

母乳、配方乳渗透压及对婴儿健康影响研究进展

贾宏信, 苏米亚, 陈文亮, 齐晓彦, 揭良

(光明乳业股份有限公司乳业研究院, 上海乳业生物工程技术研究中心, 乳业生物技术国家重点实验室, 上海 200436)

摘要: 母乳是婴儿的最佳食物, 不但能为婴儿提供全面营养, 而且其独特的生理特性还有助于婴儿的健康成长。相关研究显示, 母乳渗透压一般为300 mOsm/kg H₂O, 且不受人种、泌乳时间的影响, 而目前市售配方乳的渗透压大多高于母乳。婴儿(特别是早产儿)因其自身胃肠道及肾脏发育不成熟, 高渗透压喂养(以下简称高渗喂养)一直被认为与婴儿的胃食管反流和坏死性小肠结肠炎的高发生率有关, 且不利于其肾脏的健康发育。本文系统分析了高渗喂养与婴儿胃食管反流、坏死性小肠结肠炎和肾脏健康的临床数据, 已有数据显示, 高渗喂养会延长食物在婴儿胃内的滞留时间, 增加婴儿发生胃食管反流的机率; 此外, 高渗喂养会导致婴儿早期肾小球损伤标志物——微量白蛋白和早期肾小管损伤标志物——视黄醇结合蛋白含量升高, 损害婴儿的肾脏健康; 但已有数据并不支持高渗喂养与婴儿坏死性小肠结肠炎的发生存在相关性。同时, 本文也介绍了母乳、婴儿配方乳渗透压及其影响因素, 并基于此提出了婴儿配方乳渗透压的调控方案, 展望了未来婴儿配方食品的发展方向。

关键词: 母乳; 渗透压; 婴儿; 配方乳; 健康

Progress in Research on Osmotic Pressure of Breast Milk and Infant Formula Milk and Its Effect on Infant Health

JIA Hongxin, SU Miya, CHEN Wenliang, QI Xiaoyan, JIE Liang

(Shanghai Engineering Research Center of Dairy Biotechnology, State Key Laboratory of Dairy Biotechnology,

Dairy Research Institute, Bright Dairy and Food Co. Ltd., Shanghai 200436, China)

Abstract: Breast milk is the best food for infants. It can not only provide comprehensive nutrients for infants, but also contribute to the healthy growth of infants due to its unique physiological characteristics. The osmolality of breast milk is usually 300 mOsm/kg H₂O, which is not affected by race or lactation time. However, the osmolality of formula milk on the market is higher than that of breast milk. Hypertonic feeding has been considered to be related to a high incidence of gastroesophageal reflux (GER) and necrotizing enterocolitis (NEC) in infants (especially preterm infants) due to their immature gastrointestinal and renal systems. It is also considered to be not conducive to the healthy development of infant kidneys. In this paper, we systematically analyzes the clinical data of hyperosmotic feeding and infant GER, NEC and kidney health. The existing data show that hyperosmotic feeding could prolong the retention time of foods in the infant stomach, increase the chance of infant GER, increase the contents of microalbumin and retinol binding proteins as biomarkers for early glomeruli and renal tubule injury respectively, damaging infant kidney health; however, current data do not support a clear correlation between hyperosmotic feeding and NEC in infants. Besides, the article summarizes recent studies on the osmotic pressure of human milk and infant formula and the factors affecting it, presents some strategies for regulating the osmotic pressure of infant formula, and proposes future directions for the development of infant formula.

Keywords: breast milk; osmotic pressure; infant; formula milk; health

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200407-079

中图分类号: TS252.1

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2021)09-0312-07

引文格式:

贾宏信, 苏米亚, 陈文亮, 等. 母乳、配方乳渗透压及对婴儿健康影响研究进展[J]. 食品科学, 2021, 42(9): 312-318.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200407-079. <http://www.spkx.net.cn>

JIA Hongxin, SU Miya, CHEN Wenliang, et al. Progress in research on osmotic pressure of breast milk and infant formula milk and its effect on infant health[J]. Food Science, 2021, 42(9): 312-318. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200407-079. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2020-04-07

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(17391901100); 上海乳业生物工程技术研究中心项目(19DZ2281400)

