柴瑞兰, 王浩名, 韩聪, 等. 乳源蛋白互作复合体及其影响免疫调节的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(17): 587−596. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080240

CHAI Ruilan, WANG Haoming, HAN Cong, et al. Research Progress on Lactoferrin-Protein Interaction Complexes and Their Impact on Immune Regulation[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(17): 587−596. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080240

· 专题综述 ·

乳源蛋白互作复合体及其影响免疫调节的研究进展

柴瑞兰[1], 王浩名[2], 韩　聪[1], 赵高平[3,4], 薛日夫[4], 张　东[1,*]

（1.内蒙古农业大学草业学院, 内蒙古呼和浩特 010000;
2.内蒙古农业大学生命科学学院, 内蒙古呼和浩特 010000;
3.国家乳业技术创新中心, 内蒙古呼和浩特 010000;
4.内蒙古赛科星家畜种业与繁育生物技术研究院有限公司, 内蒙古呼和浩特 010000）

摘　要: 乳作为新生动物获取营养、获得免疫保护的重要介质，其成分中的乳蛋白存在特殊作用机制：它们并非单独发挥效能，而是通过彼此间的相互作用构建成复合体，而这种复合体在营养供给效率与免疫保护能力上，均比孤立存在的乳蛋白更具优势。本文综述乳源蛋白互作机制研究进展，阐述基于电荷相互作用、结构域特异性结合、辅助因子介导等互作形式及研究方法，深入探讨互作复合体在直接抗菌抗病毒、调节免疫细胞功能和炎症反应、促进肠道屏障功能与菌群平衡、推动免疫系统成熟发育等免疫调节方面的影响，同时分析当前研究存在的问题并展望未来方向，为新型功能性食品和免疫调节剂的开发提供新视角。

关键词: 乳源蛋白, 相互作用, 机制, 互作复合体, 免疫调节

中图分类号: TS252.1　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)17−0587−10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080240

本文网刊:

Research Progress on Lactoferrin-Protein Interaction Complexes and Their Impact on Immune Regulation

CHAI Ruilan[1], WANG Haoming[2], HAN Cong[1], ZHAO Gaoping[3,4], XUE Rifu[4], ZHANG Dong[1,*]

（1.Grass Industry College, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010000, China;
2.College of Life Sciences, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010000, China;
3.National Dairy Technology Innovation Center, Hohhot 010000, China;
4.Inner Mongolia Saikexing Livestock Seed Industry and Breeding Biotechnology Research Institute Co., Ltd., Hohhot 010000, China）

Abstract: Milk serves as a crucial medium of nutrition and immune protection for newborns. Its proteins exhibit a holistic mechanism of action: rather than functioning in isolation, they assemble into complexes through mutual interactions. These complexes demonstrate superior efficacy in nutrient delivery and immune protection compared to their isolated counterparts. This paper reviews advances in understanding the interaction mechanisms of milk-derived proteins, encompassing forms such as charge interaction, domain-specific binding, and cofactor-mediated association. It further examines the immunoregulatory effects of these protein complexes, including direct antimicrobial and antiviral activities, regulation of immune cell function and inflammatory responses, enhancement of intestinal barrier integrity and flora balance, and promotion of immune system maturation. The analysis of current research challenges and future directions provides a new per-

收稿日期: 2025−08−22

基金项目: 国家乳业技术创新中心开放课题（2024-KFKT-032）。

作者简介: 柴瑞兰（1996−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 生物适应机理研究, E-mail: 1943343773@qq.com。

*** 通信作者:** 张东（1978−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 生物适应机理与草地保护, E-mail: zhangdong@imau.edu.cn。

spective for developing novel functional foods and immunomodulators.

Key words: milk protein; interaction; mechanism; interactive composite; immunoregulation

乳是生命延续的“生物资本”，核心价值在于将母体能量、免疫信息封装为生物活性物质载体，为新生动物提供营养、促进生长并强化免疫防御[1]。而乳蛋白作为乳中承载这一核心价值的核心生物活性组分，其功能正是对这一价值的具体落地与延伸——乳蛋白不仅可为机体补充全部必需氨基酸，还能通过多种活性成分实现免疫保护功能，且对肠道微生物菌群的结构与平衡具有重要调控作用[2]；其衍生产物如酪蛋白酶解活性肽、酪蛋白糖巨肽等，还具有促生长、抗氧化、改善肠道健康等作用[3]。这些乳源蛋白并非孤立发挥作用，而是通过分子间特异性识别与互作（如氢键、疏水作用、静电结合等）形成结构稳定、功能互补的复合体系，与单一乳蛋白相比，这类复合体在核心生理功能上活性更强、更持久，且能通过靶向调控减少非特异性损耗；其凭借组分协同实现精准识别生理信号、参与关键生理过程的特性，既弥补了单一蛋白的短板，又拓宽了作用维度，最终为机体生长发育、免疫防御及内环境稳态提供全面支撑。基于此，本文综述乳源蛋白互作机制研究进展，阐述常见互作形式，并探讨互作复合体的免疫调节作用及应用潜力，为新型功能性食品、免疫调节剂研发提供理论支撑，为活性乳蛋白的配比优化与功能增强开辟新视角。

1 乳源蛋白概述

不同乳源的蛋白质成分差异显著，尤其酪蛋白与乳清蛋白的含量及比例不同，例如牛乳中二者占比约为 4∶1。乳中的活性成分主要包括乳蛋白和乳磷脂等，其中活性乳蛋白及相关功能组分可分为两类：一是酪蛋白衍生物（如酪蛋白糖巨肽，casein glycomacropeptide, GMP）；二是天然乳清蛋白（如 α-乳白蛋白，α-lactalbumin, α-LA；乳铁蛋白，lactoferrin, LF；骨桥蛋白，osteopontin, OPN）[4]；此外，乳脂肪球膜（milk fat globule membrane, MFGM）作为含活性蛋白的复合功能结构，其膜结合蛋白（如嗜乳脂蛋白、黄嘌呤氧化酶）也具备重要生理活性[5]，这些活性组分多以完整蛋白质或酶解肽段形式存在，在机体内发挥特异性生物学功能。

1.1 免疫球蛋白

免疫球蛋白 A（immunoglobulin A, IgA）是机体免疫防御体系的核心组分，其血清含量仅次于 IgG，约占血清免疫球蛋白总量的 10%~20%[6]。依据结构形态与分布特征，IgA 可分为血清型与分泌型两类：血清型 IgA 以单体形式存在，免疫活性较弱；分泌型 IgA（SIgA）则以双体或三体为主，是黏膜防御系统的关键功能分子[7]。SIgA 广泛分布于消化道、呼吸道、泌尿生殖道等黏膜组织的分泌液中，同时在唾液、泪液，尤其是初乳中含量异常丰富。这类抗体主要由黏膜层淋巴组织合成，通过特异性机制发挥免疫屏障作用：一方面可抑制病原微生物（细菌、病毒等）在黏膜上皮细胞的附着与定植，减缓病原体繁殖扩散；另一方面能直接识别结合抗原，发挥抗体活性，成为抵御外源病原体入侵机体的第一道防线。IgA 无法通过胎盘屏障，导致新生儿自身合成 SIgA 的能力极低[8]。而母乳（尤其是初乳）中富含的 SIgA，成为新生儿获取被动免疫、构建早期黏膜防御体系的重要途径，这也凸显了乳源 SIgA 的独特生理价值。

1.2 乳铁蛋白

乳铁蛋白（lactoferrin, LF）是转铁蛋白家族中的一种铁结合糖蛋白，存在于母乳（占总蛋白质的 10%~15%）和各种黏膜分泌物中[9]。乳铁蛋白在人初乳中的浓度约 700 mg/100 mL，人常乳中浓度约 100 mg/100 mL，牛初乳中约 150 mg/100 mL，牛常乳中约 5 mg/100 mL[10]。牛乳铁蛋白（BLF）分子量约为 80 kDa，其结构如图 1 所示[11]）。N 叶和 C 叶的作用不同，前者抗菌性能更强，后者则与胃病、糖尿病及角膜损伤的治疗相关[12]。

