·综 述·

乳制品在脑卒中一级预防中的作用

于晓雯，拓西平*

（第二军医大学附属长海医院老年病科，上海 200433）

【摘 要】脑卒中是造成残疾和死亡的最常见病因，统计结果显示，每年有250万女性、300万男性死于脑卒中，到2030年，在某些国家，脑卒中引起的死亡率将翻一番，有效地预防脑卒中发生将明显降低医疗成本，提高患者生存质量。近年来研究发现乳制品对于降低脑卒中的发生率有一定的意义。本文通过乳制品分类、影响脑卒中发病率的相关流行病学调查、乳制品中各种成分降低脑卒中发病风险的机制等这三个方面综述了乳制品在脑卒中一级预防中的作用。

【关键词】乳制品；脑卒中；一级预防

【中图分类号】 R986; R743.3 【文献标识码】 A 【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000166

Dairy products in primary prevention of stroke

YU Xiao-Wen, TUO Xi-Ping*

(Department of Geriatrics, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Stroke is the most common causes of disability and death. Statistical data showed that 2.5 million women and 3 million men died of stroke annually, and in some countries, stroke mortality might be doubled in 2030. So, effective prevention of stroke will significantly reduce medical cost and improve the life quality of the survival. In recent years, evidence found that dairy products are of certain significance to reduce the incidence of stroke. This article reviewed the role of dairy products in the primary prevention of stroke based on the classification of the products, stroke-related epidemiological investigation and mechanisms of various ingredients of the products in reducing the risk of stroke.

【Key words】 dairy products; stroke; primary prevention

Corresponding author: TUO Xi-Ping, E-mail: xptuo_01@126.com

目前，脑卒中在全球疾病发病率中已居于第4位[1]，有效地预防脑卒中发生将明显降低医疗成本，提高患者生存质量。在过去的40年里，脑卒中发病率在发达国家降低了43%，而在发展中国家却增长了100%[2]，发生于这些国家的脑卒中死亡数约占脑卒中死亡总数的87%。预计2015年全球脑卒中死亡人数将达到650万，若没有有效干预措施，至2030年这一数字将增加至780万[3]。美国心脏病学会发表声明指出，膳食因素、体育锻炼、体质量控制等健康相关因素在降低脑卒中发病风险中均应予以重视。人类的天然食物中只有两种能满足复杂机体的全营养需求——牛奶和鸡蛋。乳制品含大量有利于健康的物质，能降低代谢综合征的发病率。目前针对乳制品在脑卒中一级预防中的作用国内外已进行了大量前瞻性研究及荟萃分析，结果表明常食用乳制品有利于降低脑卒中风险。

1 乳制品的主要分类方法

1.1 按发酵与否分类

随着全球市场对健康食品的需求逐年上升，含有不同生物活性物质，用于满足不同领域健康需求的发酵乳销量不断增高。发酵过程中乳制品可以释放一些有益成分，像乳铁蛋白、微营养素、共轭亚油酸和鞘脂类，同时也新生成如异多糖、生物活性肽等[4]。发酵过程中使用的益生菌与人体内有益于健康的细菌协同作用，对包括高胆固醇血症、癌症、腹泻、肠道菌群失调、免疫功能紊乱等在内的疾病都有一定作用。对于乳糖不耐受的人群，将牛奶进行发酵后，可以通过对其中乳糖成分的分解和消化

收稿日期：2014−05−10；修回日期：2014−05−27

通信作者：拓西平，E-mail: xptuo_01@126.com

并提供在胃肠道内仍能保持活性的β-半乳糖苷酶，有效缓解乳糖不耐受的症状[5]。未来，发酵乳可能成为新一代益生菌的载体，专门针对肠道菌群的优化。经过改善的新一代益生菌甚至可以发展为根据个体差异搭配成不同“菌群套餐”，以促进不同疾病患者的康复。

1.2 根据脂肪含量分类

食品行业中，全脂奶是指脂肪含量＞3.1%的牛奶，低脂奶是指脂肪含量1.0%～2.0%之间的牛奶，脱脂乳是指脂肪含量＜1.5%的牛奶。乳香味主要来源于牛奶中所含的脂肪成分（呈香物质），故牛奶脱去脂肪后口感变差在所难免。澳大利亚进行的一项针对超重人群的随机交叉试验显示，在食物总热量固定的情况下，低脂奶比果汁更能产生饱腹感，且能够降低进餐时的热量摄入[6]。

1.3 按流动性分类

固态乳制品包括了乳酪、冰激凌、乳粉、奶油等，这类乳制品多加入了诸如明胶、果胶、海藻酸盐、羟甲纤维素、西米淀粉之类的稳定剂，以使其保质期延长，并获得理想的外观、质地、口感等[7]。比如冰激凌这种典型的固态乳制品就是通过稳定剂结合水分，控制冰晶形成量使之不会冻结，稳定剂同时也可以改变冰激凌中的脂肪结构进而影响脂肪附聚。冰激凌是一种食用方便的高热量食物，英国有学者对脑卒中后吞咽困难的患者喂服软冰激凌，患者依从性较好，满意度高，营养不良发生率降低[8]。

2 乳制品影响脑卒中发病率的相关流行病学调查

目前国内外已有大量前瞻性研究探讨乳制品对脑卒中风险的作用，系统评价与荟萃分析的结果倾向于支持乳制品降低脑卒中发生率的结论。

2.1 认为乳制品无益于降低脑卒中发病率的代表性研究

EPIC-NL研究是荷兰一项包含33 625人的前瞻性队列研究，此项研究通过膳食问卷记录了1993～1997年5年之间纳入研究对象的饮食情况。经过长达13年的随访，这些参与者中新发生脑卒中者有531人，校正了年龄、性别、总能量摄入后，发现乳制品总摄入量与脑卒中发生率的关系无统计学意义[9]。ATC研究是芬兰一项包含26 556名男性吸烟者的前瞻性研究，饮食习惯在基线水平已被记录，平均随访时间为13.6年，期间新发脑梗死2 702例，颅内出血383例，蛛网膜下腔出血196例。研究结果指出，全脂奶与颅内出血的发生呈正相关，发酵乳与蛛网膜下腔出血的发生呈正相关[10]。此研究纳入的研究对象不包括女性或不吸烟者，且年龄较大，调查过程中大量研究对象戒烟导致吸烟的多少难以准确评估，从而使研究结果存在一定局限性。

2.2 认为应提倡多进食乳制品的代表性研究

日本一项包含3 150人的长达22年随访时间的队列研究表明，不饮用牛奶的人脑卒中发病风险是每日饮用＞454ml（16盎司）牛奶者的2倍[11]。针对2 512名英国男性的Caerphilly队列研究结果表明，每天饮用至少473ml（1品脱）牛奶的人经过20年随访后缺血性脑卒中风险较基本不饮用牛奶的人低了34%[12]。杜克大学医学中心对4 000余名中国居民的研究显示乳制品及钙的摄入可以明显降低收缩压及脑卒中发生率[13]。

2.3 系统评价及荟萃分析的结果

最近的一项包括15个队列研究的荟萃分析表明，乳制品有助于降低脑卒中风险，此项荟萃研究的亚组分析结果显示低脂奶、发酵乳、乳酪可明显降低中风率，但全脂奶、黄油、奶油与脑卒中的关系无统计学意义，且性别不影响乳制品对脑卒中的作用[14]。还有一些系统评价与荟萃分析则是针对乳制品与脑卒中相关疾病的关系进行阐述的，如高血压、心血管系统疾病等，结果多表现为支持乳制品的健康促进作用，否定了人们对于牛奶由于饱和脂肪酸含量高而对心血管系统有负面影响的观点[9,15,16]。

3 乳制品中各种成分降低脑卒中发病风险的机制

乳制品中含有多种具有生物活性的矿物质及生物活性肽，乳制品中主要矿物质成分是钙、钾、镁。所含生物活性肽多种多样，有的以活性形式从乳腺分泌出来，如溶菌酶、乳铁蛋白、免疫球蛋白、生长因子、激素等。有的则存在于蛋白的一级结构中，需要经过水解从前体蛋白中释放出来。

3.1 乳制品中富含的阳离子的作用

乳制品钙、钾、镁含量丰富，而摄入这3种矿物质可以影响多种脑卒中危险因素，如血压，胰岛素抵抗，血小板聚集和动脉粥样硬化进程[17]。很难将乳制品降低脑卒中风险的作用归因于这3种离子中单独的一种，事实上，这3种离子之间的代谢平衡作

为一个整体对人体健康发挥了巨大作用，乳制品中钾含量高而钠含量低，能够使血压降低。Murphy等[18]的研究指出，高血压及肥胖，高血脂，胰岛素抵抗均与细胞内钙离子升高而镁离子降低有关，细胞内这些离子水平紊乱加强了血管收缩，促进了血小板聚集，增加了胰岛素抵抗及血压的盐敏感性。饮食调控可以影响细胞内这些阳离子的代谢。

3.2 乳制品来源肽的作用

乳制品中的主要蛋白酪蛋白as1-酪蛋白和β-酪蛋白在水解酶作用下可以释放出20000多个肽类，这些生物活性肽被释放和吸收后将对心血管、消化、内分泌、免疫和神经等多种系统产生影响。酪蛋白磷酸肽对运输和吸收矿物质起作用，糖巨肽可结合毒素，酪啡肽、酪新素和分别有着阿片受体激动剂和拮抗剂的作用，牛奶酪蛋白源抗菌肽有免疫调节作用，酪血小板素有抗血栓形成作用[19]。乳制品来源的生物活性肽与脑卒中防治相关的作用主要有减少血小板聚集和胰岛素抵抗及血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）活性。

3.2.1 减少血小板聚集和胰岛素抵抗 乳制品与组织型纤溶酶原激活物（tissue-plasminogen activator，t-PA）抗原呈负相关，t-PA将纤溶酶原转化为纤溶酶，降解纤维蛋白从而溶解血栓，因此，高水平t-PA有益于预防心血管疾病[19]。由于相应抗体形成会阻断这一有益的生理过程，故研究者认为乳制品降低t-PA抗原水平进而减少血栓形成，从而降低脑卒中发生率。5nmol人类乳铁蛋白即可显示出对血小板聚集的抑制作用，此浓度与乳铁蛋白在血中的生理浓度相差无几（1～3nmol）。人类纤维蛋白原γ-链与牛奶中κ-酪蛋白或糖巨肽的同源序列已经明确，人类与牛的纤维蛋白原之间有许多相似之处，这也支持能够从牛奶中提取抗血栓形成的天然物质的事实[20]。血液和牛奶的凝固过程都包含一系列水解过程，凝血酶对纤维蛋白原的作用和凝乳酶凝聚原奶的凝乳作用类似。

3.2.2 血管紧张素转换酶活性 ACEI是一种多功能的胞外酶，分布于不同的组织，对血压调节起着重要作用。乳源性多肽是酪蛋白的片段，称为酪激肽、乳激肽或乳清蛋白。人们已经从乳制品蛋白中分离出许多具有ACEI活性的肽类，这些乳源性多肽发挥降压活性取决于它们到达作用部位之前是否被肠道或血浆肽酶降解或灭活，目前，较之其他微生物，人们倾向于用乳杆菌属（lactobacillus）制作富于ACEI活性的发酵乳[21]。

4 小 结

乳制品营养丰富、生物活性物质含量高，许多欧美国家的健康促进团体建议每日饮用400～500ml牛奶[22]，但由于经济、文化、地域等的影响，各国居民乳制品摄入量显示出巨大差异，某些低收入地区，牛奶相对于收入水平而言非常昂贵，这些地区的居民乳制品摄入量几乎为零。极少数国家的居民每日饮用牛奶的量达到推荐量。目前乳制品对不同种族、不同地区的人们的影响仍需进一步研究，包括具体的影响、作用的生理机制及调控都是重要的研究对象。将乳制品分类，针对每类乳制品分别进行研究的大规模流行病学调查也仍然缺乏，针对不同年龄、性别、体质量、疾病等人群的乳制品推荐摄入量有待明确。

【参考文献】

[1] Galimanis A, Mono ML, Arnold M, *et al*. Lifestyle and stroke risk: a review[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(1): 60−68.

[2] Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care[J]. Neurology, 2013, 80(3 Suppl 2): 5−12.

[3] Truelsen T, Heuschmann PU, Bonita R, *et al*. Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke)[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 134−139.

[4] Ginter E. Vegetarian diets, chronic diseases and longevity[J]. Bratisl Lek Listy, 2008, 109(10): 463−466.

[5] Nestel PJ, Mellett N, Pally S, *et al*. Effects of low-fat or full-fat fermented and non-fermented dairy foods on selected cardiovascular biomarkers in overweight adults[J]. Br J Nutr, 2013, 110(12): 2242−2249.

[6] Dove ER, Hodgson JM, Puddey IB, *et al*. Skim milk compared with a fruit drink acutely reduces appetite and energy intake in overweight men and women[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 90(1): 70−75.

[7] Tasneem M, Siddique F, Ahmad A, *et al*. Stabilizers: indispensable substances in dairy products of high rheology[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014, 54(7): 869−879.

[8] Trinidade A, Martinelli K, Andreou Z, *et al*. Soft, fortified ice-cream for head and neck cancer patients: a useful first step in nutritional and swallowing difficulties associated with multi-modal management[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(4): 1257−1260.

[9] Dalmeijer GW, Struijk EA, van der Schouw YT, *et al*. Dairy intake and coronary heart disease or stroke—a population-based cohort study[J]. Int J Cardiol, 2013,

167(3): 925−929.

[10] Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, *et al.* Dairy foods and risk of stroke[J]. Epidemiology, 2009, 20(3): 355−360.

[11] Maruyama K, Iso H, Date C , *et al*. Dietary patterns and risk of cardiovascular deaths among middle-aged Japanese: JACC Study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(6): 519−527.

[12] Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM, *et al.* Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke Ⅰ. Evidence from the Caerphilly cohort[J]. Eur J Clin Nutr, 2004, 58(5): 711−717.

[13] Lin PH, Yeh WT, Svetkey LP, *et al.* Dietary intakes consistent with the DASH dietary pattern reduce blood pressure increase with age and risk for stroke in a Chinese population[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2013, 22(3): 482−491.

[14] Hu D, Huang J, Wang Y, *et al*. Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(5): 460−469.

[15] Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, *et al.* Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93(1): 158−171.

[16] Nag T, Ghosh A. Cardiovascular disease risk factors in Asian Indian population: a systematic review[J]. J Cardiovasc Dis Res, 2013, 4(4): 222−228.

[17] Phelan M, Kerins D. The potential role of milk-derived peptides in cardiovascular disease[J]. Food Funct, 2011, 2(3-4): 153−167.

[18] Murphy KJ, Crichton GE, Dyer KA, *et al.* Dairy foods and dairy protein consumption is inversely related to markers of adiposity in obese men and women[J]. Nutrients, 2013, 5(11): 4665−4684.

[19] Hirahatake KM, Slavin JL, Maki KC, *et al.* Associations between dairy foods, diabetes, and metabolic health: potential mechanisms and future directions[J]. Metabolism, 2014, 63(5): 618−627.

[20] Baudet M, Daugareil C, Ferrieres J. Cardiovascular disease prevention and life style modifications[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2012, 61(2): 93−98.

[21] Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, *et al.* Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure[J]. Eur Heart J, 2011, 32(24): 3081−3087.

[22] Kamp BJ, Wellman NS, Russell C, *et al.* Position of the American Dietetic Association, American Society for Nutrition, and Society for Nutrition Education: food and nutrition programs for community-residing older adults[J]. J Am Diet Assoc, 2010, 110(3): 463−472.

（编辑：李菁竹）