

# 乳脂肪球膜的结构特性及其体内代谢研究进展

杨 柳, 陈庆学, 马新明, 唐宏伟, 张康勇, 王增博, 郭增旺\*, 李柏良\*  
(东北农业大学 乳品科学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150030)

**摘要:** 母乳是婴儿生长发育最安全、最完美的天然食物。乳脂肪球膜 (milk fat globule membrane, MFGM) 作为母乳中最重要的成分之一, 以3层膜状结构包裹在天然乳脂肪球外部, 这种独特的结构和组成不仅维持了乳液本身的稳定性, 还在婴儿的消化和代谢过程中起着重要作用。本文介绍了MFGM的组成和结构的特异性, 并综述了健康婴儿在口腔、胃和肠中依赖于几种酶的对MFGM的连续消化作用, 详细描述了MFGM与多种酶相互作用机制, 为相关研究提供参考。

**关键词:** 乳脂肪球膜; 组成; 结构; 婴儿; 酶; 体内代谢

## Research Advances in Structural Properties and Metabolism of Milk Fat Globule Membrane

YANG Liu, CHEN Qingxue, MA Xinming, TANG Hongwei, ZHANG Kangyong, WANG Zengbo, GUO Zengwang\*, LI Bailiang\*  
(Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

**Abstract:** Breast milk is the safest and most perfect natural food for infant growth and development. As one of the most important components in breast milk, the milk fat globule membrane (MFGM) is a 3-layer membrane structure surrounding milk fat globules (MFG). This unique structure not only maintains the stability of milk but also plays an important role in the digestive and metabolic processes of infants. In this article, we introduce the reader to the composition and structural specificity of MFGM, review the sequential digestion of MFGM depending on several enzymes in the mouth, stomach and intestine of healthy infants, and elaborate on the interaction mechanism between MFGM and various enzymes, in order to provide a reference for relevant studies.

**Keywords:** milk fat globule membrane; composition; structure; infant; enzyme; metabolism

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230425-240

中图分类号: TS252.1

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2024) 08-0292-11

引文格式:

杨柳, 陈庆学, 马新明, 等. 乳脂肪球膜的结构特性及其体内代谢研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(8): 292-302.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230425-240. <http://www.spkx.net.cn>

YANG Liu, CHEN Qingxue, MA Xinming, et al. Research advances in structural properties and metabolism of milk fat globule membrane[J]. Food Science, 2024, 45(8): 292-302. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20230425-240. <http://www.spkx.net.cn>

母乳是婴儿最理想的食物, 含有约0.8%~0.9%的蛋白质、6.9%~7.2%的碳水化合物 (以乳糖计算)、0.2%的矿物质、3%~5%的脂肪 (约含98%甘油三酯 (triglycerides, TG)、0.8%的磷脂、0.5%的胆固醇等), 其中脂肪能够为婴儿提供生长发育所需能量

的40%~55%<sup>[1]</sup>。乳脂肪以脂肪球 (milk fat globule, MFG) 的形式稳定存在乳清相中, 表面包裹着具有乳化作用的乳脂肪球膜 (milk fat globule membrane, MFGM), 防止MFG的絮凝和聚集, 保护其免受酶的降解, 并确保将营养和生物活性物质平稳输送到婴幼儿肠

收稿日期: 2023-04-25

基金项目: “十四五”国家重点研发计划重点专项 (2022YFF1100603-03)

第一作者简介: 杨柳 (1998—) (ORCID: 0009-0007-1062-051X), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品微生物与生物技术。

E-mail: 1010566857@qq.com

\*通信作者简介: 郭增旺 (1992—) (ORCID: 0000-0002-3996-7214), 男, 副教授, 博士, 研究方向为粮食、油脂及植物蛋白工程。E-mail: gzwname@163.com

李柏良 (1989—) (ORCID: 0000-0001-8282-6401), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品微生物与生物技术。

E-mail: 15846092362@163.com

道。MFG的前体物质先在粗面内质网中被合成再迁移到细胞质中，随后被极性脂质、蛋白质等多种成分组成的单层膜包裹，最后上皮细胞分泌的质膜包裹在最外层，形成完整的3层膜结构<sup>[2]</sup>。

婴幼儿体外消化模型通常考虑3个主要阶段：口腔阶段、胃阶段、肠阶段。乳脂在进入小肠之前必须通过口腔和胃，因为在口腔和胃中存在消化酶和表面活性成分会导致吸附的蛋白质发生消化和转化<sup>[3]</sup>。目前关于口腔及胃肠环境的影响以及水解酶对MFG和MFGM影响的研究结果很少。本综述总结了MFGM的结构、组成成分及消化行为，详细描述了在婴儿乳脂消化过程中MFGM与酶的相互作用，讨论各消化阶段的酶对消化和吸收的影响。过去几十年中，在母乳组成成分和婴儿营养需求方面取得巨大成就，MFGM在母婴营养方面已逐步发展，越来越多的研究集中在“精准添加、精准模拟”上，目前市售婴幼儿配方粉中已经添加富含MFGM的产品。然而，MFGM中富含脂质和蛋白质，可能会对婴儿造成敏感或难以消化的问题，导致消化不良或过敏反应。因此，进一步研究MFGM的组成和功能，了解其中不同成分的作用和相互关系，以优化产品配方，提高其营养价值和稳定性，并为后续MFGM的开发利用提供参考依据。

## 1 MFGM的组成与结构

### 1.1 MFGM的组成

近年来，随着组学分析技术和多种光谱成像技术的不断发展，人们对MFGM组成和结构的认识得到显著提高。MFGM占MFG总质量的2%~6%，其蛋白质和脂质的比例约为1:1，二者占MFGM干质量的90%以上，是由多种活性分子组成的复杂体系，如磷脂、过碘酸希夫氏（periodic acid schiff, PAS）6/7等。通过物理和化学技术，可以有效分离MFGM中的蛋白质和脂质成分，从而帮助深入了解MFGM的组成<sup>[4]</sup>。

#### 1.1.1 MFGM的脂质组分

MFGM中的脂质类物质占MFGM干物质含量的30%~75%，主要由大量极性脂类和部分中性脂类组成，其中大部分脂类作为细胞凋亡和免疫调节的关键参与者，部分脂类有抑菌杀菌功能。表1列出了它们各自的功能。MFGM脂类组分还有一些对人体健康有益的作用，例如鞘磷脂（sphingomyelin, SM）能够与角质层中的胆固醇和游离脂肪酸共同改善皮肤屏障功能<sup>[5]</sup>；磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine, PE）在提高人体记忆力与增强大脑功能上有显著效果<sup>[6]</sup>。

表1 MFGM脂质组分的健康功效

Table 1 Health benefits of lipid components of milk fat globule membrane

脂质	相对含量 (与总脂类 相比) %	相对含量 (与磷脂 相比) %	健康功效	参考文献
磷脂	36	—	细胞凋亡和免疫调节的关键参与者 抑制胃肠道致病菌 抑制胆固醇吸收 抑制结肠癌	[7] [8] [9] [10]
SM	22	18.0~34.1	抗阿尔茨海默病、抗抑郁、抗应激 代谢为神经酰胺和鞘氨醇 血管发育 免疫功能	[11-12] [13] [14] [15-17]
磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) (卵磷脂)	36	19.2~37.2	膜结构、脂蛋白组装与分泌 支持肝脏从有毒化学物质攻击或病毒损伤中恢复 保护人体胃肠道黏膜免受毒性攻击 治疗坏死性小肠结肠炎	[18] [19] [20] [21]
PE (脑磷脂)	27	19~42	磷脂酶D组分 通过丝裂原活化蛋白激酶和核因子-kappaB 途径调控细胞增殖和分化	[22] [23]
磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI)	11	5~11	活化蛋白激酶B	[23]
磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS)	4	1.9~10.5	诱导凋亡 提高运动人群的运动能力 DHA载体 改善老年痴呆患者症状	[24] [25] [26] [27]
溶血磷脂酰胆碱	2	2	抑菌、杀菌 保护十二指肠黏膜 脂肪酸主要储存库	[28] [29-30] [31]
TG	62	—	供能 保护内脏	[32] [33]
二酰基甘油 (diglycerides, DG)	9	—	调控激素水平 参与细胞信号转导	[34] [35]
甾醇类	0.2~2	—	免疫调节 抗氧化剂	[36] [37-38]
VE及类胡萝卜素	—	—	抗癌 降低胆固醇	[39-40] [41]

