

母乳低聚糖与婴幼儿健康关系研究进展

Research advances on the association between human milk oligosaccharides and infant health

姜毅康¹ 董玲¹ 刘鸿飞¹ 潘丽娜^{1,2} 胡一波¹

JIANG Yikang¹ DONG Ling¹ LIU Hongfei¹ PAN Lina^{1,2} HU Yibo¹

彭喜洋¹ 康文丽¹ 彭小雨¹ 汪家琦¹ 李威¹

PENG Xiyang¹ KANG Wenli¹ PENG Xiaoyu¹ WANG Jiaqi¹ LI Wei¹

(1. 澳优乳业[中国]有限公司, 湖南长沙 410200; 2. 国家乳业技术创新中心, 内蒙古呼和浩特 010000)

(1. Ausnutria Dairy [China] Co., Ltd., Changsha, Hunan 410200, China;

2. National Center of Technology Innovation for Dairy, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China)

摘要:母乳低聚糖在促进婴幼儿生长发育上发挥重要作用,目前已报道的母乳低聚糖超过 200 种。文章综述了母乳低聚糖的种类与结构、对婴幼儿肠道健康的影响、免疫调节作用及促进大脑发育等相关研究成果,总结了母乳低聚糖的应用现状,展望了未来母乳低聚糖工业化生产及其应用的可能性和必要性。

关键词:母乳;低聚糖;肠道健康;免疫;大脑发育;婴幼儿配方食品

Abstract: Human milk oligosaccharides (HMOs) are a group of complex glycans in human milk and play an important role in promoting the growth and development of infants, and more than 200 kinds of HMOs have been identified so far. In this paper, the types and structures of HMOs and their roles in improving infant intestinal health, promoting immune system development and brain development were reviewed. The application status of HMOs was summarized, the possibility and necessity of industrial production and application of HMOs in the future were prospected.

Keywords: human milk; oligosaccharides; intestinal health; immune; brain development; infant formula

母乳含有婴儿生长发育所需的全部营养,通常被称

为人类生命最初几个月营养的“黄金标准”^[1]。母乳中含有大量生物活性成分,如免疫球蛋白、激素、低聚糖等,非常适合婴幼儿尚未发育成熟的消化及免疫系统。其中母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs)在婴幼儿消化系统及免疫调节中发挥着重要作用^[2]。HMOs 约占母乳中碳水化合物总量的 20%^[3],其含量仅次于乳糖和脂肪^[4]。研究^[5]表明,HMOs 对婴儿的健康成长及发育有益,例如,HMOs 可作为可溶性配体类似物抑制不同病原体与细胞表面受体的结合,从而保护母乳喂养的婴儿免受不同病原体的感染。HMOs 还可作为共生细菌的益生元^[3,6],维持肠道微生态平衡,调节免疫系统,以及促进婴幼儿大脑发育等^[7-8]。

文章拟综述 HMOs 结构特征、生理功能的研究成果,并总结 HMOs 的应用现状,以期对开发及设计新型婴幼儿食品提供理论依据。

1 母乳低聚糖的结构及含量

目前已有超过 200 种 HMOs 的结构被确定^[9-10],每个 HMOs 分子包含 3~14 个单糖,通常为直链或支链结构^[1]。HMOs 核心结构由 5 种基础单糖组成:3 种单糖,D-葡萄糖(Glc)、D-半乳糖(Gal)和 L-岩藻糖(Fuc);一种氨基糖,N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)和一种酸性单糖,N-乙酰神经氨酸(Sia)^[11](如图 1)。在 HMOs 分子还原末端有一个乳糖残基,乳糖通过 β -1,3 或 β -1,6 糖苷键连接半乳糖 β -1,3-N-乙酰氨基葡萄糖或 N-乙酰氨基乳糖延伸糖链;糖链可以由岩藻糖或唾液酸进一步修饰,从而形成 HMOs 结构多样性^[12-13]。一些 HMOs 还存在同分异构体形式,如乳糖-N-岩藻糖基五糖和唾液酸基乳糖-N-四糖^[14]。根据其末端结构不同,可分为中性岩藻糖基化的

