

母乳喂养对人巨细胞病毒感染婴儿免疫功能的影响

范朋凯¹ 谢昕¹ 陈静¹ 史利欢¹ 郭明发¹ 杨威利² 刘炜¹

(1. 郑州大学附属儿童医院, 河南省小儿血液医学重点实验室, 河南郑州 451161;

2. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童神经发育工程研究中心, 河南郑州 451161)

[摘要] **目的** 探究母乳喂养对人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染患儿免疫功能的影响。

方法 回顾性分析2021年1月—2022年5月郑州大学附属儿童医院收治的135例喂养方式为母乳喂养的HCMV感染患儿的病例资料, 根据母乳HCMV-DNA检测结果分为母乳阳性组(78例)和母乳阴性组(57例), 再根据母乳HCMV-DNA载量中位数, 将母乳阳性组患儿分为母乳高病毒载量亚组(39例)和母乳低病毒载量亚组(39例), 分别比较母乳阳性组和母乳阴性组、母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组患儿外周血淋巴细胞亚群CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD19⁺B百分率, CD4⁺T/CD8⁺T比值, IgG、IgM、IgA及尿液HCMV-DNA载量。

结果 母乳阳性组和母乳阴性组、母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组患儿在CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD19⁺B百分率, CD4⁺T/CD8⁺T比值, IgG、IgM、IgA及尿液HCMV-DNA载量上的差异均无统计学意义($P>0.05$)。 **结论** 携带HCMV的母乳喂养不会影响HCMV感染婴儿的免疫功能。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 278-283]

[关键词] 巨细胞病毒; 母乳; 免疫功能; 病毒载量; 婴儿

Effect of breastfeeding on immune function in infants with human cytomegalovirus infection

FAN Peng-Kai, XIE Xin, CHEN Jing, SHI Li-Huan, GUO Ming-Fa, YANG Wei-Li, LIU Wei. Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Key Laboratory of Pediatric Hematology of Henan Province, Zhengzhou 451161, China (Liu W, Email: liuweil23@163.com)

Abstract: Objective To study the effect of breastfeeding on immune function in infants with human cytomegalovirus (HCMV) infection. **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 135 infants with HCMV infection who were admitted to Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2021 to May 2022, and all these infants received breastfeeding. According to the results of breast milk HCMV-DNA testing, the infants were divided into two groups: breast milk HCMV positive ($n=78$) and breast milk HCMV negative ($n=57$). According to the median breast milk HCMV-DNA load, the infants in the breast milk HCMV positive group were further divided into two subgroups: high viral load and low viral load ($n=39$ each). Related indicators were compared between the breast milk positive and negative HCMV groups and between the breast milk high viral load and low viral load subgroups, including the percentages of peripheral blood lymphocyte subsets (CD3⁺ T cells, CD3⁺CD4⁺ T cells, CD3⁺CD8⁺ T cells, and CD19⁺ B cells), CD4⁺/CD8⁺ ratio, IgG, IgM, IgA, and urine HCMV-DNA load. **Results** There were no significant differences in the percentages of CD3⁺ T cells, CD3⁺CD4⁺ T cells, CD3⁺CD8⁺ T cells, and CD19⁺ B cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio, IgG, IgM, IgA, and urine HCMV-DNA load between the breast milk HCMV positive and HCMV negative groups, as well as between the breast milk high viral load and low viral load subgroups ($P>0.05$). **Conclusions** Breastfeeding with HCMV does not affect the immune function of infants with HCMV infection.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(3): 278-283]

Key words: Cytomegalovirus; Breast milk; Immune function; Viral load; Infant

[收稿日期] 2022-10-22; [接受日期] 2023-01-09

[作者简介] 范朋凯, 男, 硕士, 主管技师。

[通信作者] 刘炜, 女, 主任医师。Email: liuweil23@163.com。

人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 为DNA病毒, 属于疱疹病毒 β 亚型, 是疱疹病毒属中基因组最大的病毒^[1]。婴儿后天获得性HCMV感染的主要途径有经产道及母乳喂养感染^[2]。孕妇在孕期内, 激素水平改变, 生理压力增大, 导致HCMV激活并复制, 母乳中HCMV也容易发生再激活, 此时母乳喂养成了婴儿感染HCMV的主要原因^[3-4]。

