

母乳喂养对婴儿 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应的影响

朱思敏¹, 屠文娟¹, 张雯婷², 屠子骥³, 汪骋安⁴

1. 南通大学附属常州儿童医院小儿健康促进中心, 江苏 常州 213000; 2. 南通大学附属常州儿童医院儿科中心实验室;
3. 南方医科大学第一临床医学院; 4. 南京医科大学口腔医学院

摘要: **目的** 探索母乳喂养对婴儿在非炎症状态下的 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应的影响, 并分析母乳整体成分的免疫调节意义, 为提倡母乳喂养提供理论支持。**方法** 本研究采用回顾性队列研究, 按照入组标准选取 2022 年 1—9 月在南通大学附属常州儿童医院儿保科进行体检的 6 月龄婴儿为研究对象。根据喂养方式分为母乳喂养组(33 例)和配方奶喂养组(27 例)。采用流式细胞术检测外周血的 CD4⁺ T 淋巴细胞, 包括辅助性 T 淋巴细胞(Th)1、Th2、Th17 和调节性 T 淋巴细胞(Treg)的百分比, 以及相关细胞因子白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 、IL-17A 的水平, 比较上述指标在两组之间的差异。**结果** 与配方奶喂养组比较, 母乳喂养组婴儿外周血的 Th1 百分比($t=3.038$)、Treg 百分比($t=2.088$)、Th1/Th2($Z=2.756$)、IL-10($Z=2.297$)及 IFN- γ ($Z=2.076$)较高, Th17 百分比($Z=2.704$)、IL-17A($t=2.187$)较低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组间 Th2 百分比、IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 母乳喂养对婴儿 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应的调节作用表现为促进 Th1/Th2 向 Th1 方向发展以及 Treg 的免疫调节作用, 但抑制 Th17 型免疫反应, 这说明母乳整体成分有助于婴儿免疫系统发育成熟, 增强免疫防御和免疫耐受。

关键词: 母乳喂养; 获得性免疫; CD4⁺ T 淋巴细胞; 辅助性 T 淋巴细胞; 调节性 T 淋巴细胞

中图分类号: R174.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)01-0103-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0633

Effects of breastfeeding on immune response of CD4⁺ T lymphocytes in infants

ZHU Simin¹, TU Wenjuan¹, ZHANG Wenting², TU Ziqi³, WANG Cheng'an⁴

1. Center for Children's Health Promotion, Affiliated Changzhou Children's Hospital of Nantong University, Changzhou, Jiangsu 213000, China; 2. Pediatric Central Laboratory, Affiliated Changzhou Children's Hospital of Nantong University; 3. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University; 4. School of Stomatology, Nanjing Medical University
Corresponding author: TU Wenjuan, E-mail: tuwenjuan2008@163.com

Abstract: **Objective** To explore the effects of breastfeeding on the immune response of CD4⁺ T lymphocytes in infants in non-inflammatory state, and to analyze the immunomodulatory significance of the whole composition of breast milk. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. From January to September 2022, six-month-old infants who took physical examination in the Child Healthcare Department of Changzhou Children's Hospital Affiliated to Nantong University, were selected based on inclusion criteria, and were divided into breastfeeding group ($n=33$) and formula feeding group ($n=27$) based on their feeding patterns. Flow cytometry was used to detect the percentage of CD4⁺ T cells, including helper T cell (Th) 1, Th2, Th17, regulatory T cell (Treg), and the levels of related cytokines interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , IL-17 in peripheral blood. The differences in these indicators between the two groups were compared. **Results** Compared with the formula feeding group, the breastfeeding group showed significantly higher percentages of Th1($t=3.038$), Treg($t=2.088$). The ratio of Th1 to Th2($Z=2.756$), IL-10($Z=2.297$) and IFN- γ ($Z=2.076$) in the peripheral blood of the breastfeeding group were also significantly higher. Conversely, the breastfeeding group had significantly lower percentage of Th17($Z=2.704$) and IL-17A($t=2.187$) ($P<0.05$). There was no significant difference the percentage of Th2, as well as in the levels of IL-2, IL-4, IL-6 and TNF- α between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Breastfeeding has a regulatory effect on the immune response of infant CD4⁺ T lymphocytes. It promotes the development of Th1/Th2 towards Th1 and the immunomodulatory effect of Treg. Moreover, it inhibits the Th17 type immune response. These findings suggest that the complete composition of breast milk contributes to the development and maturation of infant immune system, enhancing immune defense and immune tolerance.

