014, 111(2): 332-341.
- [32] 王蕾, 李晓东. 高效液相色谱法检测婴儿配方奶粉中唾液酸[J]. *中国乳品工业*, 2013, 41(5): 52-55.
WANG L, LI X D. Determination of total sialic acid content in infant formula by HPLC-FLD[J]. *China Dairy Industry*, 2013, 41(5): 52-55.
- [33] 解鸿蕾, 李春, 刘宁. 超高效液相色谱-串联四极杆质谱法分析婴儿乳粉中的唾液酸[J]. *色谱*, 2013, 31(8): 781-785.
XIE H L, LI C, LIU N. Analysis of sialic acid in infant formula using ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2013, 31(8): 781-785.
- [34] HURUM D C, ROHRER J S. Determination of sialic acids in infant formula by chromatographic methods: A comparison of high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection and ultra-high-performance liquid chromatography methods[J]. *Journal of Dairy Science*, 2012, 95(3): 1152-1161.
- [35] WANG B, BRAND-MILLER J. The role and potential of sialic acid in human nutrition[J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2003, 57(11): 1351-1369.
- [36] COPPA G V, PIERANI P, ZAMPINI L, et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation[J]. *Acta Paediatrica Supplement*, 1999, 88(430): 89-94.
- [37] LACOMBA R, SALCEDO J, ALEGRIA A, et al. Sialic acid (*N*-acetyl and *N*-glycolylneuraminic acid) and ganglioside in whey protein concentrates and infant formulae[J]. *International Dairy Journal*, 2011, 21(11): 887-895.
- [38] QUIN C, VICARETTI S D, MOHTARUDIN N A, et al. Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(12): 4035-4048.
- [39] PUENTE R, HUESO P. Lactational changes in the *N*-glycolylneuraminic acid content of bovine milk gangliosides[J]. *Biological Chemistry*, 1993, 374(7): 475-478.
- [40] TANG K T, LIANG L N, CAI Y Q, et al. Determination of sialic acid in milk and products using high performance anion-exchange chromatography coupled with pulsed amperometric detection[J]. *Chin J Anal Chem*, 2008, 36(11): 1535-1538.
- [41] 李海英, 高薇薇, 邵志莉, 等. 母体唾液酸对正常足月儿智能发育的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(10): 1616-1618.
LI H Y, GAO W W, SHAO Z L, et al. Effect of maternal sialic acid on intelligence development of normal term infants[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2013, 28(10): 1616-1618.
- [42] CROOK M, CONSTABLE S, LUMB P, et al. Elevated serum sialic acid in pregnancy[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 1997, 50(6): 494-495.
- [43] NEMANSKY M, EIJDEN D H V D. Enzymatic characterization of CMP-NeuAc: Gal β 1-4GlcNAc-R α (2-3)-sialyltransferase from human placenta[J]. *Glycoconjugate Journal*, 1993, 10(1): 99-108.
- [44] SILVA R H, FELICIO L F, NASELLO A G, et al. Effect of ganglioside(GM1) on memory in senescent rats[J]. *Neurobiology of Aging*, 1996, 17(4): 583-586.
- [45] ORCZYK-PAWIŁOWICZ M, FLORIAŃSKI J, ZALEWSKI J, et al. Relative amounts of sialic acid and fucose of amniotic fluid glycoconjugates in relation to pregnancy age[J]. *Glycoconjugate J*, 2005, 22(7/9): 433-442.
- [46] BRIESE V, KUNKEL S, PLATH C, et al. Sialic acid, steroids and proteohormones in maternal, cord and retroplacental blood[J]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 1999, 203(2): 63-68.

