



乳品中的核苷酸及其对婴儿的生物学功效

魏晓琨^{1,2}, 王玥³, 丁庆豹³, 欧伶³

(1 天津科技大学生物工程学院 天津市工业微生物重点实验室, 天津 300457; 2 上海蔚平生物科技有限公司 上海 200235; 3 华东理工大学 生物反应器工程国家重点实验室, 上海 200237)

摘要: 本文阐述了乳品中的核苷酸成分, 分析比较了核苷酸在体内的吸收, 并对核苷酸生物学功能和对婴儿的营养保健功能作了综述。与人乳相比, 牛乳中的核苷酸成份主为乳清酸, 其他核苷酸含量甚微。基于牛乳的婴儿配方奶粉也是如此。核酸及其组成物质时入消化道后, 很快降解成核苷酸并被吸收, 多数停留在肠道的上皮细胞中, 并经呼吸和尿液排出体外。小部分则参与体内其它细胞的代谢及合成核酸大分子等。核苷酸除具有常见的生物功能外, 乳品的核苷酸还具有特定的生理功能, 尤其是对婴幼儿。婴儿配方粉中添加核苷酸, 对提高婴儿的免疫功能, 增加铁的吸收, 影响脂蛋白的代谢, 改善肠道有益菌群, 完善肠道功能和肝功能及促进生长有一定的意义, 并越来越为各国所重视。近年来中国也提倡婴儿配方粉中添加核苷酸。

关键词: 核苷酸; 乳制品; 代谢; 营养保健

中图分类号: Q524, TS252.1 文献标识码: B 文章编号: 1001- 2230(2008)01- 0035- 04

Nucleotides in dairy and the related biology function to infants

WEI Xiao- kun^{1,2}, DING Qing- bao³, WANG Yue³, OU Ling³

(1.Tianjin Key Laboratory of Industry Microorganism Tianjing University of Science & Technology, Tianjin 300457, China;2. Shanghai Weipin Bioscience and Biotechnology Co. Ltd., Shanghai 200235,China;3.State Key Laboratory of Bioreactor Engineering East China University of Science and Technology, Shanghai 200237,China)

Abstract: Components of nucleotides in dairy products and absorption of nucleotides in vivo were expatiated. Biology function and nutrient healthcare to infant were also reviewed. Compared with human milk, nucleotide ingredients in the cow 's milk were mainly orotic acid. Other nucleotides were very minimal, as well as in infant formula based on cow 's milk. When nucleic acid and derivates entered digestive tract, they were degraded into nucleotides quickly and absorbed soon. Most discharges were localized in the intestinal epithelial cells and excreted outside by breath and urine. Small part of discharges took part in metabolism in other cells and synthesis of nucleic acid macromolecules. Except the common biological function, nucleotides in dairy had specific physiological function, particularly to young baby and infant. If nucleotides were added into infant formula, they may increase infant 's immunologic function, enhance the iron absorption, affect the lipoprotein metabolism, improve the beneficial intestinal flora, perfect the function of intestine and liver and promote the growth. These functions had been taken more and more attention in each country. In recent years, nucleotides had also been advocated to add into infant formula.

Key words: nucleotide; dairy; metabolism; nutrition protection

0 引言

核酸及代谢产物在许多生物反应过程中起着非常重要的作用。由于核苷酸能够在体内合成所以它并不是必须营养物质。但是食源核苷酸对免疫系统, 小肠的生长与发育, 脂质的代谢和肝功能非常有益。术

语“半必需”和“一定条件下必需”被用于描述食源核苷酸在人类营养物质中所扮演的角色。当体内供应不足以满足正常的功能所需时, 这些营养物质会变成必需的, 但是食物中缺乏他们也不会导致典型的临床缺陷综合症。在某些病态时, 限制营养物质的摄入或者是快速生长时期, 若一些调节和发育因子的存在也妨碍体内合成能力的完全表达的时候, 这些营养物质将变得非常重要。在这种情况下, “半必需”营养物质的饮食摄入将会节省机体从头或者补救合成的消耗从

