

· 最新医学综述 ·

母乳中生物活性成分的研究进展

孟寿东, 孙群英

(川北医学院附属医院儿科, 四川南充 637000)

摘要: 母乳是婴儿最理想的食物, 可以很好地适应婴儿的需求, 母乳不仅含有宏量和微量营养素, 还含有活细胞、生长因子和免疫保护物质等生物活性成分, 这些成分具有多种功能, 对婴儿特别是早产儿具有重大意义, 如: 促进各组织器官发育成熟、调节免疫、抗感染、防止坏死性小肠结肠炎 (NEC) 及减轻过敏性疾病风险等。

关键词: 母乳; 婴儿; 生物活性成分; 功能

中图分类号: R655.8

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.021.001

本文引用格式: 孟寿东, 孙群英. 母乳中生物活性成分的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(021): 1-5.

Research Advances in the Effect of Bioactive Substances in Breast Milk

MENG Shou-dong, SUN Qun-ying

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000)

ABSTRACT: Breast milk is the most natural and ideal food for infant. It can be well adapted to the needs of infant. Breast milk not only contains macro and micronutrients, but also contains bioactive substances such as living cells, growth factors and immune protective substances. These ingredients have multiple functions. It is of great significance to infants, especially premature infants, such as: promoting the development and maturity of various tissues and organs, regulating immunity, fighting infection, preventing necrotizing enterocolitis (NEC) and reducing the risk of allergic diseases.

KEY WORDS: breast milk; infant; bioactive substances; function

0 引言

世界卫生组织建议所有婴儿都应纯母乳喂养至六个月, 并建议继续母乳喂养两年或更长时间, 然而这项建议在许多国家都没有得到满足^[1]。母乳是一种活的生物物质, 具有多种活性成分, 如: 活性蛋白、乳脂肪球、寡聚糖、生长因子、细胞因子、细胞及益生菌等。这些物质不仅对婴儿神经发育、胃肠功能成熟、疾病预防有短期好处, 且对婴儿降低过敏性疾病、肥胖及 II 型糖尿病风险有长期益处。本文拟对近年来发现的母乳中主要生物活性成分及其功能进行阐述。

1 活性蛋白类

母乳中含有 400 多种不同的蛋白质, 其中具有生物活性的蛋白质包括免疫球蛋白、溶菌酶、乳铁蛋白、触蛋白、乳过氧化物酶和 α -乳清蛋白等, 它们在初乳中含量丰富, 并且能以完整或部分水解的形式帮助婴儿抵抗细菌和病毒。

1.1 免疫球蛋白

母乳有助于婴儿的免疫发育, 在免疫因素中,

免疫球蛋白 (Ig) 是研究最多的, 婴儿出生时免疫系统不成熟, 他们依赖于母乳中的抗体来抵御病原体。在人乳中, 主要是分泌型 IgA (占有免疫球蛋白的 80%–90%) 以及 IgM 和 IgG。近年来许多文献报道了对 IgA 的研究, 但对其他 Ig 的研究却相对较少^[2]。

免疫球蛋白主要功能有: 1) 免疫排斥和减轻 NEC 的发生: sIgA 是机体特异性免疫防御的第一道防线, 可与病原微生物、毒素、病毒和其他抗原物质 (如脂多糖 (LPS)) 结合, 防止粘附和渗透到上皮细胞中, 从而不会引发在生命早期有害的炎症反应。这种现象被称为免疫排斥^[3]。Gopalakrishna^[4] 等人最近的一项研究表明, 与配方奶喂养的婴儿相比, 母乳喂养的婴儿肠道中与细菌结合的 IgA 百分比更高, 同时早产儿肠道中与细菌结合的 IgA 百分比高与新生儿坏死性小肠结肠炎 (NEC) 发生率较低有关。因此, IgA 与细菌的结合可能对 NEC 起保护作用。2) 减少过敏性疾病的发生: sIgA 的免疫排斥功能及 IgG 对 IgE 的抑制可减少过敏性疾病的发生。

