

乳源性骨桥蛋白的科学证据(2024 年版)

(中国食品科学技术学会 北京 100048)

摘要 骨桥蛋白是人乳中含量丰富的功能性蛋白质之一。来源于包括人乳在内的各种哺乳动物乳汁的骨桥蛋白(乳源性骨桥蛋白)被证实对生命早期的免疫平衡、肠道健康与神经系统发育等具有积极影响。目前,商业化的骨桥蛋白主要通过牛乳分离获得,并在一些国家和地区被批准应用于婴幼儿配方食品。基于乳源性骨桥蛋白的科学研究与应用现状,中国食品科学技术学会组织临床医学、食品科学、营养学等领域的专家与产业界代表,通过文献检索和专家广泛讨论等方式形成有关乳源性骨桥蛋白的科学证据,以期提升食品行业对乳源性骨桥蛋白的科学认知,推动其在我国食品产业的应用与发展。

关键词 乳源性骨桥蛋白; 结构特征; 免疫平衡; 肠道健康; 神经系统发育; 食品应用

文章编号 1009-7848(2025)01-0469-06 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2025.01.043

骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是人类体液中广泛分布的一种天然蛋白,在乳汁中含量最高。来源于包括人乳在内的各种哺乳动物乳汁的骨桥蛋白被称为乳源性骨桥蛋白,简称乳桥蛋白。近年来,已有科学研究对乳源性骨桥蛋白的结构、功能、安全性等进行了深入研究,并在一些国家和地区实现了产业化应用。基于此,本文以“骨桥蛋白/Osteopontin”“乳源性骨桥蛋白/乳桥蛋白/Milk osteopontin/Lactopontin”“人/牛/羊+乳/Human/Bovine or Cow/Goat + milk”“免疫/Immunity”“肠道/Intestine or gut”“菌群/Microbiome”“神经发育/Neurodevelopment”“安全性/Safety”“临床试验/Clinical trials”等为关键词,检索并分析自 1989 年到 2024 年 8 月间被中国知网和 PubMed 收录的文献资料,经讨论筛选并采纳了包括临床研究、动物实验等在内的主要科学文献,通过专题研讨的形式,就乳源性骨桥蛋白的定义与来源,对主要群体(婴幼儿群体)的健康效应,生产和应用情况,安全性等内容形成科学实证,旨在增进食品行业对乳源性骨桥蛋白的科学认知,推进其在我国的发展与应用。

1 骨桥蛋白的结构与理化性质及其乳中含量研究现状

OPN 最早于 1985 年在成骨细胞中发现^[1],目前已证实在人体骨细胞、上皮细胞、神经细胞、淋

巴细胞、巨噬细胞等不同类型的细胞中均有表达,并广泛分布于骨、脑、肾脏、乳腺等组织以及血液、尿液和人乳等体液中。OPN 约由 300 个氨基酸残基组成,分子结构中含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)这一高度保守的特殊序列,可通过与整合素结合实现 OPN 的细胞黏附功能^[2]。此外,非 RGD 整合素结合位点起到增强细胞黏附迁移,介导细胞信号转导的作用^[3-5]。与不同受体结合的能力使 OPN 成为一种多效性蛋白,在细胞黏附、迁移、分化和信号传导等生理过程中发挥重要作用^[6]。OPN 经磷酸化、糖基化和蛋白水解加工等翻译、修饰后能产生多种亚型,这些 OPN 亚型因细胞和组织表达特异性而具有不同功能^[7]。

人乳 OPN 由 298 个氨基酸残基组成;牛乳 OPN 由 262 个氨基酸残基组成,其中有 182 个与人乳 OPN 序列同源,同源性高达 61%^[8];山羊乳 OPN 由 261 个氨基酸残基组成,与牛乳 OPN 氨基酸序列有高达 91%的同源性^[9]。此外,人乳、牛乳和羊乳 OPN 的蛋白水解位点、磷酸化和糖基化修饰位点也具有高度的相似性^[10]。由于人乳、牛乳和羊乳 OPN 的整合素结合序列、翻译后修饰位点和蛋白水解切割位点是高度保守的,推测其可能具有相似的生物活性功能^[8]。

人乳 OPN 靠近整合素结合位点的片段可抵抗胃蛋白酶水解,使人乳 OPN 在胃消化环境中能维持相对稳定的结构^[11]。整合素结合位点附近的 OPN 片段可完整到达小肠^[12],水解后形成的多肽

