

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.10.001

母乳喂养专题·讲座

母乳喂养的研究进展

刘喜红

(广州市妇女儿童医疗中心临床营养科, 广东 广州 510623)

[摘要] 母乳是婴儿最天然的理想食品, 母乳喂养的好处涉及母婴健康、婴儿免疫与生长发育以及社会等多方面。母乳库的建立与应用无疑为无法母乳喂养的早产儿以及其他疾病患儿提供了营养与治疗的新途径。目前母乳成分的研究围绕着母乳中的蛋白质种类与数量、生物活性成分、益生菌以及细胞群等多个方面。今后的研究将可能集中在母乳生物活性成分及细胞群的调控与作用机制、益生菌产品开发以及捐赠母乳的临床应用上。
[中国当代儿科杂志, 2016, 18(10): 921-925]

[关键词] 母乳喂养; 母乳库; 母乳成分

Research advances in breastfeeding

LIU Xi-Hong. Department of Clinical Nutriology, Guangzhou Maternal and Child Medical Center, Guangzhou 510623, China (Email: wjlxhnn@163.com)

Abstract: Human breast milk is the most natural and ideal food for the baby. Breastfeeding provides benefits for maternal and child health, child immune function, growth and development, and society. The operation of human milk bank and the use of donor human milk undoubtedly provides a new way of nutrition support for the preterm infants without their own mother's milk and a new kind of treatment for other diseases. Present research on the composition of breast milk focuses on the variety and quantity of proteins, bioactive substances, probiotics and cell population. Future research may focus on the bioactive substances, the mechanism of regulation and effect of cell population, the application of probiotics and the clinical application of donor human milk.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(10): 921-925]

Key words: Breastfeeding; Human milk bank; Breast milk composition

哺乳是高等动物进化的特征之一, 在人类发展历程中, 母乳喂养是新生命诞生后接触社会的第一步, 更是母代保护和繁殖子代最有效的措施与方式。不同生物物种的乳汁都是独一无二的, 这是百万年进化所揭示的真理。母乳喂养不仅仅是单纯的营养物质的传递, 更是决定了人类文化、社会结构的传承和延续。在哺乳过程中, 母亲与孩子通过皮肤、体温、心跳、呼吸、眼神、语言等多种渠道和方式进行交流, 增加了情感、关爱等生理学-心理学刺激。关于母乳喂养的研究也因此涉及到社会、人文、政策、生理、心理、基础与临床等各个层面。本文就母乳喂养的优点、母乳库的发展与应用以及母乳成分研究进行简单

的阐述与总结。

1 母乳喂养的优点

母乳喂养的好处包括健康、营养、免疫、生长发育、心理、社会以及环境等多方面。从营养学、经济学和情感需求等方面来论, 母乳均有得天独厚的优势。实际上, 母乳喂养的长远益处也得到了证实, 特别是最近一篇来自巴西的大型前瞻性队列研究结果最有说服力: 母乳喂养的时间与母乳喂养的总量与成年后的智商、情商、免疫能力以及社会收入等均成正比^[1]。

[收稿日期] 2016-06-23; **[接受日期]** 2016-06-30

[作者简介] 刘喜红, 女, 博士, 副主任医师。

1.1 减少感染性疾病的发生

无论是发展中国家还是发达国家,所有的研究证实母乳喂养可以减少感染性疾病的发生或降低各种感染性疾病的严重程度,包括细菌性脑膜炎、腹泻、呼吸道感染、坏死性小肠结肠炎(NEC)、中耳炎、泌尿道感染、以及早产儿的晚发性败血症;另外,美国的数据显示,母乳喂养者新生儿期后发病率减少 21%^[2]。

1.2 促进神经发育

众所周知,母乳喂养能促进婴儿神经与认知能力的发育,这种能力的提高可以延续至青少年甚至成年^[3]。来自韩国的一项出生队列研究同样显示母乳喂养超过 9 个月的婴儿在 1~3 岁时智力发育指数明显高于人工喂养者^[4]。

1.3 减少过敏性疾病的发生

纯母乳喂养持续 4 个月以上,有助于降低 2 岁内儿童特应性皮炎及牛奶过敏的累积发病率。同时,有研究发现,母乳喂养持续时间长对哮喘儿童的肺功能亦有保护作用,特别是非特异性哮喘患儿^[5]。

1.4 子代其他健康结局

有研究显示,母乳喂养可以减少第一年的婴儿猝死发生率,减少后期甚至成年期的胰岛素依赖和非胰岛素依赖糖尿病、淋巴瘤、白血病、霍奇金病、超重和肥胖、高脂血症等疾病的发生^[6-7]。

