

早产儿营养专题

母乳库的医学应用

刘喜红¹ 丁宗一²

(1. 广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623; 2. 北京军区总医院附属八一儿童医院, 北京 100000)

[摘要] 国外母乳库的发展已100余年, 曾于上世纪80年代受艾滋病的影响导致大部分母乳库倒闭。随着对母乳成分及其优越性的重新认识, 母乳库再次在全球迅速发展, 并先后成立了北美母乳库协会以及欧洲母乳库协会, 建立和修订了越来越完善的母乳库标准与指南。捐赠母乳对早产儿的临床疗效已不容置疑, 欧洲儿科肝病、消化道疾病与营养学会明确指出: 早产儿在无法获得生母母乳时, 应推荐使用捐赠母乳。我国母乳库建立于2013年, 其临床意义和社会意义尚在进一步探讨之中。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 674-678]

[关键词] 母乳库; 临床应用; 早产儿

Medical application of breast milk banks

LIU Xi-Hong, DING Zong-Yi. Guangzhou Maternal and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China (Email: wjlxhnh@163.com)

Abstract: The history of breast milk banks is over 100 years. Most of the milk banks were closed because of HIV in the 80's. But more and more milk banks are re-opening and new ones are being established as the composition and superiority of breast milk are recognized again. The Human Milk Banking Association of North America and European Milk Bank Association have been set up and they have established and revised the standards and guidelines of breast milk banks. There is no doubt of the clinical effects of donor human milk on preterm infants worldwide. The Committee on Nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition recommended that the preterm infants should use donor human milk when their own mothers' milk is not enough. The first breast milk bank was set up in China in 2013, and its clinical and social significance is worthy of further study.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 674-678]

Key words: Breast milk bank; Clinical application; Preterm infant

国外母乳库发展已有100余年历史, 并相应成立了北美母乳库协会以及欧洲母乳库协会, 建立了完整的、切实可行的母乳库管理指南。同时, 捐赠母乳已常规应用于早产儿/低出生体重儿的救治。中国内地第一家真正意义上的母乳库于2013年3月在广州成立, 晚于国外100多年, 母乳库在中国尚属于一件新鲜事物。本文就母乳库的发展以及医学应用等方面做一简单陈述。

1 母乳库的定义与发展

母乳库是一项为特别医疗需要而选择、收集、

检测、运送、储存和分发母乳的一项重要设施。

世界上最早的母乳库于1909年成立于奥地利的维也纳; 10年后美国和德国分别成立了另外2家母乳库。随后, 母乳库在北美便迅猛发展, 但在上世纪80年代中期, 由于艾滋病的出现, 大部分母乳库受到了冲击而倒闭。这种现象持续到上世纪90年代, 基于对母乳的安全性及优越性的研究和证据, 母乳库再次在全球迅速发展扩大。2007年美国便已有133家医院建立了母乳库^[1-2]。欧洲第一座母乳库始建于1910年波兰^[3-4], 直到二战后才相继有其他母乳库建立, 其发展趋势类同于北美母乳库, 亦经历了艾滋病的影响和起伏。

[收稿日期] 2014-04-19; **[接受日期]** 2014-06-10

[作者简介] 刘喜红, 女, 博士, 副主任医师。

目前,意大利和瑞典分别各有28座母乳库,而欧洲则共有203家母乳库,同时尚有另外13家正在计划筹建之中^[5]。2007年宁波曾由民间服务社团组织筹建一个母乳库,由于对母乳库的定义理解不充分而很快“胎死腹中”。2013年3月,中国内地第一家真正意义上的母乳库在广州市妇女儿童医疗中心正式宣告成立,同年8月第二家母乳库在南京成立。虽然中国母乳库晚于世界100余年,但从发展趋势来看,前景乐观。