收稿日期: 2024-10-23

通信作者: 中国食品科学技术学会

E-mail: cifst@126.com

可被小肠上皮细胞吸收利用。因此,小肠是人乳 OPN 消化吸收的主要场所^[13]。通过免疫组化分析证明,OPN 在经小鼠胃肠消化后,部分可通过血脑屏障到达大脑组织,同时在大肠中仍能检测出少量 OPN 片段^[14]。

不同物种乳中 OPN 含量存在差异。研究显示,牛乳 OPN 的平均质量浓度约为 18 mg/L (ELISA 法),山羊乳 OPN 的平均质量浓度约为 28 mg/L (UHPLC-MS/MS 法),而人乳 OPN 的平均质量浓度约为 138 mg/L (ELISA 法),占人乳中蛋白质的 2.1%,在目前已发现的哺乳动物乳汁中含量最高^[15-18]。此外,不同国家、不同乳母个体及不同泌乳期的人乳 OPN 含量存在一定差异^[15,19-20],母体骨骼肌含量、睡眠质量等健康状况因素也与人乳 OPN 含量息息相关^[19,21]。

2 乳源性骨桥蛋白有益于免疫平衡、肠道健康与神经系统发育

有研究表明,脐带血及婴儿血浆中的 OPN 含量是成人血浆中的 7~10 倍,提示 OPN 可能与新生儿早期发育密切相关^[16]。乳源性骨桥蛋白能部分耐受人体消化,完整 OPN、部分消化 OPN 和 OPN 多肽可以进入循环系统到达靶细胞后激活信号传导通路,进而发挥多种作用^[10]。

2.1 乳源性骨桥蛋白对婴幼儿的免疫功能具有调控作用

乳源性骨桥蛋白调节免疫平衡的作用机制已得到初步明确。乳源性骨桥蛋白可通过调控 Th1/Th2 免疫平衡^[22],促进树突状细胞的迁徙与激活,增加其表面标记物的表达^[23],以及激活和招募单核细胞增强对细菌的吞噬^[24]来发挥免疫调节作用。

乳源性骨桥蛋白对免疫功能的调控作用在动物实验中有所证实。研究表明,乳源性骨桥蛋白可促进幼鼠 CD3⁺ T 细胞分化,改善 T 细胞依赖性体液免疫反应^[25]。同时,喂食强化 OPN 的配方乳可提升早产猪的单核细胞和淋巴细胞计数^[26]。经口补充乳源性骨桥蛋白可能通过增加血浆中内源性 OPN 来发挥其有益效果^[20]。

临床研究同样证实了乳源性骨桥蛋白对婴幼儿免疫功能的调控作用。在 1 项涉及 240 名健康

足月婴儿的随机对照试验中,婴儿自 1 月龄至 6 月龄期间分别接受常规配方乳或含 65 mg/L (约为人乳 OPN 平均含量的一半)和 130 mg/L (约与人乳 OPN 平均含量相当)OPN 的相同配方乳喂养。研究人员分别在 1,4,6 月龄时采集婴儿血样,对比普通配方乳与添加不同剂量商业化乳源性骨桥蛋白的配方乳的效果。结果显示,自纳入研究到婴儿 6 月龄期间,乳源性骨桥蛋白喂养组婴儿发热率较低,接近于母乳喂养组,4 月龄时乳源性骨桥蛋白喂养组婴儿血浆中促炎性细胞因子(TNF- α)水平均显著低于普通配方乳组^[22]。进一步研究发现,130 mg/L 乳源性骨桥蛋白喂养组婴儿在 6 月龄内外周血 T 细胞比例更高,部分免疫功能更接近于母乳喂养婴儿^[27]。上述研究提示,在婴儿配方乳中添加乳源性骨桥蛋白对婴儿免疫系统具有积极影响,其效果可能存在剂量依赖性^[22,27]。

2.2 乳源性骨桥蛋白有助于维持婴幼儿肠道健康

OPN 作为一种生长调节蛋白、多功能细胞因子和黏附分子,可以通过多种综合机制影响肠道屏障的完整性和稳定性,进而促进并保持肠道健康^[28-29]。一方面,OPN 能够促进肠上皮细胞的增殖和修复,通过影响紧密连接蛋白的表达增强肠道上皮屏障功能,防止有害物质或病原体入侵^[30]。另一方面,OPN 还可以调控肠道免疫细胞的活性和细胞因子的分泌,维持肠道的免疫平衡和免疫应答,减轻肠道炎症反应,保护肠道免受损伤^[8,31-32]。另外,OPN 还通过调节抗菌肽、肠道菌群和代谢产物之间的相互作用,参与肠道微生物组成和功能的调节,从而维护肠道微生态和免疫反应的平衡,并影响宿主肠道微生物和化学屏障的稳定性^[33-34]。