注：—，文献未提及；DHA,二十二碳六烯酸（docosahexenoic acid）。极性脂质占磷脂的相对含量由高效液相色谱-蒸发光散射检测法测定<sup>[42]</sup>。

MFGM脂质主要由TG（56%）和磷脂（40.6%）组成，二者均是两性分子，由一个氮或磷基团组成的亲水头部和长烃链组成的疏水尾部组成，在乳腺上皮细胞处富集<sup>[42-43]</sup>。

#### 1.1.1.1 甘油磷脂

甘油磷脂以三酰甘油为骨架，尾部sn-1和sn-2位的羟基被脂肪酸酯化，sn-1位连结的常是含16个或18个碳原子的饱和脂肪酸，sn-2位连结的常是含16~20个碳原子的不饱和脂肪酸，头部sn-3位的羟基被磷酸酯化成磷脂酸<sup>[44]</sup>，磷脂酸的磷酸羟基通过磷酸二酯键再结合不同的极性基团，如胆碱、乙醇胺、丝氨酸、甘油、肌醇等，进而形成PE、PC、PI等。PI和PC还可以与MFGM蛋白质形成氢键和疏水相互作用，增强MFGM的稳定性。甘油磷脂头部为亲水端，尾部为疏水端，在疏水作用力下尾部在水相中相互聚集，进而形成稳定的囊泡等。甘油磷脂是人体内含量最丰富的一类磷脂，除了形成生物膜外，在细胞识别和信号转导方面也起着十分重要的作用<sup>[45]</sup>。

## 1.1.1.2 鞘脂

鞘脂作为以鞘氨醇为骨架的复杂极性脂,是仅次于磷脂的第二大类膜脂,主要位于细胞膜、脂蛋白和其他富含脂类的组织结构上。根据极性头基团的差异,鞘脂可分为SM、神经节苷脂、脑苷脂。SM是动物组织中最丰富的鞘脂,也是鞘脂中最重要脂类,有一个极性头和两个非极性尾。在SM分子中,氨基与脂肪酸通过酰胺键将连结形成神经酰胺,构成了SM的母体结构,再连接不同有机磷酸酯基团形成SM,因为含有磷元素,SM也可归入PC中。SM在细胞膜微调控功能中起着重要作用,参与细胞生长与凋亡等生理活动<sup>[46]</sup>。

中性脂主要由TG以及少量DG、甘油一酯、胆固醇等脂类物质组成。母乳中TG的结构对于婴幼儿消化吸收的脂肪酶活性有着十分重要影响,相较于位于sn-1和sn-3位的长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFA),脂肪酶可促进短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)或中链脂肪酸(medium chain fatty acids, MCFA)更快释放。DG具有调节血脂水平、减轻糖尿病及其并发症等生理功能。甘油一酯在乳化剂、增稠剂和生化试剂等方面有广泛应用。胆固醇是

合成脂蛋白、胆汁酸、激素和钙化醇所必需的,因此是婴儿生长所必需的<sup>[45]</sup>。

近年来发现,MFGM上存在“生物膜脂筏”。生物膜脂筏是磷脂双分子层中胆固醇和SM组成的约70 nm微结构域,以动态结构形式存在,介于无序液体与液晶之间,称为有序液体(liquid-ordered, LO)结构域,这种结构使得MFGM局部厚度增加。SM中具有较长的饱和脂肪酸链,脂肪酸链间的范德华力导致SM具有极高的相变温度,分子间作用力极强,可以形成紧密的排列。脂筏的组成和结构特点有利于膜蛋白之间的相互作用和构象的变化,在信号转导和转运中起主导作用<sup>[47]</sup>。

## 1.1.2 MFGM的蛋白组分

MFGM中蛋白质约为25%~70%,占总乳蛋白的1%~4%,借助蛋白质组学分析技术已经确定500多种具有多种功能的蛋白质<sup>[41,48]</sup>。膜上还附着一些外周蛋白,主要有一些酶、免疫球蛋白、来自分泌上皮细胞细胞质中的蛋白、粒细胞中的蛋白。蛋白质组学技术与代谢组学技术的有效整合加深了人们对MFGM蛋白的成分及功能的了解,表2总结了MFGM上主要蛋白类物质的分子质量、等电点、占MFGM干物质含量、功能和健康功效。

表2 MFGM主要蛋白质的功能及健康功效  
Table 2 Health benefits of the major proteins in MFGM

蛋白质	分子质量/kDa	等电点	质量分数 (与MFGM干物质 质量相比) %	功能	健康功效	参考文献
PAS6/7	47~59	6.0~6.6	22	钙黏素成分 促进肠道发育 提升运动能力 抑制轮状病毒	防止肠道病毒感染 增强损伤上皮细胞的修复功能 天然抗肌萎缩药物的来源 影响脾细胞的增殖	[49] [50] [51] [52]
嗜乳脂蛋白 (butyrophilin, BTN)	66~67	5.32	16	MFGM分泌物 免疫球蛋白家族成员 抑制T细胞激活	抑制多发性硬化症 调节脑炎T细胞对髓磷脂少突细胞糖蛋白应答 调节肠上皮T细胞活性	[53-54] [55-58] [59]
黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)、黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XDH)	146~150	7.8	12	抑菌 参与嘌呤代谢	阻碍致病菌与消化道上皮膜的结合 参与氧化还原反应/抗感染	[60] [37,61]
黏蛋白1(mucin1, MUC1)	160~200	<4.5	3	增强免疫力 膜屏障关键构件 抑菌	阻止乳腺导管内壁上皮细胞的黏连, 参与上皮细胞调控过程 抑制上皮感染和炎症 抑制幽门螺杆菌和大肠杆菌感染消化道上皮细胞	[41,62] [63] [64]
PASIII	95~100	<4.5	4.2	分泌和导管细胞上皮标记物	保护及修复上皮细胞	[65]
分化抗原簇36(cluster of differentiation 36, CD36)	76~78	<7	4.2	清道夫受体B家族成员 改善血脂	中性粒细胞吞噬物、巨噬细胞标志物 维持脂质体内平衡所	[66] [67-68]
脂肪分化相关蛋白 (adipophilin, ADPH)	52	7.5~7.8		脂肪酸TG的摄入和运载体	提高细胞摄取脂肪酸的能力	[65]
脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)	13	5.0~5.5	2	脂肪酸转运 抑制癌细胞增殖 调节脂质代谢 癌症抑制剂	细胞生长抑制剂 抗癌因子 调节血脂 抑制乳腺癌细胞发育	[48] [69] [65] [70]
人乳腺癌易感基因1	210	5.29		参与细胞周期调控	对损伤的DNA及时修复, 维持基因组的完整性和稳定性	[71]
人乳腺癌易感基因2	37			癌症抑制剂,胞浆移动调节物质	抑制乳腺癌细胞发育	[72]
间质蛋白3	18~30/14	6.3		乳腺分泌细胞的表达物质,抑菌	对革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌有抑制作用	[73]
$\beta$ -葡萄糖苷酶				结肠癌抑制剂	中和肝脏细胞中刺激结肠癌形成的毒性物质	[74]
幽门螺杆菌抑制剂				预防胃病	修复损伤胃黏膜	[75]
MFGM抗原				干预冠状粥样动脉硬化	保护动脉血管的内皮	[76]