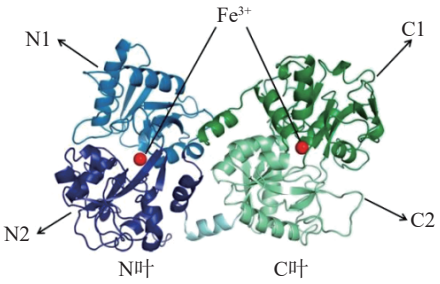


图 1 牛乳铁蛋白三级结构[11]

Fig.1 Tertiary structure of bovine lactoferrin[11]

乳铁蛋白具备抑菌、抗病毒、疾病预防[13]、免疫调节、肠道菌群调控、促铁吸收及抗氧化等多元生物学功能[14]。具体表现为：可提升幼年猪仔血液中微量元素（尤其铁）含量[15]；能广谱抑制需铁革兰氏阴/阳性菌（如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌等），对低铁需求的乳酸菌无影响[16]；口服可在小鼠模型中抑制甲型流感病毒引发的肺炎[17]；在婴幼儿中能显著促进双歧杆菌生长，维持肠道菌群平衡[18]；还可抑制婴幼儿奶粉中脂肪氧化，且抗氧化作用与自身浓度呈线性量效关系[19−20]，其多功能特性使其在营养与健康领域具有重要应用价值。

1.3 α-乳白蛋白

α-乳白蛋白（alpha-lactalbumin, α-LA）广泛存在于各种哺乳动物的乳汁中，在五大洲共 9 个国家的 452 个母乳样品中测定 α-LA 的浓度，其平均含量约为 2.44 g/L[21]，在不同乳源中的具体含量如表 1[22] 所

示。α-LA 是母乳中重要的生物活性蛋白，占母乳总蛋白质的 20%~25%，其分子量为 14.07 kDa，是一种相对较小的蛋白质，是研究生理和病理条件下物质吸收的合适标志物[23]。天然 α-LA 分子的三级结构呈椭圆形，如图 2 所示[24]。研究表明，牛 α-LA 中含有 C 螺旋，而人的 α-LA 中不含，牛 α-LA 的 α-亚结构体的稳定性要低于人 α-LA 的 α 亚结构体稳定性[25]。

表 1　不同乳中 α-LA 的含量[22]
Table 1　Content of α-LA in different milk[22]

乳源类型	α-LA(g/L)
母乳	1.9~3.4
牛乳	1.2~1.3
山羊乳	0.7~2.3
绵羊乳	1.0~1.9
水牛乳	1.4
牦牛乳	1.7
马乳	2.37
骆驼乳	0.8~3.5
驴乳	1.9

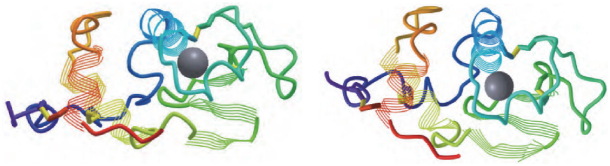


图 2　人乳 α-LA 的晶体结构(左)和牛乳 α-LA 的晶体结构(右)[24]
Fig.2　Crystal structure of human milk α-LA (lift) and crystal structure of bovine milk α-LA (right)[24]

α-LA 中促进大脑发育、调节肠道菌群并增强肠道免疫的成分主要是色氨酸和胱氨酸/半胱氨酸。色氨酸是神经递质 5-羟色胺(5-HT)和褪黑素的前体。松果体细胞白天分泌的 5-羟色胺可调节情绪、食欲与行为，黑夜分泌的褪黑素能助婴儿睡眠并促进大脑发育[26]，而胱氨酸/半胱氨酸作为谷胱甘肽组成部分可抗氧化、增强肠道免疫，还能作为牛磺酸前体助力相关生理过程，同时增加婴儿肠道双歧杆菌浓度、调节菌群平衡并抑制致病菌生长[27-28]。Dumrongwongsiri 等[29]、Yi 等[30] 证实，含 α-乳清蛋白(α-LA)的婴幼儿配方乳粉可促进铁、锌吸收，满足婴幼儿对色氨酸与锌的需求，而锌对中枢神经系统发育至关重要[31]。Izumi 等[32] 研究发现，给 7~14 日龄大鼠灌胃 α-LA 水解物，可增加小肠长度、增多隐窝上皮细胞，且双糖酶活性变化提示小肠黏膜成熟。此外，α-LA 经消化道水解产生的活性肽，具有免疫、抗病毒、抑高血压等活性，还能抑制革兰氏阳性菌、刺激有益菌繁殖[33]。

1.4　酪蛋白糖巨肽

酪蛋白糖巨肽(CGMP)是 κ-酪蛋白经凝乳酶水解产生的多肽[34]，由 Alais 等[35] 于 1953 年首次发现，其碳水化合物结构域是功能发挥的关键[36]，兼具抗病毒、促益生菌生长等多种活性[37]。CGMP 对溃疡性结肠炎(UC)的改善作用尤为突出：灌胃 5 mg/kg CGMP 可减轻 DSS 诱导大鼠的结肠损伤，降低 TNF-α、IL-6 等炎症因子水平，恢复肠道通透性[37]；其机制与调节肠道菌群、增加异丁酸等短链脂肪酸相关——UC 发病与产丁酸菌缺乏、肠黏膜屏障受损及 NF-κB 通路激活密切相关[38-39]，CGMP 可通过上述途径修复肠黏膜屏障[37]。此外，CGMP 能改善小鼠实验性肠炎[40]，在淋巴细胞移植模型中可通过降低髓过氧化物酶活性及 $CD4^+IFN\text{-}\gamma$ 细胞比例发挥抗炎作用[41]，且其安全性与人体耐受性已获临床试验证实[42]。

1.5　骨桥蛋白

骨桥蛋白(OPN)是脊椎动物体内的多功能磷酸化糖蛋白[43]，含有可以结合多种细胞表面受体的功能区域，能通过激活细胞信号通路发挥作用[44]。消化吸收方面，OPN 具有抗胃酸、胃蛋白酶及肠道消化的特性，其磷酸化、糖基化位点可调控消化稳定性与活性；人体干预研究证实，喂养富含牛奶 OPN 配方乳粉的婴儿血浆中可检测到全长或片段化 OPN，表明其或大片段能通过肠道屏障[45]。功能上，OPN 的完整蛋白、水解片段及活性肽可结合肠上皮细胞受体或入血，发挥多元作用：既能与巨噬细胞表面整合素及分化簇 44(cluster of differentiation 44, CD44)受体结合，激活巨噬细胞分泌炎症因子与抗微生物分子，调控免疫功能[46]；还能促进大脑发育，研究显示 OPN 基因敲除小鼠幼崽学习记忆受损，而野生型小鼠幼仔大脑中髓鞘形成相关蛋白表达更高，神经胶质细胞分化增殖更活跃[47]，同时 OPN 还可以维护肠道健康、改善骨健康[46]。