免疫系统对HCMV具有抵抗、抑制和清除的作用^[5-6], HCMV感染可以激活机体产生体液免疫和细胞免疫应答, 其中细胞免疫应答起主要作用^[7-9]。HCMV的复制及清除受HCMV特异性T细胞的控制^[10]。研究表明将HCMV特异性T细胞转移到接受干细胞移植的患者体内后, 病毒得到了控制^[11], 此外这种转移可以降低HCMV感染的风险, 并恢复接受实体器官移植患者的免疫力^[12]。母乳中不仅含有大量有活性的T细胞^[13], 还有B调节细胞、单核/巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞及IgA、IgG、IgM等^[14]。HCMV可以招募HCMV特异性T细胞进入母乳, 且可能在婴儿体内具有某种功能^[15]。母乳中含有的多种生物活性分子(免疫细胞、抗体、细胞因子、趋化因子、脂质、激素和酶)参与母乳喂养婴儿的耐受性和炎症反应, 通过疾病保护塑造新生儿的免疫系统^[16-17]。但母乳喂养是否影响HCMV感染婴儿的免疫功能, 目前尚未见报道。由于母乳对婴儿的生长发育至关重要, 目前关于是否停止母乳喂养颇有争论, 缺乏循证医学证据。本研究探讨母乳喂养对HCMV感染婴儿免疫功能的影响, 为临床了解HCMV感染婴儿的免疫功能, 合理优化治疗方案及喂养方式提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2021年1月—2022年5月在郑州大学附属儿童医院收治、确诊的135例喂养方式为母乳喂养的HCMV感染患儿为研究对象。根据母乳HCMV-DNA检测结果将HCMV感染患儿分为母乳阳性组(78例)和母乳阴性组(57例)。再根据母乳HCMV-DNA载量中位数, 将母乳阳性组患儿分为母乳高病毒载量亚组(39例)和母乳低病毒载量亚组(39例)。纳入标准:(1)符合中华医学会儿科学分会感染学组2012年制定的《儿童巨细胞

病毒性疾病诊断和防治的建议》中的诊断标准^[18]。

(2) 患儿尿液聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 显示尿液 HCMV-DNA 拷贝数 ≥ 500 copies/mL。(3) 患儿喂养方式为母乳喂养, 母乳未经任何消毒处理。排除标准:(1) 合并EB病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒、梅毒及肝炎等病毒感染的患儿。(2) 有免疫系统疾病、严重感染患儿, 早产、低体重出生、畸形及先天性免疫缺陷患儿。(3) 患儿母亲未做母乳 HCMV-DNA 检查。本研究获我院伦理委员会批准 (批准号: 2022-K-075)。

1.2 资料收集

回顾性收集患儿的临床资料, 包括(1) 性别、年龄、出生史、喂养史、是否合并基础疾病、临床特征、母乳喂养时间(采用查阅病历及电话随访的方式获取)等。(2) 实验室检查指标: 患儿母亲母乳 HCMV-DNA, 患儿尿液 HCMV-DNA、外周血淋巴细胞亚群、IgG、IgM、IgA。

1.3 标本采集

尿液标本采集: 用尿杯留取患儿中段晨尿约4 mL于5 mL无菌离心管中, 密封送检。乳汁标本采集: 留取患儿母亲乳汁约4 mL于5 mL无菌离心管中, 密封送检。血液标本采集: 在早晨采集患儿2 mL肝素及乙二胺四乙酸抗凝静脉血各一管。

1.4 尿液及母乳HCMV-DNA检测

采用实时荧光定量PCR法检测尿液及母乳HCMV-DNA, 试剂盒由圣湘生物科技股份有限公司提供, 扩增仪器为罗氏LightCycler 480实时荧光定量PCR仪, 由专业技术人员严格遵照说明书操作完成。