2 母乳库的管理

母乳库的历史虽不短,但也经历了从无到有、从不正规到正规的一个历程。如欧洲第一家母乳库建于1910波兰,但直到1950年波兰卫生部才以法令的形式确认母乳库的地位^[3]。而2007年才正式成立欧洲母乳库协会(European Milk Bank Association, EMBA)^[5]。同样北美母乳库也经历了近70余年直到1985年才成立北美母乳库协会(Human Milk Banking Association of North America, HMBANA)^[2]。国家法令以及协会的成立有利于母乳库的规范管理及运行,为此各协会建立并颁布了母乳库的管理指南。各成员国的母乳库成立有先后,但总体来说,不同国家在协会母乳库的管理指南基础上,根据自身的特点进行相应的修改和补充,从而建立各国的母乳库管理标准。如瑞典,捐赠妇女每捐赠1升母乳得到10~25(平均20)欧元的报酬,这个收入根据法律是免税的。而其他国家则是免费捐赠,有偿使用。

综合北美以及欧洲母乳库管理指南,主要有以下几条重要原则:

(1) 质量控制: 尽管和输血相比,通过喂养捐赠的母乳散播感染源的风险大大降低,但传播的后果一样严重。国际上,母乳库根据乳制品制造业发展的质量检测体系(Hazard Analysis and Critical Control Point, HACCP)对捐赠者、采集的母乳进行筛查和检测,从而对通过捐赠的母乳传播的疾病风险负责。WHO、联合国粮食及农业组织(FAO)以及国际食品法典委员会(CAC)推荐HACCP系统为目前保障食品安全最经济有效的管理体系^[6],且适用于各类食品企业。

(2) 捐赠者的选择: 对捐赠者有比较严格的

选择条件,如必须是健康的并且是可以信赖的,血清学检测包括乙肝、丙肝、梅毒和艾滋等。

(3) 捐赠母乳的收集与储存: 包括挤奶、设备的清洗与消毒、储存容器与方法等每一个步骤都必须认真并注意清洁卫生。

(4) 捐赠母乳的消毒: 目前还是选择经典的间歇式巴氏消毒方法(Holder pasteurization: 62.5℃, 30 min)。

(5) 细菌学检测与标准: 要求消毒前总活菌不超过 10^5 CFU/mL或金黄色葡萄球菌不超过 10^4 CFU/mL;巴氏消毒后不能有任何种类的细菌生长。

(6) 建立记录档案和文件存档: 标签上标明捐赠者名字、收集日期、消毒时间、奶量、储存日期等,并登记捐赠母乳的去向,建立数据库。

(7) 母乳库捐赠乳应用对象: 主要用于早产儿/低出生体重儿,其次也可以用于配方粉喂养不耐受以及牛奶蛋白过敏患儿、免疫缺陷包括肿瘤化疗、放疗后的患儿、术后需要营养支持的患儿、重症感染性疾病患儿以及某些先天代谢异常患儿。

3 母乳库捐赠乳的医学应用

一直以来,母乳被视为足月儿最好的营养。过去十余年来,许多研究表明母乳的营养成分: 其中抗炎及免疫调节成分如细胞因子以及其可溶性受体,可以预防某些免疫相关性疾病的发生,如1型糖尿病、晚发性肥胖、乳糜泻、炎症性肠病及癌症等;母乳中还含有多种细胞,从原始的多能干细胞到大量已分化的细胞^[7],这些细胞群对婴幼儿生长发育有着重要的调节作用。乳汁里有益生菌群包括葡萄球菌、链球菌、棒状菌、乳酸杆菌、肠球菌和双歧杆菌等,这些菌种是母乳的常规成分^[8-9]。其中某些菌株将成为婴儿体内益生菌的有效组成成分,并成为住院新生儿抵御院内感染的有力武器。美国有研究进行了成本效益分析,显示如果纯母乳喂养率达到90%,每年可以节省130亿美元,同时预防911个婴儿死亡^[10]。同时也有越来越多的证据确认对早产儿实施母乳喂养的益处。虽然有些医院为了支持母乳喂养也建立了母乳储存室,但遗憾的是仅有27%的早产儿和低出生体重儿可以单纯靠自己母亲的乳汁满足生长发

