·综 述·

母乳主要活性成分对婴儿肠道及免疫功能影响的研究进展

吕丽娜，朱冰泉

浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，浙江 杭州 310000

摘 要： 肠道微生物组在维持一生健康方面发挥着重要作用。婴儿时期是肠道菌群建立的关键时期，会受到多种因素影响，包括分娩方式、抗生素和喂养方式等。母乳中含有多种生物活性因子，如母乳低聚糖、分泌型免疫球蛋白、母乳微生物群等，对婴儿微生物群的建立和稳定发挥了重要作用。本文将综合阐述上述母乳生物活性因子影响婴儿微生物群定植和发展的最新研究进展，及上述物质如何通过肠道细菌影响免疫功能。

关键词： 母乳；婴儿；生物活性物质；肠道菌群；免疫

中图分类号：R174.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)04-0424-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0907

Research progress in the effects of the main active ingredients of breast milk on the intestinal and immune functions of infants

LYU Lina[1], ZHU Bingquan[2]

Department of Child Health Care, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou, Zhejiang 310000, China

Corresponding author: ZHU Bingquan, E-mail: zhubingquan@zju.edu.cn

Abstract: Gut microbiome plays an important role in maintaining lifelong health. Infancy is a critical period for the establishment of gut microbiota, which is influenced by many factors, including delivery methods, antibiotics, and feeding mode. Human milk contains a variety of bioactive factors, such as human milk oligosaccharide, secretory immunoglobulin, and human milk microbiota, which play important roles in the establishment and stability of newborn microbiota. This article presents the latest research progress on the effects of the aforementioned bioactive factors in breast milk on the colonization and development of infant microbiota, and explains how these substances affect immune function through intestinal bacteria.

Keywords: breast milk; infant; bioactive substances; gut microbiota; immunity

母乳是公认的婴儿最理想的食物，可以随着婴儿生长的需求，动态提供功能性和保护性营养素，确保其健康成长和发育[1-2]。母乳中除了充足的营养成分外，还含有丰富的生物活性成分，如免疫球蛋白、母乳低聚糖（human milk oligosaccharides，HMO）、母乳微生物群等，均与婴儿肠道菌群和免疫功能的发展息息相关[3]。

尽管婴儿肠道菌群的建立受喂养方式、分娩方式、抗生素使用、环境等多种因素的影响，但母乳是其中最重要的一个因素。许多研究已经发现，纯母乳喂养儿童和非纯母乳喂养儿童肠道微生物组成或多样性方面存在差异[4-5]。母乳喂养婴儿粪便中双歧杆菌数目高于配方奶喂养婴儿[6]。而非纯母乳喂养的婴儿与纯母乳喂养婴儿相比，拟杆菌属、真杆菌属和韦荣式球菌属的相对丰度持续增加[7]。

近几年，母乳中生物活性物质对婴儿肠道菌群的影响越来越受到关注。母乳中的某些成分包括HMO、免疫活性因子、母乳中的微生物、MicroRNA等都可能通过增强特定微生物的生长或限制其他微生物的生长来影响婴儿微生物群的组成和免疫功能[8]。本文选取了母乳中含量丰富、目前研究较多的几个重要生物活性成分，将它们对婴儿肠道微生物组和免疫功能发育影响的最新研究作一综述。

1 母乳低聚糖

母乳中 HMO 含量丰富，是仅次于乳糖和脂质的第三大固体成分，在初乳中含量可达 20～25g/L，成熟乳中约为 5～15g/L[9]。HMO 有较大的结构多

作者简介：吕丽娜(1994-)，女，住院医师，硕士学位，主要研究方向为儿童保健。

通信作者：朱冰泉，E-mail：zhubingquan@zju.edu.cn

样性，主要结构包括三大类：1）岩藻糖基化中性 HMO（35%～50%）；2）非岩藻糖基化中性 HMO（42%～55%）；3）唾液酸性 HMO（12%～14%），其中 2′-岩藻糖基乳糖（2′-FL）是母乳中最丰富的 HMO，占所有 HMO 的近 30%[10]。哺乳期、孕前体质量指数（body mass index，BMI）、产妇年龄、胎次、产妇饮食、分娩方式、婴儿胎龄、婴儿性别和母亲遗传因素均可能影响母乳中 HMO 的组成[11]。HMO 可以通过改变婴儿肠道微生物组成、抑制肠道病原菌感染以及免疫调节作用对婴儿肠道发挥重要作用。

