

母乳营养成分与早产儿脑发育的研究进展

裴景君 综述 唐军 审校

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川成都 610041)

[摘要] 母乳是早产儿的首选食品。近年来, 母乳在早产儿脑发育中的作用越来越多地受到学者重视。研究表明, 母乳喂养对早产儿神经发育、远期认知结果的影响可能一直持续到儿童、青少年, 甚至成人时期。母乳中的营养成分在其中起着决定性作用, 涉及低聚糖、多不饱和脂肪酸、乳铁蛋白等。该文将母乳中营养成分在早产儿脑发育中的最新研究进展作一综述, 具体阐述每种营养成分的概念和作用。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 607-612]

[关键词] 脑发育; 母乳; 低聚糖; 长链不饱和脂肪酸; 乳铁蛋白; 早产儿

A review on the relationship between breast milk nutrients and brain development in preterm infants

PEI Jing-Jun, TANG Jun. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China (Tang J, Email: tj1234753@sina.com)

Abstract: Breast milk is the preferred food for preterm infants. In recent years, the role of breast milk in the brain development of preterm infants has attracted more and more attention. Studies have shown that the effect of breastfeeding on neurodevelopment and long-term cognitive outcome of preterm infants may persist into childhood, adolescence, and even adulthood. The nutrients in breast milk, such as oligosaccharides, polyunsaturated fatty acids, and lactoferrin, play an important role in this process. This article reviews the latest research advances in the role of breast milk nutrients in the brain development of preterm infants and elaborates on the concept and function of each nutrient.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 607-612]

Key words: Brain development; Breast milk; Oligosaccharide; Long-chain polyunsaturated fatty acid; Lactoferrin; Preterm infant

随着早产儿出生率及存活率的提高, 早产儿生长发育迟缓、神经发育的不良预后已成为全球公共卫生的新问题, 而早产儿生长发育迟缓与婴儿时期不恰当的喂养选择有直接关系^[1]。虽然婴儿出生时所有的神经元都已经形成, 但是连接这些神经元之间的突触及髓鞘等结构很大程度上是在出生后建立和完善的。早产儿大脑发育不成熟, 再加上营养缺乏更易导致神经发育不良或者损伤。母乳富含多种营养物质, 是早产儿生长发育的最

佳营养品。一项来自澳大利亚的研究对 180 名胎龄小于 30 周或出生体重小于 1250 g 早产儿 0~28 d 内接受摄入母乳量大于 50% 的天数进行计算, 并测量足月和 7 岁时 MRI 脑容积、认知能力 (IQ、阅读、数学、注意力、工作记忆、语言、视觉感知) 和运动能力。结果发现 28 d 内以母乳喂养为主的极早产儿在足月时有更大的深核灰质体积; 在 7 岁时有更高的智商、学业成就、工作记忆和运动功能^[2]。还有研究表明母乳对早产儿的大脑功

[收稿日期] 2018-12-04; [接受日期] 2019-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金 (81300524; 81330016; 81630038); 国家科技部重大专项 (2017YFA0104200); 四川省科技厅计划项目 (2016TD0002); 国家临床重点专科 (儿科新生儿专业) 建设项目 (1311200003303)。

[作者简介] 裴景君, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 唐军, 女, 教授, 主任医师。Email: tj1234753@sina.com。

能及认知发育的影响甚至持续至青少年、成年时期^[3]。母乳可促进婴儿脑白质发育,且发育程度与母乳喂养持续时间相关,后期还促进额叶及整个大脑的成熟^[4]。母乳含有大量神经营养因子与神经保护因子,包括多种低聚糖、脂肪酸、乳铁蛋白、大量的细胞因子、生长因子、酶、免疫调节物及大量微生物等。各种成分对于发育期的神经生长所发挥的作用也有所区别。低聚糖、长链不饱和脂肪酸及乳铁蛋白在母乳中含量较多,它们既是大脑组织结构的物质来源,又可发挥多种生物学作用,受到广大学者和临床工作人员的关注。现将近几年国内外报道的关于上述三种营养成分在早产儿脑发育中的作用进行归纳与总结,希望能给广大儿科学者带来启发和收获。