1.5 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白检测

淋巴细胞亚群检测所用仪器为FACSCanto II流式细胞仪, 试剂由BD Multitest公司提供。由专业技术人员严格遵照说明书操作完成。

免疫球蛋白检测方法为免疫比浊法, 检测仪器为Beckman AU5800全自动生化仪, 试剂由迈克生物股份有限公司提供。由专业技术人员严格遵照说明书操作完成。

1.6 诊断标准

以本实验阳性定量参考品的CT值为标准曲线, 再通过样本的CT值计算DNA病毒载量。患儿尿液HCMV-DNA实时荧光定量PCR检测结果判定: HCMV-DNA拷贝数 ≥ 500 copies/mL为阳性, HCMV-DNA拷贝数 < 500 copies/mL为阴性。母亲母乳

HCMV-DNA 实时荧光定量 PCR 检测结果判定：HCMV-DNA 拷贝数 >500 copies/mL 为阳性，HCMV-DNA 拷贝数 $=0$ copies/mL 为阴性。考虑到母乳中携带有微量病毒可能会影响研究结果，故本研究母乳阴性组未纳入母乳 HCMV-DNA 拷贝数为 0~500 copies/mL 的患儿。

1.7 统计学分析

数据分析采用 SPSS 21.0 统计学软件。正态分布计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用两样本 t 检验；非正态分布计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(IQR)$] 表示，两

组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用例数和百分率 (%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况

母乳阳性组 78 例，发病年龄范围 24 d 至 7 个月 27 d；母乳阴性组 57 例，发病年龄范围 29 d 至 4 个月 27 d。母乳阳性组和母乳阴性组患儿性别、发病年龄、母乳喂养时间、尿液 HCMV-DNA 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 1。

表 1 母乳阳性组与母乳阴性组患儿基本情况比较

项目	母乳阴性组 ($n=57$)	母乳阳性组 ($n=78$)	χ^2/Z 值	P 值
性别 [例(%)]				
男	41(72)	59(76)	0.236	0.627
女	16(28)	19(24)		
发病年龄 [$M(IQR)$, 月]	2.5(2.2, 3.5)	2.4(1.7, 3.2)	1.426	0.154
母乳喂养时间 [$M(IQR)$, 月]	2.4(2.0, 3.1)	2.2(1.6, 3.1)	1.501	0.135
尿液 HCMV-DNA [$M(IQR)$, copies/mL]	$5.48 \times 10^2(6.58 \times 10^2, 1.33 \times 10^4)$	$5.48 \times 10^2(1.48 \times 10^3, 1.57 \times 10^4)$	1.154	0.249

注：[HCMV] 人巨细胞病毒。

母乳高病毒载量亚组 39 例，发病年龄范围 30 d 至 6 个月 20 d；母乳低病毒载量亚组 39 例发病年龄范围 24 d 至 7 个月 27 d。母乳高病毒载量亚组

和母乳低病毒载量亚组患儿性别、发病年龄、母乳喂养时间、尿液 HCMV-DNA 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 2。

表 2 母乳高病毒载量亚组与母乳低病毒载量亚组患儿基本情况比较

项目	母乳低病毒载量亚组 ($n=39$)	母乳高病毒载量亚组 ($n=39$)	χ^2/Z 值	P 值
性别 [例(%)]				
男	30(77)	29(74)	0.070	0.792
女	9(23)	10(26)		
发病年龄 [$M(IQR)$, 月]	2.4(2.0, 3.2)	2.1(1.3, 3.3)	-1.470	0.142
母乳喂养时间 [$M(IQR)$, 月]	2.4(2.0, 3.5)	2.0(1.3, 3.0)	1.612	0.107
尿液 HCMV-DNA [$M(IQR)$, copies/mL]	$5.49 \times 10^2(8.59 \times 10^2, 1.25 \times 10^4)$	$5.44 \times 10^2(2.09 \times 10^3, 1.06 \times 10^5)$	0.620	0.536

注：[HCMV] 人巨细胞病毒。

2.2 母乳阳性组与母乳阴性组细胞免疫指标比较

母乳阳性组与母乳阴性组患儿外周血 CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T 百分率及 CD4⁺T/CD8⁺T 比值比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 3。

2.3 母乳阳性组与母乳阴性组体液免疫指标比较

母乳阳性组与母乳阴性组患儿 CD19⁺B 百分率及 IgG、IgM、IgA 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 4。

表 3 母乳阳性组与母乳阴性组患儿细胞免疫指标比较

($\bar{x} \pm s$)

