

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240419006

牛初乳对早产儿、婴幼儿及儿童的食用安全性研究进展

段 昊¹, 闫文杰^{1,2*}

(1. 北京联合大学生物化学工程学院, 生物活性物质与功能食品北京市重点试验室, 北京 100023;

2. 北京联合大学应用文理学院保健食品功能检测中心, 北京 100191)

摘 要: 牛初乳含有丰富的活性成分, 具有高营养价值和强保健功能, 因而可作为营养补充剂添加食用。目前, 有关牛初乳在早产儿、婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童中的应用已有报道, 但未有团队对牛初乳在早产儿、婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童人群中的食用安全性进行过详细的梳理。因此, 本文总结了牛初乳的营养价值及保健功能, 具体为对比了牛初乳与健康母亲初乳、健康母亲常乳、早产儿母亲初乳、早产儿母亲成熟乳、牛常乳 5 种乳源的营养组成, 发现牛初乳相较于其他 5 种乳源而言具有更高含量的脂肪、蛋白质、酪蛋白、乳清、免疫球蛋白含量。此外, 本文还详细综述了牛初乳在早产儿、婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童等特殊人群中的食用安全性, 以期为牛初乳在今后的研究与开发给予一定的参考和启发。

关键词: 牛初乳; 安全性; 特殊人群

Research progress on the food safety of bovine colostrum for preterm infants, infants and children

DUAN Hao¹, YAN Wen-Jie^{1,2*}

(1. Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China; 2. Functional Inspection Center of Health Food College of Applied Sciences and Humanities, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT: Bovine colostrum is rich in active ingredients, has high nutritional value and strong health functions, so it can be added and eaten as a nutritional supplement. At present, the application of bovine colostrum in premature infants, infants, toddlers, children, and school-age children has been reported, but no team has conducted a detailed review of the food safety of bovine colostrum in premature infants, infants, toddlers, children, and school-age children. Therefore, this paper summarizes the nutritional value and health function of bovine colostrum, specifically comparing the nutritional composition of bovine colostrum with 5 kinds of milk sources: Healthy maternal colostrum, healthy maternal milk, maternal colostrum of preterm infants, mature milk of preterm infants, and bovine milk, and it is found that bovine colostrum has higher content of fat, protein, casein, whey and immunoglobulin than the other five milk sources. In addition, this paper also reviewed in detail the food safety of bovine colostrum in special

基金项目: 国家重点研发计划项目(2023YFF1103802)

Fund: Supported by the National Key Research and Development Program of China (2023YFF1103802)

***通信作者:** 闫文杰, 博士, 教授, 主要研究方向为功能食品科学。E-mail: meyanwenjie@126.com

***Corresponding author:** YAN Wen-Jie, Ph.D, Professor, Functional Inspection Center of health Food College of Applied Sciences and Humanities, Beijing Union University, Beijing 100191, China. E-mail: meyanwenjie@126.com

populations such as premature infants, infants, toddlers, children, and school-age children, in order to provide some reference and inspiration for the future research and development of bovine colostrum.

KEY WORDS: bovine colostrum; safety; special populations

0 引言

中国乳制品行业规范 RHB 602—2005《牛初乳粉》中对牛初乳(bovine colostrum, BC)的定义:是指从正常饲养的、无传染病和乳房炎的健康母牛分娩后 72 h 内所挤出的乳汁^[1]。超过该时间段收集的乳液为成熟乳,其活性成分和含量显著低于牛初乳^[2]。特别是免疫球蛋白 G (immunoglobulins G, IgG),它是目前商业中用于评价牛初乳质量的关键性指标(含量 ≥ 50 g/L)^[3]。数据显示,我国牛初乳年产量约 20.2 万 t,在满足犊牛哺乳后,约有 50%的牛初乳生乳可供进一步商业化利用^[4]。虽然牛初乳具有高营养价值和强保健功能,但牛初乳的商业化应用范围并未得到有效扩大,仅在一些功能食品、保健食品、母乳营养强化剂中见到,而未能添加在婴幼儿配方乳粉中使用,并且原卫生部在 2012 年还表明:“婴幼儿配方食品中将不得再添加牛初乳以及用牛初乳为原料生产的乳制品,”更进一步限制了牛初乳的应用范围。这提示,可能是出于安全性研究不足的现状,导致人们对牛初乳功能的关注度不够。因此,本文客观的从牛初乳的长期食用历史、毒理理性研究 3 个角度讨论了牛初乳的食用安全性。并进一步综述了牛初乳在特殊人群中的临床研究数据,这类人群包括:早产儿、婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童。同时,简述了牛初乳的营养价值及保健功能,以期牛初乳在今后功能食品及保健食品的研究与开发,以及应用范围给予一定的参考和启发。

1 牛初乳的营养特性及功能

牛初乳中含有丰富的营养物质及大量的活性成分,如免疫球蛋白、乳铁蛋白、溶菌酶、类胰岛素生长因子、表皮生长因子等,在免疫调节、改善胃肠道、促进生长发育、改善衰老、抗菌和抗炎等功能具有十分明确的健康效益^[5],图 1 为牛初乳中主要功能性成分和健康功效。并且,牛初乳相较于成熟乳而言具有更高水平的免疫球蛋白、维生素和矿物质^[6],这些活性成分支持了犊牛的存活率和免疫力,表 1 对比了牛初乳与健康母亲初乳、健康母亲常乳、早产儿母亲初乳、早产儿母亲成熟乳、牛常乳 5 种乳源的营养组成。

通过表 1 可发现牛初乳相较于其他 5 种乳源而言具有更高含量的脂肪、蛋白质、酪蛋白、乳清、免疫球蛋白,通过图 2 可以更为直观的得到这一结论。这些营养成分是牛初乳发挥多种健康功效的关键。并且,人初乳和牛初乳两者均具有高于人成熟乳或牛成熟乳的蛋白和脂肪含量。由