Keywords: breastfeeding; acquired immunity; CD4⁺ T cell; helper T cell; regulatory T cell

基金项目: 国家自然科学基金(81801493)

作者简介: 朱思敏(1997-), 女, 江苏人, 住院医师, 硕士学历, 主要研究方向为儿童保健。

通信作者: 屠文娟, E-mail: tuwenjuan2008@163.com

母乳是婴儿的最佳营养来源,有益于儿童的生长发育和免疫成熟^[1],并且世界卫生组织也推荐生后 6 个月的纯母乳喂养作为喂养婴儿的黄金标准^[2-3],因为母乳包含完整的营养成分和许多健康的生物活性物质^[1,3]。这些生物活性物质对婴儿免疫系统发育成熟具有促成作用^[4]。获得性免疫在免疫系统中占据了重要地位,受到表达 CD4 分子的辅助性 T 淋巴细胞(helper T cell, Th)的调控,其中在婴儿早期发挥主要作用的有 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cell, Treg)。目前已证实母乳中的多种生物活性物质已分别被研究证明了对 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应具有调节作用,但有些成分对 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应的调节方向尚不统一,并且此类研究大多是体外研究或是建立在动物模型基础上的。关于母乳整体成分作为混合物对婴儿在非炎症状态下外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应复合作用的临床研究却鲜有报道。因此,本研究采用回顾性队列研究,比较不同喂养方式下婴儿外周血 Th1、Th2、Th17 和 Treg 及相关细胞因子的含量,探索母乳喂养对婴儿在非炎症状态下的 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应的影响,并探讨母乳整体成分的免疫调节意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 1—9 月在常州市儿童医院儿保科进行 6 月龄体检的 60 例健康婴儿为研究对象。根据实际喂养方式,分为母乳喂养组(33 例)和配方奶喂养组(27 例)。生后纯母乳喂养至 6 月龄为母乳喂养组;生后配方奶粉喂养至 6 月龄为配方奶喂养组。入选标准:1)胎龄:37~<42 周;2)出生体重:2.5~4.0 kg;3)产时健康;4)其母产休地为常州市内;5)尚未添加辅食。排除标准:1)婴儿使用抗生素;2)婴儿患有严重的免疫系统疾病、消化系统疾病或先天性疾病;3)母亲在孕期及哺乳期使用抗生素;4)母亲患有严重的免疫系统疾病;5)家中豢养宠物。本研究通过南通大学附属常州儿童医院伦理委员会批准[常儿医伦理审查(科研)2021-014],研究对象监护人均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 纳入研究后登记基本信息,内容包括:喂养方式、配方奶品牌、婴儿的性别、分娩方式、母亲生产年龄、产次、妊娠期健康状况、益生菌使用情况、婴儿疫苗接种情况、婴儿呼吸道感染史、婴儿消化道感染史、婴儿过敏性疾病发生情况、过敏家族史、居住地(城市或者农村)。

