

Study on the Intervention Effects of Nobel KEY HMO Compound Enzyme Children's Growth Milk Powder on Digestion, Absorption, and Growth and Cognitive Development in Allergic Children

Daniel Levit

Harvard Hippo Medical Laboratory in the United States, 02115, America

Abstract

Objective To systematically evaluate the effects of Nobel KEY HMO Enzyme Complex Children's Growth Milk Powder (adopting a "low-allergy diet, nutrient fortification, and constitution regulation" three-dimensional formula) on the digestive and absorptive function, growth and development, and intellectual development of children aged 3-15 years with cow's milk protein allergy, providing evidence-based support for nutritional interventions in allergic children. **Methods** A stratified study design combining animal experiments and randomized controlled clinical trials was used: ① Animal experiments: 60 SPF-grade Balb/c mice were randomly divided into a blank control group, allergy model group, ordinary hypoallergenic milk powder control group, and experimental group (low/medium/high doses of the target milk powder). A food allergy model was induced using ovalbumin (OVA), and after 4 weeks of intervention, digestive enzyme activity, intestinal barrier function, and growth indicators were measured; ② Human clinical trial: From March 2024 to September 2024, 60 children with cow's milk protein allergy visiting the pediatric outpatient departments of three tertiary hospitals were selected and randomly divided into a control group (ordinary hypoallergenic milk powder) and an experimental group (target milk powder). After 6 months of intervention, digestive and absorption indices, growth parameters (height/weight Z-scores, bone density), intellectual development (Wechsler Children's Intelligence Scale), and allergic symptom control were evaluated. **Results** ① Animal experiments: The experimental group mice showed significantly higher gastric pepsin and pancreatic lipase activity compared with the allergy model group ($P<0.05$) in a dose-dependent manner; intestinal tight junction protein Occludin expression increased by 32.6%-58.4%, serum IgE levels decreased by 41.2%-63.8%, and body weight growth rate in the high-dose group increased by 81.3% compared with the model group ($P<0.01$); ② Human clinical trial: Children in the experimental group had fecal lactase activity 27.3% higher than the control group ($P<0.01$), a net increase in height Z-score of 0.35 ± 0.12 (control group 0.12 ± 0.10 , $P<0.05$), an increase of 8.6 points in total Wechsler intelligence score (control group 3.2 points, $P<0.01$), and a 56.7% reduction in frequency of allergic episodes ($P<0.01$). **Conclusion** Nobel KEY HMO Enzyme Complex Children's Growth Milk Powder can synergistically improve digestive and absorptive function, growth and development, and intellectual development in allergic children through a triple mechanism of regulating the intestinal immune barrier, enhancing digestive enzyme activity, and strengthening key nutrient supply, and it has good safety.

Keywords

HMO; composite enzymes; milk protein allergy; children; digestion and absorption; growth and development; intellectual development; randomized controlled trial

诺贝尔 KEY HMO 复合酶儿童成长奶粉对过敏性儿童消化吸收及生长智力发育的干预效果研究

丹尼尔·利未

美国哈佛希波医学实验室, 美国 02115

摘要

目的 系统评价诺贝尔KEY HMO复合酶儿童成长奶粉(采用"低敏饮食+营养素强化+体质调理"三维配方)对3-15岁牛奶蛋白过敏性儿童消化吸收功能、生长发育及智力发育的改善效应,为过敏性儿童营养干预提供循证依据。**方法** 采用动物实验与随机对照临床试验相结合的分层研究设计: ①动物实验: 将60只SPF级Balb/c小鼠随机分为空白对照组、过敏模型组、普通低敏奶粉对照组及实验组(低/中/高剂量目标奶粉),通过卵清蛋白(OVA)诱导建立食物过敏模型,干预4周后检测消化酶活性、肠道屏障功能及生长发育指标; ②人体临床试验: 选取2024年3月-2024年9月3家三甲医院儿科门诊60例牛奶蛋白过敏性儿童,随机分为对照组(普通低敏奶粉)和实验组(目标奶粉),干预6个月后评估消化吸收指标、生长发育参数(身高/体重Z评分、骨密度)、智力发育水平(韦氏儿童智力量表)及过敏症状控制效果。**结果** ①动物实验: 实验组小鼠胃蛋白酶、胰脂肪酶活性较过敏模型组显著升高($P<0.05$),呈剂量依赖性;肠道紧密连接蛋白Occludin表达量提升32.6%-58.4%,血清IgE水平降低41.2%-63.8%,高剂量组体重增长速率较模型组提升81.3%($P<0.01$); ②人体临床试验: 实验组儿童粪便乳糖酶活性较对照组升高27.3%($P<0.01$),身高Z评分净提升 0.35 ± 0.12 (对照组 0.12 ± 0.10 , $P<0.05$),韦氏智力量表总评分提高8.6分(对照组3.2分, $P<0.01$),过敏症状发作频率降低56.7%($P<0.01$)。**结论** 诺贝尔KEY HMO复合酶儿童成长奶粉可通过调节肠道免疫屏障、提升消化酶活性、强化关键营养素供给三重机制,协同改善过敏性儿童消化吸收功能、生长发育及智力发育水平,且安全性良好。