基金项目:国家乳业技术创新中心开放性课题(编号:2022-开放性课题-5)

作者简介:姜毅康,男,澳优乳业(中国)有限公司中级工程师,硕士。

通信作者:李威(1981—),男,澳优乳业(中国)有限公司澳优食品与营养研究院院长。E-mail:wei.li@ausnutria.com

收稿日期:2023-10-07 **改回日期:**2024-02-06

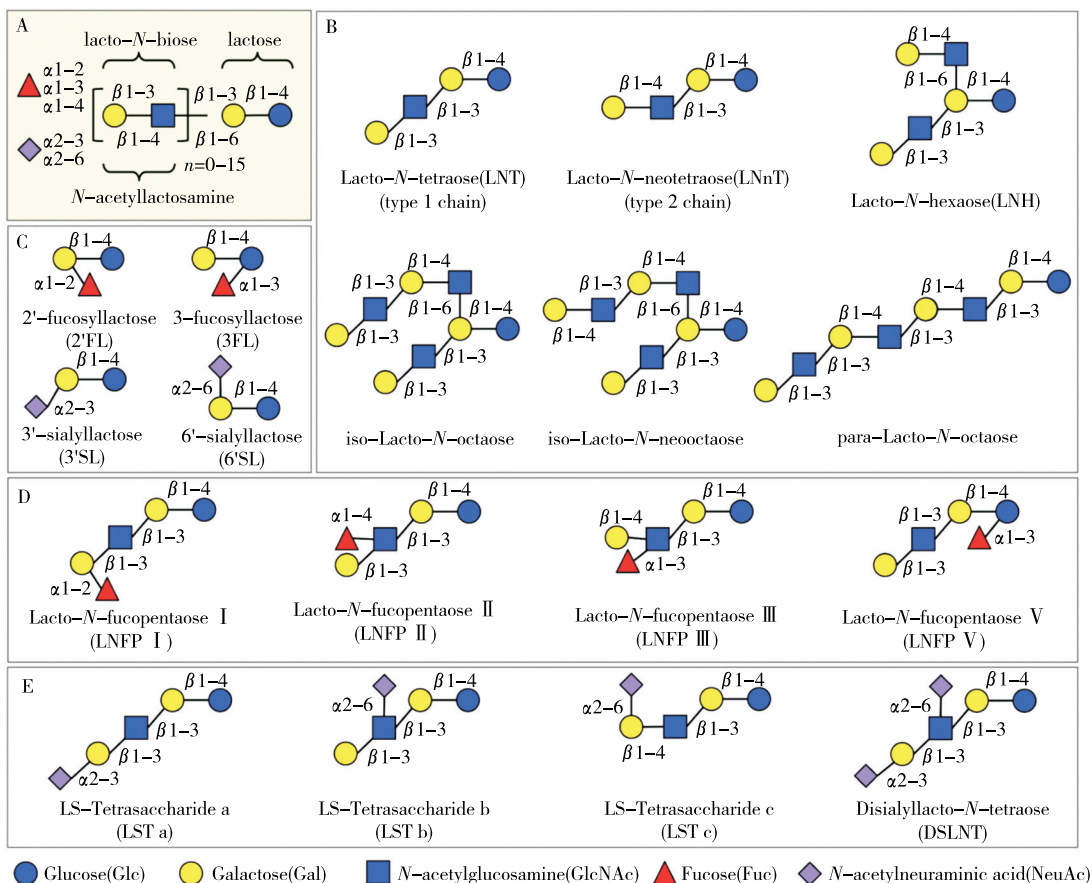


Figure 1 Molecule structure diagram of main HMOs

HMOs、中性非岩藻糖基化的 HMOs 和酸性或唾液酸化的 HMOs 3 种类型^[15]。

王艳菲等^[1]通过对 HMOs 种类鉴定及含量测定后发现,母乳中含量较多的 HMOs 主要为 2'-岩藻糖基乳糖 (2' fucosyllactose, 2'-FL)、3'-岩藻糖基乳糖 (3'-fucosyllactose, 3'-FL)、乳糖-N-四糖 (lacto-N-tetraose, LNT)、乳糖-N-新四糖 (lacto-N-neotetraose, LNnT)、3'-唾液酸乳糖 (3'-sialyllactose, 3'-SL) 和 6'-唾液酸乳糖 (6'-sialyllactose, 6'-SL)。为了更好地贴合婴幼儿胃肠道微生物菌群变化,HMOs 含量在哺乳期内会随着婴幼儿的生理

需求的变化而变化。早产母亲成熟乳中总 HMOs 质量浓度为 10~20 g/L,整体要高于足月分娩的母亲^[15]。母乳中 HMOs 质量浓度在整个哺乳期呈下降趋势,初乳中 HMOs 质量浓度最高,为 20~23 g/L,成熟乳(产后 11 d~9 个月母乳)中 HMOs 质量浓度下降至 12~14 g/L^[16];但 Plows 等^[17]研究表明,母乳中 2'-FL、唾液酸内酯-N-四糖 b 和二唾液酰基-乳糖-N-四糖的含量在哺乳过程中几乎不发生变化;3'-FL 和 3'-SL 在哺乳过程中的含量分别显著增加了 10 倍和 2 倍。母乳中 HMOs 的类型及其平均质量浓度,具体见表 1。

表 1 HMOs 的类型^[18]