1.2 溶菌酶

溶菌酶是一种活性酶,对机体的防御至关重要,在母乳中它的浓度很高,比牛乳高 3000 多倍,且随着哺乳期的延长,溶菌酶的浓度逐渐增加。

溶菌酶主要功能有:1) 杀菌作用:能够通过水解 N-乙酰胞壁酸和 2-乙酰氨基-2-脱氧- β -1,4 键来降解革兰氏阳性菌的细胞壁来杀死革兰氏阳性菌,与乳铁蛋白结合杀死革兰氏阴性菌^[5]。有研究表明,在鸡饲料中添加重组人溶菌酶可以作为一种天然抗生素^[6],也有研究显示,它还具有一定的抗病毒活性^[7],在体外可抑制 HIV 的生长;2) 增加免疫反应:溶菌酶在免疫反应过程中具有辅助作用(溶菌酶的佐剂作用),如溶菌酶对双歧杆菌属细菌的细胞壁的肽聚糖水解,即所谓的胞壁酰二肽,这种二肽增强了抗感染作用,导致抗原呈递细胞的活化和 T 淋巴细胞增加,从而增加免疫反应^[8]。

1.3 乳铁蛋白

乳铁蛋白(Lf)是一种多功能铁结合糖蛋白,属于转铁蛋白家族,在母乳中具有特别高的浓度,牛乳中的 Lf (bLf) 是人类医学中使用的主要 Lf,因为它易于获得,因此已被美国食品和药物管理局指定为公认安全(GRAS)的食品添加剂,bLf 是一种理想的营养产品,无论是经济性还是摄入后耐受性。许多研究表明 Lf 具有重要意义:如抗贫血、抗菌、抗炎、抗氧化、免疫调节及抗癌活性等^[9,10]。

1.4 其他活性蛋白

1) 触蛋白:可通过与细菌紧密结合和抑制细菌中的维生素生成来抑制细菌生长;2) α -乳清蛋白:其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、白色念珠菌等均具有抗菌活性;3) 乳过氧化物酶:乳过氧化物酶在过氧化氢的存在下,催化硫氰酸盐(唾液的一部分)氧化,形成次硫氰酸盐,可杀死革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌^[11],因此,母乳中的乳过氧化物酶可能有助于防御口腔和上消化道中已经存在的感染。

2 脂类

母乳中的脂质以乳脂肪球的形式存在,脂肪球的膜由独特的三层结构组成,这些层,也称为乳脂肪球膜(MFGM),其中含有 70% 的蛋白质、25% 的磷脂和 5% 的脑苷脂/胆固醇,这些成分具有生物活性且对婴儿健康具有重要意义^[12]。

乳脂肪球的主要功能^[13]:1) 可促进神经功能

发育:MFGM 中的许多成分如鞘磷脂、胆碱、神经节苷脂等可促进神经发育;2) 降低新生儿感染风险:MFGM 中的各种成分可减轻病原体对肠上皮的粘附(诱饵效应)及直接杀菌作用;3) 可调节肠道微生物群。

3 碳水化合物

母乳中含有大量不同的碳水化合物,其中母乳寡聚糖(HMO)是母乳中非常重要且有益的成分,HMO 是一组复杂的糖,在母乳中含量丰富且独一无二,初乳中的寡聚糖浓度很高,然而目前在婴儿配方奶粉中却不存在,配方奶粉中主要添加了低聚半乳糖(GOS)和低聚果糖(FOS)或菊粉的混合物,这些化合物主要模仿母乳中的 HMO^[14]。

寡聚糖的主要功能:1) 益生元功能:寡聚糖具有抵抗胃酸、宿主酶的水解和胃肠道吸收的优点,能够以较高浓度到达远端小肠和结肠,并成为益生菌(如双歧杆菌)的代谢底物,从而促进益生菌的生长,并且抑制病原菌的生长^[15];2) 直接抗感染活性:HMO 可以模拟病毒受体的结构并阻止与靶细胞的粘附,从而防止感染;如抗轮状病毒、诺如病毒、流感病毒和人类免疫缺陷病毒等^[16];3) 免疫调节:HMO 可通过介导婴儿肠道微生物群组成或影响肠上皮细胞而间接影响婴儿的免疫调节,也可以局部作用于粘膜相关淋巴组织细胞或重吸收到达体循环促进淋巴细胞成熟而直接影响婴儿的免疫调节^[17]。

4 生长因子

母乳中含有多种生长因子,如:表皮生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血管内皮生长因子(VEGF)等。他们对婴儿多个器官的生长、成熟和完整性发挥重要作用,特别是对肠道、脉管系统、内分泌系统及神经系统等具有重要影响。