第一作者简介: 贾宏信(1985—)(ORCID: 0000-0003-0914-1443), 男, 高级工程师, 硕士, 研究方向为乳品科学。

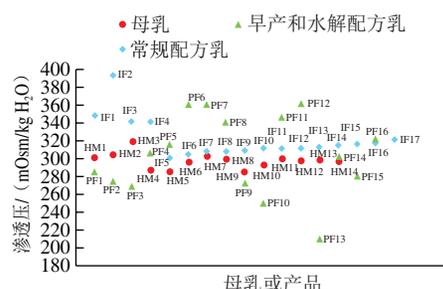
E-mail: jiahx0607@126.com

母乳是婴儿的最佳食物，也是婴儿配方食品开发的黄金标准。母乳渗透压（286~319 mOsm/kg H₂O）由于受血浆渗透压的调控，相对来说处于稳定状态。而婴儿配方食品加工需要添加多种配料，特别是需要添加大量的矿物质，如果各原料的种类及配比不加以优化，极易生产出渗透压过高的婴儿配方食品。婴儿如果较长时间食用高渗透压配方乳，可能会损伤其肾脏功能^[1-3]，引起各种胃肠道疾病^[4-5]，甚至可能引起大脑损害^[6]等。特别地，对早产儿而言，其相对于足月儿不但需要更多的营养支持，而且其肠道发育更不完善，这些都会使早产儿更易受到高渗透压食物的伤害^[7]。因此，为了给新生儿提供最佳的营养和生理健康，除了关注婴儿配方的营养成分外，还需要特别关注配方的渗透压，特别是早产儿配方的渗透压。本文对母乳和配方乳渗透压进行了系统分析，并梳理了高渗透压喂养（以下简称高渗喂养）对婴儿健康的影响，以便进一步深入了解高渗喂养与婴儿健康的关系。

1 母乳渗透压和婴儿配方乳渗透压及其影响因素

1.1 母乳渗透压和婴儿配方乳渗透压

正常母乳的渗透压约为300 mOsm/kg H₂O（范围286~319 mOsm/kg H₂O）（图1），且2000年以后报道的足月儿乳母的母乳渗透压在不同国家不同地区都接近于300 mOsm/kg H₂O；另外，针对早产母乳渗透压的报道十分有限，目前仅检索到3个报道，渗透压数据分别为304、284 mOsm/kg H₂O和285 mOsm/kg H₂O（表1）。针对我国母乳的研究显示，母乳渗透压范围为292~299 mOsm/kg H₂O^[1,8]。一般而言，渗透压大于300 mOsm/kg H₂O的母乳或配方乳（液体配方或粉体配方按标准冲调后的乳液）可称为高渗透压母乳或配方乳，渗透压在280~300 mOsm/kg H₂O的母乳或配方乳可称为等渗透压母乳或配方乳。现有文献报道的婴儿配方乳或早产儿配方乳并不都处于等渗状态（图1），如报道的婴儿配方乳（常规配方乳，0~6个月婴儿适用）渗透压多在310 mOsm/kg H₂O左右^[9-11]，个别配方乳的渗透压达到了392 mOsm/kg H₂O^[9]；已知的10个早产儿配方乳（0~6个月婴儿适用）的渗透压有5个处于250~285 mOsm/kg H₂O范围，2个处于306~315 mOsm/kg H₂O范围，3个处于340~360 mOsm/kg H₂O范围^[9-10,12-13]；另外，报道的6个特殊配方乳（水解配方乳，0~6个月婴儿适用）的渗透压分别为345、360、210、300、280 mOsm/kg H₂O和320 mOsm/kg H₂O^[10]。以上配方乳的报道数据说明，喂食配方乳的婴儿胃肠道存在高渗暴露的风险。早产儿和足月儿乳母的母乳渗透压见表1。



HM:母乳，其中HM2/HM5/HM9为早产儿乳母母乳；IF:常规婴儿配方乳，其中IF1为3个配方乳的平均值，其余都为单个配方乳的数据；PF:早产和水解配方乳，其中PF1~10为早产儿配方乳，PF11~16为水解或氨基酸配方乳，PF2为3个配方乳的平均值，PF3和PF4为6个配方乳的平均值，PF3的冲调剂量为14 g/100 mL，PF4的冲调剂量为16 g/100 mL。

图1 母乳和婴儿配方乳渗透压^[1,8-24]

Fig. 1 Osmolality of human milk and formula milk^[1,8-24]

表1 早产儿和足月儿乳母的母乳渗透压
Table 1 Osmolality of human milk from mothers of preterm and full-term infants

分娩时间	国家	渗透压/(mOsm/kg H ₂ O或mOsm/L)	报道年份	参考文献
足月	美国	301* (n=7)	1982	[14]
足月	巴西	319 (n=54)	1988	[15]
足月	意大利	286 (n=47)	1999	[16]
足月	英国	296 (n=7)	2004	[17]
足月	印度	302 (n=48)	2004	[18]
足月	日本	299 (n=1 179)	2005	[19]
足月	中国	292 (n=68)	2006	[1]
足月	中国	299 (n=116)	2012	[8]
足月	澳大利亚	297* (n=84)	2013	[20]
足月	加拿大	298 (n=10)	2013	[21]
足月	西班牙	296 (n=71)	2016	[22]
早产	美国	304* (n=20)	1982	[14]
早产	加拿大	284 (n=7)	2002	[23]
早产	泰国	285 (n=20)	2006	[24]