1.2.2 外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群检测 所有

研究对象均于 6 月龄体检时抽取外周静脉血 2 mL,其中 0.8 mL 收集于肝素锂抗凝管中,用于检测 Th1、Th2、Th17;1.2 mL 收集于 EDTA 抗凝管中,用于检测 Treg。采用唯公流式细胞仪检测,检测过程如下:1)Th1、Th2、Th17 的检测:取 50 μ L 肝素锂抗凝血置于各个流式管中。标本中加入 1 μ L 溶解后的细胞刺激剂,涡旋后置于 5% CO₂ 培养箱中孵育 4.5 h。加入 5 μ L 的 CD3-FITC 和 5 μ L 的 CD8-APC-CY7 抗体,涡旋后室温下避光孵育 15 min。加入 100 μ L 固定剂 A,涡旋后避光孵育 30 min,洗涤。加入 100 μ L 破膜剂 B,5 μ L 白细胞介素(interleukin, IL)-4-PE, 1.25 μ L 干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) APC 和 1.25 μ L IL-17A-percp-cy5.5 涡旋均匀,室温下避光孵育 30 min,充分洗涤重悬后上机,使用 FlowJo V10 软件进行分析。2)Treg 的检测:取 100 μ L EDTA 抗凝血置于各个流式管。向标本中加入 1.25 μ L CD4、1.25 μ L CD127、5 μ L CD45RO、5 μ L CD45RA、1.25 μ L CD25 和 5 μ L CD45 抗体,室温下避光孵育 15 min。加入 450 μ L 1 倍红细胞裂解液,室温下避光裂解 15 min。充分洗涤重悬后上机,使用 FlowJo V10 软件进行分析。

1.2.3 外周血细胞因子检测 所有研究对象 EDTA 抗凝全血经 2 500 r/min 离心 15 min(离心半径 12.5 cm),制备成血浆置于一 80℃ 冰箱中保存待检。根据 CBA 检测试剂盒说明要求进行操作。应用采用 FACP Array 软件进行数据分析。

1.3 仪器与试剂 唯公流式细胞仪(206A1 型,深圳唯公科技有限公司);涡旋仪(XW-80A 型,上海驰唐电子有限公司);低速离心机(KDC-1042 型,安徽中科中佳科学仪器有限公司)。BD FACS 溶血素,细胞刺激剂,荧光标记单克隆抗体(CD3 FITC、CD8 PE-CY7、IFN- γ APC、IL-4 PE、PerCP-Cy5.5 IL-17A、APC-Cy7 CD4、CD25 APC、PE-Cy7 CD127、CD45 PerCP、FITC CD45RA、PE CD45RO),人 th1/th2/th17 CBA 试剂盒(美国 BD 公司);固定剂 A,破膜剂 B(美国 Thermo 公司)。

1.4 统计学方法 所有数据采用 SPSS 26.0 统计软件进行处理。分类资料以例(%)描述,两组之间比较采用 χ^2 检验。定量资料中正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组之间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,两组之间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 母乳喂养组和配方奶喂养组一般资料比较 入组婴儿共纳入 60 例,母乳喂养组 33 例,配方奶喂

养组 27 例,其中配方奶中均添加益生元低聚半乳糖(galactooligosaccharides, GOS),另有 4 例添加了低聚果糖(fructo-oligosaccharides, FOS),4 例添加了益生菌婴儿双歧杆菌。母乳喂养组和配方奶喂养组婴儿性别、分娩方式、产次(最高产次为 2),母亲生产年龄、母亲妊娠期患病率、婴儿呼吸道感染史(均表现为急性上呼吸道感染且未使用抗生素)、婴儿过敏性疾病患病率(包括婴儿湿疹、牛奶蛋白过敏及过敏性鼻炎)、过敏家族史、居住地(农村 *vs.* 城市)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);母乳喂养组婴儿益生菌使用率低于配方奶喂养组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。两组婴儿均按国家计划接种疫苗。

表 1 母乳喂养组和配方奶喂养组一般资料比较(例,%)

Tab. 1 Comparison of the general situation between the breast feeding group and the formula feeding group (n, %)

项目	母乳喂养组 (n=33)	配方奶喂养组 (n=27)	χ^2/t 值	P 值
性别(女)	18(54.50)	14(51.90)	0.043 ^a	0.835
分娩方式(顺产)	15(45.50)	13(48.10)	0.043 ^a	0.835
使用益生菌	17(51.50)	21(77.80)	4.411 ^a	0.036
生产年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	30.27 $\pm$ 4.81	30.74 $\pm$ 5.84	0.341 ^b	0.735
产次(1)	27(81.80)	19(70.40)	1.088 ^a	0.297
妊娠期患病	3(9.10)	5(18.50)	0.472 ^a	0.492
有呼吸道感染史	2(6.10)	2(7.40)	0.000 ^a	1.000
患过敏性疾病	11(33.30)	7(25.90)	0.388 ^a	0.533
婴儿湿疹	9(27.30)	7(25.90)	0.014 ^a	0.907
牛奶蛋白过敏	1(3.00)	0(0.00)		1.000 ^c
过敏性鼻炎	1(3.00)	0(0.00)		1.000 ^c
有过敏家族史	4(12.10)	2(7.40)	0.030 ^a	0.863
长居地(农村)	5(15.20)	7(25.90)	1.077 ^a	0.299