## 2.1 口腔消化

口腔加工是人类消化过程的第一步, 唾液从位于口腔的唾液腺以0.3~7.0 mL/min分泌唾液, 分泌速度受许多因素影响, 例如昼夜节律、唾液腺的大小、刺激的持续时间和类型、饮食、药物、年龄、性别和血型<sup>[88]</sup>。食物在口腔内停留的时间很短, 婴幼儿是5~10 s, 成年人一般是15~20 s。在婴儿口腔中完成消化行径作用的脂肪酶主要是舌脂肪酶, 舌脂肪酶作用于MFGM的中SCFA及sn-3位的脂肪酸, 并且在脂肪含量高的食物中活跃性能更加突出。唾液淀粉酶作为婴儿碳水化合物最主要的消化酶, 与MFGM互作使其在短时间絮凝而便于吞咽。虽然MFGM消化主要发生在胃肠道中, 但口腔乳化等因素对消化后产生了重大影响。因此, 口腔作为消化过程的开始对消化过程的研究至关重要。

### 2.1.1 脂肪酸消化关键酶——舌脂肪酶

人舌脂肪酶是由位于叶状乳头和轮廓状乳头附近的von Ebner腺分泌到口腔中的一种酶, 舌脂肪酶腺体每分钟分解1  $\mu\text{mol}$ 脂肪酸, 在口腔中能特异性水解MFGM中TG的sn-3位酯键, 释放出sn-1,2 DG和游离脂肪酸, 主要是DG (在甘油类产物中占60%~80%), 其次是甘油一酯 (10%~15%), 最后是甘油 (不到5%)<sup>[89]</sup>。主要产物为DG的原因可以解释为酶立体构型的选择性, 脂肪酶水解TG sn-3位的速度是sn-1位的两倍, 游离脂肪酸的积累也会影响反应物的形成<sup>[33]</sup>。婴儿胃液酸度pH值约在4~8, 成年人胃酸pH值约在0.9~1.5, 胃液酸度极强, 舌脂肪酶难以发挥作用, 而婴儿的舌脂肪酶可以穿透MFGM并启动脂质消化, 因此舌脂肪酶对婴儿消化尤为重要。舌脂肪酶和胃脂肪酶对MFGM中脂质的特异性消化作用对婴幼儿的营养和能量供应具有重要意义, 这是由于初生婴儿胰腺发育尚不完善, 而这两种脂肪酶高效水解sn-3位酯键, 母乳中乳脂含有的SCFA和MUFA通常位于sn-3位<sup>[89]</sup>。舌脂肪酶在啮齿动物中起主要的消化作用, Kawai等<sup>[90]</sup>在一项啮齿动物的实验中观察到舌脂肪酶的持续释放来自大鼠的外周乳头, 并在1~5 s内快速生成游离脂肪酸和其他脂解产物。

### 2.1.2 碳水化合物消化关键酶——唾液淀粉酶

唾液淀粉酶是唾液蛋白的主要成分, 是碳水化合物消化的主要酶。婴儿出生一年内体内的淀粉酶活性非常低, 对淀粉的消化主要依靠母乳中丰富的淀粉酶, 唾液MUC已被证明与蛋白质稳定乳液的机制有关, 液滴电荷的微观结构在唾液中起主要作用<sup>[91]</sup>。带负电荷的乳液由于液滴之间静电斥力和空间位阻作用不会絮凝, 而中性和带正电荷的唾液MUC与MFGM发生协同相互作用, 使其在短时间下絮凝<sup>[92]</sup>。

## 2.2 胃部消化

婴儿的消化系统与成人相比是不成熟的, 这与酶的

类型和非酶促参数 (母乳喂养、喂养频率和胆盐浓度) 有关。婴儿的膳食主要以高脂肪的液态奶为主, 食物在嘴里停留的时间不长, 所以胃和肠是最基本的营养消化场所<sup>[93]</sup>。胃液中含有的酶主要是用于催化乳脂和蛋白质水解的胃脂肪酶和胃蛋白酶。胃相通过2种方式影响MFGM: 1) 胃脂肪酶产生游离脂肪酸, 有助于与胰脂肪酶结合; 2) 低pH值使牛奶中的酪蛋白聚集, 从而形成一个紧密的网络, 包裹MFG, 随着蛋白质网络密度的增加, MFG会不断聚集。

### 2.2.1 胃脂肪酶

胃脂肪酶是一个酸稳定性脂解酶, 它在胃中对MFGM中TG起到消化和吸收作用。研究表明MFG尺寸大小和界面性质与胃脂肪酶的脂解速率直接相关, MFGM的界面特性使得胃脂肪酶更容易吸附到MFG表面<sup>[94]</sup>, 消化内核的TG。MFGM (TG/水界面) 的组成也是控制TG水解的主要因素, 体外实验研究表明, 由PC、PI和PS包裹的脂滴比PE和SM包裹的脂滴更容易被人胃脂肪酶水解<sup>[95]</sup>。另一方面, 在分子水平上, MFGM界面组成影响脂肪酶消化活性, 已有关于MFGM组分或结构调节消化脂肪酶活性的研究。Bourlieu等<sup>[96]</sup>报道了胃脂肪酶在MFG模型单层膜中的吸附机制, 发现该脂肪酶大多吸附在液态无序区结构域。此外MFGM中的PI和PS为阴离子极性脂质, 可以通过静电作用加强胃脂肪酶的定向吸附, 这两个方面助于婴儿高效地消化母乳脂肪。

胃脂肪酶在孕妇妊娠第11周时在婴儿体内开始迅速发展, 在其刚出生时已达到成人水平, 在婴幼儿体内可以水解MFGM中TG的60%, 而在成人体内可以水解MFGM中TG的10%~30%、总酯化饱和脂肪酸的17%~18%<sup>[97]</sup>。摄入的MFG在胃相中由胃脂肪酶进行消化, 优先水解TG sn-3位上的脂肪酸, 产生sn-1,2 DG及游离脂肪酸<sup>[98]</sup>。SCFA和长链多不饱和脂肪酸主要位于sn-1和sn-3位, 而MCFA和长链饱和脂肪酸主要存在于sn-2位。此外, 随着脂肪的分解, MFG表面会聚集2-甘油单酯和游离脂肪酸, 这会限制脂肪酶对MFG表面的吸附。由于SCFA的极性较高, 据报道, 由SCFA组成的TG比由LCFA组成的TG与脂肪酶接触面积更大并引发更快的脂解速率<sup>[99]</sup>。

### 2.2.2 低pH值

胃脂肪酶最适pH值约为5.4~5.8, 低pH值时酶活性显著降低, 婴幼儿胃酸pH值比成年人高, 呈弱酸性, 胃酸成分基本相同, 婴幼儿胃中的酸化速度较慢, 在胃相中, 低pH值和胃蛋白酶的水解会共同诱导酪蛋白胶束聚集, 可能是MFG聚集在一起或者MFG进入酪蛋白聚集体中而导致MFG絮凝, 在这些絮凝颗粒中的MFG结构依然保持完整, 这可能归因于MFGM上的磷脂, 其以圆环的形式包裹着MFG<sup>[20]</sup>。



### 2.3 小肠消化与吸收

在胃中进行初步消化后, MFG经胃排空作用进入小肠, MFGM的消化和吸收是在小肠中胰酶和胆汁盐的协同作用下同步进行的<sup>[100]</sup>。虽然婴儿胃脂肪酶活性已经达到成人水平, 但小肠中胰液和胆汁盐分泌量较少, 在一定程度上影响了婴儿脂肪消化。MFG进入肠道后, 与小肠液混合, 小肠液中主要有胆汁盐、胰蛋白酶、胰脂肪酶、胰脂酶, 包括胰甘油三酯脂肪酶(pancreatic triglyceride lipase, PTL)、胆盐依赖性脂肪酶、胰脂肪酶相关蛋白(pancreatic lipase related protein, PLRP) 1、PLRP2及磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)等。其消化产物通过扩散和转运酶类介导的方式被小肠上皮细胞吸收<sup>[101]</sup>。只有当小肠内腔的游离脂肪酸浓度远高于小肠上皮细胞中的浓度时, 才会发生扩散吸收, 当小肠腔内游离脂肪酸浓度较低时, 吸收方式主要由转运酶类介导<sup>[102]</sup>。