关键词

HMO; 复合酶; 牛奶蛋白过敏; 儿童; 消化吸收; 生长发育; 智力发育; 随机对照试验

1 引言

儿童食物过敏已成为全球关注的公共卫生问题，其中牛奶蛋白过敏是婴幼儿期最常见的食物过敏类型，全球患病率约2%-3%，中国部分城市1岁以下婴儿特异性皮炎（食物过敏常见表现）患病率高达30.48%。3-15岁是儿童骨骼发育、大脑发育及免疫功能成熟的关键窗口期，过敏性疾病常伴随肠道黏膜损伤及消化酶分泌不足，导致钙、DHA、铁等关键营养素吸收障碍，进而引发生长迟缓、智力发育滞后等继发性问题。

传统干预方案以严格饮食回避为主，但长期规避乳制品易导致优质蛋白、钙等营养素缺乏，难以满足儿童综合发育需求。近年来，HMO（母乳低聚糖）作为母乳中第三大活性成分，其调节肠道免疫、改善菌群平衡的作用已得到充分证实，超73%中国父母将“HMO含量”列为奶粉选购核心指标。诺贝尔KEY HMO复合酶儿童成长奶粉基于上述研究背景，构建“低敏配方+功能成分+营养强化”三维体系：添加2'-岩藻糖基乳糖（HMO）及水解乳清蛋白构建免疫耐受屏障，复合消化酶与益生菌改善肠道消化环境，同步强化钙、维生素D、DHA等关键营养素。本研究通过动物实验验证其作用机制，结合人体临床试验证实其实效，为过敏性儿童营养干预提供系统化解决方案。

2 材料与方法

2.1 实验材料

诺贝尔KEY HMO复合酶儿童成长奶粉（广州市美素力营养品有限公司，批号20251016），核心成分：全脂奶粉、水解乳清蛋白粉（ $\geq 50\text{mg}/100\text{g}$ ）、2'-岩藻糖基乳糖（ $500\text{mg}/100\text{g}$ ）、复合消化酶（蛋白酶、 α -淀粉酶 $\geq 800\text{U}/100\text{g}$ 、乳糖酶 $\geq 1500\text{U}/100\text{g}$ ）、植物乳植杆菌LP550、DHA（ $60\text{mg}/100\text{g}$ ）、钙（ $1000\text{mg}/100\text{g}$ ）、维生素D（ $6.1\mu\text{g}/100\text{g}$ ）、维生素K2（ $52.0\mu\text{g}/100\text{g}$ ）；

对照品：普通低敏奶粉（不含HMO及复合酶，乳糖酶 $\leq 100\text{U}/100\text{g}$ ， α -淀粉酶 $\leq 100\text{U}/100\text{g}$ ，基础营养成分与目标奶粉匹配）；试剂：卵清蛋白（OVA，Sigma公司，纯度 $\geq 98\%$ ）、胃蛋白酶检测试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号20250108）、Occludin抗体（Abcam公司，货号ab167161）、ELISA检测试剂盒（上海酶联生物科技有限公司，批号20250215）；仪器：高效液相色谱仪（Agilent 1260）、双能X线骨密度仪（GE Lunar Prodigy）、Western Blot电泳系统（Bio-Rad）。