于高浓度的乳糖有助于调节牛奶产量,同时还伴随着酪蛋白含量呈负相关性^[8-9]。可以很明显的观察到成熟期牛乳中免疫活性蛋白含量相对下降,乳糖含量则显著上升。虽然牛初乳的营养价值较高,但其营养组成及比例存在个体差异,特别是受奶牛的胎次、产前营养影响较大^[10]。

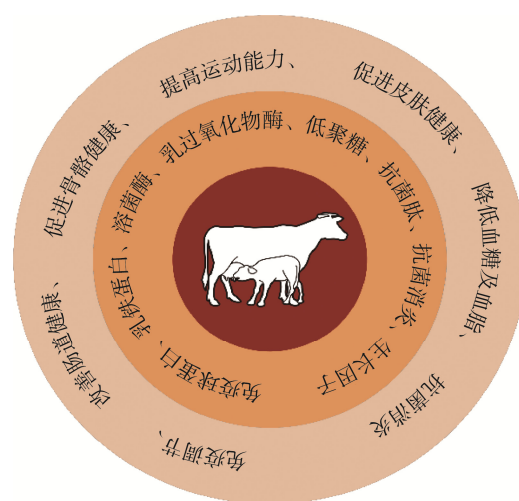


图 1 牛初乳中主要功能性成分和健康功效

Fig.1 Main functional components and health benefits in colostrum

除此之外,乳品中均含有一定的激素^[11]。研究表明,人类标准膳食中有 46.6%的雌酮,60%~80%的孕激素来源于乳制品^[12]。早期研究在牛初乳中检测到雌激素活性与人类妊娠血液中的雌激素活性大致相等^[13],可的松、皮质醇、睾酮、雄烯二酮、黄体酮、雌二醇和雌酮是牛初乳和母乳初乳中都具有且易于被检测到的激素^[14]。但牛初乳所含激素水平均未超过母乳初乳,牛初乳中的可的松、睾酮和雄烯二酮浓度显著低于人初乳^[14]。与常乳相比而言,牛初乳则含有较高浓度的胰岛素、总皮质醇、游离皮质醇、泌乳雌激素、黄体酮,具体见表 2^[15]。近期研究再次对比了牛初乳和母乳初乳激素组分构成,发现牛初乳中的激素主要为黄体酮(约占被检出的总类固醇激素 40%),其次是可的松约占 20%;母乳初乳中则以可的松为主,其含量约占总类固醇激素的 70%^[16]。在另一项研究中也证实牛初乳中的激素主要以黄体酮为主,人初乳则主要为可的松^[14],这些数据支持了牛初乳作为母乳营养补充剂。目前,多数国家未明确限定乳制品中的激素含量,仅在奶牛饲养期间禁止使用促生长激素^[17]。随着泌乳时间的延长,牛初乳和母乳初乳中各激素水平呈下降趋势,并且牛初乳中各激素水平显著低于母乳水平^[16],这再次反映出牛初乳作为母乳营养强化剂是可行的。

表 1 牛初乳与其他 5 种乳源的营养组成对比^[7]
Table 1 Nutritional composition of colostrum compared with five other milk sources^[7]

项目	健康母亲初乳	健康母亲成熟乳	早产儿母亲初乳	早产儿母亲成熟乳	牛初乳	牛常乳
能量/(kcal/dL)	58	69	42.3	50.5	130	--
脂肪/(g/L)	20~50	32~38	12~26	24~35	50~80	37~39
蛋白质/(g/L)	8~37	9.0~12.0	19~41	12.7~26	60~149	34~36
碳水化合物/(g/L)	--	76	22~62	30~77	--	--
酪蛋白/(g/L)	3.0~5.6	4~4.8	--	--	26~43	2~30
乳清/(g/L)	4.3~11.1	6~7.2	--	--	35~120	4~50
总免疫球蛋白/(g/L)	1.14~20	1.2	--	--	42~90	0.4~1.0
乳糖/(g/L)	44~72	50~78	22~49	28~73	18.9~32	49
IgG/(g/L)	0.05~0.43	0.03~0.06	--	--	20~200	0.15~0.8
IgG1/(g/L)	--	--	--	--	15~180	0.3~0.6
IgG2/(g/L)	--	--	--	--	1~3	0.06~0.12
SIgA/(g/L)	3.5~17.35	1.0~1.7	--	2.6	1.7~6.2	0.04~0.14
IgM/(g/L)	0.15~1.59	0.03~0.10	--	--	3.7~9.0	0.03~0.10
α -乳白蛋白/(g/L)	2.56	2~3	--	--	2.04	1~1.5
β -乳球蛋白/(g/L)	--	--	--	--	14.3	--
乳铁蛋白/(g/L)	5.05~7.0	1.0~2.7	--	--	0.8~5.0	0.01~0.75
乳清蛋白/%	--	--	--	--	6	0.4~0.5
乳过氧化氢酶/(mg/L)	5.17	5.17	--	--	11~45	13~30
溶菌酶/(mg/L)	270~430	160~460	--	--	0.14~0.7	0.07~0.6
EGF/(μ g/L)	35~438	20~111	--	--	4~324.2	2~155
TGF- β /(mg/L)	1.4~40	0.953	--	--	0.15~2.0	0.013~0.071
TGF- α /(μ g/L)	2.2~7.2	--	--	--	2.2~7.2	--
IGF/(mg/L)	18	--	--	--	10	--

注: --表示文献中未提及。免疫球蛋白(immunoglobulins, Ig); 分泌型免疫球蛋白 A (secretory Immunoglobulin A, SIgA); 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF); 转化生长因子(transforming growth factor, TGF); 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)。