1.5 对母亲健康的好处

减少母亲产后出血,因为缩宫素浓度增加加快子宫复原,减少月经失血,迅速恢复孕前体重,减少乳腺癌、卵巢癌,降低肥胖、糖尿病等疾病的发生,改善更年期心血管健康状况^[7]。

1.6 对社会的好处

母乳喂养可以减少医疗成本 360 亿美元/年,并且节约公共卫生成本,减少父母亲因旷工导致的家庭收入损失,因孩子疾病减少可以相对增加对子女的关注,减少处理配方粉罐与奶瓶等环境压力,减少人工喂养相关产品生产运输等造成的能源需求。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^[6,8]。

2 母乳库的发展与应用

世界上最早的母乳库于 1909 年建于奥地利的

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 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 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。至 2014 年北美有 18 家母乳库,欧洲有 210 家母乳库。中国母乳库发展较晚,第一家母乳库于 2013 年在广州市妇女儿童医疗中心建立,随后在南京、张家港、南宁、西安、银川、深圳、北京、重庆以及上海等地区建立了 11 家母乳库,其发展速度非常快^[9-11]。

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)颁布最新的早产儿营养指南指出:母乳喂养不仅对足月儿是必需的,对早产儿也是必需的;该指南进一步指出,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。

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 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。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。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。所有资料显示,生命早期的饮食对生命后期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。

而我们在临床实践中发现,DHM 不仅可用于早产儿,还可用于其他疾病患儿,特别是术后营养不良、各种原因导致的皮肤黏膜损伤、严重感染或免疫功能下降等患儿,DHM 不仅仅是食品/粮食,更是治疗与抢救的药品,并且没有任何不良反应;而其对患儿的体重恢复与增加,并不能用传统的营养学知识来解释。

3 母乳成分的研究

母乳喂养对儿童健康的短期与长期优势日益明了，同时随着国内外母乳库的建立与发展以及发现捐赠人乳在临床上的使用疗效，对其机制的研究，特别是母乳成分的研究越来越多地开展了起来。

3.1 蛋白质

母乳成分研究发现母乳中至少有 415 种蛋白质^[12]，已知乳清蛋白、酪蛋白、乳铁蛋白、分泌型免疫球蛋白 IgA (sIgA)、溶菌酶这 5 种蛋白质虽然占据了母乳总蛋白的 90%，母乳中其余 10% 的蛋白质种类却有上百种，如瘦素、表皮生长因子、黄嘌呤氧化还原酶、胆盐刺激脂肪酶等^[13]。

近年来对母乳中含量占据第二的乳铁蛋白的研究较多，发现乳铁蛋白在初乳中浓度高达 5.0~6.7 mg/mL，而成熟乳中为 0.2~2.6 mg/mL，也仍然远高于牛乳中浓度(初乳: 0.83 mg/mL; 成熟乳: 0.09 mg/mL)。乳铁蛋白属于转铁蛋白家族，具有独特的抗菌、抗炎、促进细胞增生、调节免疫等功能。有研究认为其抗炎、抗菌等保护性机制为：阻断白细胞核因子 NF-κB 的转录，起到抗炎作用；通过隔离生物体液中的铁，或破坏微生物的细胞膜，起到防御细菌、病毒、寄生虫等病原体的作用。另外，乳铁蛋白还可以促进有益菌生长、促进细胞增生等多种功能^[14]。

实际上，目前已知母乳中蛋白质涉及到机体代谢各个环节以及机体不同功能^[12]，总结如下(表 1)。

足月儿、早产儿母乳中的蛋白质有所不同。而且，这些蛋白质在婴儿体内可能还会根据生长模式以及生长需要做出相应的调整，以满足婴幼儿相应的各种需求。

表 1 母乳中蛋白质功能及数量

蛋白质功能	蛋白质数量(个)
免疫	35
脂质转运 / 分泌	21
营养素输送	20
信号转导	15
细胞代谢	15
组织发育	14
氧化 / 还原反应	9

3.2 生物活性物质

对母乳成分研究的热潮中最感兴趣的应该还是母乳中的生物活性成分，如生长因子以及免疫因子^[15]，这些活性成分各有功能，各司其职，见表 2。

表 2 母乳中活性成分及其功能

活性因子	功能
生长因子	
表皮生长因子	肠道黏膜成熟与修复
神经元生长因子	促进神经生长以及肠道蠕动
胰岛素生长因子超家族	促进组织生长以及防止肠黏膜萎缩
血管内皮生长因子	调节血管形成以及减少早产儿视网膜病(ROP)发生
促红细胞生成素	肠道细胞生长、预防贫血
降钙素	调节生长
脂联素	调节新陈代谢及抑制炎症反应
免疫因子	
大量细胞：如巨噬细胞、T 细胞、淋巴细胞以及干细胞	作用各异，共同点均可促进婴儿免疫功能成熟
细胞因子与趋化因子：如 TGF-β 家族、G-CSF、IL-10、IL-7、TNF-α、IL-6、IL-8 和 IFN-γ	作用各异，防御感染、减轻炎症反应、抗过敏等
其他：如 sIgA、乳铁蛋白及其他糖蛋白	预防感染
寡聚糖	利于肠道有益菌群的生长

