

专家述评

水解乳蛋白与婴幼儿健康的研究进展

张玉梅¹,毛帅¹,谭圣杰¹,张健¹,石羽杰²,刘彪²

(1. 北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系,北京 100191;

2. 内蒙古伊利乳业有限公司,内蒙古 呼和浩特 010110)

摘要:水解乳蛋白包括水解乳清蛋白和水解乳酪蛋白,水解乳清蛋白按照水解度可分为部分/适度水解乳清蛋白及深度水解乳清蛋白。水解乳清蛋白在我国作为特殊医学用途食品的原料,而部分水解乳蛋白在欧美、澳新及日韩可作为普通婴儿配方乳粉原料,深度水解乳蛋白可作为特殊医学用途配方食品的原料。不同厂家提供的不同型号水解乳蛋白原料质量不同,其对健康婴儿、高过敏风险婴儿的过敏、胃肠道症状相关的生理作用无直接关联。本文综述了水解乳蛋白婴儿配方粉对婴幼儿过敏、功能性胃肠道疾病的研究及法规管理进展。

关键词:水解乳蛋白;部分/适度水解乳清蛋白;深度水解乳清蛋白;过敏;胃肠道症状

中图分类号:R155 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-8456(2022)02-0189-07

DOI:10.13590/j.cjfh.2022.02.001

Research progress of hydrolyzed milk protein on infant & toddlers' healthZHANG Yumei¹, MAO Shuai¹, TAN Shengjie¹, ZHANG Jian¹, SHI Yujie², LIU Biao²

(1. Department of Nutrition & Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing

100191, China; 2. Inner Mongolia Yili Dairy Co. LTD, Inner Mongolia Huhhot, 010110, China)

Abstract: Hydrolyzed milk proteins include hydrolyzed whey protein and hydrolyzed casein. Hydrolyzed whey protein can be divided into partial (moderate) hydrolyzed whey protein and extensive hydrolyzed whey protein. Hydrolyzed milk protein is used as raw material in infant formula for special medical purpose in China, while partially hydrolyzed milk protein can be used as raw material for standard infant formula in Europe, America, Australia, New Zealand, Japan and Korea. Extensively hydrolyzed milk protein can only be used as raw material for special medical use formula food. The quality of different types of hydrolyzed milk protein ingredients provided by different manufacturers varies a lot. And there is no one-to-one correspondence between their physiological effects related to allergy and gastrointestinal symptoms in healthy infants and infants with high allergy risk. This article reviews the progress of research and regulatory management of hydrolyzed milk protein infant formula powder on allergy and functional gastrointestinal disorders of infants and toddlers.

Key words: Hydrolyzed milk proteins; partial (moderate) hydrolyzed whey protein; extensive hydrolyzed whey protein; allergy; gastrointestinal symptoms

母乳是6月龄内婴儿生长发育的理想食品。来自牛、羊乳为基料,并添加乳清蛋白及其他营养组成的婴儿配方粉,满足了无法实施母乳喂养或者母乳不足的婴幼儿生长发育需要。婴儿摄入牛乳后的不适可分为IgE诱导的牛乳蛋白过敏与非免疫反应性的牛乳蛋白不耐受。因诊断标准不一,1岁以内婴儿的牛乳蛋白过敏率约为1.8%~7.5%^[1];但依据严格的诊断标准,发达国家的婴儿确诊为牛乳蛋白过敏/牛乳蛋白不耐受的发病率约为2%~

5%。美国婴儿牛乳过敏的临床发生率大约为0%~3%^[2],牛乳中主要的过敏蛋白为 β -乳球蛋白、 α s1-酪蛋白等。

对牛乳蛋白过敏的婴儿常常也对羊乳蛋白过敏,以大豆蛋白为基料的配方粉可以一定程度改善,但食物过敏婴儿也常伴随大豆蛋白过敏风险。早在20世纪初就有企业生产水解乳蛋白并作为婴幼儿配方粉的原料,也针对水解乳蛋白配方粉进行了多项婴幼儿喂养的研究。目前欧盟、美国、加拿大、澳大利亚、新西兰、日本、韩国等均允许水解乳蛋白可以作为普通婴儿配方粉原料,我国允许其在特殊医学用途婴儿配方粉中使用,在较大婴幼儿普通配方粉中可使用。