#### 2.3.1 胆汁盐

胆汁盐是一类由刚性类固醇骨架组成的两亲性分子, 一侧为疏水面, 另一侧为亲水面, 尾部附有羧基尾, 其在MFGM消化过程中发挥着重要作用。胆汁盐在婴幼儿体内的分泌不是很成熟, 但对MFGM脂质的水解、吸收等都十分重要, 大约水解母乳中50%的饱和脂肪酸再对其进行吸收<sup>[103]</sup>。胆汁盐会取代位于MFGM外层的极性脂质, 并迅速降低其流动性, 形成与界面MFGM组分的混合胶束。其优先黏附在MFGM的LO结构域上, 由于表面负电荷增加, 形成“雪花”形结构域。假设胆汁盐破坏结构域边界或LO结构域内, 就会降低脂质堆积密度<sup>[104]</sup>。当胆汁盐浓度达到临界浓度时, SM对胆固醇的优先亲和力会降低。此外, 脂质堆积密度的降低也会促进脂肪酶/共脂肪酶复合物黏附在这些“雪花”形结构域上<sup>[105]</sup>。胆汁盐具有高度的表面活性, 非乳化脂肪进入小肠时发挥乳化剂的功能, 并为脂肪酶提供较大的可接触表面积, 消化产物在胆汁盐的作用下, 形成粒径极小的胶束或囊泡, 从小肠黏膜刷状缘到小肠内腔, 沿浓度高到低梯度分布, 逐渐被小肠上皮细胞吸收<sup>[106]</sup>。研究发现MFGM在小肠消化过程中, 会保持其在胃中的大小, 然后逐渐被由酯解产物、钙、胆汁盐等累积形成的液晶层相包裹, 之后层相溶解为多层脂囊, 变成更小的混合胶团, 再通过肠壁运输, 最终会破裂或溶解, 释放出未被消化的TG内核。在消化过程中, 亲脂性的胆盐和MFGM上亲水性的磷脂相互作用, 形成胆盐-脂质复合物, 胆盐的亲脂性使其能够进入MFGM的磷脂双层, 而磷脂的亲水性使其与胆盐形成稳定的复合物。这些复合物有助于脂质分散为微小的胆盐-脂质胶束, 增加脂质的表面积, 提高脂质的消化和吸收效率。MFGM蛋白质在胃酸和胰蛋白酶的作用下被部分降解, 降解产物可以与脂质-胆盐胶束相互作用, 形成胆盐-蛋白质复合物, 这些复合

物有助于稳定脂质胆盐复合物的结构, 促进蛋白质的消化和吸收<sup>[107]</sup>。胆汁盐还能与磷脂形成胶束, 从液滴表面除去脂肪分解反应产物, 防止其生成表面屏障, 而胰脂肪酶因其活性位点由分子覆盖, 只能通过与共脂肪酶和胶束物质(如胆汁胶束)形成复合物而完全打开“分子盖”, 因此, 胆汁盐对于胰脂肪酶的活性发挥也具有一定的作用<sup>[108]</sup>。

#### 2.3.2 胰脂肪酶

胰脂肪酶是水解乳脂主要的脂肪酶, PTL是成人肠道中的分解脂肪主要酶, 而PLRP2和胆盐刺激性脂肪酶(bile salt-stimulated lipase, BSSL)是婴儿的关键脂肪酶, 婴儿肠道中胰脂肪酶活性低于成人, 由于婴儿长期摄入高脂肪的液态乳, 母乳中含有的内源性脂肪酶(主要是BSSL)弥补了低含量的胰脂肪酶和低浓度的胆汁盐<sup>[109]</sup>。胃相中产生的部分游离脂肪酸促进了胰脂肪酶的活性, 通过胆汁盐的乳化, 胰脂肪酶才能特异性水解脂质, 但不水解MUFA *sn*-2位的酯键, MUFA被小肠上皮细胞吸收, 进而降低了钙皂的形成, 这也是富含OPO结构脂婴儿配方粉的设计依据<sup>[110]</sup>。胆盐通过与MFGM上的磷脂分子相互作用, 使脂质分子从乳MFG中释放出来, 这种胆盐-脂质复合物的形成增加了脂质分子的可溶性, 使其更容易被胰脂肪酶水解<sup>[111]</sup>。此外, 胰脂肪酶对位于*sn*-3位的长链N3型多不饱和脂肪酸, 如DHA和二十碳五烯酸的水解能力显著低于位于该位置其他类脂肪酸。PLA2主要负责将PC水解为2-溶血磷脂酰胆碱, 在成人中, PLA2占胰腺脂肪分解酶的一小部分, 因为脂肪酶大部分由BSSL和PTL组成, PLA2将TG水解成更多极性且具有表面活性的单酰基磷脂, 并释放出大量的游离脂肪酸, 将TG液滴转化为更好的胰脂酶底物<sup>[112]</sup>。Garcia等<sup>[113]</sup>利用胰脂肪酶水解MFG, 发现水解初期有延滞期的出现, SCFA比LCFA更容易被消化, 尤其是超长链多不饱和脂肪酸, 其消化速率和消化程度更低<sup>[89-99]</sup>。这是由于在消化过程中, 在MFG与消化液的油水界面处附着SCFA, 降低了胆汁盐的竞争吸附作用, 从而限制了胰脂肪酶与MFG相互接触, 阻碍了消化过程。在消化过程中, 其释放出来的MCFA和SCFA在多种盐类和胆汁盐的消化环境中表现出相对更好的亲水效果, 可以迅速地被胆汁盐分子捕获, 更容易扩散到周围的水相中, 因此, 在MFG油水界面预留更多的吸附位点, 可以让胰脂肪酶发挥持续吸附水解作用<sup>[114]</sup>。MFGM的结构对内部脂质具有保护作用, 膜的存在阻止了胰脂肪酶直接接触到内部的脂质, 从而减少了胰脂肪酶对胃黏膜和其他消化器官的损伤<sup>[115]</sup>。

#### 2.3.3 胰蛋白酶

胰液进入十二指肠后, 胰蛋白酶原被肠激酶激活成胰蛋白酶, 具有活性的胰蛋白酶也可以使胰蛋白酶原活化, 因此, 胰蛋白酶在人体新陈代谢和消化过程中发挥

不可替代的作用。胆汁盐可从油-水界面处去除脂解产物,胰蛋白酶会进一步水解仍附着在脂质液滴表面的残留MFGM蛋白,由于胰蛋白酶具有较高的专一性,水解MFGM蛋白产生的较小肽和多肽可能具有比完整MFGM蛋白更低的表面活性<sup>[116]</sup>。胰蛋白酶在婴儿胰液的含量占比可达到总蛋白酶活性的70%~80%,与成人相似,早产儿胰蛋白酶浓度低于同年龄足月婴儿,然而,两周大早产儿的胰蛋白酶浓度就已经达到足月婴儿的水平,表明新生早产儿有代偿现象<sup>[117]</sup>。Vanderghem等<sup>[118]</sup>用胰蛋白酶和链霉菌蛋白酶E水解MFG,发现MFGM蛋白呈不对称分布,使用二维凝胶电泳结合质谱检测水解之后残留的MFGM蛋白,验证酶对MFGM蛋白水解程度不同。BTN和ADPH可以被胰脂肪酶和非特异性酶E水解,而MUC1和XO/XDH对胰脂肪酶有抵抗作用,但能被非特异性蛋白酶E部分水解。Mather等<sup>[119]</sup>发现了胰蛋白酶催化完整的MFG和分离MFGM的速率不同,揭示膜蛋白在分离的膜中比在完整的MFG中更容易得到。

#### 2.4 大肠发酵

MFG在口腔中被舌脂肪酶水解掉部分sn-3位酯键,释放出sn-1,2 DG和游离脂肪酸。在胃的强酸性环境中,MFG蛋白质被胃蛋白酶进一步水解,胃脂肪酶水解MFG上大部分极性脂和部分中性脂。小肠是MFG消化的主要部位。未消化和吸收的MFG最终进入大肠,被微生物发酵,产生气体(氢、甲烷和二氧化碳)和SCFAs。SCFAs以乙酸、丙酸和丁酸为主(90%~95%),戊酸、己酸和支链脂肪酸如异丁酸和异戊酸也有少量出现。支链脂肪酸来源于蛋白质的分解而不是碳水化合物。SCFAs主要被结肠上皮细胞吸收,并被结肠细胞等不同组织细胞代谢,仅有5%~10%通过粪便排出。在大肠的门静脉血液中,SCFAs的浓度较高,但在外周血中较低,因为它们肝脏中被清除。除了为结肠细胞提供能量外,SCFAs还能酸化大肠环境,从而促进菌群对NH<sub>4</sub><sup>+</sup>的吸收,并通过粪便清除,促进益生菌的生长,同时抑制病原体。它们还能维持肠道屏障功能,促进肠道免疫系统的发育。丙酸还能够调节肝脏中的脂肪合成和胆固醇,并通过诱导胰高血糖素分泌和增加饱腹感抑制体质量增加<sup>[120]</sup>。

### 3 结语

随着对母乳成分深入的研究,MFGM逐渐应用到婴幼儿配方粉中,已在一些国家实现了商业化,借助先进高新的分析手段如蛋白互作分析技术、蛋白质片段互补技术、染色体组及蛋白质组学技术等,MFGM蛋白质和脂质组分越来越多地得到了分离鉴定,人们对MFGM有了更加充分的了解<sup>[121-122]</sup>。MFGM的独特组成和结构以

及在口腔和胃肠道良好的消化行为也使得MFGM成为研究热点,此外,还需要进行更多的啮齿动物实验以确定婴儿最佳生长和健康益处处的有效MFGM摄入量,继续深入挖掘MFGM在机体内的作用机制,将科研成果不断转化,有助于推动婴幼儿配方粉行业、食品行业,甚至医药行业的蓬勃发展,制造出更多的优质产品。

#### 参考文献:

- [1] LYONS K E, RYAN C A, DEMPSEY E M, et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1039. DOI:10.3390/nu12041039.
- [2] ARGOV-ARGAMAN N. Symposium review: milk fat globule size: practical implications and metabolic regulation[J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102(3): 2783-2795. DOI:10.3168/jds.2018-15240.
- [3] SARKAR A, GOH K K, SINGH R P, et al. Behaviour of an oil-in-water emulsion stabilized by  $\beta$ -lactoglobulin in an *in vitro* gastric model[J]. *Food Hydrocolloids*, 2009, 23(6): 1563-1569. DOI:10.1016/j.colsurfb.2013.05.034.
- [4] 李贺, 腾飞. 乳脂肪球膜蛋白组成及其功能特性[J]. *中国乳品工业*, 2022, 50(3): 37-42; 47. DOI:10.19827/j.issn1001-2230.2022.03.007.
- [5] HARUTA-ONO Y, UENO H, UEDA N, et al. Investigation into the dosage of dietary sphingomyelin concentrate in relation to the improvement of epidermal function in hairless mice[J]. *Animal Science Journal*, 2012, 83(2): 178-183. DOI:10.1111/j.1740-0929.2011.00940.
- [6] 蒋德付. 硅胶柱层析分离天然及合成磷脂酰乙醇胺的研究[D]. 西安: 西北大学, 2009.
- [7] CHAURIO R A, JANKO C, MUÑOZ L E, et al. Phospholipids: key players in apoptosis and immune regulation[J]. *Molecules*, 2009, 14(12): 4892-4914. DOI:10.3390/molecules14124892.
- [8] SPRONG R, HULSTEIN M, VAN DER MEER R. Bovine milk fat components inhibit food-borne pathogens[J]. *International Dairy Journal*, 2002, 12(2/3): 209-215. DOI:10.1016/s0958-6946(01)00139-x.
- [9] NOH S K, KOO S I. Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats[J]. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134(10): 2611-2616. DOI:10.1093/jn/134.10.2611.
- [10] 王晓亮, 周崇治, 裘国强, 等. 磷脂酶C $\epsilon$ 1的过表达可抑制结肠癌SW620细胞的迁移并诱导其凋亡[J]. *肿瘤*, 2011, 31(11): 972-976. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2011.11.002.
- [11] MCDANIEL M A, MAIER S F, EINSTEIN G O. "Brain-specific" nutrients: a memory cure?[J]. *Nutrition*, 2003, 19(11/12): 957-975. DOI:10.1016/s0899-9007(03)00024-8.
- [12] AHN Y J, GANESAN P, KWAK H S. Composition, structure, and bioactive components in milk fat globule membrane[J]. *Food Science of Animal Resources*, 2011, 31(1): 1-8. DOI:10.5851/kosfa.2011.31.1.001.
- [13] DUAN R D, CHENG Y, JÖNSSON B A, et al. Human meconium contains significant amounts of alkaline sphingomyelinase, neutral ceramidase, and sphingolipid metabolites[J]. *Pediatric Research*, 2007, 61(1): 61-66. DOI:10.1203/01.pdr.0000250534.92934.c2.
- [14] PAIK J H, CHAE S S, LEE M J, et al. Sphingosine 1-phosphate-induced endothelial cell migration requires the expression of EDG-1 and EDG-3 receptors and Rho-dependent activation of  $\alpha_v\beta_3$ - and  $\beta_1$ -containing integrins[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(15): 11830-11837. DOI:10.1074/jbc.m009422200.