注:^a χ^2 值,^b t 值,^cFisher 精确检验。

2.2 母乳喂养组和配方奶喂养组的 Th1、Th2、Th17、Treg 百分比及 Th1/Th2 比较 与配方奶喂养组比较,母乳喂养组婴儿外周血 Th1 和 Treg 百分比及 Th1/Th2 较高,Th17 百分比低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间 Th2 百分比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 母乳喂养组和配方奶喂养组的细胞因子水平比较 与配方奶喂养组比较,母乳喂养组婴儿外周血的 IL-10 及 IFN- γ 水平较高,IL-17A 水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间 IL-2、IL-4、IL-6 及 TNF- α 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

3.1 生命早期 CD4⁺T 淋巴细胞免疫反应的特点 生命早期免疫系统发育不成熟,并以 CD4⁺T 淋

表 2 母乳喂养组和配方奶喂养组外周血 Th1、Th2、Th17、Treg 百分比及 Th1/Th2 比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 2 Comparison of the percentages of Th1, Th2, Th17, Treg and the ratio of Th1 to Th2 between the breast feeding group and the formula feeding group[$M(P_{25}, P_{75})$]

T 细胞	母乳喂养组 (n=33)	配方奶喂养组 (n=27)	t/Z 值	P 值
Th1(% , $\bar{x}\pm s$)	3.58 $\pm$ 1.83	2.28 $\pm$ 1.41	3.038 ^a	0.004
Th2(%)	0.63(0.48, 0.93)	0.59(0.33, 0.85)	0.721 ^b	0.471
Th17(%)	1.66(0.99, 2.53)	2.51(1.57, 3.66)	2.704 ^b	0.007
Treg(% , $\bar{x}\pm s$)	6.15 $\pm$ 1.82	5.13 $\pm$ 1.95	2.088 ^a	0.041
Th1/Th2	5.42(3.29, 8.58)	3.50(2.56, 5.33)	2.756 ^b	0.006

注:^a t 值,^b Z 值。

表 3 母乳喂养组和配方奶喂养组细胞因子水平比较 [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 3 Comparison of the cytokines levels between the breast feeding group and the formula feeding group[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

细胞因子	母乳喂养组 (n=33)	配方奶喂养组 (n=27)	Z/t 值	P 值
IL-2	5.76(5.24, 6.79)	5.36(5.20, 5.91)	1.659 ^a	0.097
IL-4	5.46(4.61, 6.35)	5.12(4.77, 5.35)	1.800 ^a	0.072
IL-6	5.32(4.95, 7.33)	5.21(4.80, 6.06)	1.011 ^a	0.312
IL-10	10.56(8.06, 12.54)	8.87(6.88, 9.92)	2.297 ^a	0.022
TNF- α	5.56(5.05, 7.23)	5.11(4.89, 6.13)	1.786 ^a	0.074
IFN- γ	5.25(4.99, 5.46)	5.12(4.66, 5.25)	2.076 ^a	0.038
IL-17A($\bar{x}\pm s$)	4.87 $\pm$ 2.77	6.84 $\pm$ 4.16	2.187 ^b	0.033

