

人乳脂肪球的研究进展

杨洁, 齐策, 韦伟, 金青哲, 王兴国

(江南大学食品学院, 食品科学与技术国家重点实验室, 食品安全与营养协同创新中心, 江苏无锡214122)

摘要:人乳是婴儿最理想的食物, 人乳脂肪是人乳中的重要组成, 不仅是婴儿生长发育所需能量的主要来源, 也提供了各种脂溶性营养物质。人乳脂肪在乳清相中并非呈完全均匀地分散, 而是以人乳脂肪球的形态稳定存在。人乳脂肪球是由一个三层的膜结构包裹住中心层状排列的甘油三酯组成, 这种结构不仅维持了乳液本身的稳定性, 还为婴儿的生长发育提供了特有的营养学功能。近年来, 这种天然而特殊的物理形态引起了学者们的广泛关注。对国内外人乳脂肪球的相关文献进行综述, 主要包括人乳脂肪球的形成、组成、营养学意义以及其在加工过程中的变化, 并对今后研究的方向和重点进行了展望。

关键词:人乳脂肪球; 乳脂肪球膜; 甘油三酯; 磷脂; 脂质消化; 加工处理

中图分类号:TS222; TS225 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-7969(2018)05-0033-06

Advances in human milk fat globules

YANG Jie, QI Ce, WEI Wei, JIN Qingzhe, WANG Xingguo

(Collaborative Innovation Center of Food Safety and Quality Control in Jiangsu Province, State Key Laboratory of Food Science and Technology, School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: Human milk is the best food for infants, in which the human milk fat is an important constituent. Human milk fat is not only the main source of energy for infants' growth and development but also provides a variety of lipid-soluble nutrients. The milk fat in human milk represents a unique form which are milk fat globules instead of completely uniformly dispersed in the whey phase. Milk fat globules are composed of a core rich in triacylglycerol, enveloped by milk fat globules membrane. This structure not only maintains the stability of the emulsion itself, but also provides unique function for the growth and development of infants. Recently, This special structure has attracted extensive attention. The literatures about human milk fat globules at home and abroad were reviewed, mainly including the formation, composition, nutrition and changes during the processing of the human milk fat globules. Research perspective and emphasis in the future were also included.

Key words: human milk fat globules; milk fat globules membrane; triglycerides; phospholipid; lipid digestion; processing

人乳是婴儿最理想的食物, 含有3%~5%的脂肪, 0.8%~0.9%的蛋白质, 6.9%~7.2%的碳水化

合物(主要是乳糖), 0.2%的矿物质, 以及其他生物活性物质等。人乳中的脂肪提供了婴儿生长发育所需膳食能量的40%~55%, 是婴儿成长所需能量的主要来源^[1]。人乳是一种水包油型乳状液, 由磷脂、胆固醇等极性脂组成的膜包裹, 内部是中心呈层状排列的甘油三酯, 乳状液呈球形, 因此将人乳脂的形态称为人乳脂肪球(HMFG)。

1967年美国麻省理工大学的Dowben报道了牛乳中脂肪球的存在, 并猜测乳脂肪球膜是泌乳细胞

收稿日期: 2017-08-07; 修回日期: 2018-01-17

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助(JUSRP11734); 国家自然科学基金资助项目(31701558)

作者简介: 杨洁(1992), 女, 在读硕士, 研究方向为油脂及植物蛋白工程(E-mail) yangjiejndx@163.com。

通信作者: 韦伟, 副教授, 博士(E-mail) weiw@jiangnan.edu.cn。

膜的衍生物。近年来有报道称,人乳脂肪球的结构可以调控婴儿体内乳脂的吸收速率和脂肪酸代谢过程,可能是导致婴儿喂食配方奶粉肥胖率较高的原因之一。因此,有必要对人乳脂肪球的营养学意义进行研究,这对婴幼儿的生长发育具有重要意义。目前国内关于人乳脂肪球的研究较少,本文对人乳脂肪球的形成、组成、营养学意义及在加工过程中的变化进行全面综述,希望引起国内学者们的关注。