收稿日期: 2007- 09- 30

作者简介: 魏晓琨(1968-), 男, 讲师, 研究方向为生物发酵营养与药物。

而可以优化组织功能。

1 核苷酸的天然来源

NTs是人奶中非蛋白氮的一个成分。人奶中非蛋白氮大约占总氮的25%，牛奶中非蛋白氮只占总氮的2%，在大多数用来喂养婴儿的牛奶中也小于20%。人奶中出现的许多非蛋白氮化合物，在牛奶和基于牛奶的婴儿奶粉中，其含量明显较低^[2]。人乳和牛乳中核苷酸的含量差异见表1。

据报道，NTs占人奶中非蛋白氮含量的2%~5%。NT氮可以使母乳喂养的婴儿更有效的使用蛋白质，这些婴儿与用配方奶粉喂养的婴儿相比有相对低的蛋白摄入量^[3]。

牛奶中主要的NT类物质是乳清酸，，基于牛奶的婴儿奶粉中含量相当高，但是人乳中没有。高水平的食源乳清酸会引起肝脏脂肪的积累^[4]。

对食物中核苷酸含量感兴趣，主要是由于食用嘌呤对痛风症有关。包含有细胞内成分的食物能够提供可食用性核苷，主要是以核蛋白形式存在。内脏，海鲜和豆类含量尤其丰富(表2)^[5]。资料显示，食物中嘧啶的含量比较少，但是核蛋白含克分子数相等的嘌呤和嘧啶碱基，所以在食物中两者的含量应该也差不多。

2 吸收和代谢

肠道中核酸降解与吸收请见(图1)。^[6]动物研究显示NSs是最主要的吸收形式，超过90%的NSs和碱基被吸收进入肠内一旦吸收，在肠上皮细胞大部分的NSs和碱基会快速被降解，分解产物通过尿和肠排泄^[7]。

对动物的示踪研究表明，只有2%~5%的核苷酸被合并进入到组织库中，主要在小肠，肝脏和骨骼肌肉处(图2)。据报道，在年轻时这种到组织的合成会增加。Gross等通过禁食过程中口服碱基和NSs与进食状况的比较，证明前者补救合成和维持力明显增加，分解减少^[8]。

3 核苷酸常见的生物代谢功能^[9]

哺乳动物，细菌和植物细胞中都含有各种各样的核苷酸。细胞内的NT含量都在毫摩尔，它们含有以下的代谢功能：

能量代谢：ATP是细胞内化学能的主要形式，也是生成其它NT的磷酸基供体。

表1 人乳和牛乳中核苷酸成份差异

核苷酸类物质	人乳/ μg	牛乳/ μg
胞二磷胆碱	痕量	痕量
5'-胞苷酸	1 080-1 800	297
5'-腺苷酸	90	—
3',5'-环腺苷酸	21-24	138
5'-鸟苷酸	27-53	—
5'-尿苷酸	114-133	—
尿苷二磷酸- N- 乙酰乳糖胺	11	—
尿苷二磷酸- N- 乙酰乳糖胺岩藻塘	160	—
鸟苷二磷酸甘露糖	67-91	—
尿苷二磷酸- N- 乙酰葡萄糖胺和尿苷二磷酸- N- 乙酰半乳糖胺	260-361	—
尿苷二磷酸葡萄糖和尿苷二磷酸半乳糖	67-84	—
鸟苷二磷酸	34	—
尿苷二磷酸葡萄糖和尿苷二磷酸	127-218	—
乳清酸	—	6190