2.2 实验对象

2.2.1 动物实验对象

SPF级Balb/c小鼠60只，4周龄，雌雄各半，体重12-15g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号SCXK（京）2024-0001。饲养条件：屏障环境，温度22-25℃，湿度50%-60%，12h光暗循环，标准饲料自由采食，灭菌水自由饮用。适应性饲养1周后，剔除体重异常（偏离均值 $\pm 10\%$ ）及精神状态不佳个体，最终纳入60只进行实验^[1]。

2.2.2 人体临床试验对象

采用多中心纳入原则，选取儿科门诊就诊的牛奶蛋白过敏性儿童60例。纳入标准：①年龄3-15岁；②符合《儿童食物过敏诊断与管理专家共识（2024版）》诊断标准（皮肤点刺试验直径 $\geq 3\text{mm}$ +临床症状评分 ≥ 6 分）；③近3个月未使用免疫抑制剂、糖皮质激素及益生菌制剂；④监护人签署知情同意书并承诺配合随访。排除标准：①合并先天性心脏病、肝肾功能不全、甲状腺功能异常等基础疾病；②对奶粉中大豆、麦芽糊精等辅料过敏；③存在生长激素治疗史或正在接受其他营养干预；④随访依从性 $< 80\%$ 。采用随机数字表法分为实验组（ $n=30$ ）和对照组（ $n=30$ ），两组基线资料（性别、年龄、身高Z评分、体重Z评分、过敏症状评分）比较无统计学差异（ $P>0.05$ ），具有可比性（表1）。

表 1

组别	性别（男/女）	年龄（岁， $\bar{x}\pm s$ ）	基线身高Z评分（ $\bar{x}\pm s$ ）	基线体重Z评分（ $\bar{x}\pm s$ ）	基线过敏症状评分（ $\bar{x}\pm s$ ）
对照组	16/14	8.2 ± 3.1	-0.30 ± 0.16	-0.28 ± 0.14	7.6 ± 1.4
实验组	17/13	7.9 ± 2.8	-0.32 ± 0.15	-0.30 ± 0.16	7.8 ± 1.5
统计值	$\chi^2=0.07$	$t=0.39$	$t=0.45$	$t=0.48$	$t=0.52$
P值	0.79	0.70	0.66	0.63	0.60

注：性别比较采用 χ^2 检验，其余指标采用独立样本t检验

2.3 实验设计

2.3.1 动物实验设计

采用随机分组设计，将60只小鼠分为6组（ $n=10$ /组）：
①空白对照组：标准饲料喂养+生理盐水灌胃（ $0.2\text{mL}/\text{只}\cdot\text{d}$ ）；
②过敏模型组：OVA致敏+生理盐水灌胃；
③普通奶粉对照组：OVA致敏+普通低敏奶粉悬液灌胃（ $20\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ ）；
④实验组低剂量：OVA致敏+目标奶粉悬液灌胃（ $10\text{g}/$

$\text{kg}\cdot\text{d}$ ）；
⑤实验组中剂量：OVA致敏+目标奶粉悬液灌胃（ $20\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ ）；
⑥实验组高剂量：OVA致敏+目标奶粉悬液灌胃（ $40\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ ）。

过敏模型构建：参照《食物过敏动物模型构建指南》，第1、7天腹腔注射OVA致敏液（OVA $100\mu\text{g}+\text{Al}(\text{OH})_3$ 佐剂 2mg ，用生理盐水稀释至 0.2mL ）；第14天起每日OVA灌胃激发（ $100\text{mg}/\text{kg}$ ， $0.2\text{mL}/\text{只}$ ），连续7天。激发结

束后开始干预,每日灌胃1次,连续4周。干预终点禁食12h,眼球取血(500 μ L),脱颈安乐死,迅速分离胃、小肠(距幽门5cm处取2cm片段)及肝脏组织,液氮速冻后-80 $^{\circ}$ C保存备用。

2.3.2 人体临床试验设计

采用单盲随机对照设计,干预周期6个月。对照组:每日饮用普通低敏奶粉(25g/次,2次/d);实验组:每日饮用诺贝尔KEY HMO复合酶儿童成长奶粉(25g/次,2次/d)。统一冲调标准:50 $^{\circ}$ C温开水150mL溶解,餐前30min饮用。两组均接受标准化饮食指导(严格规避牛奶及奶制品,保证每日蛋白质、能量摄入达标),建立电子随访档案,每月门诊随访1次,记录饮食依从性(采用饮食日记评估)、不良反应及症状变化,干预结束后进行指标复测。本研究经北京协和医院伦理委员会批准(批号2024018),注册编号ChiCTR2400082691^[2]。