1.6　乳脂肪球膜蛋白

乳脂以乳脂肪球(milk fat globule, MFG)的形式存在于水中，直径为 0.1~15 μm，MFG 主要由具有 3

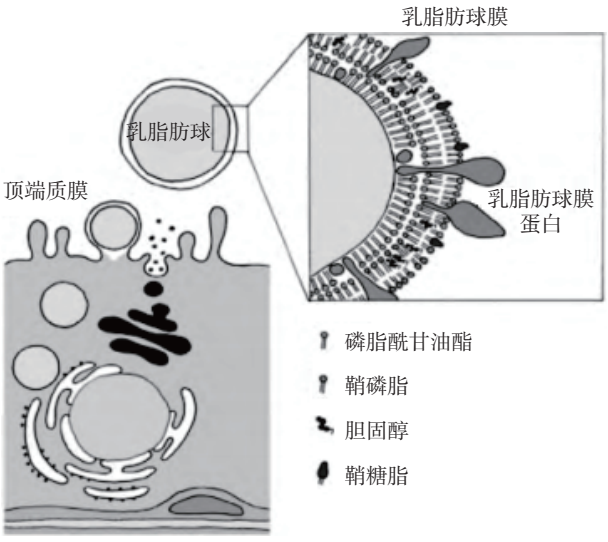


图 3　MFGM 分泌示意图[48]
Fig.3　Schematic diagram of MFGM secretion[48]

层结构[48](如图 3 所示)、厚度为 10~50 nm[49] 的乳脂肪球膜(MFGM)包裹。MFGM 内层环绕着蛋白质和极性脂质,外膜双分子层包含内部蛋白衣壳、外周蛋白和整体蛋白,MFGM 内膜和外膜均来自乳腺上皮细胞质膜[50]。该层纳米级表面活性材料是乳脂在乳液中保持稳定性并免受酶降解和聚结的关键[51]。MFGM 含有多种生物活性成分,其中蛋白质可达 25%~70%,是其主要活性成分之一[52],占总乳蛋白含量的 1%~2%。尽管在乳中含量极低,但其生物学意义重大,可以促进神经发育、降低炎症感染和调节代谢稳态等[53]。

MFGM 兼具多重生理功能与加工价值:神经方面,可促进小鼠突触发生、减少神经元凋亡,通过调控含有 Sorbin 同源结构域和 SH3 结构域的蛋白 2(sorbin and SH3 domain containing 2, SORBS2)等相关基因增强学习记忆与认知[54−55];抗炎领域,其磷脂级分能缓解风湿大鼠关节肿胀,还可抑制 TNF-α、上调 TGF-β1 表达减轻小鼠神经炎症[56];同时能抑制结肠癌细胞增殖[57],并通过上调解偶联蛋白 1(UCP1)表达抑制高脂饮食诱导的体重增加[58]。肠道保护上,MFGM 可借助保护黏膜屏障、调节菌群等减轻小鼠结肠炎与肝损伤[59],其含有的黄嘌呤脱氢酶(XO/XDH)还能抑制金黄色葡萄球菌等致病菌[60]。加工中,MFGM 可维持乳制品胶体特性、泡沫性及离子矿物质结构稳定性[61]。

2 乳源蛋白互作机制

乳源蛋白互作复合体较单个蛋白优势显著,兼具功能覆盖广、抗酶解与耐热性强、信号级联放大及多通路整合能力。其互作机制与形成过程的解析需多维度技术支撑,如体外验证含免疫共沉淀(Co-IP)、pull-down、免疫荧光共定位(IF)、双分子荧光互补(BiFC)、结构表征依赖冷冻电镜(cryo-EM)、AI 辅助预测等实现。而乳源蛋白形成互作复合体的核心路径,主要通过三类互作方式实现:电荷互作、结构域互作及辅助因子介导的互作,具体机制如下。

2.1 基于电荷相互作用的互作

氨基酸残基电性质是乳源蛋白互作的关键影响因素,带相反电荷残基间的静电吸引与相同电荷间的排斥作用调控互作过程。骨桥蛋白(OPN)作为分子量 36 kD、等电点约 pH3.6 的酸性分泌型磷酸化糖蛋白,在牛乳中带负电;乳铁蛋白(LF)为分子量约 80 kDa、等电点 8.0~9.0 的碱性球状糖蛋白,二者可通过静电作用形成复合物[62],且结合存在特定位点与滴定顺序差异。等温滴定量热法(ITC)结果(图 4)显示:LF“正向滴定”到 OPN 时,依次结合位点 A、B、C;OPN“反向滴定”到 LF 时,初始阶段 LF 同步结合 A、B、C 位点,高摩尔比时从 B、C 位点解离并结合新滴定 OPN 的位点 A[63]。两种滴定顺序均证实二者存在互作,且 OPN 上含 3 个 LF 结合位点。

β-乳球蛋白(β-Lg)与乳铁蛋白(LF)可通过静电

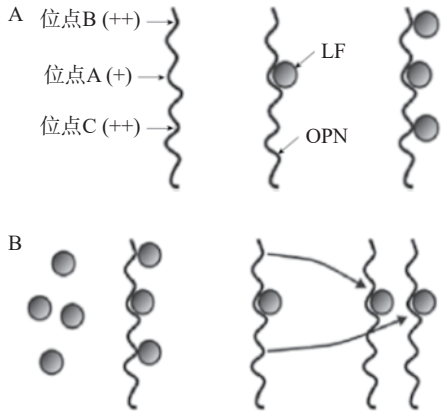


图 4 LF 与 OPN 等温滴定量热实验模型[63]

Fig.4 LF and OPN isothermal titration calorimetry experimental models[63]

注:A. LF 溶液滴定 OPN 溶液;B. OPN 溶液滴定 LF 溶液。

作用形成复合物。电位滴定实验[63] 显示,向 β-Lg 溶液中逐步加入 LF,体系电势从负变为零再转为正,证实二者静电复合物的形成,该复合物主要以 LF $(BLG_2)_2$ 形式存在。其核心功能优势体现在黏膜防御与活性维持:一方面,复合物借助静电作用稳定吸附于带负电的黏膜上皮表面,形成致密“蛋白防护屏障”,通过物理阻隔减少病原体与上皮细胞的黏附结合,降低入侵概率;另一方面,β-Lg 与 LF 的结合可诱导 LF 构象稳定,增强其对黏膜微环境中蛋白酶降解的抗性,延长滞留时效。同时,复合物形成后 LF 仍保留铁螯合、病原靶标结合等核心活性,可抑制病原增殖,而 β-Lg 的疏水结构域能特异性捕获疏水性病原分子或毒性因子,与 LF 形成协同防御[64]。此外,复合物还可依托 LF 的广谱抗菌、抗病毒及免疫调节功能,激活黏膜局部免疫应答,协同强化宿主黏膜防御体系的整体效能。

2.2 基于结构域特异性结合

乳源蛋白通过结构域特异性结合形成复合体,发挥单一组分不具备的优势:LF 的 N-lobe 插入 β-乳球蛋白(β-Lg)疏水口袋形成 1∶1 复合物,粒径缩小、电位改变,提升黏液穿透力,使 Fe-LF 在小鼠小肠的生物利用度提高[65];κ-酪蛋白(κ-CN)的 O-糖链与 LF 的 C-lobe 形成多位点氢键,复合体在黏膜表面形成纳米级“网格”,对大肠杆菌 O157:H7 的黏附抑制率达 78%(单独 LF 仅 32%)[66]。OPN 的 N 端 RGD 序列(Ser 磷酸化可增强亲和力)[67]、MFGM 中乳凝集素的 EGF 样结构域(含 RGD/RGF 序列),均可结合整合素($\alpha v\beta 3$、$\alpha v\beta 5$ 等)。半乳凝集素-3 蛋白(Galectin-3)与 $\alpha 5\beta 1$ 整合素的糖依赖寡聚化[68],佐证乳凝集素的结合能力,二者可通过整合素介导形成“MFGM-整合素-OPN”三元复合物,借助空间位阻与协同作用提升稳定性[69]。