注：n.样本量；*.原文标注单位为mOsm/L。

1.2 影响母乳或婴儿配方乳渗透压的因素

母乳或婴儿配方乳的渗透压主要受乳液中的矿物质（钠、钾等）、电解质、单、双糖（乳糖等）、蛋白质、脂肪及维生素等影响^[8,25-26]。母乳或婴儿配方乳渗透压主要包括晶体渗透压和胶体渗透压，其中晶体渗透压占乳液总渗透压的95%，而胶体渗透压仅占5%^[27]。乳液中的晶体渗透压由钠、钾、钙、氯等离子和葡萄糖等小分子晶体物质产生，而胶体渗透压由蛋白质和脂质等高分子胶体物质产生，因此乳液中的渗透压主要受晶体物质钠、钾、氯等及乳糖的影响。但是，对于母乳而言，其渗透压受血液调控，正常情况下乳的渗透压与血液渗透压保持一致。由于正常婴儿和成人的血浆渗透压范围为280~320 mOsm/kg H₂O，且处于相对平衡状态^[28]，因此母乳渗透压也处于相对平衡状态（286~319 mOsm/kg H₂O）。有研究显示，不同分泌阶段的母乳其营养成分（蛋白质、脂肪、碳水化合物、维生素和矿物质等

含量)存在显著差异,但是其渗透压在初乳、过渡乳、成熟乳之间并不存在差异性,说明母乳渗透压受机体精准调控,以保持相对稳定^[8]。而乳母机体的这种调控主要体现在母乳中引起晶体渗透压的离子或小分子物质的浓度发生变化,如钠、钾、氯及乳糖等浓度的变化(表2)。在母乳所有阶段中,初乳阶段的乳糖质量浓度最低,仅贡献乳液渗透压的63.3%,但是钠、钾质量浓度都处于最高水平,二者可贡献乳液渗透压的12.7%;到了过渡乳阶段,乳糖质量浓度有所上升,乳糖贡献于乳液的渗透压比例上升至65.2%,此时钠、钾的质量浓度下降,钠、钾贡献于乳液的渗透压比例下降至10.1%;到了成熟乳阶段,乳糖质量浓度进一步上升,钠、钾的质量浓度进一步下降,最后乳糖对乳液的渗透压贡献比例为73.8%,而钠、钾对乳液的渗透压贡献比例下降至6.0%(仅为初乳贡献比例的47.2%)。另外,不同泌乳期的母乳其氯质量浓度也不同,整体上,其质量浓度变化与乳糖的变化一致,表现为随着泌乳期的延长而增大。因此,母乳中引起晶体渗透压的离子或小分子物质(钠、钾、氯及乳糖)占母乳渗透压的比例变化趋势为:钠、钾对渗透压贡献比例随泌乳期延长而下降,氯、乳糖对渗透压贡献比例随泌乳期延长而上升,进而使母乳的渗透压在不同泌乳期维持相对稳定。

婴儿配方食品是母乳替代品,其主要由蛋白质、脂肪、碳水化合物(主要为乳糖和膳食纤维)、维生素

和矿物质等组成。基于渗透压的特性(渗透压的大小取决于溶质的质点数,溶质的质点数越多,渗透压越大)^[27]可知,婴儿配方食品内的这些物质浓度越高,则配方乳的渗透压越高。对婴儿配方粉溶液内的营养物质来说,相同质量的各种营养物质,引起溶液渗透压增大的能力从大到小依次为矿物质>碳水化合物>蛋白质>脂肪^[11,26]。需要注意的是,以上渗透压贡献不但受各物质相对分子质量(相同质量提供质点数多少)的影响,还受这些物质在乳液中的含量及状态影响,如蛋白质易形成胶体、脂肪易聚集为脂肪粒、维生素含量低、不溶于水或微溶于水等都会降低它们对渗透压的贡献。另外,同类别原料引起溶液渗透压增大的能力表现为:水解蛋白>非水解蛋白;蔗糖>乳糖>低聚半乳糖>低聚果糖>聚葡萄糖>麦芽糊精>多聚果糖^[11,29]。

1.3 母乳或婴儿配方乳渗透压的测定

渗透压是溶液的一个固有性质,凡是溶液都有渗透压,渗透压的大小与溶液中溶质的分子或离子总数(质点数)成正比。渗透压常用体积渗透浓度或质量渗透浓度表示,其单位分别为mOsm/L和mOsm/kg H₂O^[26,30]。理论上,可以通过计算溶液内溶质的质点数来计算溶液的渗透压。表2没有列出乳液内所有物质的准确质点数(浓度和渗透压毫克分子),这是因为乳液组分复杂,含有多种矿物质、维生素、蛋白质等^[31-32],这些物质有的以离子形式存在,有的与其他物质之间相互作用,如乳液内钠、钾、

表2 母乳及婴儿配方乳的渗透压及对应钠、钾、氯和乳糖的含量^[29]
Table 2 Osmotic pressure and contents of sodium, potassium, chlorine and lactose of human milk and formula milk^[29]