特别是初乳，目前已知至少有 13 种生长因子、68 种细胞因子、415 种蛋白、>200 种寡聚糖、大量细胞以及中链脂肪酸(MCT)^[16]。母乳中这些种类众多的蛋白质以及丰富的活性因子是配方乳无法模拟的，这些活性成分从各个层面发挥着婴幼儿的免疫调节功能。分泌型 IgA (sIgA) 在肠道黏膜免疫防御中起关键性作用，最初由母乳提供。肠道黏膜发育过程中逐渐产生 IgA，而纯母乳喂养婴儿血中 IgA 水平明显升高。

3.3 益生菌

同时，母乳中还有大量的有益菌群^[17-19]，如葡萄球菌、链球菌、棒状菌、乳酸杆菌、肠球菌和双歧杆菌等，这些菌种都应当看作是母乳的常规成分，一方面促进婴儿肠道有益菌的定植，对婴儿起保护作用；另一方面，这些菌种里的某些菌株将成为益生菌的有效组成成分，成为新生儿

抵御院内感染的有力武器。

3.4 细胞群及干细胞

从女孩到哺乳妈妈,实际上乳腺经历了从增生、肥大为满足妊娠、泌乳的需求以及停止哺乳、退化的一个循环,说明了乳腺是一个代谢活跃且呈现动态变化的器官。已有研究证实,母乳中含有大量丰富的未分化的、有自我修复能力的以及分化成熟的泌乳细胞,包括从早期的干细胞、祖细胞到分化成熟的细胞,如上皮细胞、多形核白细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等,其细胞数含量为 $10^3 \sim 10^5$ 个细胞/mL^[20]。

由于白细胞具有保护功能以及渗入婴儿组织中的能力,而对其研究比较集中。但哺乳母亲与婴儿都健康的情况下,白细胞实际上只是成熟母乳中含量很少的细胞群。上皮细胞在母乳中者实际上是最突出的细胞种类,只是他们的特性以及功能目前尚未完全明确。母乳中的上皮细胞主要有两种类型:腔上皮细胞及肌上皮细胞。腔上皮细胞表达上皮细胞粘附因子(epithelial cell adhesion molecule, EPCAM),肌上皮细胞表达平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)和细胞角蛋白14(cytokeratin 14, CK14)。这些细胞相互作用,从而合成与分泌乳汁,并促进母乳中的 α -乳清蛋白、 β -酪蛋白等产生。

母乳中这些细胞成分在不同的生理条件和生活环境下会发生不同的变化,而这些细胞群对婴幼儿生长发育有重要的调节作用。母乳细胞群生成、分化的调控核心是乳腺干细胞(mammary stem cell, MaSC)。至今有研究发现至少存在以下标志物阳性的MaSC,如CK5、CK14、CK19、巢蛋白、ESRRB以及 α -6整联蛋白(CD49f)。MaSC被认为是腔上皮细胞以及肌上皮细胞的前体细胞。另外,母乳中的间充质干细胞可以转化成不同的细胞成分,还可以直接分泌某些生长因子,如VEGF和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),二者均具有促进生长、运动、形态发生以及发育等功能,帮助新生儿器官如肺、胃肠等生长发育。

MaSC在孕期、哺乳期不断适应生存环境和子代生长发育的需要而产生不同的细胞群。这种演化过程在妇女生命周期里可以重复多次。目前对于这些细胞群如何脱落到乳汁里以及婴幼儿哺乳

期间如何消化这些细胞群了解得还不够。同时,也有研究发现母乳中存在CD117、CD133阳性的造血祖细胞以及CD29、CD44阳性的肌上皮祖细胞^[21-23]。

这些细胞存在基因表达的不同,同时不同妇女的母乳细胞基因表达也有差异,但不同的基因却发挥着类似的功能:干细胞的调控以及乳汁的合成与分泌^[24]。分娩胎龄、孕前与产后哺乳母亲乳房大小变化等都与调控多能性以及乳汁的合成的基因表达等有关。另外,还发现基因表达与母婴双方特性有关,从而解释为何早产以及有些母亲产奶量低的原因。

