哺乳期母体补充 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 对母乳组分水平的影响及食用安全性的研究

总结报告

研究名称	哺乳期母体补充 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 对母乳组分水平的影响及食用安全性的研究
研究方案编号	LKYX2026024
试验产品	CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS（CNS 情绪鱼油软胶囊）
研究类型	多中心、开放、自身对照
临床研究起始日期	2026-08-05~2026-09-04
临床研究组长单位（盖章）：	济南南郊医院
主要研究者（签字）	党争程
临床研究分中心（盖章）：	驻马店桐安肿瘤医院
主要研究者（签字）	陈晓密
申办者（盖章）：	四川科瑞德制药股份有限公司
申办者负责人（签字）	解涵
合同研究组织/数据管理与统计分析单位（盖章）：	安徽万邦领咖医学科技有限公司
合同研究组织/数据管理与统计分析单位（签字）：	邵凤
样本检测机构（盖章）：	安徽万邦达威检测技术有限公司
样本检测负责人（签字）	许杨

报告摘要

<table>
<tr><td colspan="2">研究标题：哺乳期母体补充 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 对母乳组分水平的影响及食用安全性的研究</td></tr>
<tr><td colspan="2">方案版本号/版本日期：V1.1/2026.07.03</td></tr>
<tr><td colspan="2">试验产品名称：CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS（CNS 情绪鱼油软胶囊）</td></tr>
<tr><td colspan="2">研究剂量：每日 2 次，每次 2 粒</td></tr>
<tr><td colspan="2">试验周期：连续服用 14 天</td></tr>
<tr><td colspan="2">申办方：四川科瑞德制药股份有限公司</td></tr>
<tr><td colspan="2">主要研究者：党争程（组长单位）、陈晓密（分中心）</td></tr>
<tr><td colspan="2">研究中心：济南南郊医院（组长单位）、驻马店桐安肿瘤医院（分中心）</td></tr>
<tr><td>研究时期：2026-08-05~2026-09-04
（首例签署知情~末例随访结束）</td><td>研究分期：IIT 研究</td></tr>
<tr><td colspan="2">研究目的：评估哺乳期母体补充 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 对母乳组分水平的影响及食用安全性。</td></tr>
<tr><td colspan="2">研究方法：多中心、开放、自身对照的临床研究。</td></tr>
<tr><td colspan="2">试验参与者：
哺乳期计划断奶妇女。
计划试验入组例数：8 例；
实际完成试验例数：8 例。</td></tr>
<tr><td colspan="2">入选标准：
1) 20~40 岁健康足月分娩（≥37 周）后 0~12 个月的单胎哺乳期女性；
2) 乳汁分泌充足，同意在试验期间日常使用吸奶器，维持泌乳状态的试验人群；
3) 入组前停用任何含 EPA/DHA、叶酸、L-5-甲基四氢叶酸、维生素 D、锌及 B 族维生素的补充剂至少 2 周；
4) 婴儿体重在同胎龄第 10~90 百分位，无代谢、消化道或过敏性疾病；
5) 自愿签署知情同意书，并同意按方案采集血样及乳汁样本；
6) 非妊娠女性，需进行血妊娠试验且结果为阴性。</td></tr>
</table>

排除标准：

1) 有高钙血症、慢性肝病/肾病、凝血功能障碍、癌症或正在接受抗凝治疗者；
2) 合并心血管、肝、肾、肺、胆、造血系统、恶性肿瘤等严重原发性疾病，精神病患者；
3) 对产品中任何成分（包括辅料、甜味剂）过敏者；
4) 近 1 个月内参与其他临床试验者；
5) 乳房或乳头疾病导致泵奶困难；
6) 乙肝表面抗原阳性或其它经母乳传播的传染病；
7) 不愿在试验期间采取有效避孕措施者；
8) 研究者判断存在高脱落风险或不适宜参与试验的其他情况。

评价指标：

主要评价指标（检查时间点：第0天、第1天、第4±1天、第7±1天、第14±1天）：

（1）乳汁中 EPA、L-5-甲基四氢叶酸、维生素D_3、DHA、VB_2、VB_6、VB_{12} 、锌 相对婴儿剂量RID；

次要评价指标（检查时间点：第0天、第1天、第4±1天、第7±1天、第14±1天）：

（1）血液中 EPA、L-5-甲基四氢叶酸、维生素D_3、DHA、VB_2、VB_6、VB_{12} 、锌 浓度；

（2）乳汁中 EPA、L-5-甲基四氢叶酸、维生素D_3、DHA、VB_2、VB_6、VB_{12} 、锌 浓度；

（3）Kolcaba舒适状况量表；

安全性指标（检查时间点：基线、第14±1天）：

（1）基本生命体征检查、血常规、肝功能、肾功能、血妊娠；

（2）试验全程监测试验参与者发生的不良事件，包括但不限于试验参与者主动报告的症状或体征、具有临床意义的检查异常、通过日常随访收集的不良事件及相关事件等。

统计学方法：

统计分析一般原则：定量资料采用例数、算术均值、标准差、四分位数、最小值和最大值进行描述；定性资料采用例数和百分比进行描述，百分比的分母为分析集的例数。

母乳安全性指标分析：比较试验参与者服用试验产品母乳安全性相关实验室检测指标的变化，分析指标水平在干预前后的差异。基于母乳中营养素经乳汁传递至婴儿的相对婴儿剂量（RID），同时参照《中国居民膳食营养素参考摄入量》（2023 版）营养素推荐摄

入水平及 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》中营养素限值要求，对试验产品经母乳暴露给婴儿的食用安全性进行综合评估。

PK浓度参数分析：使用Phoenix WinNonlin 8.5.2的非房室模型计算各试验参与者的PK参数。暴露参数均来自基线校正后浓度，基线校正浓度采用服用产品后浓度减去基线期浓度计算。由于研究对象均为内源性营养成分，基线校正可能受个体内水平及日内波动影响，校正后负值按预设规则设置为0。

安全性评价指标分析：使用SAS Viya 4.0对安全性评价指标进行描述性统计，对研究产品安全性实验室指标进行配对比较。正态分布的连续变量采用配对 t 检验，偏态分布或不满足正态性假设的数据采用 Wilcoxon 符号秩检验，双侧检验水准 $\alpha=0.05$。收集各类不良事件、严重不良事件发生率、并按不良事件与试验产品相关性分析及严重程度分类计算发生率。

结果：

本研究共纳入8例哺乳期计划断奶妇女，均进入试验组。试验期间无试验参与者脱落，最终8例均完成研究并纳入安全性评价。

本研究主要评价每日2次、每次2粒，连续14天服用CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS，在试验参与者中的安全性，并通过测定母体血浆及乳汁中EPA、L-5-甲基四氢叶酸、VD_3、DHA、VB_2、VB_6、VB_{12}及锌的浓度变化，评价以上成分的母体系统暴露、乳汁转移特征及母乳喂养婴儿的食用安全性。

其中关于母乳喂养婴儿的食用安全性，通过母乳中营养素经乳汁传递至婴儿的相对婴儿剂量（RID），同时参照《中国居民膳食营养素参考摄入量》（2023 版）营养素推荐摄入水平及 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》中营养素限值要求，进行综合评估。

1. L-5 - 甲基四氢叶酸

L-5-甲基四氢叶酸可进入母乳在乳汁中富集，根据“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》”，这三个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 L-5-甲基四氢叶酸具有良好的食用安全性。

2. VB_6

VB_6 可进入母乳并在乳汁中富集；根据“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》”这三个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入VB_6具有良好的食用安全性。

3. EPA

EPA 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》这两个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入EPA具有食用安全性。

4. DHA

DHA 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入DHA的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿DHA 适宜摄入量；参照GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中 DHA的浓度也低于婴儿配方食品DHA可选添加水平的下限，以上两个维度提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 DHA具有食用安全性。

5. VD_3

VD_3 可进入母乳在乳汁中富集。D14全部试验参与者的相对婴儿剂量（RID）均高于 10% 经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿经乳汁摄入VD_3 的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿维生素 D 适宜摄入量；参照GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中 VD_3 的浓度低于婴儿配方食品维生素 D可选添加水平的下限，以上两个维度提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VD_3 具有食用安全性。

6. VB_{12}

VB_{12}可进入母乳在乳汁中富集，全部试验参与者的相对婴儿剂量（RID）均低于10%，提示相对暴露水平较低；依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿经乳汁摄入 VB_{12} 的理论最大摄入量显著高于 0~6 月龄婴儿VB_{12} 适宜摄入量；参照GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁 VB_{12} 浓度处于婴儿配方食品 VB_{12} 浓度范围之内，未超出标准上限。考虑VB_{12}为体内必需的水溶性维生素，过量摄

入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，结合相对婴儿剂量（RID）和GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》，提示试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入VB_{12}具有食用安全性。

7. 锌

锌可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入锌的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿锌适宜摄入量；参照GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中锌的浓度也低于婴儿配方食品锌可选添加水平的下限，以上两个维度提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入锌具有食用安全性。

8. VB_2

VB_2 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%经验性界值，提示相对暴露水平较高；依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入VB_2 的理论最大摄入量显著高于 0~6 月龄婴儿VB_2 适宜摄入量；参照GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁 VB_2 浓度处于婴儿配方食品VB_2 浓度范围之内，未超出标准上限。根据RID值和《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》评估，提示试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入VB_2可能具有一定安全性风险。但RID 仅为暴露比例，不等于绝对毒性；对于具有明确生理功能和营养需求的营养素，较高 RID 并不能直接等同于安全性风险。鉴于 VB_2 为体内必需的水溶性维生素，过量摄入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，且推算婴儿经乳汁摄入VB_2的理论最大摄入量未超出GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》参考范围，预期试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入VB_2的食用安全性风险可控。

9. Kolcaba舒适状况量表

试验参与者服用CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS后满意度高，研究期间Kolcaba 舒适状况量表总分为48 - 68分，整体处于舒适至中等舒适水平。

10. 安全性结果

研究期间未发生不良反应，不良反应发生率为0.00%。研究期间记录1例恶心不良事件，经研究者判断与试验产品无关，且未经特殊处理自行缓解，不良事件发生率

12.50%。研究期间未发生过敏反应。常规血液学、肝功能及肾功能指标均未报告具有临床意义的异常变化。以上结果提示CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS安全性良好。

结论：

本研究采用多中心、开放、单臂自身对照设计，共纳入 8 例试验参与者，每日 2 次、每次 2 粒，连续 14 天服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS。研究期间未发生不良反应，不良反应发生率为 0.00%。研究期间记录 1 例恶心不良事件，经研究者判断与试验产品无关，且未经特殊处理自行缓解，不良事件发生率 12.50%。常规血液学、肝功能及肾功能指标未报告具有临床意义的异常变化，提示 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 试验产品安全性良好。

服用 CreNeuroSTM CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，目标成分 EPA、DHA、L-5-甲基四氢叶酸、维生素 D_3、维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12} 及锌可进入母乳在乳汁中富集。基于“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》”共三项标准综合评估和推算，提示婴儿经母乳摄入 L-5-甲基四氢叶酸、及维生素 B_6，具有良好的食用安全性。基于“《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》评估”，提示婴儿经母乳摄入 EPA、DHA、维生素 D_3、锌，具有食用安全性。基于“相对婴儿剂量（RID）评估和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》评估”，婴儿经母乳摄入维生素 B_{12}，具有食用安全性。

根据 RID 值和《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》评估，提示试验参与者服用试验产品后，提示婴儿经乳汁摄入 VB_2 相对暴露水平较高。但 RID 仅为暴露比例，不等于绝对毒性；对于具有明确生理功能和营养需求的营养素，较高 RID 并不能直接等同于安全性风险。鉴于 VB_2 为体内必需的水溶性维生素，过量摄入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，且推算婴儿经乳汁摄入 VB_2 的理论最大摄入量并未超出 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》参考范围，预期婴儿经乳汁摄入 VB_2 的食用安全性风险可控。

上述成分具有内源性或正常膳食来源渠道，婴儿的总营养素摄入量不能直接等同于婴儿经试验参与者乳汁的暴露结果，也不足以单独证明产品所致的乳汁富集或体内蓄积效应。本研究样本量小，观察时间短，未评价婴儿实际摄入量及婴儿摄入母乳后的临床结

局，因此本品在哺乳期人群中的长期母婴食用安全性需在更大样本、更长观察周期的研究中进一步验证。
报告版本号/日期：V1.0/2026-10-16

临床研究报告目录

报告摘要 2
临床研究报告目录 9
表格目录 11
图片目录 13
1. 研究背景 14
2. 研究目的 15
3. 研究方法 15
3.1 研究人群 15
3.1.1 纳入标准 15
3.1.2 排除标准 16
3.2 干预措施 16
3.3 观察指标 17
3.3.1 乳汁中各组分相对婴儿剂量 RID 17
3.3.2 血液及乳汁中各组分浓度 18
3.3.3 Kolcaba 舒适状况量表 18
3.4 安全性指标 20
3.5 统计分析 20
4. 研究结果 21
4.1 研究前一般资料比较 21
4.2 对人体安全性指标的影响 21
4.2.1 试验产品对基本生命体征的影响 21
4.2.2 安全性指标分析 21
4.2.3 不良反应记录 23

4.3 对主要评价指标影响 24
4.3.1 EPA 24
4.3.2 L-5-甲基四氢叶酸 37
4.3.3 VD3 50
4.3.4 DHA 64
4.3.5 VB2 78
4.3.6 VB6 92
4.3.7 VB12 105
4.3.8 锌 118
4.3.9 Kolcaba 舒适状况量表 132
5. 小结 133
5.1 试验概况 133
5.2 L-5 - 甲基四氢叶酸 134
5.3 VB6 134
5.4 EPA 134
5.5 DHA 134
5.6 VD3 134
5.7 VB12 135
5.8 锌 135
5.9 VB2 135
5.10 Kolcaba 舒适状况量表 136
5.11 安全性表现良好 136

表格目录

表 1 服用前一般资料比较（$\bar{x}\pm s$）.....21
表 2 试验参与者服用前后血常规结果分析（$\bar{x}\pm s$）.....22
表 3 试验参与者服用前后肝功能结果分析（$\bar{x}\pm s$）.....23
表 4 试验参与者服用前后肾功能结果分析（$\bar{x}\pm s$）.....23
表 5 试验参与者血液中 EPA 浓度-基线校正前.....24
表 6 试验参与者血液中 EPA 浓度-基线校正后.....25
表 7 试验参与者乳汁中 EPA 浓度-基线校正前.....29
表 8 试验参与者乳汁中 EPA 浓度-基线校正后.....30
表 9 试验参与者 EPA 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....36
表 10 试验参与者血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正前.....37
表 11 试验参与者血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正后.....39
表 12 试验参与者乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正前.....42
表 13 试验参与者乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正后.....43
表 14 试验参与者 L-5-甲基四氢叶酸暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....49
表 15 试验参与者血液中 VD_3 浓度-基线校正前.....50
表 16 试验参与者血液中 VD_3 浓度-基线校正后.....52
表 17 试验参与者乳汁中 VD_3 浓度-基线校正前.....55
表 18 试验参与者乳汁中 VD_3 浓度-基线校正后.....56
表 19 试验参与者 VD_3 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....63
表 20 试验参与者血液中 DHA 浓度-基线校正前.....64
表 21 试验参与者血液中 DHA 浓度-基线校正后.....66
表 22 试验参与者乳汁中 DHA 浓度-基线校正前.....69
表 23 试验参与者乳汁中 DHA 浓度-基线校正后.....70
表 24 试验参与者 DHA 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....77
表 25 试验参与者血液中 VB_2 浓度-基线校正前.....78
表 26 试验参与者血液中 VB_2 浓度-基线校正后.....80
表 27 试验参与者乳汁中 VB_2 浓度-基线校正前.....83

表 28 试验参与者乳汁中 VB_2 浓度-基线校正后.....84
表 29 试验参与者 VB_2 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....91
表 30 试验参与者血液中 VB_6 浓度-基线校正前.....92
表 31 试验参与者血液中 VB_6 浓度-基线校正后.....94
表 32 试验参与者乳汁中 VB_6 浓度-基线校正前.....97
表 33 试验参与者乳汁中 VB_6 浓度-基线校正后.....98
表 34 试验参与者 VB_6 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....104
表 35 试验参与者血液中 VB_{12} 浓度-基线校正前.....105
表 36 试验参与者血液中 VB_{12} 浓度-基线校正后.....107
表 37 试验参与者乳汁中 VB_{12} 浓度-基线校正前.....110
表 38 试验参与者乳汁中 VB_{12} 浓度-基线校正后.....111
表 39 试验参与者 VB_{12} 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....117
表 40 试验参与者血液中锌浓度-基线校正前.....118
表 41 试验参与者血液中锌浓度-基线校正后.....120
表 42 试验参与者乳汁中锌浓度-基线校正前.....123
表 43 试验参与者乳汁中锌浓度-基线校正后.....124
表 44 试验参与者锌暴露参数及食用安全性分析-基线校正后.....130
表 45 个体试验参与者各访视阶段 Kolcaba 舒适状况量表总分.....132

图片目录

图 1 试验参与者血液中 EPA 浓度折线图-基线校正后 27
图 2 试验参与者乳汁中 EPA 浓度折线图-基线校正后 31
图 3 试验参与者血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度折线图-基线校正后 40
图 4 试验参与者乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度折线图-基线校正后 44
图 5 试验参与者血液中 VD_3 折线图-基线校正后.....53
图 6 试验参与者乳汁中 VD_3 折线图-基线校正后.....57
图 7 试验参与者血液中 DHA 折线图-基线校正后 67
图 8 试验参与者乳汁中 DHA 折线图-基线校正后 72
图 9 试验参与者血液中 VB_2 折线图-基线校正后 81
图 10 试验参与者乳汁中 VB_2 折线图-基线校正后 85
图 11 试验参与者血液中 VB_6 折线图-基线校正后 95
图 12 试验参与者乳汁中 VB_6 折线图-基线校正后 99
图 13 试验参与者血液中 VB_{12} 折线图-基线校正后.....108
图 14 试验参与者乳汁中 VB_{12} 折线图-基线校正后.....112
图 15 试验参与者血液中锌折线图-基线校正后 121
图 16 试验参与者乳汁中锌折线图-基线校正后 125
图 17 各访视 Kolcaba 舒适状况量表总分 132

哺乳期母体补充 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 对母乳组分水平的影响及食用安全性的研究

1. 研究背景

产后抑郁是哺乳期女性最高发的围产期精神障碍，流行病学数据显示，我国育龄女性产后抑郁检出率达 15%~22%，高发时段集中在产后 1~6 个月。产后抑郁不仅会引发母体持续情绪低落、睡眠紊乱、认知功能下降，还会降低母乳喂养依从性、破坏母婴依恋关系，甚至增加子代远期情绪异常、神经发育迟缓的发生风险，已成为公共卫生领域重点关注的母婴健康问题。既往研究提示，围产期体内 Omega-3 多不饱和脂肪酸（EPA、DHA）缺乏、单碳循环营养素失衡可能与产后抑郁发生风险相关：其中 EPA 与 DHA 参与大脑海马区血清素合成、抑制中枢神经慢性炎症，调控大脑神经递质的传递，促进神经保护，调节肠-脑轴等；而 L-5-甲基四氢叶酸、维生素 B_2、B_6、B_{12} 共同参与体内同型半胱氨酸代谢，高同型半胱氨酸血症会直接损伤脑血管及中枢神经元，显著提升产后抑郁发病风险；同时维生素 D_3 受体广泛表达于大脑情绪调控区域，哺乳期普遍存在的 VD_3 摄入不足，会协同加剧抑郁易感状态。

受孕期母体营养素大量向胎儿转运、产后母乳喂养持续消耗、产后食欲下降、膳食摄入单一等多重因素影响，哺乳期女性普遍存在 DHA、EPA、活性叶酸、B 族维生素、VD_3 复合型营养素缺口。对于纯母乳喂养婴儿，母乳是出生后约 6 个月内的主要营养来源，母体营养状态可在不同程度上影响母乳中相关营养素水平，若母体上述营养素匮乏，既无法缓解自身产后情绪障碍，也会导致婴幼儿神经发育必需营养素供给不足。目前临床针对轻中度产后抑郁多依靠心理干预，药物抗抑郁方案存在母乳药物渗漏、子代神经毒性风险，哺乳期用药受限。因此，兼顾母体营养需求与哺乳期安全性的营养干预策略具有一定临床需求。

医学营养食品（Medical Nutrition Food，MNF）是中枢神经系统产品研发四川省重点实验室（四川科瑞德制药股份有限公司与西南医科大学共建）率先推出的一个全新产品类别，旨在通过医学营养手段干预疾病。CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 是一种医学营养食品（胶囊剂型），膳食成分含 EPA 、DHA、L-5 甲基四氢叶酸钙、维生素 D_3、维生素 B_2、B_6、B_{12} 等情绪调控相关营养素，区别于单一鱼油

产品，可同步补足哺乳期女性多重营养短板。前期体外及成人非哺乳期临床试验数据提示，该产品可通过调节中枢炎症、优化单碳循环代谢、提升脑内血清素水平，改善情绪低落、焦虑失眠等抑郁相关症状。但现阶段暂无针对性哺乳期人群研究数据，哺乳期女性规范剂量服用后，母体外周血、母乳中 EPA、DHA、L-5 甲基四氢叶酸、VD_3 及 B 族维生素的稳态浓度、剂量-暴露匹配性、母婴整体食用安全性尚未明确，同时产品针对哺乳期特异性产后抑郁的干预有效性缺乏母乳营养维度的数据佐证。

基于此，本研究以健康哺乳期女性为试验对象，严格按照产品推荐剂量开展母体补充干预，同步检测干预前后母体外周血、成熟母乳内核心营养素浓度，评价相关成分的乳汁暴露水平及潜在婴儿相对暴露；同时监测母体血液及乳汁中相关成分浓度的变化、母婴不良事件、生命体征等安全性指标，系统评估母体服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS（CNS 情绪鱼油软胶囊）后母乳组分水平的变化、母婴食用安全性，为该产品在哺乳期女性中的短期应用、乳汁暴露特征及后续母婴安全性研究提供初步依据。

2. 研究目的

评估哺乳期母体补充 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 对母乳组分水平的影响及食用安全性。

3. 研究方法

本研究为多中心、开放、自身对照的人体临床研究，试验入组人群选择为哺乳期内计划断奶妇女，共入组 8 例。

3.1 研究人群

3.1.1 纳入标准

1) 20~40 岁健康足月分娩（≥37 周）后 0~12 个月的单胎哺乳期女性；
2) 乳汁分泌充足，同意在试验期间日常使用吸奶器，维持泌乳状态的试验人群；
3) 入组前停用任何含 EPA/DHA、叶酸、L-5-甲基四氢叶酸、维生素 D、锌及 B 族维生素的补充剂至少 2 周；
4) 婴儿体重在同胎龄第 10~90 百分位，无代谢、消化道或过敏性疾病；

5) 自愿签署知情同意书，并同意按方案采集血样及乳汁样本；

6) 非妊娠女性，需进行血妊娠试验且结果为阴性。

3.1.2 排除标准

1) 有高钙血症、慢性肝病/肾病、凝血功能障碍、癌症或正在接受抗凝治疗者；

2) 合并心血管、肝、肾、肺、胆、造血系统、恶性肿瘤等严重原发性疾病，精神病患者；

3) 对产品中任何成分（包括辅料、甜味剂）过敏者；

4) 近 1 个月内参与其他临床试验者；

5) 乳房或乳头疾病导致泵奶困难；

6) 乙肝表面抗原阳性或其它经母乳传播的传染病；

7) 不愿在试验期间采取有效避孕措施者；

8) 研究者判断存在高脱落风险或不适宜参与试验的其他情况。

3.2 干预措施

采用多中心、开放、自身对照的临床研究，共入组 8 例试验参与者，均为试验组。

试验产品：CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS（CNS 情绪鱼油软胶囊），1.048g/粒，60 粒/瓶，生产批号：260101，生产日期：2026 年 01 月 13 日，保质期 36 个月，四川科瑞德制药股份有限公司生产并提供。用于本次试验的产品均来自同一批号。

服用方式：早餐后和晚餐后口服产品，每日 2 次，每次 2 粒。严格按早 8:00、晚 20:00 服用产品，连续服用 14 天。

3.3 观察指标

3.3.1 乳汁中各组分相对婴儿剂量 RID

相对婴儿剂量 RID：哺乳期风险评估核心指标，定义为婴儿通过母乳摄入的每日剂量，换算为相当于母体每公斤体重每日摄入剂量的百分比，是膳食营养素、药物哺乳期安全性评价通用指标，FDA、WHO 常用该指标评估母乳暴露风险。

RID 越高，代表婴儿经母乳获得的暴露占母体剂量比例越高。

$$RID(\%) = \frac{\text{母乳营养素浓度} \times \text{每日母乳摄入量}}{\text{婴儿每日营养素推荐摄入量}} \times 100\%$$

婴儿每日经乳汁摄入的目标成分剂量可根据乳汁中该成分浓度与每日乳汁摄入量估算。对于一个标准的纯母乳喂养婴儿，一个可靠的乳汁摄入量估算值约为 150 $mL \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$（或 0.15 $L \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$）。

因此，RID 的完整表达式为

$$RID(\%) = \frac{C_{milk} \times V_{milk,\,infant}}{D_{maternal}/W_{maternal}} \times 100\%$$

其中，C_{milk} 是乳汁中的平均药物浓度，$V_{milk,infant}$ 是婴儿的标准化乳汁摄入量，$D_{maternal}$ 是母亲的每日总剂量，$W_{maternal}$ 是母亲的体重。

RID ＜10%：通常认为母乳暴露较低，多数情况下哺乳期可接受；

RID 10-25%：中等暴露，需要结合物质毒性、婴儿月龄综合评估风险；

RID＞25%：婴儿母乳暴露偏高，需要重点关注安全性风险。

注意：RID 仅为暴露比例，不等于绝对毒性；对于具有明确生理功能和营养需求的营养素，较高 RID 并不能直接等同于安全性风险。

3.3.2 血液及乳汁中各组分浓度

血液与乳汁样本全程在冰水浴、黄光灯避光条件下采集。采集静脉血置于EDTA-K_2真空采血管，血液样本收集至标记试管，样本采集后轻柔颠倒混匀，样本采集后于1 h内进行4℃低温离心；预先将2 mL棕色冻存管冰水浴预冷，离心后吸取1 mL样本装入待测冻存管，剩余样本转移至备份冻存管，样本量不足时优先保证待测管样本量，操作过程避免交叉污染。乳汁样本于黄光灯避光条件下采集于塑料储奶袋中。所有样本在离心结束后2 h内置于-80 ℃超低温冰箱保存，并采用≤-60 ℃冷链转运至生物样本分析单位。

生物样本分析单位取50-100 μL血浆或乳汁样本、校准品及质控品于反应试管，加入内标溶液涡旋混匀。各待测物前处理方法如下：锌采用样本稀释法，取定量血浆/乳汁样本经适宜稀释液稀释后直接进样检测；维生素 D_3采用蛋白沉淀联合液液萃取法，先通过蛋白沉淀去除基质中蛋白等大分子干扰物，再采用液液萃取对目标物进行富集与净化；EPA、DHA、维生素 B_2、维生素 B_{12}、维生素 B_6及 L-5-甲基四氢叶酸采用蛋白沉淀法，加入蛋白沉淀剂沉淀基质蛋白，经离心去除蛋白沉淀后取上清液用于后续检测。反应管离心后转移上清液至 96 孔接收板，氮气吹扫至近干，加入复溶剂，盖膜振荡混匀。采用 LC-MS/MS 法测定样本中目标组分浓度，根据成分差异单次进样体积2-20 μL。

3.3.3 Kolcaba 舒适状况量表

舒适状况量表由美国护理学者 Kolcaba 于 1991 年在其提出的“舒适”概念分类模型基础上构建，随后在 1994 年其创立的“舒适理论”指导下逐步发展完善，成为连接护理理论与临床实践的重要评估工具。该量表的应用有助于医护人员系统、全面地识别和理解患者的舒适需求，从而制定更为精准的护理干预措施。目前，该量表在国内主要用于外科术后患者的舒适状况研究，包括普通外科、胸外科及肾移植术后等群体，以及术后检查患者的舒适度评估。

量表采用 Likert 4 级评分法，每个条目按“非常不同意”至“非常同意”评分，分别对应 1-4 分。对于反向条目（如“我觉得沮丧”），在计分时需进行反向计分处理。总分为 27～108 分，得分越高表示患者舒适感越强。具体评分等级如下：

1. 舒适水平：27～53 分

2. 中等舒适水平：54～80 分

3. 高舒适水平：81～108 分。

项目	非常不同意（1分）	不同意（2 分）	同意（3 分）	非常同意（4 分）
1. 我需要帮助时，我可以找到可靠的人				
*2. 我不想活动				
*3. 我的状况使我很沮丧				
4. 我感觉有信心				
5. 我现在觉得生命很有价值				
6. 知道别人在关心我，我很受鼓舞				
*7. 太吵，我不能休息				
*8. 没有人能体会我现在的感受				
*9. 我疼痛得不能忍受				
*10. 没人陪伴时我很不开心				
*11. 我不喜欢这里				
*12. 我现在情绪低落				
*13. 我现在感觉身体不舒服				
*14. 这个房间让我感觉怪怪的				
*15. 我害怕将会发生的事情				
*16. 我感觉现在很累				
*17. 咳嗽时疼痛难以忍受				
18. 我现在感到很满足				
*19. 这床铺（椅子）让我不舒服				
20. 这里的气氛很平静				
*21. 这里没有我喜欢的东西				
*22. 在这里我没有归属感				
23. 我亲戚、朋友经常打电话来关心我				
24. 我需要了解更多自己的病情				
*25. 医护人员不关心我的感受				
*26. 我没有太多的选择				

*27. 这房间气味不好				

3.4 安全性指标

（1）基本生命体征：血压、脉搏及体温（耳温）；

（2）实验室检查：血常规（白细胞计数、红细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白量、血小板计数）、肝功能（丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰胺转肽酶）、肾功能（血清肌酐、尿素）、血妊娠；

（3）试验全程监测试验参与者发生的不良事件，包括但不限于试验参与者主动报告的症状或体征、具有临床意义的检查异常、通过日常随访收集的不良事件及相关事件等。

3.5 统计分析

统计分析一般原则：定量资料采用例数、算术均值、标准差、四分位数、最小值和最大值进行描述；定性资料采用例数和百分比进行描述，百分比的分母为分析集的例数。

母乳安全性指标分析：比较试验参与者服用试验产品母乳安全性相关实验室检测指标的变化，分析指标水平在干预前后的差异。基于母乳中营养素经乳汁传递至婴儿的相对婴儿剂量（RID），同时参照《中国居民膳食营养素参考摄入量》（2023 版）营养素推荐摄入水平及 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》中营养素限值要求，对试验产品经母乳暴露给婴儿的食用安全性进行综合评估。

PK 浓度参数分析：使用 Phoenix WinNonlin 8.5.2 的非房室模型计算各试验参与者的 PK 参数。暴露参数均来自基线校正后浓度，基线校正浓度采用服用产品后浓度减去基线期浓度计算。由于研究对象均为内源性营养成分，基线校正可能受个体内水平及日内波动影响，校正后负值按预设规则设置为 0。

安全性评价指标分析：使用 SAS Viya 4.0 对安全性评价指标进行描述性统计，对研究产品安全性实验室指标进行配对比较。正态分布的连续变量采用配对 t 检验，偏态分布或不满足正态性假设的数据采用 Wilcoxon 符号秩检验，双侧检验水准 $\alpha=0.05$。收集

各类不良事件、严重不良事件发生率、并按不良事件与试验产品相关性分析及严重程度分类计算发生率。

4. 研究结果

本试验共纳入试验参与者 8 例，均为试验组，本次试验无试验参与者脱落，最终有效例数 8 例。

4.1 研究前一般资料比较

研究前对试验参与者进行问询及检查，试验组的一般资料见下表。

表 1 服用前一般资料比较（$\bar{x}\pm s$）

入组号	人口学信息				婴儿信息收集			
	年龄	身高	体重	BMI	婴儿出生日期	婴儿胎龄	婴儿性别	婴儿出生体重
A101	37	160.0	55.4	21.7	2025/8/11	39	男	3430g
A102	26	163.0	67.5	25.4	2025/10/06	40	女	3200g
A104	40	163.0	53.1	20.0	2025/09/28	39	女	3017g
A105	26	161.0	77.0	29.7	2026/6/15	37	男	3360g
A201	21	165.0	52.9	19.4	2025/12/08	39	女	3100g
A202	40	164.0	68.5	25.8	2025/08/27	40	女	3700g
A203	30	161.5	63.0	24.2	2025/09/02	39	男	2940g
A204	31	163.0	74.0	27.8	2025/12/25	39	女	3400g

4.2 对人体安全性指标的影响

4.2.1 试验产品对基本生命体征的影响

研究期间，试验人群基本生命体征均未见异常，表明该试验产品对试验参与者的基本生命体征无不良影响。

4.2.2 安全性指标分析

试验参与者在服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 14 天后，血常规各指标轻微波动，但始终保持在正常范围内，未出现临床异常。基线期白细胞计数均值为 7.24±0.96×10⁹/L，出组期均值为 6.97±1.26 ×10⁹/L，与基线期相比差值为-