4.1 表皮生长因子

EGF 对胃酸和消化酶具有相对抵抗力,能够由胃进入肠道,从而刺激肠上皮细胞增加 DNA 的合成、细胞的分裂、水和葡萄糖的吸收以及蛋白质的合成,肠粘膜的成熟和修复至关重要。肝素结合生长因子(HB-EGF)是 EGF 家族的一员,是坏死性小肠结肠炎和缺氧、缺血再灌注损伤后修复的主要生长因子^[18]。

4.2 神经生长因子

脑源性神经营养因子 (BDNF) 是目前哺乳动物大脑中含量最多、研究最广的神经生长因子之一,与神经胶质细胞衍生的神经营养因子 (GDNF) 和 S100B 蛋白一起,在神经系统的发育和维持以及神经元存活和增殖中发挥着关键作用,且在新生儿肠道的发育和成熟中也有重要的参与^[19]。此外有研究表明 BDNF 对帕金森病、抑郁症及神经变性等疾病有一定的积极作用^[20]。

4.3 胰岛素样生长因子

母乳中含有 IGF- I、IGF- II 以及 IGF 结合蛋白和 IGF 特异性蛋白酶,其中 IGF- I 可导致组织生长增加并减轻肠萎缩,也在肠细胞因氧化应激受损后的存活中发挥作用,从而保护肠黏膜。母乳喂养婴儿在血清中具有相对较高的 IGF- I, IGF- I 可以以生物活性形式被肠道吸收,并运输到血液中,从而刺激红细胞生成并增加血细胞比容^[21]。许多研究表明,IGF 还可以减少因早产导致的支气管肺发育不良 (BPD)、坏死性小肠结肠炎 (NEC) 及大脑发育不良等并发症。

4.4 血管内皮生长因子

VEGF 可介导血管形成,但在早产儿中,相对高浓度氧疗会抑制其表达,从而中断视网膜血管的生长,因此支气管肺发育不成熟引起的高浓度氧疗会导致视网膜组织对氧化损伤的易感性和早产儿视网膜病变 (ROP) 的发展^[22],初乳中 VEGF 浓度最高,因此母乳喂养有助于减轻新生儿的 ROP 负担。

5 细胞因子

细胞因子是多功能肽类,通过与特定细胞受体结合并以自分泌或旁分泌方式起作用,在机体内运作并协调免疫系统的发展和功能。母乳中含有丰富的细胞因子,根据它们在炎症反应中的作用,细胞因子可分减少炎症的抗炎细胞因子和促进炎症、防止感染的促炎细胞因子和。

5.1 抗炎细胞因子

母乳中发现的抗炎细胞因子主要包括转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素 7 (IL-7) 和 IL-10。其中 TGF- β 含量最为丰富,它可以抑制新生儿 T 淋巴细胞的活性,从而实现口腔和肠道耐受^[23];还可以通过控制所涉及的炎症过程来减少特异性

致敏风险^[24];还可以调节分泌性免疫球蛋白 A (IgA) 的产生,从而赋予婴儿被动免疫保护。IL-7 可以通过肠道屏障并促进胸腺和 T 淋巴细胞的发育^[25]。

5.2 促炎细胞因子

母乳中也发现许多促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IFN- γ 等,与抗炎细胞因子相比,大多数促炎细胞因子的浓度较低,人乳中的炎性细胞因子的作用仍在研究中,但已发现它们可参与中性粒细胞的募集、促进肠道发育,并且 IL-8 可能有助于防止 TNF α 介导的损伤;IL-1 β 是炎症反应的介质,参与细胞增殖、分化和凋亡,据报道,人乳中 IL-1 β 的水平越高,对婴儿湿疹的保护作用就越大^[26];IFN- γ 可改善 Th1 炎症反应,同时消除 Th2 过敏反应,与非过敏母亲相比,过敏母亲的初乳含有较少的 IFN- γ ,但含有较多的 Th2、IL-4 和 IL-13^[27]。

6 细胞

人乳中含有多种细胞,包括免疫细胞 (巨噬细胞、T 细胞、淋巴细胞) 和干细胞。这些细胞提供了婴儿针对病原体的广泛而强大的保护,同时也刺激了婴儿自身免疫系统的发育。