2.3 辅助因子介导的互作

乳源蛋白之间通过“辅助因子介导”形成的互作复合体,是指 Ca^{2+}、磷酸根、Fe^{3+}、乳脂肪球膜磷脂

（MFGM-PL）或低聚糖等“非蛋白小分子”充当桥梁，通过配位键、氢键或疏水作用，把特定结构域精确“扣合”，不仅增强了复合体的结构稳定性，还赋予其递送、稳态、抗菌或免疫调控等新功能。

2.3.1　铁离子（Fe^{3+}）的桥接作用　乳铁蛋白（LF）与 IgA 的互作依赖 Fe^{3+}调控：LF 的 N-叶结合 Fe^{3+}后构象改变，暴露疏水区域与 IgA 的 Fc 段互补结合，在母乳中形成稳定 LF-sIgA 复合物，通过双重机制增强黏膜免疫。一方面，复合物在黏膜表面形成更致密的保护层，提升黏附性与分布均匀性，物理阻断病原体黏附入侵，如大肠杆菌感染模型中二者联合使用可降低细菌存活率[70]；另一方面，LF 可调节免疫细胞活性与细胞因子分泌，复合物能增强 sIgA 与巨噬细胞等免疫细胞表面受体的结合，激活吞噬清除功能，强化黏膜免疫应答[71]。

2.3.2　钙离子（Ca^{2+}）的结构稳定作用　Ca^{2+}作为乳源蛋白互作的“核心调节器”，可通过配位结合和构象调控等机制，在乳源蛋白互作中发挥不可替代的作用。α-LA 含典型的 EF-hand 结构域（由 29~35 位和 75~81 位氨基酸组成的螺旋-环-螺旋 motif），当 Ca^{2+}结合到该结构域的天冬氨酸（Asp）和谷氨酸（Glu）残基时，构象从松散态转为紧密态，疏水核心（如 Trp60、Trp104）暴露，增强与 β-半乳糖苷转移酶的结合，参与乳糖合成[72]，进而影响乳的物理性质与营养功能。

2.3.3　2′-岩藻糖基乳糖（2′-FL）的桥连作用　2′-FL 可作为“分子桥”介导 κ-酪蛋白糖基化巨肽（f106–169）的 GlcNAc 与 sIgA 重链 CH2 域的 Tyr319 形成疏水结合，组装为“2′-FL-κ-CN 糖基化巨肽-sIgA”三元复合体，精准调控 sIgA 的结构稳定性与黏膜靶向性。具体机制包括：一是疏水结合填补 sIgA 结构空隙，遮蔽蛋白酶降解位点，抵御肠道环境波动，延长其功能半衰期[73]；二是介导结合后糖链与肽段重新排列，形成互补拓扑结构，通过糖链-受体结合及疏水作用增强肠上皮黏附效率，减少肠道蠕动冲刷流失[74]；三是 sIgA 高效黏附后形成“免疫防护膜”，既物理阻断病原体入侵，又能激活黏膜相关淋巴组织（MALT），扩大免疫覆盖范围、提升防御效能[75]。

3　乳源蛋白互作复合体对机体免疫调节的影响

乳源蛋白互作复合体通过多元机制发挥显著免疫调节作用，其功能覆盖免疫防御、屏障维护及系统发育调控等多个维度，较单一蛋白更具协同优势。这类复合体依托静电结合、结构域互作及辅助因子介导等方式形成，不仅能直接参与病原体清除，还能调控免疫细胞活性、平衡炎症反应，同时强化肠道黏膜屏障完整性与菌群稳态，为免疫系统成熟发育提供支撑。

本节将进一步阐明复合体在下文中四大核心维度的作用机制：一是直接抗菌作用，通过物理阻隔与活性抑制抵御致病菌侵袭；二是抗病毒作用，阻断病毒吸附与复制过程；三是促进肠道屏障功能与菌群平衡，筑牢免疫防御第一道防线；四是调节炎症反应、优化免疫细胞功能并推动免疫系统成熟发育，全面解析其免疫调节的分子机制与应用潜力。

3.1　直接抗菌作用

乳源蛋白互作复合体可通过物理破坏细菌细胞膜、抑制细菌酶活性或竞争性结合营养物质等方式，直接杀灭或抑制细菌生长，其协同作用能增强单一蛋白抗菌效率或拓宽抗菌谱。例如，酪蛋白巨肽（CMP）与乳铁蛋白（LF）形成的复合物，通过“阻断定植+削弱运动能力”双重机制降低肠道感染风险[66]：CMP 可特异性结合大肠杆菌等致病菌表面黏附素，占据活性位点阻止其与肠上皮细胞受体结合，从源头阻断致病菌定植繁殖；LF 则靶向抑制致病菌鞭毛运动所需关键酶活性，阻碍其侵袭肠道深层组织。二者协同作用下，致病菌既无法定植也难以扩散，防御效果远优于单一成分，显著降低肠道感染发生率[66]。

3.2　抗病毒作用

乳源蛋白互作复合体可通过干扰病毒吸附宿主细胞、阻止病毒脱壳或抑制病毒核酸复制等关键步骤直接抗病毒，在肠道、呼吸道等黏膜表面效果尤为显著。乳铁蛋白（LF）与 IgA（尤其分泌型 sIgA）形成的复合物，通过“物理阻断+免疫激活+病毒结构破坏”协同机制发挥作用：sIgA 可特异性识别病毒表面抗原，形成抗原-抗体结合，直接阻断病毒与宿主细胞受体的结合；LF 则通过 N-叶结构域结合病毒包膜或宿主细胞表面分子，进一步占据入侵位点，形成双重“物理屏障”，抑制病毒内化[76]。同时，LF 的强阳离子特性[77] 可结合流感病毒、轮状病毒等的磷脂双分子层，改变膜通透性与完整性[78]，导致病毒核酸泄露，而 sIgA 的抗原结合特异性可引导 LF 精准作用于病毒，提升破坏效率。此外，复合物可被黏膜组织中的巨噬细胞、树突状细胞识别，通过激活 Fc 受体信号通路促进抗病毒细胞因子分泌，抑制病毒复制并招募免疫细胞清除[79]，还能诱导黏膜上皮细胞表达抗菌肽、黏蛋白，强化黏膜屏障功能，形成“直接抗病毒+免疫放大”的协同效应。

3.3　促进肠道屏障功能和菌群平衡

乳源蛋白可通过特定结构（如活性肽段、糖基化修饰）或代谢产物，与肠道上皮细胞、免疫细胞及菌群直接互作，增强肠道屏障完整性与防御能力，而肠道屏障功能的维持对肠道内稳态至关重要[80]。多种乳源蛋白互作复合体通过调控关键信号通路，发挥屏障保护作用：OPN-α-LA 复合物经疏水作用形成后，可抑制糖原合酶激酶 3（*GSK-3β*）基因表达，阻断连环蛋白 β（β-catenin）降解复合物的磷酸化作用，使 β-catenin 在细胞质中积累并进入细胞核，与 T 细胞因子/淋巴增强因子家族（T cell factor/lymphoid

enhancer factor family, TCF/LEF)转录因子结合形成转录激活复合体, 激活经典 Wnt/β-连环蛋白信号通路(Wingless/Integrated-β-catenin 信号通路, Wnt/β-catenin 信号通路)[81−82], 进而显著上调密蛋白 1(claudin-1)、闭合蛋白(occludin)及闭锁小带蛋白-1(Zonula Occludens-1, ZO-1)等紧密连接蛋白的基因表达, 修复 LPS 损伤的肠上皮屏障, 维持肠道完整性[83−84]; LF-OPN 复合物可激活 Notch 信号通路, 精准调控肠道干细胞分化, 优化肠道上皮结构[85]; MFGM 中的膜联蛋白 A2 与 OPN 结合后, 通过调节肌动蛋白细胞骨架重组, 促进 ZO-1 向细胞膜迁移形成稳定紧密连接, 增强肠道屏障功能[86]。实验证实, OPN-LF 复合体对肠道发育的促进作用优于二者单独使用[86], 凸显了乳源蛋白互作复合体在肠道屏障保护中的协同优势。