1 人乳脂肪球的形成与分泌

人乳脂肪球在近 50 年里渐渐受到了学者们的关注,目前关于人乳脂肪球形成与分泌的研究相对成熟,观点比较统一。人乳脂肪球的组装、生长和分泌是在乳腺的泌乳细胞中进行的^[2]。

甘油三酯在乳腺上皮细胞的粗面内质网膜上聚集形成脂肪微滴,脂肪微滴($d < 0.5 \mu\text{m}$ ^[3],也有可达到 $2 \mu\text{m}$ ^[4])在内质网的双膜之间聚集,然后由内质网以出芽生长的方式释放到细胞质中,此时分散的脂肪微滴上就覆盖了一层来自内质网的外膜。尽管脂肪球的这种前身来自于内质网已被认可,但脂肪微滴在内质网上的聚集是否具有区域选择性或特异性,或是否有因素诱导甘油三酯聚集为脂肪微滴等还未能详知。

微小脂肪球在细胞质中相互融合并不断变大,形成体积更大的细胞质脂肪球(CLD),直径为 $0.5 \sim 4 \mu\text{m}$ ^[5],也有少量的脂肪球直径高达 $8 \mu\text{m}$ ^[4]。随后,CLD 向顶端质膜迁移,且越接近顶端质膜,CLD 融合得越快越大,直到到达一定的大小后就从上皮细胞中再次以出芽生长的方式分泌出去,同时其表面就包裹了一层细胞质双层膜。此时,甘油三酯就被三层膜结构包裹形成了一个完整的乳脂肪球。

在脂肪球的分泌过程中,一些细胞质可能残留在脂肪滴和膜周围,这种细胞质残留物呈月牙状位于外层膜的下面,一般称为细胞质新月,包含有小囊泡、线粒体、核糖体以及其他细胞质物质。研究显示大约 7.2% 的人乳脂肪球含有这种细胞质新月^[6]。

2 人乳脂肪球的化学组成

人乳脂肪球是由一个三层的膜结构包裹住中心层状排列的甘油三酯组成。乳脂的主要成分是甘油三酯,大约占总脂的 98%,此外是类脂,主要由磷脂、糖脂及固醇和固醇类化合物组成。内核中甘油三酯的组成包括多种不同碳链长度的脂肪酸;乳脂肪球膜的主要成分也是脂类,其骨架为磷脂分子层。

2.1 甘油三酯

乳脂中的甘油三酯(TAG)在维持婴儿的营养

和健康方面发挥了重要作用,已有大量文献对其组成进行了报道^[7-8]。此外,研究还发现人乳脂中脂肪酸在三酰基甘油骨架上的分布不是随机的,而是具有一定的特异性。短链脂肪酸(C4:0 ~ C10:0)主要位于甘油三酯碳骨架的 *sn*-3 位上,这种特殊的结构可能是为了保证生物合成的甘油三酯能在生理温度下维持液体状态^[9]。中链脂肪酸(C12:0 ~ C14:0)优先酯化在 *sn*-2 位上,而高达 70% 的棕榈酸也分布在 *sn*-2 位上,不饱和脂肪酸主要分布在 *sn*-1 位和 *sn*-2 位上^[10]。甘油三酯的这种分子结构会影响人乳脂肪球的结晶,人乳脂肪球中截留的甘油三酯在合成和分泌的生理学温度($36 \sim 39 \text{ }^\circ\text{C}$)下呈液态,采集后由于温度的下降会使得甘油三酯由液态向固态转变,从而导致脂肪晶体的形成^[9]。

2.2 磷脂

磷脂是构成乳脂肪球膜的主要成分,占总脂肪的 0.4% ~ 1%。人乳中主要存在的磷脂为甘油磷脂和鞘磷脂(SM)。甘油磷脂主要为磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰丝氨酸(PS)以及磷脂酰肌醇(PI)。关于人乳中磷脂的组成,已有文献对其进行了综述^[11]。