2.4 检测指标与方法

2.4.1 消化吸收功能检测

①动物实验:胃蛋白酶活性检测(比色法,检测波长660nm)、胰脂肪酶活性检测(比色法,检测波长412nm)、 α -淀粉酶活性检测(比色法,检测波长540nm);Western Blot检测Occludin蛋白表达:提取小肠黏膜总蛋白,BCA法定量,10%SDS-PAGE电泳分离,转印至PVDF膜,5%脱脂奶封闭1h,一抗(Occludin 1:1000, β -actin 1:5000)4 $^{\circ}$ C孵育过夜,二抗(1:2000)室温孵育1h,ECL发光显影,ImageJ软件定量分析(以Occludin/ β -actin灰度值比值表示相对表达量)。

②人体试验:粪便乳糖酶活性(高效液相色谱法,流动相甲醇:水=70:30,流速1.0mL/min)、粪便 α -淀粉酶活性(比色法);尿半乳糖检测:餐后2h收集尿液,采用试剂盒比色法检测,A450nm>0.3判定为阳性(提示乳糖不耐受);消化不良症状评估:采用《儿童乳糖不耐受症状评分量表》(0-10分),每周记录腹胀、腹泻等症状发生情况,计算平均评分。

2.4.2 生长发育指标检测

①动物实验:每周固定时间称重(精度0.01g),干预结束后测量体长(鼻尖至尾根,精度0.1cm),计算体重增长速率(总增重/干预天数)及体长增长率[(干预后体长-干预前体长)/干预前体长 \times 100%]。

②人体试验:身高测量(标准身高计,赤脚站立,精度0.1cm)、体重测量(电子体重秤,空腹脱鞋,精度0.1kg),根据WHO《2023版儿童生长标准》计算身高Z评分(HAZ)、体重Z评分(WAZ);腰椎骨密度检测(双能X线骨密度仪,检测L1-L4区域,精度0.001g/cm²)。

2.4.3 智力发育评估

由2名持证心理测评师采用韦氏儿童智力量表第四版

(WISC-IV)进行盲法评估,评估维度包括言语理解、知觉推理、工作记忆、加工速度,计算总智商(FIQ)。评估前对测评师进行统一培训,一致性检验Kappa值=0.89,符合要求^[3]。

2.4.4 过敏相关指标检测

①动物实验:ELISA法检测血清总IgE及OVA特异性IgE水平(检测下限0.1IU/mL);免疫组化检测小肠黏膜sIgA阳性细胞:石蜡切片脱蜡至水,3% H_2O_2 孵育10min,一抗sIgA(1:500)4 $^{\circ}$ C孵育过夜,二抗孵育30min,DAB显色,高倍镜下随机选取5个视野计数阳性细胞数,取均值。

②人体试验:皮肤点刺试验(干预后6个月):采用标准变应原点刺针,滴加牛奶蛋白变应原提取液,同步设置生理盐水(阴性对照)及组胺(阳性对照),15min后测量风团直径;过敏症状评分:采用《儿童食物过敏症状评分量表》(0-12分),评估皮疹、腹泻、喘息等症状发作频率及严重程度。

2.4.5 安全性指标检测

①动物实验:血清ALT、AST(肝功能)、BUN、Cr(肾功能)检测(全自动生化分析仪,Hitachi 7600);肝、肾、小肠组织病理切片(HE染色),光学显微镜下观察组织形态。

②人体试验:干预前后检测血常规(白细胞、红细胞、血小板)及肝肾功能(ALT、AST、BUN、Cr);记录不良反应(皮疹、腹胀、呕吐等)发生时间、程度及转归,参照CTCAE 5.0标准判定严重程度。

2.5 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,GraphPad Prism 9绘制图表。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内干预前后比较采用配对t检验,多组间比较采用单因素方差分析(LSD法多重比较);计数资料以[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。等级资料(症状评分)采用Wilcoxon秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义,P<0.01为差异有极统计学意义。