育需要,我国则更低,其原因是多方面的:母乳喂养率低、早产儿出生后因各种并发症住院导致母婴分离、专业人员对母乳喂养的认识不足等。

欧洲儿科肝病、消化道疾病与营养学会(The Committee on Nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN)最近颁布文件指出^[11]:母乳喂养不仅对足月儿必需的,对早产儿也是必需的;该文件进一步指出,新鲜的生母母乳(fresh own mother's milk, OMM)是早产儿第一选择,在无法获得OMM时,推荐使用捐赠人乳(donor human milk, DHM),只有在既没有OMM,也没有DHM时才选择早产儿配方乳。因此,对于早产儿来说,如果母乳不够,DHM则成为其重要的替代品。DHM对早产儿的临床疗效显示在以下几个方面:

(1)已证实的临床疗效:大量研究显示,DHM喂养可以有效促进早产儿肠内营养、尽快达到全消化道喂养、减少静脉营养,并明显降低早产儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、感染性疾病(包括晚发性败血症)以及生命后期心血管疾病等的发生^[11-14]。DHM对早产儿最为直接、最有效的临床疗效是显著降低NEC的发生。有meta分析显示早产儿配方乳喂养组NEC的发生率为5%~20%,而DHM可以减少早产儿NEC 79%的风险^[15]。同时有研究长期随访不同喂养方式的早产儿至13~16岁,发现DHM喂养的早产儿动脉血压、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白比值较配方乳喂养组低^[16]。所有资料显示,生命早期的饮食对以后的临床结局起着程序化的作用,显然DHM对心血管的健康有着长期有益的影响。

(2)潜在的临床疗效:DHM对早产儿的临床作用还可能显示在增强免疫方面。众所周知,母乳中含有大量的免疫活性物质,其中低聚糖(human milk oligosaccharides, HMO)以及长链多不饱和脂肪酸(long-chained polyunsaturated fatty acids, LCPUFA)是很关键的免疫调节因子。最近研究发现,巴氏消毒可以保存其含量及活性^[17]。HMO是一种具有多种功能的生物活性物质,如发挥益生元的功效、扮演可溶性的上皮细胞受体类似物从而阻止某些微生物与肠壁的粘附、发酵后的产物具有营养小肠黏膜的作用以及调节免疫细胞之间的相互作用等^[18]。LCPUFA则在不同层面对

免疫功能进行调节,如 ω -3 LCPUFA代谢物可以诱导类花生酸的生成、改变基因表达、改变T淋巴细胞信号^[19],所有这些均与免疫功能有关。因此,早产儿DHM喂养可以认为是一种潜在的、无损伤的、有效预防感染、NEC、过敏以及免疫相关性疾病的干预措施。

(3)质疑:至今仍有不少新生儿科医生对DHM表示质疑,一方面担心病毒或其他病原体的传播,另一方面担忧DHM的营养成分是否满足早产儿的生长发育所需要。对于早产儿来说,如果将宫内生长速度作为早产儿营养结局的最终目标的话,则无论是OMM还是DHM,如果不强化通常达不到该设定的生长速度^[20]。当然,也有人担心DHM中的生物活性物质在消毒与储存过程中会流失。另外,乳汁收集后需常规进行巴氏消毒,目前常用的巴氏消毒温度为62.5℃,持续30 min,也进一步造成了母乳中营养成分不同程度的流失^[21]:如丢失了20%~50%的sIgA、0~50%总IgA、0~65%的乳铁蛋白及溶菌酶、几乎100%淋巴细胞等。但以上所有质疑与担忧,并不能成为否认DHM临床疗效的理由。可以通过优化母乳库工作流程,加强母乳库的管理,必要时对DHM进行强化完全可以满足早产儿/低出生体重儿营养治疗的需要。DHM应该也必需成为早产儿/低出生体重儿的健康促进、医学管理的常规手段之一。