研究发现极性脂的含量与脂肪球的大小相关^[12]。 $1.6 \mu\text{m}$ 的脂肪球中极性脂的含量达到 8.91 mg/g (以脂肪计,下同),远高于 $6.5 \mu\text{m}$ 的脂肪球中极性脂的含量(2.72 mg/g)。推测这可能因为极性脂主要存在于乳脂肪球膜中,而小尺寸的脂肪球具有相对较高的表面积,所以其含有更多的极性脂含量。另外,小的脂肪球含有相对较多的 PE、PI 和 PS,而大的脂肪球富含含胆碱的极性脂,如 SM 和 PC。

2.3 脂肪酸

研究发现人乳脂中的脂肪酸组成极其丰富,大约有 200 多种,主要的有 20 多种,且其组成与乳脂肪球的大小密切相关。早期 Timmen 等^[13]报道,小的脂肪球($1 \sim 1.5 \mu\text{m}$)含相对较少的短链脂肪酸,而后期有研究者发现短链脂肪酸的含量与乳脂肪球的大小关系并不显著^[12,14]。另外,对于中链脂肪酸和饱和脂肪酸,尺寸大的脂肪球含量更高^[10];而脂肪球中多不饱和脂肪酸的含量与尺寸的关系则相反,直径小的脂肪球所含的多不饱和脂肪酸的量高于直径大的脂肪球^[12]。研究表明直径小的脂肪球的内核比直径大的脂肪球的内核含有更多的月桂酸、豆蔻酸、豆蔻油酸、棕榈酸、二十碳三烯酸和较少的硬脂酸、亚油酸和 EPA^[14-15]。而对于油酸和棕榈油酸的含量与脂肪球大小的关系,不同的研究得出

的结论不同。Fauquant 等^[15]研究表明小的脂肪球内核中含有较多的棕榈油酸和较少的油酸,而有研究发现棕榈油酸在大的脂肪球中含量更高^[10],油酸在小的脂肪球中含量更高^[16]。另外,共轭亚油酸在小的脂肪球中的含量要高于在大的脂肪球中的含量,但其在较小尺寸差异的脂肪球中的含量变化不显著,如在 2.73 μm 和 4.8 μm 的脂肪球中的含量都近似于 87%;而对于其同分异构体,如 *trans*-11、*trans*-13、*trans*-8 以及 *cis*-10,在大的脂肪球中含量更高^[17]。

尽管不同脂肪酸的含量与脂肪球大小的变化趋势不一,但总的脂肪含量却与脂肪球的直径呈正相关关系^[18]。研究发现不同直径的乳脂肪球的乳脂肪球膜的脂肪酸组成的变化不大,由此推断不同直径的乳脂肪球的脂肪酸组成不同可能与富含脂质的内核有关^[14-15],也可能和内核与膜的比率相关^[14,19]。

3 人乳脂肪球膜

人乳脂肪球膜(MFGM)包裹在人乳脂肪球外,是乳中脂肪和乳清的隔离屏障,防止了人乳脂肪球中脂肪的絮凝与融合,也阻止了乳中脂肪与酶的接触,是一层稳定的具有生物活性的膜。

乳脂肪球膜的厚度为 10~20 nm,占乳脂肪球质量的 2%~6%,主要由酯类(约占 MFGM 的 33%,主要为甘油三酯和磷脂)、糖蛋白(占 MFGM 的 20%~60%,富含嗜乳脂蛋白和跨膜蛋白)、胆固醇、乳酶以及其他一些生物活性分子组成^[2]。

MFGM 是一个三层膜:一个具有表面活性的内部单层膜和一个外部双分子层膜,都为极性脂骨架,其极性头朝向水环境和碳氢化合物尾端在双分子层的中心形成一个疏水区(外部双分子层膜)或连接甘油三酯核心(内部单层膜)。内层膜电子密度较高,由蛋白质和极性脂组成,其中磷脂主要为 PI 和 PS^[20]。外部双分子层膜的内层主要是 PE,外层主要是 PC 和 SM^[20]。

此外,使用荧光显微镜还观察到 MFGM 的不均匀分布。外部双分子层膜至少有两个脂质相的共存:①液体有序区,磷脂双分子层上的一些 SM 与胆固醇相互作用,紧密排列形成一个特定的液体有序化的区域,又称脂筏域,横跨双分子层膜或仅在双分子层膜的外层膜上;②液体无序区,由甘油磷脂(PE、PC、PI、PS)组成,排列较为松散。实验表明富含 SM 的液体有序区缺乏蛋白质和糖基化分子(糖蛋白、糖脂),而 MFGM 的液体无序区存在^[21],在磷脂双分子层中间镶嵌有嗜乳脂蛋白、糖基化蛋白等。