乳源蛋白互作复合体可通过调控肠道微生物群落结构、维持微生态平衡, 间接影响肠道免疫功能。借助 3D 肠类器官模型与离体结肠发酵实验证实, 质量比 1∶5 的乳铁蛋白-骨桥蛋白(LF-OPN)复合体能够显著富集共生梭菌等产丁酸盐菌, 提升肠道丁酸盐浓度, 同时促进脆弱拟杆菌等抗炎菌定植[87]。这种菌群结构优化不仅可增强肠道屏障功能, 还能降低病原体移位风险[87]。此外, 该复合体可通过上调抗炎因子 IL-10、抑制 NF-κB 通路, 减少炎症对肠道菌群的扰动——在 LPS 诱导的肠道炎症模型中, IL-10 的表达增加可降低变形菌门等促炎菌丰度, 同时维持共生菌群落稳定性[87], 进一步巩固肠道微生态平衡与免疫防御稳态。

现有研究表明, 乳铁蛋白(LF)与乳脂肪球膜(MFGM)可通过静电作用形成复合体, 发挥多元协同功能。其一, MFGM 的磷脂/唾液酸层能为 LF 提供胃酸环境下的“物理屏障”, 降低胃蛋白酶水解速率, 增强其胃肠道结构稳定性与吸收效率, 使其在小肠发挥更强免疫调节作用[62]; 其二, 婴儿配方奶粉中添加二者可显著增加肠道拟杆菌属丰度, 降低粪便中短链脂肪酸及脱氧肉碱水平, 协同调节早期肠道菌群与代谢物谱[88]; 其三, MFGM 含有的黏蛋白 MUC1、乳黏附蛋白 MFG-E8 等与 LF 结合后, 形成“糖蛋白-LF”网状层, 阻断轮状病毒、致病性大肠杆菌黏附, 强化黏膜免疫与抗菌防御[89]; 其四, 该复合体可抑制小胶质细胞 NF-κB 通路, 在体外 LPS 刺激下减少 TNF-α、IL-6 释放, 展现抗神经炎症及促进神经发育的潜力[90]。

3.4 促进炎症细胞、免疫细胞功能及系统发育

乳源蛋白互作复合体通过精准调控免疫细胞功能与炎症反应, 实现“促防御-控损伤-促修复”的有序平衡, 既增强抗感染免疫, 又避免免疫过度激活。正常状态下 OPN 少量分泌维持生理功能, 受刺激时大量释放; LF 则通过高亲和力结合游离 Fe^{3+}, 抑制需铁细菌生长, 二者形成的复合物通过多层次机制调控免疫。复合物借助 OPN 的 RGD 序列与巨噬细胞整合素 *αvβ3* 结合, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶和蛋白激酶 B(Phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling pathway, PI3K/Akt)信号通路, 促进 M2 巨噬细胞标志物(Arg-1、IL-10)表达, 抑制 M1 型促炎因子(iNOS、IL-12)释放[91]; 同时激活树突状细胞(DCs)TLR4 受体, 促进 IL-12 分泌诱导 Th1 分化以增强细胞免疫, 通过 OPN 糖基化位点抑制 Th2 型 IL-4 产生, 避免过敏过度激活[92]。M2 与 Th1 的动态平衡由免疫微环境细胞因子调控: 感染初期 IFN-γ 主导, 启动 Th1 极化并抑制 M2; 病原体清除后 IL-10、TGF-β 占优, 诱导 M2 并抑制 Th1, 失衡可能引发疾病。

炎症状态下, 复合体通过多重途径抑制炎症信号通路: LF 与 LPS 结合形成复合物, 阻止其与 CD14/TLR4 结合, 抑制 NF-κB 通路激活[93]; OPN 酸性结构域竞争性结合 NF-κB p65 亚基, 阻断炎症基因转录[62]; 复合物激活肠上皮细胞 PI3K/Akt 通路, 抑制 p38 MAPK 活性, 减少炎症介质水平[80]。研究证实, LF-OPN 复合体可降低 IL-6、TNF-α 等促炎因子分泌, 上调抗炎因子 IL-10 表达[94], 通过免疫细胞调控与炎症通路抑制的协同作用, 维持免疫系统稳态。

MFGM 中的鞘磷脂与 OPN 形成的复合体, 可激活 Wnt/β-catenin 通路促进肠上皮 M 细胞分化, 增强抗原摄取能力[62]。该复合体作为“M 细胞分化启动信号”, 先结合肠上皮干细胞/未成熟肠细胞表面整合素启动信号转导, 通过抑制 GSK-3β 活性阻止 β-catenin 降解, 使其入核结合 TCF/LEF 转录因子, 启动 M 细胞特异性基因转录, 最终分化为具高效抗原摄取功能的成熟 M 细胞, 启动黏膜免疫应答。MFGM 中的 PS 与 OPN 形成的复合体, 经巨噬细胞表面 *αvβ3*、*αvβ5* 整合素识别, 激活 PI3K/Akt 通路促进 PPARγ 磷酸化, 其活性二聚体入核结合靶基因 PPRE 元件, 启动 *IL-10* 等 M2 相关基因转录, 同时抑制 NF-κB/AP-1 通路, 促进 M2 分化、抑制 M1 促炎反应, 维持免疫微环境平衡[95]。LF 与 IgG 经静电结合形成的复合体, 可调节免疫细胞活性、增强巨噬细胞功能与抗体生成[96], 还能促进 B 细胞向浆细胞分化及抗体类别转换, 维持长期免疫记忆, 延长抗原在淋巴结滞留时间并促进生发中心形成, 使记忆 B 细胞数量加倍[62]。

乳源蛋白复合体可多维度调控炎症与免疫: 通过抑制 NF-κB、p38 MAPK 等通路减少促炎因子释放, 上调 IL-10 等抗炎因子平衡炎症反应; 同时激活免疫细胞功能, 诱导 M2 巨噬细胞极化、Th1 细胞分化, 还能借助肠道菌群调节与屏障强化, 间接推动免疫系统成熟发育, 为机体免疫稳态提供支撑。

4 总结与展望

4.1 总结

在乳源蛋白及互作复合体研究中, 虽在互作机制、免疫调节领域取得一定进展, 但仍存在三大待解

问题。其一，互作网络与调控机制不明，当前研究多集中于常见蛋白两两作用，对乳汁中其他生物活性物质的协同作用、复杂微环境的影响及菌群调节作用探索不足。且冷冻电镜虽能解析酪蛋白纳米胶束框架，但无法获取部分柔性区域原子坐标，核磁共振受乳样高黏度限制信号衰减快，可借助 AlphaFold-Multimer v3.0[97] 与 cryo-ET 断层扫描技术突破瓶颈，同时整合多组学、单细胞测序等技术，构建“互作复合体-细胞-菌群”三维网络。

其二，功能性研究存在局限，现有功能评价多依赖体外细胞或小动物实验，体外重组复合体难以模拟天然结构与功能，大型哺乳动物研究则面临周期长、成本高、难高通量筛选等问题，未来可利用类器官技术构建贴近生理的体外评估体系，提升功能评价准确性。

其三，加工过程存在不稳定性，乳源蛋白复合物对温度、pH 敏感，现有工艺易破坏其结构，冷配料技术无法解决长期储存活性衰减问题。可通过超高压均质结合微囊包埋、pH 响应性纳米载体等靶向加工技术优化，但该技术面临工艺复杂、设备与原料成本高、质控难度大、环保压力等限制，需通过自动化技术应用、工艺简化、成本控制、质控体系建立及绿色工艺开发等多维度破解。