表2 嘌呤和RNA在各种物事的含量

	嘌呤 (mg/10g)	鸟嘌呤 (mg/100g)	次黄嘌呤 (mg/100g)	黄嘌呤 (mg/100g)	总嘌呤 (mg/100g)	RNA (mg/100g)	蛋白质 (%)
有机肉类							
牛肝	62	74	61	0	197	268	20
牛肾	42	47	63	61	213	134	18
牛心	15	16	38	102	171	49	19
牛脑	12	12	26	112	162	61	11
猪肝	59	77	71	82	289	259	22
鸡肝	72	78	71	22	243	402	20
鸡心	32	41	12	138	223	187	18
海鲜类							
凤尾鱼	8	185	6	212	411	341	20
蛤	14	24	12	86	136	85	17
鲭	11	26	5	152	194	203	23
鲑雨	26	80	11	133	250	289	23
沙丁鱼	6	118	6	215	345	343	23
鱿鱼	18	15	24	78	135	100	15
干豆类							
鹰嘴豆	17	14	18	7	56	356	21
豌豆	88	74	11	22	195	173	21
小扁豆	54	51	15	42	162	140	28
眉豆	104	82	20	16	222	306	22
花斑豆	46	39	25	34	144	485	20

核酸前体：DNA和RNA是形成核苷酸的结构单元。

生理调节剂：NT及其衍生物使许多代谢反应的调节剂。例如，cAMP是第二信使，cGTP是许多细胞内反应的调节剂，ADP是正常血小板聚集的关键物质，腺苷是血管扩张剂。

辅酶的组成部分：辅酶例如NAD,FAD和CoA

4 乳品中核苷酸的生物学功能

在五个主要的领域对NT的生物学功能进行了研究: 免疫功能, 铁的吸收, 脂肪代谢, 肠内菌群和肠及肝的形态学和功能。许多研究用的是动物实验模型, 但有一些用的是婴儿, 以评估婴儿配方奶中添加的NT的功效。

4.1 免疫功能

动物和人的实验都支持下面的这一理论: 食用NT对免疫系统的几个主要的组成部分的功能的完善起着重要的作用。摄入NT受限的小鼠抵御金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和白色念珠菌(*Candida albicans*)的能力下降, 其部分原因至少与细胞调节的免疫受损有关^[9, 10]。与食用标准含量的NT小鼠相比, 之前没有食用NT的小鼠在进行同种异体移植时存活时间明显延长^[11]。这些实验表明T淋巴细胞要依靠体外的NT来完善其功能。

NT还可以促进噬菌作用和提提高自然杀伤性细胞(NK)的活力。有对照的双盲实验表明喂食添加NT的婴儿配方奶的2个月大的婴儿, 其NK的活力与母乳喂养的婴儿相似, 比食用不加NT的组的NK的活力高的多^[12]。与不添加核苷酸的组相比, 添加核苷酸组的婴儿体内, 经刺激后的单核细胞所产生的白介素-2比较高。

4.2 铁的吸收

对鼠翻转回肠的研究发现肌苷、次黄嘌呤和尿酸都可以大大提高铁的吸收。因此, 母乳中相对较多的NT成份也许可以解释为什么母乳喂养的婴儿吸收的铁是食用配方奶的两倍还多, 尽管母乳中的铁含量比配方奶中的铁含量低。

4.3 脂蛋白的代谢

曾有一些关于食源NT对脂肪代谢的影响的报导。一些婴儿在出生4周后分成三组, 一组母乳喂养, 一组食用添加NT的奶粉, 另一组食用标准的不加核苷酸的奶粉。一个月后, 与食用传统配方奶的组相比, 在母乳喂养组和食用添加NT的组, 其高密度脂蛋白的量几乎一样的高, 极低密度脂蛋白几乎同样低。这些发现表明食源NT在肝或肠细胞脂蛋白的合成方