收稿日期:2022-02-16

通信作者:张玉梅 女 教授 研究方向为母婴儿童营养与母乳成分 E-mail: zhangyumeispn@pku.edu.cn

水解乳蛋白指的是水解的乳清蛋白、乳酪蛋白制品。依据使用的蛋白酶水解度、温度及过滤的不同,一般将水解乳蛋白分为部分水解乳蛋白,有企业最初将其称为适度水解乳蛋白,以下简称为部分水解乳蛋白和深度水解乳蛋白。以部分水解乳蛋白为例,按照蛋白来源不同,可分为部分/适度水解乳清蛋白和深度水解乳酪蛋白。

1 部分和深度水解乳蛋白

1.1 水解乳蛋白产品均具有特异性

工业蛋白酶(碱性蛋白酶、链霉菌蛋白酶和木瓜蛋白酶^[3])、胃肠道蛋白消化酶、水解酶(通常来自猪胰脏,如胃蛋白酶、胰蛋白酶和糜蛋白酶)常用于水解乳蛋白。水解过程中消化酶和工业蛋白酶对乳蛋白的水解作用不同于普通胃肠道消化酶,因而产物也不同。水解乳蛋白产品的水解度及肽组成依赖于水解条件,如温度、水解持续时间、pH值、胆盐浓度、酶与待消化蛋白比等,因而不同厂家生产的水解乳蛋白不相同,即使同一厂家,不同型号也不能视作相同^[4]。自然条件下,可将完整乳蛋白视作由多种生物活性肽“加密”链接构成,乳蛋白经过婴儿消化道后,在消化酶的作用下产生的诸多具有多种生理活性的消化产物。因此分别给予婴儿以完整乳蛋白或水解乳蛋白为原料的婴儿配方粉后,经过婴儿的消化道后消化产生的生物活性肽不同,对婴儿健康的影响也存在差异。

1.2 水解乳蛋白的分子量范围

截至目前,尚未形成定义部分水解蛋白和深度水解蛋白及区别二者不同的蛋白质/肽分子量大小的一般性共识。一般水解乳蛋白的指标包括蛋白质水解生化反应的结局性技术指标——蛋白质的水解度、肽段分子量谱或 α -氨基氮与总氮比值(α -AA-N/Total N)。牛乳蛋白质分子量范围较大,分子量从14 kD(即 α -乳清蛋白)到100 kD以上。因酶水解度不一、热处理及超滤工艺的不同,部分水解蛋白产物中,分子量超过6 kD的肽段约占18%;而深度水解蛋白产物中,超过90%肽段的分子量低于3 kD。市场上商业化的部分水解乳清蛋白产品,大约有18%的肽段分子量>6 kD,而深度水解乳清蛋白产品,仅有1%~5%的肽段分子量>3.5 kD^[3](因厂家、型号等,产品分子量范围各异)。研究表明采用两步法使用碱性蛋白酶-风味酶及碱性蛋白酶-复合蛋白酶等复合酶体系对浓缩乳蛋白水解,可获得超过99.5%肽段的分子量低于3 kD的深度水解蛋白产品^[5]。

按照肽段越短、产品的过敏原越弱的假说,不

同水解乳蛋白的残基肽分子量范围是很多水解乳蛋白生产商必备的指标。但分子量范围仅能区分配方粉中蛋白质/肽的性状特征,却不能确定肽的残存致敏原。基于此,水解乳蛋白的分子量分布仅能作为残余致敏原的指示性指标,而非决定性指标^[6]。欧洲市售9个厂家生产的76种含深度水解乳清蛋白配方粉和深度水解乳酪蛋白,发现其中超过1 200 Da的配方粉占15%^[7]。

2 水解乳蛋白的消化、吸收

水解工艺如热处理、酶解及超滤等均可影响水解乳蛋白质吸收^[8]。水解蛋白的肽段比完整蛋白短,经过胃肠道消化吸收后,游离氨基酸进入血液循环更快,一旦游离氨基酸浓度高于蛋白质的净合成能力,首过效应的氨基酸氧化途径被刺激加速,从而使血浆氨基酸水平保持在安全范围内^[9]。因而与完整婴儿蛋白配方粉相比,部分水解乳蛋白婴儿配方粉(Partially hydrolyzed formula, pHF)氮的净利用率降低约10%。

水解乳清蛋白比水解酪蛋白消化更快,氨基酸释放较快,餐后血浆氨基酸水平较高,肝脏首过效应增加,氨基酸被氧化代谢不能被人体利用,因而水解乳清蛋白产生游离氨基酸的首过效应比完整蛋白^[10]的氧化程度更高。研究证实,水解度并不是蛋白质吸收唯一重要因素,蛋白质的质量更重要。喂养水解婴儿配方粉的早产儿的体质量增加速度较慢,可能因尿中总必需氨基酸的排泄量增加,导致蛋白质合成的原料必需氨基酸的利用率降低^[11]。欧盟委员会授权法规(EU)2016/127设立的出生第一年婴儿的水解乳蛋白配方粉蛋白质含量范围为1.86~2.8 g/100 kcal,而同年龄段牛羊乳普通婴配粉为1.80~2.5 g/100 kcal^[12-13]。