4.2　展望

乳源蛋白互作复合体（MPIC）对免疫调节的影响研究将迎来技术革新与应用突破。技术融合上，AI 结构预测与类器官表达技术的结合，将构建“乳源互作组-结构-功能”闭环平台，实现从单滴乳样筛选免疫相关 MPIC 到功能验证的一站式流程，精准定位调控免疫的核心复合体。动态解析层面，时间分辨冷冻电子断层扫描（cryo-ET）与深度学习技术的联用，将绘制毫秒级 MPIC 动态图谱，以分子级“微电影”直观呈现泌乳启动、炎症反应中 MPIC 参与免疫调节的动态机制。精准应用领域，CRISPR-off-switch 技术可按需调节奶牛乳腺中 MPIC 成分比例，定制生产低致敏性、强化免疫调节肽活性的功能性牛奶，实现从“成分标注”到“免疫功能定制”的跨越。原位捕获、AI 结构解析与合成生物学的深度耦合，将彻底重塑乳科学研究范式与产业边界，为新型免疫调节类功能性食品和免疫调节剂的开发提供坚实科学依据。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] 侯俊霞. 母乳喂养对新生儿生长发育、营养状态、免疫功能及血清微量元素水平的影响[J]. 医学临床研究，2024, 41(9): 1398−1401. [HOU J X. Effects of breast-feeding on growth and development, immunity, nutritional status and serum trace elements of neonates[J]. Journal of Clinical Research, 2024, 41(9): 1398−1401.]

[2] 秦宜德，邹思湘. 乳蛋白的主要组分及其研究现状[J]. 生物学杂志，2003(2): 5−7. [QIN Y D, ZOU S X. The major components of milk protein and their research status[J]. Journal of Biology, 2003(2): 5−7.]

[3] ZHANG Y, ZHANG X, MI L, et al. Comparative proteomic analysis of proteins in breast milk during different lactation periods[J]. Nutrients, 2022, 14(17): 3648.

[4] 毛学英，韩立华，袁绮晨，等. 乳源活性成分功能特性的研究进展[J]. 食品科学技术学报，2022, 40(2): 15−24. [MAO X Y, HAN L H, YUAN Q C, et al. Advances in functional properties of milk-derived bioactive components[J]. Journal of Food Science and Technology, 2022, 40(2): 15−24.]

[5] 都军霞，韩立强，乔新安，等. 乳脂肪球膜主要膜蛋白功能的研究进展[J]. 中国畜牧兽医，2007(10): 63−65. [DOU J X, HAN L Q, QIAO X A, et al. Research progress on the functional roles of major membrane proteins in milk fat globules[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2007(10): 63−65.]

[6] HANSEN I S, BAETEN D L P, DEN DUNNEN J. The inflammatory function of human IgA[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2019, 76(6): 1041−1055.

[7] PABST O. New concepts in the generation and functions of IgA[J]. Nature Reviews Immunology, 2012, 12(12): 821−832.

[8] 李晶晶. 浅谈免疫球蛋白在免疫中的作用[J]. 中国畜禽种业，2018, 14(2): 85. [LI J J. The role of immunoglobulin in immunity[J]. The Chinese Livestock and Poultry Breeding, 2018, 14(2): 85.]

[9] KIM B J, KUHFELD R F, HAAS J L, et al. Digestive profiles of human milk, recombinant human and bovine lactoferrin: Comparing the retained intact protein and peptide release[J]. Nutrients, 2024, 16(14): 2360.

[10] 闫晓斌，高瑞雄，袁凯，等. 乳铁蛋白功能及作用效果[J]. 食品工业，2024, 45(9): 223−229. [YAN X B, GAO R X, YUAN K, et al. Function and effect of lactoferrin[J]. The Food Industry, 2024, 45(9): 223−229.]

[11] 张宇. 牛乳铁蛋白异源表达及抗风寒感冒能力研究[D]. 郑州：河南工业大学, 2025. [ZHANG Y. Heterologous expression of bovine lactoferrin and its ability to resist wind and cold[D]. Zhengzhou: Henan University of Technology, 2025.]

[12] SHARMA S, SINHA M, KAUSHIK S, et al. C-Lobe of lactoferrin: The whole story of the half-molecule[J]. Biochemistry Research International, 2013, 2013(1): 271641.

[13] LI W, LIU B, LIN Y, et al. The application of lactoferrin in infant formula: The past, present and future[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 64(17): 5748−5767.

[14] ZHAO X, TING S M, SUN G, et al. Clearance of neutrophils from ICH-Affected brain by macrophages is beneficial and is assisted by lactoferrin and CD91[J]. Stroke, 2024, 55(1): 166−176.

[15] 张凯. 乳铁蛋白对早期断奶仔猪生产性能的影响及其作用机理研究[D]. 长沙：湖南农业大学, 2012. [ZHANG K. Study of lactoferrin on growth performance and its mechanism in early weaned piglets[D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2012.]

[16] 李婷. 乳铁蛋白与乳过氧化物酶协同功效的研究[D]. 呼和浩特：内蒙古农业大学, 2012. [LI T. Research on the synergistic effect of lactoferrin and lactoperoxidase[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2012.]