1.1　母乳低聚糖对婴儿肠道微生物组成的影响　在胃肠道中，HMO 中的绝大部分不被吸收直接到达小肠和大肠，影响胃肠道微生物群的组成和活性[12]。例如，HMO 可以直接作为微生物底物促进婴儿肠道中拟杆菌和双歧杆菌的生长，这与降低儿童肥胖风险相关[13-14]。更重要的是，母乳来源的 HMO 会使婴儿肠道中不同群落的双歧杆菌相互促进生长，有助于生命早期双歧杆菌在肠道中占据主导地位，发挥肠道菌群建立的关键作用[15]。婴儿粪便中 HMO 的下降和双歧杆菌属多样性（operational taxonomic units，OTU）的相对丰度呈强负相关证实了这点[16]。近期一项体外研究也证实了 HMO 混合物的种类复杂性增加可以促进双歧杆菌科（OTU）的最高多样化，从而达到增强肠道屏障和防止炎症的功能[17]。这些均提示母乳中复杂的 HMO 组成或者配方奶中 HMO 成分的多样化，可能有助于刺激肠道产生更广泛的菌群从而产生更有益的健康影响。另外，肠道中 HMO 经双歧杆菌代谢后产生短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFS）可以进一步对其他细菌的生长产生影响。例如，短链脂肪酸中常见的丙酸盐和丁酸盐参与婴儿期直肠真杆菌、普氏粪杆菌、瘤胃球菌的定植，这些细菌在肠道菌群从婴儿过渡至成人的关键时期发挥维持肠道稳态的重要作用[18]。

此外，HMO 可以通过调节细胞表面的受体表达，直接充当诱饵受体和抗黏附剂，维持肠道菌群的稳定。例如 Wang 等[19]动物实验发现，2′-岩藻糖基乳糖（2′-FL）可以通过增加嗜黏蛋白阿克曼氏菌（*Akkermansia*）的丰度来增加粘蛋白的表达，从而覆盖大肠杆菌 O157 并且防止它们粘附在肠道上皮表面。HMO 还可以模仿受体位点与某些类型诺如病毒结合，产生抗病毒作用，保护婴儿肠道免受病毒侵袭[20]。

1.2　母乳低聚糖直接和间接免疫调节作用　HMO 在肠道中可以通过直接或间接作用发挥免疫调节功能。例如体外研究已经揭示 HMO 混合物可以维持肠上皮细胞的完整和防止促炎细胞因子的刺激，其中 2′-FL 的作用最为显著[21]。而 HMO 的间接免疫调节作用则通过肠道细菌发挥作用，例如婴儿肠道中的双歧杆菌，可以通过代谢 HMO 产生短链脂肪酸（SCFAs）从而间接调节免疫系统[17]。目前已有研究证实 SCFAs 有助于维持肠上皮屏障完整性，增加关键基因表达并调节树突状细胞和 T 细胞[22]。HMO 的免疫调节作用已在许多研究中被证实，具体机制仍需进一步探索。如 HMO 可以用于治疗或预防食物过敏[23]、预防早产儿坏死性小肠结肠炎[24]、减少 1 型糖尿病的发病[25]，甚至与特应性皮炎/湿疹的发展有关[26]。另外，HMO 在动物实验和人类研究中都已被证实可以通过脑肠轴的调节，影响神经发育和认知功能[10]。