4 人乳脂肪球的营养学意义

婴儿时期的消化系统没有完全发育成熟,胰脂酶和胆汁的分泌量很少,加上其对能量的需求较高,使得其消化体系受到比成年时期更大的挑战,但新生儿却能很好地消化吸收人乳脂,这主要是因为人乳脂肪球的特殊结构及其与胃脂酶的相互作用。

婴儿体内乳脂的消化首先发生在胃中,胃脂酶能消化 10%~30% 的甘油三酯,研究表明乳脂肪球的大小和乳脂肪球膜的界面性质与胃脂酶的酯解速率直接相关。乳脂肪球膜的界面特性使得胃脂酶更容易吸附到脂肪球表面^[22],消化内核的甘油三酯。有学者研究相同化学组成但不同比表面积的婴儿配方乳的胃中酯解反应,发现脂滴的比表面积是控制酯解反应的一个重要参数,比表面积小的脂肪球的酯解速率相对慢些^[23]。另外,在胃环境中,胃蛋白酶以不同速率水解乳脂肪球膜蛋白,生成的多肽拥有足够的表面活性来维持界面,胃脂酶水解甘油三酯内核释放的 *sn*-3 位 FFA 也在脂肪球的表面聚集。蛋白质的降解和 FFA 在界面的聚集都有利于脂肪球的聚集,导致脂肪球尺寸的变大,特别是在较长的消化时间后,可以观察到大量的脂肪聚集融合在一起^[24]。乳脂肪球膜还会影响一些微量成分的吸附,如体外模拟小肠环境中,人乳运载的 Caco-2 细胞对姜黄素的吸收是婴儿配方奶粉的 4.5 倍^[25]。

在胃中进行初步消化后,脂肪球经胃排空作用进入小肠,在极低的胆汁盐环境下(0.05 mmol/L)脂肪球膜即可裂解,未消化的甘油三酯、甘油二酯和游离脂肪酸很快被释放到婴儿的十二指肠中。在小肠中脂质的消化主要依赖于胰脂酶,胰脂酶可进一步将未完全消化的脂质水解为 FFA、2-甘油单酯和甘油等,这些酯解产物可以在脂肪球的表面迁移和沉淀。另外,具有较强表面活性的胆汁盐能够取代磷脂、蛋白质和多肽吸附在脂肪球表面,使得辅脂酶在其富集的界面吸附,从而有助于辅脂酶/胰脂酶吸附在界面,进行脂质消化^[24]。研究发现乳脂肪球在小肠消化过程中,仍然保持其在胃中的尺寸大小,但却被由酯解产物、钙、可能还有胆汁盐,积累形成的液晶层状相包裹,这层状相之后会溶解为多层脂囊,最后变成更小的混合胶团通过肠壁运输。即这层状相最终会破裂或溶解,释放未被消化的 TAG 内核^[26]。在水相中,我们也能观察到一些大的融合的脂肪球和一些大小不同的微粒,包括双亲分子。但其婴儿体内的胰甘油三酯脂肪酶还未成熟,主要还是靠人乳中内源性胆汁盐刺激脂肪酶(这也可能是人乳相比基于牛乳的配方乳拥有更高利用率的原

因之一^[27])和成熟的胃脂酶消化的。另外,乳脂肪球中的鞘磷脂不易于消化,其通过位于小肠中央及下端的碱性鞘磷脂酶部分水解生成神经酰胺和鞘氨醇。这种有限地被消化能力有利于鞘磷脂及其生物活性代谢物在小肠中的低暴露。人乳中的脂肪以脂肪球的物理形式留在肠胃中一段时间可以保护生物活性物质并将其运送到大肠甚至免疫系统^[22]。