动物实验表明,饲喂含有乳源性骨桥蛋白配方奶粉的仔猪,其患坏死性结肠炎程度低于喂食常规配方奶粉的仔猪,并且能够刺激肠上皮细胞的增殖并减少腹泻^[35-36]。孕期补充牛乳 OPN 有助于减轻高脂饮食诱导的母鼠结肠炎症,通过调节肠道内共生的拟杆菌属(*Bacteroidetes*)等微生物丰度及功能特性恢复由 OPN 缺陷引起的肠道菌群失调,并调节牛磺胆酸和牛磺氧胆酸的合成,提高结肠上皮细胞连接结构与屏障功能关键调控蛋白的表达,改善孕鼠的肠道健康^[37-38]。

临床研究发现,与普通配方奶粉喂养的婴儿相比,使用含有乳源性骨桥蛋白的配方奶粉喂养的婴儿,其部分免疫功能更接近于母乳喂养的婴儿,人乳 OPN 水平与婴儿肠道中狄氏副拟杆菌(*Parabacteroides distasonis*)丰度呈正相关关系,并且与早期生命中的氨基酸、丙酮酸、丙酸、亚油酸和 α -亚麻酸代谢通路显著相关,提示乳源性 OPN 与婴幼儿早期免疫和代谢发育存在一定联系^[10,39]。

2.3 乳源性骨桥蛋白对生命早期神经系统发育有潜在积极影响

乳源性骨桥蛋白可通过血脑屏障或通过脑室周围组织进入大脑,对生命早期神经系统的发育呈现潜在的促进作用^[14]。

当以 OPN 基因敲除型母鼠(乳汁中不含 OPN)哺育新生幼鼠时,幼鼠大脑中的 OPN 水平较野生型母鼠喂养的小鼠显著降低,同时幼鼠记忆力和学习能力受损,髓鞘相关蛋白表达水平、神经细胞增生与分化水平、神经信号转导水平等方面同样存在差异^[14],提示乳源性骨桥蛋白的摄入可能与中枢神经系统的发育和髓鞘形成等有关。此外,研究还发现补充乳源性骨桥蛋白有助于增加仔猪脑区域体积,促进脑结构发育,并增强认知功能^[26,40]。然而,有关乳源性骨桥蛋白对生命早期神经系统发育的作用仍有待通过临床研究进一步证实。

3 乳源性骨桥蛋白实现工业化生产及应用安全性相关研究

目前食品中应用的 OPN 主要通过牛乳分离生产。牛乳分离乳清蛋白后,可通过阴离子交换层析进行粗分离,再利用疏水层析纯化技术除去其它杂蛋白,经超滤、干燥后获得纯度较高的 OPN 粉末^[41-43]。此外,目前主要利用 ELISA 和 LC-MS/MS 等技术实现对 OPN 的定量检测^[44],这些技术也为 OPN 在食品中的应用提供了技术支撑。

现有毒理学研究未观察到乳源性骨桥蛋白具有遗传毒性、致畸性及亚慢性毒性等,其应用安全性得到多角度验证^[45-47]。基于乳源性骨桥蛋白的健康作用与安全性,其在食品中的应用已取得突破性进展。欧盟委员会于 2023 年 3 月 6 日发布法规(EU)2023/463 号条例,根据欧洲议会和理事会法

规(EC) No 2015/2283,批准牛乳骨桥蛋白(Bovine milk osteopontin)作为新食品原料(Novel food)投放市场,主要应用范围为婴儿配方奶粉、较大婴儿配方奶粉、幼儿乳饮料等,其在即食终产品中的最大含量为 151 mg/L。除欧盟委员会外,乳源性 OPN 在食品中的应用虽暂未在美国、澳大利亚、新西兰、英国、日本等国家取得突破性进展,但来自美国的专家小组对乳源性 OPN 的生理作用 and 安全性进行综合评估,认为尚未见乳源性骨桥蛋白在生长发育、胃肠道、免疫或大脑发育等方面产生不利影响^[48]。