Table 1 Types of HMOs

类型	在总 HMOs 中的占比/%	结构特点	HMO 代表	平均质量浓度/(g · L ⁻¹)
中性岩藻糖基化的 HMOs	35~50	末端含有岩藻糖	2'-FL	2.74
			3'-FL	0.44
中性非岩藻糖基化的 HMOs	42~55	末端含有 N-乙酰氨基葡萄糖	LNT	0.79
			LNnT	0.74
酸性或唾液酸化的 HMOs	12~14	末端含有唾液酸	3'-SL	0.19
			6'-SL	0.64

2 母乳低聚糖的功能

2.1 调节肠道菌群组成

母乳低聚糖进入人体后,可以抵抗胃酸、消化酶水解和胃肠道吸收;大部分 HMOs 直接进入小肠和结肠被一些微生物发酵成短链脂肪酸,从而形成肠道酸性环境,而肠道中的低 pH 环境有利于其他有益双歧杆菌菌株的生长^[18-19]。例如:HMOs 通过共生细菌的选择性消费来塑造婴儿肠道微生物群的组成^[6,20-21],其中双歧杆菌和拟杆菌通过特定的糖苷酶消化和利用 HMOs,岩藻糖基化或唾液酸基化 HMOs 可为代谢这些化合物的细菌提供了选择性定殖优势^[22-24];而大多数致病性肠杆菌无法利用糖苷酶,无法将 HMOs 作为食物来源^[19,25]。

在母乳喂养的婴儿肠道中,双歧杆菌丰度更大,以双歧杆菌为主的肠道微生物群比用配方奶粉喂养的婴儿更常见^[26];而配方奶粉喂养的婴儿肠道微生物群组成更复杂,与成人的肠道微生物群相似,以兼性厌氧菌(如拟杆菌和梭菌)为主,其次是葡萄球菌、链球菌和肠杆菌科^[27]。De Leoz 等^[28]收集纯母乳喂养的婴儿第 1 周到第 13 周的粪便,粪便中 HMOs 含量从第 1 周到第 13 周逐渐降低,粪便中的优势菌群从链球菌变化为拟杆菌和双歧杆菌;到第 13 周,拟杆菌被双歧杆菌取代,双歧杆菌在粪便细菌群中占主导地位。研究表明,粪便中的双歧杆菌含量与 HMOs 含量有明显的负相关关系,双歧杆菌属能够利用 HMOs 在肠道内定殖。Bondue 等^[29]研究表明,双歧杆菌和粗双歧杆菌能够利用 3'-SL 进行生长,补充 3'-SL 的无细胞培养可以降低大肠杆菌 O157:H7 和伤寒沙门氏菌血清型中毒力基因的表达。