乳脂肪球的物理结构也会影响餐后脂肪的代谢。Oosting 等^[28-29]对乳鼠进行饮食干预,一组喂养婴儿配方乳,其中乳脂为亚微米大小的脂滴结构,外层被乳蛋白包裹;另一组喂养概念配方乳,其乳脂粒径较大,有着类似乳脂肪球膜的结构。喂养乳鼠一段时间后改为喂养高脂饮食。实验发现喂养概念乳的乳鼠相比喂养婴儿配方乳的乳鼠受到高脂饮食的影响较小,其体重、脂肪组织以及胰岛素含量都更低。

5 加工处理对乳脂肪球的影响

乳是一个成分极其复杂的液体,也是一个动态的系统,室温下存放几个小时成分就会发生变化,因此需要对其进行加工处理使其保存更长的时间。但加工处理不可避免地会改变乳液粒子间的静电力和空间阻力从而破坏脂肪球的形态,如造成脂肪球的乳化、聚集或絮凝,从而影响乳脂肪球的稳定性和功能性。因此,进行加工过程对乳脂肪球及其膜的影响的研究,对完善乳制品的加工工艺以确保选择最佳的工艺条件,最完好地保存乳脂肪球和膜的功能性质意义重大。

5.1 巴氏杀菌

巴氏杀菌是乳制品中最常见的用来确保食品安全和增加产品货架期的加工处理方式。研究表明巴氏杀菌尽管没有明显改变磷脂的含量^[30],但使得其在膜上的保留率降低,破坏了 MFGM 的天然结构。

巴氏杀菌对脂肪球的破坏主要体现在杀菌的温度上。研究表明将牛奶加热到 55℃ 时原生酶(如碱性磷脂酶, XO)的活性降低^[31]; 60℃ 时 MFGM 蛋白(BTN 和 XO)因为分子间二硫键开始聚集^[32]; 高于 60℃ 时极性脂质会发生相分离,导致 MFGM 的双分子层膜的外层出现不同的分区^[33],特别是液体有序区会因为极性脂物理状态的改变而开始出现收缩、扩散融合或完全溶解的现象^[34];同时研究也表明了巴氏杀菌能增加乳清蛋白在 MFGM 表面的结合或与 MFGM 蛋白结合沉淀形成更大的 MFGM 碎片或指导与酪蛋白间的相互作用^[35],此外还会导致 MFGM 蛋白降解或酶(如凝集素)失活而诱导发生

一系列变化^[36],共同提高乳液的聚集和乳化稳定性。巴氏杀菌产生的 MFGM 碎片与牛奶蛋白间的相互作用可能会改变其疏水性,从而影响水相和脂质相的分区,使得脱脂乳具有较高的脂质回收^[36]。另外,对脂肪球的研究通过动态光散射技术观察得到巴氏杀菌处理后脂肪球的粒径仅有轻微变化^[37]。

5.2 均质

均质能有效降低脂肪球的尺寸到亚微米范围,均质处理后的乳脂肪球的平均粒径降至 1 μm 左右^[30],从而使得乳液的表面积增加而提高了其稳定性。此外,均质还会导致脂肪球膜破裂,然后再重新聚集包裹在新的脂滴外面^[2],仅有 10%~25% 的均质奶还拥有原完整的脂肪球膜^[38]。并且分散在乳脂肪球周边水相中的酪蛋白和乳清蛋白的结构也被改变,导致酪蛋白胶束化^[2],与 MFGM 的液体有序区结合而吸附在乳化的脂肪球的表面,与变性的乳清蛋白以及其他活性物质一起形成致密层吸附在脂肪球中心的甘油三酯上,或一起并入到脂肪球膜中,共同维持脂肪球的稳定性^[39-40]。同时,原乳脂肪球膜上的磷脂也会有一小部分进入乳清中形成离散的磷脂囊泡。研究还表明均质还可以通过加速酯解反应而造成乳脂肪球膜的分解^[41]。均质后脂肪球的胶体斥力也在增加,其 Zeta 电位从自然状态的 -13.5 mV 变到了 -16 mV 至 -20 mV 之间^[40]。