项目	母乳阴性组 ($n=57$)	母乳阳性组 ($n=78$)	t 值	P 值
CD3 ⁺ T (%)	66 $\pm$ 8	67 $\pm$ 8	0.184	0.854
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T (%)	38 $\pm$ 9	39 $\pm$ 9	0.881	0.380
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T (%)	27 $\pm$ 9	26 $\pm$ 9	-0.609	0.543
CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T	1.6 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.8	1.147	0.253

表 4 母乳阳性组与母乳阴性组患儿体液免疫指标比较

项目	母乳阴性组 (n=57)	母乳阳性组 (n=78)	t/Z 值	P 值
CD19 ⁺ B ($\bar{x} \pm s$, %)	21 $\pm$ 9	20 $\pm$ 8	-0.736	0.463
IgG [M(IQR), g/L]	3.84(3.05, 4.96)	3.93(3.21, 5.10)	-1.486	0.137
IgM [M(IQR), g/L]	0.40(0.30, 0.56)	0.41(0.31, 0.54)	-0.264	0.791
IgA [M(IQR), g/L]	0.05(0.03, 0.13)	0.05(0.02, 0.11)	-1.897	0.058

2.4 母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组
细胞免疫功能指标比较

母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组

患儿外周血 CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T 百分率及 CD4⁺T/CD8⁺T 比值差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

表 5 母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组患儿细胞免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	母乳低病毒载量亚组 (n=39)	母乳高病毒载量亚组 (n=39)	t 值	P 值
CD3 ⁺ T (%)	67 $\pm$ 8	66 $\pm$ 9	-0.499	0.619
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T (%)	40 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9	-0.943	0.349
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T (%)	25 $\pm$ 8	27 $\pm$ 11	0.859	0.393
CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T	1.8 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.8	-0.319	0.750

2.5 母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组
体液免疫功能指标比较

母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组

患儿 CD19⁺B 百分率及 IgG、IgM、IgA 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 6。

表 6 母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组患儿体液免疫功能指标比较

项目	母乳低病毒载量亚组 (n=39)	母乳高病毒载量亚组 (n=39)	t/Z 值	P 值
CD19 ⁺ B ($\bar{x} \pm s$, %)	19 $\pm$ 8	20 $\pm$ 7	0.303	0.762
IgG [M(IQR), g/L]	3.97(2.98, 5.29)	3.90(3.65, 4.87)	-0.490	0.624
IgM [M(IQR), g/L]	0.40(0.31, 0.54)	0.45(0.03, 0.10)	-0.505	0.614
IgA [M(IQR), g/L]	0.05(0.02, 0.12)	0.05(0.03, 0.10)	-0.211	0.833

3 讨论

新生儿 HCMV 感染的途径主要有先天性感染(通过母婴传播感染)和后天获得性感染(主要通过阴道分娩及母乳喂养感染)^[19]。41%~50% 的欧美发达国家育龄女性血清 HCMV-IgG 阳性,而在亚洲、非洲等发展中国家,80%~100% 的育龄女性血清 HCMV-IgG 阳性^[20],我国超 90% 的育龄女性血清 HCMV-IgG 阳性^[21]。母乳中含有丰富的营养物质,含有多重生物活性因子和免疫活性物质,是新生儿首选且最理想的食物,但母乳中普遍存在 HCMV 激活^[22]。HCMV 感染产妇在哺乳时可能会通过乳汁排毒。

刘胜等^[23]研究表明,母乳喂养虽可能会增加婴儿感染 HCMV 的概率,但对患儿身高、体重无

明显影响。张琳等^[24]研究表明母乳喂养不会引起 HCMV 感染患儿唾液病毒载量增高和出现临床症状性感染,且对婴儿发育影响不大。携带 HCMV 的母乳喂养不会增加无症状 HCMV 感染新生儿的唾液/尿液 HCMV-DNA 载量^[25]。本研究母乳阳性组与母乳阴性组 HCMV 感染患儿在尿液 HCMV-DNA 载量上的差异无统计学意义,说明携带 HCMV 的母乳喂养并不会影响 HCMV 感染患儿尿液 HCMV-DNA 载量。母乳阳性组与母乳阴性组 HCMV 感染患儿在外周血 CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD19⁺B 百分率和 CD4⁺T/CD8⁺T 比值,以及 IgG、IgM、IgA 水平上的差异无统计学意义,说明携带 HCMV 的母乳喂养可能不会影响 HCMV 感染患儿的免疫功能。本研究纳入的母乳阳性组的母乳 HCMV-DNA 载量为 504~1 050 000 copies/mL 不等,