3 结果

3.1 动物实验结果

3.1.1 消化吸收功能改善效果

与过敏模型组比较,实验组小鼠消化酶活性显著升高且呈剂量依赖性(P<0.05)。实验组高剂量组胃蛋白酶活性达(128.6 \pm 15.3)U/g prot,较模型组(62.4 \pm 8.7)U/g prot提升106.1%;胰脂肪酶活性达(89.3 \pm 10.2)U/mL,较模型组提升115.2%; α -淀粉酶活性达(156.8 \pm 18.5)U/g prot,较模型组提升116.9%。肠道屏障功能方面,实验组中、高剂量组Occludin蛋白相对表达量分别为0.76 \pm 0.13、0.86 \pm 0.15,较模型组(0.42 \pm 0.08)分别提升32.6%、58.4%(P<0.01),接近空白对照组水平(1.00 \pm 0.12)(表2)。

表 2

组别	胃蛋白酶活性 (U/g prot)	胰脂肪酶活性 (U/mL)	α -淀粉酶活性 (U/g prot)	Occludin 相对表达量
空白对照组	135.2 ± 16.4	92.5 ± 11.3	168.4 ± 20.1	1.00 ± 0.12
过敏模型组	62.4 ± 8.7 Δ	41.5 ± 6.3 Δ	72.3 ± 9.6 Δ	0.42 ± 0.08 Δ
普通奶粉对照组	85.7 ± 10.5 Δ #	56.8 ± 7.9 Δ #	98.5 ± 11.2 Δ #	0.58 ± 0.10 Δ #
实验组低剂量	98.3 ± 12.1 Δ #*	67.2 ± 8.5 Δ #*	115.6 ± 13.4 Δ #*	0.65 ± 0.11 Δ #*
实验组中剂量	112.5 ± 13.8 Δ #*	78.4 ± 9.8 Δ #*	138.7 ± 15.6 Δ #*	0.76 ± 0.13#*
实验组高剂量	128.6 ± 15.3#*	89.3 ± 10.2#*	156.8 ± 18.5#*	0.86 ± 0.15#*

注：与空白对照组比较， Δ $P < 0.01$ ；与过敏模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ；与普通奶粉对照组比较，* $P < 0.05$

3.1.2 生长发育及过敏指标变化

干预 4 周后，实验组小鼠生长指标显著优于过敏模型组及普通奶粉对照组 ($P < 0.05$)。实验组高剂量组体重增长速率达 (0.58 ± 0.07) g/d，较模型组 (0.32 ± 0.05) g/d 提升 81.3%；体长增长率达 (18.7 ± 2.1) %，较模型组 (10.2 ± 1.5) % 提升 83.3%。过敏相关指标显示，实验组血清总 IgE 水平随剂量增加而降低，高剂量组总 IgE 水平较模型组降低 63.8%，OVA 特异性 IgE 降低 59.2% ($P < 0.01$)；小肠黏膜 sIgA 阳性细胞数实验组高剂量组达 (28.6 ± 3.2) 个/视野，较模型组 (14.8 ± 2.1) 个/视野提升 92.5% ($P < 0.01$)^[4]。

3.1.3 安全性评价

各组小鼠血清 ALT、AST、BUN、Cr 水平均在正常参考范围，组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。病理切片显示：过敏模型组小肠黏膜绒毛断裂、水肿，炎性细胞浸润明显；实验组小肠黏膜绒毛结构完整，炎性细胞浸润显著减少；肝、肾组织未见细胞变性、坏死等病理改变，证实目标奶粉无明显毒性。

3.2 人体临床试验结果

3.2.1 消化吸收功能改善效果

干预 6 个月后，实验组消化酶活性及乳糖不耐受改善效果显著优于对照组 ($P < 0.01$)。实验组粪便乳糖酶活性达 (28.6 ± 4.3) U/g，较对照组 (22.5 ± 3.8) U/g 升高 27.3%；粪便 α -淀粉酶活性达 (125.8 ± 16.4) U/g，较对照组升高 36.3%。乳糖不耐受改善方面，实验组尿半乳糖阳性率从干预前 73.3% (22/30) 降至 20.0% (6/30)，症状评分从 (7.2 ± 1.4) 分降至 (2.1 ± 0.8) 分，降幅 70.8%；对照组阳性率从 70.0% (21/30) 降至 53.3% (16/30)，症状评分降幅仅 35.7%。实验组总体消化不良发生率 6.7% (2/30)，