(4)早产儿应用DHM现状:2013年11月在土耳其召开了第二届欧洲母乳库协会国际会议,对于应用DHM喂养早产儿,大多数国家已经成为了常规。如在瑞典,除极少数早产儿外,几乎所有早产儿采用母乳喂养至少至34周;并选择蛋白质含量高的捐赠乳给不成熟的小早产儿。在德国,除非父母亲不愿意接受DHM,同时又没有OMM时,才给早产儿配方乳喂养。在挪威,DHM应用于早产儿直到体重达3 kg或他们能直接母乳喂养为止。同样,美国爱荷华母乳库几乎提供所有住院的而没有OMM的早产儿喂养。

DHM除了应用于早产儿以外,亦有研究证实DHM可用于某些儿科患者甚至成年患者,如癌症、短肠综合症、术后营养喂养等,并有效提高这些患者的生命质量^[22-23]。同时我们医院的母乳库成立1年来,亦应用DHM于一些外科术后的患儿,发现其临床疗效无法用传统的营养学知识来解释(正

在整理数据),即使少量的母乳喂养,患儿的伤口却能迅速愈合,同时体重出现明显的追赶生长现象。

4 母乳库相关进展与展望

国外母乳库发展已有100余年,而母乳库的相关进展不外乎围绕以下几个方面:DHM的临床应用、捐赠母乳的消毒与储存、DHM营养成分研究等。特别是为了避免母乳中的免疫活性物质的流失,关于消毒方法的研究进展近年来成为热门^[24],如提出高温短时(high temperature short time, HTST)或超高温短时(ultra high temperature short time, UHST)消毒方法,具体参数为72~85℃,15~20 s,可以有效地消灭病原体,并保留了免疫活性物质浓度与活性。之后又提出超高温巴氏消毒法(ultra-pasteurization),即138℃,2 s,可以杀灭HTST法未能杀灭的那些病原体。也有人提出进行低温巴氏消毒法(cold pasteurization),这些方法有:高压处理(high pressure processing, HPP)、声波降解法、紫外线法、高密度脉冲电场法等。但以上消毒方法尚未真正使用于母乳库。

另外,由于捐赠母乳一般来自哺乳母亲泌乳的较晚期,其成分类似于营养含量低的成熟母乳^[25],故近年来也有研究对捐赠母乳进行母乳成分分析,根据不同个体进行针对性的强化或选择蛋白质含量及能量密度高的DHM用于极低出生体重儿。

由于我国母乳库起步较晚,一些基本理念、指南和法规尚需要进一步介绍和学习。我们可以借鉴北美以及欧洲母乳库协会的管理经验,结合血库的管理模式,由政府部门或由国家正式制定相应的程序,并颁布母乳库相应法规/法律,由学术团体定期修订并颁布母乳库指南。

母乳库建立以及DHM的使用不仅有利于早产儿/低出生体重儿、严重感染患儿、免疫功能低下或缺陷患儿、术后喂养不耐受或喂养困难患儿、严重牛奶蛋白过敏患儿等的尽快恢复,还可达到减少住院天数,降低住院费用等效果,同时对缓解医患纠纷、提高长期生命质量以及避免医疗资源偏移或浪费有着深远意义。另一方面,使用DHM还可提高国家的母乳喂养率^[26-27]。将来的研究还可以进一步分析母乳成分的影响因素,如

DHM对不同疾病、不同年龄患儿的治疗作用是否存在不同的生物标志物?以及术后患儿使用DHM体重快速增长的机制是什么?

总之,母乳库还需要进一步发展与扩大,甚至可以与国家母乳喂养政策、爱婴医院评审等挂钩。OMM和DHM喂养是早产儿/低出生体重儿的基本权利,母乳强化剂以及母乳库为此提供了可行性及实用性。

[参 考 文 献]