- [47] 乔阳. 唾液酸与婴儿生长发育的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
QIAO Y. The effects of SA contents on infant growth and development[D]. Suzhou: Suzhou University, 2013.
- [48] 李绍顺. 唾液酸及其衍生物的生物学研究进展[J]. 药学进展, 1997, 21(2): 70-75.
LI S S. A review of biological studies on sialic acid and its derivatives [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 1997, 21(2): 70-75.
- [49] ULRICH N, SCHAUER R. Uptake, metabolism and excretion of orally and intravenously administered, ^{14}C - and ^3H -labeled *N*-acetylneuraminic acid mixture in the mouse and rat[J]. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, 1981, 362 (2): 1495-1506.
- [50] MORGAN B L G, MYRON W. The subcellular localization of administered *N*-acetylneuraminic acid in the brains of well-fed and protein restricted rats[J]. British Journal of Nutrition, 1981, 46(2): 231-238.
- [51] 卞冬生, 王新月, 谢子讓, 等. 孕鼠补充唾液酸对其雄性子代鼠学习记忆能力的影响[J]. 营养学报, 2016, 38(4): 361-365.
BIAN D S, WANG X Y, XIE Z X, et al. Effects of sialic acid supplementation on learning and memory of male pups in pregnant rats[J]. ACTA Nutrimenta SINICA, 2016, 38(4): 361-365.
- [52] WANG B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition[J]. Annual Review of Nutrition, 2009, 29(1): 177-222.
- [53] WANG B, MILLER J B, SUN Y, et al. A longitudinal study of salivary sialic acid in preterm infants: Comparison of human milk-fed versus formula-fed infants[J]. Journal of Pediatrics, 2001, 138(6): 914-916.
- [54] WANG B, MCVEAGH P, PETOCZ P, et al. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breastfed compared with formula-fed infants[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2003, 78(5): 1024-1029.
- [55] WANG B, MILLER J B, MCNEIL Y, et al. Sialic acid concentration of brain gangliosides: Variation among eight mammalian species[J]. Comparative Biochemistry & Physiology Part A Molecular & Integrative Physiology, 1998, 119(1): 435-439.
- [56] GURNIDA D A, ROWAN A, IDJRADINATA P, et al. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants[J]. Early Human Development, 2012, 88(8): 595-601.
- [57] 张春, 刘艺, 杨鸿昌. 唾液酸的生物学功能及临床意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1990, 24(6): 500-502.
ZHANG C, LIU Y, YANG H C. Biological function and clinical significance of sialic acid[J]. Journal of Harbin Medical University, 1990, 24(6): 500-502.
- [58] SCHAUER R. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions[J]. Current Opinion in Structural Biology, 2009, 19(5): 507-514.
- [59] GNOTH M J, KUNZ C, EVAMARIA K S, et al. Human milk oligosaccharides are minimally digested *in vitro*[J]. J Nutr, 2000, 130(12): 3014-3020.
- [60] 程铖, 高春芳. 唾液酸的生物学意义及其在肝病中的研究进展[J]. 检验医学, 2013, 28(4): 333-336.
CHENG C, GAO C F. Biological significance of sialic acid and its research progress in liver disease [J]. Laboratory Medicine, 2013, 28(4): 333-336.
- [61] CABEZAS J A. The type of naturally occurring sialic acids[J]. Rev Esp Fisiol, 1973, 29(4): 307-322.
- [62] BARDOR M, NGUYEN D H, DIAZ S, et al. Mechanism of uptake and incorporation of the non-human sialic acid *N*-glycolylneuraminic acid into human cells[J]. J Bio Chem, 2005, 280(6): 4228-4237.
- [63] BANDA K, GREGG C J, CHOW R, et al. Metabolism of vertebrate amino sugars with *N*-glycolyl groups: Mechanisms underlying gastrointestinal incorporation of the non-human sialic acid xeno-autoantigen *N*-glycolylneuraminic acid[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(34): 28852-28864.
- [64] SAMRAJ A, CRITTENDEN A L, BANDA K, et al. Diet-derived xeno-autoantigen sialic acid promotes inflammation-evidence for "xenosialitis"[J]. The FASEB Journal, 2013, 27(S1): 488-488.
- [65] LEKH R J, MAMORU K, KATSUYA N. Large-scale preparation of sialic acid from chalaza and egg-yolk membrane[J]. Carbohydrate Research, 1991, 214(1): 179.
- [66] MARTIN J E, TANENBAUM S W, FLASHNER M. A facile procedure for the isolation of *N*-acetylneuramic acid from edible bird's-nest[J]. Carbohydrate Research, 1977, 56(2): 423-425.

