

综述

母乳中生物活性物质对婴儿生长发育影响的研究进展

张萌 李文星 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] 母乳中存在多种生物活性物质,如活性蛋白、生长因子、细胞因子、寡聚糖、益生菌和细胞等。大量研究表明,母乳中的生物活性成分对于婴儿生长发育有着多种保护作用,如抗菌、抗病毒、促进婴儿生长发育和机体免疫成熟等。它们还能降低婴儿感染性疾病的发病率,改善早产儿的神经系统发育结局,并能降低婴儿未来发生肥胖、糖尿病的风险等。但目前对于母乳中某些活性物质的作用仍缺乏一定的临床证据支持,其免疫调节的机制尚未明确,需进一步研究来阐明。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 82-86]

[关键词] 母乳;生长发育;生物活性物质;婴儿

Research advances in the effect of bioactive substances in breast milk on the growth and development of infants

ZHANG Meng, LI Wen-Xing, 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 (Email: mzhangmomo@163.com)

Abstract: There are various types of bioactive substances in human breast milk, such as active proteins, growth factors, cytokines, oligosaccharides, probiotics and cells. Many studies have shown that these bioactive substances in breast milk have important protective effects on infant growth and development, including anti-bacterial and anti-viral effects and the promotion of infant growth and development and immunologic maturation. They can also reduce the incidence rate of infectious diseases in infants, improve neural development in preterm infants, and reduce the risk of obesity and diabetes in future. However, there is still no clinical evidence for the effects of several active substances in breast milk, and their immunoregulatory mechanism remains unclear. Therefore, further studies are needed for clarification. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 82-86]

Key words: Breast milk; Growth and development; Bioactive substance; Infant

众所周知,母乳是4~6个月内婴儿最佳营养选择,合理母乳喂养对于婴儿正常生长发育的作用毋庸置疑。世界卫生组织和联合国儿童基金会推荐婴儿在生后前6个月的喂养方式为纯母乳喂养,且继续母乳喂养至1岁以上^[1]。母乳喂养的优点涉及婴儿营养、免疫、生长发育、心理、社会及环境等多方面。研究表明母乳喂养不仅在短期内对新生儿健康至关重要,如降低感染性疾病发病率,改善早产儿的神经系统发育结局等^[2];还可能对其成年期健康有着长远的影响^[3],如降低儿童

未来肥胖、糖尿病发生的风险等。母乳中除主要的营养成分外,还存在多种生物活性成分,如活性蛋白、生长因子、细胞因子、寡聚糖、益生菌和细胞等,它们对于机体免疫成熟与调节、器官的生长发育等十分重要。这些母乳中的生物活性物质越来越多地受到学者和广大临床医师的重视,成为儿科领域研究的一大热点。本文将母乳中生物活性物质对婴儿生长发育影响的最新研究进展作一综述。

[收稿日期] 2019-09-10; [接受日期] 2019-11-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81300524); 国家临床重点专科(儿科新生儿专业)建设项目(1311200003303)。

[作者简介] 张萌,女,硕士研究生。Email: mzhangmomo@163.com。

1 活性蛋白

母乳喂养具有营养和调节免疫功能,其中发挥主要作用的是活性蛋白,包括 α -乳清蛋白、乳铁蛋白、溶菌酶、免疫球蛋白等。它们具有促进营养吸收、调节肠道微生物群、刺激细胞增殖、免疫调节等功能^[4]。

1.1 免疫球蛋白

免疫球蛋白在早期母乳中含量尤为丰富,最主要的形式为分泌型IgA(sIgA),其次是分泌型IgG(sIgG),它们为婴儿提供免疫保护,直至其自身免疫系统成熟。与其他免疫球蛋白相比,sIgA更不易被分解,因此能够在胃肠道中发挥作用^[5]。研究发现,母乳喂养的婴儿在出生后第2天的粪便中可检测到IgA,而在配方奶喂养的婴儿中,只有30%的婴儿在生后1个月时才能在粪便中检测到IgA^[6]。

免疫球蛋白对婴儿生长发育的主要作用包括:(1)免疫保护:新生儿黏膜表面的免疫保护作用在很大程度上依赖于母乳中的抗体,母乳中sIgA对多种肠道和呼吸道病原体具有特异性,如霍乱弧菌、弯曲菌、志贺氏菌、蓝氏贾第虫等^[7];(2)阻断黏附:sIgA可与病原体结合阻断其与肠上皮层的接触,并将其困于黏液层,而仅引起较弱的炎症反应^[8]。

1.2 乳铁蛋白

乳铁蛋白是一种非血红素铁结合蛋白,主要作用包括抗菌以及免疫调节作用。乳铁蛋白通过与细菌直接相互作用而杀灭细菌,并表现出抗人类免疫缺陷病毒、巨细胞病毒和丙型肝炎病毒的活性,这与其阻止病毒的细胞粘附或复制的能力有关^[9]。乳铁蛋白的免疫调节机制是多方面的,如调节细胞因子和趋化因子的产生^[10]、活性氧的产生和免疫细胞的募集等^[11]。

先前有临床研究证据表明,乳铁蛋白可减少早产儿的迟发性败血症和新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的发生率及病死率,但所研究人群较小,论证强度较小^[12]。如来自秘鲁的对190名极低出生体重新生儿的随机对照研究表明,接受牛乳铁蛋白治疗组的新生儿败血症发生率较安慰剂对照组减少46%^[13]。最新来自英国对2203名<32周的早产儿进行的随机对照研究发现,肠内乳铁蛋白

补充并不能降低极早产儿迟发性感染风险^[14]。目前对于单纯补充乳铁蛋白是否能够降低早产儿感染风险尚有争议,需进一步临床研究证实。

1.3 其他活性蛋白

胆汁盐刺激脂肪酶(BSSL)是一种高度糖基化的酶,可补偿早期负责脂肪消化的胰酶有限的的能力^[15]。一项对早产儿进行的临床试验的结果表明,在婴儿食品中添加重组人BSSL可以促进长链多不饱和脂肪酸的吸收^[16]。此外,BSSL的某些异构体能够与树突状细胞特异性的ICAM3结合,阻止人类免疫缺陷病毒从树突状细胞转移到T淋巴细胞,从而可能降低人类免疫缺陷病毒感染风险^[17]。

2 生长因子

母乳中含有多种生长因子,对消化系统、神经系统和内分泌系统的生长发育及成熟有着广泛的影响,如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF)等^[18]。生长因子可以启动细胞生长和分化,在损伤后的适应和修复中也有重要作用。

2.1 EGF

EGF是肠黏膜发育的关键营养因子。早产乳比足月乳含有更高水平的EGF,早产初乳中EGF含量约为22.8~373 $\mu\text{g/L}$,足月初乳中约为27.7~209 $\mu\text{g/L}$ ^[2]。EGF对低pH值和消化酶具有抵抗力,可以通过胃进入肠道,促进蛋白质的合成、细胞分裂和水、葡萄糖的吸收。研究表明,补充EGF可以减少新生大鼠的NEC发病率,EGF可减少肠细胞凋亡,并下调与NEC损伤相关的炎症反应^[19]。

2.2 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子(IGF)在初乳中含量最高,在哺乳过程中逐渐下降。研究表明,母乳喂养婴儿的血清中IGF-I水平较高,可减少早产导致的大脑发育不良,以及脑室出血、早产儿视网膜病变(ROP)、支气管肺发育不良(BPD)和NEC等并发症。Alzaree等^[20]通过对60名32周以下的早产儿进行前瞻性队列研究发现,出生后40周,纯母乳喂养组血清IGF-1水平显著高于配方奶喂养组,血清IGF-1水平显著高于出生时。

2.3 血管内皮生长因子

血管生成主要通过血管内皮生长因子(VEGF)及其拮抗剂的相对表达来调节。在早产儿中,宫外环境的相对高氧会抑制VEGF的表达,中断视网膜血管的生长^[21]。在ROP中,VEGF不足与视网膜血管化失调相关,表明母乳喂养可能有助于改善ROP结局^[22],但目前缺乏相关临床证据。

2.4 脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种神经营养蛋白,在成年哺乳动物脑中广泛表达。有研究表明,母乳中存在着BDNF、S100B蛋白和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF),它们在神经系统的发育和维持中起着至关重要的作用,并与婴儿学习与记忆的发展相关^[23]。

3 细胞因子

细胞因子是细胞间通讯的重要信号分子,母乳中含有丰富的细胞因子。母乳细胞因子含量可受不同因素影响,如胎龄、母亲饮食、感染、种族等^[24]。此外,母乳的细胞因子组成在母乳喂养的不同阶段波动^[25]。且母乳中细胞因子可能在健康与患病婴儿中作用不同,目前需要更多研究解释其具体作用。

3.1 抗炎细胞因子

母乳中抗炎细胞因子包括TGF- β 、白细胞介素(IL)-7和IL-10,其中TGF- β 含量最为丰富。TGF- β 是一种主要由淋巴细胞、巨噬细胞和血小板等产生的抗炎细胞因子^[2],在初乳中含量较高。母乳中TGF- β 可以抑制新生儿的T淋巴细胞活性,从而增加口腔和肠道耐受性;还可以调节sIgA的产生。研究表明,母乳中TGF- β 浓度随母亲暴露于微生物环境的几率增加而增加^[26]。

3.2 炎症细胞因子

与抗炎细胞因子相比,炎性细胞因子的浓度较低,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-8等。部分炎症细胞因子对婴儿的生长发育有着促进及保护作用。IL-1 β 参与细胞增殖、分化和凋亡,并对婴儿湿疹具有一定的保护作用^[27]。IL-8由于其对婴儿发育中肠道的营养作用,从而保护肠道免受化学性损伤。

3.3 脂肪细胞因子

母乳内含有脂肪细胞因子,包括脂联素、瘦素等,与儿童肥胖的发生以及成年期代谢性疾病的发展有关^[28]。母乳中含大量的脂联素,可以穿过肠道屏障调节新陈代谢和抑制炎症。母乳脂联素水平与单纯母乳喂养婴儿体重指数成反比,因此母乳中的脂联素可能有助于减少超重和肥胖的发生率^[29]。此外,瘦素也是婴儿体重控制的重要因素。在成年小鼠中,瘦素通过增加肠道抗菌肽的mRNA表达来调节肠道微生物群,可增加肠道屏障功能并减少肠道炎症^[30]。目前关于母乳中脂肪细胞因子的相关临床研究较少,具体作用需要进一步证实。

4 乳脂球

乳脂球(MFGM)是一种包含许多成分的复杂结构,由胆固醇、甘油磷脂、鞘脂和蛋白质构成,它的周围是一个三层膜系统,外膜的亲水性阻止了小球的结合,形成了稳定的水包油结构。25%~70%的MFGM由蛋白质构成,其中含量较高的蛋白质包括黏蛋白1、黄嘌呤氧化还原酶等,有助于抵抗新生儿胃肠道中的细菌和病毒,并对免疫系统产生影响^[4]。2015年,Timby等^[31]对160名配方奶喂养以及80名母乳喂养婴儿的随机对照研究发现,添加MFGM配方奶组婴儿中耳炎的发生率远低于普通配方奶组婴儿(1% vs 9%, $P=0.034$),与母乳喂养对照组差异无统计学意义(0%, $P=1.00$)。

5 寡聚糖

寡聚糖(HMO)是母乳中碳水化合物的重要组成部分,是母乳中的第三大组分,在成熟乳中平均含量为12.9 g/L^[32]。HMO在预防新生儿腹泻和呼吸道感染方面起着重要作用。Puccio等^[33]通过一项多中心研究评估了添加人乳HMO配方奶的喂养效果。研究结果表明,HMO配方奶喂养的婴儿在4个月、6个月、12个月的支气管炎发生率减少50%以上,同时解热药和抗生素的使用率均显著下降。

寡聚糖的作用具体包括：（1）肠道微生物定植：寡聚糖具有选择特定益生菌的能力^[34]。在婴儿肠道内，HMO作为益生元发挥作用，鼓励某些有益细菌菌株的生长，如双歧杆菌等^[35]。（2）抑制病原体粘附：HMO参与抵抗细菌、病毒甚至寄生虫的过程^[36]。HMO通过模拟病毒受体，即细胞表面的糖链结构，从而阻断病毒进入细胞来发挥抗感染作用^[37]。（3）免疫成熟及调节：母乳HMO可以通过促进肠黏膜免疫系统的成熟以及新生儿胃肠道上皮屏障的完整性来起保护作用。此外，研究发现HMO可以作为免疫调节剂，通过调节细胞生长，诱导分化和凋亡来改变肠道环境^[38]。

6 微生物

母乳是婴儿胃肠道非致病菌的主要来源。母乳中含数百种细菌，据估计，母乳喂养的婴儿每天摄入多达80万个细菌^[39]。母乳中最常见的细菌是链球菌和葡萄球菌，其次是双歧杆菌、乳杆菌、丙酸菌、肠球菌^[40]。母乳中微生物的数量和丰度存在较高的个体差异，母亲的饮食习惯和营养状况、分娩方式、孕龄以及抗生素使用都会对乳汁微生物区系产生影响。

母乳有助于肠道微生物群的建立，多项研究证明在母乳和婴儿粪便共同含有双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌和葡萄球菌的特定微生物菌株，纯母乳喂养新生儿肠道中发现的细菌与他们母亲的母乳中细菌最相似^[41]。另外，母乳细菌通过改善肠道屏障功能，调节免疫系统，抑制致病菌的生长或侵袭，在降低婴儿细菌感染的发生率和严重程度方面具有直接和长期的作用^[42]。如母乳乳杆菌可以通过使肠上皮细胞增加黏蛋白的表达，形成抗菌屏障^[40]。在婴儿6~12个月的双盲对照试验中，使用母乳乳杆菌菌株可使婴儿胃肠道感染、呼吸道感染和整体感染的发生率分别降低46%、27%和30%^[43]。

7 细胞

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、

中性粒细胞、淋巴细胞等。

7.1 免疫细胞

在母婴均健康的哺乳期母乳中，存在低比例的人乳免疫细胞（占总细胞的0%~2%）。免疫细胞数量随着乳腺感染和其他母体或婴儿感染而迅速增加，在恢复期间恢复到基线水平^[44]。动物研究表明，母乳免疫细胞可通过婴儿的消化道转移至血液和远处的部位，包括淋巴结、脾脏和肝脏等^[45]。母乳中免疫细胞通过主动免疫提供了强大的抗病原体保护，通过吞噬、分泌因子和抗原提呈等发挥保护作用，并刺激婴儿T细胞的活性，促进其免疫能力的发展^[46]。

7.2 母乳干细胞

2007年，Cregan等^[47]首次发现母乳含有表达巢蛋白阳性细胞，表明母乳中可能存在多能干细胞。随后，Patki等^[48]在2010年第一个成功将母乳干细胞分化为不同细胞系（脂肪、软骨和骨的谱系），他们认为母乳干细胞多为间充质干细胞。2012年来自澳大利亚的Hassiotou研究小组发现母乳干细胞表达的标记物与人胚胎干细胞相似，并成功将其分化为3个胚层^[49]。2014年Hosseini等^[50]的研究表明，从母乳中分离的新鲜细胞中有10%~15%表达间充质干细胞标记，如CD90、CD44、CD271和CD146。

母乳干细胞可经吸收后迁移至子代的各个器官、系统中，并可进一步增殖分化。2018年Aydin等^[51]使用小鼠模型来研究新生鼠中母乳干细胞的组织分布。他们利用表达绿色荧光蛋白的转基因雌鼠母乳喂养不携带该基因的新生鼠。在新生鼠生后1周及两个月时进行检测发现，绿色荧光蛋白阳性细胞在脑及血液中均有分布，并在脑内分化。这说明母乳干细胞有可能为母乳喂养的婴儿的生长发育提供益处，尤其是对于器官发育不完善的早产儿。但目前针对母乳干细胞的性质仍有争议，对于其作用也需进一步研究。母乳干细胞在再生医学领域有着广阔的应用前景，它们致瘤潜力非常低^[52]，且相对容易获取，不涉及任何侵入性操作。

母乳中生物活性物质在婴儿生长发育过程中具有一定的协同作用，如在抗感染方面，免疫球蛋白sIgA对多种肠道和呼吸道病原体具有特异性；乳铁蛋白除通过与细菌细胞表面直接相互作用而

杀灭细菌外,还可以与不同的免疫细胞相互作用;溶菌酶可以通过水解细菌细胞壁的肽聚糖发挥溶菌作用,与sIgA和乳铁蛋白一起参与被动免疫。此外,乳脂球中蛋白有助于抵抗新生儿胃肠道中的细菌和病毒;母乳中微生物通过改善肠道屏障功能,调节免疫系统,抑制致病菌的生长或侵袭。

综上所述,母乳中的生物活性成分对婴儿有多种保护作用,如抗菌、抗病毒、促进婴儿生长发育和机体免疫成熟等,从而降低新生儿疾病如NEC、ROP等的发生率及病死率。但目前对于某些活性物质的作用缺乏临床证据支持,对于某些免疫调节的具体机制尚未明确,关于母乳干细胞对纯母乳喂养婴儿的益处以及在再生医学中的作用还需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Li C, Solomons NW, Scott ME, et al. Minerals and trace elements in human breast milk are associated with guatemalan infant anthropometric outcomes within the first 6 months[J]. *J Nutr*, 2016, 146(10): 2067-2074.
- [2] Gila-Diaz A, Arribas SM, Algara A, et al. A review of bioactive factors in human breastmilk: a focus on prematurity[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): pii: E1307.
- [3] Wada Y, Lonnerdal B. Bioactive peptides derived from human milk proteins - mechanisms of action[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(5): 503-514.
- [4] Demmelmair H, Prell C, Timby N, et al. Benefits of lactoferrin, osteopontin and milk fat globule membranes for infants[J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): pii: E817.
- [5] Donovan SM. Human milk proteins: composition and physiological significance[J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2019, 90: 93-101.
- [6] Le Doare K, Kampmann B. Breast milk and Group B streptococcal infection: vector of transmission or vehicle for protection?[J]. *Vaccine*, 2014, 32(26): 3128-3132.
- [7] Suzuki K, Nakajima A. New aspects of IgA synthesis in the gut[J]. *Int Immunol*, 2014, 26(9): 489-494.
- [8] Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 584.
- [9] Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, et al. Lactoferrin for prevention of common viral infections[J]. *J Infect Chemother*, 2014, 20(11): 666-671.
- [10] de la Rosa G, Yang D, Tewary P, et al. Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of APCs and antigen-specific immune responses[J]. *J Immunol*, 2008, 180(10): 6868-6876.
- [11] Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R, Carrero JC, et al. Lactoferrin: balancing ups and downs of inflammation due to microbial infections[J]. *Int J Molec Sci*, 2017, 18(3): 501.
- [12] Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (2): CD007137.
- [13] 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.
- [14] ELFIN trial investigators group. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10170): 423-433.
- [15] Lindquist S, Hernell O. Lipid digestion and absorption in early life: an update[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(3): 314-320.
- [16] Casper C, Carnielli VP, Hascoet JM, et al. rhBSSL improves growth and LCPUFA absorption in preterm infants fed formula or pasteurized breast milk[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(1): 61-69.
- [17] Naarding MA, Dirac AM, Ludwig IS, et al. Bile salt-stimulated lipase from human milk binds DC-SIGN and inhibits human immunodeficiency virus type 1 transfer to CD4⁺ T cells[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(10): 3367-3374.
- [18] Shoji H, Shimizu T. Effect of human breast milk on biological metabolism in infants[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(1): 6-15.
- [19] MohanKumar K, Namachivayam K, Ho TT, et al. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(1): 52-60.
- [20] Alzaree FA, AbuShady MM, Atti MA, et al. Effect of early breast milk nutrition on serum insulin-like growth factor-1 in preterm infants[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(1): 77-81.
- [21] Lenhartova N, Matasova K, Lasabova Z, et al. Impact of early aggressive nutrition on retinal development in premature infants[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(Suppl 2): S215-S226.
- [22] DiBiasie A. Evidence-based review of retinopathy of prematurity prevention in VLBW and ELBW infants[J]. *Neonatal Netw*, 2006, 25(6): 393-403.
- [23] Hård AL, Nilsson AK, Lund AM, et al. Review shows that donor milk does not promote the growth and development of preterm infants as well as maternal milk[J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(6): 998-1007.
- [24] Rajani PS, Seppo AE, Jarvinen KM. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 218.
- [25] Polat A, Tunc T, Erdem G, et al. Interleukin-8 and its receptors in human milk from mothers of full-term and premature infants[J]. *Breastfeed Med*, 2016, 11: 247-251.
- [26] Peroni DG, Pescolliderung L, Piacentini GL, et al. Immune regulatory cytokines in the milk of lactating women from farming and urban environments[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(6): 977-982.
- [27] Munblit D, Peroni DG, Boix-Amorós A, et al. Human milk and allergic diseases: an unsolved puzzle[J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): pii: 894.
- [28] Catli G, Anik A, Tuhan HÜ, et al. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children[J]. *Peptides*, 2014, 56: 72-76.

- [29] Woo JG, Guerrero ML, Guo F, et al. Human milk adiponectin affects infant weight trajectory during the second year of life[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(4): 532-539.
- [30] Lemas DJ, Yee S, Cacho N, et al. Exploring the contribution of maternal antibiotics and breastfeeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(6): 406-409.
- [31] Timby N, Hernell O, Vaarala O, et al. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(3): 384-389.
- [32] Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity[J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(11): 629-635.
- [33] Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(4): 624-631.
- [34] Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity[J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 69(Suppl 2): 42-51.
- [35] Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 239.
- [36] De Leoz ML, Kalanetra KM, Bokulich NA, et al. Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(1): 491-502.
- [37] Etzold S, Bode L. Glycan-dependent viral infection in infants and the role of human milk oligosaccharides[J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 7: 101-107.
- [38] Cruz D, Bazaciu C. Enteral feeding composition and necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(6): 406-410.
- [39] Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(7): 647-654.
- [40] Le Doare K, Holder B, Bassett A, et al. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 361.
- [41] Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, et al. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(6): 400-405.
- [42] Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(1): 36-40.
- [43] Maldonado J, Canabate F, Sempere L, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1): 55-61.
- [44] Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding[J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(3): 267-275.
- [45] Cabinian A, Sinsimer D, Tang M, et al. Transfer of maternal immune cells by breastfeeding: maternal cytotoxic T lymphocytes present in breast milk localize in the Peyer's patches of the nursed infant[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156762.
- [46] Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2017, 22: 11.
- [47] Cregan MD, Fan Y, Appelbee A, et al. Identification of nestin-positive putative mammary stem cells in human breastmilk[J]. *Cell Tissue Res*, 2007, 329(1): 129-136.
- [48] Patki S, Kadam S, Chandra V, et al. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells[J]. *Hum Cell*, 2010, 23(2): 35-40.
- [49] Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(10): 2164-2174.
- [50] Hosseini SM, Talaei-Khozani T, Sani M, et al. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons[J]. *Neurol Res Int*, 2014, 2014: 807896.
- [51] Aydin MS, Yigit EN, Vatasdaslar E, et al. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14289.
- [52] Briere CE, McGrath JM, Jensen T, et al. Breast milk stem cells: current science and implications for preterm infants[J]. *Adv Neonatal Care*, 2016, 16(6): 410-419.

(本文编辑: 邓芳明)