由此可见,HMOs 有利于婴幼儿肠道中益生菌的定殖和增殖,不会导致有害菌的增殖,因而可以调节婴幼儿体内的肠道菌群的组成。

2.2 预防病原性感染

HMOs 是母乳免疫成分的重要组成部分,可以保护婴儿免受病原体的侵害。除了通过为非致病性共生菌提供竞争优势来直接控制病原体外,HMOs 还通过发挥抗黏附抗菌剂的作用来直接减少微生物感染^[30-31]。大多数病原微生物,如空肠弯曲杆菌、大肠杆菌、霍乱弧菌、志贺氏菌和沙门氏菌菌株的毒力往往取决于其黏附于宿主肠道上皮表面的能力^[32]。例如:Morrow 等^[33]关于 93 对母乳喂养的母婴研究表明,2'-FL 含量与空肠弯曲杆菌腹泻及各种原因的中重度腹泻的发生率呈显著负相关,LDFH-I(乳糖-N-新霉素六糖)与杯状病毒腹泻发生率呈显著负相关;母乳低聚糖与母婴喂养婴儿腹泻之间的相关性在整个母乳喂养过程中持续存在,但在母乳喂养终止后没有相关性,表明婴儿胃肠道中存在的母乳低聚糖可以抑制病原体结合。

(1) 阻止致病菌的黏附和定殖。产肠毒素的大肠杆菌和尿路致病性大肠杆菌通过红细胞识别并结合肠上皮细胞表面聚糖,唾液酸化的 HMOs 对产肠毒素的大肠杆菌和尿路致病性大肠杆菌介导的血凝作用有很明显的抑制作用,从而阻止其黏附和定殖^[34]。Angeloni 等^[35]评估了大肠杆菌在宿主肠道上皮细胞表面黏附的改变结果表明,与对照组细胞相比,经过 3'-SL 诱导的上皮细胞表面糖链的变化导致大肠杆菌黏附减少了 90%。HMOs 可能有糖基化作用,调节肠上皮细胞表面糖基化合物的表达,使细菌不能与表皮上特定多糖位点结合,从而抑制细菌与表皮细胞的黏附,阻止其定殖及扩散^[15,36]。Manthey 等^[37]研究表明,肠致病性大肠杆菌 (enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC) 是一种肠道上皮细胞附着的病原体,可导致严重腹泻,也会导致婴儿高死亡率;从母乳中分离出的 HMOs 显著减少了 EPEC 对上皮细胞的附着,乳鼠试验结果也表明 HMOs 显著减少了 EPEC 的定殖。

(2) 阻止病原体与受体结合。岩藻糖基化和/或卵球形 HMOs 可以捕获病毒并参与阻断凝集素受体,HMOs 阻断的病毒凝集素受体不能参与识别宿主细胞表面存在的糖原,从而阻止其黏附和定殖^[5]。这也可以解释为什么通过母乳喂养母婴传播 HIV 的效率低,80%~90% 的婴儿没有感染;研究^[8,38-39]表明,包膜糖蛋白 gp120 促进 HIV 与人类树突状细胞上的 DC-SIGN(树突状细胞特异性 ICAM3 抓取非整合素)的结合,DC-SIGN 通过黏膜筛选环境中潜在的病原体;虽然 DC-SIGN 与 gp120 上的高甘露糖型聚糖结合,但是其对 Le 血型抗原具有更高的亲和力;在母乳喂养的婴儿中,黏膜表面覆盖着高浓度的 HMOs,HMOs 含有 Le 血型抗原,并在体外与 gp120 竞争结合 DC-SIGN,阻断 HIV-1-gp120 与 DC-SIGN 的结合,从而阻止 HIV 通过 DC-SIGN 进入,降低感染风险。