0.27±0.93 ×10⁹/L，差异无统计学意义（p=0.4715）；基线期红细胞计数均值为4.49±0.16 ×10¹²/L，出组期均值为 4.34±0.18 ×10¹²/L，与基线期相比差值为 -0.16±0.21×10¹²/L，差异无统计学意义（p=0.0838）；基线期中性粒细胞计数均值为3.96±0.50×10⁹/L，出组期均值为 4.07±1.01×10⁹/L，与基线期相比差值为0.11±0.62×10⁹/L，差异无统计学意义（p= 0.6550）；基线期血红蛋白量均值为132.38±3.77 g/L，出组期均值为 128.38±4.39 g/L，与基线期相比差值为-4.00±4.24 g/L，差异无统计学意义（p= 0.6250）；基线期血小板计数均值为 280.88±37.38 ×10⁹/L，出组期均值为 283.00±51.78×10⁹/L，与基线相比差值为 2.13±29.82×10⁹/L，差异无统计学意义（p= 0.8558）。

表 2 试验参与者服用前后血常规结果分析（$\bar{x}$±s）

观察指标	参考值范围	基线期	出组期	差值	p值
白细胞计数(10^9/L)	3.5~9.5	7.24±0.96	6.97±1.26	-0.27±0.93	p=0.4715
红细胞计数(10^12/L)	3.8~5.1	4.49±0.16	4.34±0.18	-0.16±0.21	p=0.0838
中性粒细胞计数(10^9/L)	1.8~6.3	3.96±0.50	4.07±1.01	0.11±0.62	p= 0.6550
血红蛋白量(g/L)	115~150	132.38±3.77	128.38±4.39	-4.00±4.24	p= 0.6250
血小板计数(10^9/L)	100~300	280.88±37.38	283.00±51.78	2.13±29.82	p= 0.8558

试验参与者在服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 14 天后，肝功能各指标轻微波动，但始终保持在正常范围内，未出现临床异常。基线期谷丙转氨酶均值为 19.91±12.45 U/L，出组期均值为 22.09±10.22 U/L，与基线期相比差值为2.18±8.94 U/L，差异无统计学意义（p= 0.1484）；基线期谷草转氨酶均值为 20.26±8.39 U/L，出组期均值为 21.21±7.42 U/L，与基线期相比差值为 0.95±4.37 U/L，差异无统计学意义（p= 0.4688）；基线期总胆红素均值为 12.16±4.45μmol/L，出组期均值为12.11±2.97 μmol/L，与基线期相比差值为-0.05±3.66μmol/L，差异无统计学意义（p= 0.9729）；基线期碱性磷酸酶均值为 83.63±14.42 U/L，出组期均值为 86.01±11.71 U/L，与基线期相比差值为 2.39±6.45 U/L，差异无统计学意义（p= 0.3599）；基线期 γ-谷氨酰胺转移酶均值为 21.14±12.39 U/L，出组期均值为 17.38±5.11 U/L，与基线期相比差值为-3.76±8.76 U/L，差异无统计学意义（p= 0.8438）。

表 3 试验参与者服用前后肝功能结果分析（$\bar{x}$±s）

观察指标	参考值范围	基线期	出组期	差值	*p*值
谷丙转氨酶（U/L）	0~40	19.91±12.45	22.09±10.22	2.18±8.94	*p*= 0.1484
谷草转氨酶（U/L）	0~40	20.26±8.39	21.21±7.42	0.95±4.37	*p*= 0.4688
总胆红素（μmol/L）	3.2~25	12.16±4.45	12.11±2.97	-0.05±3.66	*p*= 0.9729
碱性磷酸酶（U/L）	42~98	83.63±14.42	86.01±11.71	2.39±6.45	*p*= 0.3599
γ-谷氨酰胺转移酶（U/L）	9~39	21.14±12.39	17.38±5.11	-3.76±8.76	*p*= 0.8438

试验参与者在服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 14 天后，肾功能各指标轻微波动，但始终保持在正常范围内，未出现临床异常。基线期血清肌酐均值为 52.61±10.33 μmol/L，出组期均值为 49.98±10.05 μmol/L，与基线相比差值为-2.64±11.31 μmol/L，差异无统计学意义（*p*= 0.5566）；基线期尿素均值为 4.69±0.76 mmol/L，出组期均值为 3.91±0.67 mmol/L，与基线相比差值为-0.78±1.04 mmol/L，差异无统计学意义（*p*= 0.0879）。

表 4 试验参与者服用前后肾功能结果分析（$\bar{x}$±s）

观察指标	参考值范围	基线期	出组期	差值	*p*值
血清肌酐(μmol/L)	40~115	52.61±10.33	49.98±10.05	-2.64±11.31	*p*= 0.5566
尿素(mmol/L)	1.7~8.3	4.69±0.76	3.91±0.67	-0.78±1.04	*p*= 0.0879

4.2.3 不良反应记录

研究期间记录 1 例恶心不良事件，经研究者判断与试验产品无关，且未经特殊处理自行缓解，不良事件发生率为 12.50%。研究期间未观察到其他与试验产品相关的不良反应及过敏反应。研究期间未发生不良反应，不良反应的发生率为 0.00%。研究期间未观察到过敏反应。

4.3 对主要评价指标影响

本试验共纳入试验参与者8例，均为试验组，本次试验无试验参与者脱落，最终有效例数8例。

4.3.1 EPA

4.3.1.1 EPA血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液EPA浓度检测。个体试验参与者的血液中EPA浓度数据详见下表：

表 5 试验参与者血液中 EPA 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 EPA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	36.97	17.38	90.99	37.40	123.25	21.87
A102	D1	0.00	253.08	136.47	72.30	29.54	203.12
A104	D1	0.00	0.00	77.92	0.00	26.52	213.61
A105	D1	82.70	169.85	169.86	127.06	147.51	404.45
A201	D1	88.08	553.63	566.79	78.94	53.74	394.52
A202	D1	57.49	87.11	189.17	146.74	95.31	195.49
A203	D1	66.75	85.63	169.99	170.89	125.54	277.73
A204	D1	81.49	86.57	236.08	172.92	178.81	277.33
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		51.68	156.66	204.66	100.78	97.53	248.52
标准差		35.85	179.60	155.11	63.68	56.24	122.34
下四分位数		9.24	34.44	102.36	46.13	35.59	197.40

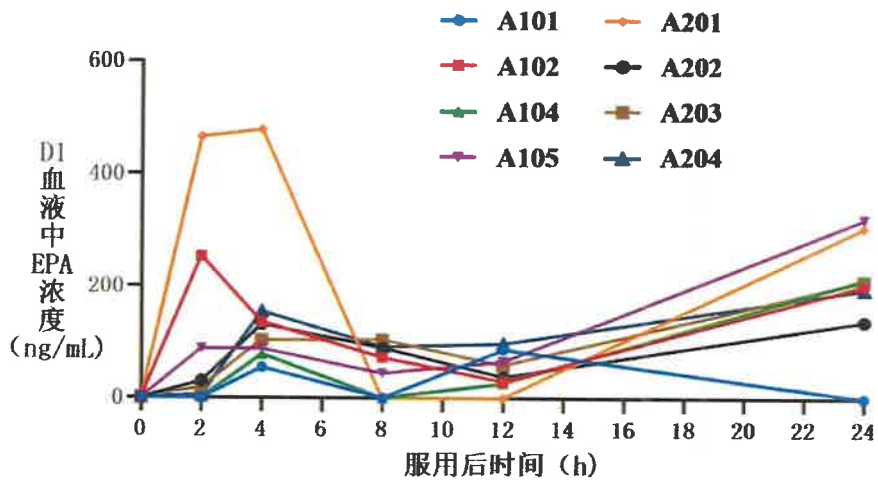
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 EPA 浓度（ng/mL）					
中位数		62.12	86.84	169.92	103.00	109.28	245.47
上四分位数		82.40	232.27	224.35	164.85	142.02	365.32
最大值		88.08	553.63	566.79	172.92	178.81	404.45
最小值		0.00	0.00	77.92	0.00	26.52	21.87
A101	D14	/	678.00	613.48	318.06	348.75	449.88
A102	D14	/	448.69	1057.15	579.96	379.54	678.22
A104	D14	/	1287.91	1808.49	506.44	300.70	606.84
A105	D14	/	964.25	1040.88	1053.99	654.53	448.63
A201	D14	/	751.16	965.46	495.78	469.78	906.66
A202	D14	/	360.12	424.48	469.99	737.57	563.38
A203	D14	/	215.13	207.38	115.96	166.07	84.76
A204	D14	/	366.29	374.18	265.01	156.62	251.03
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	633.94	811.44	475.65	401.70	498.67
标准差		/	360.32	517.67	279.11	210.59	254.14
下四分位数		/	361.66	386.75	278.27	199.73	300.43
中位数		/	563.34	789.47	482.89	364.14	506.63
上四分位数		/	910.98	1053.08	561.58	608.34	660.38
最大值		/	1287.91	1808.49	1053.99	737.57	906.66
最小值		/	215.13	207.38	115.96	156.62	84.76

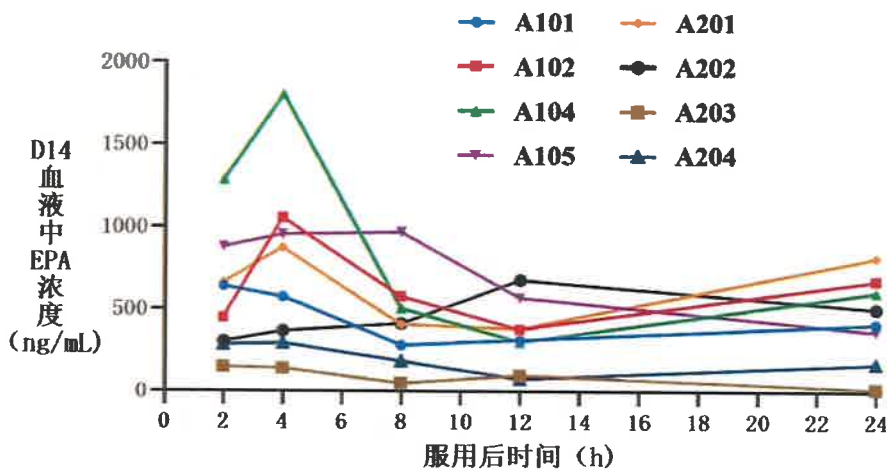
表 6 试验参与者血液中 EPA 浓度-基线校正后

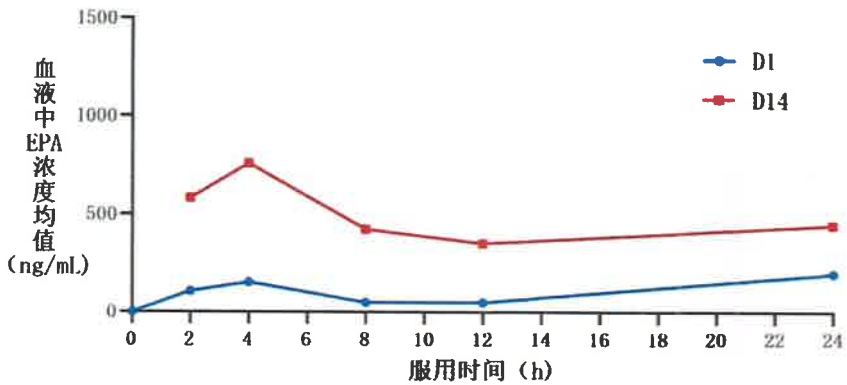
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 EPA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	54.02	0.43	86.29	0.00
A102	D1	0.00	253.08	136.47	72.30	29.54	203.12
A104	D1	0.00	0.00	77.92	0.00	26.52	213.61
A105	D1	0.00	87.15	87.16	44.36	64.81	321.75
A201	D1	0.00	465.55	478.71	0.00	0.00	306.44
A202	D1	0.00	29.62	131.67	89.25	37.82	138.00
A203	D1	0.00	18.88	103.24	104.15	58.79	210.99
A204	D1	0.00	5.08	154.59	91.43	97.32	195.84
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	107.42	152.97	50.24	50.14	198.72
标准差		0.00	167.90	135.78	45.00	32.67	100.23
下四分位数		0.00	1.27	80.23	0.11	27.28	152.46
中位数		0.00	24.25	117.46	58.33	48.31	207.06
上四分位数		0.00	211.60	150.06	90.89	80.92	283.24
最大值		0.00	465.55	478.71	104.15	97.32	321.75
最小值		0.00	0.00	54.02	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	641.04	576.51	281.09	311.78	412.91
A102	D14	/	448.69	1057.15	579.96	379.54	678.22
A104	D14	/	1287.91	1808.49	506.44	300.70	606.84
A105	D14	/	881.55	958.18	971.29	571.83	365.93
A201	D14	/	663.08	877.38	407.71	381.70	818.58
A202	D14	/	302.63	366.98	412.50	680.08	505.89
A203	D14	/	148.39	140.64	49.22	99.32	18.01
A204	D14	/	284.80	292.69	183.52	75.13	169.54
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	582.26	759.75	423.97	350.01	446.99

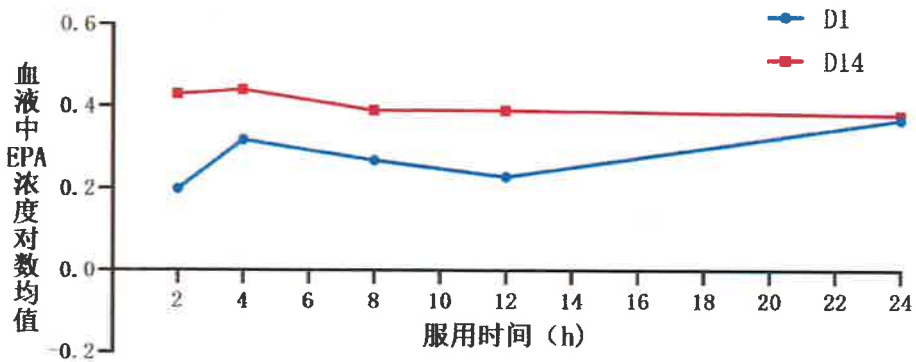
	采样时间（h）					
	0	2	4	8	12	24
试验参与者编号 试验期	血液中 EPA 浓度（ng/mL）					
标准差	/	372.30	538.62	280.25	207.82	264.38
下四分位数	/	289.25	311.26	207.91	149.67	218.64
中位数	/	544.86	726.95	410.10	345.66	459.40
上四分位数	/	826.93	1032.41	561.58	524.30	660.38
最大值	/	1287.91	1808.49	971.29	680.08	818.58
最小值	/	148.39	140.64	49.22	75.13	18.01

图 1 试验参与者血液中 EPA 浓度折线图-基线校正后









4.3.1.2 EPA乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁EPA浓度检测。个体试验参与者的乳汁中EPA浓度数据详见下表：

表 7 试验参与者乳汁中 EPA 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 EPA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	710.52	612.83	867.10	2016.76	4312.63	1991.35
A102	D1	1573.94	1261.69	3164.82	10256.38	5078.20	4488.17
A104	D1	723.45	783.85	150.25	444.11	1264.04	1228.97
A105	D1	84.03	55.76	76.19	105.27	122.72	126.84
A201	D1	704.39	777.58	1278.61	1675.64	1792.00	1308.50
A202	D1	23.11	33.24	73.78	67.53	45.09	NA
A203	D1	1960.25	1041.53	1785.37	2734.44	4782.14	4845.45
A204	D1	2276.28	1794.30	1422.50	2375.10	13680.63	9710.00
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		1007.00	795.10	1102.33	2459.40	3884.68	3385.61
标准差		838.45	590.10	1064.13	3316.84	4448.36	3288.20
下四分位数		239.12	195.03	94.70	189.98	408.05	1228.97
中位数		716.99	780.71	1072.86	1846.20	3052.31	1991.35
上四分位数		1863.67	1206.65	1694.65	2644.61	5004.18	4845.45
最大值		2276.28	1794.30	3164.82	10256.38	13680.63	9710.00
最小值		23.11	33.24	73.78	67.53	45.09	126.84
A101	D14	/	217.48	312.70	494.18	692.67	565.56
A102	D14	/	20498.30	38778.68	28696.40	21825.42	31480.62
A104	D14	/	2588.73	3251.82	6989.28	7192.32	3033.11
A105	D14	/	495.71	2318.22	807.38	284.28	511.09
A201	D14	/	109.22	252.19	324.84	286.85	577.26

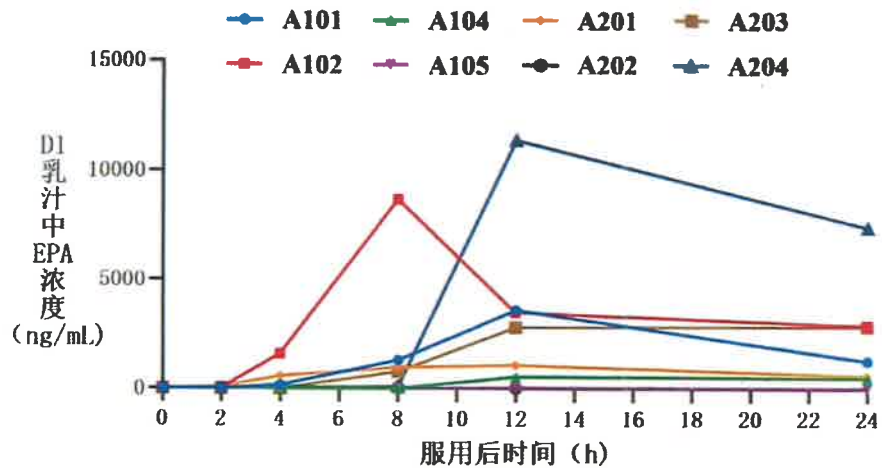
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 EPA 浓度（ng/mL）					
A202	D14	/	2213.29	2203.10	1901.55	1950.72	1850.61
A203	D14	/	15768.19	10306.49	7983.75	7269.48	4201.82
A204	D14	/	4125.52	6841.05	12486.59	7067.41	11827.28
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	5752.06	8033.03	7460.50	5821.14	6755.92
标准差		/	7865.40	12881.53	9646.13	7213.43	10670.18
下四分位数		/	287.04	785.30	572.48	388.31	568.49
中位数		/	2401.01	2785.02	4445.42	4509.07	2441.86
上四分位数		/	12857.52	9440.13	11360.88	7250.19	9920.91
最大值		/	20498.30	38778.68	28696.40	21825.42	31480.62
最小值		/	109.22	252.19	324.84	284.28	511.09

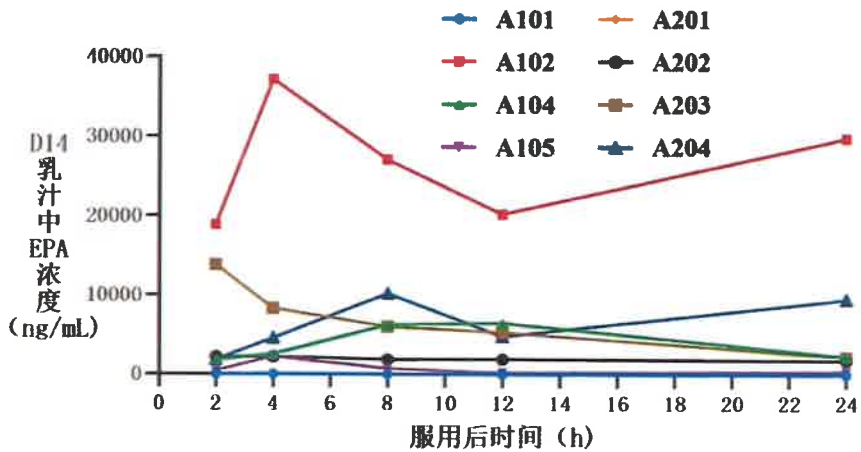
表 8 试验参与者乳汁中 EPA 浓度-基线校正后

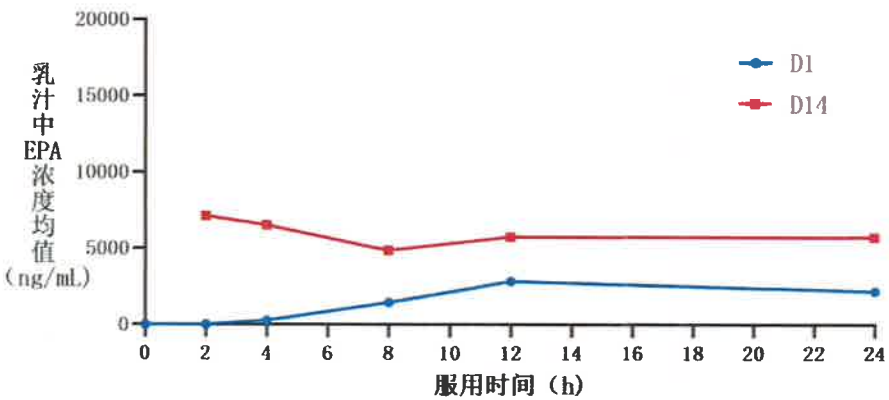
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 EPA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	156.58	1306.24	3602.10	1280.82
A102	D1	0.00	0.00	1590.88	8682.43	3504.25	2914.22
A104	D1	0.00	60.40	0.00	0.00	540.59	505.52
A105	D1	0.00	0.00	0.00	21.24	38.69	42.81
A201	D1	0.00	73.19	574.22	971.25	1087.61	604.12
A202	D1	0.00	10.13	50.67	44.42	21.98	NA
A203	D1	0.00	0.00	0.00	774.19	2821.89	2885.20
A204	D1	0.00	0.00	0.00	98.83	11404.35	7433.72
样本量		8	8	8	8	8	7

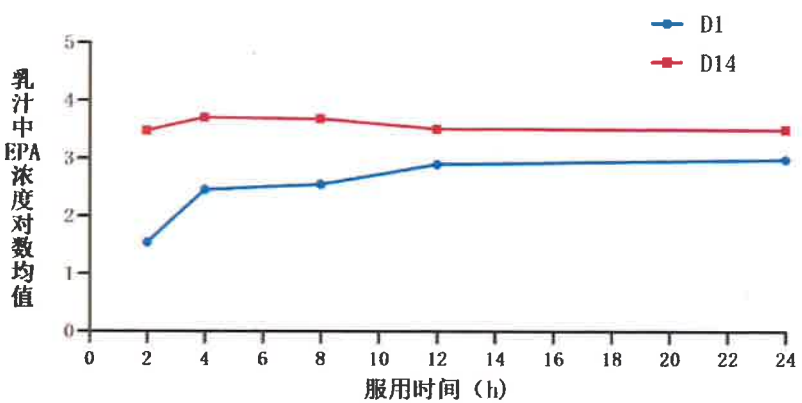
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 EPA 浓度（ng/mL）					
均值		0.00	17.96	296.54	1487.32	2877.68	2238.06
标准差		0.00	30.53	558.60	2950.76	3751.30	2558.57
下四分位数		0.00	0.00	0.00	27.03	164.17	505.52
中位数		0.00	0.00	25.33	436.51	1954.75	1280.82
上四分位数		0.00	47.83	469.81	1222.49	3577.64	2914.22
最大值		0.00	73.19	1590.88	8682.43	11404.35	7433.72
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	21.98	42.81
A101	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D14	/	18924.36	37204.73	27122.46	20251.48	29906.68
A104	D14	/	1865.28	2528.37	6265.83	6468.87	2309.66
A105	D14	/	411.69	2234.19	723.35	200.25	427.06
A201	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A202	D14	/	2190.18	2179.98	1878.44	1927.61	1827.50
A203	D14	/	13807.94	8346.24	6023.50	5309.23	2241.57
A204	D14	/	1849.24	4564.78	10210.32	4791.14	9551.00
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	4881.09	7132.29	6527.99	4868.57	5782.93
标准差		/	7270.84	12443.41	9091.26	6732.05	10225.84
下四分位数		/	102.92	545.00	180.84	50.06	106.76
中位数		/	1857.26	2381.28	3950.97	3359.37	2034.53
上四分位数		/	10903.50	7400.87	9224.20	6178.96	7740.67
最大值		/	18924.36	37204.73	27122.46	20251.48	29906.68
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

图 2 试验参与者乳汁中 EPA 浓度折线图-基线校正后


A101
A102
A104
A105
A201
A202
A203
A204
D1乳汁中EPA浓度（ng/mL）
服用后时间（h）


A101
A102
A104
A105
A201
A202
A203
A204
D14乳汁中EPA浓度（ng/mL）
服用后时间（h）


D1
D14
乳汁中EPA浓度均值（ng/mL）
服用时间（h）


D1
D14
乳汁中EPA浓度对数均值
服用时间（h）

4.3.1.3 EPA个体试验参与者暴露参数列表及食用安全性分析

本研究纳入 8 例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续 14 天摄入 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中二十碳五烯酸（EPA，20:5n-3）的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的 EPA 暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入 14 天后（D14）的母体血浆及乳汁暴露参数（峰浓度 C_{max}、暴露浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-24}、相对婴儿剂量 RID）汇总见表9。

考虑到 EPA 为母乳中的生理性必需营养素，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁 EPA 摄入量，并与相应月龄婴儿的适宜摄入量（AI）进行比较，进行营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中 n-3 多不饱和脂肪酸（DHA/EPA）的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆 EPA 峰浓度（C_{max}）均值为 237.28±120.30 ng/mL、暴露浓度 - 时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 2223.32±1342.51 ng · h/mL；乳汁 EPA C_{max} 均值为3536.97±4278.54 ng/mL、AUC_{0-24} 均值为 40829.96±48414.86 ng · h/mL。相对婴儿剂量RID均值为 2.18%±2.85%、中位数 1.09%，个体范围 0.03%～7.72%，8 例试验参与者 RID 均低于 10% 的经验性参考界值。

连续摄入 14 天后（D14），母体血浆 EPA C_{max} 均值升至 809.56±512.61ng/mL、AUC_{0-24} 均值升至 11810.41±5051.56 ng · h/mL；乳汁 C_{max} 均值为 9014.53±12424.88 ng/mL、AUC_{0-24} 均值为 120734.02±202340.78 ng · h/mL。相对婴儿剂量RID 均值为 5.49%±7.67%、中位数 2.36%，个体范围 0.00%～22.97%， 7 例试验参与者 RID低于 10% 的经验性参考界值。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

在相对暴露评价的基础上，进一步根据乳汁 EPA 平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿 EPA 每日摄入量，并与相应月龄婴儿的适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁 EPA 平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（C_{avg} = AUC_{0-24} / 24 h）估算；参考 0~6 月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约 750~800 mL，本研究按 800 mL/d 进行保守估算。计算结果如下：

D1：C_{avg} = 40829.96 / 24 ≈ 1701.25 ng/mL（约 0.17 mg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 EPA 摄入量约 1.36 mg/d；

D14：C_{avg} = 120734.02 / 24 ≈ 5030.58 ng/mL（约 0.50mg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 EPA 摄入量约 4.00 mg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》建议 0~6个月婴幼儿 DHA 的适宜摄入量（AI）为 100 mg/d（0 -6月龄婴儿 DHA AI 为 0.10 g/d），孕妇及乳母 DHA AI 为 200 mg/d（DHA+EPA 250 mg/d）。该参考摄入量未对 EPA 单独设定 AI；EPA 与 DHA 同属 n-3 多不饱和脂肪酸，故以 DHA 的 AI 作为营养学参照进行保守比较。据此：

本研究估算婴儿经乳汁 EPA 每日摄入量D1 均值约 1.36 mg/d、D14 均值约 4.00mg/d，分别约占 0 -6月龄婴儿 DHA AI（100 mg/d）的 1.36% 和 4.00%；

按基线校正后乳汁 EPA 峰浓度进行上限估算，D1 均值 3536.97 ng/mL，约 0.35mg/100 mL，按照800 mL/d 计算，约为2.80 mg/d，约占 EPA AI 的 2.80%；D14 均值 9014.53 ng/mL，约 0.90 mg/100 mL，按照800 mL/d 计算，约为7.20 mg/d，约占 EPA AI 的 7.20%，仍明显低于 100 mg/d 的 AI 水平。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021 未对 EPA 单独设定组成范围，仅规定：当婴儿配方食品添加二十二碳六烯酸（DHA，22:6n-3）时，应至少添加相同量的二十碳四烯酸（ARA，20:4n-6），且二十碳五烯酸（EPA，20:5n-3）的量不应超过 DHA 的量。

EPA 为可选择成分，在即食状态下规定为 3.6~9.6 mg/100 kJ。结合文献报道母乳热量 60~75 kcal/100 mL、与婴儿配方食品热量水平相近，即即食状态能量为 250~295 kJ/100 mL，按“每 100 mL 含量 = 每 100 kJ 含量 × 每 100 mL 能量 ÷ 100”换算：

下限：3.6 mg/100 kJ×250 kcal/100 mL÷100=9.00 mg/100 mL；

上限：9.6mg/100 kJ×295 kcal/100 mL÷100=28.32 mg/100 mL。

即婴儿配方食品相应的 DHA 浓度约为 9.00~28.32 mg/100 mL。

本试验成分乳汁中EPA的均值浓度范围为0.17~ 0.90 mg/100 mL，仍明显低于婴儿配方食品相关成分水平。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. RID 维度：D1全部 8 例、D14 7/8 例 RID低于 10% 经验性界值；10% 界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10% 不等同于存在临床安全性风险。

2. 营养学维度（中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版））：估算婴儿经乳汁 EPA 每日摄入量，按照每日摄入量即14天内最大值估算，D1 峰值上限约 2.80 mg/d，D14 峰值上限约 7.20 mg/d，均远低于 0-6月龄婴儿 DHA 适宜摄入量（100 mg/d），处于低暴露水平。

3. 标准对照维度（GB 10765-2021）：乳汁 EPA 峰浓度低于婴儿配方食品 DHA 可选添加水平下限参照（约 9.0 mg/100 mL），且该标准未对 EPA 设定独立安全限值。

综上， EPA 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID）超过 10% 经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》这两个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入EPA具有食用安全性。

表 9 试验参与者 EPA 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	12	86.29	336.38	12.00	3602.10	42196.45	1.83%
A102	D1	2	253.08	2659.82	8.00	8682.43	85021.71	5.36%
A104	D1	24	213.61	286.82	12.00	540.59	1081.18	0.26%
A105	D1	24	321.75	3062.21	24.00	42.81	651.33	0.03%
A201	D1	4	478.71	4205.90	12.00	1087.61	18079.66	0.53%
A202	D1	24	138.00	1941.85	4.00	50.67	393.88	0.03%
A203	D1	24	210.99	2500.34	24.00	2885.20	42983.06	1.66%
A204	D1	24	195.84	2793.25	12.00	11404.35	136232.45	7.72%
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		17.25	237.28	2223.32	13.50	3536.97	40829.96	2.18%
标准差		9.74	120.30	1342.51	7.07	4278.54	48414.86	2.85%
下四分位数		6.00	152.46	737.75	9.00	173.15	758.79	0.09%
中位数		24.00	212.30	2580.08	12.00	1986.41	30138.06	1.09%
上四分位数		24.00	304.58	2994.97	21.00	7412.35	74512.05	4.48%
最大值		24.00	478.71	4205.90	24.00	11404.35	136232.45	7.72%
最小值		2.00	86.29	286.82	4.00	42.81	393.88	0.03%
A101	D14	2	641.04	9957.91	2	0.00	0.00	0.00%
A102	D14	4	1057.15	13494.31	4	37204.73	599404.64	22.97%
A104	D14	4	1808.49	16073.66	12	6468.87	20522.85	3.14%
A105	D14	8	971.29	17195.17	4	2234.19	14583.67	1.57%
A201	D14	4	877.38	15579.99	2	0.00	0.00	0.00%
A202	D14	12	680.08	13154.54	2	2190.18	44819.90	1.37%
A203	D14	2	148.39	3353.36	2	13807.94	132671.88	7.96%
A204	D14	4	292.69	5674.32	8	10210.32	153869.20	6.91%

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		5.00	809.56	11810.41	4.50	9014.53	120734.02	5.49%
标准差		3.38	512.61	5051.56	3.66	12424.88	202340.78	7.67%
下四分位数		2.50	379.78	6745.22	2.00	547.55	3645.92	0.34%
中位数		4.00	778.73	13324.43	3.00	4351.53	32671.38	2.36%
上四分位数		7.00	1035.69	15950.24	7.00	12908.54	148569.87	7.69%
最大值		12.00	1808.49	17195.17	12.00	37204.73	599404.64	22.97%
最小值		2.00	148.39	3353.36	2.00	0.00	0.00	0.00%

4.3.2 L-5-甲基四氢叶酸

4.3.2.1 L-5-甲基四氢叶酸 血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液L-5-甲基四氢叶酸浓度检测。个体试验参与者的血液中L-5-甲基四氢叶酸浓度数据详见下表：

表 10 试验参与者血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
A101	D1	4.19	146.77	130.41	42.31	18.28	18.27
A102	D1	3.70	81.71	53.95	10.74	14.10	22.45
A104	D1	2.18	99.22	55.99	44.71	16.21	17.74
A105	D1	1.27	29.69	22.59	6.14	5.70	12.82