- [67] EUSTACHE J M. Extraction of glycoproteins and sialic acid from whey; US4042575 A[P]. 1977-08-16[2020-11-07].
- [68] 邹丽丽, 王丽杰, 王元锋, 等. 膜分离技术提取牛乳乳清中的唾液酸低聚糖[J]. 饲料研究, 2017(6): 22-25.
ZOU L L, WANG L J, WANG Y F, et al. Extraction of sialic acid oligosaccharides from milk and whey by membrane separation technology [J]. Feed Research, 2017(6): 22-25.
- [69] UCHIDA Y, TSUKADA Y, SUGIMORI T. Improved microbial production of colominic acid, a homopolymer of *N*-acetylneuraminic acid[J]. Agricultural and Biological Chemistry, 1973, 37(9): 2105-2110.
- [70] TSUKADA Y J, UJI Y O. Method for preparing *N*-acetylneuraminic acid by *N*-acetylneuraminic acid lysase at a pH of 10-12; US05472860A[P]. 1995-12-05[2020-11-07].
- [71] TAO F, ZHANG Y, MA C, et al. One-pot bio-synthesis; *N*-acetyl-d-neuraminic acid production by a powerful engineered whole-cell catalyst[J]. Scientific Reports, 2011, 1(1): 142-142.
- [72] SAMAIN E. High yield production of sialic acid (Neu5Ac) by fermentation; US20110165626A1 [P]. 2011-07-07[2020-11-07].
- [73] KANG J, GU P, WANG Y, et al. Engineering of an *N*-acetylneuraminic acid synthetic pathway in *Escherichia coli*[J]. Metabolic Engineering, 2012, 14(6): 623-629.
- [74] 李绍顺, 崔浩, 小仓治夫. 唾液酸衍生物的合成及生物活性研究 I 2-去氧-2,3 去氢-*N*-乙酰神经氨酸的合成[J]. 中国药物化学杂志, 1997, 7(3): 167-170.
LI S S, CUI H, HARUO O. Studies of synthesis and biological activity of sialic acid derivatives I synthesis of 2-Deoxy-2, 3-dehydro-*N*-acetyl-Neuraminic acid[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 7(3): 167-170.
- [75] 何光华, 肖功年, 施笑, 等. 一种抗老年痴呆的全营养配方食品: CN111096455A[P]. 2020-05-05[2020-11-07].
HE G H, XIAO G N, SHI X, et al. A total nutritional formula food for Alzheimer's disease: CN111096455A[P]. 2020-05-05[2020-11-07].
- [76] 程彦. 一种含有唾液酸的婴儿配方食品及制备方法: CN111587923A[P]. 2020-08-28[2020-11-07].
CHENG Y. The invention relates to an infant formula containing sialic acid and a preparation method thereof; CN111587923A [P]. 2020-08-28 [2020-11-07].
- [77] 约翰·保罗·齐默, 克里斯托弗·迈克尔·巴特. 产妇唾液酸补充: CN104687046A[P]. 2015-06-10[2020-11-07].
ZIMMER J P, BART C M. Maternal sialic acid supplement; CN104687046A[P]. 2015-06-10[2020-11-07].

Sialic Acid and Its Application in Maternal and Infant Food

Ru Yuanpu^{1,2}, Chen Lijun^{2*}, Chen Shuxing^{1*}, Zhao Junying²

¹College of Food and Bioengineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471023, Henan

²National Engineering Research Center of Dairy Health for Maternal and Child, Beijing Engineering Research Center of Dairy, Beijing Technical Innovation Center of Human Milk Research, Beijing Sanyuan Foods Co. Ltd., Beijing 100163)

Abstract Sialic acid is an acidic monosaccharide with a 9-carbon skeleton, which is usually located at the end of non-reducing oligosaccharides. Human milk is rich in sialic acid, which plays an important role in promoting the brain and cognitive development of infants and young children, antivirus and other aspects. At present, sialic acid is mainly prepared by microbial fermentation in industry. This paper analyzed the principle, method and prospect of sialic acid in infant food from the aspects of its properties, distribution, function and preparation methods, so as to provide theoretical support for improving the application of sialic acid in maternal and infant food.

Keywords sialic acid; infant formula; breast milk; biological function; preparation