



乳清中具有生物活性的成分与心血管健康

Sharon K. Gerdes S K Gerdes 咨询公司, 宾夕法尼亚
W. James Harper 博士 俄亥俄州立大学
G. Miller 博士 营养和科技事务高级副总裁
国家乳品协会编译

大量科学证据表明美国乳清含多种生物活性成分, 这些活性成分对心血管健康具有积极作用。一些生物活性肽可通过血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制活性和阿片样活性来防止高血压的发生。生物活性乳清肽也可能抑制血小板凝集和降低胆固醇水平。其它乳清成分如钙、镁、钾、B族维生素和某些脂质组分也有助于降低心血管疾病的发生几率。

食品科学家喜欢乳清蛋白, 因为乳清蛋白具有高生物价值、极好的功能特性和清新风味。美国乳清配料在全世界已被用于饮料、食品棒和其他食品体系中。最新出现的乳清配料包括富含生物活性肽的水解乳清蛋白和富含钙、磷以及其它矿物质的乳矿物质。

这两种配料十分有潜力成为改善心血管健康的功能食品的配料。乳清配料还可被用于其它食品如发酵乳、超免疫饮料或拥有高含量共轭亚油酸的新一代促进心血管健康的乳制品。





乳清衍生肽与血压的关系

在西方社会中，心血管疾病是发病率及死亡率最高的疾病。世界上较西化的国家中，心脏病都非常普遍，当越来越多国家开始过着西化的生活及采用西式的饮食，心脏病发病的几率也在世界各地持续增加。造成心脏病的原因有吸烟、高血压、高胆固醇和甘油三酯、糖尿病或遗传因素。许多年来，为减少心血管疾病的威胁，人们往往被建议在饮食中采用一些低脂的乳制品。最新的研究显示乳清蛋白中含有对心血管健康有正面作用的成分。

当前主要的研究都着重在实验室及动物实验上，需要进一步的人体实验以验证乳清肽及其它乳清成份的效用。美国乳清功能性及营养价值方面已经得到很高的评价；对心血管健康的益处，使得它们能够

成为更受欢迎的常规或功能性食品配料。

生物活性肽

生物活性一词指的是食物成分能影响生物过程或是底物，因而对身体机能、状态或最终健康造成影响。

全世界范围内心血管疾病的两大诱因是高血压和异常脂血症。乳清肽具有降低上述两大危险因素的活性。最近研究表明乳清蛋白生物活性肽具有以下功能：

- * ACE抑制活性
- * 阿片样活性
- * 抗血栓活性
- * 胆固醇降低活性

乳清蛋白肽也具有其他功能，包括抗氧化活性，该活性可改善心血管整体健康。

乳清蛋白可被酶降解成多种生物活性肽。该过程可在胃肠道消化过程中发生，也可通过发酵牛乳、控制实验室里反应或乳清处理设备等来实现。无论水解方式怎样，为实现抗高血压活性，肽必须在肠道中以活性形式被吸收。

相对高含量的生物活性肽可用少量乳清来生产。这些乳清肽能进入外周血液中并发挥系统作用。下表显示的是消化1克乳清产生的生物活性肽。

α-乳啡肽	35.2mg
β-乳啡肽	30.2mg
血啡肽	10.5mg

许多乳酸菌，包括LGG和乳酸乳球菌（Lactococcus lactis）可水解牛乳蛋白生成生物活性肽。通过对酸牛奶中抗高血压肽的研究表明这些肽可被消化系统吸收。通过对婴儿研究证实了二肽和三肽很容易被肠道吸收。最近研究表明较长的肽可通过成年人的肠道屏障，进入目标器官。

在用作食品配料时，肽的加工方法对其活性非常重要。强热处理会对乳清肽的生物可利用性产生负面影响，所以加工者必须小心监控过程参数。对水解酶的认真选择可得到最大生物活性，并减少苦味产生。美国乳清生产商在生产和检测乳清肽方面处于世界领先地位。