4 结语

母乳是一种含有大量不同成分的混合液体,是婴儿生物学上最佳的食物。母乳中的成分呈现动态化的变化,不同母亲、不同时期、不同状态等均可出现变化,即使当次哺乳亦有不同,如母乳中的脂肪在哺乳中以及哺乳后或挤奶等期间含量发生变化;早产也影响母乳中的脂肪、碳水化合物以及能量;另外,无论是早产还是足月,蛋白质随哺乳期延长而减少。影响母乳生化组分的因素还包括母亲的体重指数、乳房大小,甚至婴儿性别等。

展望今后,需进一步研究与认识母乳中的生物活性物质的种类、数量以及作用机制;继续深化研究母乳中的细胞群,以便提示婴幼儿生长发育新的调控机制;从健康妇女的母乳中提取乳酸杆菌和双歧杆菌将可能成为商品化益生菌产品,供市场使用;进一步揭开母乳中干细胞或祖细胞的神秘面纱,建立乳腺干细胞库,为临床相关疾病甚至乳腺癌提供最有效的治疗技术与手段;母乳库在中国的发展与管理以及临床应用疗效与机制研究等均将成为热门与主要方向。

[参考文献]

- [1] Victora CG, Horta BL, Loret de Mola C, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil[J]. Lancet Glob Health, 2015, 3(4): e199-e205.
- [2] Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States[J]. Pediatrics, 2004, 113(5):

- e435-e439.
- [3] Binns C, Lee M, Low WY. The long-term public health benefits of breastfeeding[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2016, 28(1): 7-14.
- [4] Lee H, Park H, Ha E, et al. Effect of breastfeeding duration on cognitive development in infants: 3-year follow-up study[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(4): 579-584.
- [5] Kim HS, Kim YH, Kim MJ, et al. Effect of breastfeeding on lung function in asthmatic children[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2015, 36(2): 116-122.
- [6] Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children. Breastfeeding and the use of human milk[J]. *Pediatrics*, 2005, 115: 496-506.
- [7] Lönnerdal B. Bioactive proteins in human milk: health, nutrition, and implications for infant formulas[J]. *J Pediatr*, 2016, 173 (Suppl): S4-S9.
- [8] Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): e1048-e1056.
- [9] 刘喜红, 龚四堂, 丁宗一. 中国母乳库的管理、意义及作用初探 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(4): 340-342.
- [10] 刘喜红, 丁宗一. 母乳库的医学应用 [J]. *中国当代儿科杂志* 2014, 16(7): 674-678.
- [11] 丁宗一, 刘喜红. 人乳库建设是儿科发展的一个重要内容: 第二届欧洲人乳库国际大会简介 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(7): 555-557.
- [12] Molinari CE, Casadio YS, Hartmann BT, et al. Proteome mapping of human skim milk proteins in term and preterm milk [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11 (3): 1696-1714.
- [13] Lönnerdal B. Bioactive proteins in breast milk[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49 (Suppl 1): 1-7.
- [14] Queiroz VA, Assis AM, R Júnior Hda C. Protective effect of human lactoferrin in the gastrointestinal tract[J]. *Rev Paul Pediatr*, 2013, 31(1): 90-95.
- [15] Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(1): 49-74.
- [16] Ramírez-Santana C1, Pérez-Cano FJ, Audí C, et al. Effects of cooling and freezing storage on the stability of bioactive factors in human colostrum[J]. *J Dairy Sci*, 2012, 95(5): 2319-2325.
- [17] Weizman Z. The factors influencing the human milk microbiome[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(3): 655-656.
- [18] Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine[J]. *Benef Microbes*, 2013, 4(1): 17-30.
- [19] 丁宗一, 刘喜红. 第五届北美捐赠人乳库国际大会侧记 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(4): 319-320.
- [20] Fan Y, Chong YS, Choolani MA, et al. Unravelling the mystery of stem/progenitor cells in human breast milk[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14421.
- [21] Kaingade PM, Somasundaram I, Nikam AB, et al. Assessment of growth factors secreted by human breastmilk mesenchymal stem cells[J]. *Breastfeed Med*, 2016, 11(1): 26-31.
- [22] Hassiotou F, Hartmann PE. At the dawn of a new discovery: the potential of breast milk stem cells[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(6): 770-778.
- [23] Indumathi S, Dhanasekaran M, Rajkumar JS, et al. Exploring the stem cell and non-stem cell constituents of human breast milk[J]. *Cytotechnology*, 2013, 65(3): 385-393.
- [24] Twigger AJ, Hepworth AR, Lai CT, et al. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12933.

(本文编辑: 邓芳明)