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
A201	D1	4.04	103.23	76.98	15.88	12.89	46.47
A202	D1	2.98	30.21	13.82	7.56	5.79	17.57
A203	D1	0.60	58.02	18.77	9.43	3.20	15.64
A204	D1	1.74	14.08	8.14	3.19	3.20	4.34
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		2.59	70.37	47.58	17.49	9.92	19.41
标准差		1.34	45.46	41.38	16.48	6.11	12.15
下四分位数		1.38	29.82	15.05	6.50	3.83	13.53
中位数		2.58	69.87	38.27	10.08	9.34	17.66
上四分位数		3.95	102.23	71.73	35.70	15.68	21.40
最大值		4.19	146.77	130.41	44.71	18.28	46.47
最小值		0.60	14.08	8.14	3.19	3.20	4.34
A101	D14	/	151.82	123.97	58.76	39.33	44.71
A102	D14	/	408.28	431.37	185.36	151.10	164.94
A104	D14	/	723.78	753.63	278.17	154.22	126.34
A105	D14	/	377.26	219.64	152.59	100.89	97.49
A201	D14	/	139.24	84.41	33.76	53.78	21.78
A202	D14	/	141.92	506.17	160.74	135.35	152.50
A203	D14	/	404.57	323.53	134.46	101.98	70.12
A204	D14	/	482.59	274.96	125.34	91.78	110.66
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	353.68	339.71	141.15	103.55	98.57
标准差		/	203.99	219.75	75.46	42.41	50.48
下四分位数		/	144.40	147.88	75.41	63.28	51.06
中位数		/	390.91	299.24	143.52	101.44	104.07
上四分位数		/	464.01	487.47	179.21	147.16	145.96

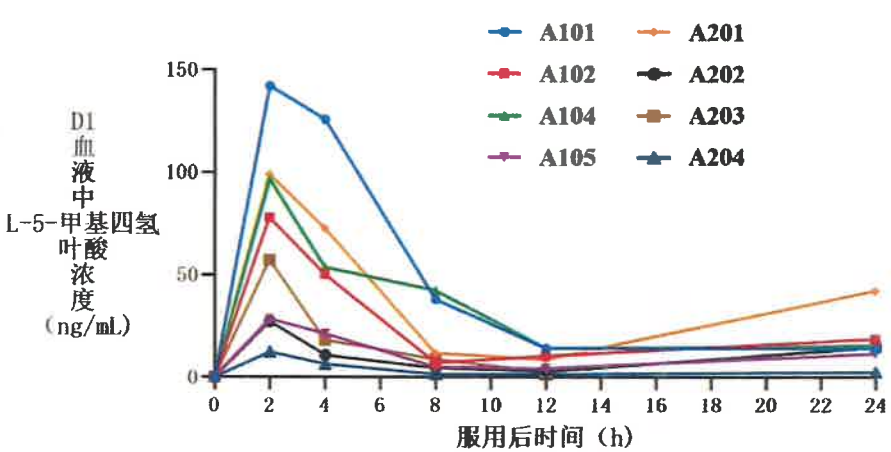
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
最大值		/	723.78	753.63	278.17	154.22	164.94
最小值		/	139.24	84.41	33.76	39.33	21.78

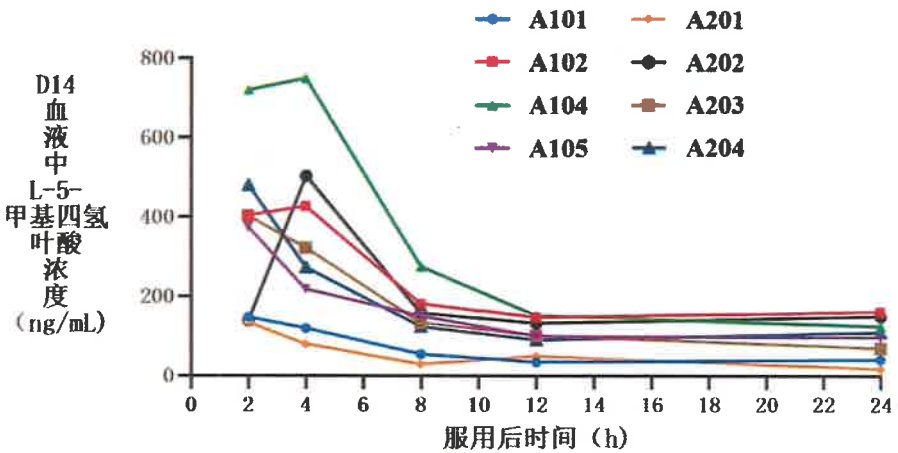
表 11 试验参与者血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正后

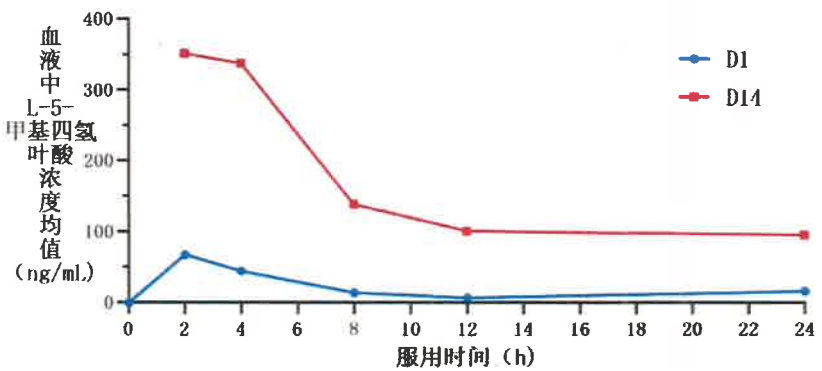
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	142.58	126.22	38.12	14.09	14.07
A102	D1	0.00	78.02	50.26	7.04	10.40	18.75
A104	D1	0.00	97.04	53.81	42.52	14.03	15.56
A105	D1	0.00	28.43	21.32	4.88	4.43	11.56
A201	D1	0.00	99.19	72.94	11.84	8.85	42.43
A202	D1	0.00	27.22	10.83	4.58	2.81	14.59
A203	D1	0.00	57.42	18.17	8.83	2.60	15.04
A204	D1	0.00	12.34	6.40	1.45	1.46	2.60
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	67.78	44.99	14.91	7.33	16.83
标准差		0.00	44.59	40.39	16.03	5.18	11.38
下四分位数		0.00	27.52	12.67	4.65	2.65	12.19
中位数		0.00	67.72	35.79	7.93	6.64	14.82
上四分位数		0.00	98.65	68.16	31.55	13.12	17.95
最大值		0.00	142.58	126.22	42.52	14.09	42.43
最小值		0.00	12.34	6.40	1.45	1.46	2.60
A101	D14	/	147.62	119.77	54.57	35.14	40.51
A102	D14	/	404.58	427.67	181.67	147.40	161.25

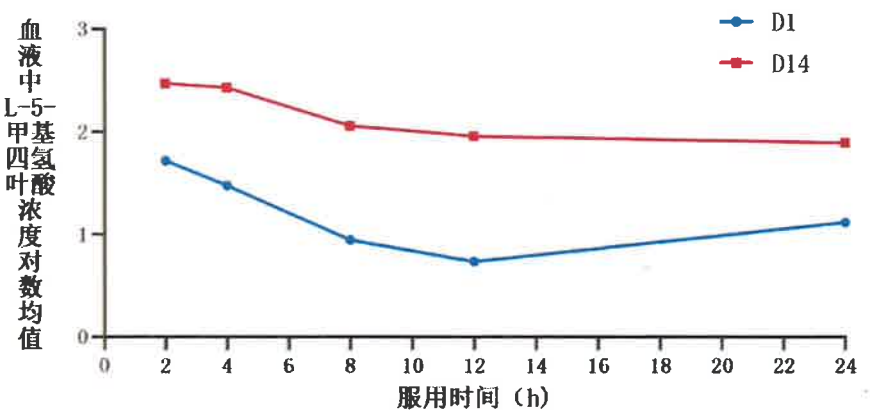
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
A104	D14	/	721.60	751.45	275.99	152.04	124.16
A105	D14	/	375.99	218.38	151.32	99.63	96.22
A201	D14	/	135.20	80.37	29.72	49.74	17.74
A202	D14	/	138.94	503.19	157.76	132.37	149.51
A203	D14	/	403.97	322.93	133.86	101.38	69.52
A204	D14	/	480.85	273.22	123.60	90.04	108.92
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	351.09	337.12	138.56	100.97	95.98
标准差		/	204.73	220.06	75.99	42.81	50.69
下四分位数		/	141.11	144.42	71.83	59.81	47.77
中位数		/	389.98	298.07	142.59	100.50	102.57
上四分位数		/	461.78	484.31	175.69	143.64	143.17
最大值		/	721.60	751.45	275.99	152.04	161.25
最小值		/	135.20	80.37	29.72	35.14	17.74

图 3 试验参与者血液中 L-5-甲基四氢叶酸浓度折线图-基线校正后









4.3.2.2 L-5-甲基四氢叶酸 乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁L-5-甲基四氢叶酸浓度检测。个体试验参与者的乳汁中L-5-甲基四氢叶酸浓度数据详见下表：

表 12 试验参与者乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
A101	D1	19.18	11.30	12.88	21.27	18.68	7.75
A102	D1	17.69	12.15	16.83	15.02	8.21	10.96
A104	D1	23.20	12.99	10.34	20.17	24.60	13.06
A105	D1	12.52	13.82	18.46	25.84	24.15	30.13
A201	D1	10.98	10.96	15.60	14.05	17.26	10.12
A202	D1	30.13	34.09	44.36	60.42	42.05	NA
A203	D1	7.21	6.76	6.54	6.49	6.36	13.94
A204	D1	18.31	13.77	22.43	14.72	9.64	11.03
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		17.40	14.48	18.43	22.25	18.87	13.85
标准差		7.26	8.24	11.57	16.47	11.69	7.45
下四分位数		11.37	11.05	10.97	14.22	8.57	10.12
中位数		18.00	12.57	16.21	17.60	17.97	11.03
上四分位数		22.19	13.81	21.43	24.70	24.48	13.94
最大值		30.13	34.09	44.36	60.42	42.05	30.13
最小值		7.21	6.76	6.54	6.49	6.36	7.75
A101	D14	/	45.18	48.10	57.77	69.86	52.30
A102	D14	/	14.50	20.19	18.13	17.17	9.56
A104	D14	/	40.23	41.44	47.17	39.10	20.96
A105	D14	/	74.88	55.68	78.80	40.43	41.17
A201	D14	/	52.13	55.57	50.73	59.92	95.80

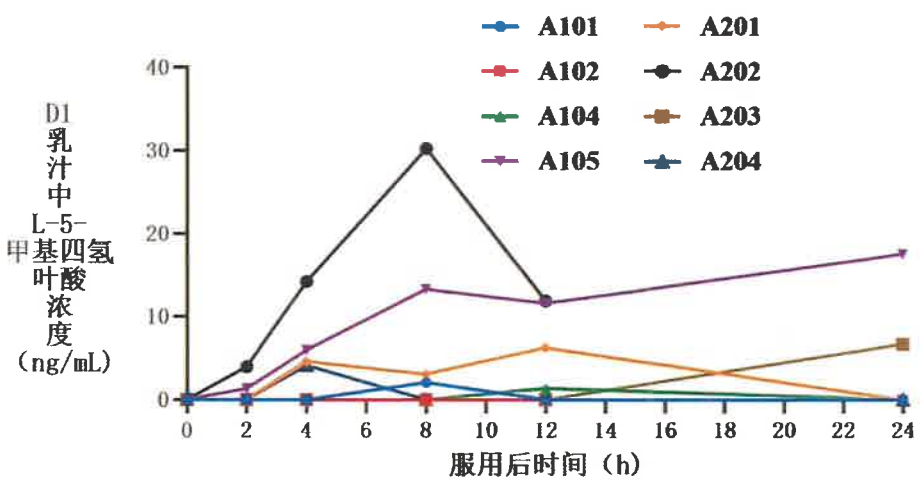
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
A202	D14	/	29.88	28.79	28.54	22.53	20.13
A203	D14	/	8.10	8.39	7.94	7.07	5.03
A204	D14	/	8.71	24.44	18.57	11.00	22.40
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	34.20	35.32	38.46	33.39	33.42
标准差		/	23.52	17.49	24.10	22.96	29.61
下四分位数		/	10.15	21.25	18.24	12.54	12.20
中位数		/	35.05	35.12	37.85	30.82	21.68
上四分位数		/	50.39	53.70	56.01	55.05	49.51
最大值		/	74.88	55.68	78.80	69.86	95.80
最小值		/	8.10	8.39	7.94	7.07	5.03

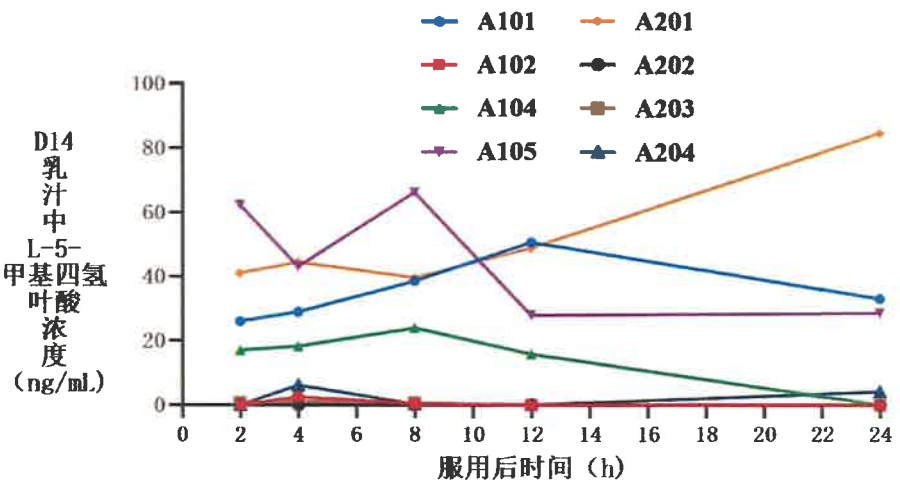
表 13 试验参与者乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度-基线校正后

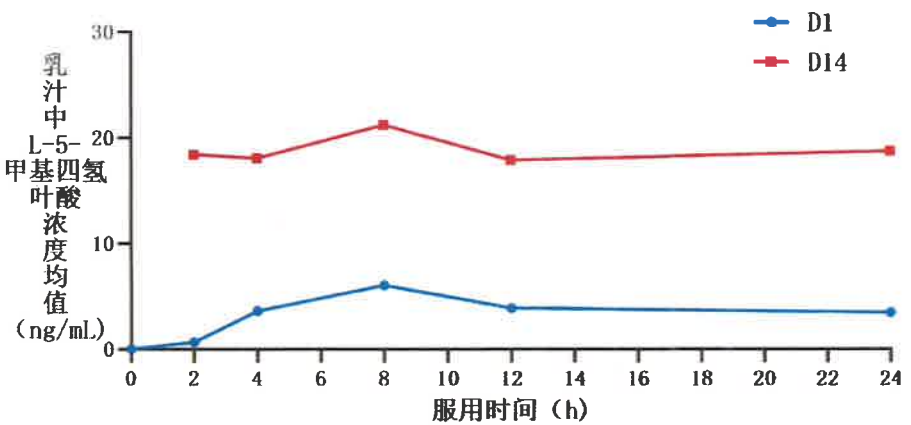
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.00	2.09	0.00	0.00
A102	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A104	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	1.40	0.00
A105	D1	0.00	1.31	5.94	13.32	11.63	17.61
A201	D1	0.00	0.00	4.61	3.07	6.28	0.00
A202	D1	0.00	3.95	14.23	30.29	11.92	NA
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.73
A204	D1	0.00	0.00	4.11	0.00	0.00	0.00
样本量		8	8	8	8	8	7

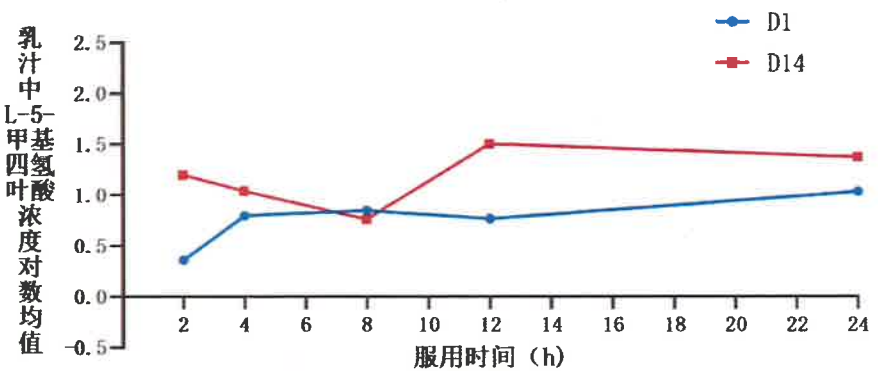
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）					
均值		0.00	0.66	3.61	6.10	3.90	3.48
标准差		0.00	1.41	4.95	10.77	5.30	6.72
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		0.00	0.00	2.06	1.05	0.70	0.00
上四分位数		0.00	0.98	5.61	10.76	10.29	6.73
最大值		0.00	3.95	14.23	30.29	11.92	17.61
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	26.00	28.93	38.59	50.68	33.12
A102	D14	/	0.00	2.51	0.45	0.00	0.00
A104	D14	/	17.04	18.24	23.97	15.90	0.00
A105	D14	/	62.37	43.16	66.29	27.92	28.65
A201	D14	/	41.14	44.58	39.74	48.94	84.81
A202	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A203	D14	/	0.89	1.18	0.72	0.00	0.00
A204	D14	/	0.00	6.12	0.25	0.00	4.09
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	18.43	18.09	21.25	17.93	18.83
标准差		/	23.40	18.70	25.14	22.12	29.98
下四分位数		/	0.00	1.51	0.30	0.00	0.00
中位数		/	8.96	12.18	12.35	7.95	2.04
上四分位数		/	37.36	39.60	39.45	43.68	32.00
最大值		/	62.37	44.58	66.29	50.68	84.81
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

图 4 试验参与者乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度折线图-基线校正后


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D1 乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）
服用后时间（h）


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D14 乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（ng/mL）
服用后时间（h）


D1
D14
乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度均值（ng/mL）
服用时间（h）


D1
D14
乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度对数均值
服用时间（h）

4.3.3.3 L-5-甲基四氢叶酸 个体试验参与者暴露参数列表及食用安全性分析

本研究纳入 8 例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续 14 天摄入 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的 L-5-甲基四氢叶酸暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入 14 天后（D14）的母体血浆及乳汁暴露参数（峰浓度 C_{max}、暴露浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-24}、相对婴儿剂量 RID）汇总见表 14。

考虑到 L-5-甲基四氢叶酸为叶酸的天然活性形式，属于母乳中正常的生理性营养素，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁 L-5-甲基四氢叶酸摄入量，并与相应月龄婴儿的叶酸适宜摄入量（AI）进行比较，进行营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中叶酸的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆 L-5-甲基四氢叶酸峰浓度（C_{max}）均值为 67.78 ± 44.59 ng/mL，暴露浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 422.08 ± 328.51 ng·h/mL；乳汁 L-5-甲基四氢叶酸 C_{max} 均值为 8.56 ± 10.34 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 69.77 ± 104.68 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 0.59% ± 0.74%，中位数 0.32%，个体范围 0.00%–2.07%，8 例试验参与者 RID 均低于 10% 的经验性参考界值。

连续摄入 14 天后（D14），母体血浆 L-5-甲基四氢叶酸 C_{max} 均值升至 403.24 ± 198.49 ng/mL，AUC_{0-24} 均值升至 3651.40 ± 1829.47 ng·h/mL；乳汁 C_{max} 均值为 29.45 ± 33.47 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 420.36 ± 521.48 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 1.80% ± 2.07%，中位数 0.86%，个体范围 0.00%–5.10%，8 例试验参与者 RID 均低于 10% 的经验性参考界值。D14 较 D1 的 RID 有所升高，但绝对暴露水平仍处于较低范围。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

在相对暴露评价的基础上，进一步根据乳汁 L-5-甲基四氢叶酸平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿 L-5-甲基四氢叶酸每日摄入量，并与相应月龄婴儿的叶酸适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁 L-5-甲基四氢叶酸平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（C_{avg} = AUC_{0-24} / 24 h）估算；参考 0~6 月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约 750~800 mL，本研究按 800 mL/d 进行保守估算。计算结果如下：

D1：C_{avg} = 69.77 / 24 ≈ 2.91 ng/mL（约 0.29 μg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 L-5-甲基四氢叶酸摄入量约 2.32 μg/d；

D14：C_{avg} = 420.36 / 24 ≈ 17.52 ng/mL（约 1.75 μg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 L-5-甲基四氢叶酸摄入量约 14.00 μg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》建议 0~6 月龄婴儿叶酸适宜摄入量（AI）为 65 μg /d。

L-5-甲基四氢叶酸为叶酸活性形式，本报告按照叶酸当量 = L-5 - 甲基四氢叶酸 / 0.6 换算。据此：

本研究估算婴儿经乳汁叶酸每日摄入量 D1 均值约 3.87 μg/d、D14 均值约 23.33 μg/d，分别约占 0~6 月龄婴儿叶酸 AI（65 μg /d）的 5.95% 和 35.89%；按基线校正后乳汁 L-5 - 甲基四氢叶酸峰浓度进行上限估算，D1 均值 8.56 ng/mL，约 0.86 μg/100 mL，按照 800 mL/d 计算，L-5 - 甲基四氢叶酸为 6.88 μg/d，折算叶酸当量约 11.47 μg/d，约占叶酸 AI 的 17.64%；D14 均值 29.45 ng/mL，约 2.95 μg/100 mL，按照 800 mL/d 计算，L-5 - 甲基四氢叶酸为 23.60 μg/d，折算叶酸当量约 39.33 μg/d，约占叶酸 AI 的 60.51%。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021 未对 L-5-甲基四氢叶酸单独设定组成范围，规定婴儿配方食品中叶酸含量（即食状态）为 12~50 μg/100 kcal，对应每 100 kJ 约为 2.9~12.0 μg/100 kJ。该标准同时规定，产品在即食状态下每 100 mL 所含能量应在 250 kJ（60 kcal）~295 kJ（70 kcal）范围内。

按“每 100 mL 含量 = 每 100 kcal 含量 × 每 100 mL 能量（kcal）÷ 100”换算，取能量范围下限 60 kcal/100 mL 与上限 70 kcal/100 mL 分别计算：

下限：12 μg/100 kcal × 60 kcal/100 mL ÷ 100 = 7.20 μg/100 mL；

上限：50 μg/100 kcal × 70 kcal/100 mL ÷ 100 = 35.00 μg/100 mL。

即婴儿配方食品相应的叶酸浓度约为 7.20~35.00 μg/100 mL。

作为辅助性背景参照，L-5-甲基四氢叶酸为叶酸活性形式，本报告按照叶酸当量 = L-5 - 甲基叶酸 / 0.6 换算。本试验乳汁中 L-5-甲基四氢叶酸浓度（C_{avg}）D1 约为 0.86 μg/100 mL，D14 约为 2.95 μg/100 mL；乳汁中叶酸浓度（C_{avg}）D1 约为 1.43μg/100 mL，D14 约为 4.92 μg/100 mL。上述浓度值均低于婴儿配方食品叶酸浓度范围的下限（7.20 μg/100 mL），未显示超出标准背景的暴露风险。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. RID 维度：D1 和 D14 全部 8 例试验参与者 RID 均低于 10% 经验性界值（D1 均值0.59%±0.74%，中位数 0.32%，范围 0–2.07%；D14 均值 1.80%±2.07%，中位数0.86%，范围 0–5.10%）。10% 界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10% 不等同于存在临床安全性风险。

2. 营养学维度（DRI 2023）：估算婴儿经乳汁L-5-甲基四氢叶酸每日摄入量，按照每日摄入量即 14 天内最大值估算，D1 峰值上限约11.47 μg/d、D14峰值上限约 39.33 μg/d，均低于 0~6 月龄婴儿叶酸适宜摄入量（65 μg /d），处于低暴露水平。

3. 标准对照维度（GB 10765-2021）：乳汁L-5-甲基四氢叶酸峰浓度（D14 约 4.92 μg/100 mL）低于婴儿配方食品叶酸浓度下限参照（约 7.20 μg/100 mL），且该标准未对 L-5-甲基四氢叶酸设定独立安全限值。

综上，L-5-甲基四氢叶酸可进入母乳在乳汁中富集，根据“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》”，这三个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 L-5-甲基四氢叶酸具有良好的食用安全性。

表 14 试验参与者 L-5-甲基四氢叶酸暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	2	142.58	1013.44	8	2.09	4.18	0.12%
A102	D1	2	78.02	530.70	0	0.00	0.00	0.00%
A104	D1	2	97.04	189.48	12	1.40	2.80	0.07%
A105	D1	2	28.43	245.13	24	17.61	272.43	1.36%
A201	D1	2	99.19	789.92	12	6.28	38.67	0.33%
A202	D1	2	27.22	215.27	8	30.29	195.60	2.07%
A203	D1	2	57.42	315.70	24	6.73	40.37	0.42%
A204	D1	2	12.34	76.96	4	4.11	4.11	0.30%
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		2.00	67.78	422.08	11.50	8.56	69.77	0.59%
标准差		0.00	44.59	328.51	8.67	10.34	104.68	0.74%
下四分位数		2.00	27.52	195.93	5.00	1.57	3.13	0.08%
中位数		2.00	67.72	280.42	10.00	5.20	21.43	0.32%
上四分位数		2.00	98.65	725.12	21.00	14.89	156.79	1.12%
最大值		2.00	142.58	1013.44	24.00	30.29	272.43	2.07%
最小值		2.00	12.34	76.96	0.00	0.00	0.00	0.00%
A101	D14	2	147.62	1397.02	12	50.68	897.35	2.81%
A102	D14	4	427.67	4965.52	4	2.51	8.41	0.17%
A104	D14	4	751.45	6762.78	8	23.97	216.47	1.27%
A105	D14	2	375.99	3386.74	8	66.29	914.60	5.10%
A201	D14	2	135.20	1134.74	24	84.81	1275.38	4.49%
A202	D14	4	503.19	4374.47	2	0.00	0.00	0.00%
A203	D14	2	403.97	3540.32	4	1.18	6.75	0.07%
A204	D14	2	480.85	3649.58	4	6.12	43.91	0.45%

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		2.75	403.24	3651.40	8.25	29.45	420.36	1.80%
标准差		1.04	198.49	1829.47	7.13	33.46	521.48	2.07%
下四分位数		2.00	204.71	1894.45	4.00	1.51	7.17	0.10%
中位数		2.00	415.82	3594.95	6.00	15.05	130.19	0.86%
上四分位数		4.00	497.61	4817.76	11.00	62.39	910.29	4.07%
最大值		4.00	751.45	6762.78	24.00	84.81	1275.38	5.10%
最小值		2.00	135.20	1134.74	2.00	0.00	0.00	0.00%

4.3.3 VD_3

4.3.3.1 VD_3 血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液VD_3浓度检测。个体试验参与者的血液中VD_3浓度数据详见下表：

表 15 试验参与者血液中 VD_3 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VD_3 浓度（ng/mL）					
A101	D1	15.68	16.50	9.59	10.46	10.97	10.77
A102	D1	13.19	13.74	12.82	13.80	13.17	12.03
A104	D1	10.44	11.35	11.75	10.71	10.69	12.50
A105	D1	9.50	9.95	10.94	8.68	8.18	12.06

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VD_3 浓度（ng/mL）					
A201	D1	12.70	13.61	13.52	12.19	12.15	15.23
A202	D1	17.57	18.27	16.89	18.50	20.31	20.14
A203	D1	7.24	7.01	7.22	7.55	8.30	8.56
A204	D1	12.93	10.55	12.00	11.06	13.20	13.31
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		12.41	12.62	11.84	11.62	12.12	13.07
标准差		3.32	3.66	2.84	3.38	3.83	3.44
下四分位数		9.74	10.10	9.93	9.12	8.90	11.08
中位数		12.81	12.48	11.88	10.88	11.56	12.28
上四分位数		15.06	15.81	13.34	13.40	13.19	14.75
最大值		17.57	18.27	16.89	18.50	20.31	20.14
最小值		7.24	7.01	7.22	7.55	8.18	8.56
A101	D14	/	17.97	18.74	17.68	17.96	19.13
A102	D14	/	21.37	22.45	21.56	22.09	22.24
A104	D14	/	18.47	20.26	20.09	16.82	17.43
A105	D14	/	13.88	16.24	17.21	12.04	14.06
A201	D14	/	20.47	18.30	22.00	18.43	21.25
A202	D14	/	20.23	23.96	20.65	22.12	21.21
A203	D14	/	13.42	13.71	13.11	13.97	13.02
A204	D14	/	16.20	16.57	16.74	16.31	16.45
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	17.75	18.78	18.63	17.47	18.10
标准差		/	3.01	3.37	3.00	3.54	3.45
下四分位数		/	14.46	16.32	16.86	14.56	14.66
中位数		/	18.22	18.52	18.88	17.39	18.28
上四分位数		/	20.41	21.90	21.33	21.18	21.24

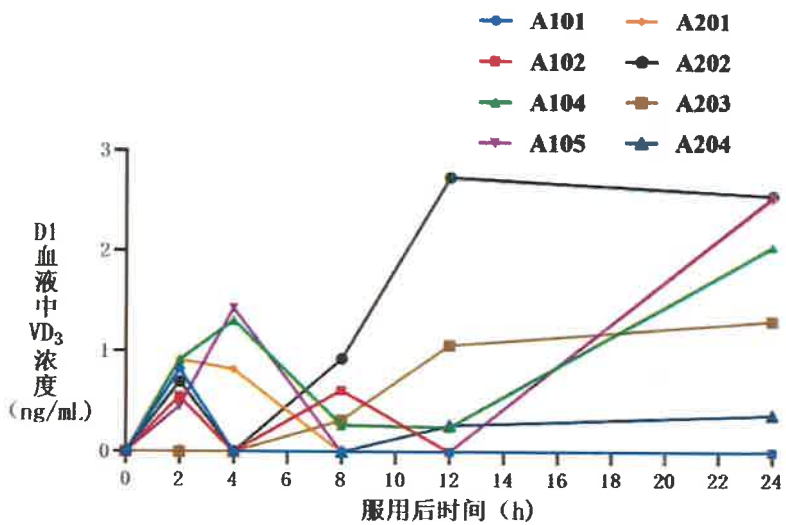
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VD_3 浓度（ng/mL）					
最大值		/	21.37	23.96	22.00	22.12	22.24
最小值		/	13.42	13.71	13.11	12.04	13.02

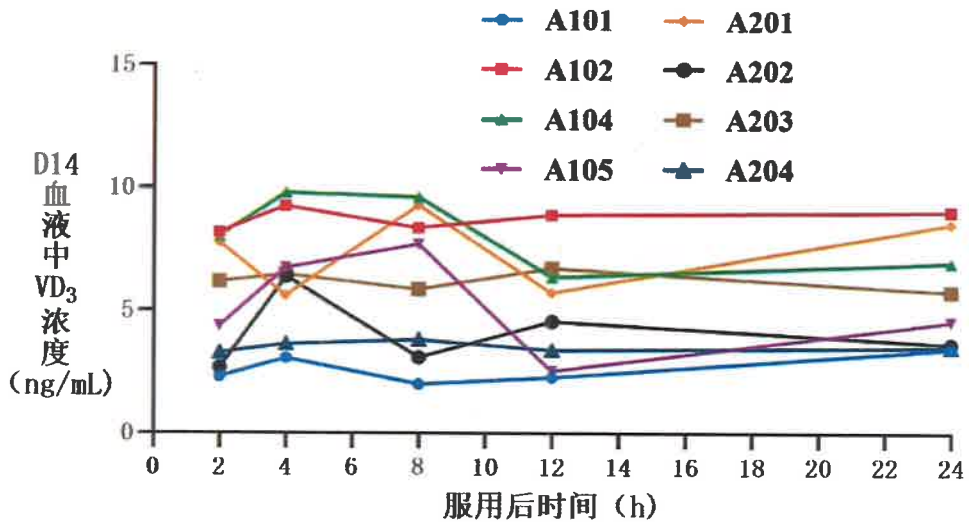
表 16 试验参与者血液中 VD_3 浓度-基线校正后

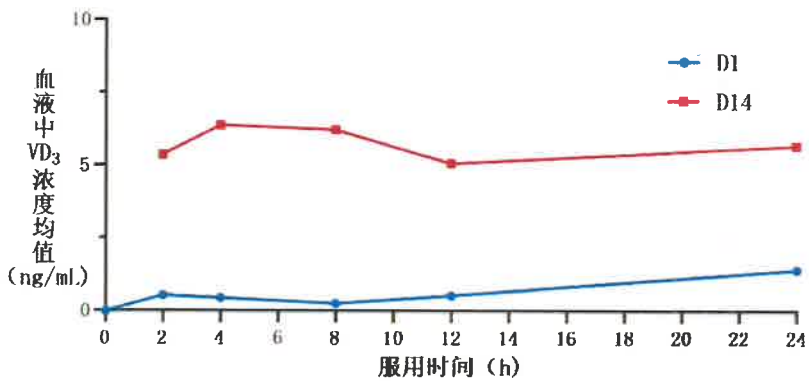
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VD_3 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.82	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D1	0.00	0.55	0.00	0.61	0.00	0.00
A104	D1	0.00	0.91	1.31	0.27	0.24	2.06
A105	D1	0.00	0.45	1.43	0.00	0.00	2.56
A201	D1	0.00	0.91	0.82	0.00	0.00	2.54
A202	D1	0.00	0.69	0.00	0.93	2.74	2.57
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.32	1.06	1.32
A204	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.37
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	0.54	0.45	0.27	0.54	1.43
标准差		0.00	0.37	0.64	0.35	0.96	1.16
下四分位数		0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	0.09
中位数		0.00	0.62	0.00	0.13	0.12	1.69
上四分位数		0.00	0.89	1.19	0.54	0.86	2.55
最大值		0.00	0.91	1.43	0.93	2.74	2.57
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	2.29	3.06	1.99	2.27	3.45
A102	D14	/	8.18	9.26	8.37	8.90	9.05