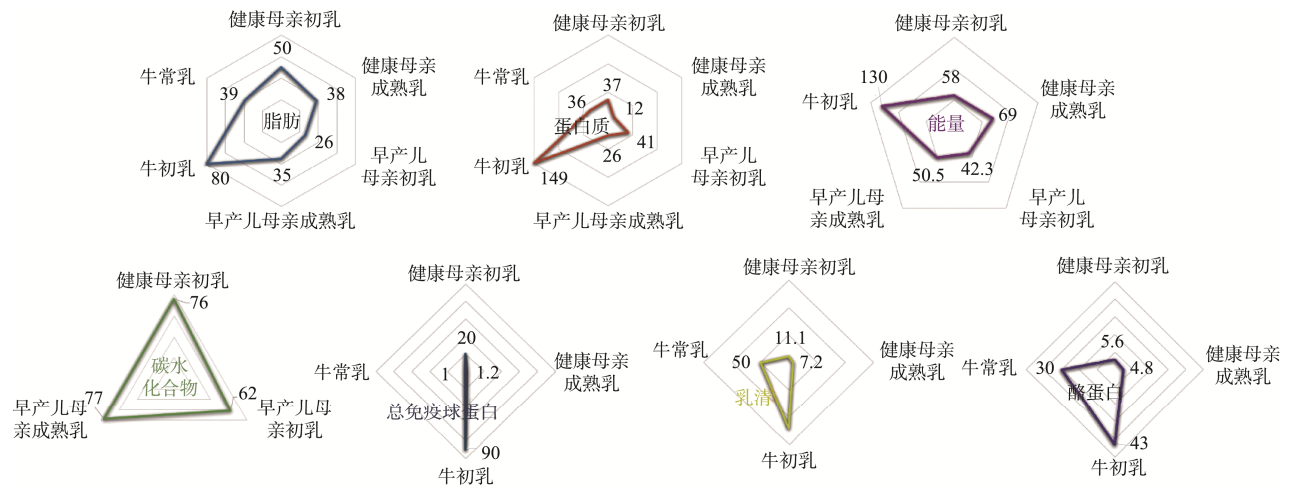


图2 牛初乳突出的营养组成
Fig.2 Nutritional composition of colostrum highlighted

表 2 牛初乳与牛常乳中的激素含量对比(ng/mL) Table 2 Comparison of hormone content in colostrum and bovine normal milk (ng/mL)		
激素名称	牛初乳中浓度	牛常乳中浓度
胰岛素	4.2~34.4	0.042~0.340
总皮质醇	4.4	0.350
游离皮质醇	1.8	0.300
泌乳素	150.0	50.000
孕酮	2.6	0.800

2 牛初乳食用历史及安全性研究

2.1 食用历史

资料显示,牛初乳的研究始于 19 世纪末,并一直持续到第二次世界大战结束,其被开发为商品食用的历史最早可追溯到 1958 年,芬兰 Immuno. Dynamemics. Inc 联合其他公司共同开展了牛初乳的食用安全性、剂量和生理功能研究^[18]。而牛初乳的食用历史则可以追溯至上千年前,资料显示印度记录了当地食用牛初乳对机体健康的作用,并将牛初乳制作成糖果提供给消费者食用至今日^[19]。近百年来,北欧斯堪的纳维亚地区也一直将牛初乳制成布丁等甜品供给人们食用^[20]。在抗体问世前,美国则使用牛初乳抵抗细菌的危害^[16]。由此可见,牛初乳作为口服免疫制剂、糖果、甜点的食用历史长达上百年,甚至上千年,其具有长期食用历史。

2.2 牛初乳原料及制剂的毒理学评价

牛初乳与人初乳成分接近,其中大量的活性成分具有跨物种效应,能够替代或部分替代用于其他哺乳动物新生儿的初乳或乳汁补充。大量有效的安全性研究数据支持了牛初乳的食用安全性,早在 2007 年的一份研究数据显示,幼龄大鼠日粮中添加 3%和 10%的牛初乳干预数周后,两组动物的体重、食量、临床体征、血液学及大部分血液化学指标与对照组无显著差异;其中 10%牛初乳组大鼠的血清胆固醇浓度显著降低,3%牛初乳组大鼠的血清甘油三

酯浓度极显著增加 33%;两组动物的器官和组织检查结果与对照组没有明显差异,表明日常补充牛初乳的幼龄生长大鼠未观察到毒理学和组织病理学异常,反映出牛初乳食用后不会造成子代安全性问题^[21]。通过急性毒性试验、致突变试验和 30 d 喂养试验评价也表明牛初乳粉、牛初乳冻干粉均属于无毒、无致突变、无长期毒性的原料^[22-25]。同时,目前市场上以牛初乳作为主要原料的完达山牌乳珍产品(其 IgG 含量为 2.26%)^[26]和牛初乳咀嚼片(食用剂量 2.0 g/人/d)^[27]、牛初乳超滤液^[28]经安全性毒理学评价均为无毒产品,并且含有高达 30% IgG 的牛初乳产品也未见毒性表现^[29],这提示以牛初乳加工而成的产品具有高食用安全性。以上大量的动物试验研究证实了牛初乳及其制剂具有高度的食用安全性。表 3 为牛初乳的毒理学评价总结。

2.3 牛初乳中激素对生殖毒性的影响

牛初乳不仅富含活性成分和多种功能因子和营养素,其还含有多种激素,如:胰岛素、催乳素、生长激素、甲状腺素、促性腺激素释放激素等物质,为胃肠道和免疫系统的发育发挥着重要的生理作用^[30,31]。但也正因为牛初乳含有较为丰富的激素水平导致其应用范围受限,因此有必要对牛初乳中的激素水平进行客观的调研和评估其是否具有影响生殖健康的不良作用,从而为其今后的应用提供一定的参考依据。