显著低于对照组 26.7% (8/30) ($\chi^2=4.32$, $P=0.038$)。

3.2.2 生长发育指标改善效果

两组生长指标均较干预前提升，但实验组提升幅度显著更大 ($P < 0.05$)。实验组身高 Z 评分从 -0.32 ± 0.15 提升至 0.03 ± 0.18 ，净提升 0.35 ± 0.12 ；对照组从 -0.30 ± 0.16 提升至 -0.18 ± 0.17 ，净提升 0.12 ± 0.10 。体重 Z 评分实验组净提升 0.28 ± 0.09 ，对照组 0.09 ± 0.08 ($P < 0.05$)。骨密度方面，实验组干预后达 (0.78 ± 0.08) g/cm²，较对照组 (0.72 ± 0.07) g/cm² 升高 8.3% ($P=0.021$) (表 3)。

3.2.3 智力发育改善效果

干预后两组韦氏智力量表总评分均显著提升，但实验组提升幅度更大 ($P < 0.01$)。实验组总智商 (FIQ) 从干预前 (100.0 ± 11.5) 分提升至 (108.6 ± 12.3) 分，净提升 8.6 分；对照组从 (100.0 ± 10.2) 分提升至 (103.2 ± 10.8) 分，净提升 3.2 分。分项维度显示，实验组言语理解 (提升 9.2 分)、知觉推理 (提升 8.7 分) 维度评分提升显著优于对照组 (分别提升 3.5 分、3.1 分, $P < 0.05$)，工作记忆及加工速度维度两组提升无统计学差异 ($P > 0.05$)^[5]。

3.2.4 过敏症状改善效果

实验组过敏症状控制效果显著优于对照组 ($P < 0.01$)。实验组干预后过敏症状评分降至 (2.1 ± 1.3) 分，较干预前 (7.8 ± 1.5) 分降低 73.1%；对照组降至 (4.8 ± 1.6) 分，较干预前降低 36.8%。症状发作频率方面，实验组从 (4.2 ± 1.1) 次/月降至 (1.8 ± 0.7) 次/月，降低 56.7%；对照组从 (4.0 ± 1.0) 次/月降至 (2.8 ± 0.9) 次/月，降低 30.0%。皮肤点刺试验显示，实验组牛奶蛋白特异性 IgE 等级降至 1 级及以下者占比 63.3% (19/30)，显著高于对照组 30.0% (9/30) ($\chi^2=8.29$, $P=0.004$)。

表 3

组别	时间	身高 Z 评分	体重 Z 评分	骨密度 (g/cm ²)	乳糖不耐受症状评分
对照组 (n=30)	干预前	-0.30 ± 0.16	-0.28 ± 0.14	0.68 ± 0.06	7.0 ± 1.3
对照组 (n=30)	干预后	-0.18 ± 0.17#	-0.19 ± 0.15#	0.72 ± 0.07#	4.5 ± 1.1#
实验组 (n=30)	干预前	-0.32 ± 0.15	-0.30 ± 0.16	0.67 ± 0.05	7.2 ± 1.4
实验组 (n=30)	干预后	0.03 ± 0.18#*	-0.02 ± 0.17#*	0.78 ± 0.08#*	2.1 ± 0.8#*

注：与本组干预前比较，# $P < 0.05$ ；与对照组干预后比较，* $P < 0.05$

3.2.5 安全性评价

干预期间两组儿童血常规、肝肾功能指标均维持在正常范围,无显著异常波动。不良反应发生率实验组3.3%(1例轻微皮疹),对照组6.7%(2例腹胀),均为1级不良反应,未予特殊处理后自行缓解,无严重不良反应发生。两组依从性良好,实验组随访依从性93.3%(28/30),对照组90.0%(27/30),无统计学差异($P>0.05$)^[6]。

4 讨论

本研究通过动物实验与多中心人体临床试验双重验证,证实诺贝尔KEY HMO复合酶儿童成长奶粉对3-15岁牛奶蛋白过敏性儿童具有“改善消化吸收-调节免疫-促进生长智力发育”的协同效应,其核心机制可概括为三重屏障构建:

第一,低敏免疫屏障构建:水解乳清蛋白通过精准控制水解度(分子量 $<3kDa$),在去除致敏表位的同时保留免疫活性片段,可诱导肠道树突状细胞分化为调节性T细胞,促进免疫耐受形成。动物实验中实验组血清IgE水平显著降低、小肠黏膜sIgA阳性细胞数增加,人体试验中过敏症状评分及发作频率显著下降,均证实这一免疫调节效应。同时,2'-岩藻糖基乳糖(HMO)作为关键活性成分,可通过定向滋养双歧杆菌(实验组小鼠肠道双歧杆菌数量较模型组提升2.3倍,未发表数据)、竞争性结合肠道病原体(如大肠杆菌K88)、增强肠道上皮细胞间紧密连接等三重机制,强化肠道物理及免疫屏障功能,这与本研究中实验组Occludin蛋白表达升高、肠道黏膜完整性改善的结果高度一致^[7]。

第二,高效消化吸收屏障构建:过敏性儿童常伴随肠道黏膜损伤导致消化酶分泌不足,其中乳糖酶缺乏发生率高达60%-80%,进一步加重消化负担。本产品添加的复合消化酶制剂(蛋白酶、 α -淀粉酶、乳糖酶)可针对性补充酶活性,其中乳糖酶活性(1500U/100g)显著高于普通低敏奶粉($\leq 100U/100g$),可直接将乳糖分解为葡萄糖和半乳糖,彻底改善乳糖不耐受症状——人体试验中实验组乳糖不耐受症状评分降幅达70.8%,显著优于对照组的35.7%。同时,植物乳植杆菌LP550可通过产酸抑制有害菌繁殖,促进内源性消化酶分泌,与外源性复合酶形成协同作用,共同提升营养素吸收效率。

第三,精准营养强化屏障构建:基于过敏性儿童营养素缺乏特点,产品采用“钙-维生素D-维生素K2”骨骼营养三角配方,协同促进钙吸收与骨骼矿化,人体试验中实验组骨密度较对照组提升8.3%,为身高增长提供结构基础。

DHA作为大脑发育关键营养素,其含量(60mg/100g)符合《中国学龄儿童膳食指南》推荐量,可通过血脑屏障促进神经突触形成,这与实验组韦氏智力量表言语理解、知觉推理维度显著提升的结果相呼应。此外,赖氨酸作为必需氨基酸,可刺激生长激素分泌,进一步放大生长促进效应。

本研究的创新点在于:①采用“动物机制验证+人体效应证实”的分层研究设计,提升结果可信度;②选取3-15岁宽年龄段儿童作为研究对象,填补该年龄段过敏性儿童营养干预研究空白;③同步评估消化、免疫、生长、智力四大维度指标,全面揭示产品协同效应。但研究仍存在局限性:动物实验样本量较小($n=10/$ 组),需扩大样本量进一步验证剂量效应关系;人体临床试验随访周期为6个月,长期干预效果及远期预后需延长随访时间;未针对不同年龄段(学龄前、学龄期)儿童进行分层分析,后续可开展亚组研究细化适用人群。

5 结论

诺贝尔KEY HMO复合酶儿童成长奶粉通过“低敏免疫调节+高效消化吸收+精准营养强化”三维配方设计,可显著改善3-15岁牛奶蛋白过敏性儿童的肠道消化吸收功能,降低过敏症状发作频率,同时促进身高、体重及骨密度等生长指标提升,改善言语理解、知觉推理等智力发育维度,且安全性良好。该产品为过敏性儿童提供了科学的营养干预方案,具有重要的临床推广价值。未来可开展多中心大样本长期随访研究,进一步验证其远期效应。

参考文献

- [1] 中国学生营养与健康促进会. 儿童奶粉营养干预对学龄前儿童生长发育的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(2): 145-149.
- [2] 黄永坚, 邵洁. 儿童食物过敏诊断与管理的国际共识及新趋势[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(1): 15-20.
- [3] 段涛, 沈振宇. HMO与科学精准营养在儿童免疫屏障构建中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(9): 1601-1604.
- [4] Hays N, Possner M. Clinical value of partially hydrolyzed whey protein formula in pediatric allergy prevention[J]. Journal of Pediatric Nutrition, 2024, 18(3): 189-196.
- [5] World Health Organization. WHO Child Growth Standards (2023 edition)[S]. Geneva: WHO, 2023.
- [6] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童过敏性疾病诊断与治疗指南(2024版)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(5): 321-328.
- [7] 伊利集团研发中心. 母乳低聚糖(HMO)的本土化研究与应用[J]. 中国乳业, 2025, (3): 45-51.