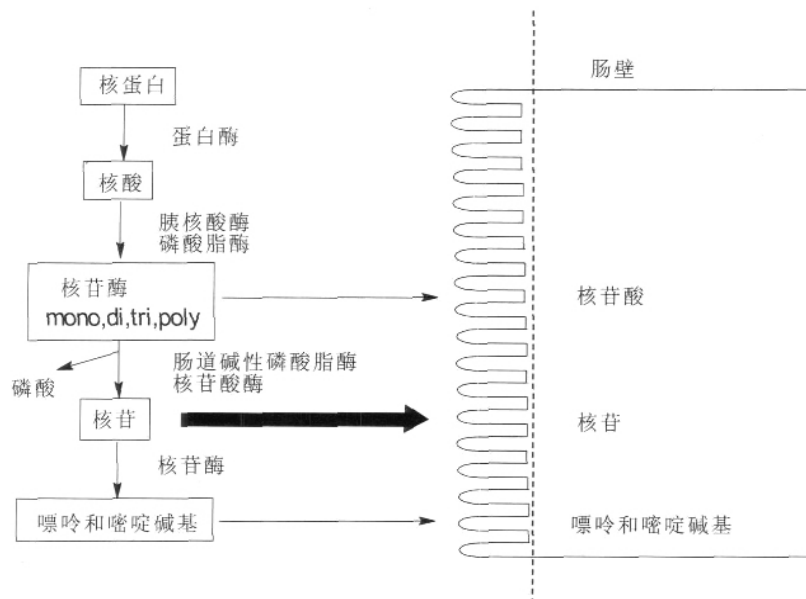


图1 核酸的消化和吸收以及他们的相关产物

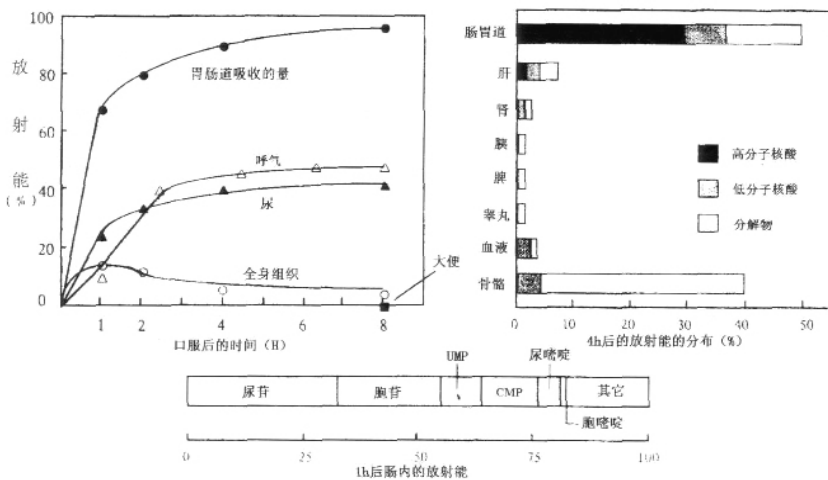


图2 核酸的吸收和利用

都参与了很多代谢反应。^[2-9]

活性中间体: NT是许多反应的活性中间体的载体, 例如UDP-葡萄糖是合成糖元和糖蛋白的中间体, GDP-甘露糖, GDP-海藻糖, UDP-半乳糖, 和CMP-唾液酸是糖蛋白合成的中间体; CDP-胆碱和CDP-乙醇胺参与了磷脂的代谢; S-腺苷甲硫氨酸是甲基供体;

变构效应剂: 胞内浓度的NT调节许多代谢途径中的步骤。

细胞激动剂: 细胞外的NTs可以作为潜在的激动剂, 在cAMP和肌醇-钙途径等信号转导链中触发细胞内信号。证据表明除了研究的很透彻的嘌呤受体还存在嘧啶受体。

面有着重要的作用,并且可以预防早期动脉硬化症的发生^[13]。

4.4 肠道菌群

在母乳喂养的婴儿肠道内,双歧杆菌占主导地位,而食用配方奶粉的婴儿肠道内占主导地位的是革兰氏阴性菌。把五种单磷酸核苷分别加入到基本培养基中,可以看到它们能缓慢地但很明显地促进生长。同时加入5种核苷酸则会更大程度地促进生长^[14]。