通过繁殖试验发现,牛初乳对亲代的动情周期、繁殖力指数、子代性别比、每窝活产数、4 日生存率、出生身长、怀孕指数、孕周均无显著影响,仅观察到亲代储精囊、精子总数和激素水平的改变,表明牛初乳能够调节亲代雌鼠的内分泌激素水平,但对生殖能力、子代雌性发育无影响^[32]。两代繁殖试验结果同样发现牛初乳对两代雌雄鼠生殖器官、青春期发育指标均无不利影响^[16]。进一步研究表明,妊娠期和哺乳期食用牛初乳的母鼠不会影响子代雌鼠子宫发育和雌激素受体表达^[33]。以上研究表明牛初乳对妊娠、哺乳及子代均无生殖和发育的不良影响。

表 3 牛初乳的毒理学评价 Table 3 Toxicological evaluation of bovine colostrum						
受试物	急性经口毒性	小鼠骨髓微核试验	精子畸形试验	Ames 试验	30 d 喂养试验	参考文献
牛初乳粉	LD ₅₀ >7.2 g/kg BW	阴性	阴性	阴性	未见异常	[22]
牛初乳粉	LD ₅₀ >10 g/kg BW	阴性	阴性	阴性	未见异常	[23]
牛初乳粉	/	/	/	/	未见异常	[24]
牛初乳粉	MTD>15 g/kg BW	阴性	阴性	阴性	未见异常	[25]
含 2.26% IgG 的牛初乳粉	无毒	阴性	阴性	阴性	未见异常	[26]
牛初乳咀嚼片	MTD>15 g/kg BW	阴性	阴性	阴性	未见异常	[27]
含 30% IgG 的牛初乳胶囊	MTD>20 g/kg BW	阴性	阴性	阴性	未见异常	[29]

注: /表示未做该项研究。最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD); 半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)。

综上所述,牛初乳具有长期食用历史,经过毒理学评价结果表明其属于无毒物质,不具有急性毒性和生殖毒性,对妊娠期、哺乳期、子代均无有害影响。图 3 总结了牛初乳食用安全性的证据。

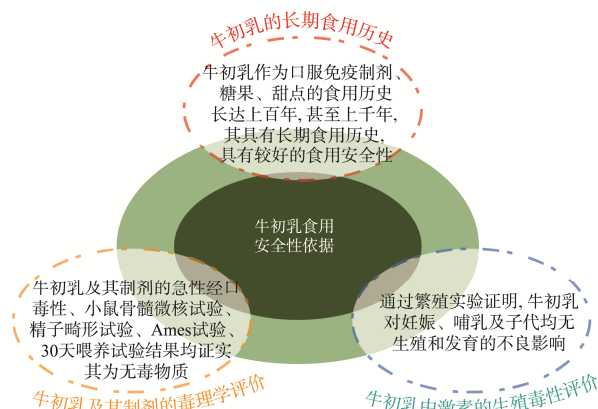


图3 牛初乳食用安全性证据

Fig.3 Evidence for the safety of colostrum consumption

3 牛初乳在特殊人群中的临床应用

通过动物试验初步了解到牛初乳是一种安全性较高的原料,进一步的临床研究也得以顺利开展。临床试验能够系统性的证实或揭示牛初乳在目标人群中的使用效果、不良反应,有助于确定牛初乳的功能性与安全性。并且,临床研究开展前需要获得伦理委员会的批准,这进一步为临床试验研究提出了更多有关安全性的考虑因素。《中国营养科学全书》中指出:0~12月龄为婴儿期,1~3岁为幼儿期,3~6岁为儿童期,6~17岁则为学龄儿童,泛指该阶段的儿童青少年。因此,下文以此年龄段整理了牛初乳在早产儿、婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童3类特殊人群中的临床研究,以进一步佐证牛初乳在这些人群中具有高度安全性。

3.1 早产儿

早产儿相较于正常婴儿的营养明显不足,免疫力也一般较低与足月婴儿。早产儿母亲的初乳中含有高浓度的免疫因子也反映出早产儿对营养的高需求量。但早产儿母乳往往难以满足早产儿的需求,不仅是因为早产儿母亲自身的原因,还与早产儿需要延迟喂养有关^[34]。通过表1可知,早产儿母亲的初乳或成熟乳含有较高的蛋白质,而脂肪及能量等营养成分明显低于足月母乳的初乳或成熟乳,这再次反映出早产儿对免疫蛋白的迫切需要,也提示早产儿需要在母乳的基础上补充其他的营养物质以弥补这种营养不均衡。因此需要额外补充其他营养成分以提高早产儿的免疫力。然而,坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)和新生儿败血症是早产儿中较为棘手的问题,特别是在配方奶喂养的早产儿中更为突出。目前,

已有大量的研究支持牛初乳作为早产儿的母乳补充营养来源之一,能够有效减少 NEC 和新生儿败血症的发生,并具有较好的安全性。

一项前瞻性、安慰剂对照、双盲、随机试验中,给予34周前出生的婴儿牛初乳作为肠道启动剂,发现接受牛初乳补充的婴儿相较于安慰剂组婴儿的脓毒症发作较少,并显著降低了喂养不耐受、晚发性败血症、坏死性小肠结肠炎和死亡率,适宜作为肠道启动剂使用^[35]。牛初乳不仅给予了早产儿营养的需求,同时还提高了婴儿的免疫力。临床数据显示,牛初乳喂养的婴儿相较于安慰剂组的婴儿含有更高水平的 CD4+CD25+FOXP3+T 淋巴细胞(FOXP3 Tregs),并且牛初乳的补充对脓毒症严重程度和死亡率降低方面具有积极作用^[36]。研究显示,早期喂养配方奶会引起早产新生儿肠道功能障碍,而牛初乳在早产后第一周没有母乳补充的情况下能够有效促进早产儿的肠道成熟^[37],表明牛初乳作为早产儿的营养补充剂是科学且安全的。在另一项研究中对比了牛初乳与常规营养强化剂对极早产儿的排便习惯影响,其结果表明随着婴儿年龄的增长,两组婴儿胃外观评分有所改善,但在牛初乳补充组的婴儿中更为明显,提示牛初乳有助于改善早产儿的排便习惯^[38]。并且,牛初乳相较于常规营养补充剂而言,有助于提高早产儿蛋白质、血浆氨基酸水平^[39]。