6.1 免疫细胞

在 1960 年代后期,研究表明初乳富含大量白细胞,被认为是最丰富的母乳细胞,在泌乳早期,母乳喂养的婴儿每天可能消耗多达 1010 个白细胞。母乳中的白细胞通过吞噬作用直接对抗病原体、产生生物活性成分、协助新生儿免疫系统的发育或改变婴儿消化道的微环境,从而为婴儿提供主动免疫^[28]。母乳中的白细胞还可通过婴儿的消化道后存活下来,然后从胃肠道转移到血液和远处部位,包括淋巴结、脾脏和肝脏,从而增强免疫保护。

6.2 干细胞

最近的数据表明,母乳中高达 6% 的细胞是干细胞,从母乳中分离出的间充质干细胞可能重新编程分化为多种其他类型细胞。侯赛尼^[29] 等人研究证明母乳干细胞在体外暴露于神经源性刺激,可导致分化为三种神经系细胞:神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞。此外,使用动物模型进行的实验研究^[30] 表明,母乳中存在的干细胞可以通过胃肠道婴儿吸收并到达全身血流,从而到达一些靶器官,如中枢神经系统、胸腺、胰腺、脾脏和肾脏,在那里它们可整合并分化为功能细胞。

7 激素

母乳含有多种激素,包括瘦素、生长素释放肽、IGF-1、脂联素、胰岛素等,它们参与婴儿生长发育的调节。最新研究显示,这些激素不仅可调节婴儿的生长发育,并且可能导致肥胖和糖尿病在儿童和成人发生风险降低^[31]。Juan^[32]等人一项出生到6岁前瞻性研究显示,母乳喂养时间持续越长,与儿童肥胖发生率成负相关。

8 益生菌

母乳中含有200多种细菌,有助于新生儿胃肠道微生物的定植和婴儿微生物群发育的调节,母乳中最常见的细菌种类是链球菌和葡萄球菌,其次是双歧杆菌,乳酸杆菌,肠球菌和肠杆菌科等。Pannaraj等人^[33]最近的一项纵向研究表明,纯母乳喂养婴儿粪便中的细菌成分与母乳中的细菌成分重叠约28%,与母亲乳晕皮肤的细菌成分重叠约10%。Bäckhed等人^[34]最近的一项研究表明,强调配方喂养的婴儿其肠道微生物群比母乳喂养的婴儿更富含梭状杆菌,母乳喂养的肠道微生物群中存在更多的双歧杆菌和乳杆菌。最近的研究强调,与接受剖宫产的母亲相比,自然分娩的母亲的母乳微生物群组成具有更高的细菌多样性和丰富度^[35]。

近年来益生菌与多种疾病(如肥胖、心血管疾病、成人脑卒中、多发性硬化症等)之间的关联已得到充分证明。此外,益生菌也影响过敏反应的免疫调节作用,过敏儿童的肠道益生菌在组成和多样性方面与非过敏儿童不同^[36];一项临床试验报告了在怀孕和哺乳期间使用鼠李糖乳杆菌可降低婴儿过敏风险^[37]。此外益生菌对急性感染性腹泻、抗生素相关性腹泻、肠道易激综合征、便秘、肠道外感染等疾病均有预防作用。

综上所述,母乳中含有多种活性物质,对婴儿特别是早产儿的生长发育具有重大意义,尽管近年来对母乳成分及优点已有大量研究,但仍有大量新的活性物质尚未发现,且对于某些物质的作用机制尚未明确,有待进一步深入研究。

参考文献

[1] van Dellen S A, Wisse B, Mobach M P, et al. The effect of a breastfeeding support programme on breastfeeding duration and exclusivity: a quasi-experiment[J]. BMC Public Health, 2019,19(1):993.
[2] Rio-Aige K, Azagra-Boronat I, Castell M, et al. The