3 关于部分水解乳清蛋白婴儿配方粉喂养预防高过敏风险儿童过敏发生的专家共识与分歧

近年来免疫介导的过敏和自身免疫疾病的患病率上升,已成为年轻人罹患慢性病的主要原因之一^[14]。有证据显示婴儿期的膳食暴露影响相关疾病的发生风险,使得人们更担心早期接触婴儿配方奶粉中的完整牛乳蛋白可引发过敏或自身免疫疾病的发作^[15-17]。北美、澳大利亚和欧洲的婴儿喂养指南均曾建议在出生后4~6个月内,使用部分水解乳蛋白婴儿配方粉代替标准牛乳婴儿配方奶粉(Cow milk formula, CMF),用于高过敏风险儿童期过敏性疾病发生的一级预防^[18-20],这一共识早期也得到美国食品和药物管理局(Food and Drug

Administration, FDA)^[21]和过敏领域的专家认可。

3.1 ESPGHAN 专家共识(2016年)

欧洲儿科胃肠肝脏与营养学会(European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)的专家共识被认为在预防高风险过敏儿童喂养具有权威性。专家们认为部分水解乳清蛋白婴儿配方粉(Partially hydrolyzed whey formula, pHF-W)用于预防过敏风险儿童的过敏发生已应用超过20年,主要预防婴儿的特应性湿疹。截至2014年12月底的18项研究的荟萃分析发现,与CMF喂养的婴儿组相比,pHF-W组婴儿特应性湿疹在12个月龄时减少了52%,在3岁时减少了38%^[22]。一项大型前瞻性、随机双盲长期随访德国婴儿营养干预研究(GINI研究, $n=2\ 252$)表明,对pHF-W对过敏风险儿童湿疹风险影响一直持续到10岁或更长^[23]。专家委员会形成共识认为,若母乳喂养不足或无法实施母乳喂养,建议国际上所有国家及地区对于过敏风险较高的儿童采用低致敏原配方喂养,包括pHF-W可作为生命最初4~6个月内无母乳喂养的替代品。

更有专家建议将pHF-W用于预防所有儿童过敏。一项丹麦的研究显示发生过敏的儿童中,其中50%儿童并无过敏家族史^[24];德国的2个出生队列GINI-plus和LISA-plus,随访15年的报告显示,父母罹患过敏性疾病确实增加了孩子儿童期过敏性疾病的风险,但儿童哮喘发生与父母的哮喘发作在

孩子出生之前或之后无关^[25],研究发现仅在基线评估过敏家族史时,就有6.6%的儿童家长误报过敏性疾病家族史,导致分层分析结果存在偏倚。

3.2 美国食品药品监督管理局关于pHF-W(100%)与婴儿特应性湿疹(2012年)的共识

FDA一直要求对传统食品和膳食补充剂的健康声称及健康声称标识进行评估,上市前需要经过人群试验,健康声称须获得FDA的批准。一般健康声称阐述物质成分(食物或食物成分)与疾病(例如癌症)或健康相关疾病(例如高血压)之间的关系。FDA^[21]对100% pHF-W(即配方粉的蛋白质全部来自部分水解乳清蛋白)的婴儿喂养研究评估后,发现目前有限的科学证据表明,对于非纯母乳喂养且有家族过敏史的健康婴儿,从出生到4个月婴儿喂养100%乳清蛋白部分水解物的婴儿配方奶粉,而非含有完整牛乳蛋白质的配方奶粉,可一定程度降低出生后1~3岁时发生特应性皮炎的风险。

此外,FDA要求在使用上述合适的健康声称时须包含以下警告声明:部分水解蛋白的配方奶粉不应喂给已对牛乳过敏的婴儿或有现有牛乳过敏症状的婴儿。如果您怀疑您的宝宝已经对牛乳过敏,或者您的宝宝使用了特殊配方来治疗过敏,那么宝宝的护理和喂养选择应在医生的监督下进行。