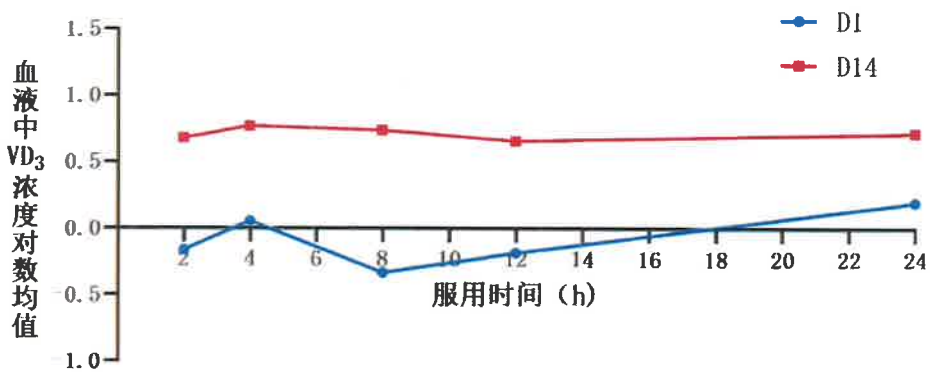
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VD_3 浓度（ng/mL）					
A104	D14	/	8.03	9.82	9.64	6.38	6.99
A105	D14	/	4.37	6.74	7.71	2.54	4.56
A201	D14	/	7.78	5.61	9.30	5.73	8.55
A202	D14	/	2.66	6.39	3.08	4.55	3.64
A203	D14	/	6.19	6.47	5.87	6.73	5.78
A204	D14	/	3.27	3.64	3.81	3.38	3.52
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	5.35	6.37	6.22	5.06	5.69
标准差		/	2.50	2.37	2.97	2.30	2.28
下四分位数		/	2.81	4.13	3.26	2.75	3.55
中位数		/	5.28	6.43	6.79	5.14	5.17
上四分位数		/	7.97	8.63	9.07	6.65	8.16
最大值		/	8.18	9.82	9.64	8.90	9.05
最小值		/	2.29	3.06	1.99	2.27	3.45

图 5 试验参与者血液中 VD_3 折线图-基线校正后









4.3.3.2 VD_3 乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁VD_3浓度检测。个体试验参与者的乳汁中VD_3浓度数据详见下表：

表 17 试验参与者乳汁中 VD_3 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VD_3 浓度（ng/mL）					
A101	D1	2.03	1.18	2.35	2.54	2.21	2.10
A102	D1	3.25	2.76	3.20	9.54	2.77	2.03
A104	D1	2.97	3.13	2.30	1.95	2.59	1.57
A105	D1	3.29	3.66	2.73	2.93	3.05	2.92
A201	D1	1.09	3.29	3.53	2.49	3.41	1.82
A202	D1	3.33	3.29	3.35	3.16	3.64	NA
A203	D1	3.89	0.00	0.00	3.59	2.58	3.17
A204	D1	3.50	0.00	0.00	3.64	0.00	3.85
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		2.92	2.16	2.18	3.73	2.53	2.50
标准差		0.91	1.53	1.42	2.42	1.12	0.83
下四分位数		2.27	0.30	0.57	2.50	2.30	1.82
中位数		3.27	2.94	2.54	3.05	2.68	2.10
上四分位数		3.46	3.29	3.31	3.63	3.32	3.17
最大值		3.89	3.66	3.53	9.54	3.64	3.85
最小值		1.09	0.00	0.00	1.95	0.00	1.57
A101	D14	/	3.18	2.89	3.31	3.40	3.50
A102	D14	/	3.12	3.90	3.83	4.99	3.86
A104	D14	/	3.77	4.27	3.29	3.59	1.11
A105	D14	/	6.18	0.88	7.25	6.15	10.47
A201	D14	/	3.11	3.34	3.43	3.21	3.56

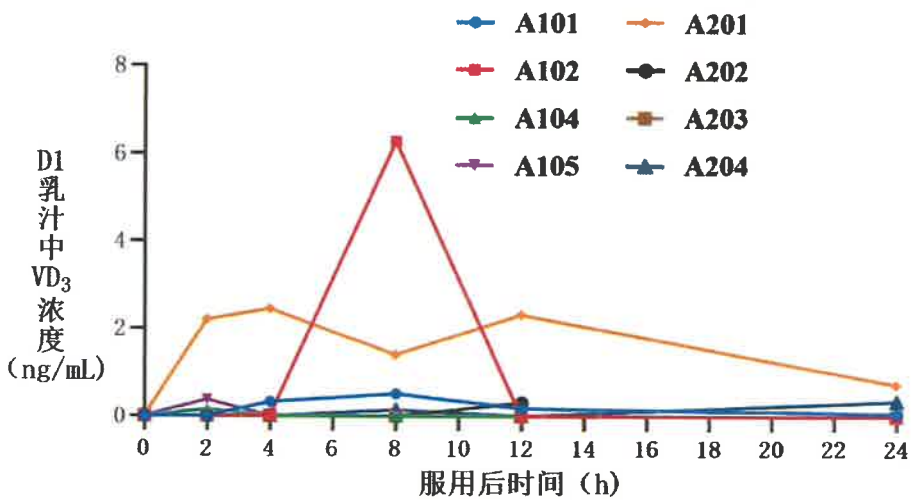
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VD_3 浓度（ng/mL）					
A202	D14	/	1.95	1.47	5.00	6.50	5.32
A203	D14	/	27.88	10.51	5.54	18.59	4.06
A204	D14	/	0.00	8.08	4.40	2.83	4.17
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	6.15	4.42	4.51	6.16	4.51
标准差		/	8.95	3.28	1.38	5.21	2.68
下四分位数		/	2.24	1.82	3.34	3.26	3.52
中位数		/	3.15	3.62	4.12	4.29	3.96
上四分位数		/	5.58	7.13	5.41	6.42	5.04
最大值		/	27.88	10.51	7.25	18.59	10.47
最小值		/	0.00	0.88	3.29	2.83	1.11

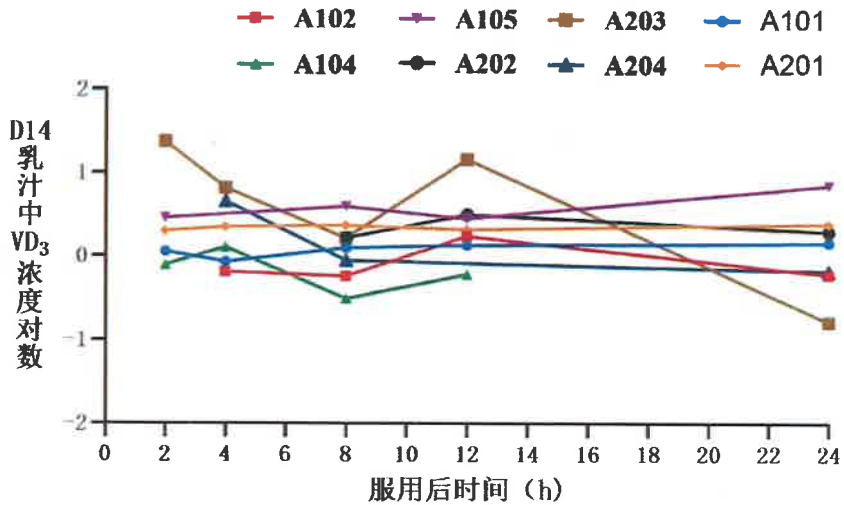
表 18 试验参与者乳汁中 VD_3 浓度-基线校正后

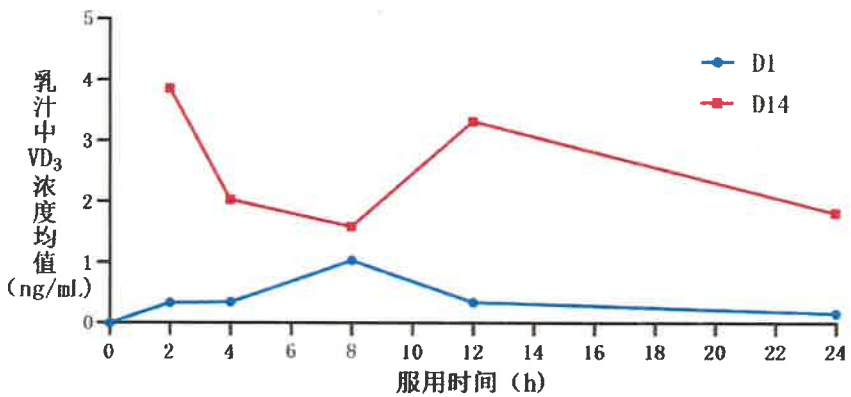
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VD_3 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.32	0.51	0.18	0.07
A102	D1	0.00	0.00	0.00	6.28	0.00	0.00
A104	D1	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00
A105	D1	0.00	0.37	0.00	0.00	0.00	0.00
A201	D1	0.00	2.20	2.45	1.40	2.33	0.74
A202	D1	0.00	0.00	0.02	0.00	0.31	NA
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A204	D1	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.35
样本量		8	8	8	8	8	7

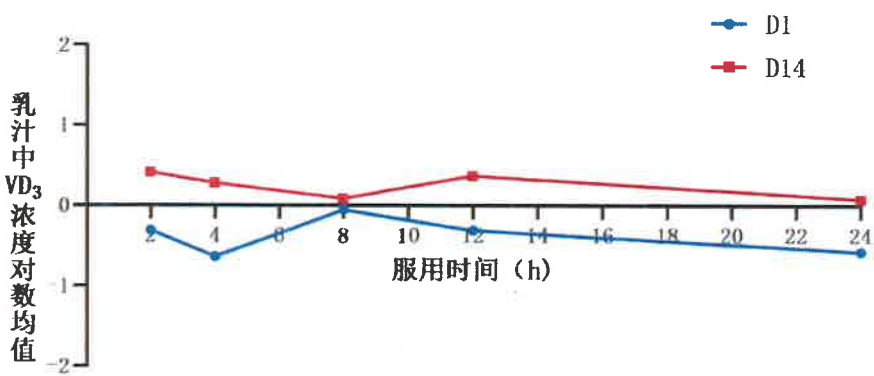
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VD_3 浓度（ng/mL）					
均值		0.00	0.34	0.35	1.04	0.35	0.17
标准差		0.00	0.76	0.86	2.17	0.81	0.28
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00
上四分位数		0.00	0.31	0.24	1.18	0.28	0.35
最大值		0.00	2.20	2.45	6.28	2.33	0.74
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	1.15	0.86	1.28	1.37	1.47
A102	D14	/	0.00	0.65	0.58	1.74	0.61
A104	D14	/	0.80	1.29	0.32	0.62	0.00
A105	D14	/	2.89	0.00	3.96	2.86	7.18
A201	D14	/	2.02	2.26	2.35	2.12	2.48
A202	D14	/	0.00	0.00	1.67	3.17	1.99
A203	D14	/	23.99	6.62	1.65	14.70	0.17
A204	D14	/	0.00	4.58	0.90	0.00	0.67
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	3.86	2.03	1.59	3.32	1.82
标准差		/	8.20	2.38	1.16	4.72	2.33
下四分位数		/	0.00	0.16	0.66	0.81	0.28
中位数		/	0.97	1.08	1.46	1.93	1.07
上四分位数		/	2.67	4.00	2.18	3.09	2.35
最大值		/	23.99	6.62	3.96	14.70	7.18
最小值		/	0.00	0.00	0.32	0.00	0.00

图 6 试验参与者乳汁中 VD_3 折线图-基线校正后


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D1乳汁中VD3浓度（ng/mL）
服用后时间（h）


A102
A105
A203
A101
A104
A202
A204
A201
D14乳汁中VD3浓度对数
服用后时间（h）


D1
D14
乳汁中VD3浓度均值（ng/mL）
服用时间（h）


D1
D14
乳汁中VD3浓度对数均值
服用时间（h）

4.3.3.3 VD_3 个体试验参与者暴露参数列表及食用安全性分析

在本研究纳入 8 例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续 14 天摄入 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中维生素 D_3（VD_3）的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的 VD_3 暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入 14 天后（D14）的母体血浆及乳汁暴露参数（峰浓度 C_{max}、暴露浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-24}、相对婴儿剂量 RID）汇总见表 19。

考虑到 VD_3 为母乳中正常的生理性脂溶性维生素，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁 VD_3 摄入量，并与相应月龄婴儿的维生素 D 适宜摄入量（AI）进行比较，进行营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中 VD_3 的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆 VD_3 峰浓度（C_{max}）均值为 1.63 ± 0.96 ng/mL，暴露浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 16.10 ± 13.70 ng·h/mL；乳汁 VD_3 C_{max} 均值为 1.44 ± 2.29 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 8.71 ± 14.65 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 14.56% ± 24.13%，中位数 4.47%，个体范围 0.00%–67.07%，5 例试验参与者 RID 低于 10% 的经验性参考界值。

连续摄入 14 天后（D14），母体血浆 VD_3 C_{max} 均值升至 7.06 ± 2.45 ng/mL，AUC_{0-24} 均值升至 129.33 ± 50.79 ng·h/mL；乳汁 C_{max} 均值为 5.74 ± 7.63 ng/mL，AUC_{0-24} 均值

为 57.20 ± 60.10 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 59.71% ± 76.94%，中位数 27.56%，个体范围 10.84%–239.14%，8 例试验参与者 RID 均高于 10% 的经验性参考界值。D14 较 D1 的 RID 显著升高，提示连续摄入后 VD_3 在乳汁中呈明显富集，且个体差异较大（A203 最高 239.14%）。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

在相对暴露评价的基础上，进一步根据乳汁 VD_3 平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿 VD_3 每日摄入量，并与相应月龄婴儿的 VD_3 适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁 VD_3 平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（$C_{avg} = AUC_{0\text{-}24} / 24\ h$）估算；参考 0~6 月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约 750~800 mL，本研究按 800 mL/d 进行保守估算。计算结果如下：

D1：$C_{avg} = 8.71 / 24 \approx 0.36$ ng/mL（约 0.04 μg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 VD_3 摄入量约 0.32 μg/d；

D14：$C_{avg} = 57.20 / 24 \approx 2.38$ ng/mL（约 0.24 μg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 VD_3 摄入量约 1.92 μg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》建议 0~6 月龄婴儿维生素 D 的适宜摄入量（AI）为 10 μg/d（400 IU）。据此：

本研究估算婴儿经乳汁 VD_3 每日摄入量 D1 均值约 0.32 μg/d、D14 均值约 1.92 μg/d，分别约占 0~6 月龄婴儿维生素 D AI（10 μg/d）的 3.2% 和 19.20%；

按基线校正后乳汁 VD_3 峰浓度进行上限估算，D1 均值 1.44 ng/mL，约 0.144 μg/100 mL，按照 800 mL/d 计算，约为 1.15 μg/d，约占维生素 D AI 的 11.52%；D14 均值 5.74 ng/mL，约 0.574 μg/100 mL，按照 800 mL/d 计算，约为 4.59 μg/d，约占维生素 D AI 的 45.92%，仍低于 10 μg/d 的 AI 水平。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021 规定婴儿配方食品中维生素 D 为必需成分，含量（即食状态）为 0.25~0.75 μg/100 kJ。结合文献报道母乳热量 60~75 kcal/100 mL、与婴儿配方食品热量水平相近，即即食状态能量为 250~295 kJ/100 mL，按“每 100 mL 含量 = 每 100 kJ 含量 × 每 100 mL 能量 ÷ 100”换算：

下限：0.25 μg/100 kJ × 250 kJ/100 mL ÷ 100 = 0.625 μg/100 mL；

上限：0.75 μg/100 kJ × 295 kJ/100 mL ÷ 100 = 2.213 μg/100 mL。

即婴儿配方食品相应的维生素 D 浓度约为 0.63~2.21 μg/100 mL。

本试验乳汁中 VD_3 浓度（C_{avg}）D1 约为 0.04 μg/100 mL，D14 约为 0.24 μg/100 mL；按峰值浓度估算，D1 约为 0.14 μg/100 mL，D14 约为 0.57 μg/100 mL。上述浓度值均低于婴儿配方食品维生素 D 浓度范围的下限（0.63 μg/100 mL），未显示超出标准背景的暴露风险。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. RID 维度：D1 有 5/7 例 RID 低于 10% 经验性界值（均值 14.56%±24.13%，中位数 4.47%，范围 0.00%–67.07%）；D14 全部 8 例 RID 均高于 10% 经验性界值（均值 59.71%±76.94%，中位数 27.56%，范围 10.84%–239.14%）。D14 相对暴露水平显著升高，且全部试验参与者超过经验性筛查界值，最高达 239.14%，提示连续摄入后 VD_3 在乳汁中呈明显富集。10% 界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10% 不等同于存在临床安全性风险，但全部试验参与者超过该界值构成需要审慎解读的安全性信号。

2. 营养学维度（DRI 2023）：估算婴儿经乳汁 VD_3 每日摄入量，按照每日摄入量即 14 天内最大值估算，D1 峰值上限约 1.15 μg/d（占 AI 的 11.52%），D14 峰值上限约 4.59 μg/d（占 AI 的 45.92%），均低于 0~6 月龄婴儿维生素 D 适宜摄入量（10 μg/d）。但 VD_3 为脂溶性维生素，具有蓄积特征，营养学维度的绝对摄入量未超过 AI 不能完全抵消 RID 维度提示的相对暴露升高信号。

3. 标准对照维度（GB 10765-2021）：乳汁 VD_3 峰浓度（D14 约 0.57 μg/100 mL）低于婴儿配方食品维生素 D 浓度下限参照（约 0.63 μg/100 mL），且该标准未对 VD_3 设定独立安全限值。

综上，VD_3 可进入母乳在乳汁中富集。全部试验参与者的相对婴儿剂量（RID）均高于 10% 经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿经乳汁摄入 VD_3 的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿维生素 D 适宜摄入量（10 μg/d）；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中 VD_3 的浓度低于婴儿配方食品维生素 D 可选添加水平的下限，以上两个维度提示了服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VD_3 具有食用安全性。

表 19 试验参与者 VD_3 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	2	0.82	0.82	8	0.51	4.86	4.47%
A102	D1	8	0.61	2.32	8	6.28	12.57	67.07%
A104	D1	24	2.06	21.14	2	0.15	0.15	1.26%
A105	D1	24	2.56	20.52	2	0.37	0.37	4.51%
A201	D1	24	2.54	19.51	4	2.45	40.37	20.51%
A202	D1	12	2.74	42.43	/	/	/	/
A203	D1	24	1.32	17.67	0	0.00	0.00	0.00%
A204	D1	24	0.37	4.38	24	0.35	2.67	4.10%
样本量		8	8	8	7	7	7	7
均值		17.75	1.63	16.10	6.86	1.44	8.71	14.56%
标准差		9.04	0.96	13.70	8.15	2.29	14.65	24.13%
下四分位数		9.00	0.66	2.84	2.00	0.15	0.15	1.26%
中位数		24.00	1.69	18.59	4.00	0.37	2.67	4.47%
上四分位数		24.00	2.56	20.99	8.00	2.45	12.57	20.51%
最大值		24.00	2.74	42.43	24.00	6.28	40.37	67.07%
最小值		2.00	0.37	0.82	0.00	0.00	0.00	0.00%
A101	D14	24	3.45	60.61	24	1.47	29.79	12.89%
A102	D14	4	9.26	203.14	12	1.74	21.84	18.58%
A104	D14	4	9.82	177.04	4	1.29	7.97	10.84%
A105	D14	8	7.71	107.44	24	7.18	87.56	87.48%
A201	D14	8	9.30	166.73	24	2.48	52.03	20.76%
A202	D14	4	6.39	95.06	12	3.17	43.98	34.36%
A203	D14	12	6.73	143.80	2	23.99	193.04	239.14%
A204	D14	8	3.81	80.84	4	4.58	21.35	53.63%
样本量		8	8	8	8	8	8	8

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
均值		9.00	7.06	129.33	13.25	5.74	57.20	59.71%
标准差		6.68	2.45	50.79	9.62	7.63	60.10	76.94%
下四分位数		4.00	4.46	84.40	4.00	1.54	21.47	14.31%
中位数		8.00	7.22	125.62	12.00	2.83	36.89	27.56%
上四分位数		11.00	9.29	174.46	24.00	6.53	78.68	79.02%
最大值		24.00	9.82	203.14	24.00	23.99	193.04	239.14%
最小值		4.00	3.45	60.61	2.00	1.29	7.97	10.84%

4.3.4 DHA

4.3.4.1 DHA 血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液DHA浓度检测。个体试验参与者的血液中DHA浓度数据详见下表：

表 20 试验参与者血液中 DHA 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 DHA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	569.55	270.81	153.59	101.83	360.49	172.13
A102	D1	458.29	455.38	384.01	492.34	649.90	782.84
A104	D1	677.55	915.90	1729.61	596.57	848.92	907.13
A105	D1	541.06	1149.50	1087.03	399.76	513.37	619.87
A201	D1	1014.27	597.55	977.40	222.18	224.66	837.16

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 DHA 浓度（ng/mL）					
A202	D1	643.76	241.94	305.70	354.07	365.02	461.83
A203	D1	246.28	145.65	185.39	117.04	241.75	0.00
A204	D1	392.64	166.68	214.65	159.62	313.49	334.75
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		567.92	492.93	629.67	305.43	439.70	514.46
标准差		228.01	370.66	573.40	183.65	217.22	329.15
下四分位数		409.05	185.50	192.70	127.68	259.69	212.79
中位数		555.31	363.10	344.86	288.12	362.76	540.85
上四分位数		669.10	836.31	1059.62	469.19	615.76	823.58
最大值		1014.27	1149.50	1729.61	596.57	848.92	907.13
最小值		246.28	145.65	153.59	101.83	224.66	0.00
A101	D14	/	779.06	812.49	239.99	335.29	440.65
A102	D14	/	278.71	450.33	359.94	361.09	855.75
A104	D14	/	1379.65	1621.54	407.09	316.32	599.55
A105	D14	/	669.60	664.94	1074.88	295.21	456.89
A201	D14	/	871.20	788.84	467.99	641.03	1427.74
A202	D14	/	387.33	224.03	278.14	623.08	688.90
A203	D14	/	473.33	495.11	163.87	423.95	234.02
A204	D14	/	228.50	264.83	155.32	129.68	296.18
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	633.42	665.26	393.40	390.71	624.96
标准差		/	380.20	444.26	297.00	170.92	382.77
下四分位数		/	305.86	311.21	182.90	300.49	332.30
中位数		/	571.47	580.03	319.04	348.19	528.22
上四分位数		/	848.16	806.58	452.76	573.30	814.04
最大值		/	1379.65	1621.54	1074.88	641.03	1427.74

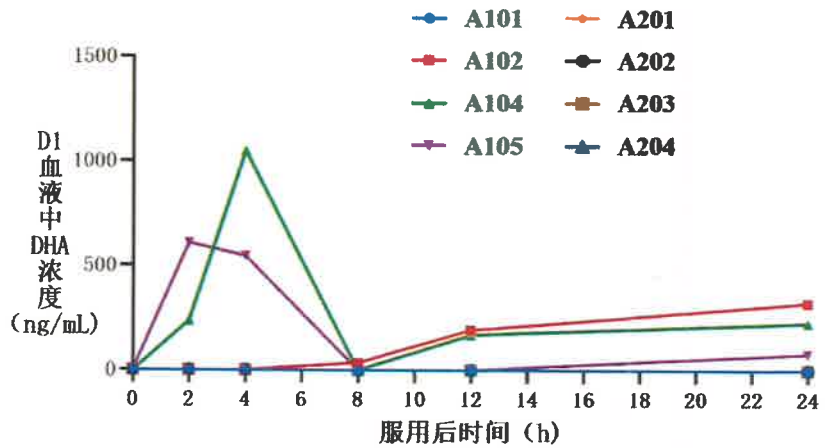
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 DHA 浓度（ng/mL）					
最小值		/	228.50	224.03	155.32	129.68	234.02

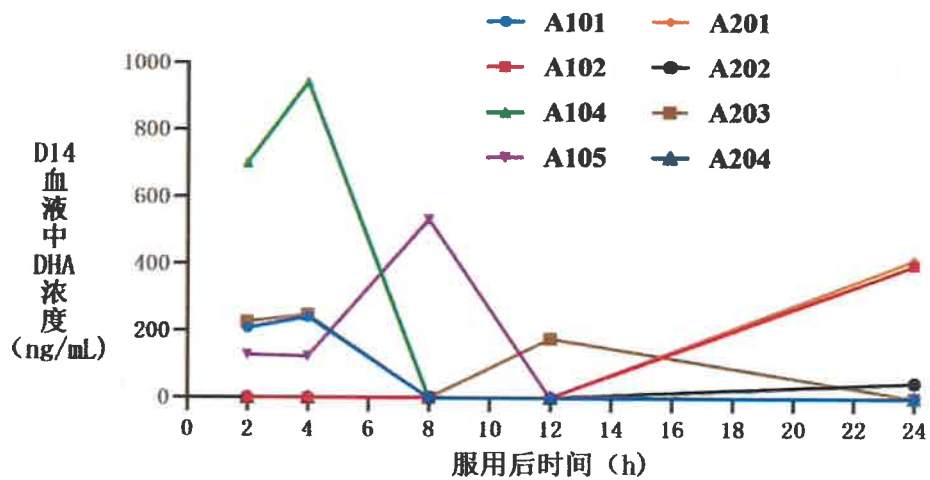
表 21 试验参与者血液中 DHA 浓度-基线校正后

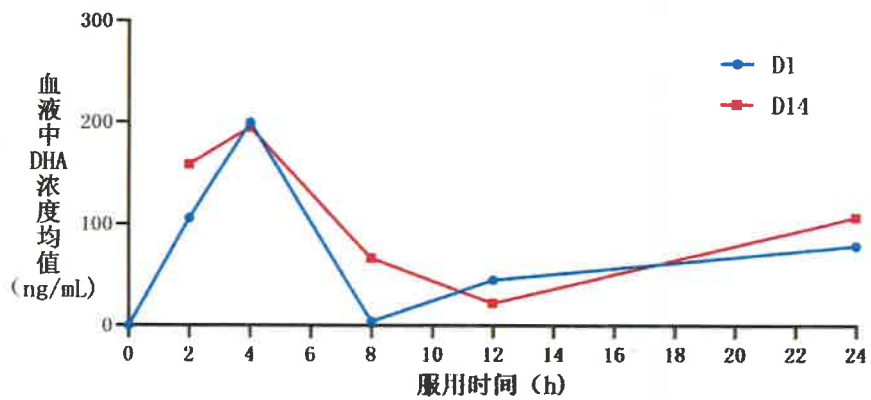
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 DHA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D1	0.00	0.00	0.00	34.05	191.61	324.55
A104	D1	0.00	238.35	1052.06	0.00	171.37	229.58
A105	D1	0.00	608.44	545.97	0.00	0.00	78.81
A201	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A202	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A204	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	105.85	199.75	4.26	45.37	79.12
标准差		0.00	219.54	393.83	12.04	84.19	127.71
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
上四分位数		0.00	178.76	409.47	0.00	128.53	191.89
最大值		0.00	608.44	1052.06	34.05	191.61	324.55
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	209.51	242.94	0.00	0.00	0.00
A102	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	397.46
A104	D14	/	702.10	943.99	0.00	0.00	0.00

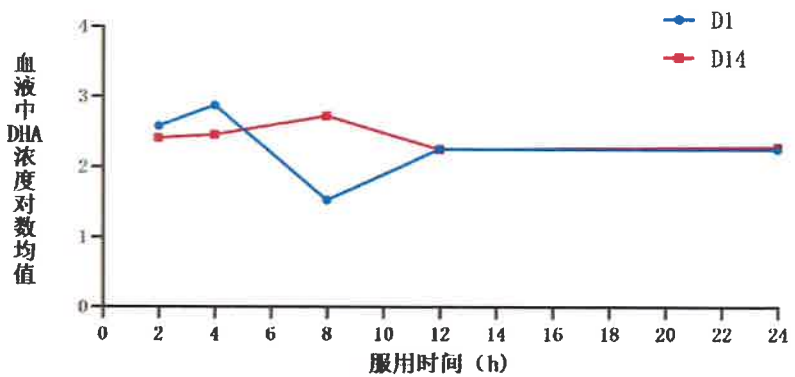
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 DHA 浓度（ng/mL）					
A105	D14	/	128.54	123.88	533.82	0.00	0.00
A201	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	413.47
A202	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	45.14
A203	D14	/	227.05	248.83	0.00	177.67	0.00
A204	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	158.40	194.96	66.73	22.21	107.01
标准差		/	240.29	321.46	188.73	62.81	184.92
下四分位数		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		/	64.27	61.94	0.00	0.00	0.00
上四分位数		/	222.67	247.36	0.00	0.00	309.38
最大值		/	702.10	943.99	533.82	177.67	413.47
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

图 7 试验参与者血液中 DHA 折线图-基线校正后


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D1 血液中 DHA 浓度 (ng/mL)
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用后时间（h）


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D14 血液中 DHA 浓度 (ng/mL)
1000
800
600
400
200
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用后时间（h）


D1
D14
血液中 DHA 浓度均值 (ng/mL)
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用时间（h）


D1
D14
血液中 DHA 浓度对数均值
4
3
2
1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用时间（h）

4.3.4.2 DHA 乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁DHA浓度检测。个体试验参与者的乳汁中DHA浓度数据详见下表：

表 22 试验参与者乳汁中 DHA 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 DHA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	1983.16	985.37	1127.43	1279.33	1378.93	638.93
A102	D1	1703.60	1641.13	1262.62	2227.99	1637.14	1260.27
A104	D1	2516.19	3442.58	1006.46	1405.02	2154.44	1173.34
A105	D1	875.19	635.72	784.36	1154.04	1279.22	1218.99
A201	D1	2043.49	2267.96	2938.78	2379.82	2391.16	1774.57
A202	D1	221.57	295.13	480.77	563.39	620.21	NA
A203	D1	1496.29	1236.91	1316.01	1026.74	1226.42	1307.81
A204	D1	2653.11	2006.05	2112.48	1548.55	2072.12	2210.32
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		1686.58	1563.85	1378.61	1448.11	1594.96	1369.18
标准差		817.56	1009.92	788.39	605.15	586.60	496.93
下四分位数		1030.47	723.13	839.88	1058.56	1239.62	1173.34
中位数		1843.38	1439.02	1195.02	1342.18	1508.04	1260.27
上四分位数		2398.01	2202.48	1913.37	2058.13	2133.86	1774.57
最大值		2653.11	3442.58	2938.78	2379.82	2391.16	2210.32
最小值		221.57	295.13	480.77	563.39	620.21	638.93
A101	D14	/	246.48	306.16	366.38	415.90	509.15
A102	D14	/	2523.34	3387.58	3040.72	2610.12	3124.59
A104	D14	/	1180.71	1183.47	2492.52	2053.62	1266.93