分类	渗透压/ (mOsm/kg H ₂ O)	物质	质量浓度/ (mg/100 mL)	浓度/ (mmol/100 mL)	渗透压毫克分子/ (mOsm/100 mL)	渗透压/ (mOsm/kg H ₂ O)	乳糖+钠+氯+钾渗透压/ (mOsm/kg H ₂ O)
初乳 (1~5 d)	293	钠	32.7	1.421	1.421	16.14	233.5
		钾	72.3	1.849	1.849	20.99	
		氯	34.1	0.963	0.963	10.94	
		乳糖	5 590	16.33	16.33	185.39	
过渡乳 (10~20 d)	306	钠	24.2	1.052	1.052	12.13	242.8
		钾	63.9	1.634	1.634	18.84	
		氯	38.3	1.082	1.082	12.47	
		乳糖	5 920	17.29	17.29	199.36	
成熟乳 (90~180 d)	298	钠	10.7	0.465	0.465	5.29	250.5
		钾	43.4	1.110	1.110	12.63	
		氯	39.3	1.110	1.110	12.63	
		乳糖	6 620	19.34	19.34	220.00	
婴儿配方乳1	303	钠	19.5	0.848	0.848	9.68	274.9
		钾	55.9	1.430	1.430	16.30	
		氯	57.2	1.616	1.616	18.50	
		乳糖	6 900	20.16	20.16	230.40	
婴儿配方乳2	309	钠	19.1	0.830	0.830	9.49	279.0
		钾	57.3	1.465	1.465	16.75	
		氯	48.6	1.372	1.372	15.69	
		乳糖	7 100	20.74	20.74	237.10	

注:初乳、过渡乳和成熟乳中钠、钾、氯及乳糖相关数据来源于Yamawaki等^[19]的报道;固形物质量浓度:初乳11.92 g/100 mL、过渡乳13.25 g/100 mL、成熟乳12.09 g/100 mL;婴儿配方乳1和婴儿配方乳2为我国市售婴儿奶粉,冲调后乳液的固形物质量浓度为13 g/100 mL,乳液钠、钾、氯及乳糖数据为本实验室未发表数据;相对分子质量:钠23.0、钾39.1、氯35.4、乳糖342.3。

氯都以离子形式存在,乳糖以一水化合物形式存在;但是钙、镁、磷等物质并不都是以离子形式存在于乳液内,如酪蛋白胶束中存在钙、镁、磷, α -乳白蛋白与镁结合、乳铁蛋白与铁结合的物质,乳脂肪以乳脂肪球存在,脂溶性维生素被乳脂肪包裹,寡糖与蛋白质形成糖蛋白等^[33],都使乳液内质点数的准确计算存在一定的困难。由表2数据可知,乳液内的钠、钾、氯和乳糖形成的质点数贡献了乳液渗透压的绝大部分(80%及以上),其中仅乳糖对乳液渗透压的贡献比例就超过60%(初乳中乳糖对渗透压的贡献比例最低,约63%),因此可以通过测定乳液中以上4种物质的渗透压来初步估计乳液的渗透压。现实中,如果要准确测定乳液的渗透压,还需要用到渗透压仪,目前常用冰点渗透压仪直接测定溶液的质量渗透浓度以表示溶液的渗透压^[34],而不是测定溶液的体积渗透浓度,此方法可以减少测定体积渗透浓度受温度、大气压的影响。对于一种溶液来说,体积渗透浓度和质量渗透浓度存在以下关系^[26,30]。

$$O_{\text{体积}} = \frac{O_{\text{质量}} \rho V_0}{V_1 + V_0} \quad (1)$$

式中: $O_{\text{体积}}$ 为体积渗透浓度/(mOsm/L); $O_{\text{质量}}$ 为质量渗透浓度/(mOsm/kg H₂O); ρ 为溶剂的密度/(kg/L); V_0 为溶剂的体积/L; V_1 为溶质在溶剂中的体积/L。

$$O_{\text{体积}} = O_{\text{质量}} \times \rho_{\text{水}} \quad (2)$$

式中: $\rho_{\text{水}}$ 为溶液中水的质量浓度/(kg/L)。

2 渗透压与婴儿健康

2.1 渗透压与婴儿胃食管反流

胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)是指胃内容物反流入食管,甚至口咽部分,分为功能性GER和病理性GER^[35]。引起GER的原因有:婴儿食管下端括约肌发育不全及协调能力差、食管蠕动反常、胃排空延迟等^[4]。其中胃排空延迟被证明与喂食食物的渗透压有关,如Yigit等^[7]利用同种母乳营养强化剂强化母乳,根据强化剂添加量(半剂量、全剂量)的不同获得具有不同渗透压的母乳,并研究它们对于早产儿胃排空的影响,发现母乳营养强化剂添加量越高其渗透压越高,婴儿的胃排空时间越长。同样,Pascale等^[36]研究发现,婴儿喂食高渗婴儿配方乳(渗透压539 mOsm/L),3 h后胃平均残余量为30.5%,而喂食两种低渗配方乳(渗透压分别为204 mOsm/L和211 mOsm/L)的婴儿,3 h后婴儿胃平均残余量分别为3.7%和0。

高渗溶液延长胃排空时间会相应延长婴儿可能发生GER的时间,使婴儿GER发生率提高。Sutphen等^[37]研究发现,对具有GER病的婴儿分别喂服质量分数5%葡萄糖溶液(297 mOsm/kg H₂O)、10%葡萄糖

溶液(594 mOsm/kg H₂O)和10%葡萄糖聚合物溶液(180 mOsm/kg H₂O),观察其餐后2 h总GER时间,结果发现10%葡萄糖溶液喂养婴儿的总GER时间显著长于5%葡萄糖和10%葡萄糖聚合物喂养的婴儿,其GER时间分别为28.6、12.0 min和12.6 min。Tolia等^[4]研究发现,餐后1 h内,高渗透压酪蛋白配方乳(300 mOsm/kg H₂O)、低渗透压豆基配方乳(240 mOsm/kg H₂O)和水解乳清蛋白配方乳(248 mOsm/kg H₂O)喂养的婴儿胃排空比例分别为39.7%、44.6%和48.5%;发生GER的比例分别为20.39%、17.68%和16.34%。以上研究表明,高渗喂养会影响婴儿的胃排空时间,进而影响其GER发生率。总之,高渗喂养会导致食物在婴儿胃内的滞留时间延长,给机体发生GER创造了更多的机会,最终使婴儿GER的发生率提高,因此不建议进行高渗喂养婴儿。

2.2 渗透压与婴儿坏死性小肠结肠炎

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿尤其是早产儿常见的肠道疾病之一,目前其病因及发病机制尚不清楚。研究显示,妊娠期短和/或低出生体质量、配方乳喂养、肠道菌群失调、使用H₂受体阻滞剂治疗GER和抗生素暴露等都是新生儿NEC相关的危险因素^[38-39]。在中国新生儿中,约有7.1%为早产儿,而早产儿中低出生体质量者NEC的发生率为2.50%,极低出生体质量者NEC的发生率为4.53%^[38]。早产儿的肠道发育不成熟,肠道运动能力差,进食高渗食物时可能会导致肠黏膜受损,进而发生NEC^[40]。1975年,Book^[5]和Sántulli^[41]等报道了高渗喂养会导致新生儿的NEC发生率偏高,Book等^[5]研究证实配方乳渗透压为650 mOsm/L喂养的婴儿其NEC发生率(87.5%)显著高于渗透压为359 mOsm/L喂养的婴儿(25%)。1976年,美国儿科学会公布了婴儿配方奶粉渗透压标准,建议婴儿配方奶粉的渗透压不应超过400 mOsm/L(近似渗透压为450 mOsm/kg H₂O)^[10]。

根据有关高渗喂养对婴儿NEC和整体疾病的影响^[5,42-45]可知(表3),目前仅有Book等^[5]研究证实了高渗透压配方乳喂养会导致早产儿NEC发生率偏高,而且渗透压越高其NEC发生率越高,但是该研究存在一定的局限性:1)所用的配方都为高渗透压配方,无母乳对照组,且配方乳渗透压高达650 mOsm/L;2)临床人群规模较小,每组仅8人。因此,其研究的可信性结论可能为配方乳喂养会导致早产儿NEC发生率偏高。因为更大人群的临床实验或观察研究^[42-45]表明,利用营养强化母乳(渗透压326~451 mOsm/kg H₂O)喂养早产儿,早产儿的NEC发生率都远低于Book等^[5]所报道的发生率。特别是Thoene等^[43]报道的酸化水解蛋白强化母乳(326 mOsm/kg H₂O)喂养的早产儿NEC发生率远高于具有更高渗透压的非酸化完整蛋白强化母乳(385 mOsm/kg H₂O)和完整蛋白

强化母乳(385 mOsm/kg H₂O)喂养的早产儿,说明配方乳组成对新生儿NEC发生率的作用远大于其渗透压的作用。

表3 高渗喂养对婴儿NEC和整体疾病的影响

实验类型/地点	实验设计	实验结果	报道年份	参考文献
随机对照实验/美国	16名早产儿(体质量<1200g,胎龄24~32周)分为两组,8名食用乳基早产配方乳(渗透压359 mOsm/L),8名食用水解蛋白配方乳(渗透压650 mOsm/L);周期:从出生后至出院或者得NEC为止	高渗透压组:NEC发生率87.5%;低渗透压组:NEC发生率25%	1975	[5]
随机对照实验/美国	147名早产儿(体质量700~1500g;胎龄<33周);72名接受完整蛋白强化剂强化母乳(PI-HMF,渗透压为385 mOsm/kg H ₂ O)喂养,75名用液体水解蛋白强化剂强化母乳(LE-HMF,渗透压为450 mOsm/kg H ₂ O)喂养;周期:从出生1~29 d	PI-HMF组和LE-HMF组NEC的发生率无显著差异,两种强化剂耐受性良好;PI-HMF组NEC发生率为3.2%,LE-HMF组为1.5%	2015	[42]
随机对照实验/法国、比利时、德国、瑞士、意大利	150名早产儿(体质量<1500g,胎龄≤32周)用两种强化剂强化母乳喂养,76名接受部分水解蛋白强化母乳(nHMF,渗透压为390 mOsm/kg H ₂ O)喂养,74名用完全水解蛋白强化母乳(cHMF,渗透压为441 mOsm/kg H ₂ O)喂养;周期:最少21 d	两种强化剂均有良好的耐受性,胃肠道不良事件发生率相似;nHMF组和cHMF组NEC发生率分别为2.6%和5.4%	2017	[44]
回顾性观察研究/美国	120名早产儿(体质量<2000g,胎龄不详)用3种强化剂强化母乳喂养:23名接受液态酸化水解蛋白强化母乳(AL-HMF,渗透压为326 mOsm/kg H ₂ O)喂养,51名用液态非酸化完整蛋白强化母乳(NAL-HMF,渗透压为385 mOsm/kg H ₂ O)喂养,46名接受固体完整蛋白强化母乳(P-HMF,渗透压为385 mOsm/kg H ₂ O)喂养;周期:在新生儿重症监护病房至少14 d	AL-HMF组NEC发生率显著高于NAL-HMF组和P-HMF组,三者NEC发生率分别为13%、0、0	2016	[43]
前瞻性观察研究/印度	45名早产儿(体质量<1500g,胎龄不详)用3种强化剂强化母乳喂养:15名接受高碳水化合物强化母乳(Lactodex-HMF,渗透压为378 mOsm/kg H ₂ O)喂养,15名用高脂肪强化母乳(HIJAM,渗透压为420 mOsm/kg H ₂ O)喂养,15名接受低脂肪强化母乳(FM-85,渗透压为451 mOsm/kg H ₂ O)喂养;周期:新生儿出生7~14 d	营养强化母乳(导致母乳形成高渗透压溶液)喂养新生儿,新生儿无NEC发生,且喂养不耐受各組间无显著差异	2017	[45]

2.3 渗透压与婴儿肾脏健康

婴儿的肾小球及肾小管的功能尚未成熟,新生儿出生时肾小球滤过率比较低,为成人的1/4,早产儿更低,3~6个月时为成人的1/2,6~12个月时为成人的3/4,故不能有效排出过多的水分和溶质^[46]。另外,新生儿由于髓祥短、尿素形成量少以及抗利尿激素分泌不足,使浓缩尿功能不足,婴儿每排出1 mmol溶质需水1.4~2.4 mL,而成人仅需0.7 mL^[46]。对于健康的婴儿,其最大浓缩尿液的渗透压只有成人的一半,即只能达到700 mOsm/kg H₂O^[26]。因此,如果喂养婴儿的乳液渗透压高,则会造成婴儿的肾脏负荷增加,而这种乳液也可能具有高的肾负荷。肾负荷是指乳液在体内完全代谢后,通过尿液排出的总溶质颗粒数目。对于乳液而言能在体内产生肾负荷的物质,主要指各种蛋白质和电解质,乳液肾负荷也可以通过经验公式计算,乳液肾负荷/(mOsm)=4×蛋白质质量浓度/(g/L)+总电解质/(mEq/L)^[26]。乳液内的电解质颗粒数不但是影响乳液渗透压的主要因素,而且是直接影响乳液肾负荷的主要因素,且二者之间为正相关。因此,婴儿进行高渗喂养会对其肾脏造成不良影响,且乳液的渗透压越高,造成的不良影响越高^[1-3]。当婴儿进行高渗喂养时(>

300 mOsm/kg H₂O),其尿液中早期肾小球损伤标志物——微量白蛋白和早期肾小管损伤标志物——视黄醇结合蛋白含量显著高于等渗喂养组,这一现象在高渗母乳喂养^[2]和高渗配制乳喂养^[1]中都已得到证实,说明高渗母乳喂养对婴儿肾脏有损伤。同时研究表明^[1,3],婴儿在进行等渗喂养(260~299 mOsm/kg H₂O)时,母乳喂养和配制乳喂养的婴儿其尿液微量白蛋白、视黄醇结合蛋白的检验结果并不存在显著差异,说明配方乳的等渗喂养对于保护婴儿肾脏具有非常重要的意义。

3 结语

母乳是一种营养全面、能满足新生儿生长发育的最佳食物,其复杂的营养组成随泌乳期的改变而变化,但是其渗透压一直处于相对稳定状态。这说明,非等渗的母乳可能不利于婴幼儿的生长发育。研究显示,市售的婴儿配方食品或特殊配方食品存在高渗透压配方,这提示不同月龄的婴儿配方食品其营养组分需要更精细的调整,同时也提示婴儿配方食品的开发还需要进一步从生理功能上模拟母乳。婴儿配方乳渗透压的近母乳化模拟,理论上可以通过精准调整配方乳中的所有物质来实现,而钠、钾、氯及乳糖的含量是影响婴儿配方乳渗透压的主要因素,因此对于婴儿配方乳渗透压的调整,较为便捷的方式为调整这4种物质在配方乳中的含量,特别是调整乳糖的含量,因为配方乳中乳糖的含量高(是钠、钾、氯的百倍以上),对于配方乳渗透压贡献比例最大(>60%),通过配方中乳糖的微调即可实现配方乳渗透压的较大变化(质量浓度1 g/L的乳糖水溶液渗透压约为30 mOsm/kg H₂O)。

婴儿(特别是早产儿)因其特殊性,对其开展大规模、严格意义上的对照临床实验研究很难,但是从有限的临床证据中可以得出:高渗喂养会延长食物在婴儿胃内的滞留时间,增加婴儿发生GER的机率;同时高渗喂养还会导致婴儿早期肾小球损伤标志物——微量白蛋白和早期肾小管损伤标志物——视黄醇结合蛋白含量升高,损害婴儿的肾脏健康。然而,已有的临床数据并不支持高渗喂养与婴儿NEC的发生存在明确的相关性,而是支持配方组成对于NEC的影响远高于其渗透压的影响。因此,未来还需要进一步开展高渗透压饮食与婴儿健康关系的相关研究,为配方食品的开发、新生儿喂养等提供理论支持。

参考文献:

- [1] 王耀华,杜志敏.高渗透压人工配制乳液喂养对婴儿肾功能的影响31例临床观察[J].基层医学论坛,2006,10(11):521-522. DOI:10.3969/j.issn.1672-1721.2006.11.027.