表1为FDA评估纳入的100% pHF-W与婴儿特应性皮炎(Atopic dermatitis, AD)的有关研究。

表1 100% pHF-W与婴儿特应性皮炎的干预性研究

Table 1 Intervention study of 100% PHF-W on infant atopic dermatitis

有关研究	喂养人群 ^a	研究设计	AD风险	
			1岁	3岁
VANDENPLAS等 ^[26-27]	58名比利时婴儿	干预6月(随机单盲对照RCT)	NS	NS
MARINI等 ^[28]	155名意大利婴儿	干预5~6月(随机单盲对照RCT)	NS ^b	NS ^b
CHAN等 ^[29]	110名新加坡婴儿	干预4个月(随机单盲对照)	c	NA
VON等 ^[30-31]	497名德国婴儿	干预4~6月(随机双盲对照)	bc	bc

注:NA:不适用;NS:未见显著性差异($P<0.05$);b:干预期间,婴儿分为母乳喂养组和配方粉喂养组;c:显著性差异, $P<0.05$

3.3 争议—关于水解乳蛋白配方粉与过敏及自身免疫性疾病风险

为建立高过敏风险婴儿的英国婴儿喂养指南,BOYLE等^[32]对水解乳蛋白配方粉进行了系统评价,旨在指导医生及家长预防高过敏风险婴儿的过敏性疾病或自身免疫性疾病。2016年在BMJ杂志发表了对水解乳蛋白婴儿配方粉与过敏及自身免疫性疾病风险的系统综述及meta分析,该研究收集截至2015年4月发表在Cochrane、Medline、Embase几个数据库的数据,并纳入临床研究已注册,但结果未发表的研究(视为阴性结果),结论认为“没有一致性证据支持水解乳蛋白配方粉预防过敏性或

自身免疫性疾病”。

该综述影响巨大,发表前国际不同国家地区的喂养指南均建议对有过过敏性疾病风险的婴儿采用水解乳蛋白配方乳粉代替标准婴儿配方奶粉,以防止对牛乳的湿疹和过敏。发表后不到6个月,澳大利亚最先修改了其喂养指南,建议内容与文章结果一致。

3.4 争议持续—100% pHF-W与湿疹及过敏的风险

对于BOYLE等^[32]通过meta分析质疑水解乳蛋白对婴儿过敏性疾病的预防作用的观点, SZAJEWSKA等^[33]研究者持相反意见2010年基于

当时的研究数据,通过 meta 分析认为 100% pHF-W 可降低高风险婴儿的湿疹及过敏的发生;2017 年再次针对 100% pHF-W 发表了另一篇 meta 分析:纳入随机对照研究(RCT),且所有的 100% 部分水解乳清蛋白来自同一厂家的临床研究(包括著名的德国婴儿营养干预队列研究,即 GINI 研究, $n=2\ 256$ 及墨尔本特应性过敏出生队列研究,即 MACS 研究, $n=620$),结果显示,100% pHF-W 在儿童 1 岁、2 岁、3 岁、5~9 岁、10 岁、15 岁时的高风险儿童过敏及湿疹的发生率有所降低。

2017 年,OSBORN 等^[34]发表在 Cochrane 图书馆的系统综述,收集了截至 2016 年 8 月的综述和发表的文章,认为“没有发现任何证据支持短期或长期喂养水解乳蛋白婴儿配方粉与纯母乳喂养相比更能预防婴儿过敏。仅有非常低质量的证据说明与普通牛乳婴儿配方粉喂养相比,短期喂养深度水解乳蛋白婴儿配方粉可降低婴儿牛乳过敏;对于非纯母乳喂养且过敏风险高的婴儿来说,非常低质量的证据表明,与普通牛乳婴儿配方粉喂养相比,长期的水解乳蛋白婴儿配方粉喂养可减少婴儿过敏和婴儿牛乳过敏”。长期喂养 pHF 对儿童过敏(包括婴儿和儿童哮喘)、湿疹和鼻炎以及婴儿食物过敏导致的特应性皮炎均无显著性影响。长期使用深度水解蛋白婴儿配方粉与部分水解乳蛋白婴儿配方粉相比可减少婴儿的食物过敏。

综上,含 100% pHF-W 能否降低高过敏风险婴儿过敏和特应性皮炎的发生,需要临床证据证实。由于水解乳蛋白进入体内后生物利用率低,可能影响婴儿的生长发育,欧盟对所有型号的水解乳蛋白婴儿配方粉除了相应的营养素组成有要求之外,还强调必须完成一定样本量的临床喂养试验,确保其营养安全性,并制定了相应技术材料的规范^[35-36]。