[17] SINOPOLI A, ISONNE C, SANTORO M M, et al. The

effects of orally administered lactoferrin in the prevention and management of viral infections: A systematic review[J]. Reviews in Medical Virology, 2022, 32(1): e2261.
[18] 琚争艳, 夏凡. 乳铁蛋白的研究现状及其发展动态[J]. 食品工业科技, 2009, 30(9): 358−362. [JU Z Y, XIA F. Review on research and developing status of lactoferrin[J]. Science and Technology of Food Industry, 2009, 30(9): 358−362.]
[19] SATUE-GRACIA M T, FRANKEL E N, RANGAVAJHYALA N, et al. Lactoferrin in infant formulas: Effect on oxidation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48(10): 4984−4990.
[20] SUPERTI F. Lactoferrin from bovine milk: A protective companion for life[J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2562.
[21] JACKSON J G, JANSZEN D B, LONNERDAL B, et al. A multinational study of α-lactalbumin concentrations in human milk[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2004, 15(9): 517−521.
[22] ROY D, YE A, MOUGHAN P J, et al. Composition, structure, and digestive dynamics of milk from different species—A review[J]. Frontiers in Nutrition, 2020, 7: 577759.
[23] AUESTAD N, LAYMAN D K. Dairy bioactive proteins and peptides: A narrative review[J]. Nutrition Reviews, 2021, 79(Supplement_2): 36−47.
[24] 张萱, 高亚男, 杨雪, 等. α-乳白蛋白对婴幼儿生长发育的影响研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(7): 1−7. [ZHANG X, GAO Y N, YANG X, et al. Research progress on effects of α-lactalbumin on growth and development of infants[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2023, 14(7): 1−7.]
[25] CHOWDHURY F A, RALEIGH D P. A comparative study of the α-subdomains of bovine and human α-lactalbumin reveals key differences that correlate with molten globule stability[J]. Protein Science, 2005, 14(1): 89−96.
[26] 张一帆, 逄金柱, 米丽娟, 等. 添加 α-乳白蛋白和色氨酸的婴儿配方奶粉对新生大鼠脑发育的影响[J]. 中国食品学报, 2022, 22(5): 129−136. [ZHANG Y F, PANG J Z, MI L J, et al. Effects of infant formula supplemented with α-lactalbumin and tryptophan on brain development in newborn rats[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2022, 22(5): 129−136.]
[27] 李梦寒. α-乳白蛋白对肠道菌群的影响[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2019. [LI M H. Effect of α-lactalbumin on gut microbiota[D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2019.]
[28] 盛雪, 张居典, 李梦寒, 等. 不同热处理方式的 α-乳白蛋白对正常人肠道上皮细胞株增殖、周期及凋亡的影响[J]. 食品科学, 2020, 41(1): 139−146. [SHENG X, ZHANG J D, LI M H, et al. Effect of α-lactalbumin with different heat treatments on proliferation, cell cycle and apoptosis of human intestinal epithelial cells[J]. Food Science, 2020, 41(1): 139−146.]
[29] DUMRONGWONGSIRI O, WINICHAGOON P, CHONGVIRIYAPHAN N, et al. Zinc and iron adequacy and relative importance of zinc/iron storage and intakes among breastfed infants[J]. Maternal & Child Nutrition, 2022, 18(1): e13268.
[30] YI D Y, KIM S Y. Human breast milk composition and function in human health: From nutritional components to microbiome and microRNAs[J]. Nutrients, 2021, 13(9): 1−5.
[31] BRION L P, HEYNE R, LAIR C S. Role of zinc in neonatal growth and brain growth: Review and scoping review[J]. Pediatr Res, 2021, 89(7): 1627−1640.
[32] IZUMI H, ISHIZUKA S, INAFUNE A, et al. α-Lactalbumin hydrolysate stimulates glucagon-like peptide-2 secretion and small intestinal growth in suckling rats[J]. The Journal of Nutrition, 2009, 139(7): 1322−1327.
[33] WANG B, TANG Y B, ZHANG Y. Research progress on functional activity of whey protein in milk[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2021, 21(9): 366−373.
[34] 魏皓东. 硼亲和固相萃取结合质谱分析酪蛋白糖巨肽[D]. 无锡: 江南大学, 2022. [WEI H D. Analysis of casein glycomacropeptide by boron affinity solid phase extraction combined with mass spectrometry[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2022.]
[35] ALAIS C, MOCQUOT G, NITSCHMANN H, et al. Rennet and its action on the casein of milk. 7. On the splitting of non-protein nitrogen (N. P. N.) from casein by rennet and its relation to the primary reaction of the rennet coagulation of milk[J]. Semiotica, 1953, 23(1): 83−105.
[36] ZHU M, JIA Y C, YAN Y L, et al. Amelioration effect of bovine casein glycomacropeptide on ulcerative colitis in mice[J]. Food and Agricultural Immunology, 2015, 26(5): 717−728.
[37] 刘琪, 赵雨晴, 陈思阳, 等. 酪蛋白糖巨肽对大鼠结肠炎的缓解作用及机制[J]. 食品科学, 2025, 46(15): 205−211. [LIU Q, ZHAO Y Q, CHEN S Y, et al. Alleviating effect and mechanism of casein glycomacropeptide on colitis in rats[J]. Food Science, 2025, 46(15): 205−211.]
[38] KUMARI R, AHUJA V, PAUL J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of north India[J]. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2013, 19(22): 3404.
[39] LÜHRS H, GERKE T, MÜLLER J G, et al. Butyrate inhibits NF-κB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4): 458−466.
[40] CUI Y, ZHU C, MING Z, et al. Molecular mechanisms by which casein glycomacropeptide maintains internal homeostasis in mice with experimental ulcerative colitis[J]. PloS One, 2017, 12(7): e0181075.
[41] CERVANTES-GARCÍA D, BAHENA-DELGADO A I, JIMÉNEZ M, et al. Glycomacropeptide ameliorates indomethacin-induced enteropathy in rats by modifying intestinal inflammation and oxidative stress[J]. Molecules, 2020, 25(10): 2351.
[42] KAREN E H, SANGITA M, IBRAHIM Z C, et al. Glycomacropeptide impacts amylin-mediated satiety, postprandial markers of glucose homeostasis and the fecal microbiome in obese postmenopausal women[J]. The Journal of Nutrition, 2023, 153(7): 1915−1929.
[43] LöNNERDAL R J B. Effects of milk osteopontin on intestine, neurodevelopment, and immunity[J]. Milk, Mucosal Immunity and the Microbiome: Impact on the Neonate, 2020: 152.
[44] JIANG R, LO J, PRELL C, et al. Milk osteopontin promotes intestinal development by up-regulating the expression of integrin αvβ3 and CD44[J]. The FASEB Journal, 2023, 37(6): e22988.
[45] JIANG R, LÖNNERDAL B. Osteopontin in human milk and infant formula affects infant plasma osteopontin concentrations[J]. Pediatric Research, 2019, 85(4): 502−505.
[46] SøRENSEN E S, CHRISTENSEN B. Milk osteopontin and human health[J]. Nutrients, 2023, 15(11): 2423.
[47] JIANG R, PRELL C, LöNNERDAL B. Milk osteopontin promotes brain development by up-regulating osteopontin in the brain in early life[J]. The FASEB Journal, 2019, 33(2): 1681−1694.
[48] HERNELL O, TIMBY N, DOMELLöF M, et al. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children[J]. The Journal of Pediatrics, 2016, 173: S60−S65.