4 结语与展望

乳源性骨桥蛋白作为一种对婴幼儿免疫成熟、肠道健康与神经系统发育具有积极作用的天然成分,已在部分国家与地区实现工业化生产与应用。我国 OPN 的研究与应用仍有较大的发展空间。未来,应进一步深化 OPN 基础研究,拓展 OPN 对于婴幼儿群体新的、潜在的营养健康作用。其次,需加强 OPN 的临床研究,关注生命早期不同阶段和地区婴幼儿 OPN 的需求量,并从长期安全性评估、作用机理、适用人群、剂量-效应关系等角度为其应用提供翔实的科学依据。同时,还应开展原料及生产工艺研究,关注高效生物制备等新型生产方法,形成国有核心生产技术,并围绕其建立统一的质量标准体系,以规范其在相关产品中的应用。此外,可通过不同形式的营养健康教育帮助消费者科学认识乳源性骨桥蛋白,多方合力推动乳源性骨桥蛋白在我国食品行业的应用与发展。

项目组专家

陈 卫 中国工程院院士、江南大学
蔡 威 上海交通大学医学院附属新华医院
王 硕 南开大学
刘学波 西北农林科技大学
艾连中 上海理工大学
孙志宏 内蒙古农业大学
周 鹏 江南大学
李在玲 北京大学第三医院
汪之頊 南京医科大学
黄 建 中国疾病预防控制中心营养与健康所

彭咏梅 复旦大学附属儿科医院
 杨振宇 中国疾病预防控制中心营养与健康所
共同执笔人
 王 鸥 中国疾病预防控制中心营养与健康所
 阮慧娟 上海交通大学医学院附属新华医院
 张 斌 华南理工大学
 高广琦 内蒙古农业大学
 兰 莹 西北农林科技大学
 罗江钊 中国食品科学技术学会
 张 悦 中国食品科学技术学会

参 考 文 献

- [1] FRANZEN A, HEINEGARD D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix[J]. *Biochem J*, 1985, 232(3): 715–724.
- [2] YOKOSAKI Y, TANAKA K, HIGASHIKAWA F, et al. Distinct structural requirements for binding of the integrins $\alpha v\beta 6$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha 5\beta 1$ and $\alpha 9\beta 1$ to osteopontin[J]. *Matrix Biol*, 2005, 24(6): 418–427.
- [3] CHRISTENSEN B, SCHACK L, KLÄNING E, et al. Osteopontin is cleaved at multiple sites close to its integrin-binding motifs in milk and is a novel substrate for plasmin and cathepsin D[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(11): 7929–7937.
- [4] AGNIHOTRI R, CRAWFORD H C, HARO H, et al. Osteopontin, a novel substrate for matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) and matrix metalloproteinase-7 (matrilysin)[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(30): 28261–28267.
- [5] KLÄNING E, CHRISTENSEN B, SORENSEN E S, et al. Osteopontin binds multiple calcium ions with high affinity and independently of phosphorylation status[J]. *Bone*, 2014, 66: 90–95.
- [6] STANDAL T, BORSET M, SUNDAN A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling[J]. *Exp Oncol*, 2004, 26(3): 179–184.
- [7] CHRISTENSEN B, SORENSEN E S. Structure, function and nutritional potential of milk osteopontin [J]. *Int Dairy J*, 2016, 57: 1–6.
- [8] SØRENSEN E S, CHRISTENSEN B. Milk osteopontin and human health[J]. *Nutrients*, 2023, 15(11): 2423.
- [9] 罗元理, 于雪, 窦宇琪, 等. 牛乳与山羊乳中乳桥蛋白的比较研究[J]. *中国乳品工业*, 2023, 51(2): 10–14, 31.
- LUO Y L, YU X, DOU Y Q, et al. Comparative study of lactopontin in cow milk and goat milk[J]. *China Dairy Industry*, 2023, 51(2): 10–14, 31.
- [10] JIANG R, LONNERDAL B. Biological roles of milk osteopontin [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(3): 214–219.
- [11] CHRISTENSEN B, KARLSEN N J, JORGENSEN S D S, et al. Milk osteopontin retains integrin-binding activity after *in vitro* gastrointestinal transit[J]. *J Dairy Sci*, 2020, 103(1): 42–51.
- [12] DALLAS D C, UNDERWOOD M A, ZIVKOVIC A M, et al. Digestion of protein in premature and term infants[J]. *J Nutr Disord Ther*, 2012, 2(3): 112.
- [13] CHATTERTON D E W, RASMUSSEN J T, HEEGAARD C W, et al. *In vitro* digestion of novel milk protein ingredients for use in infant formulas: Research on biological functions[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2004, 15(7/8): 373–383.
- [14] JIANG R, PRELL C, LÖNNERDAL B. Milk osteopontin promotes brain development by up-regulating osteopontin in the brain in early life[J]. *Faseb J*, 2019, 33(2): 1681–1694.
- [15] BRUUN S, JACOBSEN L N, ZE X L, et al. Osteopontin levels in human milk vary across countries and within lactation period: Data from a multicenter study[J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 2018, 67(2): 250–256.
- [16] SCHACK L, LANGE A, KELSEN J, et al. Considerable variation in the concentration of osteopontin in human milk, bovine milk, and infant formulas[J]. *J Dairy Sci*, 2009, 92(11): 5378–5385.
- [17] SODEK J, GANSS B, MCKEE M D. Osteopontin[J]. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2000, 11(3): 279–303.
- [18] HU B, ZHANG J S, JIANG Y R, et al. Quantitative determination of osteopontin in bovine, buffalo, yak, sheep and goat milk by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and stable isotope dimethyl labeling [J]. *Food Chem*, 2021, 343: 128489.
- [19] RUAN H J, TANG Q Y, ZHAO X, et al. The