4 水解乳蛋白婴儿配方粉与婴儿胃肠道健康

婴儿出生后胃肠道并未发育完全,大部分的婴儿哭闹与胃肠道症状有关,部分婴儿胃肠道症状难以缓解且持续存在,影响父母或主要喂养者的生活质量,也影响婴儿的生长发育。这些症状中,婴儿肠绞痛被归为功能性胃肠道疾病(Functional gastrointestinal disorder, FGID),大约 50% 的婴儿存在 FGIDs。功能性胃肠道疾病包括胃排空时间异常、食管反流疾病(Gastro-esophageal reflux disease, GERD)、肠绞痛等,其中婴儿肠绞痛发病率约占 15%~25%^[37]。我国 7 城市 0~3 岁婴幼儿胃食管返流的患病率为 19.2%,0~3 月龄婴儿返流患病率最高(29.8%);0~5 月龄婴儿肠绞痛患病率为 7.3%,

1~2 月龄肠绞痛患病率最高(10.0%);0~3 岁婴幼儿中,功能性便秘患病率为 8.4%^[38]。大多数婴儿常伴随多种胃肠道症状。有学者总结了 FGID、GERD 与乳蛋白过敏的病因存在交叉^[12,39],因而近年来水解乳蛋白配方粉的大部分研究关注对婴儿胃肠道症状的影响。

4.1 水解乳蛋白婴儿配方粉促进胃排空

大鼠喂养实验显示,部分水解牛乳蛋白可降低消化过程中释放的阿片类活性物质加速胃肠道转运时间^[40]。¹³C-辛酸呼气试验发现完整乳蛋白标准配方粉和部分水解乳蛋白的配方粉胃排空时间相近,但深度水解乳清蛋白配方粉胃排空时间更短(中位数分别为 55、53 和 46 min)^[41]。早产儿为提高胃肠内营养的耐受性,常采用食物增稠的办法。一项 ¹³C-乙酸呼气试验显示,用豆胶增稠的 pHF-W 比豆胶增稠的酪蛋白为主的配方粉喂养婴儿的胃排空更快^[42]。在少部分早产儿中,pHF 的使用导致胃肠转运时间降低,与较大规模随机试验得到的结果一致,即配方粉中的部分水解乳蛋白增强了婴儿的喂养耐受性。MEYER 等^[43]综述了截至 2014 年的不同蛋白来源婴儿配方粉对婴儿胃排空的影响,纳入了 5 项婴儿喂养研究,因不同研究受试者和蛋白的水解度不同,水解乳蛋白能否促进胃排空的结论不一致。

基于出生队列,研究者比较婴儿出生后第 1 年分别喂养 pHF-W 配方粉和深度水解酪蛋白配方粉后的平均体质量,发现后者增加较少,但长期比较并未发现两种配方粉对 1~6 岁婴幼儿体质量增长存在影响^[44]。尽管深度水解酪蛋白配方粉喂养的婴儿出生后第 1 年体质量指数增加较慢,但两组婴儿的体质量绝对值及按照 WHO 计算的年龄别体质量 Z 评分,无显著差异;甚至到喂养儿 10 岁时,两个配方粉组和母乳喂养婴儿体质量均无显著差异。

与完整蛋白的标准配方粉相比,pHF-W 可能导致早产儿更快地胃排空,提高了早产儿肠内喂养的耐受性,但对足月儿胃排空的影响还有待进一步研究。

4.2 水解乳蛋白婴儿配方粉可一定程度降低食管返流

从未采用增稠和/或水解乳蛋白配方粉改善的 12 名胃食管返流的婴儿参与一项双盲交叉前瞻性喂养试验,结果显示,用 2 种增稠剂(豆胶和加工过的木薯淀粉)喂食 pHF-W 的婴儿食管平均反流次数显著减少,且与同样增稠的酪蛋白为主的配方粉喂养儿相比哭泣更少^[42]。对 115 名胃食管返流婴儿进行的前瞻性双盲,随机交叉试验显示,前述 2 种增稠

的配方粉喂养的婴儿平均返流次数和反流液体积均显著减少,且 pHF-W 配方粉喂养婴儿结果更优,两组婴儿的自报大便次数及软硬度并无差别^[45]。

4.3 水解乳蛋白配方粉与肠绞痛

婴儿绞痛通常被定义为每天至少哭 3 h,每周至少哭 3 d,持续至少 3 周。按照罗马 IV 标准,将其扩展定义为 1~4 月龄的婴儿出现长期哭闹且难以安抚的一种行为综合征^[46]。2018 年权威的考克兰系统综述数据库的 meta 分析证实,认为 pHF-W 可以降低婴儿啼哭持续时间证据较低,但也有研究证实喂养 7 d 后,水解乳蛋白配粉与标准牛乳配方粉相比可降低 24 h 肠绞痛发作次数,但无统计学差异;喂养 2 周后,与标准配方粉喂养的婴儿相比,水解乳蛋白配方粉显著降低婴儿肠绞痛的发作次数^[47]。