加工工艺的先后顺序对脂肪球及其膜的破坏也有一定的影响。若均质在巴氏杀菌之前,则酪蛋白聚集在 MFGM 上包裹脂肪球^[42]。这样乳液中将会存在更多的天然 MFGM 成分^[43]。之后再行巴氏杀菌,则会因为其较高的乳清蛋白吸附和脂肪球表面积的增加而使得乳脂肪球的稳定性更好^[44]。相反,如果均质在巴氏杀菌后,则血清蛋白变性且与酪蛋白结合而失去与脂肪球的结合能力^[43]。

5.3 喷雾干燥

喷雾干燥处理后的乳脂肪球的粒径分布不太均一^[30],大部分在 0.1~4 μm 之间,也有少许 10~15 μm 的大颗粒,因为此过程会导致一系列的结构和理化性质的变化,这样又反过来影响乳中蛋白质的重建和吸收,使得脂肪球的粒径得到轻微的增加。另外,在此过程中小颗粒干燥后马上就变成固体,能与大颗粒碰撞,若大颗粒有黏性,则吸附在其表面;若大颗粒失去黏性,则又会脱离下来,故其粒径变得不太均一。

5.4 超声辅助

超声辅助处理也能改变乳脂肪球的粒径分布和微观结构,其影响因素很多,主要有温度、时间以及

频率等。如 Leong 等^[45]将乳液在 1 MHz 的不同温度下处理 5 min 后观察发现,25℃和 40℃下粒径分布变宽,推测此基于温度变化引起的乳脂肪球微观结构的变化可能是由于一种凝集反应造成了脂肪球的絮凝,但其并不是因为凝集素的增加,因为凝集素随温度的升高反而降低,其原因可能是其中的免疫球蛋白类物质发生了改变。但是超声辅助对于脂肪球的影响在 5℃下变化不显著,可能因为在较低的温度下超声能诱导脂肪结晶^[46],可能影响了脂肪球的固液比,从而影响了脂肪球的絮凝。

6 展望

近年来,随着研究的深入,人乳脂肪球的特殊结构已经逐渐被科学家们所了解,但是这种特殊结构的营养学意义,尤其是对营养需求高的人群(如婴儿、老人等)而言,还需要更多的研究和探索。另外,为了延长乳的保存期,通常需要对其进行加工处理,但加工处理会破坏脂肪球的结构,使得其营养价值受到了一定的破坏。因此,未来关于人乳脂肪球的研究方向主要是更加深入地研究球的结构、膜的结构以及这些结构在肠胃消化吸收过程中的功能作用。另外也包括开发新型的可以最低程度减少对乳脂肪球造成破坏的加工处理方法和制备类似于人乳脂肪球结构的婴儿配方乳粉。

参考文献:

- [1] JENSEN R G. Lipids in human milk[J]. *Lipids*, 1999, 34(12):1243–1271.
- [2] TRUONG T, PALMER M, BANSAL N, et al. Effect of milk fat globule size on the physical functionality of dairy products[M]. Germany: Springer, 2016.
- [3] HEID H W, KEENAN T W. Intracellular origin and secretion of milk fat globules[J]. *Eur J Cell Biol*, 2005, 84(84):245–258.
- [4] KEENAN T W, MATHER I H. Intracellular origin of milk fat globules and the nature of the milk fat globule membrane[M]. New York: Springer, 2006:137–171.
- [5] KEENAN T W. Milk lipid globules and their surrounding membrane: a brief history and perspectives for future research[J]. *J Mammary Gland Biol*, 2001, 6(3):365–371.
- [6] HUSTON G E, PATTON S. Factors related to the formation of cytoplasmic crescents on milk fat globules[J]. *J Dairy Sci*, 1990, 73(8):2061–2066.
- [7] PONS S, BARGALLO A, FOLGOSO C, et al. Triacylglycerol composition in colostrum, transitional and mature human milk[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2000, 54(12):878–882.
- [8] 夏袁. 人乳脂化学组成及其影响因素的研究[D]. 江苏无锡:江南大学, 2015.
- [9] LOPEZ C. Milk fat globules enveloped by their biological membrane: unique colloidal assemblies with a specific composition and structure[J]. *Curr Opin Colloid Interf Sci*, 2011, 16(5):391–404.
- [10] WIKING L, STAGSTED J, BJORCK L, et al. Milk fat globule size is affected by fat production in dairy cows[J]. *Int Dairy J*, 2004, 14(10):909–913.
- [11] CILLA A, DIEGO – QUINTAES K, BARBERÁ R, et al. Phospholipids in human milk and infant formulas: benefits and needs for correct infant nutrition[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(11):1880–1892.
- [12] LOPEZ C, BRIARD – BION V, MENARD O, et al. Fat globules selected from whole milk according to their size: different compositions and structure of the biomembrane, revealing sphingomyelin – rich domains[J]. *Food Chem*, 2011, 125(2):355–368.
- [13] TIMMEN H, PATTON S. Milk fat globules: fatty acid composition, size and in vivo regulation of fat liquidity[J]. *Lipids*, 1988, 23(7):685–689.
- [14] BRIARD V, LECONTE N, MICHEL F, et al. The fatty acid composition of small and large naturally occurring milk fat globules[J]. *Eur J Lipid Sci Tech*, 2003, 105(11):677–682.
- [15] FAUQUANT C, BRIARD V, LECONTE N, et al. Differently sized native milk fat globules separated by microfiltration: fatty acid composition of the milk fat globule membrane and triglyceride core[J]. *Eur J Lipid Sci Tech*, 2005, 107(2):80–86.
- [16] MARTINI M, CECCHI F, SCOLOZZI C. Relationship between fat globule size and chemical and fatty acid composition of cow's milk in mid lactation[J]. *Ital J Anim Sci*, 2006, 5(4):349–358.
- [17] MICHALSKI M C, BRIARD V, JUANEDA P. CLA profile in native fat globules of different sizes selected from raw milk[J]. *Int Dairy J*, 2005, 15(11):1089–1094.
- [18] MARTINI M, ALTOMONTE, SALARI F. Relationship between the nutritional value of fatty acid profile and the morphometric characteristics of milk fat globules in ewe's milk[J]. *Small Ruminant Res*, 2012, 105:33–37.
- [19] MARTINI M, ALTOMONTE I, SALARI F. Evaluation of the fatty acid profile from the core and membrane of fat globules in ewe's milk during lactation[J]. *LWT – Food Sci Technol*, 2013, 50(1):253–258.
- [20] ZHENG H, JIMÉNEZFLORES R, EVERETT D W. Lateral lipid organization of the bovine milk fat globule membrane is revealed by washing processes[J]. *J Dairy Sci*, 2014, 97(10):5964–5974.
- [21] LOPEZ C, MÉNARD O. Human milk fat globules: polar lipid composition and in situ structural investigations revealing the heterogeneous distribution of proteins and the