- [15] SPIEGEL S, MILSTIEN S. The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(6): 403-415. DOI:10.1038/nri2974.
- [16] LOPEZ C, MADEC M N, JIMENEZ-FLORES R. Lipid rafts in the bovine milk fat globule membrane revealed by the lateral segregation of phospholipids and heterogeneous distribution of glycoproteins[J]. *Food Chemistry*, 2010, 120(1): 22-33. DOI:10.1016/j.foodchem.2009.09.065.
- [17] SPRONG R C, HULSTEIN M F, VAN DER MEER R. Bactericidal activities of milk lipids[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45(4): 1298-1301. DOI:10.1128/aac.45.4.1298-1301.2001.
- [18] VANCE D E. Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2008, 19(3): 229-234. DOI:10.1097/mol.0b013e3282fee935.
- [19] KIDD P. Phospholipids: versatile nutraceuticals for functional foods[J]. *Journal of Nutraceuticals Functional & Medical Foods*, 2002.
- [20] 邹潇潇, 李晓逸, 王全宇, 等. 乳脂球膜对肠道健康作用的研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2022(4): 67-70. DOI:10.19870/j.cnki.11-3716/ts.2022.04.009.
- [21] CARLSON S E, MONTALTO M B, PONDER D L, et al. Lower incidence of necrotizing enterocolitis in infants fed a preterm formula with egg phospholipids[J]. *Pediatric Research*, 1998, 44(4): 491-498. DOI:10.1203/00006450-199810000-00005.
- [22] NAKAMURA S I, KIYOHARA Y, JINNAI H, et al. Mammalian phospholipase D: phosphatidylethanolamine as an essential component[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93(9): 4300-4304. DOI:10.1073/pnas.93.9.4300.
- [23] RAJKUMAR K, NICHITA A, ANOOR P K, et al. Understanding perspectives of signalling mechanisms regulating PEBPI function[J]. *Cell Biochemistry and Function*, 2016, 34(6): 394-403. DOI:10.1002/cbf.3198.
- [24] VANCE J E. Phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells: two metabolically related aminophospholipids[J]. *Journal of Lipid Research*, 2008, 49(7): 1377-1387. DOI:10.1194/jlr.r700020-jlr200.
- [25] KINGSLEY M I, MILLER M, KILDUFF L P, et al. Effects of phosphatidylserine on exercise capacity during cycling in active males[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2006, 38(1): 64. DOI:10.1249/01.mss.0000183195.10867.d0.
- [26] KIMURA A K, KIM HY. Phosphatidylserine synthase 2: high efficiency for synthesizing phosphatidylserine containing docosahexaenoic acid[J]. *Journal of Lipid Research*, 2013, 54(1): 214-222. DOI:10.1194/jlr.M031989.
- [27] GUERIN J, BURGAIN J, GOMAND F, et al. Milk fat globule membrane glycoproteins: valuable ingredients for lactic acid bacteria encapsulation?[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(4): 639-651. DOI:10.1080/10408398.2017.1386158.
- [28] VAN RENSBURG C, JOONE G, O'SULLIVAN J, et al. Antimicrobial activities of clofazimine and B669 are mediated by lysophospholipids[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1992, 36(12): 2729-2735. DOI:10.1128/AAC.36.12.2729.
- [29] 罗晔, 张声生, 吴茜, 等. 张声生教授从胆胃相关论治胆汁反流性胃炎的临证经验[J]. 2020, 28(12): 970-973. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2020.12.14.
- [30] EL-LOLY, MOHAMED. Composition, properties and nutritional aspects of milk fat globule membrane: a review[J]. *Polish Journal of Food & Nutrition Sciences*, 2011, 61(1): 7-32. DOI:10.2478/v10222-011-0001-0.
- [31] ABAD M, RUIZ C, MARTINEZ D, et al. Seasonal variations of lipid classes and fatty acids in flat oyster, *Ostrea edulis*, from San Cibrao (Galicia, Spain)[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 1995, 110(2): 109-118. DOI:10.1016/0742-8413(95)00006-A.
- [32] ABO-HASHEMA K A, CAKE M H, POWER G W, et al. Evidence for triacylglycerol synthesis in the lumen of microsomes via a lipolysis-esterification pathway involving carnitine acyltransferases[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(50): 35577-35582. DOI:10.1074/jbc.274.50.35577.
- [33] COLEMAN R A, MASHEK D G. Mammalian triacylglycerol metabolism: synthesis, lipolysis, and signaling[J]. *Chemical Reviews*, 2011, 111(10): 6359-6386. DOI:10.1021/cr100404w.
- [34] EICHMANN T O, LASS A. DAG tales: the multiple faces of diacylglycerol-stereochemistry, metabolism, and signaling[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2015, 72(20): 3931-3952. DOI:10.1007/s00018-015-1982-3.
- [35] KANO H, YAMADA K, SAKANE F. Diacylglycerol kinase: a key modulator of signal transduction?[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 1990, 15(2): 47-50. DOI:10.1016/0968-0004(90)90172-8.
- [36] BOUIC P J. Sterols and sterolins: new drugs for the immune system?[J]. *Drug Discovery Today*, 2002, 7(14): 775-778. DOI:10.1016/S1359-6446(02)02343-7.
- [37] SPITSBERG V. Invited review: bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical[J]. *Journal of Dairy Science*, 2005, 88(7): 2289-2294. DOI:10.3168/jds.S0022-0302(05)72906-4.
- [38] LINDMARK-MÅNSSON H, ÅKESSON B. Antioxidative factors in milk[J]. *British Journal of Nutrition*, 2000, 84(Suppl 1): 103-110. DOI:10.1017/s0007114500002324.
- [39] SEN C K, KHANNA S, ROY S. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols[J]. *Life Sciences*, 2006, 78(18): 2088-2098. DOI:10.1016/j.lfs.2005.12.001.
- [40] DEWETTINCK K, ROMBAUT R, THIENPONT N, et al. Nutritional and technological aspects of milk fat globule membrane material[J]. *International Dairy Journal*, 2008, 18(5): 436-457. DOI:10.1016/j.idairyj.2007.10.014.
- [41] 黄傲雪, 邢智洋, 张梦璐, 等. 牛乳脂肪球粒径研究进展[J]. *乳业科学与技术*, 2020, 43(4): 47-51. DOI:10.15922/j.cnki.jdst.2020.04.009.
- [42] GIUFFRIDA F, CRUZ-HERNANDEZ C, FLÜCK B, et al. Quantification of phospholipids classes in human milk[J]. *Lipids*, 2013, 48(10): 1051-1058. DOI:10.1007/s11745-013-3825-z.
- [43] TAI P, GOLDING M, SINGH H, et al. The bovine milk fat globule membrane-liquid ordered domain formation and anticholesteremic effects during digestion[J]. *Food Reviews International*, 2023, 39(7): 4061-4087. DOI:10.1080/87559129.2021.2015773.
- [44] RATNAYAKE W N, GALLI C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism[J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2009, 55(1/2/3): 8-43. DOI:10.1159/000228994.
- [45] BAKER L Y, HOBBY C R, SIV A W, et al. *Pseudomonas aeruginosa* responds to exogenous polyunsaturated fatty acids (PUFAs) by modifying phospholipid composition, membrane permeability, and phenotypes associated with virulence[J]. *BMC Microbiology*, 2018, 18(1): 1-12. DOI:10.1186/s12866-018-1259-8.
- [46] HENGGE R. Linking bacterial growth, survival, and multicellularity-small signaling molecules as triggers and drivers[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2020, 55: 57-66. DOI:10.1016/j.mib.2020.02.007.
- [47] 陈岚, 许彩民, 袁建刚, 等. 脂筏的结构与功能[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2003, 30(1): 54-59. DOI:10.3321/j.issn:1000-3282.2003.01.011.