综上所述,牛初乳作为早产儿或极早产儿的营养补充剂使用,具有强化母乳营养,提高婴儿的免疫力,促进婴儿肠道发育,减少喂养不耐受、晚发性败血症、坏死性小肠结肠炎和死亡率,并且安全性高,并无不良反应。当然也有部分研究发现牛初乳并不能改善极低出生体重儿尿中乳铁蛋白和唾液中 sIgA,肠内喂养的天数、临床败血症、确诊败血症和坏死性小肠结肠炎的发生率之间也没有差异,但未报告牛初乳对婴儿具有不良反应^[40]。表4为牛初乳在早产儿中的安全性应用数据。

3.2 婴儿、幼儿、儿童与学龄儿童

未成年时期的婴儿、幼儿、儿童与学龄儿童正处于免疫力构建与提升的阶段,同时也容易遭受病毒和细菌的感染。牛初乳富含抗炎和活性成分,经大量临床研究证实能够通过口服补充途径有效提高婴儿、幼儿、儿童与学龄儿童的免疫力,并为他们提供了所必需的营养,从而进一步改善儿童腹泻及呕吐症状^[41]。表5为牛初乳在在婴儿、幼儿、儿童与学龄儿童中的安全性应用研究。

通过对3~15个月的儿童进行了为期10d的针对4种已知人类轮状病毒血清型的高抗体滴度牛初乳干预,以确定牛初乳是否具有保护儿童免受轮状病毒感染的功效,最终结果显示对照组65例儿童中有9例发生轮状病毒感染,而牛初乳组55例患儿中无一例发生轮状病毒感染^[42],这说明牛初乳具有一定的抗病毒感染能力,并未安全性问题。

表 4 牛初乳在早产儿中的临床研究
Table 4 A clinical study of bovine colostrum in preterm infants

人群	剂量	周期	研究结果	参考文献
早产儿	/	/	牛初乳显著降低了喂养不耐受、晚发性败血症、坏死性小肠结肠炎和死亡率, 适宜作为肠道启动剂使用。	[35]
早产儿	逐渐增加至 20 mL/kg/d	2 周	接受牛初乳喂养的早产儿 FOXP3 Treg 水平较高。	[36]
极早产儿	最大强化水平为 2.8 g/100 mL	35 周	牛初乳有助于改善早产儿的排便习惯, 且优于普通强化剂。	[38]
极早产儿	最大强化水平为 2.8 g/100 mL	35 周	牛初乳与常规营养强化剂相比, 添加牛初乳补充的婴儿表现出相似的生长, 但获得了更多的蛋白质, 并显示出血浆氨基酸水平的适度增加。	[39]

注: /表示文中未提及。

表 5 牛初乳在婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童中的安全性应用研究
Table 5 Research on the safety of colostrum in infants, toddlers, children and school children

人群	剂量	周期	研究结果	参考文献
3~12 个月儿童	16%的牛初乳混悬液	10 d	对照组 65 例儿童中有 9 例发生轮状病毒感染, 而牛初乳组 55 例患儿中无一例发生轮状病毒感染	[42]
6 个月~2 岁急性腹泻儿童	3 g/d 牛初乳粉	48 h	牛初乳对轮状病毒感染和大肠杆菌感染引起的呕吐、腹泻频率和 Vesikari 评分均显著低于安慰剂组	[43]
6~35 个月急性腹泻儿童	7 g/d 的含有牛初乳的组合冻干粉	3 d	牛初乳组合物对急性腹泻儿童中发生的特定病原体具有抑制作用, 能够缩短急性腹泻的发生时间	[44]
1~8 岁上呼吸道感染或腹泻的儿童	3 g/d 牛初粉	12 周	牛初乳显著降低了儿童住院的次数, 及发病次数, 其中上呼吸道感染和腹泻的发生率分别显著降低了 91.19%和 86.60%, 并具有高度安全性	[45]
1~6 岁上呼吸道感染或腹泻的儿童	<2 岁儿童每天 3 g/d, 剩余儿童每天 6 g/d 牛初乳粉	4 周	牛初乳在上呼吸道感染和腹泻方面具有显著改善作用, 减少了儿童的发作次数和住院次数, 并无安全性问题	[46]
<5 岁的 IgA 缺乏儿童	42 mg/d 牛初乳+6.6 mg/d 溶菌酶	1 周	显著降低 IgA 缺乏儿童上呼吸道感染的症状, 但儿童唾液中的 IgA 水平并无差异	[47]
3~7 岁学龄前儿童	前 15 d 1 g/d, 后 30 d 0.5 g/d 牛初乳粉	45 d	牛初乳具有良好的耐受性、安全性, 并能有效预防上呼吸道感染的频率及程度	[48]
7~18 岁支气管哮喘合并变应性鼻炎患儿	/	6 个月	与安慰剂相比, 牛初乳可显著减轻变应性鼻炎和哮喘患者的轻鼻过敏症状及肺功能	[49]
定期体育训练的青少年	10 g/d 牛初乳冻干粉	6 周	牛初乳显著提高了人群唾液 IgA 水平, 期间未见不良反应	[50]
患慢性关节炎的青少年	20 g/d 牛初乳粉	2 周	牛初乳能够短暂的促使粪便脲酶活性增加, 期间未出现任何不适症状	[51]