［49］ 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.
［50］ 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. ［CAO W H, GAO Z Y, WU Y, et al. A review of recent studies on milk fat globule membrane: Composition and separation techniques[J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2020, 43(5): 37−42.］
［51］ MANONI M, DI LORENZO C, OTTOBONI M, et al. Comparative proteomics of milk fat globule membrane (MFGM) proteome across species and lactation stages and the potentials of MFGM fractions in infant formula preparation[J]. Foods, 2020, 9(9): 1251.
［52］ 梁佳迎, 张海迁, 纪友薇, 等. 乳脂肪球膜蛋白组成、理化性质及生物活性研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2025, 48(1): 24−29. ［LIANG J Y, ZHANG H Q, JI Y W, et al. Advances in composition, physicochemical properties and bioactivity of milk fat globule membrane proteins[J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2025, 48(1): 24−29.］
［53］ NIE C, ZHAO Y, WANG X, et al. Structure, biological functions, separation, properties, and potential applications of milk fat globule membrane (MFGM): A review[J]. Nutrients, 2024, 16(5): 587.
［54］ GENG M, ZHAO F, LU H, et al. Insights into the hippocampus proteome and phosphorylation modification alterations in C57BL/6 revealed the memory improvement mechanisms of a walnut-derived peptide[J]. Food Research International, 2022, 156: 111311.
［55］ ZHOU Y, ZOU X, FENG R, et al. Improvement of spatial memory and cognitive function in mice via the intervention of milk fat globule membrane[J]. Nutrients, 2023, 15(3): 534.
［56］ UNNO K, TAGUCHI K, HASE T, et al. Coffee polyphenol, chlorogenic acid, suppresses brain aging and its effects are enhanced by milk fat globule membrane components[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(10): 5832.
［57］ ZANABRIA R, TELLEZ A M, GRIFFITHS M, et al. Milk fat globule membrane isolate induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells[J]. Food and Function, 2013, 4(2): 222−230.
［58］ LI T, GAO J, DU M, et al. Milk fat globule membrane attenuates high-fat diet-induced obesity by inhibiting adipogenesis and increasing uncoupling protein 1 expression in white adipose tissue of mice[J]. Nutrients, 2018, 10(3): 331.
［59］ WU Z, LIU X, HUANG S, et al. Milk fat globule membrane attenuates acute colitis and secondary liver injury by improving the mucus barrier and regulating the gut microbiota[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 865273.
［60］ MATSUOKA M, YAMAGUCHI J, KINOSHITA K. Clinical significance of elevated xanthine dehydrogenase levels and hyperuricemia in patients with sepsis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(18): 13857.
［61］ LE T T, WIELE T, DO T, et al. Stability of milk fat globule membrane proteins toward human enzymatic gastrointestinal digestion[J]. Journal of Dairy Science, 2012, 95(5): 2307−2318.
［62］ CERONI C, DAYON L, VAN DEN ABBEELE P, et al. Lactoferrin-osteopontin complexes: Insights into intestinal organoid bioavailability and gut microbiota modulation[J]. Communications Biology, 2025, 8(1): 1017.
［63］ 周英爽, 樊凤娇, 刘猛, 等. 乳铁蛋白与牛乳中其他蛋白质相互作用机制研究进展[J]. 食品科学, 2015, 36(5): 244−249. ［ZHOU Y S, FAN F J, LIU M, et al. Interaction mechanism between lactoferrin and other proteins in bovine milk[J]. Food Science, 2015, 36(5): 244−249.］
［64］ HEIDEN-HECHT T, DRUSCH S. Impact of saturation of fatty acids of phosphatidylcholine and oil phase on properties of *β*-lactoglobulin at the oil/water interface[J]. Food Biophysics, 2022, 17(2): 171−180.
［65］ HUANG H, ISHIDA H, YAMNIUK A P, et al. Solution structures of Ca^{2+}-CIB1 and Mg^{2+}-CIB1 and their interactions with the platelet integrin αIIb cytoplasmic domain[J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(19): 17181−17192.
［66］ SCHIFFER S, SCHEIDLER E, KIEFER T, et al. Effect of temperature, added calcium and pH on the equilibrium of caseins between micellar state and milk serum[J]. Foods, 2021, 10(4): 822.
［67］ GROHE B, O'YOUNG J, IONESCU D A, et al. Control of calcium oxalate crystal growth by face-specific adsorption of an osteopontin phosphopeptide[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(48): 14946−14951.
［68］ SARANGI N K, SHAFAQ-ZADAH M, BERSELLI G B, et al. Galectin-3 binding to *α5β*1 integrin in pore suspended biomembranes[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2022, 126(48): 10000−10017.
［69］ YIN Z, ZHANG J, ZHAO M, et al. EDIL3/Del-1 prevents aortic dissection through enhancing internalization and degradation of apoptotic vascular smooth muscle cells[J]. Autophagy, 2024, 20(11): 2405−2425.
［70］ BULLEN J J. Iron-binding proteins and other factors in milk responsible for resistance to *Escherichia coli*[C]//Ciba Foundation Symposium 42-Acute Diarrhoea in Childhood. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. , 1976, 42: 149−180.
［71］ ABU-GHAZALEH R I, FUJISAWA T, MESTECKY J, et al. IgA-induced eosinophil degranulation[J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950), 1989, 142(7): 2393−2400.
［72］ BOGDANOVA L R, NIKIFOROVA A A, ZIGANSHINA S A, et al. Influence of divalent metal cations on *α*-lactalbumin fibril formation[J]. JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2024, 29(6): 601−609.
［73］ ZURITA M F, CÁRDENAS P A, SANDOVAL M E, et al. Analysis of gut microbiome, nutrition and immune status in autism spectrum disorder: A case-control study in Ecuador[J]. Gut Microbes, 2020, 11(3): 453−464.
［74］ ZHU Y, WAN L, LI W, et al. Recent advances on 2′-fucosyllactose: Physiological properties, applications, and production approaches[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022, 62(8): 2083−2092.
［75］ MANTIS N J, ROL N, CORTHÉSY B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut[J]. Mucosal Immunology, 2011, 4(6): 603−611.
［76］ HONG R, XIE A, JIANG C, et al. A review of the biological activities of lactoferrin: Mechanisms and potential applications[J]. Food and Function, 2024.
［77］ 王淑晨, 于景华, 刘晓辉, 等. 乳铁蛋白铁饱和度对其耐热性、抑菌作用及抗氧化性的影响[J]. 中国乳品工业, 2019, 47(10): 29−33. ［WANG S C, YU J H, LIU X H, et al. Effect of iron saturation of lactoferrin on its functional characteristics[J]. China Dairy Industry, 2019, 47(10): 29−33.］
［78］ EL-HAK H N G, MOHAMED F H. Effect of lactoferrin supplement on cadmium chloride induced toxicity to male rats: Toxico-

pathological, ultrastructural and immunological studies[J]. International Immunopharmacology, 2023, 125: 111182.
[79] COSTAGLIOLA G, NUZZI G, SPADA E, et al. Nutraceuticals in viral infections: An overview of the immunomodulating properties[J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2410.
[80] LI Y, WU L, YONG Y, et al. Enhancing gut barrier integrity: Upregulation of tight junction proteins by chitosan oligosaccharide through the ERK1/2 signaling pathway[J]. Nutrition, 2024, 124: 112428.
[81] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/β-catenin signaling and disease[J]. Cell, 2012, 149(6): 1192−1205.
[82] LIU C, LI Y, SEMENOV M, et al. Control of β-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism[J]. Cell, 2002, 108(6): 837−847.
[83] CASTELLO L M, RAINERI D, SALMI L, et al. Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression[J]. Mediators of Inflammation, 2017, 2017(1): 4049098.
[84] HE W, WANG X, ZHANG J, et al. Interaction of osteopontin with α-lactalbumin and their synergistic effects in protecting intestinal barrier injury[J]. Food Research International, 2025: 116513.
[85] LI C, SUN Y, HE T, et al. Synergistic effect of lactoferrin and osteopontin on intestinal barrier injury[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253: 127416.
[86] SPEER J E, GUNASEKARA D B, WANG Y, et al. Molecular transport through primary human small intestinal monolayers by culture on a collagen scaffold with a gradient of chemical cross-linking[J]. Journal of Biological Engineering, 2019, 13(1): 36.
[87] CONESA C, BELLÉS A, GRASA L, et al. The role of lactoferrin in intestinal health[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(6): 1569.
[88] CHICHLOWSKI M, BOKULICH N, HARRIS C L, et al. Effect of bovine milk fat globule membrane and lactoferrin in infant formula on gut microbiome and metabolome at 4 months of age[J]. Current Developments in Nutrition, 2021, 5(5): nzab027.
[89] 王聪, 费旭, 王秀英, 等. 牛乳脂肪球膜组分分离鉴定及其功能性研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(3): 385−392. [WANG C, FEI X, WANG X Y, et al. Separation, identification and functional properties of bovine milk fat globule membrane components: A review of recent progress[J]. Food Science, 2023, 44(3): 385−392.]
[90] PAN J, CHEN M, LI N, et al. Bioactive functions of lipids in the milk fat globule membrane: A comprehensive review[J]. Foods, 2023, 12(20): 3755.
[91] LIU L, JIANG R, LIU J, et al. The bovine lactoferrin-osteopontin complex increases proliferation of human intestinal epithelial cells by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Food Chemistry, 2020, 310: 125919.
[92] FU H, LIU X, SHI L, et al. Regulatory roles of osteopontin in lung epithelial inflammation and epithelial-telocyte interaction[J]. Clinical and Translational Medicine, 2023, 13(8): e1381.
[93] SINGH J, VIJAYAN V, AHMEDI S, et al. Lactosmart: A novel therapeutic molecule for antimicrobial defense[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 672589.
[94] LI C, LU Y, WANG J, et al. Immunoregulation of bovine lactoferrin together with osteopontin promotes immune system development and maturation[J]. Food & Function, 2024, 15(2): 866−880.
[95] 张琦敏, 倪娓娓, 张欣, 等. 母乳成分影响婴儿肠道屏障功能的研究进展[J]. 食品科学, 2020, 41(9): 194−203. [ZHANG Q M, NI W W, ZHANG X, et al. Progress in understanding the effects of human milk components on intestinal barrier function in infants[J]. Food Science, 2020, 41(9): 194−203.]
[96] KAUR H. Characterization of glycosylation in monoclonal antibodies and its importance in therapeutic antibody development[J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2021, 41(2): 300−315.
[97] NADDAF M. Open-source protein structure AI aims to match Alpha fold[J]. Nature, 2025.