ACE抑制活性

乳清肽在体外实验和动物实验中均具有ACE抑制活性。ACE抑制剂的总体作用是通过扩张血管及其对血液体积的影响来控制血压。

血管紧张素I是不具生物活性的激素；血管紧张素II是直接收缩血管平滑肌的分子，因此可使血压升高。它还对心血管系统有其它许多作用，如降低肾脏输出和增加水分保留。血管紧张素转化酶(ACE)可将血管紧张素I转化为血管紧张素II。ACE抑制剂可通过竞争性抑制阻断该反应发生，来防止血管紧张素II产生作用。ACE还会钝化对血压控制起作用的缓激肽。

有几种乳源性肽具有ACE抑制活性。源于酪蛋白的ACE抑制肽被称为酪激肽，而源自乳清的肽被称为乳激肽。

ACE存在于大量组织中，包括血浆、肾脏、肺和大脑。为在体内发挥其抗高血压的效果，ACE抑制肽必须经小肠吸收，而后输送到目标器官。较早的研究人员从酸奶中分离出许多具有ACE抑制活性和抗高血压活性的酪蛋白组分，最新研究表明多种乳清组分也具有ACE抑制活性。

表1 乳清肽的ACE抑制活性

肽	片段	来源	ACE抑制(IC50)
YGLF	50-53	由胃蛋白酶及胰蛋白酶水解的α-乳白蛋白(α-lactalbumin)	733 μ M
YP		酸奶样制品的乳清(L.helveticus)	720 μ M
VGINYWLAHKYGL	99-108	由胰蛋白酶水解的α-乳白蛋白	327 μ M
YGL	50-52	由胰蛋白酶水解的α-乳白蛋白	409 μ M
WLAHK	104-108	由胰蛋白酶水解的α-乳白蛋白	77 μ M
VFK	81-83	由胰蛋白酶水解的β-乳球蛋白(β-lactoglobulin)	1029 μ M
LAMA	22-25	由胰蛋白酶水解的β-乳球蛋白(β-lactoglobulin)	1062 μ M
LDAGSAPLR	32-40	由胰蛋白酶水解的β-乳球蛋白(β-lactoglobulin)	635 μ M
CMENSA	106-111	β-乳球蛋白由胃蛋白酶,胰蛋白酶,胰凝乳蛋白酶依序水解	788 μ M
ALPMH	142-146	β-乳球蛋白由胃蛋白酶,胰蛋白酶,胰凝乳蛋白酶依序水解	521 μ M
VLDTDYK	94-100	β-乳球蛋白由胃蛋白酶,胰蛋白酶,胰凝乳蛋白酶依序水解	946 μ M
Captopril		商业用药	0.006 μ M

资料来源: Pihlanto et al., 2000, 和 Mullally et al., 1997.

在最近的研究中，通过多种酶的作用从α-乳白蛋白和β-乳球蛋白中均得到了ACE抑制片段。现已证实ACE偏向在C-端位置有疏水性氨基酸(芳香性氨基酸和支链氨基酸)残基的底物。乳清组分被胰蛋白酶单独水解或胰蛋白酶、胃蛋白酶和胰凝乳蛋白酶共同水解均可产生具有ACE抑制活性的片段，如表1所示。ACE抑制效果是通过测定抑制50%原有ACE活性所需的物质浓度来测定的(IC50)，IC50越低表示抑制效果越好。

已发表文章的结果显示各种乳清肽ACE抑制活性的效能可在77m/M至1029m/M之间。目前美国市面上的一些水解乳清分离蛋白，其ACE抑制效能可在0.30至0.50mg/ml之间。Captopril，是一种化学ACE抑制剂，在表1中也有比较。食物衍生肽在降低血压的治疗上被认为比药物温和且副作用小。美国乳清肽是作为ACE抑制剂很有希望的原料，期待更多的临床试验证明其效用。

乳来源肽的阿片样活性

阿片肽在药理学上与鸦片(吗啡)具有相似性质。阿片肽系统在心血管系统中的调节作用是很复杂的,然而,内源性的阿片肽表现出很好的血压调节作用。一些乳清衍生肽也表现出类似阿片肽的活性。这些肽包括来自 α -乳白蛋白及 β -乳球蛋白的衍生肽。