采用双盲随机对照试验评估了牛初乳对儿童腹泻的影响作用, 发现牛初乳对轮状病毒感染和大肠杆菌感染引起的呕吐、腹泻频率和 Vesikari 评分均显著低于安慰剂组, 表明牛初乳具有较好的改善急性腹泻有效, 预防辅助病毒性和细菌性腹泻的发生^[43]。进一步扩大临床人群数量和干预时间的研究结果同样得到了含有牛初乳的组合制剂在儿童急性腹泻中具有较好的应用价值和较高的安全性^[44], 适宜作为儿童急性腹泻病的有效预防方案。牛初乳对于儿童因病毒引起的感染类疾病具有较好的预防作用。病毒及细菌感染也容易造成上呼吸道感染的发生, 儿童因为免疫力尚未完全成熟, 会更容易造成反复上呼吸道感染, 这不仅影响

了儿童正常免疫力的构建, 更造成了家庭经济的负担。因此有多项研究提出使用牛初乳用于儿童反复上呼吸道感染以及急性腹泻的干预或治疗, 其结果显示持续 4 周或 12 周的牛初乳干预后, 对儿童反复上呼吸道感染以及急性腹泻具有显著的改善效果, 不仅减少了发病次数, 还显著降低了儿童住院的次数, 且在定期的身体检查中未发现儿童有任何不适感发生, 表明牛初乳具有高度安全性^[45-46]。短期给予儿童一周的牛初乳补充, 也能够显著降低 IgA 缺乏儿童上呼吸道感染的症状, 并且期间未观察到牛初乳对儿童的不良反应, 但儿童唾液中的 IgA 水平并无差异^[47], 这提示营养丰富的牛初乳发挥改善上呼吸道感染的活性成分可

能是复杂的、多机制的。进一步延长干预时间发现, 给予了健康儿童为期 45 d 的牛初乳干预, 并持续追踪了 20 周受试人群的身体状况, 发现在学龄前儿童中补充牛初乳具有良好的耐受性、安全性, 并能有效预防上呼吸道感染的频率及程度, 这表明牛初乳在学龄前儿童中的应用同样的有效且安全的^[48]。综上, 牛初乳对婴儿、幼儿、儿童以及学龄前儿童均具有较好的应用价值和高的食用安全性。

牛初乳应用于青少年群体的研究较少, 但现有的几份研究中仍未观察到牛初乳任何不良反应^[49]。持续 6 周给予定期体育训练的青少年男生每天 20 g 的牛初乳后发现, 牛初乳显著提高了唾液 IgA 水平, 期间未见不良反应^[50]。另一项临床研究招募了 30 名患有慢性关节炎的青少年, 给予他们为期两周 10 g/d 剂量的牛初乳冻干粉, 虽然未发现牛初乳对关节炎患者具有显著的改善效果, 但牛初乳能够短暂的促使粪便脲酶活性增加, 期间也为出现任何不适症状^[51]。这两项研究表明 10~20 g/d 剂量的牛初乳用于青少年中具有高度安全性。

综上所述, 牛初乳在在早产儿、婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童中的临床试验中未表现出任何不适感及其他安全性问题。提示牛初乳在合理的食用剂量范围内应用于在婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童中具有较高的安全性。

4 结束语

牛初乳被限制应用于婴幼儿配方乳粉, 这类人群范围为婴儿(0~6 月龄)、较大婴儿(6~12 月龄)、幼儿(12~36 月龄)。但进一步调研可知, 提出这一限制的原因主要与市场上的牛初乳产品质量良莠不齐有关, 难以提供稳定的、持续的、安全的、优质的牛初乳是导致专家提出建议限制的重要原因。并且婴幼儿配方奶粉本身已经有足够的营养成分, 无需再额外添加牛初乳。现有研究中也多鼓励牛初乳作为早产婴儿的使用, 以满足这类婴儿的高营养需求。因此, 面对这一现状, 国家相关政府应当给予适当的政策, 鼓励企业提高牛初乳质量的研究工作, 解决牛初乳稳定性差、质量低等问题。其次, 是组织权威专家制定牛初乳质量标准文件, 期间也应听取企业建议, 使文件内容的制定能够满足企业实际生产条件, 又能满足消费者的健康和安全需求。最后, 国家相关单位应当加强监督管理, 严厉打击非法添加、夸大宣传及低质量产品的销售。

综上, 本文列举了大量的研究, 支持牛初乳应用于早产儿、婴儿、幼儿、儿童、学龄儿童的高食用安全性, 并且牛初乳还进一步给予了这些人群免疫保护。这再次证明, 国家限制牛初乳添加于婴幼儿配方奶粉中的原因并非因其存在安全性有关。因此, 对待牛初乳应用于特殊人群的讨论应当客观, 可以从规定牛初乳中的激素范围着手, 给予