Breast Milk Immunoglobulinome[J]. Nutrients, 2021,13(6):1810.
[3] Rogier E W, Frantz A L, Bruno M E, et al. Secretory IgA is Concentrated in the Outer Layer of Colonic Mucus along with Gut Bacteria[J]. Pathogens, 2014,3(2):390-403.
[4] Gopalakrishna K P, Macadangdang B R, Rogers M B, et al. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. Nat Med, 2019,25(7):1110-1115.
[5] Ellison R R, Giehl T J. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme[J]. J Clin Invest, 1991,88(4):1080-1091.
[6] Humphrey B D, Huang N, Klasing K C. Rice expressing lactoferrin and lysozyme has antibiotic-like properties when fed to chicks[J]. J Nutr, 2002,132(6):1214-1218.
[7] Lee-Huang S, Huang P L, Sun Y, et al. Lysozyme and RNases as anti-HIV components in beta-core preparations of human chorionic gonadotropin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999,96(6):2678-2681.
[8] Chodaczek G. Adjuvants as factors improving efficiency of vaccination[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2004,58:47-59.
[9] Giansanti F, Panella G, Leboffe L, et al. Lactoferrin from Milk: Nutraceutical and Pharmacological Properties[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2016,9(4):61.
[10] Superti F. Lactoferrin from Bovine Milk: A Protective Companion for Life[J]. Nutrients, 2020,12(9):2562.
[11] Sarr D, Toth E, Gingerich A, et al. Antimicrobial actions of dual oxidases and lactoperoxidase[J]. J Microbiol, 2018,56(6):373-386.
[12] Ramiro-Cortijo D, Singh P, Liu Y, et al. Breast Milk Lipids and Fatty Acids in Regulating Neonatal Intestinal Development and Protecting against Intestinal Injury[J]. Nutrients, 2020,12(2):534.
[13] Brink L R, Lonnerdal B. Milk fat globule membrane: the role of its various components in infant health and development[J]. J Nutr Biochem, 2020,85:108465.
[14] Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Structure and Functions[J]. Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 2020,94:115-123.
[15] Thomson P, Medina D A, Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization[J]. Food Microbiol, 2018,75:37-46.
[16] Morozov V, Hansman G, Hanisch F G, et al. Human Milk Oligosaccharides as Promising Antivirals[J]. Mol Nutr Food Res, 2018,62(6):e1700679.
[17] Zuurveld M, van Witzenburg N P, Garssen J, et al. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases[J]. Front Immunol, 2020,11:801.

- [18] Dao D T, Anez-Bustillos L, Adam R M, et al. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor as a Critical Mediator of Tissue Repair and Regeneration[J]. *Am J Pathol*, 2018,188(11):2446-2456.
- [19] Li R, Xia W, Zhang Z, et al. S100B protein, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in human milk[J]. *PLoS One*, 2011,6(6):e21663.
- [20] Colucci-D' Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(20):7777.
- [21] Ballard O, Morrow A L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013,60(1):49-74.
- [22] Chan-Ling T, Gole G A, Quinn G E, et al. Pathophysiology, screening and treatment of ROP: A multi-disciplinary perspective[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018,62:77-119.
- [23] Dawod B, Marshall J S. Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development[J]. *Front Immunol*, 2019,10:16.
- [24] Morita Y, Campos-Alberto E, Yamaide F, et al. TGF-beta Concentration in Breast Milk is Associated With the Development of Eczema in Infants[J]. *Front Pediatr*, 2018,6:162.
- [25] Hossny E M, El-Ghoneimy D H, El-Owaidy R H, et al. Breast milk interleukin-7 and thymic gland development in infancy[J]. *Eur J Nutr*, 2020,59(1):111-118.
- [26] Munblit D, Peroni D G, Boix-Amoros A, et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle[J]. *Nutrients*, 2017,9(8):6238.
- [27] Kielbasa A, Gadzala-Kopciuch R, Buszewski B. Cytokines-Biogenesis and Their Role in Human Breast Milk and Determination[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(12):6238.
- [28] Rodriguez J M, Fernandez L, Verhasselt V. The GutBreast Axis: Programming Health for Life[J]. *Nutrients*, 2021,13(2):606.
- [29] Pannaraj P S, 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.
- [30] Mohandas S, Pannaraj P S. Beyond the Bacterial Microbiome: Virome of Human Milk and Effects on the Developing Infant[J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2020,94:86-93.
- [31] Gunderson E P, Greenspan L C, Faith M S, et al. Breastfeeding and growth during infancy among offspring of mothers with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. *Pediatr Obes*, 2018,13(8):492-504.
- [32] Ortega-Garcia J A, Kloosterman N, Alvarez L, et al. Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years[J]. *Child Obes*, 2018,14(5):327-337.
- [33] Pannaraj P S, 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.
- [34] Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life[J]. *Cell Host Microbe*, 2015,17(5):690-703.
- [35] Cabrera-Rubio R, Mira-Pascual L, Mira A, et al. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2016,7(1):54-60.
- [36] Vass R A, Kemeny A, Dergez T, et al. Distribution of bioactive factors in human milk samples[J]. *Int Breastfeed J*, 2019,14:9.
- [37] Barthow C, Wickens K, Stanley T, et al. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016,16(1):133.