α -lactophorin肽对平滑肌显微弱的类阿片肽活性。当注射入血

液中时,这些肽在神经系统起到减轻疼痛及镇静的效果。将 α -lactophorin以皮下注射的方式注入有意识的,患自发性高血压(spontaneously hypertensive-SHR)及正常血压的老鼠体中,SHR老鼠的血压被降低了。这个反应可被阿片受体拮抗剂纳洛酮(Naloxone)所阻断,表明阿片受体可调节 α -lactophorin的效果。

乳清配料的抗血栓及降低胆固醇作用

血栓,定义为在血管中形成或存在的血液凝块,是心血管疾病的另一大诱因。纤维蛋白原血浆中的蛋白质,它在肝脏中制造,然后在血液凝结的过程中转换为纤维蛋白。将纤维蛋白原固定在血小板上是血小板凝结的重要步骤。牛奶肽被认为能抑制这种血小板的固定作用。

一些乳清肽的抗血栓作用已经被研究。结果证实糖巨肽(glycomacropeptide (GMP))衍生出的肽与血小板结合作用有关。另一研究也给出乳铁蛋白衍生肽与血小板结合作用有关的证据。乳清衍生肽功能作用的深入研究均表现出其对血栓治疗的广阔前景。

糖巨肽(Glycomacropeptide)

糖巨肽是在干酪加工中形成的。皱胃酶或凝乳酶水解 κ -酪蛋白的105与106位残基之间的肽键产生GMP分子,它会在乳清排出时残留在乳清中。C-端部分含 κ -酪蛋白的106-109残基。GMP在经微滤和超滤处理的乳清蛋白中占10-15%。大分子GMP不能被吸收,必须被降解成小肽才能对血液成分起作用。

Casoplatelins是由GMP分子的106-116片段组成。这些成分已经被证明可抑制凝集并防止纤维蛋白原I与ADP处理过的血小板结合。还有几种其它片段具有抗血栓活性:这些片段包括108-110、106-112和113-116片段。GMP源的肽中具有抗高血压活性的是片段108-110。





乳清蛋白与胆固醇水平

动物实验研究表明乳清蛋白也可降低血液胆固醇水平。LDL-胆固醇和甘油三酯水平升高与动脉硬化有关。然而，HDL-胆固醇与动脉硬化成反相关。多数临床试验表明每降低1%总血浆胆固醇水平，在随后几年中冠状疾病发生几率可降低2%。

在小白鼠动物实验中，酸奶中使用了浓缩乳清或水解乳糖的浓缩乳清，结果发现它们对胆固醇水平具有有益功效。在这一研究中，全脂牛奶和标准酸奶没有降低胆固醇效果，但含水解乳糖的浓缩乳清的

标准酸奶和含双歧杆菌的酸奶可降低血清胆固醇。通常食用酸奶很少改变HDL-胆固醇水平，但会提高甘油三酯水平。而强化了乳清蛋白的任何酸奶都明显降低了LDL-胆固醇水平。

另一个研究发现当喂食量为10g/1kg的低水平时，乳清蛋白可降低肝脏胆固醇水平，而当喂食量为150g/Kg时，则既能明显降低血

浆胆固醇水平也可降低肝脏胆固醇水平。在另一老鼠实验研究中，乳清蛋白降低血清胆固醇浓度明显比酪蛋白高，约高出35%。膳食中添加乳清蛋白使血浆胆固醇降低的原因在于降低了VLDL片断的含量。

总的来说，乳清肽表现出多种生物活性，有望成为功能性食品的组分。后面的表格列出了一些具体的生物活性肽及其功能性。



表2 乳清蛋白其它具生物活性的衍生肽

蛋白前体	片段	肽序列	名字	功能
α-乳白蛋白	50 - 53	YGLF	α-lactophorin	阿片拮抗ACE抑制
β-乳球蛋白	102 - 105	YLLF	β-lactophorin	回肠非阿片刺激
β-乳球蛋白	146 - 149	HIRL	β-lactotensin	回肠收缩
GMP	106 - 116	MAIPPKKNQDK	Casoplatelins	抗血栓活性
	108 - 110			
	106 - 112			
	113 - 116			
GMP	108 - 110	IPP		抗高血压活性
牛血清白蛋白	399 - 404	YGFQDA	Serophorin	阿片活性
牛血清白蛋白	208 - 216	ALKAWSVAR	Albutensin A	回肠收缩ACE抑制