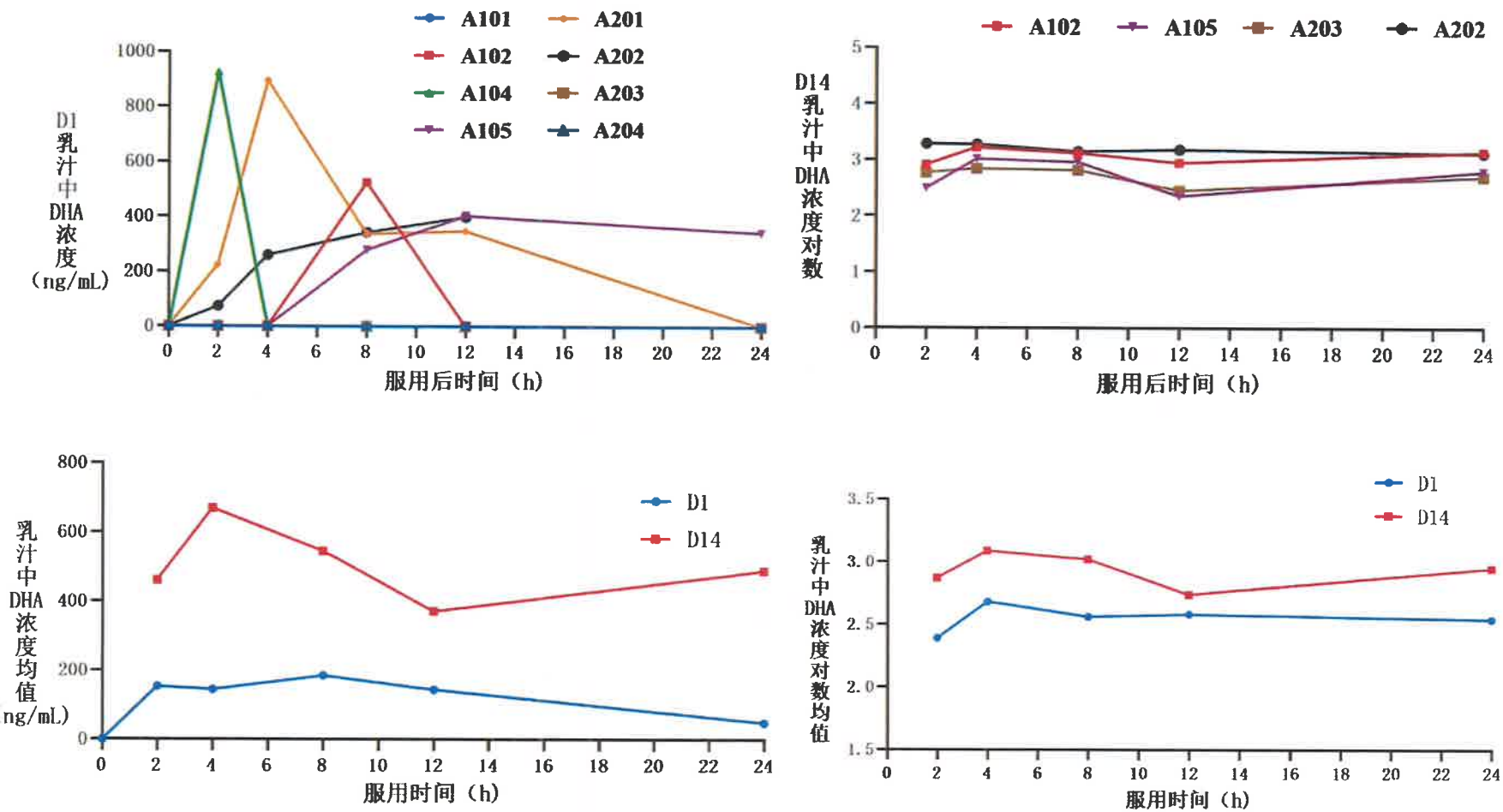
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 DHA 浓度（ng/mL）					
A105	D14	/	1188.47	1925.48	1808.27	1104.19	1515.40
A201	D14	/	200.36	404.46	326.56	424.25	797.84
A202	D14	/	2170.21	2137.92	1653.94	1765.53	1562.11
A203	D14	/	2094.61	2200.46	2158.99	1784.24	2007.84
A204	D14	/	1204.33	1769.00	2307.15	1624.31	2441.65
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	1351.06	1664.32	1769.31	1472.77	1653.19
标准差		/	863.49	1015.84	974.33	773.57	856.02
下四分位数		/	480.04	599.21	688.27	594.24	915.11
中位数		/	1196.40	1847.24	1983.63	1694.92	1538.76
上四分位数		/	2151.31	2184.82	2446.18	1986.28	2333.20
最大值		/	2523.34	3387.58	3040.72	2610.12	3124.59
最小值		/	200.36	306.16	326.56	415.90	509.15

表 23 试验参与者乳汁中 DHA 浓度-基线校正后

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 DHA 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D1	0.00	0.00	0.00	524.39	0.00	0.00
A104	D1	0.00	926.39	0.00	0.00	0.00	0.00
A105	D1	0.00	0.00	0.00	278.85	404.03	343.80
A201	D1	0.00	224.46	895.29	336.32	347.67	0.00
A202	D1	0.00	73.56	259.20	341.82	398.64	NA
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 DHA 浓度（ng/mL）					
A204	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		0.00	153.05	144.31	185.17	143.79	49.11
标准差		0.00	322.18	316.71	209.89	199.15	129.94
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		0.00	0.00	0.00	139.42	0.00	0.00
上四分位数		0.00	186.74	194.40	340.45	385.90	0.00
最大值		0.00	926.39	895.29	524.39	404.03	343.80
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D14	/	819.74	1683.98	1337.12	906.52	1420.99
A104	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A105	D14	/	313.27	1050.28	933.07	229.00	640.21
A201	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A202	D14	/	1948.64	1916.35	1432.37	1543.96	1340.54
A203	D14	/	598.31	704.16	662.69	287.95	511.54
A204	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	460.00	669.35	545.66	370.93	489.16
标准差		/	679.55	803.82	628.77	565.72	606.35
下四分位数		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		/	156.64	352.08	331.35	114.50	255.77
上四分位数		/	764.39	1525.56	1236.11	751.88	1165.46
最大值		/	1948.64	1916.35	1432.37	1543.96	1420.99
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

图 8 试验参与者乳汁中 DHA 折线图-基线校正后



4.3.4.3 DHA 个体试验参与者暴露参数列表及食用安全性分析

本研究纳入 8 例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续 14 天摄入 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中二十二碳六烯酸（DHA，22:6n-3）的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的 DHA 暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入 14 天后（D14）的母体血浆及乳汁暴露参数（峰浓度 C_{max}、暴露浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-24}、相对婴儿剂量 RID）汇总见表 24。

考虑到 DHA 为母乳中正常的生理性 n-3 多不饱和脂肪酸，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁 DHA 摄入量，并与相应月龄婴儿的 DHA 适宜摄入量（AI）进行比较，进行营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中 DHA 的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆 DHA 峰浓度（C_{max}）均值为 248.13 ± 394.57 ng/mL，暴露浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 1665.67 ± 2469.16 ng·h/mL；乳汁 DHA C_{max} 均值为 392.87 ± 411.81 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 1937.29 ± 2694.59 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 9.42% ± 9.17%，中位数 12.59%，个体范围 0.00%–19.90%。7 例可评价试验参与者中，3 例（A101、A203、A204）RID 低于 10% 的经验性参考界值，4 例（A102、A104、A105、A201）RID 高于 10%。

连续摄入 14 天后（D14），母体血浆 DHA C_{max} 均值为 353.21 ± 299.99 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 1424.86 ± 994.55 ng·h/mL；乳汁 C_{max} 均值为 673.38 ± 811.03 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 11013.06 ± 14067.76 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 18.83% ± 22.63%，中位数 8.97%，个体范围 0.00%–54.00%。8 例试验参与者中，4 例（A101、A104、A201、A204）RID 低于 10% 经验性界值，4 例（A102、A105、A202、A203）RID 高于 10%。D14 较 D1 的 RID 有所升高，且个体差异较大。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

在相对暴露评价的基础上，进一步根据乳汁 DHA 平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿 DHA 每日摄入量，并与相应月龄婴儿的 DHA 适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁 DHA 平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（$C_{avg} = AUC_{0-24} / 24\ h$）估算；参考 0~6 月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约 750~800 mL，本研究按 800 mL/d 进行保守估算。计算结果如下：

D1：C_{avg} =1937.29 / 24 ≈ 80.72 ng/mL（约 0.01 mg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 DHA 摄入量约 0.08 mg/d；

D14：C_{avg} = 11013.06 / 24 ≈ 458.88 ng/mL（约 0.05 mg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 DHA 摄入量约 0.40 mg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》建议 0～6 月龄婴幼儿 DHA 的适宜摄入量（AI）为 100 mg/d（0 -6 月龄婴儿 DHA AI 为 0.10 g/d），孕妇及乳母 DHA AI 为 200 mg/d（DHA+EPA 250 mg/d）。据此：

本研究估算婴儿经乳汁 DHA 每日摄入量 D1 均值约 0.08 mg/d、D14 均值约 0.40mg/d，分别约占 0 -6 月龄婴儿 DHA AI（100 mg/d）的 0.08% 和 0.40%；

按基线校正后乳汁 DHA 峰浓度进行上限估算，D1 均值 392.87 ng/mL（约 0.04 mg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 0.31 mg/d，约占 DHA AI 的 0.31%；D14 均值 673.38 ng/mL（约 0.07 mg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 0.54 mg/d，约占 DHA AI 的 0.54%，仍远低于 100 mg/d 的 AI 水平。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021 规定：当婴儿配方食品添加二十二碳六烯酸（DHA，22:6n-3）时，应至少添加相同量的二十碳四烯酸（ARA，20:4n-6），且二十碳五烯酸（EPA，20:5n-3）的量不应超过 DHA 的量。DHA 为可选择成分，在即食状态下规定为 3.6~9.6 mg/100 kJ。结合文献报道母乳热量 60~75 kcal/100 mL、与婴儿配方食品热量水平相近，即即食状态能量为 250~295 kJ/100 mL，按“每 100 mL 含量 = 每 100 kJ 含量 × 每 100 mL 能量 ÷ 100”换算：

下限：3.6 mg/100 kJ × 250 kJ/100 mL ÷ 100 = 9.00 mg/100 mL；

上限：9.6 mg/100 kJ × 295 kJ/100 mL ÷ 100 = 28.32 mg/100 mL。

即婴儿配方食品相应的 DHA 浓度约为 9.00~28.32 mg/100 mL。

本试验乳汁中 DHA 浓度（C_{avg}）D1 约为 0.01 mg/100 mL，D14 约为 0.05 mg/100 mL；按峰值浓度估算，D1 约为 0.04 mg/100 mL，D14 约为 0.07 mg/100 mL。上述浓度值均明显低于婴儿配方食品 DHA 浓度范围的下限（9.00 mg/100 mL），未显示超出标准背景的暴露风险。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. RID 维度：D1 有 3/7 例 RID 低于 10% 经验性界值（均值 9.42%±9.17%，中位数 12.59%，范围 0.00%–19.90%）；D14 有 4/8 例 RID 低于 10% 经验性界值（均值 18.83%±22.63%，中位数 8.97%，范围 0.00%–54.00%）。部分试验参与者在 D1 和 D14 的 RID 超过 10%，提示相对暴露水平在部分个体中达到或超过经验性筛查界值。但 10% 界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10% 不等同于存在临床安全性风险。

2. 营养学维度（DRI 2023）：估算婴儿经乳汁 DHA 每日摄入量，按照每日摄入量即 14 天内最大值估算，D1 峰值上限约 0.31 mg/d，D14 峰值上限约 0.54 mg/d，均远低于 0～6 月龄婴儿 DHA 适宜摄入量（100 mg/d），处于极低暴露水平。DHA 为婴儿神经发育必需的 n-3 多不饱和脂肪酸，母乳中天然存在，其营养学背景与药物暴露评价不同。

3. 标准对照维度（GB 10765-2021）：乳汁 DHA 峰浓度（D14 约 0.07 mg/100 mL）明显低于婴儿配方食品 DHA 可选添加水平下限参照（约 9.00 mg/100 mL），且该标准未对 DHA 设定独立安全限值。

综上，DHA 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID）超过 10% 经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入 DHA 的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿 DHA 适宜摄入量（100mg/d）；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中 DHA 的浓度也低于婴儿配方食品 DHA 可选添加水平的下限，以上两个维度提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 DHA 具有食用安全性。

表 24 试验参与者 DHA 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0.00%
A102	D1	24	324.55	3616.37	8	524.39	1048.78	14.32%
A104	D1	4	1052.06	6381.34	2	926.39	926.39	19.90%
A105	D1	2	608.44	3327.65	12	404.03	6410.43	12.59%
A201	D1	0	0.00	0.00	4	895.29	5175.41	19.16%
A202	D1	0	0.00	0.00	/	/	/	/
A203	D1	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0.00%
A204	D1	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0.00%
样本量		8	8	8	7	7	7	7
均值		3.75	248.13	1665.67	3.71	392.87	1937.29	9.42%
标准差		8.31	394.57	2469.16	4.68	411.81	2694.59	9.17%
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00%
中位数		0.00	0.00	0.00	2.00	404.03	926.39	12.59%
上四分位数		3.50	537.47	3544.19	8.00	895.29	5175.41	19.16%
最大值		24.00	1052.06	6381.34	12.00	926.39	6410.43	19.90%
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00%
A101	D14	4	242.94	661.95	2	0.00	0.00	0.00%
A102	D14	24	397.46	2384.75	4	1683.98	27818.04	45.98%
A104	D14	4	943.99	2348.19	2	0.00	0.00	0.00%
A105	D14	8	533.82	1696.37	4	1050.28	13182.95	32.72%
A201	D14	24	413.47	2480.81	2	0.00	0.00	0.00%
A202	D14	24	45.14	270.84	2	1948.64	35770.78	54.00%
A203	D14	4	248.83	1555.94	4	704.16	11332.72	17.95%
A204	D14	2	0.00	0.00	2	0.00	0.00	0.00%
样本量		8	8	8	8	8	8	8

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
均值		11.75	353.21	1424.86	2.75	673.38	11013.06	18.83%
标准差		10.28	299.99	994.55	1.04	811.03	14067.76	22.63%
下四分位数		4.00	94.59	368.62	2.00	0.00	0.00	0.00%
中位数		6.00	323.15	1626.16	2.00	352.08	5666.36	8.97%
上四分位数		24.00	503.73	2375.61	4.00	1525.56	24159.27	42.67%
最大值		24.00	943.99	2480.81	4.00	1948.64	35770.78	54.00%
最小值		2.00	0.00	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00%

4.3.5 VB_2

4.3.5.1 VB_2 血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液VB_2浓度检测。个体试验参与者的血液中VB_2浓度数据详见下表：

表 25 试验参与者血液中 VB_2 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_2 浓度（ng/mL）					
A101	D1	5.03	112.95	41.65	13.08	11.69	17.56
A102	D1	32.26	149.24	68.92	51.83	54.78	68.13
A104	D1	2.87	134.92	93.00	15.52	11.32	15.30
A105	D1	7.21	30.37	31.19	17.47	15.03	18.67
A201	D1	19.08	61.13	50.75	27.95	24.42	35.58

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_2 浓度（ng/mL）					
A202	D1	5.13	28.63	13.57	6.34	9.43	15.57
A203	D1	3.24	114.41	24.45	9.27	7.67	15.80
A204	D1	7.41	91.63	50.65	18.16	17.05	26.87
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		10.28	90.41	46.77	19.95	18.92	26.68
标准差		10.26	45.99	25.43	14.42	15.40	18.19
下四分位数		3.69	38.06	26.14	10.22	9.91	15.63
中位数		6.17	102.29	46.15	16.50	13.36	18.12
上四分位数		16.16	129.79	64.37	25.51	22.58	33.40
最大值		32.26	149.24	93.00	51.83	54.78	68.13
最小值		2.87	28.63	13.57	6.34	7.67	15.30
A101	D14	/	78.98	53.92	25.26	11.02	19.76
A102	D14	/	229.68	163.86	65.08	60.79	69.14
A104	D14	/	136.00	55.54	19.64	10.67	26.16
A105	D14	/	63.25	39.36	23.64	15.12	25.63
A201	D14	/	83.73	64.38	33.07	67.57	39.52
A202	D14	/	14.58	94.78	29.59	13.05	10.51
A203	D14	/	58.56	40.53	28.89	17.65	7.34
A204	D14	/	93.23	59.28	21.85	16.52	21.79
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	94.75	71.46	30.88	26.55	27.48
标准差		/	64.37	41.11	14.50	23.42	19.54
下四分位数		/	59.73	43.88	22.30	11.53	12.83
中位数		/	81.35	57.41	27.07	15.82	23.71
上四分位数		/	125.31	87.18	32.20	50.00	36.18
最大值		/	229.68	163.86	65.08	67.57	69.14

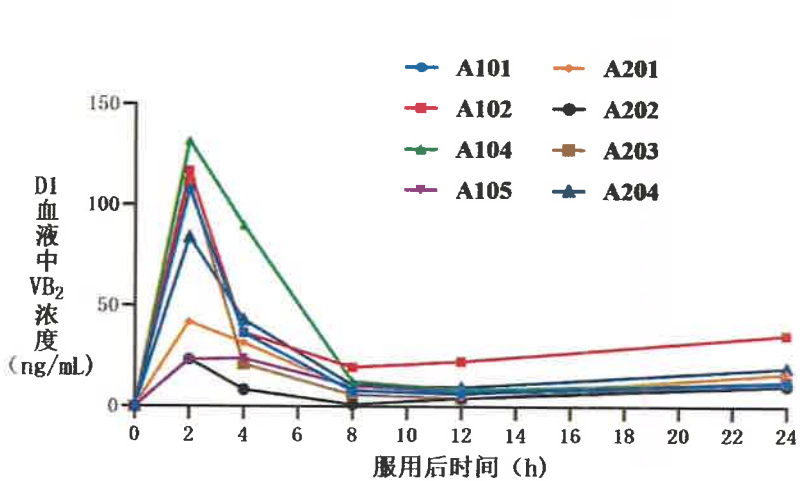
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_2 浓度（ng/mL）					
最小值		/	14.58	39.36	19.64	10.67	7.34

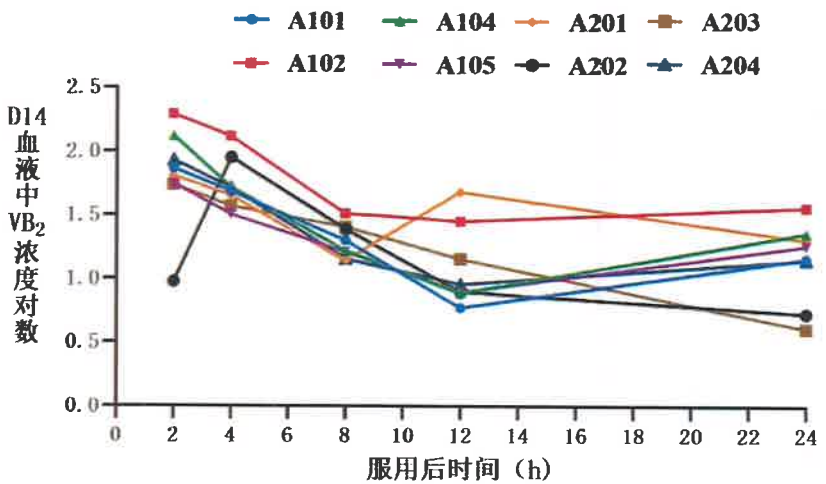
表 26 试验参与者血液中 VB_2 浓度-基线校正后

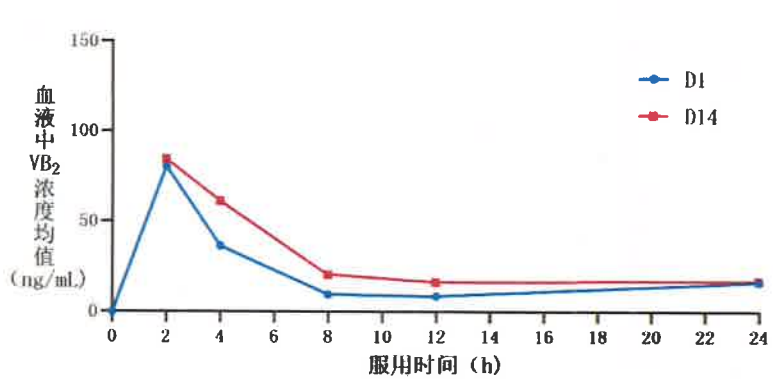
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_2 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	107.92	36.63	8.05	6.66	12.53
A102	D1	0.00	116.98	36.66	19.57	22.52	35.87
A104	D1	0.00	132.05	90.14	12.65	8.46	12.43
A105	D1	0.00	23.16	23.99	10.27	7.83	11.46
A201	D1	0.00	42.05	31.67	8.88	5.35	16.50
A202	D1	0.00	23.50	8.44	1.20	4.30	10.44
A203	D1	0.00	111.17	21.21	6.04	4.43	12.56
A204	D1	0.00	84.22	43.24	10.75	9.64	19.46
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	80.13	36.50	9.68	8.65	16.41
标准差		0.00	44.25	24.27	5.30	5.92	8.40
下四分位数		0.00	28.14	21.91	6.54	4.66	11.71
中位数		0.00	96.07	34.15	9.57	7.24	12.55
上四分位数		0.00	115.53	41.59	12.18	9.34	18.72
最大值		0.00	132.05	90.14	19.57	22.52	35.87
最小值		0.00	23.16	8.44	1.20	4.30	10.44
A101	D14	/	73.95	48.89	20.23	5.99	14.73
A102	D14	/	197.42	131.60	32.82	28.53	36.88
A104	D14	/	133.14	52.67	16.77	7.80	23.29

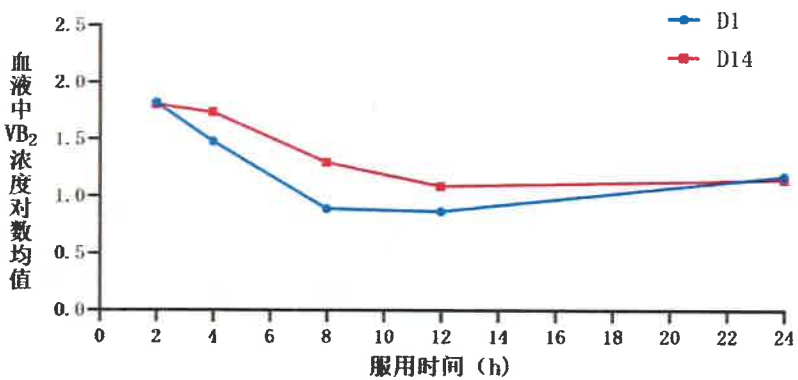
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_2 浓度（ng/mL）					
A105	D14	/	56.04	32.15	16.44	7.91	18.42
A201	D14	/	64.65	45.31	13.99	48.49	20.45
A202	D14	/	9.45	89.65	24.45	7.92	5.38
A203	D14	//	55.32	37.29	25.65	14.41	4.10
A204	D14	/	85.82	51.87	14.44	9.11	14.38
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	84.47	61.18	20.60	16.27	17.20
标准差		/	57.22	33.26	6.58	14.93	10.43
下四分位数		/	55.50	39.30	14.94	7.83	7.63
中位数		/	69.30	50.38	18.50	8.51	16.58
上四分位数		//	121.31	80.40	25.35	25.00	22.58
最大值		/	197.42	131.60	32.82	48.49	36.88
最小值		/	9.45	32.15	13.99	5.99	4.10

图 9 试验参与者血液中 VB_2 折线图-基线校正后









4.3.5.2 VB_2 乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁VB_2浓度检测。个体试验参与者的乳汁中VB_2浓度数据详见下表：

表 27 试验参与者乳汁中 VB_2 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_2 浓度（ng/mL）					
A101	D1	41.04	597.69	1344.23	758.92	465.02	619.54
A102	D1	44.26	1235.07	1509.54	527.50	285.50	2141.34
A104	D1	25.64	157.53	928.25	1851.00	983.13	1201.10
A105	D1	29.18	27.87	60.55	46.43	32.78	175.04
A201	D1	21.66	479.04	1025.55	620.51	144.56	1983.62
A202	D1	4.13	7.80	11.36	15.43	16.91	NA
A203	D1	39.00	560.45	1978.95	1145.24	387.78	1216.91
A204	D1	34.52	2129.64	1987.65	927.92	395.35	3363.70
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		29.93	649.38	1105.76	736.62	338.88	1528.75
标准差		13.01	718.49	764.22	597.57	310.42	1065.60
下四分位数		22.65	60.28	277.48	166.70	60.72	619.54
中位数		31.85	519.74	1184.89	689.72	336.64	1216.91
上四分位数		40.53	1075.72	1861.60	1090.91	447.61	2141.34
最大值		44.26	2129.64	1987.65	1851.00	983.13	3363.70
最小值		4.13	7.80	11.36	15.43	16.91	175.04
A101	D14	/	49.56	101.77	46.87	35.91	182.84
A102	D14	/	1673.48	3145.59	1822.15	1132.88	1525.02
A104	D14	/	772.78	343.09	1258.10	399.41	1026.26
A105	D14	/	259.01	191.92	71.29	26.34	29.32
A201	D14	/	17.82	21.56	21.25	32.48	99.20

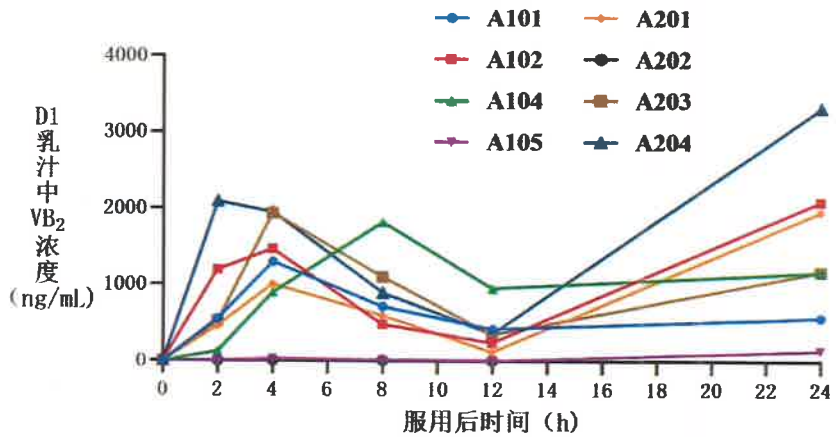
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_2 浓度（ng/mL）					
A202	D14	//	373.73	601.86	1052.04	409.74	467.49
A203	D14	/	1795.73	1916.03	1481.96	674.84	246.58
A204	D14	/	1664.63	3321.34	953.38	844.97	1260.39
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	825.84	1205.39	838.38	444.57	604.64
标准差		/	769.67	1388.78	707.07	414.40	581.41
下四分位数		/	101.92	124.31	52.97	33.34	120.11
中位数		/	573.26	472.48	1002.71	404.57	357.04
上四分位数		/	1671.26	2838.20	1426.00	802.44	1201.86
最大值		/	1795.73	3321.34	1822.15	1132.88	1525.02
最小值		/	17.82	21.56	21.25	26.34	29.32

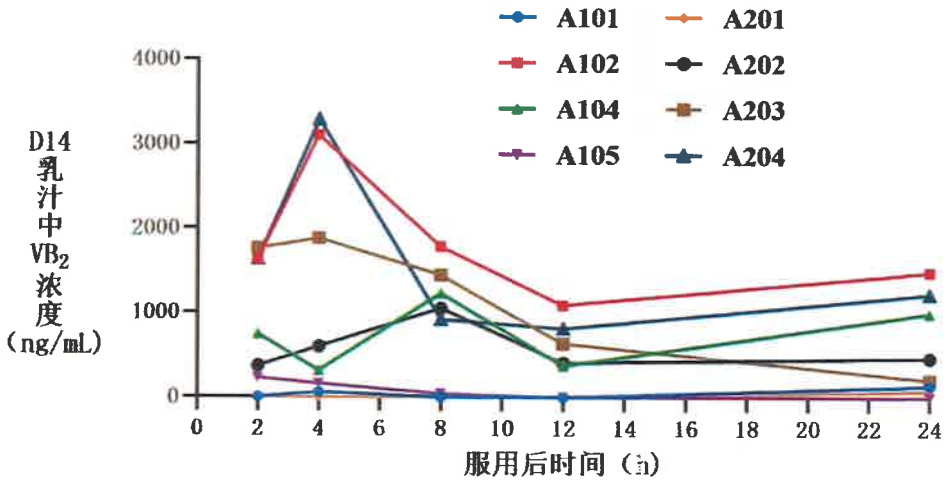
表 28 试验参与者乳汁中 VB_2 浓度-基线校正后

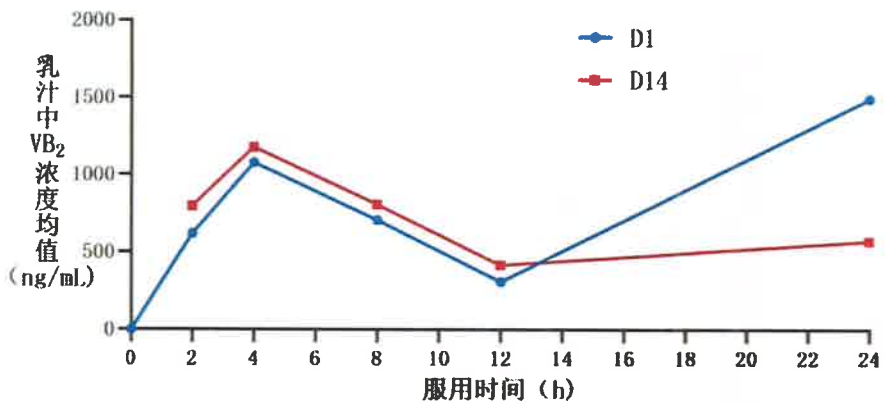
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_2 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	556.65	1303.19	717.88	423.98	578.50
A102	D1	0.00	1190.81	1465.28	483.24	241.24	2097.08
A104	D1	0.00	131.89	902.62	1825.36	957.49	1175.46
A105	D1	0.00	0.00	31.37	17.25	3.60	145.86
A201	D1	0.00	457.38	1003.90	598.86	122.90	1961.97
A202	D1	0.00	3.68	7.23	11.30	12.79	NA
A203	D1	0.00	521.44	1939.94	1106.24	348.78	1177.90
A204	D1	0.00	2095.12	1953.13	893.40	360.83	3329.18
样本量		8	8	8	8	8	7

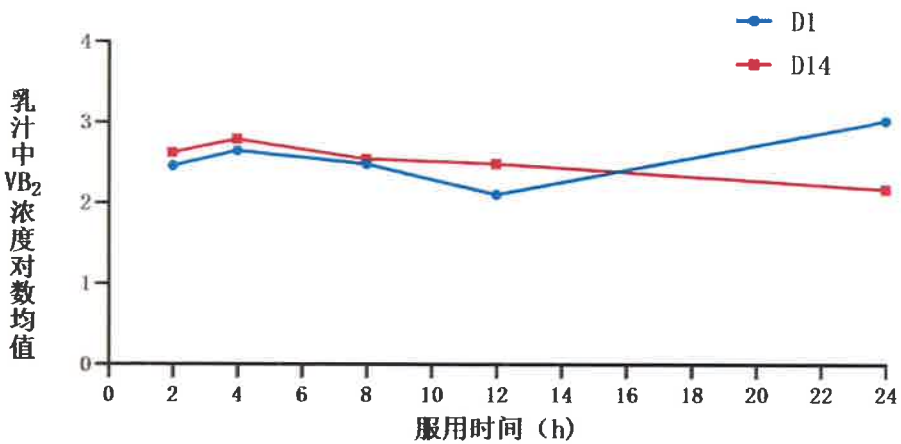
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_2 浓度（ng/mL）					
均值		0.00	619.62	1075.83	706.69	308.95	1495.14
标准差		0.00	711.59	754.76	593.60	306.66	1065.17
下四分位数		0.00	35.73	249.18	133.75	40.32	578.50
中位数		0.00	489.41	1153.54	658.37	295.01	1177.90
上四分位数		0.00	1032.27	1821.28	1053.03	408.19	2097.08
最大值		0.00	2095.12	1953.13	1825.36	957.49	3329.18
最小值		0.00	0.00	7.23	11.30	3.60	145.86
A101	D14	/	8.52	60.73	5.83	0.00	141.80
A102	D14	/	1629.22	3101.33	1777.89	1088.62	1480.76
A104	D14	/	747.15	317.46	1232.47	373.78	1000.63
A105	D14	/	229.83	162.74	42.11	0.00	0.14
A201	D14	/	0.00	0.00	0.00	10.82	77.55
A202	D14	/	369.61	597.74	1047.92	405.61	463.37
A203	D14	/	1756.73	1877.03	1442.96	635.84	207.58
A204	D14	/	1630.11	3286.82	918.86	810.45	1225.87
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	796.39	1175.48	808.50	415.64	574.71
标准差		/	762.65	1382.49	704.76	408.57	577.96
下四分位数		/	63.85	86.23	14.90	2.71	93.61
中位数		/	558.38	457.60	983.39	389.69	335.47
上四分位数		/	1629.89	2795.25	1390.33	766.79	1169.56
最大值		/	1756.73	3286.82	1777.89	1088.62	1480.76
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14

图 10 试验参与者乳汁中 VB_2 折线图-基线校正后


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D1 乳汁中 VB_2 浓度 (ng/mL)
4000
3000
2000
1000
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用后时间（h）


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D14 乳汁中 VB_2 浓度 (ng/mL)
4000
3000
2000
1000
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用后时间（h）


D1
D14
乳汁中 VB_2 浓度均值 (ng/mL)
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用时间（h）


D1
D14
乳汁中 VB_2 浓度对数均值
4
3
2
1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用时间（h）

4.3.5.3 VB_2 个体试验参与者暴露参数列表及食用安全性分析

本研究纳入 8 例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续 14 天摄入 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中维生素 B_2（VB_2）的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的 VB_2暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入 14 天后（D14）的母体血浆及乳汁暴露参数（峰浓度 C_{max}、暴露浓度 - 时间曲线下面积 AUC_{0-24}、相对婴儿剂量 RID）汇总见表 29。