注:^a Z 值,^b t 值。

巴细胞免疫反应为著,主要表现为 Th2 免疫反应占优势^[5],以实现在妊娠期间母亲和胎儿对彼此的抗原产生耐受^[6-7]。但婴儿生后在面临宫外环境时,Th1 较少会使机体不能产生强烈的炎症反应来对抗病原体的入侵,且 Th2 占优势会驱动过敏反应,因此婴儿早期易患感染性疾病及过敏性疾病^[7-8]。出生后,免疫系统会在宫外环境的刺激下逐渐发育成熟,Th1 和 Th2 之间会出现以 Th1 占主导的新平衡,保护机体免受病原体的侵害;并且维持免疫耐受的 Treg 逐渐增加^[9],实现对自身抗原和饮食抗原的耐受性。另外,与 Treg 同源的 Th17 与 Treg 在功能上相互制约,维持机体免疫平衡^[10]。母乳中的多种生物活性物质已分别被研究发现对 Th1、Th2、Th17 和 Treg 的免疫效应具有调节作用,但母乳常常作为一个整体被婴儿摄取,其整体的免疫调节效应仍值得被进一步探究。

3.2 母乳喂养对婴儿 CD4⁺T 淋巴细胞免疫反应的调节作用 本研究对母乳喂养与配方奶喂养的 6 月龄婴儿外周血 CD4⁺T 淋巴细胞免疫反应进行比较,发现与配方奶喂养婴儿相比,母乳喂养婴儿的外周血 Th1 及其相关细胞因子 IFN- γ 、Treg 及免疫调

节因子 IL-10 和 Th1/Th2 较高, Th17 及其相关细胞因子 IL-17A 较低; 而 Th2 及相关细胞因子 IL-4 在两组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。提示母乳喂养会促进婴儿早期的 Th1/Th2 向 Th1 方向分化, 抑制 Th17 型免疫反应, 促进 Treg 的免疫调节作用。与既往研究结果相比, Li 等^[11]通过研究使用了抗生素的小鼠模型发现, 纯母乳喂养组小鼠外周血的 Th1、IL-2 及 Treg 水平均高于非纯母乳喂养组, Th2、IL-4 及 Th17 水平均低于非纯母乳喂养组, 这与本研究结果基本一致。但本研究结果是在人体上发现的, 并在其基础上新发现了母乳对 IFN- γ 、IL-10 以及 IL-17A 的影响。Th1 是帮助宿主抗感染的关键角色, 可以通过分泌 IFN- γ 抵御微生物的细胞内感染^[12]。Th2 分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子, 刺激体液免疫应答^[10], 但在 Th2 极化条件下会通过分泌 IL-4 增加发生 IgE 介导的过敏性疾病的风险^[13]。良好的 Th1/Th2 平衡既能实现对感染的有效防御, 也能降低发生过敏性疾病的风险^[3]。Th17 主要分泌 IL-17^[12], 介导炎症反应, 在器官特异性自身免疫性疾病和特应性疾病中发挥作用^[10,14]。Treg 和 Th17 有共同的分化途径, 但在自身免疫性疾病和免疫耐受中发挥相反的作用^[10]。Treg 在维持免疫平衡中起主要作用, 可通过分泌 IL-10 维持 Th1 和 Th2 之间的稳态, 并抑制 Th17 的炎症反应, 促进对自身和非致病性抗原的耐受, 这对预防自身免疫性疾病和过敏性疾病的发生至关重要^[8,15-16]。所以, 以上结果说明了母乳整体成分促进了婴儿免疫系统发育成熟, 从而增强婴儿的免疫防御和免疫耐受。

3.3 母乳调节 Th1、Th17 及 Treg 型免疫反应的原因 母乳的免疫调节作用可能与母乳中的生物活性物质有关, 包括母乳微生物、母乳低聚糖 (human milk oligosaccharides, HMOs)、淋巴细胞、细胞因子、分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, SIgA)、微 RNA (microRNA, miRNA)、可溶性 CD14、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、甘油单月桂酸酯和乳铁蛋白等^[4]。这些生物活性物质一方面能够直接调节免疫系统, 另一方面还能促进婴儿肠道微生物区系的建立和发展^[2,8], 从而增强免疫抵抗力和免疫耐受^[17]。淋巴细胞和细胞因子能够在消化道环境中存活, 渗透到肠道粘膜, 并通过血液循环进入不同的组织, 有助于调节肠道相关淋巴组织和全身的免疫反应^[7,18]。可溶性 CD14 和 OPN 都是诱导 Th1 型免疫反应的关键分子^[19-20]。miRNA 可促进 Treg 的分化^[21]。甘油单月桂酸酯通过抑制 Th17 的浸润改善结肠炎^[22]。HMOs 通过结合肽聚糖受体, 如凝集素及 Toll 样受体 (Toll-like recep-