摘自Shah, 2000 和 Korhonen et al., 1998

乳清矿物质和脂类

乳钙/乳清矿物质

乳清是钙、磷、镁及锌的丰富来源。最近几年，乳清工业开发出了一种新型食品配料—乳钙或乳清矿物质，充分利用了乳清中这些矿物质元素。这个原料可以作为高纯度、高生物利用率的钙补充物。它不仅含有钙，还有其它调整血压的矿物成分。乳清矿物质可添加到乳制品或其它食品中，帮助心血管健康。

NHANES和DASH的研究结果

许多年来，限制钠的摄取一直被认为可降低高血压的发病风险。然而，超过三十个探讨钙和血压关系的流行病学报告发现，钙摄入量不足，比摄入过量的钠更容易导致高血压。

美国最早将摄取钙质与降低血压联系在一起的报导是1984年，在国家健康及营养调查报告中(National Health and Nutrition examination survey) (NHANES 1)被提出。自从第一个证据被报导之后，已经进行了接近七十个有关钙摄取的人体实验，这些实验在不同族群、以不同的实验设计参数进行。

为了更深入地评估这些研究报告，meta-analyses统计方法被用来分析提高钙质与血压之间的关系。其中某分析比较了42个研究结果，发现提高钙摄取能显著降低血压。研究也显示源自食物中的钙质因为含有其他矿物质，比营养补充品的钙质更有效，且效果更稳定。而使用乳清矿物质的好处之一是它含有均衡的矿物质，包括钙、磷、镁和锌。

高血压食疗，或称为“DASH”，是关于饮食方式在控制血压方面作用的另一个完整的研究。DASH饮食比较了典型的美式饮食及每日含大量蔬果及2-3份的低脂乳制品的饮食。DASH结果显示可显著降低血压，患有高血压的受试者，血压收缩压最多可降低11.4mmHg，舒张压最多可降低5.5mmHg。

对一般大众而言，建议每日通过低脂乳制品或其它含有钙质的食物摄取1000mg-1500mg的钙，可降低高血压的风险。乳清矿物质也因此成为有益心脏健康的食品配料，尤其是在远东地区。

共轭亚油酸

共轭亚油酸(CLA)是指必需脂肪酸、亚油酸的一种或多种位置和几何异构体的总称。CLA可从反刍动物的乳汁及肉中获得，也可利用油脂合成。乳制品是CLA的主要膳食来源。研究显示CLA通过以下机制降低心脏病的发病风险：

- * 减少血栓的形成
- * 促成血栓消除
- * 降低胆固醇
- * 作为抗氧化剂

兔子实验显示，CLA用量仅为0.1%，就可预防动脉硬化。在1%的用量下，CLA可将原先在动脉硬化血管壁上形成的陈积物慢慢消除掉。仓鼠实验也显示，喂食0.25%-0.50% CLA的仓鼠，脂肪条纹或动脉粥样硬化造成的损伤会明显减少。

神经鞘脂质

神经鞘脂质也在对抗心血管疾病及癌症上扮演一个极具潜力的角色。乳清浓缩蛋白含有高达7%的脂质，其中有50%是磷脂质；神经鞘脂质占乳清中磷脂质的30%。长期给实验室的老鼠喂食(两个世代)神经鞘脂质(1%)，其血液胆固醇会明显降低30%。CLA及神经鞘脂质保护心血管健康的潜力值得更多的专业研究来探讨。