- [2] 杜志敏, 孟涛, 林智. 高渗透压母乳与等渗透压母乳喂养婴儿尿液mAlb、RBP的比较[J]. 实用医技杂志, 2006, 1(2): 211-212. DOI:10.3969/j.issn.1671-5098.2006.02.030.
- [3] 李品艾. 高渗透液对婴儿肾脏的早期影响[J]. 中外医疗, 2010, 29(25): 7-8; 10. DOI:10.3969/j.issn.1674-0742.2010.25.005.
- [4] TOLIA V, LIN C H, KUHNS L R. Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1992, 15(3): 297-301. DOI:10.1097/00005176-199210000-00011.
- [5] BOOK L S, HERBST J J, ATHERTON S O, et al. Necrotizing enterocolitis in infants fed an elemental formula[J]. The Journal of Pediatrics, 1975, 87(4): 602-605. DOI:10.1203/00006450-197404000-00233.
- [6] 李涛. 高渗透压婴儿配方奶粉对婴儿健康的影响及降低渗透压的措施[C]// 第三届中国乳业科技大会. 北京: 中国畜产品加工研究会, 2006: 285-286.
- [7] YIGIT S, AKGOZ A, MEMISOGLU A, et al. Breast milk fortification: effect on gastric emptying[J]. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2008, 21(11): 843-846. DOI:10.1080/14767050802287176.
- [8] 王双佳, 韦力仁, 李永进, 等. 乳母膳食营养素摄入量与母乳渗透压的关系研究[J]. 中国食物与营养, 2012, 18(7): 74-78. DOI:10.3969/j.issn.1006-9577.2012.07.020.
- [9] CARLSON S J, ROGERS R R, LOMBARD K A. Effect of a lactase preparation on lactose content and osmolality of preterm and term infant formulas[J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1991, 15(5): 564-566. DOI:10.1177/0148607191015005564.
- [10] PEARSON F, JOHNSON M J, LEAF A A. Milk osmolality: does it matter?[J]. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2013, 98(2): F166-F169. DOI:10.1136/adc.2011.300492.
- [11] 李媛媛, 潘健存, 卢志兴, 等. 婴儿配方粉渗透压及原料对配方粉渗透压的影响[J]. 中国乳品工业, 2017, 45(8): 14-17. DOI:10.3969/j.issn.1001-2230.2017.08.004.
- [12] TUDEHOPE D I, MITCHELL F, COWLEY D M. A comparative study of a premature infant formula and preterm breast milk for low birthweight infants[J]. Australian Paediatric Journal, 1986, 22(3): 199-205. DOI:10.1111/j.1440-1754.1986.tb00223.x.
- [13] PEREIRA-DA-SILVA L, DIAS P M, VIRELLA D, et al. Osmolality of preterm formulas supplemented with nonprotein energy supplements[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2008, 62(2): 274-278. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602736.
- [14] LEMONS J A, MOYE L, HALL D, et al. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation[J]. Pediatric Research, 1982, 16(2): 113-117. DOI:10.1203/00006450-198202000-00007.
- [15] DOREA J G, CABRAL M S, DA GLORIA M, et al. Osmolalities of bottle- and breast-milk fed to poor urban Brazilian infants[J]. Annals of Tropical Paediatrics, 1988, 8(3): 181-183. DOI:10.1080/02724936.1988.11748565.
- [16] CURTIS M D, CANDUSSO M, PIELTAIN C, et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk[J]. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 1999, 81: 141-143. DOI:10.1136/fn.81.2.f141.
- [17] SRINIVASAN L, BOKINIEC R, KING C, et al. Increased osmolality of breast milk with therapeutic additives[J]. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2004, 89(6): 514-517. DOI:10.1136/adc.2003.037192.
- [18] AGARWAL R, SINGAL A, AGGARWAL R, et al. Effect of fortification with human milk fortifier (HMF) and other fortifying agents on the osmolality of preterm breast milk[J]. Indian Pediatrics, 2004, 41(1): 63-67.
- [19] YAMAWAKI N, YAMADA M, KANNO T, et al. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women[J]. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2005, 19(2/3): 171-181. DOI:10.1016/j.jtemb.2005.05.001.
- [20] KREISSL A, ZWIAUER V, REPA A, et al. Effect of fortifiers and additional protein on the osmolality of human milk: is it still safe for the premature infant?[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2013, 57(4): 432-437. DOI:10.1097/MPG.0b013e3182a208c7.
- [21] ROCHOW N, FUSCH G, CHOI A, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants[J]. The Journal of Pediatrics, 2013, 163(4): 1001-1007. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.04.052.
- [22] ROSAS R, SANZ M P, FERNÁNDEZ-CALLE P, et al. Experimental study showed that adding fortifier and extra-hydrolysed proteins to preterm infant mothers' milk increased osmolality[J]. Acta Paediatrica, 2016, 105(12): e555-e560. DOI:10.1111/apa.13522.
- [23] FENTON T R, BELIK J. Routine handling of milk fed to preterm infants can significantly increase osmolality[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2002, 35(3): 298-302. DOI:10.1097/00005176-200209000-00011.
- [24] JANJINDAMAI W, CHOTSAMPANCHAROEN T. Effect of fortification on the osmolality of human milk[J]. Journal of the Medical Association of Thailand, 2006, 89(9): 1400-1403.
- [25] ELLIS Z M, TAN H S G, EMBLETON N D, et al. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: a systematic review[J]. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2019, 104(3): 333-340. DOI:10.1136/archdischild-2018-315946.
- [26] 梁子钧, 戴嘉禾. 体液渗透压测定在医学中的应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 474-493.
- [27] 酆韬珉, 李涛. 高渗透压婴儿配方奶粉与婴幼儿肾结石形成原因的分析[C]// 第二届国际食品安全高峰论坛. 北京: 北京食品学会, 2009: 114-117.
- [28] 王群思, 吴文乾, 虞婕, 等. 郑州地区302例正常新生儿血浆渗透压检测研究[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(4): 370-371. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2006.04.031.
- [29] 戴智勇, 李蕾, 袁晓, 等. 各种渗透压比较及在婴儿配方奶粉中的应用[J]. 中国乳业, 2015(6): 64-67. DOI:10.3969/j.issn.1671-4393.2015.06.024.
- [30] TOMARELLI R M. Osmolality, osmolarity, and renal solute load of infant formulas[J]. Journal of Pediatrics, 1976, 88(3): 454-456. DOI:10.1016/S0022-3476(76)80265-X.
- [31] SU M Y, JIA H X, CHEN W L, et al. Macronutrient and micronutrient composition of breast milk from women of different ages and dietary habits in Shanghai area[J]. International Dairy Journal, 2018, 85: 27-34. DOI:10.1016/j.idairyj.2018.04.015.
- [32] 刘翠平, 苏米亚, 齐晓彦, 等. 我国母乳宏量营养素分析研究进展[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(32): 12610-12613. DOI:10.3969/j.issn.0517-6611.2013.32.033.
- [33] 乳业科学与技术丛书编委会. 液态奶[M]. 北京: 化学工业出版社, 2016: 1-37.