2　母乳中分泌型 IgA

分泌型 IgA（secretory IgA，sIgA）是母乳中最主要的免疫球蛋白，既往观点认为母乳可以每日为婴儿提供 0.5～1.0g IgA[27]，但近期有研究认为 sIgA 具体的浓度在不同的人群中变化很大，需要进一步的研究证实[28]。新生儿肠道中形成 sIgA 的 B 细胞大约需要 3～4 周的时间[29]，因此母亲的乳汁成为其肠道 sIgA 的唯一来源。动物研究也已证实，在小鼠怀孕期间放射性标记的肠道 B 细胞会以类似从肠道迁移到脾脏和骨髓的频率迁移到乳腺[30]。

2.1　母乳 sIgA 对婴儿肠道菌群作用　乳汁中的 sIgA 在婴儿肠道菌群建立和成熟过程中发挥重要作用[31]。首先，sIgA 可以通过涉及多种机制的免疫排斥来防止病原体与宿主上皮结合，维持肠道菌群的平衡。加拿大的一项研究发现，粪便中高 IgA 与婴儿时期艰难梭菌定植的可能性降低有关，而艰难梭菌定植的婴儿在儿童后期发生特应性结局的风险会增加[32]。Rogier 等[33]研究也发现，母体 sIgA 可防止有氧细菌（包括机会性病原体人类苍白杆菌）从新生儿肠道转移到引流淋巴结，减少感染风险；并且接受母体 sIgA 的小鼠与未接受 sIgA 治疗小鼠的肠道微生物群显著不同，当小鼠成年时，这些差异甚至会被放大。

除了对病原体作用外，sIgA 与某些共生菌的结合可以增强其黏膜定植。例如有研究发现，拟杆菌属等肠道微生物群通过利用 sIgA 进行黏膜定植[34-35]。在 sIgA 的帮助下，这些共生细菌在黏液中的深度定植可以保护它们免受噬菌体的捕食，维持

肠道菌群的稳定[36]。

2.2 *sIgA 对免疫的直接和间接作用* 母乳 sIgA 作为早期肠道中 sIgA 的主要来源，对于免疫功能的发展至关重要。sIgA 可以通过影响结肠特异性调节性 T 细胞(RORγ+ Tregs)的水平来直接影响肠道免疫区室的发展，而高水平 RORγ+ Treg 可以减少肠道损伤，降低结肠炎、癌症和过敏的易感性[37]。IgA 影响肠道免疫发展主要机制包括：1)IgA 通过结合病原体阻止其侵袭和基因表达，2)IgA 增强病原体的清除并抑制其代谢物的易位，从而降低宿主的免疫反应，维持肠道免疫平衡[38]。另外，sIgA 可以通过调节肠道微生物群发挥间接的免疫调节作用。有动物研究发现，新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis，NEC)的发生与肠杆菌科使未结合 IgA 的微生物群增加有关，这提示母乳中的 IgA 是预防 NEC 的关键和必要因素[39]。同样有研究认为 IgA 功能障碍会导致严重的肠道生态失调，与肥胖等代谢综合征的发生息息相关[40]。

3 母乳微生物群

除了生物活性因子外，母乳中还含有丰富的微生物群，有助于建立婴儿肠道微生物群。目前关于母乳微生物的来源并不明确，主要包括以下几种起源途径：1)母体肠道微生物群的肠乳易位[41]；2)婴儿口腔微生物群的逆行接种[42]；3)母体皮肤来源[43]。目前认为母乳中存在固定的核心微生物，主要包括葡萄球菌、链球菌和丙酸杆菌[44]。此外，母乳中还含有丰富的有益菌，包括双歧杆菌、阿克曼氏菌、梭状芽胞杆菌 IV/XLVA 和韦荣球菌，以及一些产生丁酸盐的细菌，如梭杆菌、乳杆菌等，它们与预防婴儿食物过敏有关[45]。许多因素包括胎龄、分娩方式、产时抗生素等都会影响母乳微生物群的组成[46]。

3.1 *母乳微生物群对肠道菌群影响* 母乳中的微生物可以通过进食直接转移至新生儿肠道中，这是影响婴儿肠道菌群定植和发展的关键因素，对婴儿的健康有重要作用。近期有研究对母乳喂养婴儿的母乳和婴儿粪便进行微生物组分析发现，每对母婴之间微生物组的组成都有联系，支持婴儿肠道被母乳中的细菌定植的假设[47]。此外，母乳中的微生物会促进婴儿肠道中建立、发展双歧杆菌和乳酸菌，一项 Meta 分析显示，双歧杆菌和乳酸杆菌的混合物可以降低早产儿坏死性小肠结肠炎的发病率，进一步证实母乳微生物群在维持肠道稳态和婴儿健康中的作用[48]。

此外，母乳中还含有丰富的有益菌，在维持肠道稳态、预防感染、促进胃肠道健康等发挥重要作用。例如，母乳中的罗伊式乳杆菌会在菌株水平上影响婴儿肠道细菌的多样性、组成和代谢功能[49]；并且母乳中乳酸杆菌的潜在益生菌种类可防止志贺氏菌属、沙门氏菌属和大肠杆菌等致病菌的肠道黏附[50]。

3.2 *母乳微生物群对免疫功能的影响* 母乳中的微生物群在对肠道免疫和健康中也发挥重要作用，但具体的机制仍值得进一步探索。最初母乳中的微生物转移到婴儿肠道后，婴儿肠道菌群开始定植，这些微生物对肠道相关淋巴组织的成熟、肠上皮的稳态和肠道生理学的发展至关重要[51]。有研究发现，短双歧杆菌作为母乳喂养婴儿微生物群的常见成员，可以通过使用 HMO 促进健康胃肠道微生物定植，从而可能防止感染和调节免疫系统成熟[52]。另外，基于免疫调节作用，在生命的第一个月内食用微生物丰富度降低的母乳可能在儿童时期的过敏发展中发挥重要作用[53]。动物实验还证实母乳中的益生菌有潜在抗癌能力，例如母乳中分离的三种鼠李糖乳杆菌菌株对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基、超氧阴离子自由基和羟基自由基表现出优异的抗氧化活性，并且对子宫颈癌细胞有显著的抗癌活性[54]。

母乳包含丰富的生物活性成分，这些成分具有多种优势，远远超出其婴儿生长所需营养的范围。如上所述，母乳中的关键生物活性成分，包括 HMO、sIgA、母乳微生物均可以通过塑造婴儿微生物组成来影响免疫功能的发展。而目前越来越多的研究发现，肠道微生物在维持一生的健康中发挥重要作用，肠道菌群与过敏性疾病、代谢性疾病、新生儿坏死性小肠结肠炎、肿瘤等均息息相关。近几年，人们对母乳影响婴儿肠道菌群发展的研究兴趣激增，但具体的机制和相关性仍存在争议，值得进一步探索，本文为母乳活性成分影响婴儿肠道菌群可能的机制提供思路。

参考文献

[1] Garwolinska D, Namiesnik J, Kot-Wasik A, et al. Chemistry of human breast milk-a comprehensive review of the composition and role of milk metabolites in child development [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(45): 11881-11896.

[2] Nuzzi G, Trambusti I, DI Cicco ME, et al. Breast milk: More than just nutrition! [J]. Minerva Pediatr (Torino), 2021, 73(2): 111-114.

[3] Yi DY, Kim SY. Human breast milk composition and function in human health: From nutritional components to micro-

biome and microRNAs[J]. Nutrients, 2021, 13(9): 3094.

[4] Brink LR, Mercer KE, Piccolo BD, et al. Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula[J]. Am J Clin Nutr, 2020, 111(6): 1190-1202.

[5] Forbes JD, Azad MB, Vehling L, et al. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(7): e181161.

[6] Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: A study of 91 term infants[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15792.

[7] Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4169.

[8] Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome[J]. Nutrients, 2020, 12(3): 823.

[9] Zhang B, Li LQ, Liu F, et al. Human milk oligosaccharides and infant gut microbiota: Molecular structures, utilization strategies and immune function[J]. Carbohydr Polym, 2022, 276: 118738.

[10] Cheng YJ, Yeung CY. Recent advance in infant nutrition: Human milk oligosaccharides[J]. Pediatr Neonatol, 2021, 62(4): 347-353.

[11] Han SM, Derraik J, Binia A, et al. Maternal and infant factors influencing human milk oligosaccharide composition: Beyond maternal genetics[J]. J Nutr, 2021, 151(6): 1383-1393.

[12] Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, et al. Review of the clinical experiences of feeding infants formula containing the human milk oligosaccharide 2′-Fucosyllactose[J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1346.

[13] Maessen SE, Derraik J, Binia A, et al. Perspective: Human milk oligosaccharides: Fuel for childhood obesity prevention? [J]. Adv Nutr, 2020, 11(1): 35-40.

[14] Salli K, Hirvonen J, Siitonen J, et al. Selectiveutilization of the human milk oligosaccharides 2′-Fucosyllactose, 3-Fucosyllactose, and difucosyllactose by various probiotic and pathogenic bacteria[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(1): 170-182.

[15] Lawson M, O′Neill IJ, Kujawska M, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote bifidobacterium interactions within a single ecosystem[J]. ISME J, 2020, 14(2): 635-648.

[16] Borewicz K, Gu F, Saccenti E, et al. The association between breastmilk oligosaccharides and faecal microbiota in healthy breastfed infants at two, six, and twelve weeks of age[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4270.

[17] Natividad JM, Marsaux B, Rodenas C, et al. Humanmilk oligosaccharides and lactose differentially affect infant gut microbiota and intestinal barrier in vitro[J]. Nutrients, 2022, 14(12): 2546.

[18] Nilsen M, Madelen SC, Leena AI, et al. Butyrate levels in the transition from an infant- to an adult-like gut microbiota correlate with bacterial networks associated with eubacterium rectale and ruminococcus gnavus[J]. Genes (Basel), 2020, 11(11): 1245.

[19] Wang Y, Zou Y, Wang J, et al. Theprotective effects of 2′-Fucosyllactose against E. Coli O157 infection are mediated by the regulation of gut microbiota and the inhibition of pathogen adhesion[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1284.

[20] Hanisch FG, Hansman GS, Morozov V, et al. Avidity of alpha-fucose on human milk oligosaccharides and blood group-unrelated oligo/polyfucoses is essential for potent norovirus-binding targets[J]. J Biol Chem, 2018, 293(30): 11955-11965.

[21] Natividad JM, Rytz A, Keddani S, et al. Blends of human milk oligosaccharides confer intestinal epithelial barrier protection in vitro[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3047.

[22] Zuurveld M, van Witzenburg NP, Garssen J, et al. Immunomodulation by human milk oligosaccharides: The potential role in prevention of allergic diseases[J]. Front Immunol, 2020, 11: 801.

[23] Liu T, Chen P, Munir M, et al. HMOs modulate immunoregulation and gut microbiota in a β-lactoglobulin-induced allergic mice model[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 70: 103993.

[24] Masi AC, Embleton ND, Lamb CA, et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis[J]. Gut, 2021, 70(12): 2273-2282.

[25] Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study[J]. Nature, 2018, 562(7728): 589-594.

[26] Rahman T, Sarwar PF, Potter C, et al. Role of human milk oligosaccharide metabolizing bacteria in the development of atopic dermatitis/eczema[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1090048.

[27] Hanson LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1998, 81(6): 523-534, 537.

[28] Rio-Aige K, Azagra-Boronat I, Castell M, et al. Thebreast milk immunoglobulinome[J]. Nutrients, 2021, 13(6): 1810.

[29] Gopalakrishna KP, Macadangdang BR, Rogers MB, et al. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. Nat Med, 2019, 25(7): 1110-1115.

[30] Ramanan D, Sefik E, Galvan-Pena S, et al. Animmunologic mode of multigenerational transmission governs a gut treg setpoint[J]. Cell, 2020, 181(6): 1276-1290.