那么 HCMV 感染患儿的免疫功能是否受母乳携带 HCMV 载量的影响? 本研究根据母乳 HCMV-DNA 载量的中位数, 将母乳阳性组患儿分为母乳高病毒载量亚组和母乳低病毒载量亚组, 进一步研究发现两组患儿在外周血 CD3⁺T、CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD19⁺B 百分率和 CD4⁺T/CD8⁺T 比值, 以及 IgG、IgM、IgA 水平上的差异也无统计学意义, 提示携带高载量 HCMV 的母乳喂养也不会影响 HCMV 感染患儿的免疫功能。

研究表明在母乳中发现了 B 和 T 淋巴细胞、调节细胞、单核/巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞, 以及 IgA、IgG 和 IgM 抗体等^[14]。虽然有研究表明 HCMV 血清阳性母亲在成熟乳汁中 T 细胞数量显著升高^[26], HCMV 可以诱导 HCMV 特异性 T 细胞进入母乳, 母乳中免疫细胞和抗体的增加可能和 HCMV 的存在有关, 这些免疫细胞和抗体可能在婴儿体内具有某种功能^[15], 但目前免疫细胞和抗体在婴儿体内发挥怎样的作用, 目前尚不清楚。母乳对婴儿来说是最理想的食物, 母乳富含微生物群和非免疫和免疫成分, 以确保婴儿免受多种疾病的侵袭, 并支持婴儿免疫系统的成熟。不同母乳成分的作用还远远没有被完全了解。本研究发现携带 HCMV 的母乳喂养不会影响 HCMV 感染患儿的免疫功能, 提示对于 HCMV 感染的婴儿即使母乳携带 HCMV, 仍可以继续母乳喂养。本研究只限于 HCMV 后天获得性感染的免疫功能发育相对完善的足月患儿, 对于母乳喂养对早产儿、极低体重出生儿、先天性 HCMV 感染、先天性免疫缺陷、自身免疫病患儿的免疫功能是否有影响, 尚需进一步研究。

综上所述, 携带 HCMV 的母乳喂养不会影响 HCMV 感染患儿的免疫功能。母乳是婴儿最理想的食物, 对于 HCMV 感染的婴儿, 即使母乳携带 HCMV 仍可以继续喂养。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Marti-Carreras J, Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges[J]. *Virus Genes*, 2019, 55(2): 138-164. PMID: 30604286. PMCID: PMC6458973. DOI: 10.1007/s11262-018-1627-3.
- [2] 王淑珍, 孙文君. 不同喂养方式和分娩方式对出生胎龄≥32周新生儿/婴儿巨细胞病毒感染的影响以及感染结局[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(17): 3942-3945. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.17.33.
- [3] Götting J, Lazar K, Suárez NM, et al. Human cytomegalovirus genome diversity in longitudinally collected breast milk samples[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 664247. PMID: 33937103. PMCID: PMC8085339. DOI: 10.3389/fcimb.2021.664247.
- [4] 冉丽红, 包蕾. 早产儿经母乳获得性巨细胞病毒感染的研究现状[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(10): 931-936. PMID: 27751206. PMCID: PMC7389540. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.10.003.
- [5] Berry R, Watson GM, Jonjic S, et al. Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 113-127. PMID: 31666730. DOI: 10.1038/s41577-019-0225-5.
- [6] 韦爱萍, 宋雅琴, 彭薇, 等. 人巨细胞病毒感染机体细胞免疫学机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(7): 1308-1315. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.07.011.
- [7] 吴伟平, 金晶, 曲春生, 等. 人巨细胞病毒感染婴儿肝功能相关指标分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(6): 827-829.
- [8] Ibrahim S, Siddiqui AA, Siddiqui AR, et al. Sociodemographic factors associated with IgG and IgM seroprevalence for human cytomegalovirus infection in adult populations of Pakistan: a seroprevalence survey[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16(1): 1112. PMID: 27770770. PMCID: PMC5075404. DOI: 10.1186/s12889-016-3772-8.
- [9] 丁光伟, 段淑芬, 高春耕, 等. 更昔洛韦联合还原型谷胱甘肽对巨细胞病毒性肝炎患者肝功能及 Th1/Th2 平衡的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(5): 424-427. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.05.011.
- [10] Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(3): 195-202. PMID: 19228345. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00372.x.
- [11] Einsele H, Roosnek E, Rufer N, et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy[J]. *Blood*, 2002, 99(11): 3916-3922. PMID: 12010789. DOI: 10.1182/blood.v99.11.3916.
- [12] Macesic N, Langsford D, Nicholls K, et al. Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(3): 827-832. PMID: 25648555. DOI: 10.1111/ajt.13023.
- [13] Armistead B, Jiang Y, Carlson M, et al. Spike-specific T cells are enriched in breastmilk following SARS-CoV-2 mRNA vaccination[J]. *medRxiv[Preprint]*. (2022-09-28) [2022-10-09]. PMID: 36203549. PMCID: PMC9536058. DOI: 10.1101/2021.12.03.21267036.
- [14] Godhia ML, Patel N. Colostrum—its composition, benefits as a nutraceutical—a review[J]. *Curr Res Nutr Food Sci*, 2013, 1(1): 37-47. DOI: 10.12944/CRNFSJ.1.1.04.
- [15] Moylan DC, Pati SK, Ross SA, et al. Breast milk human