1 母乳低聚糖

母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs)是一类结构多样的非共轭糖基聚糖,是母乳中特有的、含量丰富的复合碳水化合物,质量浓度约7~12 g/L,初乳中含量更高。HMOs由一个半乳糖和一个N-乙酰葡萄糖胺组成其核心结构,岩藻糖及唾液酸等其他糖单元通过不同的形式连接在周围,其中岩藻糖基化低聚糖和唾液酸低聚糖含量最多^[5]。一项来自马拉维的研究发现,与严重发育不良婴儿的母亲相比,健康婴儿母亲的母乳中HMOs总浓度高出约15%,其中唾液酸化和岩藻糖基化HMOs浓度更是分别高出25%和28%;同时该研究显示在新生猪和新生鼠的饲料中添加与人母乳含量相近的低聚糖,与未添加低聚糖及添加低聚果糖类似物的对照组相比,试验组新生猪与新生鼠的体重与瘦体重均增加40%以上^[6]。HMOs不仅促进婴儿体格发育,在神经系统的发育和完善过程中也发挥着重要的作用。

1.1 作用于脑-肠轴影响大脑发育和功能

绝大多数HMOs既不被胃酸和消化酶破坏,也不被胃肠道吸收,在结肠中保持较高浓度水平。并且HMOs是双歧杆菌的选择性生长底物,这利于早产儿肠道内双歧杆菌优势生长^[7]。双歧杆菌可通过竞争相对有限的营养供应来抑制有害细菌生长^[8]。其在糖酵解时产生短链脂肪酸,可降低肠道pH值,从而抑制如大肠杆菌O157等肠道致病菌

的定植^[9]。肠道微生物群可能通过产生影响神经递质和发酵产物的产生,影响宿主代谢和脑-肠轴,从而影响大脑发育和功能^[10]。

1.2 减少脑炎症性损伤

早产儿免疫系统不成熟,极易发生感染性疾病,从而引起脑炎症性损伤。HMOs可作为可溶性诱饵受体,模拟黏膜细胞表面的糖苷受体,诱导病原体与其结合,直接阻断病毒和细菌等病原体的黏附和定植^[11]。B组链球菌(group B *Streptococcus*, GBS)感染是新生儿出生3个月内发生脑膜炎和死亡的主要原因。在无血清培养基中,1.0 mg/mL的中性HMOs使GBS的增殖减慢97%;说明HMOs可作为GBS抑菌剂,进而减少GBS在早产儿肠道内的定植,预防GBS脑膜炎的发生,且此作用不依赖于早产儿的免疫系统^[12]。HMOs还可降低轮状病毒的感染性,抑制大肠杆菌的黏附,减少肠道致病原的侵袭,降低小儿腹泻风险^[13-14]。在母乳喂养婴儿的血浆和尿液中也检测到了HMOs,说明有部分HMOs经消化道吸收进入体循环发挥作用^[15]。有研究表明循环中HMOs可作用于树突状细胞,抑制Toll样受体信号传导,下调CD14与IL-8等炎症因子的表达;从而引导有效免疫识别,清除病原,调控炎症因子,减轻炎症反应^[16-17]。

1.3 促进脑结构与认知发育

学习和记忆是通过神经元之间突触连接强度的改变来调节的,长期增强电位(long term potentiation, LTP)是学习记忆过程的关键细胞机制,LTP越强、越持久,学习与记忆能力越强^[18]。研究发现2'-岩藻糖基低聚糖(2'-Fucosyllactose, 2'-FL)可使幼鼠海马的LTP增强约50%,并且有助于突触后密度蛋白95、磷酸化的钙调素依赖性激酶II及脑源性神经营养因子等参与新记忆形成的分子在皮层和皮层下结构的表达增加,调节突触可塑性^[19]。对哺乳期幼鼠补充2'-FL,其幼年期和成年期的诱发兴奋性突触后电位及物体识别能力均较对照组增高,表明2'-FL对认知功能的影响可持续至幼年甚至成年时期^[20]。此效应依赖于迷走神经完整性,可能与脑-肠轴相关^[21]。唾液酸(sialic acid, SA)是神经节苷脂和神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecules, NCAMs)的重要组成部分。神经节苷脂可促进神经轴突延长和再生,维持轴