考虑到 VB_2为母乳中的生理性必需营养素，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁 VB_2 摄入量，并与相应月龄婴儿的适宜摄入量（AI）进行比较，开展营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中VB_2的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆 VB_2 峰浓度（C_{max}）均值为 80.24 ± 44.10 ng/mL，暴露浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 476.08 ± 215.87 ng·h/mL；乳汁 VB_2 C_{max} 均值为 1800.37 ± 953.60 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 20105.72 ± 10762.78 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 63.13% ± 40.02%，中位数 57.75%，个体范围 6.25%–137.07%。7 例可评价试验参与者中，仅 1 例（A105，6.25%）RID 低于 10% 的经验性参考界值，其余 6 例均高于 10%。

连续摄入 14 天后（D14），母体血浆 VB_2 C_{max} 均值升至 94.50±48.57 ng/mL、AUC_{0-24} 均值升至 668.27±312.84 ng · h/mL；乳汁 VB_2 C_{max} 均值为 1374.34±1283.42 ng/mL、AUC_{0-24} 均值为 15126.61±14048.82 ng · h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为

51.31%±50.98%、中位数 38.17%，个体范围 2.28%～135.33%，3 例试验参与者 RID 低于 10% 的经验性参考界值。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

在相对暴露评价的基础上，进一步根据乳汁 VB_2平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿 VB_2每日摄入量，并与相应月龄婴儿的适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁 VB_2平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（$C_{avg}=AUC_{0\text{-}24}/24\,h$）估算；参考 0~6 月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约 750~800 mL，本研究按 800 mL/d 进行保守估算。计算结果如下：

D1：C_{avg} = 20105.72 / 24 ≈ 837.74 ng/mL（约 0.08 mg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 VB_2 摄入量约 0.64 mg/d；

D14：C_{avg} = 15126.61 / 24 ≈ 630.28 ng/mL（即 0.06 mg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 VB_2摄入量约 0.48 mg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》建议 0~6 月龄婴儿 VB_2 的适宜摄入量（AI）为 0.40 mg/d。据此：

本研究估算婴儿经乳汁 VB_2 每日摄入量 D1 均值约 0.64 mg/d、D14 均值约 0.48 mg/d，分别约占 0~6 月龄婴儿 VB_2 AI（0.40 mg/d）的 106.67% 和 80.00%；

按基线校正后乳汁 VB_2 峰浓度进行上限估算，D1 均值 1800.37 ng/mL（约 0.18 mg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 1.44 mg/d，约占 VB_2 AI 的 360.00%；D14 均值 1374.34 ng/mL（约 0.14 mg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 1.10 mg/d，约占 VB_2 AI 的 275.00%，均显著高于 0.40 mg/d 的 AI 水平。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021 规定婴儿配方食品中 VB_2 为必需成分，含量（即食状态）为 0.10~0.40 mg/100 kcal（约 24~96 μg/100 kJ）。结合文献报道母乳热量 60~75 kcal/100 mL、与婴儿配方食品热量水平相近，按“每 100 mL 含量 = 每 100 kcal 含量 × 每 100 mL 能量（kcal）÷ 100”换算：

下限：0.10 mg/100 kcal × 60 kcal/100 mL ÷ 100 = 0.06 mg/100 mL；

上限：0.40 mg/100 kcal × 70 kcal/100 mL ÷ 100 = 0.28 mg/100 mL。

即婴儿配方食品相应的 VB_2 浓度约为 0.06~0.28 mg/100 mL。

本试验乳汁中 VB_2 浓度（C_{avg}）D1 约为 0.08 mg/100 mL，D14 约为 0.06 mg/100 mL；按峰值浓度估算，D1 约为 0.18 mg/100 mL，D14 约为 0.14 mg/100 mL。上述浓度值均处于婴儿配方食品 VB_2 浓度范围（0.06~0.28 mg/100 mL）之内，未显示超出标准背景的暴露风险。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. 1. RID 维度：D1 有 1/7 例 RID 低于 10% 经验性界值（均值 63.13%±40.02%，中位数 57.75%，范围 6.25%–137.07%）；D14 有 3/8 例 RID 低于 10% 经验性界值（均值 51.31%±50.98%，中位数 38.17%，范围 2.28%–135.33%）。多数试验参与者在 D1 和 D14 的 RID 超过 10%，提示相对暴露水平在多数个体中达到或超过经验性筛查界值。但 10% 界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10% 不等同于存在临床安全性风险。

2.营养学维度（《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》）：估算婴儿经乳汁 VB_2 每日摄入量，按照每日摄入量即 14 天内最大值估算，D1 峰值上限约 1.44 mg/d（占 AI 的 360.00%），D14 峰值上限约 1.10 mg/d（占 AI 的 275.00%），均显著高于 0~6 月龄婴儿 VB_2 适宜摄入量（0.40 mg/d）。

3.标准对照维度（GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》）：乳汁 VB_2 峰浓度（D14 约 0.14 mg/100 mL）处于婴儿配方食品 VB_2 浓度范围（0.06~0.28 mg/100 mL）之内，未超出标准上限。

综上，VB_2 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID）超过 10% 经验性界值，提示相对暴露水平较高；依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入 VB_2 的理论最大摄入量显著高于 0~6 月龄婴儿 VB_2 适宜摄入量（0.40 mg/d）；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁 VB_2 浓度处于婴儿配方食品 VB_2 浓度范围之内，未超出标准上限。根据 RID 值和《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》评估，提示哺乳期计划断奶妇女服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB_2 可能具有一定安全性风险。但 RID 仅为暴露比例，不等于绝对毒性；对于具有明确生理功能和营养需求的营养素，较高 RID 并不能直接等同于安全性风险。鉴于 VB_2 为体内必需的水溶性维生素，过量摄入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，且推算婴儿经乳汁摄入 VB_2 的理论最大摄入量未超出 GB

10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》参考范围，预期哺乳期计划断奶妇女服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB_2 的食用安全性风险可控。

表 29 试验参与者 VB_2 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	2	107.92	486.40	4	1303.19	14757.25	40.17%
A102	D1	2	116.98	817.58	24	2097.08	23222.83	78.76%
A104	D1	2	132.05	727.35	8	1825.36	24985.79	53.93%
A105	D1	4	23.99	290.76	24	145.86	1067.09	6.25%
A201	D1	2	42.05	356.39	24	1961.97	19076.86	57.75%
A202	D1	2	23.50	174.18	/	/	/	/
A203	D1	2	111.17	420.94	4	1939.94	21145.32	68.00%
A204	D1	2	84.22	535.02	24	3329.18	36484.93	137.07%
样本量		8	8	8	7	7	7	7
均值		2.25	80.24	476.08	16.00	1800.37	20105.72	63.13%
标准差		0.71	44.10	215.87	10.07	953.60	10762.78	40.02%
下四分位数		2.00	28.51	307.17	4.00	1303.19	14757.25	40.17%
中位数		2.00	96.07	453.67	24.00	1939.94	21145.32	57.75%
上四分位数		2.00	115.53	679.27	24.00	2097.08	24985.79	78.76%
最大值		4.00	132.05	817.58	24.00	3329.18	36484.93	137.07%
最小值		2.00	23.50	174.18	4.00	145.86	1067.09	6.25%
A101	D14	2	73.95	511.84	24	141.80	1073.34	4.37%
A102	D14	2	197.42	1370.45	4	3101.33	37267.47	116.47%
A104	D14	2	133.14	693.52	8	1232.47	16370.51	36.41%
A105	D14	2	56.04	448.13	8	229.83	1117.14	9.85%
A201	D14	2	64.65	831.80	24	77.55	551.85	2.28%
A202	D14	4	89.65	481.28	8	1047.92	12749.14	39.94%
A203	D14	2	55.32	464.99	4	1877.03	21248.51	65.79%
A204	D14	2	85.82	544.15	4	3286.82	30634.92	135.33%

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		2.25	94.50	668.27	10.50	1374.34	15126.61	51.31%
标准差		0.71	48.57	312.84	8.54	1283.42	14048.82	50.98%
下四分位数		2.00	58.19	469.06	4.00	163.81	1084.29	5.74%
中位数		2.00	79.89	528.00	8.00	1140.19	14559.83	38.17%
上四分位数		2.00	122.27	797.23	20.00	2795.25	28288.32	103.80%
最大值		4.00	197.42	1370.45	24.00	3286.82	37267.47	135.33%
最小值		2.00	55.32	448.13	4.00	77.55	551.85	2.28%

4.3.6 VB_6

4.3.6.1 VB_6 血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液VB_6浓度检测。个体试验参与者的血液中VB_6浓度数据详见下表：

表 30 试验参与者血液中 VB_6 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_6 浓度（ng/mL）					
A101	D1	19.49	42.74	38.73	44.52	38.04	43.12
A102	D1	20.28	43.57	45.00	52.95	43.46	51.69
A104	D1	17.75	44.99	48.55	44.70	44.52	62.24
A105	D1	10.16	26.45	35.28	20.86	24.32	33.33

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_6 浓度（ng/mL）					
A201	D1	20.94	55.75	59.53	68.95	61.40	115.91
A202	D1	33.04	58.77	52.75	48.24	55.25	72.76
A203	D1	7.18	27.20	31.57	32.31	30.35	51.07
A204	D1	15.96	43.29	46.47	35.60	38.34	66.16
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		18.10	42.84	44.74	43.52	41.96	62.03
标准差		7.79	11.58	9.25	14.45	12.18	25.20
下四分位数		11.61	31.08	36.14	33.14	32.27	45.10
中位数		18.62	43.43	45.73	44.61	40.90	56.96
上四分位数		20.77	53.06	51.70	51.78	52.57	71.11
最大值		33.04	58.77	59.53	68.95	61.40	115.91
最小值		7.18	26.45	31.57	20.86	24.32	33.33
A101	D14	/	112.86	88.99	98.94	96.73	91.97
A102	D14	/	80.70	140.61	126.79	156.65	112.98
A104	D14	/	130.73	153.44	162.84	117.86	161.58
A105	D14	/	88.59	60.68	51.63	59.36	54.97
A201	D14	/	129.53	149.69	125.81	157.77	108.18
A202	D14	/	102.28	115.55	104.65	117.10	136.25
A203	D14	/	61.13	51.17	65.10	60.97	37.23
A204	D14	/	111.17	107.50	101.48	96.00	96.93
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	102.12	108.45	104.66	107.80	100.01
标准差		/	24.17	39.19	35.34	37.56	40.33
下四分位数		/	82.67	67.76	73.56	69.72	64.22
中位数		/	106.73	111.52	103.07	106.92	102.56
上四分位数		/	125.36	147.42	126.55	146.95	130.43

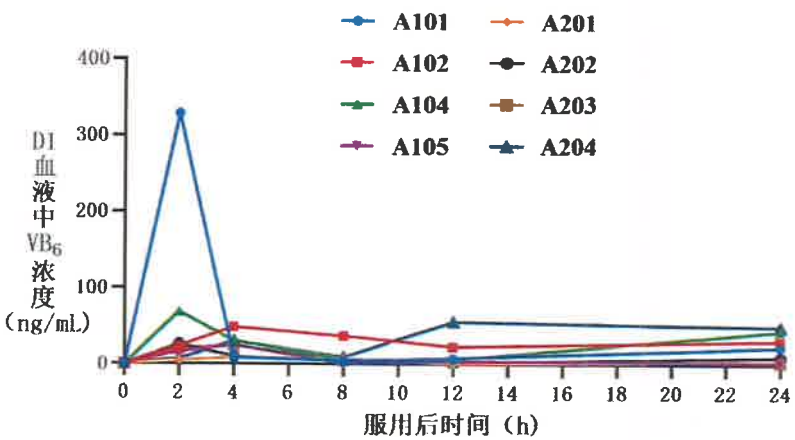
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_6 浓度（ng/mL）					
最大值		/	130.73	153.44	162.84	157.77	161.58
最小值		/	61.13	51.17	51.63	59.36	37.23

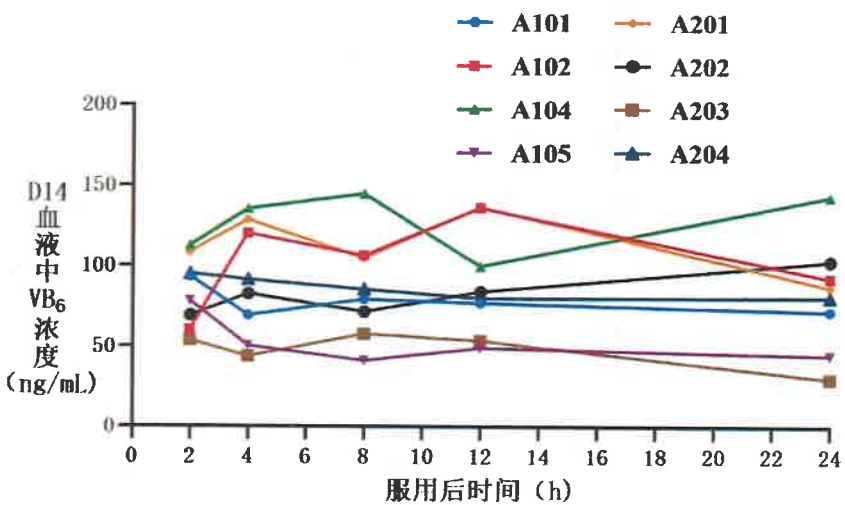
表 31 试验参与者血液中 VB_6 浓度-基线校正后

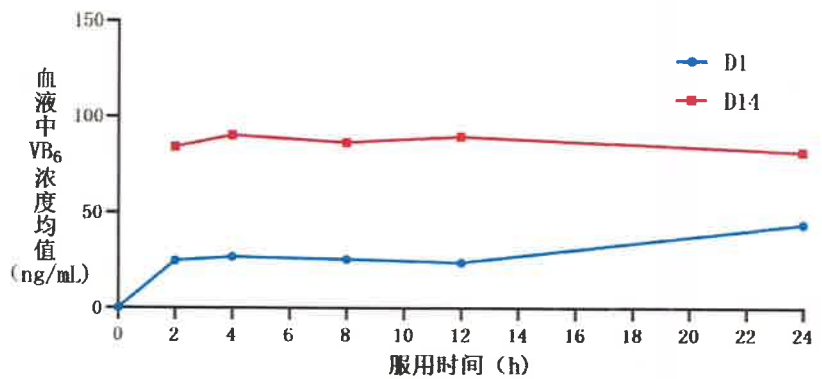
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_6 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	23.25	19.25	25.03	18.55	23.63
A102	D1	0.00	23.29	24.72	32.67	23.18	31.41
A104	D1	0.00	27.24	30.80	26.95	26.78	44.49
A105	D1	0.00	16.29	25.13	10.71	14.16	23.17
A201	D1	0.00	34.82	38.59	48.02	40.47	94.97
A202	D1	0.00	25.73	19.71	15.20	22.20	39.72
A203	D1	0.00	20.01	24.39	25.13	23.17	43.88
A204	D1	0.00	27.33	30.51	19.64	22.38	50.20
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	24.74	26.64	25.42	23.86	43.93
标准差		0.00	5.52	6.43	11.47	7.68	22.87
下四分位数		0.00	20.82	20.88	16.31	19.47	25.57
中位数		0.00	24.51	24.92	25.08	22.77	41.80
上四分位数		0.00	27.30	30.73	31.24	25.88	48.77
最大值		0.00	34.82	38.59	48.02	40.47	94.97
最小值		0.00	16.29	19.25	10.71	14.16	23.17
A101	D14	/	93.37	69.51	79.45	77.24	72.48
A102	D14	/	60.42	120.32	106.51	136.37	92.70

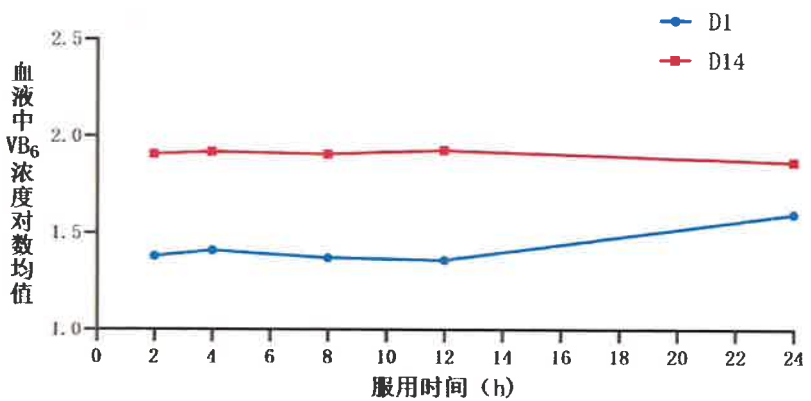
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_6 浓度（ng/mL）					
A104	D14	/	112.98	135.69	145.09	100.12	143.84
A105	D14	/	78.43	50.52	41.48	49.20	44.82
A201	D14	/	108.59	128.76	104.87	136.84	87.25
A202	D14	/	69.24	82.51	71.61	84.06	103.21
A203	D14	/	53.94	43.99	57.92	53.78	30.04
A204	D14	/	95.21	91.54	85.52	80.04	80.97
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	84.02	90.35	86.56	89.71	81.91
标准差		/	21.93	35.18	32.27	33.21	35.03
下四分位数		/	62.62	55.27	61.34	59.65	51.73
中位数		/	85.90	87.02	82.49	82.05	84.11
上四分位数		/	105.25	126.65	106.10	127.30	100.58
最大值		/	112.98	135.69	145.09	136.84	143.84
最小值		/	53.94	43.99	41.48	49.20	30.04

图 11 试验参与者血液中 VB_6 折线图-基线校正后









4.3.6.2 VB_6 乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁VB_6浓度检测。个体试验参与者的乳汁中VB_6浓度数据详见下表：

表 32 试验参与者乳汁中 VB_6 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_6 浓度（ng/mL）					
A101	D1	20.14	9.15	9.07	8.36	20.30	11.86
A102	D1	49.81	40.94	58.55	49.06	58.01	56.09
A104	D1	24.50	12.16	10.56	14.37	11.34	6.71
A105	D1	4.17	6.38	7.53	9.99	8.90	7.57
A201	D1	30.67	23.02	32.24	34.46	21.97	33.80
A202	D1	1.68	2.31	2.55	5.02	8.63	NA
A203	D1	19.95	23.98	34.36	22.50	21.57	18.20
A204	D1	24.75	21.60	27.58	21.95	17.76	8.88
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		21.96	17.44	22.81	20.71	21.06	20.45
标准差		15.12	12.48	18.92	14.89	15.92	18.33
下四分位数		8.12	7.07	7.92	8.77	9.51	7.57
中位数		22.32	16.88	19.07	18.16	19.03	11.86
上四分位数		29.19	23.74	33.83	31.47	21.87	33.80
最大值		49.81	40.94	58.55	49.06	58.01	56.09
最小值		1.68	2.31	2.55	5.02	8.63	6.71
A101	D14	/	6.51	15.90	15.12	19.48	17.11
A102	D14	/	109.57	104.72	155.14	109.65	118.66
A104	D14	/	25.23	22.40	43.05	55.35	13.99
A105	D14	/	23.73	30.80	36.95	13.38	30.59
A201	D14	/	0.60	3.13	6.81	14.87	20.09

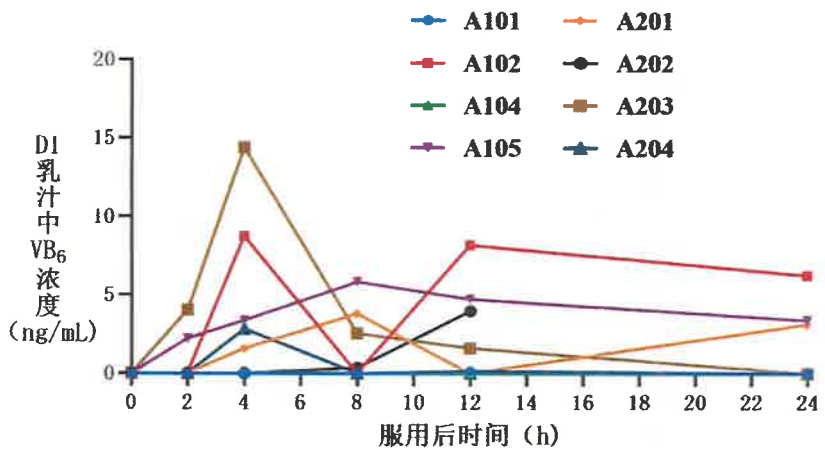
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_6 浓度（ng/mL）					
A202	D14	/	70.67	48.01	69.53	73.21	73.83
A203	D14	/	89.60	93.99	112.29	92.57	62.51
A204	D14	/	65.54	83.91	50.14	67.50	87.93
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	48.93	50.36	61.13	55.75	53.09
标准差		/	40.38	38.86	50.18	36.81	38.64
下四分位数		/	10.82	17.53	20.58	16.02	17.86
中位数		/	45.39	39.41	46.59	61.43	46.55
上四分位数		/	84.87	91.47	101.60	87.73	84.40
最大值		/	109.57	104.72	155.14	109.65	118.66
最小值		/	0.60	3.13	6.81	13.38	13.99

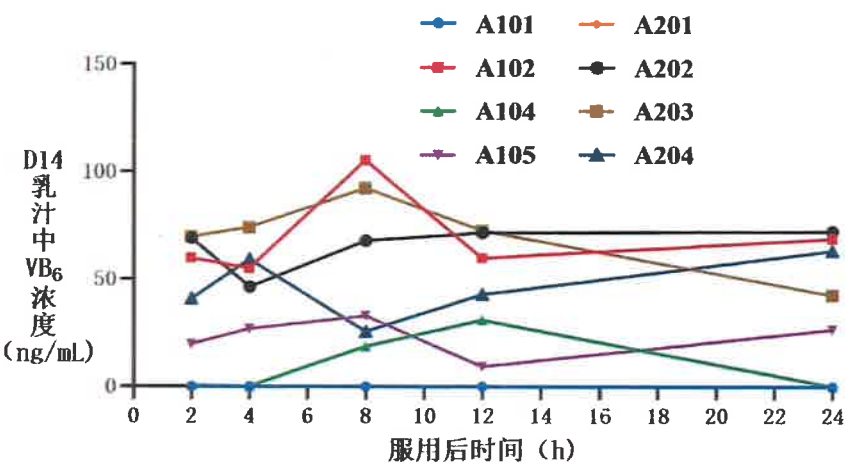
表 33 试验参与者乳汁中 VB_6 浓度-基线校正后

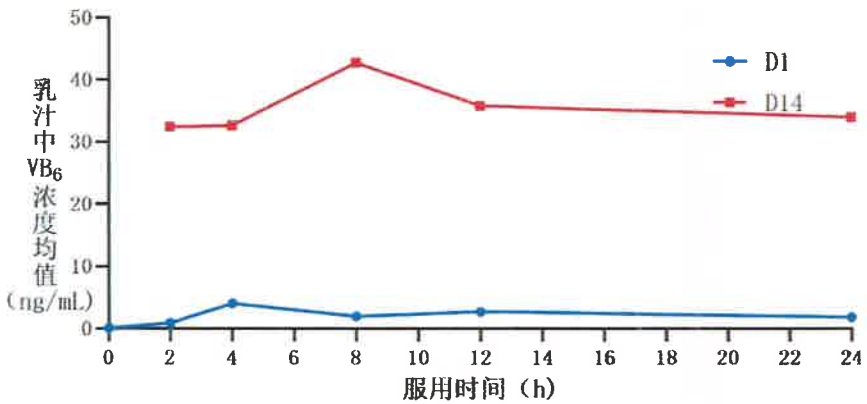
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_6 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.16	0.00
A102	D1	0.00	0.00	8.74	0.00	8.20	6.28
A104	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A105	D1	0.00	2.21	3.36	5.82	4.73	3.40
A201	D1	0.00	0.00	1.58	3.79	0.00	3.14
A202	D1	0.00	0.00	0.00	0.34	3.96	NA
A203	D1	0.00	4.03	14.41	2.55	1.61	0.00
A204	D1	0.00	0.00	2.83	0.00	0.00	0.00
样本量		8	8	8	8	8	7

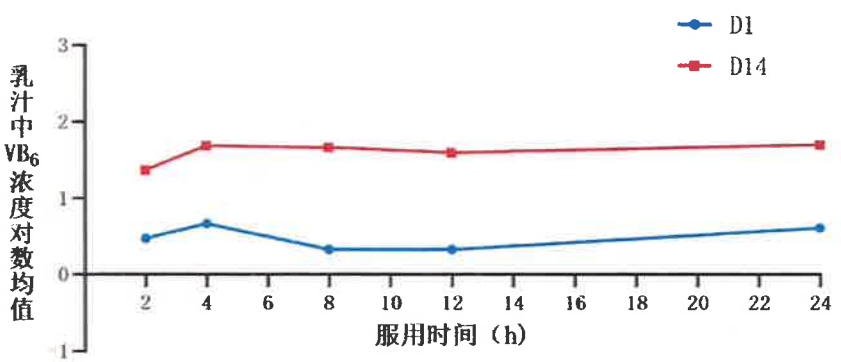
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_6 浓度（ng/mL）					
均值		0.00	0.78	3.87	1.56	2.33	1.83
标准差		0.00	1.52	5.16	2.25	3.03	2.50
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		0.00	0.00	2.20	0.17	0.89	0.00
上四分位数		0.00	1.66	7.40	3.48	4.54	3.40
最大值		0.00	4.03	14.41	5.82	8.20	6.28
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D14	/	59.76	54.91	105.33	59.84	68.85
A104	D14	/	0.73	0.00	18.55	30.85	0.00
A105	D14	/	19.56	26.63	32.78	9.21	26.42
A201	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A202	D14	/	69.00	46.34	67.86	71.54	72.15
A203	D14	/	69.65	74.04	92.33	72.62	42.56
A204	D14	/	40.79	59.16	25.38	42.75	63.17
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	32.44	32.63	42.78	35.85	34.14
标准差		/	31.20	30.08	40.79	30.60	31.89
下四分位数		/	0.18	0.00	4.64	2.30	0.00
中位数		/	30.17	36.48	29.08	36.80	34.49
上四分位数		/	66.69	58.09	86.21	68.61	67.43
最大值		/	69.65	74.04	105.33	72.62	72.15
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

图 12 试验参与者乳汁中 VB_6 折线图-基线校正后


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D1乳汁中VB6浓度(ng/mL)
服用后时间（h）


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D14乳汁中VB6浓度(ng/mL)
服用后时间（h）


D1
D14
乳汁中VB6浓度均值(ng/mL)
服用时间（h）


D1
D14
乳汁中VB6浓度对数均值
服用时间（h）

4.3.6.3 个体试验参与者VB_6暴露参数列表及食用安全性分析

本研究纳入 8 例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续 14 天摄入 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中维生素 B_6（VB_6）的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的 VB6 暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入 14 天后（D14）的母体血浆及乳汁暴露参数（峰浓度 C_{max}、暴露浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-24}、相对婴儿剂量 RID）见表 34。

考虑到 VB_6 为母乳中正常的水溶性 B 族维生素，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁 VB_6 摄入量，并与相应月龄婴儿的 VB_6 适宜摄入量（AI）进行比较，进行营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中 VB_6 的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆 VB_6 峰浓度（C_{max}）均值为 44.51 ± 22.35 ng/mL，暴露浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 685.55 ± 260.71 ng·h/mL；乳汁 VB_6 C_{max} 均值为 5.11 ± 5.13 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 47.44 ± 51.52 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 0.28% ± 0.27%，中位数 0.17%，个体范围 0.00%–0.75%。7 例可评价试验参与者 RID 均远低于 10% 的经验性参考界值。

连续摄入 14 天后（D14），母体血浆 VB_6 C_{max} 均值升至 105.81 ± 31.07 ng/mL，AUC_{0-24} 均值升至 1994.45 ± 669.41 ng·h/mL；乳汁 C_{max} 均值为 49.58 ± 39.96 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 802.42 ± 726.18 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 2.75% ± 2.21%，中位数 2.96%，个体范围 0.00%–5.85%，8 例试验参与者 RID 均低于 10% 的经验性参考界值。D14 较 D1 的 RID 有所升高，但绝对暴露水平仍处于较低范围。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

在相对暴露评价的基础上，进一步根据乳汁 VB_6 平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿 VB_6 每日摄入量，并与相应月龄婴儿的 VB_6 适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁 VB_6 平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（$C_{avg} = AUC_{0\text{-}24} / 24$ h）估算；参考 0~6 月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约 750~800 mL，本研究按 800 mL/d 进行保守估算。计算结果如下：

D1：$C_{avg} = 47.44 / 24 \approx 1.98$ ng/mL（约 0.20 μg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 VB_6 摄入量约 1.60 μg/d；

D14：$C_{avg} = 802.42 / 24 \approx 33.43$ ng/mL（约 3.34 μg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日 VB_6 摄入量约 26.72 μg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》建议 0~6 月龄婴儿 VB_6 的适宜摄入量（AI）为 0.20 mg/d（200 μg/d）。据此：

本研究估算婴儿经乳汁 VB_6 每日摄入量 D1 均值约 1.60 μg/d、D14 均值约 26.72 μg/d，分别约占 0~6 月龄婴儿 VB_6 AI（200 μg/d）的 0.80% 和 13.36%；

按基线校正后乳汁 VB_6 峰浓度进行上限估算，D1 均值 5.11 ng/mL（约 0.51 μg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 4.09 μg/d，约占 VB_6 AI 的 2.05%；D14 均值 49.58 ng/mL（约 4.96 μg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 39.66 μg/d，约占 VB_6 AI 的 19.83%，仍远低于 200 μg/d 的 AI 水平。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021 规定婴儿配方食品中 VB_6 为必需成分，含量（即食状态）为 8.4~41.8 μg/100 kJ（对应 35~175 μg/100 kcal）。结合文献报道母乳热量 60~75 kcal/100 mL、与婴儿配方食品热量水平相近，即即食状态能量为 250~295 kJ/100 mL，按“每 100 mL 含量 = 每 100 kJ 含量 × 每 100 mL 能量 ÷ 100”换算：

下限：8.4 μg/100 kJ × 250 kJ/100 mL ÷ 100 = 21.00 μg/100 mL；

上限：41.8 μg/100 kJ × 295 kJ/100 mL ÷ 100 = 123.31 μg/100 mL。

即婴儿配方食品相应的 VB_6 浓度约为 21.00~123.31 μg/100 mL。

本试验乳汁中 VB_6 浓度（C_{avg}）D1 约为 0.20 μg/100 mL，D14 约为 3.34 μg/100 mL；按峰值浓度估算，D1 约为 0.51 μg/100 mL，D14 约为 4.96 μg/100 mL。上述浓度值均明

显低于婴儿配方食品 VB_6 浓度范围的下限（21.00 μg/100 mL），未显示超出标准背景的暴露风险。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. RID 维度：D1 有效评价的 7 例均低于 10%、D14 有效评价的 8 例均低于 10%（D1 均值 0.28%±0.27%，中位数 0.17%，范围 0.00%–0.75%；D14 均值 2.75%±2.21%，中位数 2.96%，范围 0.00%–5.85%）。10% 界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10% 不等同于存在临床安全性风险。

2. 营养学维度（DRI 2023）：估算婴儿经乳汁 VB_6 每日摄入量，按照每日摄入量即 14 天内最大值估算，D1 峰值上限约 4.09 μg/d（占 AI 的 2.05%），D14 峰值上限约 39.66 μg/d（占 AI 的 19.83%），均远低于 0~6 月龄婴儿 VB_6 适宜摄入量（200 μg/d），处于低暴露水平。

3. 标准对照维度（GB 10765-2021）：乳汁 VB_6 峰浓度（D14 约 4.96 μg/100 mL）明显低于婴儿配方食品 VB_6 浓度下限参照（约 21.00 μg/100 mL），且该标准未对 VB_6 设定独立安全限值。

综上，VB_6 可进入母乳并在乳汁中富集；根据“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》”这三个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB_6 具有良好的食用安全性。

表 34 试验参与者 VB_6 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	8	25.03	494.53	12	0.16	0.32	0.01%
A102	D1	8	32.67	625.28	4	8.74	129.48	0.49%
A104	D1	24	44.49	735.83	0	0.00	0.00	0.00%
A105	D1	4	25.13	403.12	8	5.82	96.00	0.37%
A201	D1	24	94.97	1271.04	8	3.79	38.71	0.16%
A202	D1	24	39.72	587.32	/	/	/	/
A203	D1	24	43.88	662.31	4	14.41	64.71	0.75%
A204	D1	24	50.20	705.00	4	2.83	2.83	0.17%
样本量		8	8	8	7	7	7	7
均值		17.50	44.51	685.55	5.71	5.11	47.44	0.28%
标准差		9.06	22.35	260.71	3.90	5.13	51.52	0.27%
下四分位数		8.00	27.02	517.73	4.00	0.16	0.32	0.01%
中位数		24.00	41.80	643.80	4.00	3.79	38.71	0.17%
上四分位数		24.00	48.77	728.12	8.00	8.74	96.00	0.49%
最大值		24.00	94.97	1271.04	12.00	14.41	129.48	0.75%
最小值		4.00	25.03	403.12	0.00	0.00	0.00	0.00%
A101	D14	2	93.37	1765.86	2	0.00	0.00	0.00%
A102	D14	12	136.37	2554.98	8	105.33	1597.32	5.85%
A104	D14	8	145.09	2877.34	12	30.85	137.36	1.35%
A105	D14	2	78.43	1136.85	8	32.78	482.32	2.08%
A201	D14	12	136.84	2641.12	2	0.00	0.00	0.00%
A202	D14	24	103.21	1964.14	24	72.15	1553.63	4.06%
A203	D14	8	57.92	1082.03	8	92.33	1567.07	4.78%
A204	D14	2	95.21	1933.26	24	63.17	1081.62	3.84%