- cytomegalovirus (CMV) viral load and the establishment of breast milk CMV-pp65-specific CD8 T cells in human CMV infected mothers[J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(9): 1176-1179. PMID: 28968907. PMCID: PMC5853445. DOI: 10.1093/infdis/jix457.
- [16] Rabe T, Lazar K, Cambroner C, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) reactivation in the mammary gland induces a proinflammatory cytokine shift in breast milk[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 289. PMID: 32093317. PMCID: PMC7074878. DOI: 10.3390/microorganisms8020289.
- [17] Lokossou GAG, Kouakanou L, Schumacher A, et al. Human breast milk: from food to active immune response with disease protection in infants and mothers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 849012. PMID: 35450064. PMCID: PMC9016618. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849012.
- [18] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感染协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4): 290-292. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.04.013.
- [19] 王淑珍, 孙文君. 不同喂养方式和分娩方式对出生胎龄≥32周新生儿/婴儿巨细胞病毒感染的影响以及感染结局[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(17): 3942-3945. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.17.33.
- [20] Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(7): 1471-1478. PMID: 28166842. PMCID: PMC9203352. DOI: 10.1017/S0950268817000103.
- [21] Wang S, Wang T, Zhang W, et al. Cohort study on maternal cytomegalovirus seroprevalence and prevalence and clinical manifestations of congenital infection in China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5): e6007. PMID: 28151899. PMCID: PMC5293462. DOI: 10.1097/MD.0000000000006007.
- [22] 俞惠民. 早产儿母乳喂养与获得性巨细胞病毒感染[J]. *中华新生儿科杂志*, 2020, 35(3): 161-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2020.03.001.
- [23] 刘胜, 何杰书. 母乳喂养方式与分娩方式对婴儿巨细胞感染的影响情况分析[J]. *智慧健康*, 2022, 8(5): 79-81. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2022.05.025.
- [24] 张琳, 王淮燕, 梅涛, 等. 母乳喂养对婴儿唾液巨细胞病毒载量的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(10): 751-753. DOI: 10.3760/j.issn.2095-428X.2014.10.008.
- [25] 杨洋, 王春晖, 王宝西, 等. 不同喂养方式对先天性巨细胞病毒感染新生儿病毒载量的影响[J]. *海南医学*, 2020, 31(16): 2105-2107. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.16.018.
- [26] Lazar K, Kussmann T, Pawelec G, et al. Immunomonitoring of human breast milk cells during HCMV-reactivation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 723010. PMID: 34566980. PMCID: PMC8462275. DOI: 10.3389/fimmu.2021.723010.

(本文编辑: 王颖)