- [48] AFFOLTER M, GRASS L, VANROBAEYS F, et al. Qualitative and quantitative profiling of the bovine milk fat globule membrane proteome[J]. *Journal of Proteomics*, 2010, 73(6): 1079-1088. DOI:10.1016/j.jprot.2009.11.008.
- [49] KVISTGAARD A, PALLESEN L, ARIAS C, et al. Inhibitory effects of human and bovine milk constituents on rotavirus infections[J]. *Journal of Dairy Science*, 2004, 87(12): 4088-4096. DOI:10.3168/jds.S0022-0302(04)73551-1.
- [50] LI Y, WU J, NIU Y, et al. Milk fat globule membrane inhibits NLRP3 inflammasome activation and enhances intestinal barrier function in a rat model of short bowel[J]. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2019, 43(5): 677-685. DOI:10.1002/jpen.1435.
- [51] LI H, LI L, CHEN H, et al. The structure and properties of MFG-E8 and the *in vitro* assessment of its toxic effects on myoblast cells[J]. *Protein Expression and Purification*, 2021, 178: 105720. DOI:10.1016/j.pep.2020.105720.
- [52] ZANABRIA R, TELLEZ A, GRIFFITHS M, et al. Modulation of immune function by milk fat globule membrane isolates[J]. *Journal of Dairy Science*, 2014, 97(4): 2017-2026. DOI:10.3168/jds.2013-7563.
- [53] MANA P, GOODYEAR M, BERNARD C, et al. Tolerance induction by molecular mimicry: prevention and suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis with the milk protein butyrophilin[J]. *International Immunology*, 2004, 16(3): 489-499. DOI:10.1093/intimm/dxh049.
- [54] GUGGENMOS J, SCHUBART A S, OGG S, et al. Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis[J]. *The Journal of Immunology*, 2004, 172(1): 661-668. DOI:10.4049/jimmunol.172.1.661.
- [55] JOHNS T G, BERNARD C C. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1999, 72(1): 1-9. DOI:10.1046/j.1471-4159.1999.0720001.
- [56] STEFFERL A, BREHM U, LININGTON C. The myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): a model for antibody-mediated demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis[M]// MIZUNO Y, CALNE D B, HOROWSKI R, et al. *Advances in research on neurodegeneration*. Wein: Springer, 2000: 123-133. DOI:10.1007/978-3-7091-6284-2\_10.
- [57] 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. DOI:10.4049/jimmunol.165.5.2859.
- [58] VOJDANI A, CAMPBELL A W, ANYANWU E, et al. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus* group A[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2002, 129(1/2): 168-177. DOI:10.1016/S0165-5728(02)00180-7.
- [59] ARNETT H A, VINEY J L. Immune modulation by butyrophilins[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(8): 559-569. DOI:10.1038/nri3715.
- [60] HARRISON R. Physiological roles of xanthine oxidoreductase[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2004, 36(2): 363-375. DOI:10.1081/dmr-120037569.
- [61] FONG B Y, NORRIS C S, MACGIBBON A K. Protein and lipid composition of bovine milk-fat-globule membrane[J]. *International Dairy Journal*, 2007, 17(4): 275-288. DOI:10.1016/j.idairyj.2006.05.004.
- [62] PATTON S, GENDLER S J, SPICER A P. The epithelial mucin, MUC1, of milk, mammary gland and other tissues[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes*, 1995, 1241(3): 407-423. DOI:10.1016/0304-4157(95)00014-3.
- [63] MCAULEY J L, LINDEN S K, PNG C W, et al. MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(8): 2313-2324. DOI:10.1172/jci26705.
- [64] THUM C, YOUNG W, MONTOYA C A, et al. *In vitro* fermentation of digested milk fat globule membrane from ruminant milk modulates piglet ileal and caecal microbiota[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2020, 7: 91. DOI:10.3389/fnut.2020.00091.
- [65] RICCIO P. The proteins of the milk fat globule membrane in the balance[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2004, 15(9): 458-461. DOI:10.1016/j.tifs.2003.12.005.
- [66] LINDSEY M L, JUNG M, YABLUCHANSKIY A, et al. Exogenous CXCL4 infusion inhibits macrophage phagocytosis by limiting CD36 signalling to enhance post-myocardial infarction cardiac dilation and mortality[J]. *Cardiovascular Research*, 2019, 115(2): 395-408. DOI:10.1093/cvr/cvy211.
- [67] MATHER I H. A review and proposed nomenclature for major proteins of the milk-fat globule membrane[J]. *Journal of Dairy Science*, 2000, 83(2): 203-247. DOI:10.3168/jds.S0022-0302(00)74870-3.
- [68] FINK I R, BENARD E L, HERMSEN T, et al. Molecular and functional characterization of the scavenger receptor CD36 in zebrafish and common carp[J]. *Molecular Immunology*, 2015, 63(2): 381-393. DOI:10.1016/j.molimm.2014.09.010.
- [69] RATH E M, DUFF A P, HÅKANSSON A P, et al. Structure and potential cellular targets of HAMLET-like anti-cancer compounds made from milk components[J]. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2015, 18(4): 773-824. DOI:10.18433/j3g60c.
- [70] KUCHENBAECKER K B, HOPPER J L, BARNES D R, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2017, 317(23): 2402. DOI:10.1001/jama.2017.7112.
- [71] YARDEN R I, PARDO-REOYO S, SGAGIAS M, et al. BRCA1 regulates the G2/M checkpoint by activating Chk1 kinase upon DNA damage[J]. *Nature Genetics*, 2002, 30(3): 285-289. DOI:10.1038/ng837.
- [72] VENKITARAMAN A R. Tumour suppressor mechanisms in the control of chromosome stability: insights from BRCA2[J]. *Molecules and Cells*, 2014, 37(2): 95. DOI:10.14348/molcells.2014.2346.
- [73] CAMPAGNA S, MATHOT A G, FLEURY Y, et al. Antibacterial activity of lactophorin, a synthetic 23-residues peptide derived from the sequence of bovine milk component-3 of proteose peptone[J]. *Journal of Dairy Science*, 2004, 87(6): 1621-1626. DOI:10.3168/jds.S0022-0302(04)73316-0.
- [74] ZHAO L, DU M, GAO J, et al. Label-free quantitative proteomic analysis of milk fat globule membrane proteins of yak and cow and identification of proteins associated with glucose and lipid metabolism[J]. *Food Chemistry*, 2019, 275: 59-68. DOI:10.1016/j.foodchem.2018.09.044.
- [75] WANG X, HIRMO S, WILLEN R, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection by bovine milk glycoconjugates in a Balb/cA mouse model[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2001, 50(5): 430-435. DOI:10.1099/0022-1317-50-5-430.
- [76] MOSS M, FREED D. The cow and the coronary: epidemiology, biochemistry and immunology[J]. *International Journal of Cardiology*, 2003, 87(2/3): 203-216. DOI:10.1016/S0167-5273(02)00201-2.