截至目前,尽管已有研究证实 pHF 对婴儿的胃肠道的功能性症状如胃食管反流和便秘有益,但相应证据不足以支持共识性建议。此外,婴儿配方粉存在乳糖含量偏低、补充益生元和/或益生菌,或含 sn-2 棕榈酸甘油三酯,均具有影响胃肠道功能的作用。

5 小结与展望

关于水解乳蛋白婴儿配方粉对婴儿过敏、功能性胃肠道疾病影响的争议和研究仍在持续。尽管有较低质量的证据证实部分水解乳蛋白婴儿配方粉喂养的婴儿哭闹减少,24 h 肠绞痛发作次数降低,国际上水解乳蛋白婴儿配方粉产品数量逐渐增加。目前可以肯定的是,部分水解乳蛋白在欧美、澳新及日韩可作为普通婴儿配方乳粉原料,深度水解乳蛋白可作为特殊医学用途配方食品的原料,国际食品法典婴儿配方食品标准中也有相关规定(明确为乳蛋白及其水解物)^[48],不同厂家提供的不同型号水解乳蛋白原料具有不同的质量,乳蛋白水解度、肽段分子量谱或 α -氨基氮与总氮比值常作为不同水解乳蛋白的质量指标,但这些指标与其作为原料对健康婴儿、高过敏风险婴儿、胃肠道症状较强的婴儿的生理作用并不一一对应,因而无论是欧盟、美国 FDA 都认可需要婴儿喂养人群研究,并进行个案对个案的评估。

婴儿早期湿疹及过敏的发生会对婴儿的一生产生影响,有证据显示其与中老年慢性疾病、肿瘤发生有关。针对婴儿过敏问题,欧美国家的儿科已分化出专业的婴儿过敏医生,我国近 20 年婴儿过敏医生也逐渐增多。婴儿的哭闹大多与功能性胃肠道疾病(部分由过敏所致)有关,但目前为止,部

分水解乳蛋白配方粉对功能性胃肠道疾病的症状影响的临床研究还较少,且多为欧美国家的研究,亟待基于我国婴儿的临床研究数据补充。

参考文献

- [1] MOUSAN G, KAMAT D. Cow's milk protein allergy [J]. *Clinical Pediatrics*, 2016, 55(11): 1054-1063.
- [2] FLOM J D, SICHERER S H. Epidemiology of cow's milk allergy [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1051.
- [3] VANDENPLAS Y, ALARCON P, FLEISCHER D, et al. Should partial hydrolysates be used as starter infant formula? A working group consensus [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2016, 62(1): 22-35.
- [4] WADA Y, LÖNNERDAL B. Effects of different industrial heating processes of milk on site-specific protein modifications and their relationship to *in vitro* and *in vivo* digestibility [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(18): 4175-4185.
- [5] CUI Q, SUN Y X, CHENG J J, et al. Effect of two-step enzymatic hydrolysis on the antioxidant properties and proteomics of hydrolysates of milk protein concentrate [J]. *Food Chemistry*, 2022, 366: 130711.
- [6] NUTTEN S, SCHUH S, DUTTER T, et al. Design, quality, safety and efficacy of extensively hydrolyzed formula for management of cow's milk protein allergy: What are the challenges? [J]. *Advances in Food and Nutrition Research*, 2020, 93: 147-204.
- [7] NUTTEN S, MAYNARD F, JÄRVI A, et al. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas [J]. *Allergy*, 2020, 75(6): 1446-1449.
- [8] FAIRCLOUGH P D, HEGARTY J E, SILK D B, et al. Comparison of the absorption of two protein hydrolysates and their effects on water and electrolyte movements in the human jejunum [J]. *Gut*, 1980, 21(10): 829-834.
- [9] SCHAAFSMA G. Safety of protein hydrolysates, fractions thereof and bioactive peptides in human nutrition [J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 63(10): 1161-1168.
- [10] METGES C C. Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host [J]. *The Journal of Nutrition*, 2000, 130(7): 1857S-1864S.
- [11] MAGGIO L, ZUPPA A A, SAWATZKI G, et al. Higher urinary excretion of essential amino acids in preterm infants fed protein hydrolysates [J]. *Acta Paediatrica*, 2005, 94(1): 75-84.
- [12] EUROPEAN UNION. Commission delegated regulation (EU) 2016/128 of 25 September 2015 supplementing regulation (EU) No 609/2013 of the European parliament and of the Council as Regards the Specific Compositional and Information Requirements for food for special medical purposes [J]. *Official Journal of the European Union*, 2016, 128: 25-30.
- [13] D' AURIA E, SALVATORE S, ACUNZO M, et al. Hydrolysed formulas in the management of cow's milk allergy: New insights, pitfalls and tips [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2762.
- [14] PRESCOTT S L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory

- noncommunicable diseases[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 131(1): 23-30.
- [15] DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE P H, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 803-813.
- [16] GRULEE C G, SANFORD H N. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema[J]. *The Journal of Pediatrics*, 1936, 9(2): 223-225.
- [17] VAARALA O, KNIP M, PARONEN J, et al. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 1999, 48(7): 1389-1394.
- [18] AUSTRALASIAN SOCIETY OF CLINICAL IMMUNOLOGY AND ALLERGY. Infant Feeding Advice: Secondary Infant Feeding Advice[Z/OL]. [2021-12-25]. http://www.allergy.org.au/images/stories/hp/info/ASCI_A_Infant_Feeding_Advice_2010.pdf
- [19] FLEISCHER D M, SPERGEL J M, ASSA'AD A H, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2013, 1(1): 29-36.
- [20] MURARO A, HALKEN S, ARSHAD S H, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy[J]. *Allergy*, 2014, 69(5): 590-601.
- [21] CHUNG C S, YAMINI S, TRUMBO P R. FDA's health claim review: Whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(2): e408-e414.
- [22] OSBORN D A, SINN J. Systematic review of formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants[J]. *J Paediatr Child Health*, 2012, 48(S1): 26.
- [23] VON BERG A, FILIPIAK-PITTOFF B, KRÄMER U, et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 131(6): 1565-1573.e5.
- [24] HALKEN S. Prevention of allergic disease in childhood: Clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention [J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2004, 15: 9-32.
- [25] FUERTES E, STANDL M, VON BERG A, et al. Parental allergic disease before and after child birth poses similar risk for childhood allergies[J]. *Allergy*, 2015, 70(7): 873-876.
- [26] VANDENPLAS Y, HAUSER B, VAN DEN BORRE C, et al. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease [J]. *Annals of Allergy*, 1992, 68(5): 419-424.
- [27] VANDENPLAS Y, HAUSER B, VAN DEN BORRE C, et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease [J]. *European Journal of Pediatrics*, 1995, 154(6): 488-494.
- [28] MARINI A, AGOSTI M, MOTTA G, et al. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years follow-up [J]. *Acta Paediatrica*, 2008, 85: 1-21.
- [29] CHAN Y, SHEK L, AW M, et al. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children [J]. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2002, 38(1): 84-88.
- [30] VON BERG A, KOLETZKO S, GRÜBL A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111(3): 533-540.
- [31] VON BERG A, KOLETZKO S, FILIPIAK-PITTOFF B, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(3): 718-725.
- [32] BOYLE R J, IERODIAKONOU D, KHAN T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: Systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ: Clinical Research Ed*, 2016, 352: i974.
- [33] SZAJEWSKA H, HORVATH A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: An updated meta-analysis [J]. *World Allergy Organization Journal*, 2017, 10: 27.
- [34] OSBORN D A, SINN J K, JONES L J. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 3: CD003664.
- [35] EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS N A A, TURCK D, BRESSON J L, et al. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of an application for authorisation of an infant and/or follow-on formula manufactured from protein hydrolysates [J]. *EFSA Journal*, 2017, 15(5): e04779.
- [36] TURCK D, BRESSON J L, et al. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of a dossier for evaluation of an infant and/or follow-on formula manufactured from protein hydrolysates (Revision 1) 1 [J]. *EFSA Journal*, 2021, 19(3): e06556.
- [37] VANDENPLAS Y, ABKARI A, BELLAICHE M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2015, 61(5): 531-537.
- [38] 纪文静, 梁爱民, 曲成毅, 等. 中国7个城市婴幼儿常见胃肠道不适症状流行病学特征现状调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(9): 1179-1183.
- JI W J, LIANG A M, QU C Y, et al. Epidemiologic survey on the prevalence and distribution of infants' common gastrointestinal symptoms in 7 cities in China: A population-based study [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2018, 39(9): 1179-1183.
- [39] SALVATORE S, AGOSTI M, BALDASSARRE M E, et al. Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease-can we solve the dilemma in infants? [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 297.
- [40] MIHATSCH W A, FRANZ A R, KUHN T B, et al. Hydrolysis of casein accelerates gastrointestinal transit via reduction of opioid receptor agonists released from casein in rats [J]. *Biology of the Neonate*, 2005, 87(3): 160-163.
- [41] STAELENS S, VAN DEN DRIESSCHE M, BARCLAY D, et al. Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and an extensively hydrolysed formula [J].