对下列三组婴儿的肠胃菌群也进行了临床研究,这三组分别是食用母乳,食用添加了NT的配方奶和食用不加添加剂的婴儿^[15]。

与食用配方奶的婴儿相比,食用母乳的婴儿的排泄物中双歧杆菌的量非常高,而乳杆菌和肠细菌的含量却很低。食用了添加NT的配方奶的婴儿的检测结果显示,但是与食用母乳的婴儿的结果较接近。

4.5 肠道和肝的形态和功能

Uauy 等人^[16]做了一个对照单盲实验,对断乳小鼠喂食两周的NS,观察其对肠道的生长和成熟的影响。在食用了NS的组,小鼠的肠内壁黏膜蛋白,DNA和绒毛的高度明显地高。肠内的麦芽糖酶的活力也很高,说明补充的NS既增加了营养又促进了肠的生长。

在另一个对由实验导致的慢性腹泻的小鼠的恢复中,在小肠内壁,可以发现添加的NT可以增加DNA的浓度和乳糖酶,麦芽糖酶和蔗糖酶的活力^[17]。

这类动物的解剖和电子显微图片显示出了NT的明显功效。辐射致使肠道受伤和肠外营养的实验也说明NT有着很好的功效。在蛋白质营养失调的鼠中,食用的NS和NT的混合物可以抑制内毒素诱导的细菌移位。

食有不加NT的奶粉的断乳小鼠,对其肝的大小,功能,组成及蛋白质合成方面产生不利的影响。肠道外注射NT,NS的混合物可以改善肝损伤和部分肝切除后的肝功能的恢复。

4.6 生长

Gyo rgy^[18]报导了一个对断乳小鼠做的实验,在该实验中,他们发现与不加添加剂的对照组相比,喂食加有NT的低蛋白的小鼠的体重明显增加。加在高蛋白的食物中的NT没有此功能。这也就表明如果营养是很全面的,从头合成的NT就能够满足正常生长的需要。

5 奶粉添加剂

人奶被广泛认为是喂养婴儿的黄金标准,婴儿奶粉也制造得尽可能与人乳相似。在母乳喂养的健康婴儿中,人乳中NTs所扮演的角色还不清楚,婴儿奶粉中添加NT仍然存在争议。但是婴儿期的特点是组织快速生长,造成核酸的合成增加。奶粉中补充外源性NT

或母乳喂养,通过分散从头合成和补救途径的代谢耗费,可优化组织的生长和分化,对于早产婴儿来说,NT的补充奶粉是非常重要的,因为未足月的新生婴儿在许多代谢功能和接受母乳喂养的机会方面是有限的。

鉴于此,日本于1965年正式允许向婴儿奶粉中添加核苷酸,随后,1983年,西班牙,1988年美国也先后允许添加。1991年欧共体食品科学委员会正式发布报告,就添加核苷酸作了进一步说明及剂量限制^[19]。我国卫生部也于2005年正式发布公告,允许在婴儿奶粉中添加核苷酸,添加量为0.2~0.58 g/kg。

参考文献:

- [1] CARLSON S E. Human milk nonprotein nitrogen: occurrence and possible functions[J]. *Adv. Pediatr*, 1985, 32: 43- 70.
- [2] JANAS L M, PICCIANO M F. The nucleotide profile of human milk. *Pediatr. Res*[J]. 1982, 16: 659- 662.
- [3] HARDEN K K , ROBINSON J L. Hypocholesteremia induced by orotic acid: dietary effects and species specificity [J]. *J Nutr*,1984, 114: 411- 421.
- [4] CLIFFORD A J, STORY D L. Levels of purines in foods and their metabolic effects in rats[J]. *J Nutr*,1976, 106: 435- 442.
- [5] QUAN R, UAUY R. Nucleotides and gastrointestinal development[J]. *Sam Pediar Gastr Nutr*,1991, 2: 3- 11.
- [6] SONODA T, TATIBANA M. Metabolic rate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1978, 521: 55- 66.
- [7] GROSS C J, SAVAIANO D A.The effect of nutritional state and allopurinol on nucleotide formation in enterocytes from the guinea pig small intestine[J]. *Biochim. Biophys Acta*,1991,1073: 260- 267.
- [8] JANE D C , W ALLAN W. The role of nucleotides in human nutrition[J]. *Nutritional Biochemistry*,1995,6: 58- 72.
- [9] KULKARNI A D, FANSLAW W C, RUDOLPH F B,et al.Effect of dietary nucleotides in response to bacterial infections[J]. *JPEN*,1986,10: 169.
- [10] FANSLAW W C , KULKARNI A.D , VAN BUREN C T,et al. Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis[J]. *JPEN*,1988,12:49.
- [11] RUDOLPH F B, KULKARNI A D, SCHANDLE V B, et al. Involvement of dietary nucleotides in T lymphocyte function. *Adv. Exp [J]. Med. Bio*,1984,165:175.
- [12] Carver JD, Pimental B, Cox W I, et al.Dietary nucleotide effects upon immune function in infants[J].*Pediatrics*1991,88:359.
- [13] SA NCHEZ- POZO A, PITA M L, MARTINEZ A, et al. Effects of dietary nucleotides upon lipoprotein pattern of newborn infants[J]. *Nutr Res*1986,6: 763
- [14] UAUY R. Dietary nucleotides and requirements in early life[M].In: Lebenthal E, ed. *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd., 1989:265.

(下转第43页)

- dobacterium Adolescentis M101- 4[J]. Biosci Biotech Biochem, 1997, 61: 312- 316.
- [21] KITAZAWA H, ISHII Y, UEMURA, J et al. Augmentation of Macrophage Functions by an Extracellular Phosphopolysaccharide from *Lactobacillus delbrueckii* sp. *Bulgaricus* [J]. Food Microbiol, 2000, 17: 109- 118.
- [22] 顾瑞霞. 乳酸菌胞外多糖生物合成及生理功能特性的研究 [M]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2000: 77- 85.
- [23] ODA M, HASEGAWA I, Anti- Tumor Polysaccharides from *Lactobacillus* sp [J]. Agri. Biol Chem, 1983(47): 1 623- 1 625.
- [24] KITAZAWA H, TOBA T, ITOH T, et al. Antitumor Activity of Slime- Forming Encapsulated *Lactococcus Lactis* Sp. *Cremoris* Isolated from Scandinavian Ropy Soru Milk, viili [J]. Animal Sci Technol, 1991, 62: 277- 283.
- [25] KITAZAWA H, YAMAGACHI T, ITOH T. B- Cell Mitogenic activity of Slime Products Produced from Slime- Forming Encapsulated *Lactococcus lactis* Subsp. *Cremoris* [J]. J Dairy Science, 1992, 75 : 2946- 2951.
- [26] NAKAJIMA H, TOBA T, KAIZU H, et al. Enhancement of Antigen-specific Antibody Production by Extracellular Slime Products from Slime- Forming *Lactococcus Lactis* Subsp. *Cremoris* SBT0495 in Mice [J]. Int J Food Microbiol, 1995, 25: 153- 158.
- [27] 张筠, 刘宁, 孟祥晨. 乳酸菌胞外多糖的生物学活性 [J]. 国外医学卫生学分册, 2004, 31(4): 227- 230.
- [28] 陈晓红. 乳酸菌胞外多糖的生物合成及其组成和体外抑瘤活性研究 [M]. 南京: 南京农业大学, 2003: 19.
- [29] COMMANE D, HUGHES R, SHORTT C, et al. The Potential Mechanisms Involved in the Anti- Carcinogenic Action of Probiotics [J]. Mutation Research, 2005, 591: 276- 289.
- [30] VESELY R, DE SIMONE C, NEGRI R, et al. Enhancement of Immune Response of Murine Peyer's Patches by a Diet Supplemented with Yogurt [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1987, 9 (1): 87- 100.
- [31] SACHS L, LOTEM J. Control of Programmed Cell Death in Normal and Leukemic Cells: New Implications for Therapy [J]. Blood, 1993, 82: 15.
- [32] GOMEZ E, MELGAR M, PEREZ S, et al. Extracellular Products from *B. adolescentis* as Immunomodifiers in the Lymphoproliferative Responses of Mouse Splenocytes [J]. FEMS Microbiology Letters, 1988, 56: 47- 52.
- [33] KURMANN J A. North European Dairy J. 1983; 49 (3): 65.
- [34] CHRISTENSEN H R, FROKIAER H, PESTKA J J. *Lactobacilli* Differentially Modulate Expression of Cytokines and Maturation Surface Markers in Murine Dendritic Cells [J]. Immunol, 2002, 168(1): 171- 178.
- [35] 王立生. 双歧杆菌抗肿瘤机制的研究概况 [J]. 国外医学临床生物化学与检验分册, 1998; 19: 40- 42.
- [36] HOSONO A, KASHINA T, KADA T. Antimutagenic Properties of Lactic Acid- Cultured Milk on Chemical and Fecal Mutagens [J]. J Dairy Sci, 1986, 69(9): 2 237- 2 242.
- [37] WICK RG, HOFFBRAND AV. Biochemical and Genetic Control of Apoptosis: Relevance to Normal Hematopoiesis and Hematological Malignancies [J]. Blood, 1999, 93(11): 3 587- 3 600.
- [38] THOMBERRY N A, LAZEBINK Y. Caspases: Enemies within [J]. Science, 1998, 281(5381): 1 312- 1 316.
- [39] 王立生, 朱惠明, 潘令嘉, 等. 双歧杆菌对实验性大肠癌凋亡促进基因表达的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2001, 13(4): 206- 207.
- [40] 王立生, 潘令嘉, 陈宏, 等. 双歧杆菌对实验性大肠癌 bc1- 2 及 bax 基因表达的影响 [J]. 中国癌症杂志, 1998, 8(3): 253- 256.
- [41] 张星星, 杨大雷, 李兴玉, 等. 梁金菇多糖诱导白血病细胞株 HL- 60 凋亡的研究 [J]. 广东医学院学报, 2001, 19(5): 327- 328.
- [42] 刘长喜, 高凡, 孙明, 等. 复合真菌多糖诱导肝癌 Bel- 7402 细胞凋亡的研究 [J]. 卫生研究, 2001, 30(1): 40- 43.
- [43] 宋高臣, 郭新民, 郭丽新, 等. 桦菌芝多糖的抗肿瘤作用及其免疫学机制的实验研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2005, 26(1): 13- 15.
- [44] 吴振, 吴立军, 田代真一, 等. 紫草素诱导 A375- S2 细胞凋亡的分子机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2005, 1(2): 202- 205.
- [45] 袁淑兰, 王艳萍, 李良平, 等. 叶酸诱导肝癌细胞凋亡及其分子机制的研究 [J]. 四川大学学报, 2000, 37: 259- 263.
- [46] 王跃, 邓一平. 双歧杆菌脂磷壁酸对 HL- 60 细胞端粒酶活性的影响 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2000, 20(4): 316- 318.

(上接第38页)

- [15] GIL A, CORRAL E, MARTINEZ A, et al. Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of faeces of at term newborn infants [J]. J Clin Nutr Gastroenterol, 1986, 1: 34.
- [16] UAUY R, STRINGEL G, THOMAS R, et al. Effect of dietary nucleotides on growth and maturation of the developing gut in the rat [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1990, 10: 497.
- [17] NUN'EZ M C, AYUDARTE M V, MORALES D, et al. Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea [J]. J. PEN, 1990, 14: 598.
- [18] GYO RGY P. Biochemical aspects of human milk [J]. Am J Clin Nutr, 1971, 24: 970.
- [19] Commission of the European Communities, Food - - Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for food [M]. 28th series, 1991.