- [77] CHAKRABORTY S, KAUR S, GUHA S, et al. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2012, 1826(1): 129-169. DOI:10.1016/j.bbcan.2012.03.008.
- [78] SERRA-PAGES C, MEDLEY Q G, TANG M, et al. Liprins, a family of LAR transmembrane protein-tyrosine phosphatase-interacting proteins[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(25): 15611-15620. DOI:10.1074/jbc.273.25.15611.
- [79] NISHINO T, NISHINO T. The conversion from the dehydrogenase type to the oxidase type of rat liver xanthine dehydrogenase by modification of cysteine residues with fluorodinitrobenzene[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(47): 29859-29864. DOI:10.1074/jbc.272.47.29859.
- [80] EVERS J M. The milkfat globule membrane-compositional and structural changes post secretion by the mammary secretory cell[J]. *International Dairy Journal*, 2004, 14(8): 661-674. DOI:10.1016/j.idairyj.2004.01.005.
- [81] 曹文慧, 高增丽, 乌云, 等. 乳脂肪球膜组成及分离提取技术研究进展[J]. *乳业科学与技术*, 2020, 43(5): 37-42. DOI:10.15922/j.cnki.jdst.2020.05.008.
- [82] MÜLLER G A. The release of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins from the cell surface[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2018, 656: 1-18. DOI:10.1016/j.abb.2018.08.009.
- [83] MILARD M, LAUGERETTE F, DURAND A, et al. Milk polar lipids in a high-fat diet can prevent body weight gain: modulated abundance of gut bacteria in relation with fecal loss of specific fatty acids[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019, 63(6): 1970010. DOI:10.1002/mnfr.201970010.
- [84] DEWETTINCK K, ROMBAUT R, THIENPONT N. Nutritional and technological aspects of milk fat globule membrane material[J]. *International Dairy Journal*, 2008, 18(5): 436-457. DOI:10.1016/j.idairyj.2007.10.014.
- [85] VAN MEERVELD B G, JOHNSON A C, GRUNDY D. *Gastrointestinal physiology and function*[M]// VAN MEERVELD B G. *Gastrointestinal pharmacology*. Springer, 2017: 1-16. DOI:10.1007/164\_2016\_118.
- [86] HUR S J, LIM B O, DECKER E A, et al. *In vitro* human digestion models for food applications[J]. *Food Chemistry*, 2011, 125(1): 1-12. DOI:10.1016/j.foodchem.2010.08.036.
- [87] SENSOY I. A review on the food digestion in the digestive tract and the used *in vitro* models[J]. *Current Research in Food Science*, 2021, 4: 308-319. DOI:10.1016/j.crf.2021.04.004.
- [88] SCHIPPER R G, SILLETTI E, VINGERHOEDS M H. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects[J]. *Archives of Oral Biology*, 2007, 52(12): 1114-1135. DOI:10.1016/j.archoralbio.2007.06.009.
- [89] MEYNIER A, GENOT C. Molecular and structural organization of lipids in foods: their fate during digestion and impact in nutrition[J]. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 2017, 24(2): np. DOI:10.1051/ocl/2017006.
- [90] KAWAI T, FUSHIKI T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2003, 285(2): R447-R454. DOI:10.1152/ajpregu.00729.2002.
- [91] BOEHLKE C, ZIERAU O, HANNIG C. Salivary amylase-the enzyme of unspecialized euryphagous animals[J]. *Archives of Oral Biology*, 2015, 60(8): 1162-1176. DOI:10.1016/j.archoralbio.2015.05.008.
- [92] SILLETTI E, VINGERHOEDS M H, NORDE W, et al. The role of electrostatics in saliva-induced emulsion flocculation[J]. *Food Hydrocolloids*, 2007, 21(4): 596-606. DOI:10.1016/j.foodhyd.2006.07.004.
- [93] DIMA C, ASSADPOUR E, DIMA S, et al. Bioavailability and bioaccessibility of food bioactive compounds; overview and assessment by *in vitro* methods[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2020, 19(6): 2862-2884. DOI:10.1111/1541-4337.12623.
- [94] BERNBÄCK S, BLÄCKBERG L, HERNELL O. The complete digestion of human milk triacylglycerol *in vitro* requires gastric lipase, pancreatic colipase-dependent lipase, and bile salt-stimulated lipase[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1990, 85(4): 1221-1226. DOI:10.1172/JCI114556.
- [95] FAVÉ G, LÉVÊQUE C, PEYROT J, et al. Modulation of gastric lipolysis by the phospholipid specie: link to specific lipase-phospholipid interaction at the lipid/water interface?[J]. *The FASWB Journal*, 2007, 21(6): A1010. DOI:10.1096/fasebj.21.6.A1010-a.
- [96] 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. DOI:10.1016/j.colsurfb.2016.03.032.
- [97] VAN AKEN G A. Relating food emulsion structure and composition to the way it is processed in the gastrointestinal tract and physiological responses: What are the opportunities?[J]. *Food Biophysics*, 2010, 5(4): 258-283. DOI:10.1007/s11483-010-9160-5.
- [98] ARMAND M. Lipases and lipolysis in the human digestive tract: Where do we stand?[J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2007, 10(2): 156-164. DOI:10.1097/MCO.0b013e3280177687.
- [99] ZHU X, YE A, VERRIER T, et al. Free fatty acid profiles of emulsified lipids during *in vitro* digestion with pancreatic lipase[J]. *Food Chemistry*, 2013, 139(1/2/3/4): 398-404. DOI:10.1016/j.foodchem.2012.12.060.
- [100] HUSSAIN, MAHMOOD M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2014, 25(3): 200. DOI:10.1097/mol.0000000000000084.
- [101] 刘海翔, 高玲, 李爽, 等. 肉碱棕榈酰转移酶1对<sup>60</sup>Co γ射线照射大鼠小肠上皮细胞IEC-6增殖的影响及相关机制研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2022, 42(2): 7. DOI:10.3760/cma.j.cn112271-20210729-00300.
- [102] HUSSAIN M M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2014, 25(3): 200. DOI:10.1097/mol.0000000000000084.
- [103] MANSON W, COWARD W, HARDING M, et al. Development of fat digestion in infancy[J]. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 1999, 80(3): F183-F187. DOI:10.1136/fn.80.3.F183.
- [104] GALLIER S, LAUBSCHER A, JIMÉNEZ-FLORES R. The milk fat globule membrane: structure, methodology for its study, and functionality[M]// BOLAND M, GOLDING M, SINGH H. *Food structures, digestion and health*. Academic Press, 2014: 107-142. DOI:10.1016/b978-0-12-404610-8.00004-9.
- [105] GALLIER S, SHAW E, LAUBSCHER A, et al. Adsorption of bile salts to milk phospholipid and phospholipid-protein monolayers[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(6): 1363-1372. DOI:10.1021/jf404448d.
- [106] WANG Y, LI M, HOU J, et al. Design, synthesis and properties evaluation of emulsified viscosity reducers with temperature tolerance and salt resistance for heavy oil[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2022, 356(15): 356. DOI:10.1016/j.molliq.2022.118977.
- [107] 孙梦嘉, 邓乾春, 全双, 等. 类胡萝卜素生物利用率及其乳液递送体系研究进展[J]. *中国油料作物学报*, 2022, 44(1): 215-230. DOI:10.19802/j.issn.1007-9084.2020350.

- [108] BELLE V, FOURNEL A, WOUDESTRA M, et al. Probing the opening of the pancreatic lipase lid using site-directed spin labeling and EPR spectroscopy[J]. *Biochemistry*, 2007, 46(8): 2205-2214. DOI:10.1021/bi0616089.
- [109] LEBENTHAL E, LEE P, HEITLINGER L A. Impact of development of the gastrointestinal tract on infant feeding[J]. *The Journal of Pediatrics*, 1983, 102(1): 1-9. DOI:10.1016/s0022-3476(83)80276-5.
- [110] HAGEMAN J H, DANIELSEN M, NIEUWENHUIZEN A G, et al. Comparison of bovine milk fat and vegetable fat for infant formula: implications for infant health[J]. *International Dairy Journal*, 2019, 92: 37-49. DOI:10.1016/j.idairyj.2019.01.005.
- [111] 颜雨萌. 胆盐理化性质及其对脂质消化的影响机制研究进展[J]. *中国油脂*, 2021, 46(8): 30-38. DOI:10.19902/j.cnki.zgyz.1003-7969.210233.
- [112] BORGSTRÖM B. Importance of phospholipids, pancreatic phospholipase A2, and fatty acid for the digestion of dietary fat: *in vitro* experiments with the porcine enzymes[J]. *Gastroenterology*, 1980, 78(5): 954-962. DOI:10.1016/0016-5085(80)90777-5.
- [113] GARCIA C, ANTONA C, ROBERT B, et al. The size and interfacial composition of milk fat globules are key factors controlling triglycerides bioavailability in simulated human gastro-duodenal digestion[J]. *Food Hydrocolloids*, 2014, 35: 494-504. DOI:10.1016/j.foodhyd.2013.07.005.
- [114] ZHANG R, ZHANG Z, ZHANG H, et al. Influence of lipid type on gastrointestinal fate of oil-in-water emulsions: *in vitro* digestion study[J]. *Food Research International*, 2015, 75: 71-78. DOI:10.1016/j.foodres.2015.05.014.
- [115] 杨洁, 齐策, 韦伟, 等. 人乳脂肪球的研究进展[J]. *中国油脂*, 2018, 43(5): 33-38.
- [116] HE X, MCCLORRY S, HERNELL O, et al. Digestion of human milk fat in healthy infants[J]. *Nutrition Research*, 2020, 83: 15-29. DOI:10.1016/j.nutres.2020.08.002.
- [117] BORGSTRÖM B, LINDQUIST B, LUNDH G. Enzyme concentration and absorption of protein and glucose in duodenum of premature infants[J]. *AMA Journal of Diseases of Children*, 1960, 99(3): 338-343. DOI:10.1002/aic.690060439.
- [118] VANDERGHEM C, FRANCIS F, DANTHINE S, et al. Study on the susceptibility of the bovine milk fat globule membrane proteins to enzymatic hydrolysis and organization of some of the proteins[J]. *International Dairy Journal*, 2011, 21(5): 312-318. DOI:10.1016/j.idairyj.2010.12.006.
- [119] MATHER I H, KEENAN T. Studies on the structure of milk fat globule membrane[J]. *The Journal of Membrane Biology*, 1975, 21(1): 65-85. DOI:10.1007/bf01941062.
- [120] 罗鑫, 孙万成, 罗毅皓. 牦牛酥油鞘磷脂对小鼠脂质代谢紊乱和肝脏组织炎症的调节作用[J]. *食品科学*, 2022, 43(3): 161-168. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20210307-085.
- [121] EL-LOLY M M. Composition, properties and nutritional aspects of milk fat globule membrane: a review[J]. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 2011, 61(1): 7-32. DOI:10.2478/v10222-011-0001-0.
- [122] 徐小鸽, 张明奇. 食品中蛋白质快速检测技术分析[J]. *现代食品*, 2022, 28(3): 92-94. DOI:10.16736/j.cnki.cn41-1434/ts.2022.03.024.