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		8.75	105.81	1994.45	11.00	49.58	802.42	2.75%
标准差		7.48	31.07	669.41	8.68	39.96	726.18	2.21%
下四分位数		2.00	82.17	1294.10	3.50	7.71	34.34	0.34%
中位数		8.00	99.21	1948.70	8.00	47.98	781.97	2.96%
上四分位数		12.00	136.72	2619.59	21.00	87.29	1563.71	4.60%
最大值		24.00	145.09	2877.34	24.00	105.33	1597.32	5.85%
最小值		2.00	57.92	1082.03	2.00	0.00	0.00	0.00%

4.3.7 VB_{12}

4.3.7.1 VB_{12} 血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液VB_{12}浓度检测。个体试验参与者的血液中VB_{12}浓度数据详见下表：

表 35 试验参与者血液中 VB_{12} 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.05	0.07	0.10	0.07	0.09	0.06
A102	D1	0.00	0.00	0.00	0.07	0.08	0.11
A104	D1	0.00	0.04	0.14	0.19	0.16	0.24
A105	D1	0.02	0.05	0.04	0.07	0.06	0.07

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
A201	D1	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.06
A202	D1	0.04	0.05	0.07	0.07	0.06	0.08
A203	D1	0.19	0.01	0.09	0.10	0.09	0.11
A204	D1	0.01	0.02	0.03	0.04	0.03	0.08
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.04	0.03	0.06	0.08	0.07	0.10
标准差		0.06	0.02	0.04	0.05	0.04	0.06
下四分位数		0.00	0.01	0.03	0.05	0.04	0.07
中位数		0.02	0.04	0.05	0.07	0.07	0.08
上四分位数		0.05	0.05	0.09	0.09	0.09	0.11
最大值		0.19	0.07	0.14	0.19	0.16	0.24
最小值		0.00	0.00	0.00	0.04	0.03	0.06
A101	D14	/	0.51	0.36	0.32	0.27	0.24
A102	D14	/	0.69	0.50	0.42	0.33	0.35
A104	D14	/	0.67	0.74	0.67	0.58	0.66
A105	D14	/	0.25	0.23	0.29	0.25	0.21
A201	D14	/	0.35	0.31	0.30	0.31	0.36
A202	D14	/	0.22	0.20	0.19	0.20	0.19
A203	D14	/	0.11	0.15	0.15	0.14	0.13
A204	D14	/	0.16	0.13	0.14	0.15	0.15
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	0.37	0.33	0.31	0.28	0.29
标准差		/	0.23	0.21	0.17	0.14	0.17
下四分位数		/	0.18	0.16	0.16	0.16	0.16
中位数		/	0.30	0.27	0.30	0.26	0.23
上四分位数		/	0.63	0.47	0.40	0.32	0.35

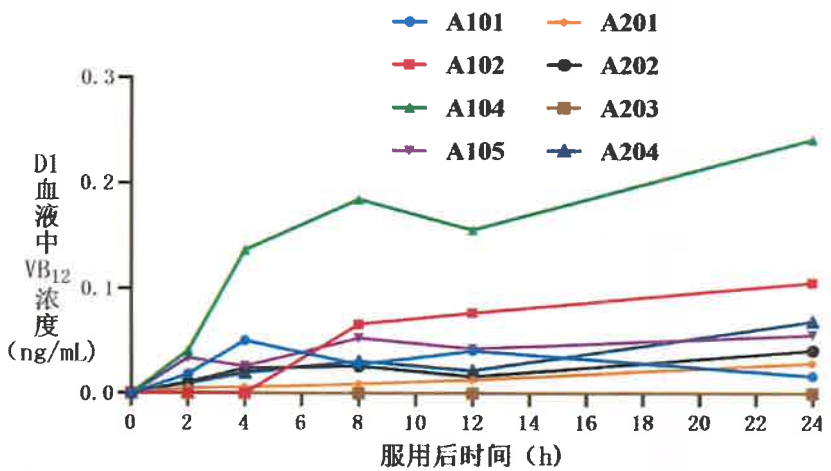
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
最大值		/	0.69	0.74	0.67	0.58	0.66
最小值		/	0.11	0.13	0.14	0.14	0.13

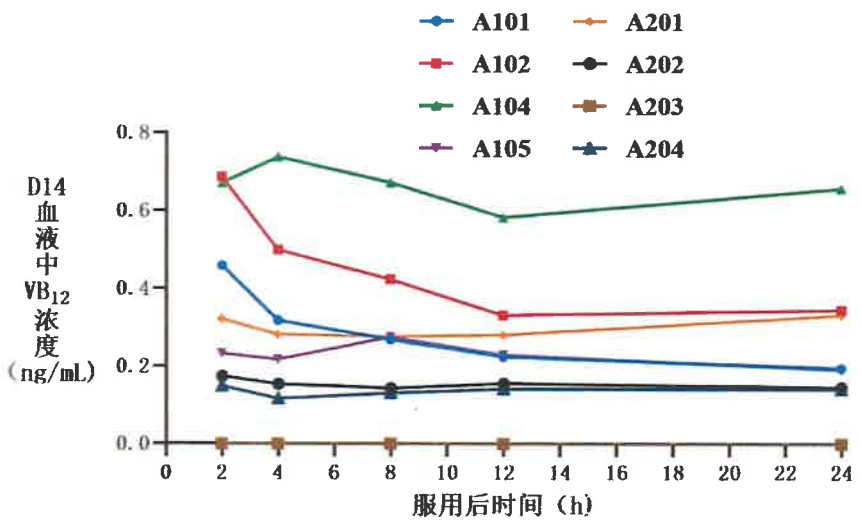
表 36 试验参与者血液中 VB_{12} 浓度-基线校正后

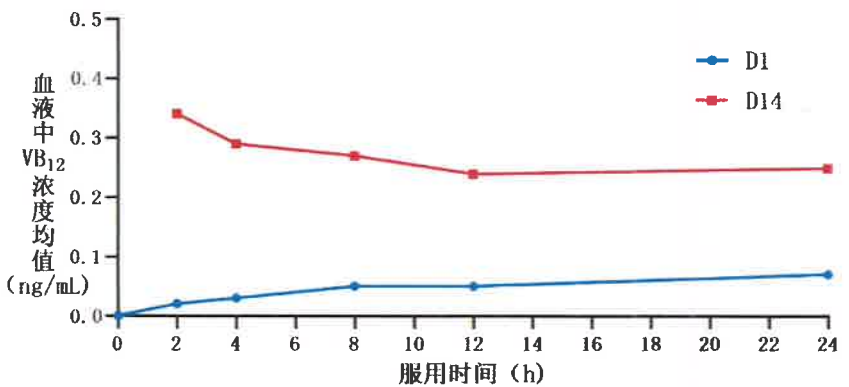
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.02	0.05	0.03	0.04	0.02
A102	D1	0.00	0.00	0.00	0.07	0.08	0.11
A104	D1	0.00	0.04	0.14	0.19	0.16	0.24
A105	D1	0.00	0.03	0.03	0.05	0.04	0.06
A201	D1	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03
A202	D1	0.00	0.01	0.02	0.03	0.02	0.04
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A204	D1	0.00	0.01	0.02	0.03	0.02	0.07
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	0.02	0.03	0.05	0.05	0.07
标准差		0.00	0.02	0.05	0.06	0.05	0.08
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02
中位数		0.00	0.01	0.02	0.03	0.03	0.05
上四分位数		0.00	0.03	0.04	0.06	0.07	0.10
最大值		0.00	0.04	0.14	0.19	0.16	0.24
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	0.46	0.32	0.27	0.23	0.20
A102	D14	/	0.69	0.50	0.42	0.33	0.35

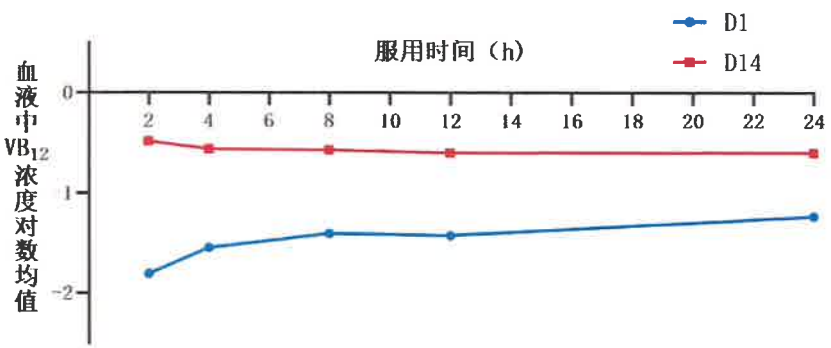
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
A104	D14	/	0.67	0.74	0.67	0.58	0.66
A105	D14	/	0.23	0.22	0.28	0.23	0.19
A201	D14	/	0.32	0.28	0.28	0.28	0.33
A202	D14	/	0.17	0.15	0.14	0.16	0.15
A203	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A204	D14	/	0.15	0.12	0.13	0.14	0.14
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	0.34	0.29	0.27	0.24	0.25
标准差		/	0.25	0.23	0.20	0.17	0.20
下四分位数		/	0.16	0.13	0.13	0.15	0.14
中位数		/	0.28	0.25	0.27	0.23	0.19
上四分位数		/	0.62	0.45	0.39	0.32	0.34
最大值		/	0.69	0.74	0.67	0.58	0.66
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

图 13 试验参与者血液中 VB_{12} 折线图-基线校正后









4.3.7.2 VB_{12} 乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁VB_{12}浓度检测。个体试验参与者的乳汁中VB_{12}浓度数据详见下表：

表 37 试验参与者乳汁中 VB_{12} 浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.00	0.02	0.14	0.21
A102	D1	0.05	0.07	0.07	0.11	0.15	0.27
A104	D1	0.05	0.07	0.00	0.15	0.24	0.46
A105	D1	0.13	0.12	0.11	0.19	0.11	0.30
A201	D1	0.05	0.02	0.03	0.07	0.12	0.25
A202	D1	0.27	0.31	0.43	0.77	0.44	NA
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.03	1.05	0.73
A204	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.22
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		0.07	0.07	0.08	0.17	0.29	0.35
标准差		0.09	0.11	0.15	0.25	0.33	0.19
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.02	0.11	0.22
中位数		0.05	0.05	0.02	0.09	0.14	0.27
上四分位数		0.11	0.11	0.10	0.18	0.39	0.46
最大值		0.27	0.31	0.43	0.77	1.05	0.73
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.21
A101	D14	/	1.66	1.42	1.76	2.22	1.81
A102	D14	/	1.39	1.15	1.19	1.41	1.39
A104	D14	/	3.78	4.46	3.99	3.59	3.39
A105	D14	/	6.75	5.42	8.43	3.71	5.50
A201	D14	/	2.17	2.26	1.79	2.22	2.23

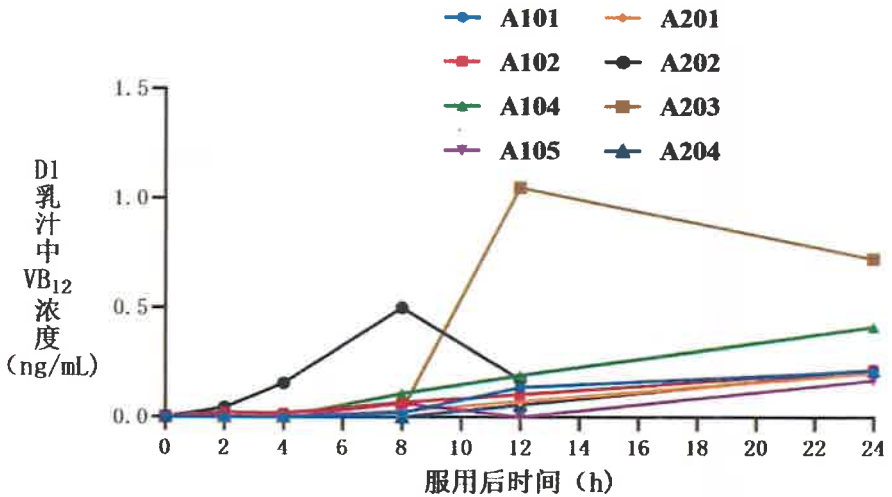
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
A202	D14	/	1.67	1.54	1.05	1.02	1.36
A203	D14	/	0.22	0.24	0.31	0.36	0.35
A204	D14	/	0.20	0.23	0.27	0.26	0.55
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	2.23	2.09	2.35	1.85	2.07
标准差		/	2.15	1.90	2.72	1.33	1.68
下四分位数		/	0.52	0.46	0.49	0.52	0.76
中位数		/	1.66	1.48	1.48	1.81	1.60
上四分位数		/	3.37	3.91	3.44	3.25	3.10
最大值		/	6.75	5.42	8.43	3.71	5.50
最小值		/	0.20	0.23	0.27	0.26	0.35

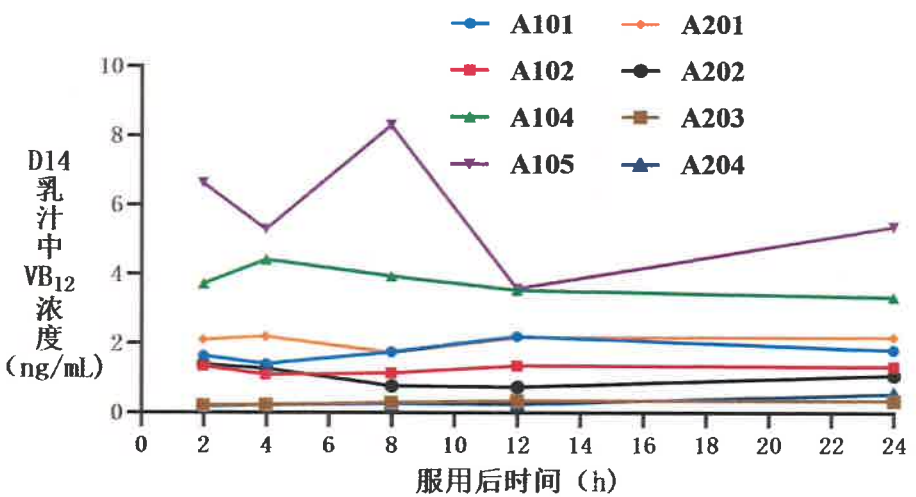
表 38 试验参与者乳汁中 VB_{12} 浓度-基线校正后

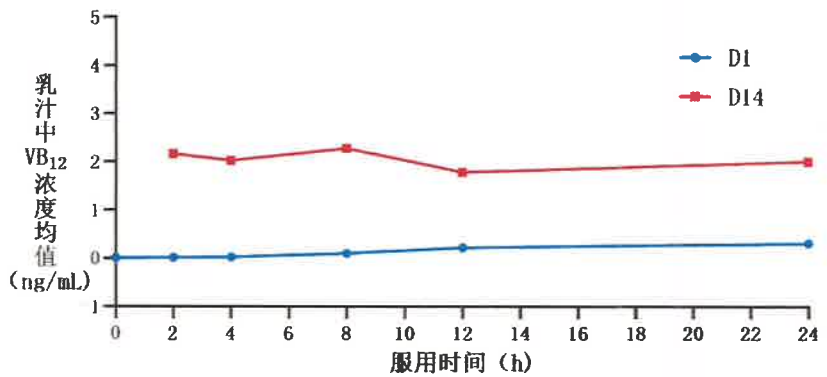
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.00	0.02	0.14	0.21
A102	D1	0.00	0.02	0.02	0.07	0.10	0.22
A104	D1	0.00	0.02	0.00	0.11	0.19	0.41
A105	D1	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.17
A201	D1	0.00	0.00	0.00	0.02	0.07	0.20
A202	D1	0.00	0.04	0.15	0.50	0.17	NA
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.03	1.05	0.73
A204	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.22
样本量		8	8	8	8	8	7

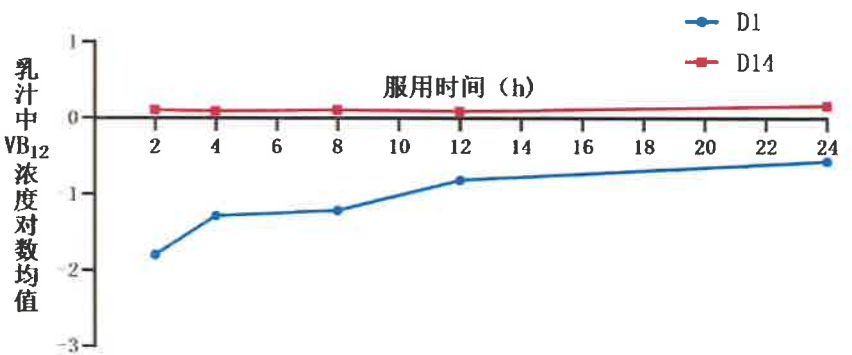
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中 VB_{12} 浓度（ng/mL）					
均值		0.00	0.01	0.02	0.10	0.22	0.31
标准差		0.00	0.02	0.05	0.16	0.34	0.20
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.20
中位数		0.00	0.00	0.00	0.05	0.12	0.22
上四分位数		0.00	0.02	0.01	0.10	0.19	0.41
最大值		0.00	0.04	0.15	0.50	1.05	0.73
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17
A101	D14	/	1.66	1.42	1.76	2.22	1.81
A102	D14	/	1.35	1.10	1.14	1.36	1.34
A104	D14	/	3.73	4.42	3.94	3.54	3.34
A105	D14	/	6.63	5.29	8.31	3.58	5.37
A201	D14	/	2.12	2.21	1.74	2.17	2.18
A202	D14	/	1.40	1.27	0.78	0.75	1.09
A203	D14	/	0.22	0.24	0.31	0.36	0.35
A204	D14	/	0.20	0.23	0.27	0.26	0.55
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	2.16	2.02	2.28	1.78	2.01
标准差		/	2.12	1.88	2.70	1.33	1.66
下四分位数		/	0.50	0.45	0.42	0.45	0.69
中位数		/	1.53	1.34	1.44	1.76	1.58
上四分位数		/	3.33	3.87	3.40	3.21	3.05
最大值		/	6.63	5.29	8.31	3.58	5.37
最小值		/	0.20	0.23	0.27	0.26	0.35

图 14 试验参与者乳汁中 VB_{12} 折线图-基线校正后


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D1乳汁中VB12浓度（ng/mL）
1.5
1.0
0.5
0.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用后时间（h）


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D14乳汁中VB12浓度（ng/mL）
10
8
6
4
2
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用后时间（h）


D1
D14
乳汁中VB12浓度均值（ng/mL）
5
4
3
2
1
0
-1
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
服用时间（h）


D1
D14
服用时间（h）
乳汁中VB12浓度对数均值
1
0
-1
-2
-3
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24

4.3.7.3 VB_{12} 个体试验参与者暴露参数列表及食用安全性分析

本研究纳入8例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续14天摄入CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中维生素B_{12}（VB_{12}）的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的VB_{12}暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入14天后（D14）的暴露参数汇总见表39。

考虑到VB_{12}为母乳中正常的水溶性B族维生素，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁VB_{12}摄入量，并与相应月龄婴儿的VB_{12}适宜摄入量（AI）进行比较，进行营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中VB_{12}的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆 VB_{12} 峰浓度（C_{max}）均值为 0.08 ± 0.07 ng/mL，暴露浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 1.12 ± 1.22 ng·h/mL；乳汁 VB_{12} C_{max} 均值为 0.37 ± 0.30 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 3.76 ± 3.80 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 0.35% ± 0.28%，中位数 0.23%，个体范围 0.16%–0.99%，8 例试验参与者 RID 均远低于 10% 的经验性参考界值。

连续摄入14天后（D14），母体血浆VB_{12} C_{max}均值升至0.35 ± 0.26 ng/mL，AUC_{0-24}均值升至6.09 ± 4.48 ng·h/mL；乳汁C_{max}均值为2.60 ± 2.63 ng/mL，AUC_{0-24}均值为45.78 ± 40.19 ng·h/mL。相对婴儿剂量RID均值为2.56% ± 3.00%，中位数1.60%，个体范围0.34%–9.60%，8例试验参与者RID均低于10%的经验性参考界值。D14较D1的RID有所升高，但绝对暴露水平仍处于较低范围。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

进一步根据乳汁VB_{12}平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿VB_{12}每日摄入量，并与相应月龄婴儿的VB_{12}适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁VB_{12}平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（C_{avg} = $AUC_{0\text{-}24}$ / 24 h）估算；参考0~6月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约750~800 mL，本研究按800 mL/d进行保守估算。计算结果如下：

D1：C_{avg} = 3.76 / 24 ≈ 0.16 ng/mL（约0.02 μg/100 mL），按800 mL/d估算婴儿每日VB_{12}摄入量约0.16 μg/d；

D14：C_{avg} = 45.78 / 24 ≈ 1.91 ng/mL（约0.19 μg/100 mL），按800 mL/d估算婴儿每日VB_{12}摄入量约1.53 μg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023版）》建议0~6月龄婴儿VB_{12}的适宜摄入量（AI）为0.30 μg/d。据此：

本研究估算婴儿经乳汁VB_{12}每日摄入量D1均值约0.16 μg/d、D14均值约1.53 μg/d，分别约占0~6月龄婴儿VB_{12} AI（0.30 μg/d）的53.33%和510.00%；

按基线校正后乳汁VB_{12}峰浓度进行上限估算，D1均值0.37 ng/mL，约0.037 μg/100 mL，按照800 mL/d计算，约为0.30 μg/d，约占VB_{12} AI的98.70%；D14均值2.60 ng/mL，约0.260 μg/100 mL，按照800 mL/d计算，约为2.08 μg/d，约占VB_{12} AI的693.30%，显著高于0.30 μg/d的AI水平。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021规定婴儿配方食品中VB_{12}为必需成分，含量（即食状态）为0.024~0.359 μg/100 kJ。结合文献报道母乳热量60~75 kcal/100 mL、与婴儿配方食品热量水平相近，即即食状态能量为250~295 kJ/100 mL，按“每100 mL含量 = 每100 kJ含量 × 每100 mL能量 ÷ 100”换算：

下限：0.024 μg/100 kJ × 250 kJ/100 mL ÷ 100 = 0.06 μg/100 mL；

上限：0.359 μg/100 kJ × 295 kJ/100 mL ÷ 100 = 1.06 μg/100 mL。

即婴儿配方食品相应的VB_{12}浓度约为0.06~1.06 μg/100 mL。

本试验乳汁中VB_{12}浓度（C_{avg}）D1约为0.016 μg/100 mL，D14约为0.19 μg/100 mL；按峰值浓度估算，D1约为0.037 μg/100 mL，D14约为0.26 μg/100 mL。上述浓度值均处

于婴儿配方食品VB_{12}浓度范围（0.06~1.06 μg/100 mL）之内或低于下限，未显示超出标准背景的暴露风险。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. RID 维度：D1和D14全部8例试验参与者RID均低于10%经验性界值（D1均值0.35%±0.28%，中位数0.23%，范围0.16%–0.99%；D14均值2.56%±3.00%，中位数1.60%，范围0.34%–9.60%）。10%界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10%不等同于存在临床安全性风险。

2. 营养学维度（DRI 2023）：估算婴儿经乳汁VB_{12}每日摄入量，D1约0.13 μg/d（占AI的42.00%），D14约1.53 μg/d（占AI的508.80%），D14估算摄入量显著高于0~6月龄婴儿VB_{12}适宜摄入量（0.30 μg/d），营养学维度提示需要关注。

3. 标准对照维度（GB 10765-2021）：乳汁VB_{12}峰浓度（D14约0.26 μg/100 mL）处于婴儿配方食品VB_{12}浓度范围（0.06~1.06 μg/100 mL）之内，未超出标准上限。

此外，参考VB_{12}片药品说明书，其药代动力学特征为口服8-12小时血药浓度达峰值，肝脏为主要贮存部位，除机体需求量外，几乎皆以原形经肾脏随尿液排泄。其吸收程度与剂量相关，服用 1 mg 剂量时约吸收1%，即口服1mgVB_{12}片后吸收约10-12 μg。即无论是否有服用VB_{12}补充剂，每天摄入大约10 μg时达到最大的吸收值。VB_{12}可分泌进入人乳，在1-2mg VB_{12}治疗剂量下，预期不会对哺乳中的新生儿/婴儿产生影响。

综上，VB_{12}可进入母乳在乳汁中富集，全部试验参与者的相对婴儿剂量（RID）均低于10%，母乳暴露较低；依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿经乳汁摄入 VB_{12} 的理论最大摄入量显著高于 0~6 月龄婴儿VB_{12} 适宜摄入量（0.30 μg/d）；参照GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁 VB_{12} 浓度处于婴儿配方食品VB_{12} 浓度范围之内，未超出标准上限。考虑 VB_{12}为体内必需的水溶性维生素，过量摄入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，结合相对婴儿剂量（RID）和GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，提示服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB_{12}具有食用安全性。

表 39 试验参与者 VB_{12} 暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	4	0.05	0.73	24	0.21	2.46	0.17%
A102	D1	24	0.11	1.52	24	0.22	2.49	0.22%
A104	D1	24	0.24	3.93	24	0.41	4.50	0.33%
A105	D1	24	0.06	1.04	24	0.17	1.27	0.20%
A201	D1	24	0.03	0.34	24	0.20	1.89	0.16%
A202	D1	24	0.04	0.57	8	0.50	2.89	0.51%
A203	D1	0	0.00	0.00	12	1.05	12.86	0.99%
A204	D1	24	0.07	0.79	24	0.22	1.74	0.24%
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		18.50	0.08	1.12	20.50	0.37	3.76	0.35%
标准差		10.24	0.07	1.22	6.57	0.30	3.80	0.28%
下四分位数		9.00	0.03	0.40	15.00	0.20	1.78	0.18%
中位数		24.00	0.06	0.76	24.00	0.22	2.48	0.23%
上四分位数		24.00	0.10	1.40	24.00	0.48	4.10	0.47%
最大值		24.00	0.24	3.93	24.00	1.05	12.86	0.99%
最小值		0.00	0.00	0.00	8.00	0.17	1.27	0.16%
A101	D14	2	0.46	5.92	12	2.22	43.22	1.84%
A102	D14	2	0.69	9.28	12	1.36	29.49	1.38%
A104	D14	4	0.74	14.85	4	4.42	84.90	3.52%
A105	D14	8	0.28	5.21	8	8.31	123.25	9.60%
A201	D14	24	0.33	6.83	4	2.21	48.26	1.75%
A202	D14	2	0.17	3.50	2	1.40	22.20	1.44%
A203	D14	2	0.00	0.00	12	0.36	7.36	0.34%
A204	D14	2	0.15	3.16	24	0.55	7.53	0.61%

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		5.75	0.35	6.09	9.75	2.60	45.78	2.56%
标准差		7.67	0.26	4.48	7.05	2.63	40.19	3.00%
下四分位数		2.00	0.16	3.25	4.00	0.75	11.20	0.80%
中位数		2.00	0.31	5.57	10.00	1.81	36.36	1.60%
上四分位数		7.00	0.63	8.67	12.00	3.87	75.74	3.10%
最大值		24.00	0.74	14.85	24.00	8.31	123.25	9.60%
最小值		2.00	0.00	0.00	2.00	0.36	7.36	0.34%

4.3.8 锌

4.3.8.1 锌血液浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。所有试验参与者采血点完整。全部血浆样本均完成血液锌浓度检测。个体试验参与者的血液中锌浓度数据详见下表：

表 40 试验参与者血液中锌浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中锌浓度（ng/mL）					
A101	D1	895.84	1224.80	890.56	326.05	692.57	1077.11
A102	D1	729.66	1090.21	778.59	766.50	927.71	1050.59
A104	D1	898.49	967.84	1024.72	836.27	805.80	1197.58
A105	D1	827.98	2984.66	1589.83	756.84	687.42	826.72

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中锌浓度（ng/mL）					
A201	D1	883.67	862.96	866.74	535.89	512.92	805.23
A202	D1	852.45	977.34	772.25	485.56	681.91	795.84
A203	D1	928.33	1102.74	1038.18	796.26	674.48	835.13
A204	D1	922.51	785.37	1207.56	804.57	978.59	1035.10
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		867.37	1249.49	1021.05	663.49	745.17	952.91
标准差		64.96	714.80	272.59	188.42	151.43	154.86
下四分位数		834.10	889.18	800.62	498.15	676.34	810.60
中位数		889.76	1033.77	957.64	761.67	690.00	935.12
上四分位数		916.51	1194.28	1165.22	802.49	897.23	1070.48
最大值		928.33	2984.66	1589.83	836.27	978.59	1197.58
最小值		729.66	785.37	772.25	326.05	512.92	795.84
A101	D14	/	2475.17	1156.14	1047.55	741.01	874.80
A102	D14	/	1098.71	937.45	950.07	1155.07	1259.58
A104	D14	/	1217.16	1132.79	872.98	1042.46	1313.92
A105	D14	/	2026.48	928.36	2957.53	686.31	807.77
A201	D14	/	1239.81	1246.59	615.15	964.88	1127.09
A202	D14	/	922.48	535.73	754.52	866.65	1094.23
A203	D14	/	2317.60	1418.68	1236.46	1169.81	1437.46
A204	D14	/	1058.82	902.28	793.28	843.72	916.44
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	1544.53	1032.25	1153.44	933.74	1103.91
标准差		/	623.09	268.31	753.23	180.66	225.37
下四分位数		/	1068.79	908.80	764.21	766.69	885.21
中位数		/	1228.48	1035.12	911.52	915.77	1110.66
上四分位数		/	2244.82	1223.98	1189.23	1126.92	1300.33

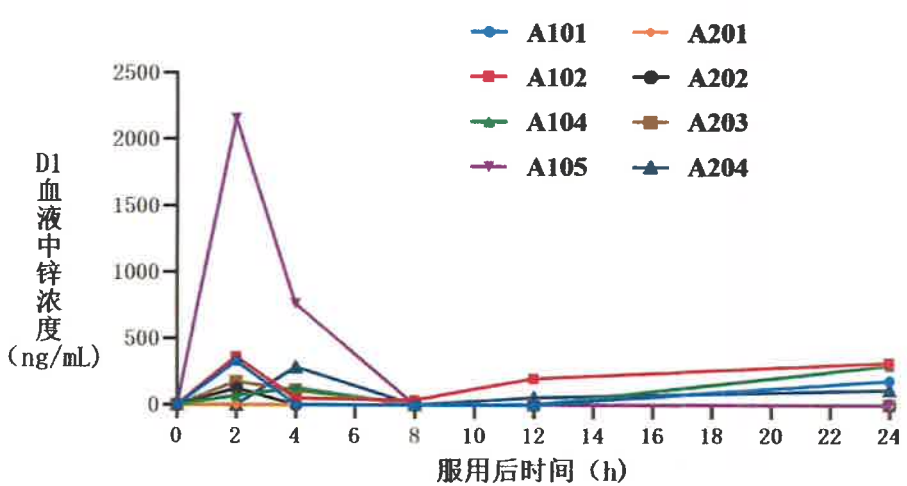
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中锌浓度（ng/mL）					
最大值		/	2475.17	1418.68	2957.53	1169.81	1437.46
最小值		/	922.48	535.73	615.15	686.31	807.77