tor, TLR), 调节免疫效应, 促进 Th1 和 Treg 的生成, 减少病原菌的抗原呈递作用并抑制过敏反应^[9, 23-24]。在感染大肠杆菌的小鼠模型中, HMOs 可通过抑制 IL-17 的产生而减少结肠炎症^[25]。HMOs 不仅可以直接调节婴儿的免疫反应, 还可以作为碳源滋养婴儿肠道有益细菌的生长^[26], 母乳中的微生物也可作为原始菌落定植于婴儿肠道。与配方奶喂养儿相比, 母乳喂养儿的肠道优势菌以双歧杆菌、乳杆菌和拟杆菌为主^[27-28]。双歧杆菌、乳杆菌和拟杆菌都可以促进 Th1 和 Treg 的分化以及免疫调节因子 IL-10 的产生, 并且双歧杆菌和拟杆菌还可以抑制 Th17 免疫反应。除了肠道微生物本身, 其代谢产物短链脂肪酸也被证明可抑制脂多糖诱导的 Th17 分化及 IL-17 的产生, 而增加 Treg 和 IL-10 的产生^[10]。

3.4 母乳调节 Th2 型免疫反应的原因 本研究中, 两组婴儿外周血 Th2 百分比及 IL-4 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 与既往研究结果不一致。分析原因如下: 1) 虽然母乳中的许多生物活性物质表现为通过抑制 Th2 型免疫反应降低过敏性疾病的风险, 但也存在着能够促进 Th2 分化的物质。Tundup 等^[29]通过小鼠模型研究表明 HMOs 通过 α (1,3)-岩藻糖基激活细胞外信号调节激酶和核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 并促进 Th2 反应。另外, Macchiaverni 等^[30]在母乳中发现了过敏原户尘螨 (dermatophagoides pteronyssinus, Der p), Der p1 可通过母乳转移至婴儿体内并诱导 Th2 型免疫反应启动。2) 本研究配方奶中添加了益生元 GOS、FOS 和益生菌动物双歧杆菌, 这些益生元和益生菌也被研究证明可以调节 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应, 抑制 Th2 的分化^[31]。

本研究的创新性在于是一个基于人群的队列研究, 并且研究的主要时间段为添加辅食前的纯母乳或纯配方奶喂养期, 研究数据能够真实反映母乳在人体上的免疫调节效应。但由于本研究样本量较小, 导致尚未观察到感染性疾病与过敏性疾病的发生风险在两组间的统计学差异, 对此有待后续扩大样本量进一步研究。

综上所述, 本研究发现母乳喂养对婴儿在非炎症状态下的 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应的调节作用表现为促进 Th1/Th2 向 Th1 方向发展以及 Treg 的免疫调节作用, 但抑制 Th17 型免疫反应, 这说明母乳整体成分有助于婴儿免疫系统发育成熟, 增强了免疫防御和免疫耐受。这一结论为提倡母乳喂养进一步提供了理论支持。