乳清作为功能性食品的成分

乳清及乳清浓缩蛋白常被用来强化许多其他乳制品，包括发酵乳制品。许多有关发酵乳制品或免疫牛奶的研究都显示其对心血管健康有益处。

以下所附配方是将乳清分离蛋白及水解乳清分离蛋白应用在一种非常流行的代餐棒的配方。

乳清及花生酱心血管健康棒*(40%碳水化合物/30% 蛋白质/30%脂肪)

成分	用量%
蜂蜜	18.29
高果糖浆	16.17
涂层用巧克力	14.89
乳清分离蛋白	11.12
水解乳清分离蛋白	9.79
花生酱	8.33
花生粉	7.33
花生碎粒	7.24
麦芽糊精	3.52
混合维生素及矿物质	1.68
香草提出物	1.03
大豆纤维	0.61
总计	100.00

*配方来自DAVISCO FOODS INTERNATIONAL, Inc.

少量制作工艺：

1. 将蜂蜜、高果糖浆、花生酱及香草提出物放入装有搅拌叶的Kitchen Aid搅拌器中，以中速混合1分钟。
2. 将剩下的原料，除了涂层用巧克力外，以干粉式混合。将混合物加入搅拌器中以慢速搅拌直到所有成分混合均匀。
3. 挤压或人工成型后，涂上巧克力涂层。