- lateral segregation of sphingomyelin in the biological membrane[J]. *Colloid Surface B*, 2011, 83(1):29–41.
- [22] BERNBACK S, BLACKBERG L, HERNELL O. The complete digestion of human milk triacylglycerol in vitro requires gastric lipase, pancreatic colipase – dependent lipase, and bile salt – stimulated lipase[J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(4):1221–1226.
- [23] CLAIRE B, OLIVIA M, ALIX D L C, et al. The structure of infant formulas impacts their lipolysis, proteolysis and disintegration during in vitro gastric digestion [J]. *Food Chem*, 2015, 182(39):224–235.
- [24] SINGH H, GALLIER S. Nature's complex emulsion: the fat globules of milk[J]. *Food Hydrocoll*, 2017, 68:81–89.
- [25] LIPKIE T E, BANAVARA D, SHAH B, et al. Caco – 2 accumulation of lutein is greater from human milk than from infant formula despite similar bioaccessibility [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(10):2014–2022.
- [26] GALLIER S, ZHU X Q, RUTHERFURD S M, et al. In vivo digestion of bovine milk fat globules: effect of processing and interfacial structural changes. II. Upper digestive tract digestion[J]. *Food Chem*, 2013, 141(3):3215–3223.
- [27] ATKINSON S, LONNERDAL B. *Proteins and Non – protein Nitrogen in Human Milk* [M]. Boca Raton: Crc Press, 1989.
- [28] OOSTING A, KEGLER D, WOPEREIS H J, et al. Size and phospholipid coating of lipid droplets in the diet of young mice modify body fat accumulation in adulthood [J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(4):362–369.
- [29] OOSTING A, VAN V N, KEGLER D, et al. Effect of dietary lipid structure in early postnatal life on mouse adipose tissue development and function in adulthood [J]. *Brit J Nutr*, 2014, 111(2):215–226.
- [30] YAO Y, ZHAO G, ZOU X, et al. Microstructural and lipid composition changes in milk fat globules during milk powder manufacture [J]. *Rsc Adv*, 2015, 5(77):62638–62646.
- [31] SHARMA P, OEY I, BREMER P, et al. Reduction of bacterial counts and inactivation of enzymes in bovine whole milk using pulsed electric fields[J]. *Int Dairy J*, 2014, 39(1):146–156.
- [32] YE A, SINGH H, TAYLOR M W, et al. Characterization of protein components of natural and heat – treated milk fat globule membranes [J]. *Int Dairy J*, 2002, 12(4):393–402.
- [33] NGUYEN H T, MADEC M N, ONG L, et al. The dynamics of the biological membrane surrounding the buffalo milk fat globule investigated as a function of temperature [J]. *Food Chem*, 2016, 204:343–351.
- [34] THAKAFY O E, GUYOMARC' H F, LOPEZ C. Lipid domains in the milk fat globule membrane: dynamics investigated in situ, in milk in relation to temperature and time[J]. *Food Chem*, 2017, 220:352–361.
- [35] MORIN P, POULIOT Y, BRITTEN M. Effect of butter-milk made from creams with different heat treatment histories on properties of rennet gels and model cheeses[J]. *J Dairy Sci*, 2008, 91(3):871–882.
- [36] JUKKOLA A, ROJAS O J. Milk fat globules and associated membranes: colloidal properties and processing effects [J]. *Adv Colloid Interf*, 2017, 245:92–101.
- [37] LOPEZ C, CAMIER B, GASSI J Y. Development of the milk fat microstructure during the manufacture and ripening of Emmental cheese observed by confocal laser scanning microscopy[J]. *Int Dairy J*, 2007, 17(3):235–247.
- [38] LOPEZ C. Focus on the supramolecular structure of milk fat in dairy products[J]. *Repro Nutr Dev*, 2005, 45(4):497–511.
- [39] MICHALSKI M C, CARIOU R, MICHEL F, et al. Native vs. damaged milk fat globules: membrane properties affect the viscoelasticity of milk gels[J]. *J Dairy Sci*, 2002, 85(10):2451–2461.
- [40] BERTON A, ROUVELLAC S, ROBERT B, et al. Effect of the size and interface composition of milk fat globules on their invitro, digestion by the human pancreatic lipase: native versus homogenized milk fat globules [J]. *Food Hydrocoll*, 2012, 29(1):123–134.
- [41] GOUEDRANCHE H, FAUQUANT J, MAUBOIS J L. Fractionation of globular milk fat by membrane microfiltration [J]. *Dairy Sci Technol*, 2000, 80(1):93–98.
- [42] DARLING D F, BUTCHER D W. Milk – fat globule membrane in homogenized cream[J]. *J Dairy Res*, 1978, 45(2):197–208.
- [43] BOLLING J C, DUNCAN S E, EIGEL W N, et al. Processing effects on physicochemical properties of creams formulated with modified milk fat[J]. *J Dairy Sci*, 2005, 88(4):1342–1351.
- [44] YE A, ANEMA S G, SINGH H. Changes in the surface protein of the fat globules during homogenization and heat treatment of concentrated milk[J]. *J Dairy Res*, 2008, 75(3):347–353.
- [45] LEONG T, JULIANO P, JOHANSSON L, et al. Temperature effects on the ultrasonic separation of fat from natural whole milk [J]. *Ultrason Sonochem*, 2014, 21(6):2092–2098.
- [46] WAGH A, WALSH M K, MARTINI S. Effect of lactose monolaurate and high intensity ultrasound on crystallization behavior of anhydrous milk fat[J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2013, 90(7):977–987.