牛初乳应用于特殊人群的安全性剂量和依据。

参考文献

- [1] 王宪青, 白吉敏, 陈文璐, 等. 姜黄牛初乳发酵乳的制备及其抗氧化活性研究[J]. 食品工业科技, 2023, 44(14): 163–170.
WANG XQ, BAI JM, CHEN WL, *et al.* Preparation of fermented milk from turmeric bovine colostrum and its antioxidant activity [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2023, 44(14): 163–170.
- [2] WENYUAN Z, JING L, BAORONG C, *et al.* Comparison of whey proteome and glycoproteome in bovine colostrum and mature milk [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(28): 10863–10876.
- [3] COSTA A, SNEDDON NW, GOI A, *et al.* Invited review: Bovine colostrum, a promising ingredient for humans and animals-properties, processing technologies, and uses [J]. *J Dairy Sci*, 2023, 106(8): 5197–5217.
- [4] 陆东林, 刘朋龙, 徐敏, 等. 我国牛初乳资源及其安全性评价[J]. 中国乳业, 2020, (9): 62–66.
LU DL, LIU PL, XU M, *et al.* Bovine colostrum resources and their safety evaluation in China [J]. *China Dairy*, 2020, (9): 62–66.
- [5] TRIPATHI V, VASHISHTHA B. Bioactive compounds of colostrum and its application [J]. *Food Rev Int*, 2006, 22(3), 225–244.
- [6] KELLY GS. Bovine colostrums: A review of clinical uses [J]. *Altern Med Rev*, 2003, 8(4): 378–394.
- [7] DUAN H, SUN Q, CHEN C, *et al.* A review: The effect of bovine colostrum on immunity in people of all ages [J]. *Nutrients*, 2024, 16(13): 1–22.
- [8] JENNESS R, HOLT C. Casein and lactose concentrations in milk of 31 species are negatively correlated [J]. *Experientia*, 1987, 43(9): 1015–1018.
- [9] BRIAN A, PATRICK FF, PAUL LH, *et al.* Composition and properties of bovine colostrum: A review [J]. *Dairy Sci Technol*, 2015, 96, 133–158.
- [10] WESTHOFF TA, BORCHARDT S, MANN S. Invited review: Nutritional and management factors that influence colostrum production and composition in dairy cows [J]. *J Dairy Sci*, 2024, 107(7): 4109–4128.
- [11] 常嵘, 叶巧燕, 刘慧敏, 等. 牛奶中激素检测方法的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(16): 5235–5243.
CHANG R, YE QY, LIU HM, *et al.* Research progress on hormone detection methods in milk [J]. *J Food Saf Qual*, 2022, 13(16): 5235–5243.
- [12] REMESAR X, TANG V, FERRER E, *et al.* Estrone in food: A factor influencing the development of obesity? [J]. *Eur J Nutr*, 1999, 38(5): 247–253.
- [13] POPE GS, ROY JH. The oestrogenic activity of bovine colostrum [J]. *Biochem J*, 1953, 53(3): 427–430.
- [14] XU L, ZHANG L, ZHANG Y, *et al.* A. Qualitative and quantitative comparison of hormone contents between bovine and human colostrums [J]. *Int Dairy J*, 2011, 21: 54–57.
- [15] GEORGIEV IP. Differences in chemical composition between cow colostrum and milk [J]. *Bulgarian J Vet Med*, 2008, 11: 3–12.
- [16] 徐丽. 牛初乳中激素水平对大鼠生殖发育和激素受体表达的影响[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2014.