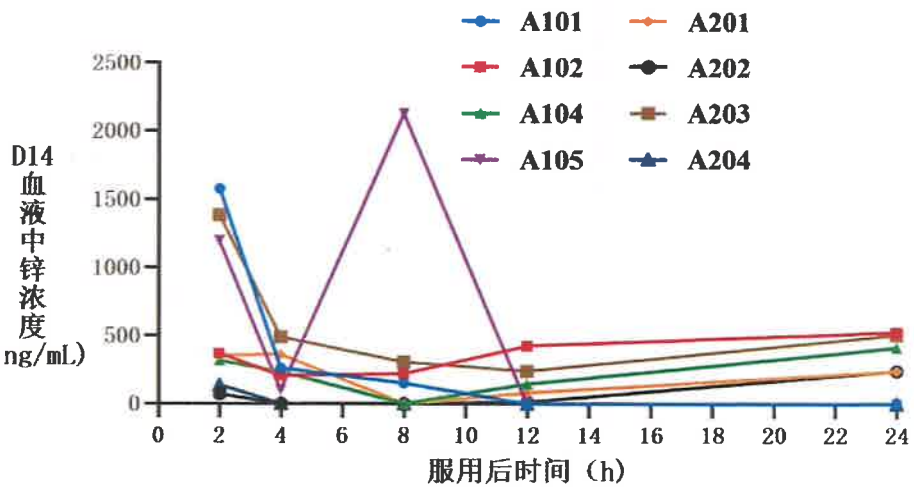
表 41 试验参与者血液中锌浓度-基线校正后

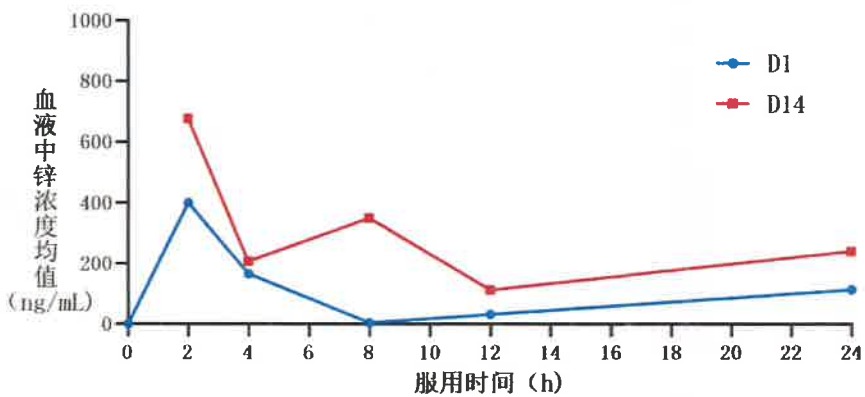
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中锌浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	328.96	0.00	0.00	0.00	181.28
A102	D1	0.00	360.55	48.93	36.84	198.05	320.94
A104	D1	0.00	69.35	126.23	0.00	0.00	299.09
A105	D1	0.00	2156.69	761.85	0.00	0.00	0.00
A201	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A202	D1	0.00	124.89	0.00	0.00	0.00	0.00
A203	D1	0.00	174.41	109.86	0.00	0.00	0.00
A204	D1	0.00	0.00	285.05	0.00	56.08	112.59
样本量		8	8	8	8	8	8
均值		0.00	401.86	166.49	4.61	31.77	114.24
标准差		0.00	721.94	259.21	13.02	70.00	138.15
下四分位数		0.00	17.34	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		0.00	149.65	79.39	0.00	0.00	56.29
上四分位数		0.00	352.65	245.35	0.00	42.06	269.64
最大值		0.00	2156.69	761.85	36.84	198.05	320.94
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	1579.34	260.30	151.71	0.00	0.00
A102	D14	/	369.05	207.79	220.41	425.41	529.92

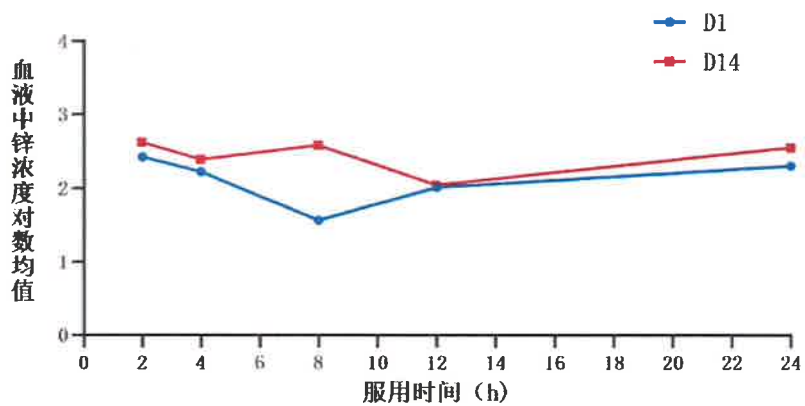
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	血液中锌浓度（ng/mL）					
A104	D14	/	318.67	234.30	0.00	143.97	415.43
A105	D14	/	1198.50	100.39	2129.56	0.00	0.00
A201	D14	/	356.14	362.92	0.00	81.21	243.42
A202	D14	/	70.03	0.00	0.00	14.20	241.78
A203	D14	/	1389.27	490.35	308.13	241.49	509.13
A204	D14	/	136.31	0.00	0.00	0.00	0.00
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	677.16	207.01	351.23	113.28	242.46
标准差		/	607.15	171.23	728.47	153.13	226.79
下四分位数		/	181.90	25.10	0.00	0.00	0.00
中位数		/	362.59	221.05	75.86	47.70	242.60
上四分位数		/	1341.58	337.26	286.20	217.11	485.70
最大值		/	1579.34	490.35	2129.56	425.41	529.92
最小值		/	70.03	0.00	0.00	0.00	0.00

图 15 试验参与者血液中锌折线图-基线校正后









4.3.8.2 锌乳汁浓度分析

试验入组成功共8例试验参与者，其中8例完成试验，0例提前退出。7例试验参与者采乳点完整，1例试验参与者D1-24h乳汁分泌量不足导致样本缺失。全部乳汁样本均完成乳汁锌浓度检测。个体试验参与者的乳汁中锌浓度数据详见下表：

表 42 试验参与者乳汁中锌浓度-基线校正前

		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中锌浓度（ng/mL）					
A101	D1	620.90	388.57	369.20	310.61	449.71	515.81
A102	D1	485.64	709.53	770.02	811.69	723.41	558.84
A104	D1	265.35	488.77	74.54	387.90	259.78	162.29
A105	D1	356.20	287.96	452.28	759.57	480.50	301.36
A201	D1	421.78	351.06	311.09	375.50	340.10	270.56
A202	D1	100.34	113.55	158.42	313.11	449.21	NA
A203	D1	971.46	616.32	510.57	374.64	450.16	800.26
A204	D1	809.52	1053.21	673.40	481.20	931.07	905.94
样本量		8	8	8	8	8	7
均值		503.90	501.12	414.94	476.78	510.49	502.15
标准差		286.45	290.93	238.44	198.26	215.84	278.32
下四分位数		288.06	303.74	196.59	328.49	367.38	270.56
中位数		453.71	438.67	410.74	381.70	449.94	515.81
上四分位数		762.36	686.23	632.69	689.98	662.68	800.26
最大值		971.46	1053.21	770.02	811.69	931.07	905.94
最小值		100.34	113.55	74.54	310.61	259.78	162.29
A101	D14	/	122.69	203.43	156.74	192.87	216.79
A102	D14	/	859.12	906.59	847.04	704.58	674.51
A104	D14	/	158.46	160.91	312.15	377.82	142.76
A105	D14	/	586.60	534.15	473.70	233.41	565.51
A201	D14	/	105.50	121.07	90.54	165.83	153.53

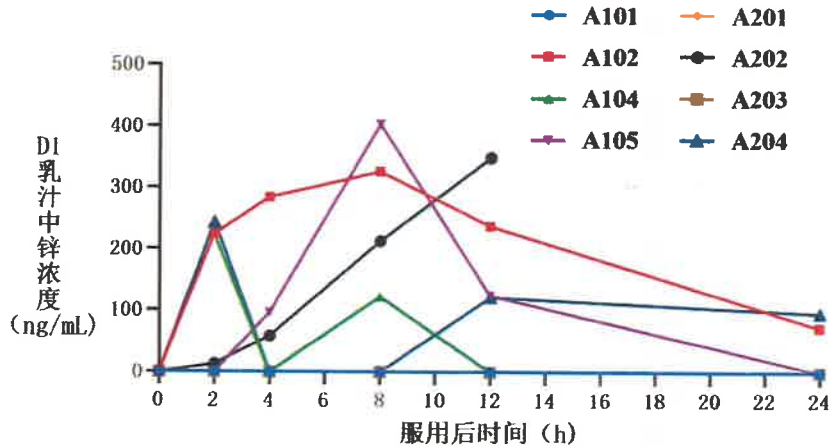
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中锌浓度（ng/mL）					
A202	D14	/	158.07	232.64	268.63	360.46	223.19
A203	D14	/	811.90	523.07	387.66	392.03	609.20
A204	D14	/	760.16	777.23	503.90	800.80	1260.38
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	445.31	432.39	380.05	403.47	480.73
标准差		/	339.97	298.88	236.93	233.28	382.92
下四分位数		/	131.53	171.54	184.71	203.00	169.35
中位数		/	372.53	377.85	349.91	369.14	394.35
上四分位数		/	798.96	716.46	496.35	626.44	658.18
最大值		/	859.12	906.59	847.04	800.80	1260.38
最小值		/	105.50	121.07	90.54	165.83	142.76

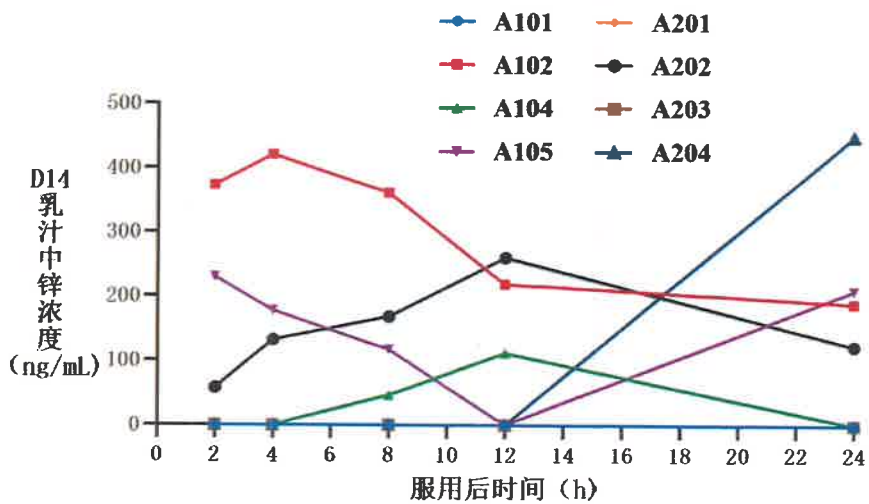
表 43 试验参与者乳汁中锌浓度-基线校正后

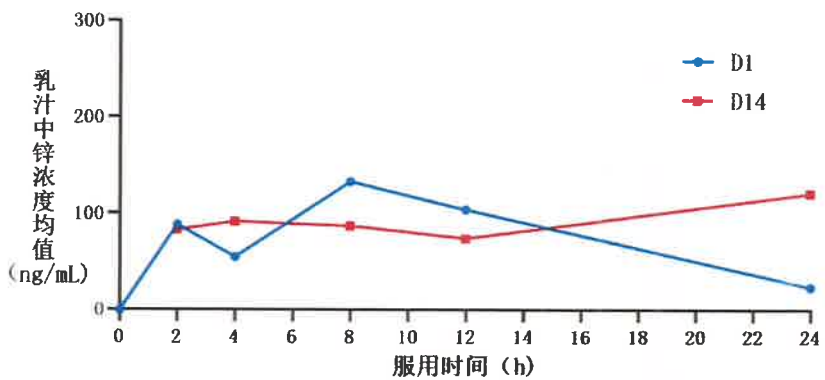
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中锌浓度（ng/mL）					
A101	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D1	0.00	223.89	284.38	326.05	237.77	73.20
A104	D1	0.00	223.43	0.00	122.55	0.00	0.00
A105	D1	0.00	0.00	96.07	403.36	124.30	0.00
A201	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A202	D1	0.00	13.21	58.08	212.77	348.87	NA
A203	D1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A204	D1	0.00	243.69	0.00	0.00	121.56	96.43
样本量		8	8	8	8	8	7

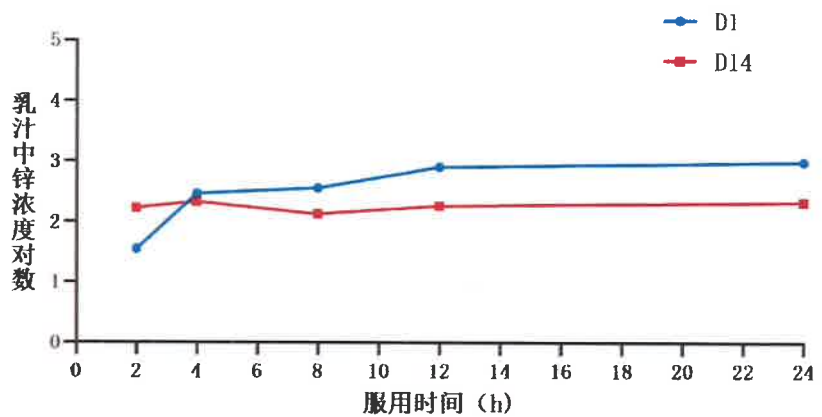
		采样时间（h）					
		0	2	4	8	12	24
试验参与者编号	试验期	乳汁中锌浓度（ng/mL）					
均值		0.00	88.03	54.82	133.09	104.06	24.23
标准差		0.00	118.09	99.60	163.70	131.93	41.92
下四分位数		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		0.00	6.60	0.00	61.28	60.78	0.00
上四分位数		0.00	223.77	86.57	297.73	209.40	73.20
最大值		0.00	243.69	284.38	403.36	348.87	96.43
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A101	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A102	D14	/	373.48	420.95	361.40	218.94	188.87
A104	D14	/	0.00	0.00	46.81	112.47	0.00
A105	D14	/	230.39	177.94	117.49	0.00	209.31
A201	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A202	D14	/	57.73	132.30	168.29	260.12	122.85
A203	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
A204	D14	/	0.00	0.00	0.00	0.00	450.86
样本量		/	8	8	8	8	8
均值		/	82.70	91.40	86.75	73.94	121.49
标准差		/	142.02	150.97	128.02	109.88	160.26
下四分位数		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
中位数		/	0.00	0.00	23.40	0.00	61.42
上四分位数		/	187.23	166.53	155.59	192.32	204.20
最大值		/	373.48	420.95	361.40	260.12	450.86
最小值		/	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

图 16 试验参与者乳汁中锌折线图-基线校正后


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D1乳汁中锌浓度（ng/mL）
服用后时间（h）


A101
A201
A102
A202
A104
A203
A105
A204
D14乳汁中锌浓度（ng/mL）
服用后时间（h）


D1
D14
乳汁中锌浓度均值（ng/mL）
服用时间（h）


D1
D14
乳汁中锌浓度对数
服用时间（h）

4.3.8.3 锌个体试验参与者暴露参数列表及食用安全性分析

本研究纳入8例哺乳期试验参与者，全部完成试验，无提前退出。在连续14天摄入CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS后，基于基线校正后的暴露参数，对母体血浆及乳汁中锌（Zn）的暴露水平进行评价，并据此对经母乳进入婴儿的锌暴露开展多维度安全性评估。首次摄入（D1）与连续摄入14天后（D14）的母体血浆及乳汁暴露参数（峰浓度C_{max}、暴露浓度-时间曲线下面积AUC_{0-24}、相对婴儿剂量RID）汇总见表44。

考虑到锌为母乳中正常的生理性必需微量元素，单一暴露指标难以全面反映安全性，本报告采用三项互补标准进行多维度评估：

（1）相对婴儿剂量（RID）：评价婴儿经乳汁暴露量相对于母体摄入剂量的比例，作为相对暴露的经验性筛查指标；

（2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》：估算婴儿每日经乳汁锌摄入量，并与相应月龄婴儿的锌适宜摄入量（AI）进行比较，进行营养学评价；

（3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》：以婴儿配方食品中锌的组成要求作为婴儿营养暴露的辅助性背景参照。

1）相对婴儿剂量（RID）评估

首次摄入（D1）后，母体血浆锌峰浓度（C_{max}）均值为 466.21 ± 693.59 ng/mL，暴露浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）均值为 2027.61 ± 1922.87 ng·h/mL；乳汁锌 C_{max} 均值为 170.93 ± 170.19 ng/mL，AUC_{0-24} 均值为 1403.88 ± 1822.52 ng·h/mL。相对婴儿剂量 RID 均值为 6.51% ± 6.84%，中位数 6.51%，个体范围 0.00%–17.05%。7 例可评价试验参与者中，5 例（A101、A104、A201、A203、A204）RID 低于 10% 的经验性参考界值，2 例（A102、A105）RID 高于 10%。

连续摄入14天后（D14），母体血浆锌C_{max}均值为848.07 ± 743.33 ng/mL，AUC_{0-24}均值升至5153.92 ± 3473.62 ng·h/mL；乳汁C_{max}均值为184.35 ± 185.93 ng/mL，AUC_{0-24}均值为2037.05± 2355.89 ng·h/mL。相对婴儿剂量RID均值为7.09% ± 7.35%，中位数6.51%，个体范围0.00%–18.32%，8例试验参与者中6例RID低于10%的经验性参考界值。D14较D1的RID略有升高，部分试验参与者超过10%经验性界值，且个体差异较大。

2）《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》营养学评估

在相对暴露评价的基础上，进一步根据乳汁锌平均浓度和婴儿每日母乳摄入量估算婴儿锌每日摄入量，并与相应月龄婴儿的锌适宜摄入量（AI）进行营养学评价。乳汁锌平均浓度按稳态剂量间隔内的平均浓度（C_{avg} = $AUC_{0\text{-}24}$ / 24 h）估算；参考0~6月龄纯母乳喂养婴儿每日母乳摄入量约750~800 mL，本研究按800 mL/d进行保守估算。计算结果如下：

D1：C_{avg} = 1403.88 / 24 ≈ 58.50 ng/mL（约 5.85 μg/100 mL），按 800 mL/d 估算婴儿每日锌摄入量约 0.05 mg/d；

D14：C_{avg} = 2037.05/ 24 ≈ 84.88 ng/mL（约8.49 μg/100 mL），按800 mL/d估算婴儿每日锌摄入量约0.07 mg/d。

《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》建议 0~6 月龄婴儿锌的适宜摄入量（AI）为 1.50 mg/d。据此：

本研究估算婴儿经乳汁锌每日摄入量 D1 均值约 0.05 mg/d、D14 均值约 0.07 mg/d，分别约占 0~6 月龄婴儿锌 AI（1.50 mg/d）的 3.12% 和 4.67%。

按基线校正后乳汁锌峰浓度进行上限估算，D1 均值 170.93 ng/mL（约 17.09 μg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 0.14 mg/d，约占锌 AI 的 9.33%；D14 均值 184.35ng/mL（约 18.44 μg/100 mL），按照 800 mL/d 计算，约为 0.15 mg/d，约占锌 AI 的 10.00%。

需说明的是，母乳中的锌主要以与蛋白质结合的形式存在，其生物利用度较高，且母乳喂养婴儿对锌的吸收率显著高于配方奶喂养婴儿。因此，考虑母乳锌的高生物利用度，实际可满足婴儿的锌营养需求。

3）GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》对照

GB 10765-2021 规定婴儿配方食品中锌为必需成分，含量（即食状态）为 0.50~1.50 mg/100 kcal。结合文献报道母乳热量 60~75 kcal/100 mL，与婴儿配方食品热量水平相近，按“每 100 mL 含量 = 每 100 kcal 含量 × 每 100 mL 能量（kcal）÷ 100”换算：

下限：0.50 mg/100 kcal × 60 kcal/100 mL ÷ 100 = 0.30 mg/100 mL（即 300.00 μg/100 mL）；

上限：1.50 mg/100 kcal × 70 kcal/100 mL ÷ 100 = 1.05 mg/100 mL（即 1050.00 μg/100 mL）。

即婴儿配方食品相应的锌浓度约为 300.00~1050.00 μg/100 mL。

本试验乳汁中锌浓度（C_{avg}）D1 约为 5.85 μg/100 mL，D14 约为 8.49μg/100 mL；按峰值浓度估算，D1 约为 17.09 μg/100 mL，D14 约为 18.44 μg/100 mL。上述浓度值均明显低于婴儿配方食品锌浓度范围的下限（300.00 μg/100 mL），未显示超出标准背景的暴露风险。

综合三项标准对本研究哺乳期试验结果的解读如下：

1. RID 维度：D1 有 6/7 例 RID 低于 10% 经验性界值（均值 6.51%±6.84%，中位数 6.51%，范围 0.00%–17.05%）；D14 有 6/8 例 RID 低于 10% 经验性界值（均值 7.05%±7.35%，中位数 6.51%，范围 0.00%–18.32%）。部分试验参与者在 D1 和 D14 的 RID 超过 10%，提示相对暴露水平在部分个体中达到或超过经验性筛查界值。但 10% 界值为经验性筛查指标而非毒性阈值，RID≥10% 不等同于存在临床安全性风险。

2. 本研究在相对暴露评价基础上，采用稳态 C_{avg} 估算乳汁锌水平，结合 800 mL/d 母乳摄入量，评估 0~6 月龄婴儿经母乳的锌摄入。结果显示 D1、D14 婴儿锌摄入分别为 0.14 mg/d、0.15 mg/d，仅占锌 AI 的 9.33%、10.00%。

3. 标准对照维度（GB 10765-2021）：乳汁锌峰浓度（D14 约 18.44 μg/100 mL）明显低于婴儿配方食品锌浓度范围下限（约 300.00 μg/100 mL），未超出标准背景。

综上，锌可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入锌的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿锌适宜摄入量（1.5 mg/d）；参照GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中锌的浓度也低于婴儿配方食品锌可选添加水平的下限，以上两个维度提示了哺乳期计划断奶妇女服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入锌具有食用安全性。

表 44 试验参与者锌暴露参数及食用安全性分析-基线校正后

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
A101	D1	2	328.96	1745.58	0	0.00	0.00	0.00%
A102	D1	2	360.55	4525.25	8	326.05	4946.51	12.08%
A104	D1	24	299.09	2311.91	2	223.43	691.96	6.51%
A105	D1	2	2156.69	5075.23	8	403.36	2150.27	17.05%
A201	D1	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0.00%
A202	D1	2	124.89	124.89	/	/	/	/
A203	D1	2	174.41	458.68	0	0.00	0.00	0.00%
A204	D1	4	285.05	1979.30	2	243.69	2038.41	9.90%
样本量		8	8	8	7	7	7	7
均值		4.75	466.21	2027.61	2.86	170.93	1403.88	6.51%
标准差		7.85	693.59	1922.87	3.63	170.19	1822.52	6.84%
下四分位数		2.00	137.27	208.34	0.00	0.00	0.00	0.00%
中位数		2.00	292.07	1862.44	2.00	223.43	691.96	6.51%
上四分位数		3.50	352.65	3971.92	8.00	326.05	2150.27	12.08%
最大值		24.00	2156.69	5075.23	8.00	403.36	4946.51	17.05%
最小值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00%
A101	D14	2	1579.34	4243.00	2	0.00	0.00	0.00%
A102	D14	24	529.92	8825.90	4	420.95	6340.16	15.60%
A104	D14	24	415.43	4984.51	12	112.47	412.17	3.28%
A105	D14	8	2129.56	6957.26	2	230.39	2720.40	9.74%
A201	D14	4	362.92	3911.21	2	0.00	0.00	0.00%
A202	D14	24	241.78	1704.33	2	260.12	4118.51	9.78%
A203	D14	2	1389.27	10468.80	2	0.00	0.00	0.00%
A204	D14	2	136.31	136.31	24	450.86	2705.18	18.32%

试验参与者编号	试验期	血液达峰时间 T_{max}	血液峰浓度 C_{max}	血液曲线下面积 AUC_{0-24}	乳汁达峰时间 T_{max}	乳汁峰浓度 C_{max}	乳汁曲线下面积 AUC_{0-24}	相对婴儿剂量 RID
样本量		8	8	8	8	8	8	8
均值		11.25	848.07	5153.92	6.25	184.35	2037.05	7.09%
标准差		10.74	743.33	3473.62	7.96	185.93	2355.89	7.35%
下四分位数		2.00	272.07	2256.05	2.00	0.00	0.00	0.00%
中位数		6.00	472.68	4613.76	2.00	171.43	1558.68	6.51%
上四分位数		24.00	1531.82	8358.74	10.00	380.74	3768.98	14.15%
最大值		24.00	2129.56	10468.80	24.00	450.86	6340.16	18.32%
最小值		2.00	136.31	136.31	2.00	0.00	0.00	0.00%

4.3.9 Kolcaba 舒适状况量表

本研究采用 Kolcaba 舒适状况量表评价试验参与者在研究期间的整体舒适感受与主观体验。该量表由美国护理学家 Kolcaba 依据其舒适理论编制，是目前国内外临床护理研究及健康人群主观体验评价中应用较为广泛的舒适测评工具。

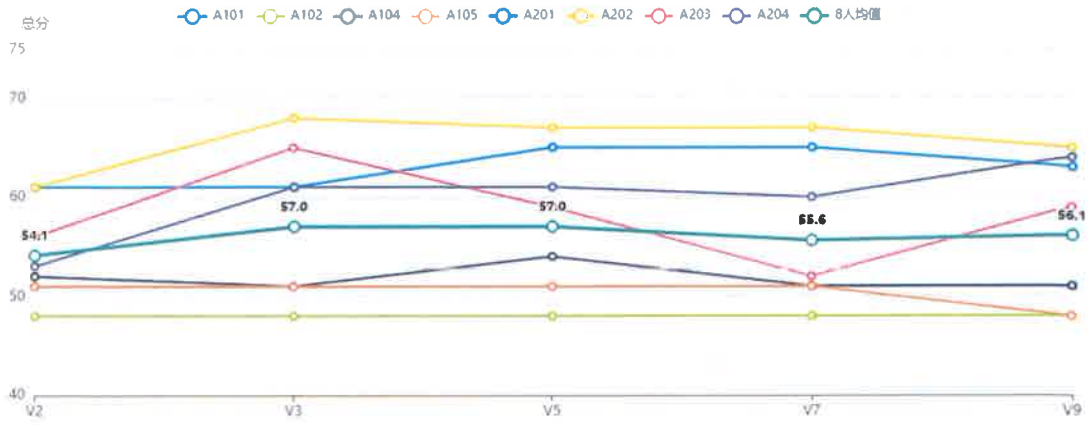
Kolcaba 舒适状况量表采用 Likert 4 级评分法，每个条目按“非常不同意”至“非常同意”评分，分别对应 1-4 分。总分为 27～108 分，得分越高表示患者舒适感越强。具体评分等级如下：舒适水平：27～53 分；中等舒适水平：54～80 分；高舒适水平：81～108 分。

结果显示，连续服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 14 天后，试验参与者对试验整体流程满意度高试验期间 Kolcaba 舒适状况量表总分为 48 - 68 分，整体处于舒适至中等舒适水平。

表 45 个体试验参与者各访视阶段 Kolcaba 舒适状况量表总分

试验参与者序号	V2总分	V3总分	V5总分	V7总分	V9总分
A101	51	51	51	51	51
A102	48	48	48	48	48
A104	52	51	54	51	51
A105	51	51	51	51	48
A201	61	61	65	65	63
A202	61	68	67	67	65
A203	56	65	59	52	59
A204	53	61	61	60	64

图 17 各访视 Kolcaba 舒适状况量表总分



5. 小结

5.1 试验概况

本研究共纳入 8 例哺乳期计划断奶妇女，均进入试验组。试验期间无试验参与者脱落，最终 8 例均完成研究并纳入安全性及暴露评价。

本研究主要评价每日 2 次、每次 2 粒，连续 14 天服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS，在哺乳期计划断奶妇女中的安全性，并通过测定母体血浆及乳汁中 EPA、L-5-甲基四氢叶酸、VD_3、DHA、VB_2、VB_6、VB_{12} 及锌的浓度变化，评价以上成分的母体系统暴露、乳汁转移特征及母乳喂养婴儿的食用安全性。

其中关于母乳喂养婴儿的食用安全性，通过母乳中营养素经乳汁传递至婴儿的相对婴儿剂量（RID），同时参照《中国居民膳食营养素参考摄入量》（2023 版）营养素推荐摄入水平及 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》中营养素限值要求，进行综合评估。

研究期间同步记录不良事件，并结合血常规、肝功能、肾功能等安全性指标，对产品在本研究条件下的耐受性和安全性进行综合评价。

5.2 L-5 - 甲基四氢叶酸

L-5-甲基四氢叶酸可进入母乳在乳汁中富集，根据“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》”，这三个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 L-5-甲基四氢叶酸具有良好的食用安全性。

5.3 VB_6

VB_6 可进入母乳并在乳汁中富集；根据“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》”这三个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB_6 具有良好的食用安全性。

5.4 EPA

EPA 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》这两个维度综合评估和推算，提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 EPA 具有食用安全性。

5.5 DHA

DHA 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入 DHA 的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿 DHA 适宜摄入量；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中 DHA 的浓度也低于婴儿配方食品 DHA 可选添加水平的下限，以上两个维度提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 DHA 具有食用安全性。

5.6 VD_3

VD_3 可进入母乳在乳汁中富集。D14 全部试验参与者的相对婴儿剂量（RID）均高于 10% 经验性界值，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量

（2023 版）》，婴儿经乳汁摄入 VD_3 的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿维生素 D 适宜摄入量；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中 VD_3 的浓度低于婴儿配方食品维生素 D 可选添加水平的下限，以上两个维度提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VD_3 具有食用安全性。

5.7 VB_{12}

VB_{12} 可进入母乳在乳汁中富集，全部试验参与者的相对婴儿剂量（RID）均低于 10%，提示相对暴露水平较低；依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿经乳汁摄入 VB_{12} 的理论最大摄入量显著高于 0~6 月龄婴儿 VB_{12} 适宜摄入量；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁 VB_{12} 浓度处于婴儿配方食品 VB_{12} 浓度范围之内，未超出标准上限。考虑 VB_{12} 为体内必需的水溶性维生素，过量摄入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，结合相对婴儿剂量（RID）和 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》，提示试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB_{12} 具有食用安全性。

5.8 锌

锌可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID） 超过 10%，提示相对暴露水平较高。依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入锌的理论最大摄入量低于 0~6 月龄婴儿锌适宜摄入量；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁中锌的浓度也低于婴儿配方食品锌可选添加水平的下限，以上两个维度提示了试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入锌具有食用安全性。

5.9 VB_2

VB_2 可进入母乳在乳汁中富集，部分试验参与者的相对婴儿剂量（RID）超过 10% 经验性界值，提示相对暴露水平较高；依据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》，婴儿每日经乳汁摄入 VB_2 的理论最大摄入量显著高于 0~6 月龄婴儿 VB_2 适宜摄入量；参照 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》，乳汁 VB_2 浓度处于婴儿配方食品 VB_2 浓度范围之内，未超出标准上限。根据 RID 值和《中国居民膳食

营养素参考摄入量（2023 版）》评估，提示试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB2 可能具有一定安全性风险。但 RID 仅为暴露比例，不等于绝对毒性；对于具有明确生理功能和营养需求的营养素，较高 RID 并不能直接等同于安全性风险。鉴于 VB_2 为体内必需的水溶性维生素，过量摄入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，且推算婴儿经乳汁摄入 VB2 的理论最大摄入量未超出 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》参考范围，预期试验参与者服用试验产品后，婴儿经乳汁摄入 VB2 的食用安全性风险可控。

5.10 Kolcaba 舒适状况量表

服用 CreNeuroS™ CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 14 天，试验参与者对试验整体流程满意度较高，服用期间 Kolcaba 舒适状况量表总分为 48 - 68 分，整体处于舒适至中等舒适水平。

5.11 安全性表现良好

本研究采用多中心、开放、单臂自身对照设计，共纳入 8 例试验参与者，每日 2 次、每次 2 粒，连续 14 天服用 CreNeuroSTM CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS。研究期间未发生不良反应，不良反应发生率为 0.00%。研究期间记录 1 例恶心不良事件，经研究者判断与试验产品无关，且未经特殊处理自行缓解，不良事件发生率 12.50%。常规血液学、肝功能及肾功能指标未报告具有临床意义的异常变化，提示 CreNeuroSTM CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 试验产品安全性良好。

服用 CreNeuroSTM CNS MOOD FISH OIL SOFTGELS 后，目标成分 EPA、DHA、L-5-甲基四氢叶酸、维生素 D_3、维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12} 及锌可进入母乳在乳汁中富集。基于“相对婴儿剂量（RID）评估、《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》”共三项标准综合评估和推算，提示婴儿经母乳摄入 L-5-甲基四氢叶酸、及维生素 B_6，具有良好的食用安全性。基于“《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》评估”，提示婴儿经母乳摄入 EPA、DHA、维生素 D3、

锌，具有食用安全性。基于“相对婴儿剂量（RID）评估和 GB 10765-2021《食品安全国家标准 婴儿配方食品》评估”，婴儿经母乳摄入维生素 B_{12}，具有食用安全性。

根据相对婴儿剂量（RID）和《中国居民膳食营养素参考摄入量（2023 版）》评估，提示试验参与者服用试验产品后，提示婴儿经乳汁摄入 VB_2 相对暴露水平较高。但 RID 仅为暴露比例，不等于绝对毒性；对于具有明确生理功能和营养需求的营养素，较高 RID 并不能直接等同于安全性风险。鉴于 VB_2 为体内必需的水溶性维生素，过量摄入通常经尿液排出，安全性窗口较宽，且推算婴儿经乳汁摄入 VB_2 的理论最大摄入量并未超出 GB 10765-2021《食品安全国家标准婴儿配方食品》参考范围，预期婴儿经乳汁摄入 VB_2 的食用安全性风险可控。

上述成分具有内源性或正常膳食来源渠道，婴儿的总营养素摄入量不能直接等同于婴儿经试验参与者乳汁的暴露结果，也不足以单独证明产品所致的乳汁富集或体内蓄积效应。本研究样本量小，观察时间短，未评价婴儿实际摄入量及婴儿摄入母乳后的临床结局，因此本品在哺乳期人群中的长期母婴食用安全性需在更大样本、更长观察周期的研究中进一步验证。