- levels of osteopontin in human milk of Chinese mothers and its associations with maternal body composition[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2022, 11(5): 1419–1427.
- [20] JIANG R, LÖNNERDAL B. Osteopontin in human milk and infant formula affects infant plasma osteopontin concentrations[J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(4): 502–505.
- [21] 周杨, 陈启, 江如蓝, 等. 2011–2013 年中国母乳骨桥蛋白含量及相关因素[J]. *卫生研究*, 2022, 51(1): 39–44.
- ZHOU Y, CHEN Q, JIANG R L, et al. Concentration of osteopontin in human milk and associated factors in Chinese populations from 2011 to 2013[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2022, 51(1): 39–44.
- [22] LÖNNERDAL B, KVISTGAARD A S, PEERSON J M, et al. Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(4): 650–657.
- [23] RENKL A C, WUSSLER J, AHRENS T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype[J]. *Blood*, 2005, 106(3): 946–955.
- [24] SCHACK L, STAPULIONIS R, CHRISTENSEN B, et al. Osteopontin enhances phagocytosis through a novel osteopontin receptor, the alphaXbeta2 integrin [J]. *J Immunol*, 2009, 182(11): 6943–6950.
- [25] CHEN X Y, FANG M R, XING S L, et al. Osteopontin-enriched formula feeding improves the T-cell-dependent humoral immune responses in infant rats[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2018, 69(8): 969–975.
- [26] AASMUL-OLSEN K, HENRIKSEN N L, NGUYEN D N, et al. Milk osteopontin for gut, immunity and brain development in preterm pigs [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2675.
- [27] WEST C E, KVISTGAARD A S, PEERSON J M, et al. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: A randomized controlled trial[J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(1): 63–71.
- [28] WANG L B, NIU X Y. Immunoregulatory roles of osteopontin in diseases[J]. *Nutrients*, 2024, 16(2): 312.
- [29] NAKASE H. Opening the epithelial barrier: Osteopontin preserves gut barrier function during intestinal inflammation[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(2): 294–296.
- [30] XU C H, WU Y H, LIU N. Osteopontin in autoimmune disorders: Current knowledge and future perspective[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(2): 385–396.
- [31] LI L, CHEN J C, ZHENG Y X, et al. Gastro-intestinal digested bovine milk osteopontin modulates gut barrier biomarkers *in vitro* [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(4): e2200777.
- [32] LEVY E, MARCIL V, TAGHARIST EP BAUMEL S, et al. Lactoferrin, osteopontin and lactoferrin-osteopontin complex: A critical look on their role in perinatal period and cardiometabolic disorders [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1394.
- [33] DAS S, SONG Z L, HAN H, et al. Intestinal osteopontin protects from alcohol-induced liver injury by preserving the gut microbiome and the intestinal barrier function[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14(4): 813–839.
- [34] YU C, XU D W, LUO Y C, et al. Osteopontin depletion in non-haematopoietic cells improves outcomes in septic mice by enhancing antimicrobial peptide production[J/OL]. *J Infect Dis*, (2024-06-24) [2024-10-22]. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae320>.
- [35] MOLLER H K, THYMANN T, FINK L N, et al. Bovine colostrum is superior to enriched formulas in stimulating intestinal function and necrotising enterocolitis resistance in preterm pigs [J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(1): 44–53.
- [36] REN S, HUI Y, GOERICKE-PESCH S, et al. Gut and immune effects of bioactive milk factors in preterm pigs exposed to prenatal inflammation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(1): G67–G77.
- [37] HAN L H, LI Q Q, DU M, et al. Bovine milk osteopontin improved intestinal health of pregnant rats fed a high-fat diet through improving bile acid metabolism[J]. *J Dairy Sci*, 2024, 107(1): 24–39.
- [38] CHEN J N, ZENG P, GONG L, et al. Osteopontin exacerbates high-fat diet-induced metabolic disorders in a microbiome-dependent manner[J]. *mBio*, 2022, 13(6): e0253122.
- [39] XI M L, LIANG D, YAN Y L, et al. Functional