- Abubakar, A., Saito T., Kitazawa, H., et al. 1998. "Structural analysis of new antihypertensive peptides derived from cheese whey protein by proteinase K digestion". *J Dairy Sci.* 81: 3131-3138.
- Antila P., Paakkari I., Jarvinen A., et al. 1991. Opioid peptides derived from in-vitro proteolysis of bovine whey proteins. *International Dairy Journal* 1: 215-229.
- Beena, A., Prasad, V. 1997. "Effect of yogurt and bifidus yogurt fortified with skim milk powder, condensed whey and lactose-hydrolyzed condensed whey on serum cholesterol and triacylglycerols levels in rats". *J. Dairy Res.* 64: 453-457.
- Chabance, B., Marteau, P., et al. 1998. "Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk or yogurt". *Biochimie* 80: 155-65.
- Fiat, A. M., Levy-Tolendano, S., et al. 1989. "Biological active peptides from casein and lactotransferrin implicated in platelet function". *J Dairy Res.* 56: 351-355.
- Fiat A M, Migliore-Samour D, Jolles P, et al. 1993. Biologically active peptides from milk proteins with emphasis on two examples concerning antithrombotic and immunomodulating activities. *Journal of Dairy Science* 76: 301-310.
- FitzGerald, R. J., Meisel, H. 1999. "Lactokinins: Whey protein-derived ACE inhibitory peptides". *Nahrung* 3S: 165-167.
- FitzGerald, R. J., Meisel, H. 2000. "Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme". *British J Nutr.* 84: S33-37.
- Fosset, S., Tome, D. 2000. "Dietary protein-derived peptides with antithrombotic activity". *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 65-68.
- Groziak, S. M., Miller G. D. 2000. "Natural bioactive substances in milk and colostrum: effects on the arterial blood pressure system". *British J Nutr.* 84: S119-125.
- Harper, J. W. 2000. "Biological Properties of Whey Components A Review". *American Dairy Products Institute.*
- Jolles, P., Levy-Toledano, S., Fiat, A. M., et al. 1986. "Analogy between fibrinogen and casein clotting. Effect of an undecapeptide isolated from k-casein on platelet formation". *J Biochem.* 158: 370-382.
- Kajikawa, M., Ohta, T., Takase, M., et al. 1994. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1213: 82-90.
- Karaki H., Doi K., Sugano S., et al. 1990. "Antihypertensive effect of tryptic hydrolysate of milk casein in spontaneously hypertensive rats". *Comp Biochem Physiol.* 96C(2): 367-371.
- Korhonen H., Pihlanto-Leppala A., et al. 1998. "The functional and biological properties of whey proteins: prospects for the development of functional foods." *Agriculture and Food Science in Finland.* 7: 283-296.
- Komura, N., Bio, N., Ariyoshi, Y. 1990. "Inhibition of angiotensin-converting enzyme by synthetic peptide fragment of human k-casein." *Ag. Biol. Chem.* 54: 835-836.
- Kritchvsky, D. 2000. "Conjugated Linoleic Acid Effects on Experimental Atherosclerosis". *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 332-36.
- Lee K. N., Kritchewsky D., & Pariza M. W. 1994. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 108: 19-225.
- Leonil, J., Molle, D. 1990. "Liberation of tryptic fragments from caseinomacropptide of bovine k-casein involved in platelet function". *Biochem. J.* 271: 247-252.
- Maneva, A. I., Taleva, B. et al. 1993. Effect of bovine milk antigens on the binding of 59FE- lactoferrin to platelet plasma membranes. *Int J. Biochem.* 25: 1785-1790.
- McCarron, D. A. 1998. "Diet and high blood pressure — the paradigm shift". *Science.* 281: 933.
- McCarron, D. A. 2000. "Dietary Calcium and Blood Pressure Control: Lessons Learned from Controlled Clinical Trials". *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 6-9.
- Meisel, H., Bockelmann, W. 1999. "Bioactive peptides encrypted in milk proteins: proteolytic activation and thropho-functional properties." *Antonie van Leeuwenhoek* 75: 207-215.
- Meisel, H., FitzGerald, R. J. 2000. "Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences." *British J Nutr.* 84: S27- 31.
- Miller, G. D., et al. 2000. "Benefits of dairy product consumption on blood pressure in humans: a summary of the biomedical literature." *J. Am. Coll. Nut.* Apr. 19 (2 Suppl): 147S-164S.
- Miller, G. D., Jarvis J. K. and McBean, L. D. 2000. *Handbook of Dairy Foods & Nutrition.* CRC Press.
- Mullally M., Meisel H., & Fitzgerald R. 1997. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activities of gastric and pancreatic proteinase digests of whey proteins. *Int. Dairy J.* 7: 299-303.
- Nurminen, M.L. 2000. "Milk-Derived Peptides and Blood Pressure." *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 11-13.
- Pantanko, T. O., Passos, M., et al. 1994. "Effects of dairy proteins on calcium and phosphorus absorption measured in temporal variation of their content in rat aorta and portal vein." *Int. Dairy J.* 4(1): 37-58.
- Pfeuffer, M., Schrezenmeir J. 2000. "Bioactive substances in milk with properties decreasing risk of cardiovascular diseases". *British J Nutr.* 84: S153-159.
- Pihlanto-Leppala, A., Koskinen P., et al. 2000. "Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: concentration and characterization of active peptides." *J Dairy Res.* 96:(1): 53-64.
- Quian, S. Y., Jolles, P., et al. 1995. Isolation and characterization of sheep lactoferrin, in an inhibitor of platelet aggregation and comparison with human lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1243: 25-32.
- Rutherford, K. J., Gill, H. S. 2000. "Peptides affecting coagulation". *British J Nutr.* 84: S99-102.
- Sharpe, S.J., Gamble, G. D., Sharpe, D. N. 1994. "Cholesterol-lowering and blood pressure effect of immune milk". *Am. J. Clinical Nutr.* 59: 929-934.
- Shah, H. 2000. "Effects of milk-derived bioactives: an overview". *British J Nutr.* 84: 3-10.
- St-Onge, M. P., Farnworth, E. R., et al. 2000. "Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism." *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 674-681.
- Takano T. 2000. "Fermented Milk and Anti-hypertension." *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 17-19.
- Tome D., Piaia, M. 2001. Danone World Newsletter. N17. "Functional Peptides".
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 1999. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 13. Nutrient Data Laboratory Home Page, www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp
- Zhang, X., Beynen, A. C. 1993. "Lowering effects of dietary milk-whey protein versus casein on plasma and liver cholesterol concentrations in rats". *British J. Nutr.* 70: 139-146.



Managed by Dairy Management Inc.™

美国乳品出口协会出版
美国乳品出口协会中国办事处
上海市南京西路1376号上海商城436室

邮编: 200040
电话: 021-6279 8668
传真: 021-6279 8669
网址: www.usdec.org

USDEC Copyright © 2001, 美国乳品出口协会版权所有