在大肠中,双歧杆菌发酵 HMOs 后主要产物为醋酸、丁酸和丙酸,其可以降低肠道内 pH 值^[40]。低 pH 值不利于致病菌的生长,因此也起到了抑菌作用^[36]。此外,Kuntz 等^[7]研究表明,HMOs 通过改变生长相关的细胞周期基因,减少细胞生长,诱导培养的人类肠上皮细胞分化和凋亡。

HMOs 的抗粘连抗菌作用并不限于细菌和病毒,也适用于某些原生动物寄生虫^[41]。例如,赤痢变形虫,它会导致阿米巴痢疾或阿米巴肝脓肿;赤痢变形虫需要附着在宿主的结肠黏膜上,体内测定结果表明一些 HMOs 显著降低赤痢变形虫的附着^[42]。这些研究结果都表明,HMOs 具有调节病原体-宿主相互作用的能力。

2.3 免疫调节作用

新生儿免疫系统尚未发育完全,母乳喂养可以帮助婴幼儿增强抵抗力^[43],降低疾病感染的概率,而 HMOs

在其中发挥着重要作用。

HMOs 能通过调节肠道菌群的构成或刺激肠上皮细胞的免疫反应,从而保护宿主免受病毒感染^[14]。研究表明 HMOs 可在局部黏膜相关淋巴组织的细胞中发挥作用,刺激机体产生免疫物质,从而提高机体免疫能力,1% 的 HMOs 被吸收后可以到达全身循环^[44]。Liu 等^[45]研究 HMOs 对 β -Lg 诱导牛奶过敏的小鼠模型的免疫调节结果表明,2'-FL 降低了血清 IgE 和 β -Lg 特异水平 IgE,并显著增加了抗炎细胞因子 IL-10、TGF- β 和 IFN- γ 的水平,可以缓解过敏症状。Eiwegger 等^[46]报道,唾液酸化的 HMOs 可刺激 T 细胞成熟,促进 T 细胞反应转化为更平衡的 Th1/Th2 细胞因子的产生和低水平的免疫;一些唾液酸化的 HMOs 对预防过敏可能有一定的作用。

某些岩藻糖基化的 HMOs,可激发巨噬细胞活性,促进其分泌免疫物质^[47]。Sprenger 等^[48]发现,与对照组相比,喂食含 2'-FL 及 LNnT 奶粉的婴儿一年内患上呼吸道疾病的次数更少,对抗生素的需求也更低。与配方奶粉喂养的婴儿相比,HMOs 有助于降低母乳喂养婴儿上呼吸道和泌尿感染的发生率^[8]。无乳链球菌(group B *Streptococcus*,GBS)会导致新生儿败血症和脑膜炎^[49],多人研究^[50-52]表明,HMOs 对无乳链球菌(group B *Streptococcus*,GBS)有明显的抗菌活性,而不依赖于宿主免疫。

2.4 预防坏死性小肠结肠炎

HMOs 有助于降低炎症性疾病的发生率,如坏死性小肠结肠炎(necrotising enterocolitis,NEC)。NEC 是早产儿最常见和最具破坏性的肠道疾病之一,其原因主要为肠道屏障受损、免疫不成熟和肠道微生物失调^[53]。新生儿科的进步提高了早产婴儿和低出生体重婴儿的存活率,也导致越来越多的婴儿面临 NEC 风险^[54]。早产低体重婴儿的 NEC 发生率为 5%~10%^[14],死亡率超过