[31] Johnson-Hence CB, Gopalakrishna KP, Bodkin D, et al. Stability and heterogeneity in the anti-microbiota reactivity of human milk-derived Immunoglobulin A[J]. bioRxiv, 2023, 220(8): e20220839.

[32] Bridgman SL, Konya T, Azad MB, et al. High fecal IgA is

associated with reduced clostridium difficile colonization in infants[J]. Microbes Infect, 2016, 18(9): 543-549.

[33] Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(8): 3074-3079.

[34] Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin a for mucosal colonization[J]. Science, 2018, 360(6390): 795-800.

[35] Nakajima A, Vogelzang A, Maruya M, et al. IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria[J]. J Exp Med, 2018, 215(8): 2019-2034.

[36] Lourenco M, Chaffringeon L, Lamy-Besnier Q, et al. Thespatial heterogeneity of the gut limits predation and fosters coexistence of bacteria and bacteriophages[J]. Cell Host Microbe, 2020, 28(3): 390-401.

[37] Ramanan D, Sefik E, Galvan-Pena S, et al. Animmunologic mode of multigenerational transmission governs a gut treg setpoint[J]. Cell, 2020, 181(6): 1276-1290.

[38] Uchimura Y, Fuhrer T, Li H, et al. Antibodiesset boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response[J]. Immunity, 2018, 49(3): 545-559.

[39] Gopalakrishna KP, Macadangdang BR, Rogers MB, et al. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. Nat Med, 2019, 25(7): 1110-1115.

[40] Luck H, Khan S, Kim JH, et al. Gut-associated IgA(+) immune cells regulate obesity-related insulin resistance[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3650.

[41] Damaceno QS, Souza JP, Nicoli JR, et al. Evaluation of potential probiotics isolated from human milk and colostrum[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2017, 9(4): 371-379.

[42] Ojo-Okunola A, Nicol M, du Toit E. Humanbreast milk bacteriome in health and disease[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1643.

[43] Ruiz L, Garcia-Carral C, Rodriguez JM. Unfolding the human milk microbiome landscape in the omics era[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1378.

[44] Lackey KA, Williams JE, Meehan CL, et al. What's normal? Microbiomes in human milk and infant feces are related to each other but vary geographically: The INSPIRE study[J]. Front Nutr, 2019, 6: 45.

[45] Wang S, Wei Y, Liu L, et al. Association between breastmilk microbiota and food allergy in infants[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 770913.

[46] Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition[J]. J Infect, 2020, 81(1): 17-47.

[47] Banic M, Butorac K, Culjak N, et al. The human milk microbiota produces potential therapeutic biomolecules and shapes the intestinal microbiota of infants[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14382.

[48] Jiao X, Fu MD, Wang YY, et al. Bifidobacterium and lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2020, 16(2): 135-142.

[49] Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of lactobacillus reuteri in human health and diseases[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 757.

[50] Nantavisai K, Puttikamonkul S, Chotelersak K, et al. In vitro adhesion property and competition against enteropathogens oflactobacillus strains isolated from Thai infants [J]. Wārasān Songkhlā Nakharin, 2018, 40(1): 69-74.

[51] Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, et al. Breast milk: A source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? [J]. Neonatology, 2007, 92(1): 64-66.

[52] Underwood MA, Davis J, Kalanetra KM, et al. Digestion of human milk oligosaccharides by bifidobacterium breve in the premature infant[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 65(4): 449-455.

[53] Dzidic M, Mira A, Artacho A, et al. Allergy development is associated with consumption of breastmilk with a reduced microbial richness in the first month of life[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(3): 250-257.

[54] Riaz RM, Zhao H, Mehwish HM, et al. Anti-tumor potential of cell free culture supernatant of Lactobacillus rhamnosus strains isolated from human breast milk[J]. Food Res Int, 2019, 123: 286-297.

收稿日期:2023-09-04 **修回日期**:2024-01-10 **本文编辑**:李少闻