

邱月, 鲁杏茹, 沈玉, 等. A2 β -酪蛋白的功能性及其在乳制品中应用的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(11): 427–433. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022060235

QIU Yue, LU Xingru, SHEN Yu, et al. The Function of A2 β -casein and Its Application Progress in Dairy Products[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(11): 427–433. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022060235

· 专题综述 ·

A2 β -酪蛋白的功能性及其在乳制品中应用的研究进展

邱月, 鲁杏茹, 沈玉, 郭金凤, 郑亚平, 杨鑫焱, 姜毓君, 满朝新*
(东北农业大学食品学院/乳品科学教育部重点实验室, 黑龙江哈尔滨 150030)

摘要:牛奶中富含多种营养成分, 包括蛋白质、脂质、碳水化合物等, 每 100 g 牛奶中就含有 3 g 蛋白质, 其中主要包括乳清蛋白和酪蛋白。 β -酪蛋白占牛奶蛋白总量的 24%~28%, 其主要包括两种基因型: A1 型与 A2 型。A1 β -酪蛋白经消化后产生的 β -酪啡肽-7 会导致人体消化功能紊乱、心血管疾病等不良反应。A2 β -酪蛋白则产生较少甚至并不产生 β -酪啡肽-7, 在胃肠道消化、提高抗氧化功能、降低胆固醇浓度等方面具有益生作用。本文综述了 β -酪蛋白基因型在人体内消化后所产生的影响, 并阐述了 A2 β -酪蛋白的益生功能, 讨论其对人体健康的作用。并从 β -酪蛋白基因型在乳制品中的应用入手, 阐述 A2 β -酪蛋白乳制品的研究进展, 为今后乳制品中 A2 β -酪蛋白的功能研究提供指导意义。

关键词:基因突变, A2 β -酪蛋白, 功能特性, A2 乳制品应用

中图分类号: TS252.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)11-0427-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022060235



本文网刊:

The Function of A2 β -casein and Its Application Progress in Dairy Products

QIU Yue, LU Xingru, SHEN Yu, GUO Jinfeng, ZHENG Yaping,
YANG Xinyan, JIANG Yujun, MAN Chaoxin*

(Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, College of Food Science,
Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Milk is rich in many nutrients, including protein, lipids, carbohydrates, etc. Every 100 g of milk contains 3 g of protein, including mainly whey protein and casein. β -casein accounts for 24%~28% of total milk protein, and it mainly consists of two genotypes: A1 and A2. A1 β -casein produces β -casein-7 after digestion, which can cause digestive disorders, cardiovascular diseases, and other adverse effects in humans. A2 β -casein produces less or no β -casein-7 and has beneficial effects in gastrointestinal digestion, improving antioxidant function and lowering cholesterol concentration. This paper reviews the effects of β -casein genotypes after digestion in humans and discusses the probiotic functions of A2 β -casein and its effects on human health. Moreover, the research progress of A2 β -casein dairy products is described from the application of β -casein genotypes in dairy products to provide guidance for future research on the function of A2 β -casein in dairy products.

Key words: gene mutation; A2 β -casein; functional properties; application of A2 dairy products

牛乳是天然的完美食物, 含有高质量的蛋白质、碳水化合物和微量营养素等供人体消化吸收的重要

营养物质。95% 以上的牛乳蛋白由酪蛋白和乳清蛋白组成, 且酪蛋白含量占牛乳蛋白总含量的 80%^[1]。

收稿日期: 2022-06-27

基金项目: 黑龙江省“百千万”工程科技重大专项 (2021ZX12B01)。

作者简介: 邱月 (2000-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品科学, E-mail: 2388965110@qq.com。

* 通信作者: 满朝新 (1978-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 乳品科学技术, E-mail: mcxwh2006@qq.com。

由于空间结构和氨基酸的差异使得酪蛋白存在多种变体,主要包括 40% α_{s1} -酪蛋白、10% α_{s2} -酪蛋白 36% β -酪蛋白、14% κ -酪蛋白等。而 β -酪蛋白作为第二丰富的蛋白质,具有良好的营养吸收特性。牛 β -酪蛋白不同的基因突变产生 A1、A2、A3、B、C、D、E、F、G、H 和 I 等多种遗传变体,其中 A1 与 A2 型是主要的两种^[1]。由于单核苷酸的差异,A1 型是由 A2 原始型氨基酸链 67 位氨基酸脯氨酸(CCT)变为组氨酸(CAT)形成,两种 β -酪蛋白变体的结构示意图及酶解位点如图 1 所示。在这种取代下,A1 型和 A2 型 β -酪蛋白在人体肠道内酶解产生具有不同生理功能的肽段。与 A2 型 β -酪蛋白相比,A1 型 β -酪蛋白消化会释放 β -酪啡肽 7(β -casomorphin-7, BCM-7),这种物质是影响人类健康的不良因素。因此仅含有 A2 型 β -酪蛋白的乳制品在市场上日益受到消费者的青睐。在此背景下,针对乳制品中 A2 β -酪蛋白的功能特性以及潜在的益生特性进行分类并阐述,以期望为 A2 乳制品的市场推广提供科学依据与理论参考。

1 β -酪蛋白基因类型及奶牛选育

1.1 β -酪蛋白基因类型

β -酪蛋白(β -casein, β -CN)由 226 个氨基酸残基组成,分子量在 25.38 kDa 左右。根据其分子结构相应位置氨基酸的差异, β -酪蛋白具有多种亚型结构,如表 1 所示^[3]。其中,A2 型是原始型,其 67 位氨基酸上的胞嘧啶突变成鸟嘌呤后出现 A1 型。研究表明,A1 与 A2 基因在牛群中最为常见,B 等位基因其次,发生频率为 0.01~0.10,而其他变异基因的发生频率更低,只在个别品种的牛群中发现^[4]。而 β -CN 的基因多态性使得所制牛乳、酸奶在理化性质方面,以及婴儿配方奶粉在营养功能等方面表现出差异。因此,为提高牛群中 A2 基因的比例,我们需要从源头开始控制,进行 A2 奶牛的选育工作。

1.2 A2 纯合基因奶牛的选育

近年来国内乳品企业如三元乳业、君乐宝乳业等公司生产出的 A2 牛奶都来自于纯合 A2 β -CN 基因型奶牛,其牧场选择何种种群和地区的 A2 纯合基

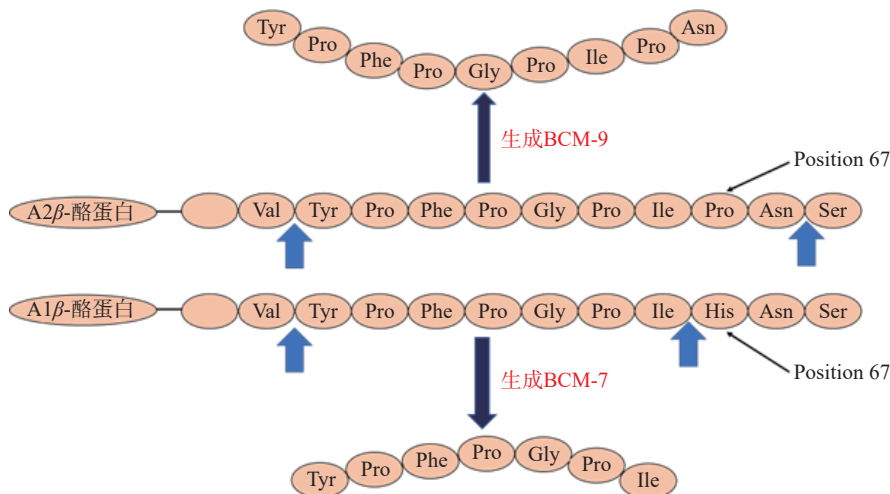


图 1 A1 β -酪蛋白与 A2 β -酪蛋白结构示意图及酶解位点^[2]

Fig.1 Structural diagram of A1 β -casein and A2 β -casein and their enzymolysis sites^[2]

注: ↑表示酶解位点。

表 1 β -酪蛋白主要的亚型
Table 1 Major subtypes of β -casein

β -CN变型体	氨基酸及其位置													
	18	25	35	36	37	67	72	88	93	106	122	137/138	152	*
A1						His								
A2	SerP	Arg	SerP	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Met	His	Ser	Leu/Pro	Pro	Gln
A3										Gln				
B						His					Arg			
C			Ser		Lys	His								
D	Lys													
E				Lys										
F						His								Leu
G						His						Leu		
H		Cys						Ile						
I									Leu					

注: *表示A2型 β -酪蛋白肽链上114~169位的Gln。

因奶牛以及提高 A2 基因在牛群中的比例是 A2 牛奶生产的重要因素。同时,奶牛选育是高质量牛奶生产的关键。A2 牛奶若想进一步满足中国人的市场需求,提高原料乳本身质量,那么提高 A2 等位基因在牛群中的频率就是重中之重。通过提高中国荷斯坦奶牛 A2 基因频率来改善牛奶的整体质量,降低对外品种的依赖度,从而增加生产效益。

2 A2 β -酪蛋白与人体健康

基于 β -酪蛋白基因变异,相关研究主要集中在牛乳占比较大的 A1/A2 β -CN 这两种分型。包括 β -酪蛋白亚型如何影响人体健康,特别是 BCM-7 与人体胃肠道消化、心血管健康、抗氧化作用以及儿童心理健康之间的潜在关系研究。

2.1 A2 β -酪蛋白与胃肠道消化

在摄入牛奶或奶制品后,A1 β -CN 经肠道内的消化酶消化后,释放生物活性阿片肽 BCM-7。相反,在正常肠道条件下,A2 β -CN 在人体内释放的 BCM-7 相比于 A1 β -CN 要少得多,或者可能是少量的。研究表明,在 A1/A1 奶牛生产出的牛乳中 BCM-7 含量显著高于 A2/A2 奶牛^[5]。研究表明, β -酪啡肽,包括 BCM-7,作为 μ -型阿片受体兴奋剂^[6-7],可能通过 μ -型阿片受体直接影响胃肠道生理,并在身体其他部位产生影响,如心血管、神经和内分泌系统。而 BCM-7 被认为是影响人类健康的危险因素。它会影 响神经、内分泌和免疫系统中的许多阿片类受体,增加人体患结肠炎^[8]、I 型糖尿病、自闭症、精神分裂症、消化功能紊乱等疾病的机率^[9],并且还会促进动脉斑块的形成^[8],从而导致心血管疾病。另外,在婴儿配方奶粉中使用 A2 β -CN 可显著减少 BCM-7 的生成,能够有利于学龄前儿童增强认知能力^[10]。

众所周知,乳糖不耐症是许多易感个体所经历的临床综合征。其产生的原因是成年后因体内乳糖酶活性的遗传降低而无法消化乳糖,由于渗透作用,肠内未消化的乳糖会导致过多的水分排泄到肠腔中,扩张的肠腔刺激肠道蠕动并促进肠腔内容物的运动性增加^[11-12]。这些生理效应导致了与乳糖不耐受相关的常见不良反应,如腹胀感、腹泻和腹部绞痛。同时对于部分人群来说,饮用牛奶产生腹痛腹泻的症状是由于乳中含有的 A1 β -CN 所引起的炎症反应。这种炎症也会导致与乳糖不耐症相同的生理反应。并且,乳糖不耐受症状与 BCM-7 诱导肠道中辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)通路介导的过度炎症反应之间存在重叠^[13]。由一项对 40 名中国成年人实施的随机、交叉、双盲的实验结果表明,若乳糖不耐症患者食用仅含有 A2 β -CN 牛奶可显著减轻急性胃肠道症状,而一些正常个体食用常规牛奶会减弱乳糖酶的活性,导致急性胃肠道症状显著增加^[9]。另一项研究扩大了被研究者的范围,研究人员观察到在 600 位受试者中,与添加 A1 β -酪蛋白的牛奶相比,添加 A2 β -酪蛋白的牛奶的视觉模拟比例尺(visual

analog scale, VAS)评分持续较低,这种差异在饮用 A1 或 A2 牛奶 12 h 后仍然明显。为了阐明乳糖和 β -酪蛋白变体之间的关系,受试者被分为乳糖吸收者和乳糖吸收不良者,观察到在两组中,摄入 A2 β -酪蛋白与显著降低的胃肠道不适评分相关^[14-15]。

此外,对 A1 β -CN 在胃肠道内消化过程 Wistar 大鼠的研究中发现^[16],A1 β -CN 的摄入会直接或间接地破坏肠道菌群的稳态进而增加胃肠道转运时间,如果肠道上皮屏障的完整性受到损害,BCM-7 对人体产生的胃肠道不良效应可能会增加。这些结果均表明 A1 β -酪蛋白会影响消化过程并有可能导致不良结果,因此 A2 牛奶将是大众的最优选择。

除了研究胃肠道刺激之外,乳制品中的 β -CN 与慢性功能性便秘可能也有关系^[17]。调查结果显示慢性功能便秘与乳制品销量有直接关系。虽然无法确定与乳制品中的 A1 β -CN 或 A2 β -CN 有直接的关系。但将牛奶换成豆奶让受试者喝下,情况却能得到很好地改善,因此 A1/A2 型牛奶二者共有的成分可能导致儿童罹患慢性功能性便秘,但仍需要大量受试者进行试验。

2.2 A2 β -酪蛋白与心血管健康

一项流行病学研究评估了 1980 年、1985 年、1990 年和 1995 年 20 个国家的人均 A1 β -CN 消费量与缺血性心脏病的相关性,结果表明,摄入 A1 β -酪蛋白与缺血性心脏病事件之间存在显著相关性($r=0.60$, $P=0.005$)^[18]。此外,相关研究表明,与喂食含有 A1 β -CN 的饲料相比,食用 A2 β -CN 饲料的家兔血清胆固醇浓度更低,主动脉内膜增厚更少。而血清胆固醇浓度与主动脉内膜增厚均为动脉粥样硬化形成的原因^[19-20]。这些成因均与 A1 β -CN 消化形成的 BCM-7 有关。BCM-7 被认为是低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein, LDL)的氧化剂,LDL 的氧化能够增加循环血清的脂质浓度,是动脉斑块形成的重要因素^[8]。但一项调查 β -CNA1/A2 心脏保护作用措施的双盲交叉人体研究显示这些异常在人体中表现并不明显^[21],原因可能包括人体混合遗传背景的复杂性。 β -酪蛋白在心血管疾病易感性中的作用有待进一步研究。

2.3 A2 β -酪蛋白的抗氧化作用

一项对中国儿童进行的实验表明,仅饮用含有 A2 β -CN 的牛奶可增加血液中还原性谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的浓度,而 GSH 有利于脂肪、脂溶性维生素的消化及吸收^[22]。提高体内 GSH 浓度的潜在生理益处是提高血浆抗氧化能力并允许有氧代谢继续进行,而不会因体内活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的积累对机体造成损害,进而保持体内稳态氧化还原平衡。但血浆中 GSH 浓度降低与一系列疾病有关,包括神经退行性疾病、心血管疾病、肺疾病、免疫疾病和炎症疾病以及囊性纤维化^[23-24]。因此,提高 GSH 浓度可能对此类疾病患者

有益。而且由于 GSH 在解毒过程中也起着重要作用, GSH 会对在一系列环境暴露下的人提供保护。

然而, 实验证明 BCM-7 会影响谷胱甘肽的前体半胱氨酸的合成^[23,25]。且在一项对食用不同亚型 β -CN 的牛奶对谷胱甘肽浓度产生影响的临床试验中得到的结果表明^[26], 从牛奶中消除 A1 β -CN 可能会使 GSH 的浓度更高, 或使 GSH 产生的潜力最大化, 从而赋予血浆更大的抗氧化能力。同时, 当参与者饮用仅含 A2 β -CN 的牛奶时, 体内 GSH 浓度的增加幅度更大。

2.4 A2 β -酪蛋白与儿童精神健康

自闭症与精神分裂症的儿童会出现语言与交流障碍, 出现重复动作或重复言语, 有自我伤害或攻击别人的情况发生。近些年对患儿进行研究发现, 他们广泛存在肠道问题。自闭症儿童血浆中存在低浓度的半胱氨酸和谷胱甘肽, 而低浓度的谷胱甘肽又与炎症反应息息相关。在自闭症儿童肠道内的促炎细胞, 如十二指肠和结肠黏膜中的 CD3+淋巴细胞, 明显多于对照组($P<0.03$)。此外, 食用无酪蛋白饮食的自闭症患者结肠黏膜的 CD3+细胞、TNF α +细胞显著减少($P<0.05$)^[27]。因此, BCM-7 限制半胱氨酸的吸收可能对孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)儿童更为重要。因为与一般人群相比, ASD 儿童的半胱氨酸和谷胱甘肽浓度较低, 有发生胃肠道炎症反应的风险。

然而, 一些研究已经证明较高的 BCM 浓度与行为和精神疾病(如 ASD、精神分裂症和产后抑郁症)之间存在显著关联^[28-31]。一项研究使用了一种新的高灵敏度 ELISA 方法来检测自闭症儿童尿液中 BCM-7 的浓度。研究发现自闭症儿童尿液中 BCM-7 的浓度明显高于健康儿童, 除了上述观察到的较高的 BCM 浓度外, ASD 儿童体内能够分解 BCM-7 的二肽基肽酶 IV 活性也被发现升高; 而二肽基肽酶 IV 活性与酶的量无关^[32]。针对 ASD 儿童的治疗方案中其中有一项为禁食含有谷蛋白与酪蛋白的食物。通过对 70 名 1~8 岁的儿童自闭症和精神分裂症(漏肠综合征)患者的跟踪研究表明, 患者的尿液中可以检测出大量的 BCM-7, 经无谷蛋白和无酪蛋白的饮食后, 其尿液中的 BCM-7 含量明显降低, 81% 患者的精神障碍症状得到显著改善^[26]。但回避酪蛋白饮食又会对患儿营养素的吸收产生影响, 并有可能加重患儿的病情^[33]。因此 A2 牛奶的出现为患儿提供了一种新的饮食方式。

3 A2 乳制品的应用及研究进展

目前, A2 牛奶的各项研究结果表明其在对人体的健康益处方面具有巨大潜力, A2 β -酪蛋白在不同乳制品中的应用也大不相同。随着乳品企业对 A2 乳制品认识的日益加深, 市场上出现许多不同类型的 A2 乳制品。从新鲜 A2 牛乳到 A2 罐装奶粉, 每一次进步都是乳品行业相关工作人员的更高探

索。不仅如此, 有机 A2 乳制品也会从源头上保证消费者的饮食安全。

3.1 A2 β -酪蛋白在乳制品中的应用

3.1.1 A2 β -酪蛋白在液态乳中的应用 β -CN 基因多态性对乳的凝乳性能、乳蛋白质和脂肪均产生影响。 β -CN 的 A2 变体在乳状液的形成中效率更高, 适合做酸奶, 但乳状液的稳定性低于 A1 和 B 变体^[34]。与 A1 β -CN 相比, A2 β -CN 与高含量蛋白质有关^[35], 蛋白质中的多肽有降低血压的作用, 可以预防 II 型糖尿病的发生^[36]。而 A1 变体与乳脂肪的含量密切相关, 具有 A1 变体的牛群生产出的牛乳具有较高含量的乳脂肪^[34]。进而使其牛乳中脂肪球粒径越大, 体系越不稳定, 色泽偏黄^[37]。因此, 相较于市面上的 A1/A2 型常规牛奶来说, A2/A2 型牛奶对人体健康更为有利。此外, 羊奶中的 A2 β -CN 具有良好的消化特性与低致敏性, 可以作为一个功能性食品原料来补充老年人体内所需营养以及制作婴幼儿食品^[38]。

3.1.2 A2 β -酪蛋白在酸奶中的应用 酸奶是一个富含蛋白质的复杂体系, β -CN 基因多态性会导致酸奶的产品性质发生改变。徐小爽等^[39]对含 A1 β -CN 与 A2 β -CN 酸奶的产品性质进行了比较。结果表明, A1 β -CN 酸奶的蛋白质聚集程度, 酪蛋白分子间各个键的结合能力、蛋白质网络(即凝胶形成)较 A2 β -CN 酸奶更好一些。同时酸奶的硬度是其凝胶结构的特征, 通过比较二者酸奶的硬度表明 A1 β -CN 酸奶硬度更大, 更为粘稠。但是, 弱凝胶可以增强酸奶的消化。在人胃的酸性条件下, 较弱和多孔的凝胶更容易被消化酶分解^[34]。因此, 在健康和营养的方面, A2 β -CN 酸奶所具有的易消化特性对人体健康更为有利。

3.1.3 A2 β -酪蛋白在婴儿配方奶粉中的应用 母乳是婴儿最佳的营养来源, 酪蛋白是母乳中主要蛋白质之一。 β -CN 蛋白消化程度会影响释放出的功能多肽^[35]。另外根据 β -CN 的基因多态性, 对水牛乳中的 β -CN 进行了模拟体外消化实验研究^[40], 结果表明 A 等位基因有利于 β -CN 在肠道内的消化。并且牛乳中 β -CN 在水解过程中肽链被打开形成肽段, 某些肽段在人体内具有生物活性并且形成某些功能特性, 比如: 降压特性、抗氧化特性、免疫特性等^[35], 这些肽段在研究中被证实与母乳中 β -CN 产生的活性肽有一定的位置及结构同源性, 这对于婴儿配方奶粉的制作有很大的参考价值。在人母乳中发现的 β -酪蛋白的脯氨酸位于 67 位, 因此它相当于 A2 亚型。这种分子变异抑制了 β -酪啡肽 7(BCM-7)的酶释放, 从而阻止了不良的胃肠道效应, 如腹泻、腹胀和粪便稠度变化^[41]。

婴儿配方奶粉中的蛋白质主要在婴儿的肠道内被酶解进而消化吸收, 在对婴儿的肠道吸收进行研究时发现婴儿的肠道吸收蛋白质酶解产生的大分子肽段, 例如 A1 β -CN 产生的 BCM-7。而 BCM-7 是婴

儿慢性便秘和肛瘘发生的主要原因^[42],它对婴幼儿的消化过程产生不利影响,如延缓胃肠转运、改变黏液分泌和促使肛瘘的产生。除此之外,BCM-7 与婴儿猝死综合征有关。据报道,与同年龄段健康婴儿相比,具有严重呼吸障碍的婴儿体内血清 BCM-7 浓度较高^[42]。这些症状都与乳制品中含有 A1 β -CN 有关,而牛乳中的 A2 β -CN 却与母乳中的 β -酪蛋白相似,在婴幼儿体内只会产生少量或不产生 BCM-7。Miguel 等^[10]选育 A2 纯和型泽西奶牛生产适合健康足月婴儿营养的婴儿配方奶粉,结果显示只含有 A2 β -CN 的婴配粉在婴儿消化吸收后产生的 BCM-7 含量最低。因此,对于母乳不足或无法进行母乳喂养的婴儿来说,在婴儿配方奶粉中使用 A2 β -CN 能够促进婴儿的健康,有助于降低多种不良反应或作用的风险^[10,43-44]。

3.2 A2 型乳制品市场情况

由于越来越多的乳品企业注意到 A2 β -酪蛋白对人体健康的潜在有益影响,A2 型乳制品在消费者市场拥有巨大的前景及开发潜力。新西兰 A2 公司首先将 A2 型乳制品带到消费者视野中,让消费者了解什么是 A2 型乳制品。近些年来,由于产品市场的开拓,国内外乳品企业例如飞鹤、三元、新希望、纽仕兰等纷纷拓展自己的 A2 乳制品生产线,打造属于自己的 A2 产业。在调制奶粉方面,惠氏、达能和美赞臣先后在中国大陆市场发布了自己的首款 A2 奶粉;与此同时,国产奶粉也加速在 A2 奶粉市场的布局,君乐宝、飞鹤以及完达山先后上市了自己的 A2 奶粉^[45]。在液态奶品类上,A2 公司、澳牧、纽仕兰、三元、蒙牛、新希望等国内外品牌纷纷推出 A2 型 β -酪蛋白鲜牛奶^[46]。虽然 A2 型乳制品的品类不断增加,但消费者是否愿意为此类产品买单依然很重要。在一项对意大利消费者人群是否愿意接受 A2 牛奶带来的产品溢价的研究中发现,A2 牛奶被消费者当作是一种功能性食品,消费者愿意为功能性食品产生的溢价进行买单^[47]。因此,国内 A2 乳制品市场前景远大,但其对公司生产能力、公司产品质量以及市场竞争力上都是不小的挑战。

有机乳制品是传统乳制品的一次飞跃,因养殖场对奶牛更精细化的饲养方式以及乳品企业对乳制品更严格的生产方式,使有机牛奶能够提供给消费者更健康、更绿色、更富含营养的选择。在生物活性蛋白及维生素方面,有机牧场生产出的牛奶是抗氧化化合物即 β -乳球蛋白、乳铁蛋白、维生素 E 和 β -胡萝卜素的宝贵来源。此外,它还具有高含量的抗菌蛋白(乳铁蛋白和溶菌酶)^[48-49]。而 A2 与有机的双结合实现产品从奶源、品质到卖点的差异化创新升级。爱尼可公司首次在 2021 年推出 A2 有机奶粉,让消费者了解到安全易吸收的 A2 有机产品^[50]。现如今人们对食品有多样化的需求,而 A2 有机奶粉的出现无论从 A2 领域还是有机领域都是一次大胆的尝试。

4 总结与展望

通过研究 β -CN 的基因多态性对其功能特性的影响,发现对于不同类型的乳制品, β -CN 的不同基因型对牛乳中的蛋白质、乳脂肪等乳成分具有不同的影响。不同基因型的 β -CN 导致酸奶的产品特性发生改变,其中含 A2 β -CN 酸奶更有利于人体的消化吸收;不同基因型的 β -CN 对婴儿的成长发育具有不同的功能特性,A1 β -CN 在婴儿胃肠道中会产生 BCM-7,是导致婴儿慢性便秘和肛瘘的潜在原因。而 A2 β -CN 与母乳中的 β -CN 结构相似,对婴儿的健康具有更大的益处。通过对 β -CN 的两种主要基因型 A1 型与 A2 型对人体益生功能性进行比较发现,虽然 A1 β -CN 会对人体健康各个方面产生影响,包括胃肠道疾病、心血管疾病、精神类疾病等,但同时动物及人体试验结果仍旧没有给出实质性的证据,因此 A1 型牛乳是否致病仍存在争议,但已证实 A2 β -CN 在消化过程中会产生 BCM-9,会降低 BCM-7 产生的不良影响,还可以提高人体内 GSH 的浓度以减弱人体内的炎症反应。现代 A2 乳制品市场竞争越来越激烈,产品类型越来越多样化。若想高质量高产量生产 A2 牛奶,我们就需要对 A2 基因型牛群进行选育,运用纯合精液授精等方法提高中国荷斯坦奶牛 A2 等位基因的频率,增加 A2 牛奶在中国市场的份额。

随着对牛奶中的功能性成分的研究日益加深,我们现在能够通过技术快速区分 β -CN 的基因型,如使用聚丙烯酰胺凝胶电泳法技术对生牛奶进行现场表型分析,以区分 β -CN 变体。虽然目前针对牛奶中的 β -CN 以及两种主要基因型 A1/A2 型的功能特性进行了大量研究,但是仍然无法确认 A1 型对心血管系统的具体影响。同时 A1 牛奶对免疫功能低下者和高危人群的健康影响也值得进一步研究,包括婴儿和老年人。虽然 A2 牛奶在市场中被越来越多的消费者所认同,但需要准确了解其在细胞水平上的作用,并有必要进行进一步的长期研究,以密切监测其对不同国家、年龄和种族的人体器官系统的影响。同时需要更好地研究 A2 β -CN 在人体胃肠道系统、抗氧化作用、神经系统上的作用机制,发掘其未知潜能。

参考文献

- [1] 周鹏,张玉梅,刘彪,等. 乳类食物中 β -酪蛋白的结构及营养功能[J]. 中国食物与营养, 2020, 26(4): 52-56. [ZHOU Peng, ZHANG Yumei, LIU Biao, et al. β -casein of milk: Structure and nutritional function[J]. Food and Nutrition in China, 2020, 26(4): 52-56.]
- [2] 黄萌,李红宇,刘文,等. 奶牛 A1/A2- β -酪蛋白等位基因型检测方法研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2022(5): 34-42. [HUANG Meng, LI Hongyu, LIU Wen, et al. Study on detection method of A1/A2- β -casein allele in dairy cows[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2022(5): 34-42.]
- [3] 高彩雯,罗龙龙,任卫合,等. 牛乳中 A2 β -酪蛋白功效特点及

- 其检测方法研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2022(3): 19-24. [GAO Caiwen, LUO Longlong, REN Weihe, et al. Research progress on efficacy characteristics and detection methods of A2 β -casein in milk[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2022(3): 19-24.]
- [4] 赵烜影, 刘振民, 雍靖怡, 等. 牛乳酪蛋白基因多态性研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2021, 44(1): 44-50. [ZHAO Xuanying, LIU Zhenmin, YONG Jingyi, et al. Progress in the study of bovine milk casein gene polymorphism[J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2021, 44(1): 44-50.]
- [5] 陈龙, 付王艳, 方琼燕, 等. 牛乳中 β -酪蛋白基因分型及 β -酪啡肽-7的研究进展[J]. 中国乳品工业, 2019, 47(8): 29-34. [CHEN Long, FU Wangyan, FANG Qiongyan, et al. Recent advances of β -casein genotyping in bovine milk and potential impact of β -casomorphin-7 on human health[J]. China Dairy Industry, 2019, 47(8): 29-34.]
- [6] KAY S S, DELGADO S, MITTAL J, et al. Beneficial effects of milk having A2 β -Casein protein: Myth or reality?[J]. Journal of Nutrition, 2021, 151(8): 1061-1072.
- [7] GIRIBALDI M, LAMBERTI C, CIRRINCIONE S, et al. A2 milk and BCM-7 peptide as emerging parameters of milk quality[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 27(9): 842375.
- [8] SODHI M, MUKESH M, KATARIA R S, et al. Milk proteins and human health: A1/A2 milk hypothesis[J]. Indian Journal of Endocrinology & Metabolism, 2012, 16(5): 856-856.
- [9] HE M, SUN J, JIANG Z Q, et al. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: A multicentre, randomised controlled study[J]. Nutrition Journal, 2017, 16(1): 72.
- [10] MIGUEL D V, CARLOS G U, LAURA V G, et al. Production of cow's milk free from Beta-Casein A1 and its application in the manufacturing of specialized foods for early infant nutrition[J]. Foods, 2017, 6(7): 50.
- [11] LABRIE V, BUSKE O J, OH E, et al. Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2016.
- [12] SZILAGYI A, ISHAYEK N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options[J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1994.
- [13] HANNELORE D, MARGRET V, GERTRUD R. Effect of casein and β -casomorphins on gastrointestinal motility in rats[J]. Journal of Nutrition, 1990(3): 252-257.
- [14] SU N, JIAN Q, XU H, et al. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk[J]. Nutrition Journal, 2016, 15(1): 35.
- [15] DANILOSKI D, CUNHA N, MCCARTHY N A, et al. Health-related outcomes of genetic polymorphism of bovine β -casein variants: A systematic review of randomised controlled trials[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 111(6).
- [16] BARNETT M, MCNABB W C, ROY N C, et al. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β -casein in Wistar rats[J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2014, 65(6): 720-727.
- [17] CROWLEY E, WILLIAMS L, ROBERTS T, et al. Does milk cause constipation? A crossover dietary trial[J]. Nutrients, 2013, 5(1): 253-266.
- [18] LAUGENSEN M, ELLIOTT R. Ischaemic heart disease, type 1 diabetes, and cow milk A1 beta-casein[J]. N Z Med J, 2003, 116(1168): U295.
- [19] VENN B J, SKEAFF C M, BROWN R, et al. A comparison of the effects of A1 and A2 β -casein protein variants on blood cholesterol concentrations in New Zealand adults[J]. Atherosclerosis, 2006, 188(1): 175-178.
- [20] KUELLENBER G, DE GAUDRY, DANIEL A, et al. A1- and A2 beta-casein on health-related outcomes: A scoping review of animal studies[J]. European Journal of Nutrition, 2021, 61(1): 1-21.
- [21] CHIN-DUSTING J, SHENNAN J, JONES E, et al. Effect of dietary supplementation with beta-casein A1 or A2 on markers of disease development in individuals at high risk of cardiovascular disease[J]. Br J Nutr, 2006, 95(1): 136-144.
- [22] SHENG X, LI Z, NI J, et al. Effects of conventional milk versus milk containing only A2 β -Casein on digestion in Chinese children: A randomized study[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2019, 69.
- [23] RICHARD D, DET H, ANDRE W, et al. Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of β -casein: Results from a randomized, cross-over clinical trial[J]. Nutrition Journal, 2016, 15(1): 82.
- [24] JYONOUCHI H, GENG L, RUBY A, et al. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: Their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention[J]. Neuropsychobiology, 2005, 51(2): 77-85.
- [25] TRIVEDI M S, SHAH J S, AL-MUGHAIYR S, et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2014, 25(10): 1011-1018.
- [26] CADE R, PRIVETTE M, FREGLY M, et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders[J]. Nutritional Neuroscience, 2000, 3(1): 57-72.
- [27] ASHWOOD P, ANTHONY A, TORRENTE F, et al. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: Mucosal immune activation and reduced counter regulatory Interleukin-10[J]. Journal of Clinical Immunology, 2004, 24(6): 664-673.
- [28] STACEY J, BELL D. SC., R. D, GROCHOSKI G T, et al. Health implications of milk containing β -casein with the A2 genetic variant[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2007, 46(1): 93-100.
- [29] WASILEWSKA J, SIENKIEWICZ-SZŁAPKA E, KUŹBIDA E, et al. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE)[J]. Neuropeptides, 2011, 45(3): 189-195.
- [30] BJL A, DPJFA C, JOSÉ N, et al. Behavioral effects of food-derived opioid-like peptides in rodents: Implications for schizophrenia?[J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2015, 134: 70-78.
- [31] SOKOLOV O, KOST N, ANDREEVA O, et al. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity[J]. Peptides, 2014, 56: 68-71.
- [32] OSMAN A, ZUFFA S, WALTON G, et al. Post-weaning A1/A2 β -casein milk intake modulates depressive-like behavior, brain μ -opioid receptors, and the metabolome of rats[J]. Science Direct, 2021, 24(9): 103048.
- [33] 静进, 刘步云. 孤独症儿童饮食行为与营养问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(3): 171-173. [JING Jin, LIU Buyun. Eating behavior and nutrition in children with autism[J]. Chinese Jour-

- nal of Practical Pediatrics, 2011, 26(3): 171-173.]
- [34] GAI N, UNIACKELOWE T, O'REGAN J, et al. Effect of protein genotypes on physicochemical properties and protein functionality of bovine milk: A review[J]. *Foods*, 2021, 10(10): 2409.
- [35] HECK J M L, SCHENNINK A, VAN VALENBERG H J F, et al. Effects of milk protein variants on the protein composition of bovine milk[J]. *Journal of Dairy Science*, 2009, 92(3): 1192-1202.
- [36] 秦立强, 王培玉, 李伟, 等. 牛奶及其制品与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. *卫生研究*, 2009, 38(4): 499-501. [QIN Liqiang, WANG Peiyu, LI Wei, et al. Research progress on the relationship between milk and its products and type 2 diabetes[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2009, 38(4): 499-501.]
- [37] 迟雪露, 仝令君, 潘明慧, 等. 乳脂肪含量对牛乳理化性质的影响[J]. *食品科学*, 2018, 39(4): 26-31. [CHI Xuelu, TONG Linghui, PAN Minghui, et al. Effects of fat content on physical properties of milk[J]. *Food Science*, 2018, 39(4): 26-31.]
- [38] JUNG T H, HWANG H J, YUN S S, et al. Hypoallergenic and physicochemical properties of the A2 β -Casein fraction of goat milk[J]. *한국축산식품학회지*, 2017, 37(6): 940-947.
- [39] 徐小爽, 韩翼宇, 李逍遥, 等. A1 与 A2 β -酪蛋白酸奶产品特性的比较[J]. *食品科学*, 2022, 43(16): 68-72. [XU Xiaoshuang, HAN Yiyu, LI Xiaoyao, et al. Comparative study on the characteristics of A1, A2 β -casein yogurt products[J]. *Food Science*, 2022, 43(16): 68-72.]
- [40] 赵炬影. 水牛 β -酪蛋白亚型结构表征及体外消化和抗氧化性能分析[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2018. [ZHAO Huanying. Structure characterization, digestion *in vitro* and antioxidation of β -casein phenotypes in buffalo[D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2018.]
- [41] WADA Y, LÖNNERDAL B. Bioactive peptides released from *in vitro* digestion of human milk with or without pasteurization[J]. *Pediatric Research*, 2015, 77(4): 546-553.
- [42] MICHELE J S, NICHOLAS S. β -酪蛋白与婴幼儿生长和发育[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(2): 198-200. [MICHELE J S, NICHOLAS S. β -casein and infant growth and development[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2014, 32(2): 198-200.]
- [43] ARU N, GUPTA A, SHOB A, et al. The world breastfeeding trends initiative: Implementation of the global strategy for infant and young child feeding in 84 countries[J]. *Journal of Public Health Policy*, 2019, 40(1): 35-65.
- [44] VICTORA C G, BAHL R, BARROS A, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 475-490.
- [45] 郭秀娟, 王晓, 燕慧. 巨头纷纷布局 A2 奶粉 A2 的故事还能讲多久[N]. 北京商报, 2021-08-18(003). [GUO Xiujuan, WANG Xiao, YAN Hui. Giants have deployed A2 milk powder, how long can the story of A2 be told?[N]. Beijing Business Today, 2021-08-18(003).]
- [46] 王丹, 王青云, 王慧敏, 粘靖祺, 孙记涛. 牛乳 β -酪蛋白遗传多态性及 A2 型乳制品研究进展[J]. 中国奶牛, 2021(3): 40-43. [WANG Dan, WANG Qingyun, WANG Huimin, et al. Research progress on genetic polymorphism of β -casein in bovine milk and type A2 dairy products[J]. *China Dairy Cattle*, 2021(3): 40-43.]
- [47] BENTIVOGLIO D, FINCO A, BUCCI G, et al. Is there a promising market for the A2 milk? analysis of Italian consumer preferences[J]. *Sustainability*, 2020, 12(17): 6763.
- [48] 焦蓓蓓, 杨春生, 郝瑞霞, 等. 探讨奶牛有机饲养模式与传统饲养模式的差异及有机牛奶的生产价值[J]. 中国奶牛, 2022(4): 1-5. [JIAO Beilei, YANG Chunsheng, HAO Ruixia, et al. To explore the difference modes between organic and traditional dairy cow feeding ranchs and the production value of organic milk[J]. *China Dairy Cattle*, 2022(4): 1-5.]
- [49] ANETA B, JOLANTA K, ZYGMUNT L, et al. Differences in bioactive protein and vitamin status of milk from certified organic and conventional farms[J]. *International Journal of Dairy Technology*, 2018, 71(2): 321-332.
- [50] 杜占凤. 乳企品类营销破局新篇 A2 系领衔担大任[J]. 乳品与人类, 2021(3): 56-64. [DU Zhanfeng. Dairy enterprise category marketing break the bureau of the new A2 series leading the great responsibility[J]. *Dairy and Human*, 2021(3): 56-64.]