- proteins in breast milk and their correlation with the development of the infant gut microbiota: A study of mother–infant pairs [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1239501.
- [40] JOUNG S Y, FIL J E, HECKMANN A B, et al. Early–life supplementation of bovine milk osteopontin supports neurodevelopment and influences exploratory behavior[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2206.
- [41] AZUMA N, MAETA A, FUKUCHI K, et al. A rapid method for purifying osteopontin from bovine milk and interaction between osteopontin and other milk proteins[J]. *Int Dairy J*, 2006, 16(4): 370–378.
- [42] 麻萍, 孙婕, 刘宁. 牛乳中骨桥蛋白的分离纯化与鉴定[J]. *食品与发酵工业*, 2008, 34(6): 135–139.
MA P, SUN J, LIU N. The purification and identification of osteopontin from bovine milk[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2008, 34(6): 135–139.
- [43] 孙婕, 尹国友. 牛乳骨桥蛋白的分离纯化及初步鉴定[J]. *食品工业科技*, 2008, 29(10): 130–132.
SUN J, YIN G Y. Isolation, purification and primary characterization of osteopontin from bovine milk[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2008, 29(10): 130–132.
- [44] 张雪丹, 王祎, 刘宗尚, 等. 乳中骨桥蛋白的研究进展[J]. *中国乳品工业*, 2022, 50(5): 45–50.
- ZHANG X D, WANG Y, LIU Z S, et al. Research progress of osteopontin in milk[J]. *China Dairy Industry*, 2022, 50(5): 45–50.
- [45] 李娜, 荀一萍, 王永霞, 等. 乳源性骨桥蛋白安全性及生理功能研究进展[J]. *中国乳品工业*, 2021, 49(7): 4.
LI N, XUN Y P, WANG Y X, et al. Research progress in safety and physiological function of milk derived osteopontin [J]. *China Dairy Industry*, 2021, 49(7): 4.
- [46] TURCK D, CASTENMILLER J, DE HENAUW S, et al. Safety of bovine milk osteopontin as a novel food pursuant to regulation (EU) 2015/2283[J]. *EFSA Journal*, 2022, 20(5): e07137.
- [47] KVISTGAARD A S, MATULKA R A, DOLAN L C, et al. Pre–clinical *in vitro* and *in vivo* safety evaluation of bovine whey derived osteopontin, Lacprodan® OPN–10[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, 73: 59–70.
- [48] FLEMING S A, REYES S M, DONOVAN S M, et al. An expert panel on the adequacy of safety data and physiological roles of dietary bovine osteopontin in infancy [J]. *Frontiers in nutrition*, 2024, 11: 1404303.

Scientific Evidence on Milk Osteopontin (2024)

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

Abstract Osteopontin stands as one of the abundant functional proteins in human milk. It derived from various mammalian milks, including human milk, has been confirmed to exhibit positive effects on immune balance, intestinal health, and nervous system development in early life. Currently, commercially available milk osteopontin is mainly produced through the separation of bovine milk and has been approved for use in infant formula in some countries and regions. Based on the current scientific researches and applications of milk osteopontin, the relevant experts from clinical medicine, food science, nutrition, and industry representatives were organized by Chinese Institute of Food Science and Technology to form this evidence after literature retrieval, extensive discussions and seminars, which might enhance the scientific understanding of milk osteopontin among the food industry and promote its development in the food industry in our country.

Keywords milk osteopontin; structural characteristic; immune balance; intestinal health; nervous system development; food application