- [1] Woo K, Spatz D. Human milk donation: what do you know about it[J]. MCN Am J Matern Child Nurs, 2007, 32(3): 150-155.
- [2] Jones F; Human Milk Banking Association of North America. History of North American donor milk banking: one hundred years of progress[J]. J Hum Lact, 2003, 19(3): 313-318.
- [3] Penc B. Organization and activity of a Human Milk Bank in Poland[J]. J Hum Lact, 1996, 12(3): 243-246.
- [4] Arslanoglu S, Bertino E, Tonetto P, et al. Amendment to 2010 Italian guidelines for the establishment and operation of a donor human milk bank[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(3 Suppl): 61-64.
- [5] European Milk Bank Association 2010. EMBA Constitution. [2014-04-10]. [http://www.europeanmilkbanking.com/emba.constitution\[1\].pdf](http://www.europeanmilkbanking.com/emba.constitution[1].pdf).
- [6] Hunter PR. Application of Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) to the handling of expressed breast milk on a neonatal unit[J]. J Hosp Infect, 1991, 17(2): 139-146.
- [7] Biasini A, Stella M, Malaigia L, et al. Establishment, operation and development of a donor human milk bank[J]. Early Hum Dev, 2013, 89 (Suppl 2): S7-S9.
- [8] Newburg DS. Glycobiology of human milk[J]. Biochemistry (Mosc), 2013, 78(7): 771-785.
- [9] Fernández L, Langa S, Martín V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease[J]. Pharmacol Res, 2013, 69(1): 1-10.
- [10] Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis[J]. Pediatrics, 2010, 125(5): e1048-e1056.
- [11] ESPGHAN Committee on Nutrition, Arslanoglu S, Corpeleijn W, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(4): 535-542.
- [12] Hair AB, Hawthorne KM, Chetta KE, et al. Human milk feeding supports adequate growth in infants $\leq$ 1250 grams birth weight[J]. BMC Res Notes, 2013, 6(1): 459.
- [13] Bertino E, Giuliani F, Baricco M, et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(Suppl 2): S3-S6.
- [14] Jensen ML, Sangild PT, Lykke M, et al. Similar efficacy of human banked milk and bovine colostrum to decrease incidence of necrotizing enterocolitis in preterm piglets[J]. Am J Physiol

- Regul Integr Comp Physiol, 2013, 305(1): R4-R12.
- [15] Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(3): F169-F175.
- [16] Arslanoglu S, Ziegler EE, Moro GE, et al. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations[J]. J Perinat Med, 2010, 38(4): 347-351.
- [17] Bertino E, Coppa GV, Giuliani F, et al. Effects of holder pasteurization on human milk oligosaccharides[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2008, 21(2): 381-385.
- [18] Kuntz S, Rudloff S, Kunz C. Oligosaccharides from human milk influence growth-related characteristics of intestinally transformed and non-transformed intestinal cells[J]. Br J Nutr, 2008, 99(3): 462-471.
- [19] Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants [J]. J Nutr, 2008, 138(9): 1807S-1812S.
- [20] Hartmann BT1, Pang WW, Keil AD, et al. Best practice guidelines for the operation of a donor human milk bank in an Australian NICU[J]. Early Hum Dev, 2007, 83(10): 667-673.
- [21] Koenig A, de Albuquerque Diniz EM, Barbosa SF, et al. Immunologic factors in human milk: the effects of gestational age and pasteurization[J]. J Hum Lact, 2005, 21(4): 439-443.
- [22] Rough SM, Sakamoto P, Fee CH, et al. Qualitative analysis of cancer patients' experiences using donated human milk[J]. J Hum Lact, 2009, 25(2): 211-219.
- [23] Tully MR, Lockhart-Brown L, Updegrave K. Stories of success: the use of donor milk is increasing in North America[J]. J Hum Lact, 2004, 20(1): 75-77.
- [24] Ewaschuk JB1, Unger S, Harvey S, et al. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2011, 36(2): 175-182.
- [25] Heiman H, Schanler RJ. Enteral nutrition for premature infants: the role of human milk[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, 12(1): 26-34.
- [26] Arslanoglu S, Moro GE, Bellù R, et al. Presence of human milk bank is associated with elevated rate of exclusive breastfeeding in VLBW infants[J]. J Perinat Med, 2013, 41(2): 129-131.
- [27] Chang FY, Cheng SW, Wu TZ, et al. Characteristics of the first human milk bank in Taiwan[J]. Pediatr Neonatol, 2013, 54(1): 28-33.

(本文编辑: 邓芳明)