参考文献

- [1] Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1039.
- [2] Chin N, Mendez-Lagares G, Taft DH, et al. Transient effect of infant formula supplementation on the intestinal microbiota[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 807.
- [3] Acevedo N, Alashkar Alhamwe B, Caraballo L, et al. Perinatal and early-life nutrition, epigenetics, and allergy[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 724.
- [4] 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.
- [5] 李在玲, 张婷, 陈同辛, 等. 肠道微生态与婴幼儿免疫[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(11): 801-809, 816.
- Li ZL, Zhang T, Chen TX, et al. Intestinal microecology and infant immunity[J]. *J Clin Pediatr*, 2020, 38(11): 801-809, 816. (in Chinese)
- [6] Kononova S, Litvinova E, Vakhitov T, et al. Acceptive immunity: The role of fucosylated glycans in human host-microbiome interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3854.
- [7] Fujimura T, Lum SZC, Nagata Y, et al. Influences of maternal factors over offspring allergies and the application for food allergy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1933.
- [8] Verhasselt V. Breastfeeding, a personalized medicine with influence on short- and long-term immune health[J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2020, 94: 48-58.
- [9] Hundshammer C, Minge O. In love with shaping you-influential factors on the breast milk content of human milk oligosaccharides and their decisive roles for neonatal development[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3568.
- [10] Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, et al. Short-chain fatty acids regulate cytokines and Th17/Treg cells in human peripheral blood mononuclear cells in vitro[J]. *Immunol Invest*, 2016, 45(3): 205-222.
- [11] Li N, Xie Q, Zhao L, et al. Human milk and infant formula modulate the intestinal microbiota and immune systems of human microbiota-associated mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(6): 2784-2798.
- [12] Kaiko GE, Horvat JC, Beagley KW, et al. Immunological decision-making: How does the immune system decide to mount a helper T-cell response? [J]. *Immunology*, 2008, 123(3): 326-338.
- [13] Butcher MJ, Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 30.
- [14] Packi K, Matysiak J, Klimczak S, et al. Analysis of the serum profile of cytokines involved in the T-helper cell type 17 immune response pathway in atopic children with food allergy[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(13): 7877.
- [15] Cukrowska B, Biera JB, Zakrzewska M, et al. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of bifidobacterium breve and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 946.
- [16] Liu P, Hu T, Kang C, et al. Research advances in the treatment of allergic rhinitis by probiotics[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 1413-1428.
- [17] Lauren Y. Immunologic properties of human milk and clinical implications in the neonatal population[J]. *NeoReviews*, 2020, 21(12): e809-e816.
- [18] 张萌, 李文星, 唐军. 母乳中生物活性物质对婴儿生长发育影响的研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(1): 82-87.
- Zhang M, Li WX, Tang J. Research advances in the effect of bioactive substances in breast milk on the growth and development of infants[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2020, 22(1): 82-87. (in Chinese)
- [19] West CE, Kvistgaard AS, Peerson JM, et al. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: A randomized controlled trial[J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(1): 63-71.
- [20] Lonnerdal B, Kvistgaard AS, Peerson JM, et al. Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(4): 650-657.
- [21] Melnik BC, Schmitz G. Milk's role as an epigenetic regulator in health and disease[J]. *Diseases*, 2017, 5(1): 12.
- [22] He KJ, Dong JH, Ouyang XM, et al. Glycerol monolaurate ameliorates DSS-induced acute colitis by inhibiting infiltration of Th17, neutrophils, macrophages and altering the gut microbiota[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 911315.
- [23] 金紫璇, 盛晓阳. 人乳低聚糖对婴儿肠道菌群影响的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(3): 227-230.
- Jin ZX, ShengXY. Research progress on the effects of human milk oligosaccharides on infant intestinal flora[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2022, 37(3): 227-230. (in Chinese)
- [24] Quin C, Vicaretti SD, Mohtarudin NA, et al. Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(12): 4035-4048.
- [25] 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.
- [26] Fibbiani M, Ghelli Luserna D, Novelli T, et al. The impact of human milk oligosaccharides on health from infancy to childhood[J]. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2022, 74(6): 724-732.
- [27] Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity[J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 69 (Suppl 2): 42-51.
- [28] van Stigt AH, Oude Rengerink K, Bloemenkamp KWM, et al. Analysing the protection from respiratory tract infections and allergic diseases early in life by human milk components: the PRIMA birth cohort[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 152.
- [29] Tundup S, Srivastava L, Norberg T, et al. A neoglycoconjugate containing the human milk sugar LNFP III drives anti-inflammatory activation of antigen presenting cells in a CD14 dependent pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137495.
- [30] Macchiaverni P, Rekima A, Turfkruyer M, et al. Respiratory allergen from house dust mite is present in human milk and primes for allergic sensitization in a mouse model of asthma[J]. *Allergy*, 2014, 69(3): 395-398.
- [31] Bouchaud G, Castan L, Chesne J, et al. Maternal exposure to GOS/inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice[J]. *Allergy*, 2016, 71(1): 68-76.

收稿日期: 2023-06-30 修回日期: 2023-10-27 本文编辑: 李少闻