- [34] 李竹青, 娄文华, 石步根. 溶液渗透压单位的探讨[J]. 化学分析计量, 2009, 18(5): 69-71. DOI:10.3969/j.issn.1008-6145.2009.05.020.
- [35] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会消化学组. 小儿胃食管反流病诊断治疗方案(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(2): 96. DOI:10.3760/j.issn:0578-1310.2006.02.006.
- [36] PASCALE J A, MIMS L C, GREENBERG M G, et al. Gastric response in low birth weight infants fed various formulas[J]. *Biology of the Neonate*, 1978, 34(3/4): 150-154. DOI:10.1159/000241118.
- [37] SUTPHEN J L, DILLARD V L. Dietary caloric density and osmolality influence gastroesophageal reflux in infants[J]. *Gastroenterology*, 1989, 97(3): 601-604. DOI:10.1016/0016-5085(89)90630-6.
- [38] QIAN T, ZHANG R, ZHU L, et al. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: mortality risk factors expressed by birth weight categories[J]. *Pediatrics and Neonatology*, 2017, 58: 509-515. DOI:10.1016/j.pedneo.2016.10.004.
- [39] JIN Y T, DUAN Y, DENG X K, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants: an updated review[J]. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 2019, 8(2): 23-32. DOI:10.5409/wjcp.v8.i2.23.
- [40] 卢露, 屠文娟. 预防坏死性小肠结肠炎的母乳成分及其作用机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 149-151. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.02.018.
- [41] SÁNTULLI T V, SCHULLINGER J N, HEIRD W C, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases[J]. *Pediatrics*, 1975, 55(3): 376-387.
- [42] KIM J H, CHAN G, SCHANLER R, et al. Growth and tolerance of preterm infants fed a new extensively hydrolyzed liquid human milk fortifier[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2015, 61(6): 665-671. DOI:10.1097/MPG.0000000000001010.
- [43] THOENE M, LYDEN E, WEISHAAR K, et al. Comparison of a powdered, acidified liquid, and non-acidified liquid human milk fortifier on clinical outcomes in premature infants[J]. *Nutrients*, 2016, 8(8): 451. DOI:10.3390/nu8080451.
- [44] RIGO J, HASCOËT J M, BILLEAUD C, et al. Growth and nutritional biomarkers of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized trial[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2017, 65(4): 83-93. DOI:10.1097/MPG.0000000000001686.
- [45] SINGH P, THAKUR A, DOGRA S, et al. Comparison of osmolality of human milk after fortification with three different fortifiers[J]. *Current Medicine Research and Practice*, 2017, 7(3): 81-83. DOI:10.1016/j.cmrp.2017.02.003.
- [46] 王卫平, 孙锴, 常立文. 儿科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 294-296.