- Clinical Nutrition, 2008, 27(2): 264-268.
- [42] VANDENPLAS Y, DEVREKER T, HAUSER B. A double-blinded, prospective trial with A new formula in distressed and regurgitating Infants[J]. The Open Nutrition Journal, 2008, 2(1): 48-50.
- [43] MEYER R, FOONG RX, THAPAR N, et al. Systematic review of the impact of feed protein type and degree of hydrolysis on gastric emptying in children [J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15:137.
- [44] GROUP G P S, RZEHA P, SAUSENTHALER S, et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth—extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2011, 94(S6): 1803S-1807S.
- [45] VANDENPLAS Y, LELUYER B, CAZAUBIEL M, et al. Double-blind comparative trial with 2 antiregurgitation formulae [J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2013, 57(3): 389-393.
- [46] DROSSMAN D A, HASLER W L. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1257-1261.
- [47] GORDON M, BIAGIOLI E, SORRENTI M, et al. Dietary modifications for infantile colic [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, 10(10): CD011029.
- [48] Codex Alimentarius Commission (CAC). Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants [EB/OL]. (CAC/RS 72-1981) [2021-12-25]. https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B72-1981%252FCXS_072e.pdf.

《中国食品卫生杂志》投稿须知

《中国食品卫生杂志》是中华预防医学会、中国卫生信息与健康医疗大数据学会共同主办的国家级食品卫生学术期刊,为中文核心期刊、中国科技核心期刊。《中国食品卫生杂志》的办刊方针是普及与提高并重。设专家述评、论著、研究报告、实验技术与方法、监督管理、调查研究、风险监测、风险评估、食品安全标准、食物中毒、综述等栏目。《中国食品卫生杂志》既报道食品安全领域的重大科研成果,也交流产生、发现于实际工作的研究结论;既涉足实验室,又深入监督管理现场;全方位报道国内外食品安全的政策、理论、实践、动态。

1 投稿的基本要求

文稿应具有创新性、科学性、实用性,文字精练,数据准确,逻辑性强。文章一般不超过5000字,如遇特殊情况请与编辑部联系。投稿时邮寄单位推荐信,介绍该文的作者、单位,文章的真实性,是否一稿两投,是否属于机密,是否受各类基金资助。如为基金资助项目,应附带资助的合同文本封面和课题参加者名单复印件或获奖证书复印件。

2 文稿中应注意的问题

投稿前最好先阅读本刊,以便对本刊有基本的了解。尤其要注意以下问题。

- 2.1 作者和单位的中英文名字、所在地、邮编分别列于中英文题目之下,单位的英文名称应是系统内认可的、符合规范的。
- 2.2 个人署名作者在2人(含2人)以上以及集体作者,应指定一位通信作者(corresponding author)。第一作者及通信作者应有简短的中文自传:姓名、性别、学位、职称、主攻研究方向,放在文稿第一页的左下方。副高级职称以上的作者应有亲笔签名。
- 2.3 受资助的情况(资助单位、项目名称、合同号)用中英文分别列于文稿左下方。
- 2.4 所有稿件都应有中英文摘要。一般科技论文的摘要包括:目的、方法、结果、结论。作者应能使读者通过阅读摘要就能掌握该文的主要内容或数据。为便于国际读者检索并了解文章的基本信息,英文摘要应比中文摘要更详细。
- 2.5 每篇文章应标注中英文关键词各3~8个。
- 2.6 缩略语、简称、代号除了相邻专业的读者清楚的以外,在首次出现时必须写出全称并注明以下所用的简称。如新术语尚无合适的中文术语译名可使用原文或译名后加括号注明原文。
- 2.7 用于表示科学计量和具有统计意义的数字要使用阿拉伯数字。
- 2.8 研究对象为人时,需注明试验组、对照组受试者的来源、选择标准及一般情况等。研究对象为试验动物时需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。动物试验和人体试验均需伦理审查文件。
- 2.9 药品、试剂使用化学名,并注明主要试剂的剂量、单位、纯度、批号、生产单位和日期。
- 2.10 主要仪器、设备应注明名称、型号、生产单位、精密度或误差范围。
- 2.11 图、文字和表格的内容不要重复,图、表应有自明性,即不看正文就能理解图意、表意。
- 2.12 所引的参考文献仅限于作者亲自阅读过的。未公开发表或在非正式出版物上发表的著作如确有必要引用,可用圆括号插入正文或在当页地脚加注释说明。原文作者若不超过3人应将作者姓名依次列出,中间用“,”隔开,3位以上作者则列出前3位,逗号后加“等”。参考文献格式如下: