

食用燕窝对促进认知影响的定性研究

周淑益¹, 张娜^{1,2}, 林咏惟¹, 申贵元¹, 宋咏辉¹, 曲畅¹, 马冠生^{1,2}

(¹北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191;

²食品安全毒理学研究与评价北京重点实验室, 北京 100191)

摘要: 目的: 系统评价燕窝对认知的影响。方法: 在中国知网、万方、中国生物医学文献数据库、PubMed和Embase数据库中检索自2012年9月1日—2022年9月1日国内外发表的相关研究文献, 并根据纳入排除标准对文献进行筛选。参照SYRCLE动物实验风险评估工具, 对相关文献进行综合评价。结果: 共纳入5项研究, 均为动物模型实验。无论燕窝的来源、给药途径、治疗时间、治疗目的(营养、治疗或预防)是否一致, 综述结果都表明, 燕窝可以改善实验动物的认知功能, 用于诱导性认知功能障碍的治疗, 作为子代的认知营养增强剂, 对动物暴露于脑毒性物质后续产生的认知损伤具有预防保护作用, 且呈现出剂量依赖效应。并且, 燕窝的促进认知作用可能与燕窝或其有效成分可以增强抗氧化能力, 降低神经炎症和氧化应激反应有关。结论: 动物实验表明, 燕窝具有促进认知的潜在功效, 但因缺乏人群实验, 尚无法确定燕窝对人群认知的影响。

关键词: 燕窝; 唾液酸; 认知促进; 抗氧化

食用燕窝(edible bird's nest, EBN)是雨燕科金丝燕属的多种同属金丝燕类分泌唾液和其绒羽等混合凝结而成的鸟巢^[1-3]。燕窝因其营养及潜在的药用价值一直深受亚洲人的青睐^[2,4]。唾液酸被认为是燕窝的主要活性物质^[2,4-5], 而N-乙酰神经氨酸(Neu5Ac)是唾液酸主要形式之一^[2]。目前有许多研究支持燕窝有多种药用价值, 其中包括促进认知^[1-2,4,6], 但是未有研究针对燕窝促进认知的作用进行系统的分析。本研究旨在系统地分析燕窝对认知促进的作用。

1 材料与方法

1.1 文献检索策略

以“燕窝OR唾液酸”AND“认知”为检索词在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)进行检索, 以“Bird's Nest OR Sialic Acid”AND“Cognition”为检索词在PubMed和Embase数据库中进行检索。此外, 通过综述追踪、人工检索、追踪原始研究的参考文献方法补充文献。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 2012年9月1日—2022年9月1日公开发表的相关中英文文献。

1.2.2 排除标准 重复报告或未发表的数据、质量低的文献、摘要、病例报告、评论类文章、科普性文章、会议报告。

1.3 文献处理方法

根据纳入和排除标准对文献进行筛选, 同时对最终纳入的文献进行信息的提取和质量评价。对最终纳入文献进行以下资料信息的提取: 文献的第一作者及发表年份、研究类型、国家、实验对象、干预方式、重要结果和结论。根据SYRCLE动物实验风险评估工具对纳入的动物实验进行质量评价。SYRCLE动物实验风险评估工具是在Cochrane偏倚风险评估工具的基础上建立的专门针对动物实验偏倚风险评估工具^[7]。SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具包含选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚6个偏倚类型, 共有10个条目。每个条目都用“是”“否”“不确定”进行评价。“是”“否”“不确定”分别代表“低风险”“高风险”“不确定风险”^[7], 且对应的分值分别为“2”“0”“1”。

1.4 统计学方法

用Excel 2016进行评价条目结果的统计和分析, 计数资料采用例数和百分比(%)来表示。

基金项目: 北大医学-燕之屋营养与健康创新联合实验室科研项目(项目编号: 2022-1)。

作者简介: 周淑益(1992—), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 慢性与营养、肥胖防控、智能健康管理。

通信作者: 马冠生(1963—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 饮水与健康、肥胖防控、智能健康管理、食物环境与饮食行为。

2 结果与分析

2.1 文献筛选

通过对数据库 (CNKI、万方、CBM、PubMed、Embase) 进行检索, 共获得 1 285 篇中英文文献, 剔除重复文献后得到 1 231 篇文献, 通过阅读文章标题和摘要后得到 61 篇文献, 阅读全文后最终得到符合纳入标准的文献 5 篇 (图 1)。

2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入文献共 5 篇, 均为动物模型试验 (5 篇英文) (表 1)。5 篇动物实验模型试验均以探究燕窝是否能改善认知功能为主要研究目的。动物实验的模型实验对象不尽相同。从种类来看, 包含 SD 鼠^[8-9]、Wistar 老年大鼠^[10]、ICR 鼠^[11] 和 C57B/6 增殖鼠^[12]; 从健康状况来看, 包含健康鼠^[9-12]、经卵巢切除诱导的认知功能障碍鼠^[8]; 从年龄来看, 包含幼鼠^[9,11-12]、成年鼠^[10,12]、老年鼠^[8]; 从性别来看, 包含雌性鼠和雄性鼠。燕窝的样品准备也各有不同, 2 篇文章采用了燕窝水解提取物^[10,12], 3 篇文章只表明采用食用燕窝但并未对燕窝的处理有详细的描述^[8-9,12]。燕窝的喂养途径均采用经口喂养^[8,10], 但其中有 3 项试验燕窝喂养的途径为吮吸食用了燕窝的母鼠乳汁^[9,11-12]。研究的干预时间也长短不一 (7 d~12 w)。纳入研究的地点包含中国^[8,11]、马来西亚^[10,12] 和西班牙^[9]。

2.3 文献质量评价

根据 SYRCLE 动物实验风险评估工具对纳入的动物随机对照试验 (RCT) 进行评价。在 10 个条目中: (1) 分配序列: 所有的研究只提及“随机”而未对随机分配的方法进行详细的说明, 因此被评为“不确定风险”。(2) 基线特征: 所有研究均仅提及大鼠的种类、年龄、重量和性别, 但是未指出实验中的重要结局指标的基线信息, 所以均被评为“不确定风险”。(3) 隐蔽分组: 所有研究仅提及“随机”但未提供的详细说明, 故均被评定为“不确定风险”。(4) 动物安置随机化: 有 4 项 (80%) 的研究表明, 实验动物的饲养环境和条件都相同 (如单笼喂养、可自由饮水、相同的温度和湿度), 由此被评为“低风险”, 1 项研究因信息不足, 被评为“不确定风险”。(5) 和 (7) 盲法: 所有研究均未对动物饲养者、研究者和结果评价者的施盲情况进行描述, 所以全部被评为“不确定风险”。(6) 随机结果评估: 所有研究均未表明采用随机方法选取实验动物用于结果评价, 所以均被评定为“不确定风险”。(8) 不完整数据报告: 所有研究均未提及实验过程中有数据丢失情况, 故均评为“低风险”。(9) 选择性结果报告: 所有数据都未出现不完整数据报告, 均评价为“低风险”。(10) 其他偏倚来源: 所有实验均无其他偏倚风险来源, 故均被评为“低风险” (表 2、图 2)。

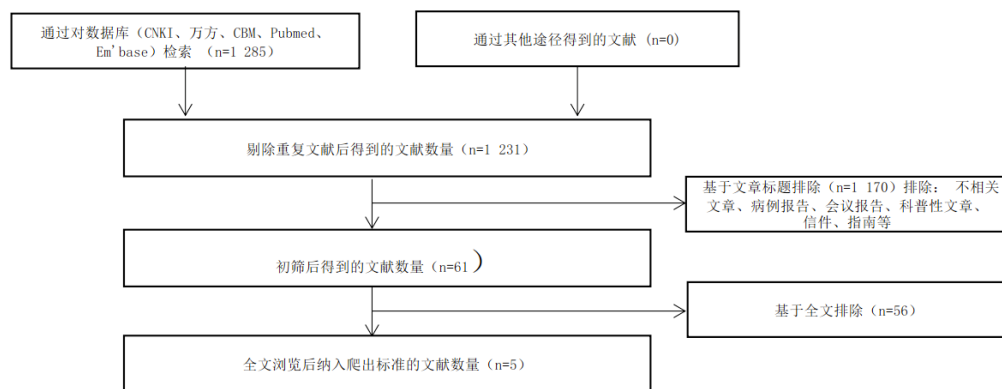


图1 文献检索流程

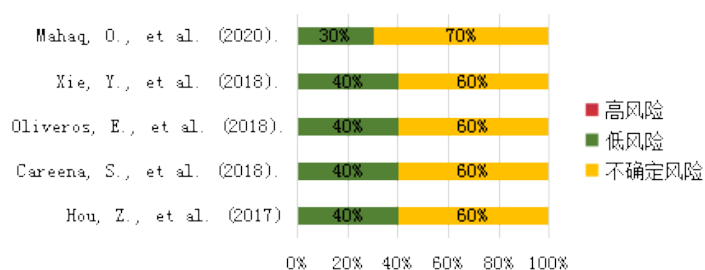


图2 利用SYRCLE动物实验风险评估工具对纳入的动物实验进行偏倚的结果评价

表1 纳入文献信息摘要

研究	研究类型	国家	受试对象	干预方式	主要结果	结论
HOU Z, et al. (2017)	随机对照试验	中国	卵巢切除诱导认知功能障碍 SD 鼠	标准组(n=6):正常SD 鼠 假手术组(n=6):手术但不切除卵巢 卵巢切除组(n=6):切除卵巢 雌激素组(n=6):切除卵巢+雌激素 EBN-L(n=6):切除卵巢+0.3g/(kg·d)EBN EBN-M(n=6):切除卵巢+0.6g/(kg·d)EBN EBN-H(n=6):切除卵巢+1.2g/(kg·d)EBN 干预时间:12 w	燕窝和雌激素增强了大鼠的空间学习和记忆能力,增加血清雌激素和海马 SIRT1 的表达; 燕窝组对肝脏的毒性没有雌激素组那么大	补充燕窝 12 w 可能可以改善认知功能障碍鼠的空间能力和记忆能力
Careena S, et al. (2018)	随机对照试验	马来西亚	Wistar 鼠	I 组:正常大鼠 II 组:LPS 诱导大鼠未处理阴性对照 IVI 组:LPS 诱导大鼠预处理标准银杏叶提取物 EGb 761(40 mg/kg) II-V 组:LPS 诱导的大鼠分别以 125、250、500 mg/kg 剂量的 EBN 干预时间:7 d	LPS 诱导的认知障碍的大鼠逃避潜伏期显著增加,探针试验中的项目数量明显减少; 海马中促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 和氧化标记物(ROS 和 TBARS)的产生增加; EBN(125、250、500 mg/kg)有效逆转 LPS 对逃避潜伏期和探针试验的影响,抑制 LPS 诱导的促炎细胞因子和氧化标记物的上调且具有剂量效应	燕窝可能可以改善有认知障碍老年鼠的认知功能,并增加其抗氧化标记物和降低炎症因子,且具有剂量效应
Oliveros E, et al. (2018)	随机对照试验	西班牙	SD 幼鼠	对照组(n=10):只给予水 Neu5Ac 组、6'-SL 组、6'-唾液烯基乳和 EBN 组(均为 n=10)含量均模拟哺乳期间鼠乳唾液酸含量的变化 干预时间:25 d	与对照组相比,EBN 组鼠在行为评估中表现更好,LTP 增强; EBN 组和 6'-SL 组的大鼠在某些认知结果评分优于 Neu5Ac 组大鼠; 在断奶时,仅在 6'-SL 喂养的大鼠中观察到对额叶皮层多唾液酸神经细胞粘附分子(PSA-NCAM)水平的影响	母体在孕期和/或哺乳期补充燕窝可能可以改善子代的认知能力
XIE Y, et al. (2018)	随机对照试验	中国	ICR 幼鼠	阴性对照组(n=10):生理盐水 阳性妊娠对照组、阳性哺乳对照组、乙酰神经氨酸组、妊娠和哺乳控制阳性组(均 n=10):均给予 0.5 mg/mL Neu5Ac 妊娠期/哺乳期/妊娠+哺乳期低剂量、中剂量、高剂量:分别给予 4.5 g/182 g、6.75 g/182 g、9 g/182 g 燕窝 干预时间:妊娠期 21 d; 哺乳期 21 d; 妊娠+哺乳期 42 d	在妊娠期或哺乳期补充高剂量燕窝(9 g/182 g)水解液可有效提高子代小鼠的空间学习记忆能力,可能与提高 SOD 和 ChAT 活性,同时降低 MAD 和 AChE 活性有关。 在妊娠期或哺乳期母鼠摄入燕窝,子代小鼠海马体的 CA1、CA2、CA3 区域的 BDNF 水平和 CA1、CA2、CA3、DG 区域的染色神经元数量显著增强	母体在孕期补充燕窝可能可以改善子代的空间学习能力
Mahaq O, et al. (2020)	随机对照试验	马来西亚	CJ57B/6 增殖鼠幼鼠	对照组(n=8):只给予水 EBN-S(n=8):10 mg/(kg·d) 马来西亚南部半岛燕窝 EBN-N(n=8):10 mg/(kg·d) 北马来半岛燕窝 EBN-B(n=8):10 mg/(kg·d) 沙巴燕窝 EBN-C(n=8):10 mg/(kg·d) 商业燕窝 干预时间:6 w	EBN 标本均含有高水平唾液酸的糖蛋白; 饲料中添加 EBN 还显示,在二代动物中,GNE、ST8SiaIV、SLC17A5 和 BDNF mRNA 上调与 y 迷宫认知性能的改善相关; F1 和 F2 动物突触前末端的突触囊泡密度较高,可能与母体补充 EBN 有关	在膳食中补充燕窝对子代认知和神经发育可能存在促进作用

表 2 纳入文献信息

纳入研究偏倚类型	选择偏倚			实施偏倚		测量偏倚		失访偏倚	报告偏倚	其他偏倚	总评分 (分)
	分配 序列	基线 特征	隐蔽 分组	动物安置 随机化	盲法	随机性结 果评估	盲法	不完整数 据报告	选择无形 结果报告	其他偏倚 来源	
Hou Z, et al. (2017 年)	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	14
Careena S, et al. (2018 年)	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	14
Oliveros E, et al. (2018 年)	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	14
Xie Y, et al. (2018 年)	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	14
Mahaq O, et al. (2020 年)	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	13

2.4 结果

2.4.1 认知能力（学习与记忆） 燕窝在促进健康动物及认知障碍动物的认知功能方面展现出良好的潜能^[8-12]，且可能存在剂量效应^[8,10]。经脂多糖（LPS）诱导而产生的认知障碍 Wistar 鼠在 Morris 水迷宫的测试中潜伏期时间显著增加，而通过探针试验中的项目数量明显降低。但在 LPS 诱导 Wistar 大鼠产生认知障碍之前连续 7 天给予 Wistar 鼠不同剂量燕窝补充剂 [(125、250、500 mg/(kg·d)] 可以有效逆转 LPS 对逃避潜伏期和探针试验结果的影响，且具有量效关系^[10]。相同的发现在因卵巢切除而诱导产生认知功能障碍的 SD 大鼠中得到进一步的验证。因卵巢切除诱导的认知功能障碍 SD 大鼠在补充不同剂量的燕窝[(0.3、0.6、1.2 g/(kg·d)]12 w 后，燕窝组鼠在 Morris 水迷宫逃避潜伏期显著减少，探针试验中的项目数量明显增加。且燕窝组鼠的血清中雌激素和海马 SIRT1 的表达水平也出现上调。同时，与雌激素组相比，燕窝组肝脏的毒性更低^[8]。

同时，动物实验也表明，在孕期和/或哺乳期食用燕窝一定程度上可以促进子代的学习能力和记忆能力^[9,11-12]。给哺乳期 SD 鼠分别补充燕窝、Neu5Ac 和 6'-唾液烯基乳糖（6'-SL），剂量模仿小鼠母乳在哺乳期间中唾液酸的含量。与对照组相比，燕窝组鼠在行为评估和长期增益效应（LTP）测评中均表现明显更好，且燕窝组和 6'-SL 组的大鼠在某些认知结果评分优于 Neu5Ac 组的大鼠。在断奶时，仅在 6'-SL 喂养的大鼠中观察到对额叶皮层多唾液酸神经细胞粘附分子（PSA-NCAM）水平的影响。这说明哺乳期补充燕窝和 6'-SL，可改善 SD 幼鼠成年时的记忆力和 LTP^[9]。

在 ICR 鼠的妊娠期和/或哺乳期补充燕窝（低剂量：每天 4.5 g/182 g，中剂量：每天 6.75 g/182 g，高剂量：每天 9 g/182 g；妊娠期和哺乳期干预时间均为 21 d，妊娠期+哺乳期干预时间为 42 d）的试验中，只有在妊娠期和/或哺乳期补充高剂量的燕窝水提取液（9 g/182 g）才可以有效提高子代小鼠的学习能力和记忆能力。潜在

机制可能与其可提高超氧化物歧化酶（SOD）和胆碱乙酰转移酶（ChAT）活性，同时降低丙二醛（MAD）和乙酰胆碱酯酶（AChE）活性有关。在妊娠期或哺乳期母鼠补充燕窝，子代小鼠海马体的 CA1、CA2、CA3 区域的脑源性神经营养因子（BDNF）水平和 CA1、CA2、CA3、DG 区域的染色神经元数量显著增强^[11]。

另一项研究也支持在孕期饮食中补充燕窝可以对子代的认知能力和神经发育起到促进作用。怀孕的 CJ57B/6 增殖鼠补充不同来源的天然燕窝 6w [10 mg/(kg·d)]，其子一代（F1）和子二代（F2）小鼠在 Y 迷宫测试中认知表现均比对照组好。一些参与信号转导和突触可塑性调节的基因，如氨基葡萄糖（UDP-N-乙酰）-2-差向异构酶/N-乙酰甘露糖胺激酶（GNE）、α-2，8-唾液酸转移酶（ST8SiaIV）、溶质载体家族 17 成员 5（SLC17A5）和 BDNF，的 mRNA 在 F1 和 F2 小鼠脑组织中的表达均有上调。并且，F1 和 F2 小鼠的脑组织中小突触前末端突触囊泡密度增高^[12]。

2.4.2 可能的机制 燕窝对认知的促进作用的潜在机制可能与其可以增加海马体神经元数量，提高突触末端囊泡的密度，促进 BDNF 水平和 BDNF mRNA 的表达有关^[11-12]。并且，还可能与其可以减少机体氧化应激反应发生，降低机体炎症水平，和提高抗氧化能力的潜在能力有关^[10-11]。

3 讨论

偏倚评估分析结果表明，这 5 篇动物研究中在选择偏倚、测量偏倚和实施偏倚这三方面有待改进，而失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚这三方面在实验中得到良好的实施。选择偏倚、测量偏倚和实施偏倚在动物实验未能得到很好的实施是非常普遍，因为在动物实验中动物的选择、干预的实施和结果的测量及分析通常都是由同一个实验者进行的，这也就意味着无法对实验者进行施盲^[7]。再者，在对动物实验进行随机化无法像随机对照试验一样进行标准操作，因为在招募实验动物的时候就会选择相同种类和健康状况的动物所

以的异质性相对较小^[7]。总体来说,入选的研究的偏倚估计结果中“低风险”占30%~40%,不确定风险占60%~70%。

本综述存在以下局限性。首先,尽管本综述结果的一致性较好,支持燕窝有促进认知的作用,但这一结论无法外推适用于人类。因为燕窝对促进认知和作用的证据来自动物实验。其次,因本综述纳入的研究中空间学习和记忆的结果是以图像展示的,无法提取主要和次要的结果测量值,故无法进行Meta分析。再者,本综述纳入的文献偏倚较大。

到目前为止,尚未有燕窝的认知促进的临床研究。尽管本篇综述存在以上的局限性,但是本篇综述的以下发现可以为将来开展临床试验研究提供重要的参考价值。首先,本综述结果表明,无论燕窝的来源、给药途径、治疗时间和治疗目的(营养、治疗或预防)是否不同,燕窝可以改善健康动物和认知障碍动物的认知功能,并且孕期和/或哺乳期补充燕窝可促进子代学习及认知能力^[8-11]。燕窝在不同健康状况、年龄和性别的动物模型进行短期或长期干预中均表现出促进认知,且呈现剂量效应^[8, 10-12]。其次,本综述提出了燕窝对改善认知功能和提高抗氧化能力的潜在机制,并指出燕窝促进认知功能可能与其可增强抗氧化水平,降低炎症水平和氧化应激反应有关^[10-11]。最后,本综述纳入的研究实验对象包含了雄性和雌性鼠,且雌性动物是主要的实验对象。这一点为本系统综述的发现增加特别重要的意义。大多数行为研究都避免雌性动物,因为雌性动物的发情周期可能导致产生不可靠的数据。但是,燕窝的主要食用群体为女性,所以本综述的研究结果可能更有现实指导性意义。

4 结论

动物实验表明,燕窝可以促进健康实验动物认知能力,治疗诱发性认知功能障碍,也可作为子代的营养认知增强剂,并可对动物暴露于脑毒性物质后引起的认知损伤具有预防作用。此外,燕窝对认知促进的作用具有剂量依赖性。但目前仍缺乏人群实验,需要开展高质量的人群试验进一步探究燕窝和认知功能之间的关系。

参考文献

- [1] Ismail M, Alsalahi A, Aljaberi M A, et al. Efficacy of edible bird's nest on cognitive functions in experimental animal models: A systematic review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3):1028.
- [2] DAI Y, CAO J, WANG Y, et al. A comprehensive review of edible bird's nest [J]. *Food Res Int*, 2021, 140:109875.
- [3] 郭天雨. 燕窝的古今系统评述 [D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2015.
- [4] 杨武, 李梦媛, 刘朝阳, 等. 燕窝提取物生理效应研究进展 [J]. *现代食品*, 2022, 28(15):36-47, 52.
- [5] GUO L, WU Y, LIU M, et al. Rapid authentication of edible bird's nest by FTIR spectroscopy combined with chemometrics [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2018, 98(8): 3057-3065.
- [6] Lee T H, Wani W A, Lee C H, et al. Edible bird's nest: The functional values of the prized animal-based bioproduct from southeast Asia-A review [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:626233.
- [7] Hooijmans C R, Rovers M M, De Vries R B, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14:43.
- [8] Hou Z, He P, Imam M U, et al. Edible bird's nest prevents menopause-related memory and cognitive decline in rats via increased hippocampal sirtuin-1 expression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:7205082.
- [9] Oliveros E, Vazquez E, Barranco A, et al. Sialic acid and sialylated oligosaccharide supplementation during lactation improves learning and memory in rats [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1519.
- [10] Careena S, Sani D, Tan S N, et al. Effect of edible bird's nest extract on lipopolysaccharide-induced impairment of learning and memory in Wistar rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:9318789.
- [11] XIE Y, ZENG H L, HUANG Z J, et al. Effect of maternal administration of edible bird's nest on the learning and memory abilities of suckling offspring in mice [J]. *Neural Plasticity*, 2018, 2018:7697261.
- [12] Mahaq O, Rameli M A P, Edward M J, et al. The effects of dietary edible bird nest supplementation on learning and memory functions of multigenerational mice [J]. *Brain and Behavior*, 2020, 10(11):e01817.

(下转第14页)