- XU L. Effects of hormone levels in bovine colostrum on reproductive development and hormone receptor expression in rats [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2014.
- [17] ANDERSSON AM, SKAKKEBAEK NE. Exposure to exogenous estrogens in food: Possible impact on human development and health [J]. *Eur J Endocrinol*, 1999, 140(6): 477–485.
- [18] 徐丽. 牛初乳中免疫球蛋白的提取与活性保持技术研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2005.
- XU L. Study on extraction and activity preservation technology of immunoglobulin from bovine colostrum [D]. Beijing: China Agricultural University, 2005.
- [19] RAJAMANICKAM K, GOGOI J, LEEL A, *et al.* Current and future prospects of colostrum-indian ethnic food supplement [J]. *J Dairy Sci Technol*, 2016, 5, 23–28.
- [20] SCAMMELL AW. Production and uses of colostrum [J]. *Australian J Dairy Technol*, 2001, 56(2): 74–82.
- [21] DAVIS PF, GREENHILL NS, ROWAN AM, *et al.* The safety of New Zealand bovine colostrum: Nutritional and physiological evaluation in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(2): 229–236.
- [22] 亢建志, 迪丽努尔·沙来, 穆冰. 牛初乳粉的毒性研究[J]. *地方病通报*, 2007, (6): 41–42.
- KANG JZ, DILINUR SL, MU B. Toxicity of bovine colostrum powder [J]. *Bull End Dis*, 2007, (6): 41–42.
- [23] 赵晓政. 牛初乳粉的安全性毒理学评价研究[J]. *食品安全导刊*, 2018, (34): 54–55.
- ZHAO XZ. Safety and toxicological evaluation of bovine colostrum powder [J]. *Chin Food Saf Magaz*, 2018, (34): 54–55.
- [24] 林健, 黄宗锈, 陈润, 等. 牛初乳粉大鼠长期毒性研究[J]. *实用预防医学*, 2005, (6): 1451–1453.
- LIN J, HUANG ZH, CHEN R, *et al.* Long-term toxicity of bovine colostrum powder in rats [J]. *Pract Pre Med*, 2005, (6): 1451–1453.
- [25] 赵金鹏, 韩超, 石丽丽, 等. 牛初乳安全性的毒理学研究[J]. *中国食物与营养*, 2019, 25(7): 29–33.
- ZHAO JP, HAN C, SHI LL, *et al.* Toxicological study on the safety of bovine colostrum [J]. *Food Nut China*, 2019, 25(7): 29–33.
- [26] 刘影, 郝岩. 牛初乳类产品的安全性毒理学评价[J]. *中国乳业*, 2018, (10): 46–51.
- LIU Y, HAO Y. Safety and toxicological evaluation of bovine colostrum products [J]. *China Dairy*, 2018, (10): 46–51.
- [27] 冯玉美. 牛初乳咀嚼片的安全毒理学研究[J]. *大众科技*, 2019, 21(6): 93–96.
- FENG YM. Safety toxicology study on bovine colostrum chewable tablets [J]. *Popular Sci Technol*, 2019, 21(6): 93–96.
- [28] THIEL A, GLÁVITS R, MURBACH TS, *et al.* Toxicological evaluations of colostrum ultrafiltrate [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 104: 39–49.
- [29] 金洪伟, 陈映新. 高含量 IgG 牛初乳胶囊的安全性研究[J]. *中国乳业*, 2018, (11): 59–64.
- JIN HW, CHEN YX. Safety study on high content of IgG colostrum capsules [J]. *China Dairy*, 2018, (11): 59–64.
- [30] INABU Y, YAMAMOTO H, YAMANO H, *et al.* Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) in bovine colostrum and transition milk [J]. *Heliyon*, 2021, 7(5): 1–4.
- [31] 崔娜, 梁琪, 文鹏程, 等. 牛初乳与常乳的物化性质对比分析[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(9): 368–372.
- CUI N, LIANG Q, WEN PC, *et al.* Comparative analysis of physicochemical properties of bovine colostrum and regular milk [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2013, 34(9): 368–372.
- [32] 王洋, 薛勇, 刘钊燕, 等. 大鼠繁殖试验评价牛初乳对生殖发育的影响[J]. *中国食品卫生杂志*, 2012, 24(3): 200–204.
- WANG Y, XUE Y, LIU ZY, *et al.* Evaluation of the effect of bovine colostrum on reproductive development in rat breeding experiment [J]. *Chin J Food Hyg*, 2012, 24(3): 200–204.
- [33] 徐丽, 张兰威, 张玉梅, 等. 牛初乳对子代雌鼠子宫结构及雌激素受体表达的影响[J]. *中国食品卫生杂志*, 2013, 25(1): 20–23.
- XU L, ZHANG LW, ZHANG YM, *et al.* Effect of bovine colostrum on uterine structure and estrogen receptor expression in offspring female mice [J]. *Chin J Food Hyg*, 2013, 25(1): 20–23.
- [34] MAFFEI D, BREWER M, CODIPILLY C, *et al.* Early oral colostrum administration in preterm infants [J]. *J Perinatol*, 2020, 40(2): 284–287.
- [35] AWAD HA, IMAM SS, ABOUSHADY NM, *et al.* Gut priming with oral bovine colostrum for preterm neonates: A randomized control trial [J]. *QJM: Int J Med*, 2020, 113(1): i215.
- [36] ISMAIL RIH, AWAD HA, IMAM SS, *et al.* Gut priming with bovine colostrum and t regulatory cells in preterm neonates: A randomized controlled trial [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(3): 650–656.
- [37] SHEN RL, THYMANN T, ØSTERGAARD MV, *et al.* Early gradual feeding with bovine colostrum improves gut function and NEC resistance relative to infant formula in preterm pigs [J]. *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol*, 2015, 309(5): G310–G323.
- [38] KAPPEL SS, SANGILD PT, AHNFELDT AM, *et al.* A randomized, controlled study to investigate how bovine colostrum fortification of human milk affects bowel habits in preterm infants (forti colos study) [J]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4756.
- [39] AHNFELDT AM, AUNSHOLT L, HANSEN BM, *et al.* Bovine colostrum as a fortifier to human milk in very preterm infants-A randomized controlled trial (Forti Colos) [J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(5): 773–783.
- [40] ZHANG Y, JI F, HU X, *et al.* Oropharyngeal colostrum administration in very low birth weight infants: A randomized controlled trial [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(9): 869–875.
- [41] TZIPORI S, ROBERTON D, CHAPMAN C. Remission of diarrhoea due to cryptosporidiosis in an immunodeficient child treated with hyperimmune bovine colostrum [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 293(6557): 1276–1277.
- [42] DAVIDSON GP, WHYTE PB, DANIELS E, *et al.* Passive immunisation of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus [J]. *Lancet*, 1989, 2(8665): 709–712.
- [43] BARAKAT SH, MEHEISSEN MA, OMAR OM, *et al.* Bovine colostrum in the treatment of acute diarrhea in children: A double-blinded

- randomized controlled trial [J]. *J Trop Pediatr*. 2020, 66(1): 46–55.
- [44] GAENSBAUER JT, MELGAR MA, CALVIMONTES DM, *et al*. Efficacy of a bovine colostrum and egg-based intervention in acute childhood diarrhoea in Guatemala: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *BMJ Glob Health*, 2017, 2(4): 1–12.
- [45] PATEL K, RANA R. Pedimune in recurrent respiratory infection and diarrhoea--the Indian experience--the pride study [J]. *Indian J Pediatr*. 2006, 73(7): 585–591.
- [46] SAAD K, ABO-ELELA MGM, EL-BASEER KAA, *et al*. Effects of bovine colostrum on recurrent respiratory tract infections and diarrhea in children [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(37): 1–5.
- [47] PATIROĞLU T, KONDOLOT M. The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin a deficiency [J]. *Clin Respir J*, 2013, 7(1): 21–26.
- [48] HALASA M, SKONIECZNA-ŻYDECKA K, MACHALIŃSKI B, *et al*. Six weeks of supplementation with bovine colostrum effectively reduces URTIs symptoms frequency and gravity for up to 20 weeks in pre-school children [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 1–15.
- [49] WONG C. O033 bovine colostrum as an adjunct therapy in the control of allergic respiratory disease in children [J]. *Annals Allergy, Asthma Immunol*, 2016, 117(5): S12.
- [50] APPUKUTTY M, RADHAKRISHNAN A, RAMASAMY, K, *et al*. Salivary immunoglobulin A (sIgA) responses to bovine colostrum supplementation during regular training in physically active young healthy adolescents [J]. *British J Sports Med*, 2010, 44, i44.
- [51] MALIN M, VERRONEN P, KORHONEN H, *et al*. Dietary therapy with *Lactobacillus* GG, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: Evaluation of effect on gut defence mechanisms [J]. *Inflammopharmacology*, 1997, 5(3): 219–236.

(责任编辑: 蔡世佳 韩晓红)

作者简介



段 昊, 硕士研究生, 主要研究方向为动物模型构建与功能食品研究开发。
E-mail: dhuanao@163.com



闫文杰, 博士, 教授, 主要研究方向为功能食品科学。
E-mail: meyanwenjie@126.com