突稳定性,影响轴突与髓鞘之间的相互作用^[22]。NCAMs的多聚SA片段可影响细胞迁移和神经突外生长,增强突触之间连接性,促进神经生长和记忆形成^[23]。母乳中的SA主要以SA基化的低聚糖形式存在,而有研究表明母乳喂养可使新生猪脑内SA含量分布增加约10%^[24]。一般情况下脑内神经节苷脂在孕晚期快速增多,而早产儿生后大脑神经节苷脂储存相对较少,不利于神经发育。理论上讲母乳喂养可使早产儿脑内有更多SA、神经节苷脂和NCAMs储存。

2 母乳长链不饱和脂肪酸

母乳中的脂质含量丰富,其中大部分都是结构复杂的长链多不饱和脂肪酸(long chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFAs),LCPUFAs是婴儿中枢神经系统结构如脑白质、灰质等的重要组成部分^[25]。大脑中的LCPUFAs主要包括二十二碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)等。DHA和AA等早期主要来源于母乳摄入和食物中 α -亚麻酸和亚油酸在肝内的转化。但这种转化效率很低,新生儿体内自我合成的DHA和AA不能满足自身代谢需要,主要依赖孕晚期储存和婴儿早期母乳喂养积累^[26]。孕后期3个月到生后2岁是大脑快速增长的时期,早产儿缺乏孕晚期的DHA储存沉积,生后DHA的获取更是依赖于母乳喂养^[27]。LCPUFAs可能增加幼儿大脑的活动性和脑叶连通性,改善儿童时期学习和认知能力,在早产儿神经发育过程中起着重要作用^[28-29]。

2.1 促进大脑神经结构发育

DHA主要集中在人体的大脑灰质和视网膜视杆外段。它的多重双键结构可维持细胞膜流动性及功能,影响细胞信号传导^[30-31]。DHA还与 Na^+ - K^+ -ATP酶活性和局部大脑葡萄糖代谢率相关,这利于提高早产儿大脑能量利用率,保证大脑生长和活动的能量供应^[29]。DHA是突触膜的重要组成部分,可激活突触融合蛋白3和蛋白激酶B复合物,代谢生成突触胺,从而诱导突触生长,增强突触功能,调节神经生长因子。研究发现,与普通小鼠相比,Fat-1小鼠(富含内源性DHA的转

基因模型)的神经元长度延长约54%,神经元分支增加约78%^[32]。DHA还增加幼鼠大脑中约1倍的突触前蛋白和约33%的突触后蛋白的形成,从而增强突触传递和LTP,改善学习和记忆^[33]。DHA和AA可维持神经源性干细胞的增殖,促进胶质源性干细胞向星形胶质细胞分化,支持星形胶质细胞间隙连接的耦合,这对于正常大脑发育所需的神经元-胶质相互作用十分重要^[34]。2'-3'-环核苷酸3'-磷酸二酯酶(2'-3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, CNPase)是评估髓鞘生成过程的髓磷脂标记物,有研究显示往2日龄大鼠幼仔的脑中注射LCPUFAs可刺激CNPase形成,其含量在髓质和小脑中分别增加了36%和39%。并且同时发现因小胶质细胞激活和吞噬所引起的脱髓鞘过程也得到了抑制,以上实验结果说明LCPUFAs可能对早产儿脑髓鞘形成有着重要的保护和促进作用^[35]。

2.2 减轻大脑神经损伤

AA通过环氧合酶和脂氧合酶等氧化成多种炎症信号分子,如前列腺素E₂、白三烯B₄和血栓素。前列腺素E₂直接激活核转录因子NF- κ B,上调促炎症介质如IL-2、IL-6和IL-8的基因表达。DHA与AA之间具有代谢竞争关系,DHA可以减弱AA的促炎性作用,也可以直接抑制NF- κ B激活,减少细胞间黏附因子表达,降低炎症细胞和内皮细胞之间的黏附作用^[36]。DHA代谢产生多种神经脂素,如保护素和分解素等,保护素和分解素具有抗炎和消炎作用,可减少白细胞浸润,保护神经细胞免受氧化应激损伤^[37]。DHA代谢生成的突触胺亦可改善脂多糖诱导的神经炎症^[38]。尽管AA主要参与促炎性因子的表达,近年发现AA也可通过细胞色素P450环氧合酶代谢产生环氧乙烷酸,而环氧乙烷酸具有增加脑血流量、减轻神经炎症、促进神经功能恢复等神经保护作用^[39]。LCPUFAs可减轻炎症、氧化应激损伤,保护早产儿脑神经细胞,减轻缺血、缺氧对早产儿脑神经发育的影响。

3 乳铁蛋白

乳铁蛋白(lactoferrin, LF)是一种富含SA的非血红素铁结合乳糖蛋白,相比于其他体液,其在乳汁中含量最高。牛乳中的LF浓度仅为人成熟

乳的三分之一，而人初乳 LF 浓度则更高，可达 5 g/L^[40]，所以母乳喂养可以为早产儿提供最丰富的 LF。LF 参与铁的转运，具有抗感染及神经保护等强大生物功能。

3.1 降低早产儿感染风险

脓毒血症是对早产儿神经发育和生命安全的一大威胁。研究发现 LF 可降低新生儿迟发性脓毒血症约 43% 的发生风险^[41]。饲料中添加 LF 可使感染金黄色葡萄球菌新生猪模型的心、肺、肾的细菌检出量减少，血液中 IL-10 浓度降低^[42]。这表明 LF 可抑制金黄色葡萄球菌在体内增殖，具有减轻炎症反应的作用。其他实验结果也显示 LF 对表皮葡萄球菌和大肠杆菌的增殖具有抑制效应^[43]。LF 结合不饱和铁，使细菌无法利用铁；LF 表面带正电荷，可与带负电荷的脂多糖中的脂质 A 直接作用，改变菌膜的渗透性，破坏菌膜；LF 也可促进溶菌酶的抗菌作用^[44]。除了抑菌，LF 还可以中和轮状病毒活性^[45]。LF 降低了早产儿感染风险，为早产儿脑神经发育提供了良好的生长环境。

3.2 改善早期大脑神经发育和认知发育

铁是人体重要的宏量元素之一，缺铁影响神经代谢、神经递质功能和髓鞘形成，在神经发育早期影响最大^[46]。LF 可提高铁吸收率和转运率^[47]，还携带 SA，是铁和 SA 促进神经发育的关键分子。在 3 日龄新生猪模型（大脑结构和功能类似于早产儿）中发现了 LF 可提高认知能力，如学习、记忆和应激能力；添加 LF 饲养的新生猪其大脑内脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）和 NCAMs 的表达水平较未添加组增高，BDNF mRNA 在海马中的表达水平增高了约 1.3 倍，NCAMs mRNA 在前额皮质的表达水平增高了约 2 倍，而 BDNF 和 NCAMs 在调节神经突生长、神经元传递、突触可塑性等过程中起着重要的作用^[48-49]。

研究证实 LF 在宫内发育迟缓模型、缺血缺氧性脑病模型和炎症性脑病模型中均表现出神经保护作用^[50-52]。有研究建立了脂多糖诱导早产鼠脑损伤模型，对比添加 LF 喂养组与未添加组的脑结构改变，发现添加 LF 组 3 日龄幼鼠和 25 日龄幼鼠的脑结构改变，如脑室肿大、脑组织损失和髓鞘形成缺陷等均较未添加组减轻，表明 LF 对炎症性脑损伤具有短期及长期保护作用^[51]。在缺血缺

氧性脑损伤鼠模型中，添加 LF 喂养亦产生了相似的结果，脑皮质和白质的结构及代谢改变较对照组减轻^[52]。LF 可减少 IL-6 和 TNF- α 等促炎症因子的基因表达，从而减轻神经炎症反应；同时可降低促凋亡通路活性，抑制缺血缺氧和炎症诱导的脑细胞凋亡^[52-53]。LF 具有神经保护性作用，有助于早产儿大脑神经发育、提高学习和记忆能力。

4 小结与展望

营养是大脑发育不可或缺的条件，而母乳喂养给早产儿提供了充分的营养支持。母乳中所含的 HMOs、LCPUFAs 和 LF 等营养成分对早产儿脑发育、减轻炎症、氧化应激损伤都有着非常重要的作用。除了文中具体阐述的上述营养物质之外，母乳还包含了大量的细胞因子、生长因子、激素和母乳干细胞等。这些成分对早产儿的大脑及神经系统发育都起着重要的营养和保护作用。因篇幅所限，本文不详述。母乳喂养的长期获益为可降低成年慢性疾病如肥胖、高血压及糖尿病等的发生风险。母乳对早产儿脑发育的重要作用毋庸置疑，但是母乳中各种成分在母婴之间的传递机制和效应还尚未完全明确，仍需进一步发掘和探索。

本文通过总结归纳母乳中 HMOs、LCPUFAs 和 LF 等营养成分在早产儿脑发育及损伤中的作用和机制，希望能进一步加深广大儿科医师和科研人员对母乳喂养的认识，通过促进母乳喂养，更好地改善早产儿脑神经发育和减轻损伤所带来的影响。

[参 考 文 献]

- [1] Kuchenbecker J, Jordan I, Reinbott A, et al. Exclusive breastfeeding and its effect on growth of Malawian infants: results from a cross-sectional study[J]. Paediatr Int Child Health, 2015, 35(1): 14-23.
- [2] Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, et al. Breast milk feeding, brain development, and neurocognitive outcomes: a 7-year longitudinal study in infants born at less than 30 weeks' gestation[J]. J Pediatr, 2016, 177: 133-139.e1.
- [3] 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.

- [4] Deoni SC, Dean DC 3rd, Piryatinsky I, et al. Breastfeeding and early white matter development: a cross-sectional study[J]. *Neuroimage*, 2013, 82: 77-86.
- [5] Monti L, Cattaneo TM, Orlandi M, et al. Capillary electrophoresis of sialylated oligosaccharides in milk from different species[J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1409: 288-291.
- [6] Charbonneau MR, O'Donnell D, Blanton LV, et al. Sialylated milk oligosaccharides promote microbiota-dependent growth in models of infant undernutrition[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 859-871.
- [7] Garrido D, Ruiz-Moyano S, Kirmiz N, et al. A novel gene cluster allows preferential utilization of fucosylated milk oligosaccharides in *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* SC596[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35045.
- [8] Davis JC, Lewis ZT, Krishnan S, et al. Growth and morbidity of gambian infants are influenced by maternal milk oligosaccharides and infant gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40466.
- [9] Bunesova V, Lacroix C, Schwab C. Mucin cross-feeding of infant *Bifidobacteria* and *Eubacterium hallii*[J]. *Microb Ecol*, 2018, 75(1): 228-238.
- [10] Foster JA, Lyte M, Meyer E, et al. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(5): pyv114.
- [11] Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides[J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(11): 619-622.
- [12] Lin AE, Autran CA, Szyszka A, et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(27): 11243-11249.
- [13] Laucirica DR, Triantis V, Schoemaker R, et al. Milk oligosaccharides inhibit human rotavirus infectivity in MA104 cells[J]. *J Nutr*, 2017, 147(9): 1709-1714.
- [14] Cilieborg MS, Sangild PT, Jensen ML, et al. α 1,2-fucosyllactose does not improve intestinal function or prevent *Escherichia coli* F18 diarrhea in newborn pigs[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(2): 310-318.
- [15] Goehring KC, Kennedy AD, Prieto PA, et al. Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101692.
- [16] Noll AJ, Yu Y, Lasanajak Y, et al. Human DC-SIGN binds specific human milk glycans[J]. *Biochem J*, 2016, 473(10): 1343-1353.
- [17] He Y, Liu S, Kling DE, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation[J]. *Gut*, 2016, 65(1): 33-46.
- [18] Feldman DE. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 33-55.
- [19] Vázquez E, Barranco A, Ramírez M, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(5): 455-465.
- [20] Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 31: 20-27.
- [21] Vazquez E, Barranco A, Ramirez M, et al. Dietary 2'-fucosyllactose enhances operant conditioning and long-term potentiation via gut-brain communication through the vagus nerve in rodents[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166070.
- [22] Schengrund CL. Gangliosides: glycosphingolipids essential for normal neural development and function[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(7): 397-406.
- [23] Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 461-518.
- [24] Jacobi SK, Yatsunenkov T, Li D, et al. Dietary isomers of sialyllactose increase ganglioside sialic acid concentrations in the corpus callosum and cerebellum and modulate the colonic microbiota of formula-fed piglets[J]. *J Nutr*, 2016, 146(2): 200-208.
- [25] González HF, Visentin S. Nutrients and neurodevelopment: lipids[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2016, 114(5): 472-476.
- [26] Carlson SE, Colombo J. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid nutrition in early development[J]. *Adv Pediatr*, 2016, 63(1): 453-471.
- [27] Weiser MJ, Butt CM, Mohajeri MH. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan[J]. *Nutrients*, 2016, 8(2): 99.
- [28] Lepping RJ, Honea RA, Martin LE, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the first year of life affects brain function, structure, and metabolism at age nine years[J]. *Dev Psychobiol*, 2019, 61(1): 5-16.
- [29] Lassek WD, Gaulin SJ. Maternal milk DHA content predicts cognitive performance in a sample of 28 nations[J]. *Matern Child Nutr*, 2015, 11(4): 773-779.
- [30] Richard C, Calder PC. Docosahexaenoic acid[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(6): 1139-1141.
- [31] Calder PC. Very long-chain n-3 fatty acids and human health: fact, fiction and the future[J]. *Proc Nutr Soc*, 2018, 77(1): 52-72.
- [32] He C, Qu X, Cui L, et al. Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(27): 11370-11375.
- [33] Cao D, Kevala K, Kim J, et al. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function[J]. *J Neurochem*, 2009, 111(2): 510-521.
- [34] Gharami K, Das M, Das S. Essential role of docosahexaenoic acid towards development of a smarter brain[J]. *Neurochem Int*, 2015, 89: 51-62.
- [35] Salvati S, Natali F, Attorri L, et al. Eicosapentaenoic acid stimulates the expression of myelin proteins in rat brain[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(4): 776-784.
- [36] Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4): 469-484.
- [37] Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785: 144-155.
- [38] Park T, Chen H, Kevala K, et al. N-Docosahexaenoyl ethanolamine ameliorates LPS-induced neuroinflammation via cAMP/PKA-dependent signaling[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 284.
- [39] Wang L, Luo G, Zhang LF, et al. Neuroprotective effects

- of epoxyeicosatrienoic acids[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2018, 138: 9-14.
- [40] Cai X, Duan Y, Li Y, et al. Lactoferrin level in breast milk: a study of 248 samples from eight regions in China[J]. Food Funct, 2018, 9(8): 4216-4222.
- [41] Ochoa TJ, Zegarra J, Cam L, et al. Randomized controlled trial of lactoferrin for prevention of sepsis in peruvian neonates less than 2500 g[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(6): 571-576.
- [42] Reznikov EA, Comstock SS, Hoefflinger JL, et al. Dietary bovine lactoferrin reduces Staphylococcus aureus in the tissues and modulates the immune response in piglets systemically infected with S. aureus[J]. Curr Dev Nutr, 2017, 2(4): nzy001.
- [43] Woodman T, Strunk T, Patole S, et al. Effects of lactoferrin on neonatal pathogens and Bifidobacterium breve in human breast milk[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201819.
- [44] Wang B, Timilsena YP, Blanch E, et al. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017: 1-17.
- [45] Parrón JA, Ripollés D, Ramos SJ, et al. Antirotaviral potential of lactoferrin from different origin: effect of thermal and high pressure treatments[J]. Biometals, 2018, 31(3): 343-355.
- [46] Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years[J]. J Pediatr, 2012, 160(6): 1027-1033.
- [47] Lönnerdal B, Georgieff MK, Hernell O. Developmental physiology of iron absorption, homeostasis, and metabolism in the healthy term infant[J]. J Pediatr, 2015, 167(4 Suppl): S8-S14.
- [48] Wang B. Molecular determinants of milk lactoferrin as a bioactive compound in early neurodevelopment and cognition[J]. J Pediatr, 2016, 173 Suppl: S29-S36.
- [49] Chen Y, Zheng Z, Zhu X, et al. Lactoferrin promotes early neurodevelopment and cognition in postnatal piglets by upregulating the BDNF signaling pathway and polysialylation[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(1): 256-269.
- [50] Somm E, Larvaron P, van de Looij Y, et al. Protective effects of maternal nutritional supplementation with lactoferrin on growth and brain metabolism[J]. Pediatr Res, 2014, 75(1-1): 51-61.
- [51] Ginet V, van de Looij Y, Petrenko V, et al. Lactoferrin during lactation reduces lipopolysaccharide-induced brain injury[J]. Biofactors, 2016, 42(3): 323-336.
- [52] van de Looij Y, Ginet V, Chatagner A, et al. Lactoferrin during lactation protects the immature hypoxic-ischemic rat brain[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(12): 955-967.
- [53] Ochoa TJ, Sizonenko SV. Lactoferrin and prematurity: a promising milk protein?[J]. Biochem Cell Biol, 2017, 95(1): 22-30.

(本文编辑: 万静)