25%,即使通过医学手段治愈,存活者也会面临长期的神经并发症^[5]。研究^[55]表明,NEC 发病率在配方奶喂养的婴儿中是母乳喂养婴儿的 6~10 倍。

Huang 等^[56]研究表明,3'-SL 和 6'-SL 通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路的激活,可以有效缓解 NEC 缺氧诱导的损伤。Autran 等^[57]从体外组织培养、动物模型体内研究及母婴队列研究的数据分析得出,HMOs 在预防 NEC 的发生上起着重要作用。Autran 等^[58]以患有 NEC 的小鼠为对象研究表明,喂养含 HMOs 配方奶小鼠的存活率显著高于喂养含低聚半乳糖配方奶的小鼠,HMOs 可有效降低患上 NEC 的风险。Sodhi 等^[59]研究表明,2'-FL 和 6'-SL 这两种 HMOs 可以与 TLR4 的 LPS 结合位点相互作用(如图 2 所示),在小鼠和仔猪模型中预防 NEC。

2.5 促进大脑发育

婴儿大脑的快速发育对饮食营养的供给提出了特别高的要求,尤其是对早产儿。唾液酸(sia)是脑神经节苷脂和聚唾液酸链的组成成分,其中聚唾液酸链对神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule,NCAM)起到修饰作用;NCAM 在细胞间的相互作用、神经元生长、修改突触连接和记忆形成中发挥重要作用^[60]。研究^[61]表明,在仔猪饲料中添加唾液酸可以影响 NCAM 的基因表达,并提高学习和记忆能力。唾液酸化的 HMOs 是母乳中唾液酸的主要来源,因此唾液酸化的 HMOs 在促进婴儿大脑发育方面发挥着重要作用;岩藻糖基化的 HMOs (如 2'-FL)对婴儿的大脑发育也表现出积极的影响^[62]。Oliveros 等^[63]给哺乳期大鼠幼鼠口服 2'-FL,并在其 4~6 周龄及 1 岁时进行经典行为测试,结果表明,尽管两组动物在刚断奶时表现出相似的行为,但口服 2'-FL 的大鼠在 1 岁及成年后均表现出更强的认知能力,说明哺乳期补充 2'-FL 可增加儿童及成年期的认知能力。Berger 等^[64]研究发现在婴儿 1 个月大时,母乳喂养的频率越高,

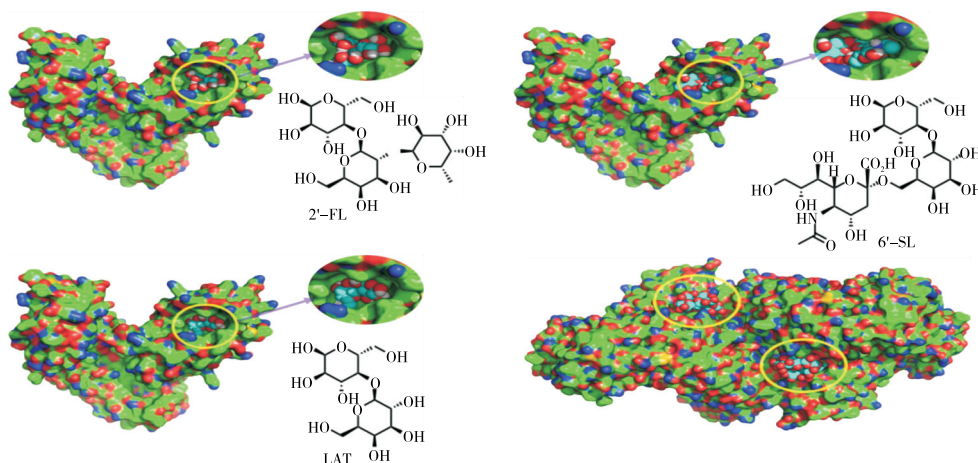


图 2 2'-FL、6'-SL 及乳糖(LAT)与 TLR4-MD2 复合物对接^[59]

Figure 2 2'-FL, 6'-SL and lactose (LAT) dock with TLR4-MD2 complex

婴儿的认知能力就越强,这是由于其摄取了更多的 2'-FL;但在婴儿 6 个月大时开始母乳喂养,并未观察到类似的相关性,表明早期接触 2'-FL 可能对提高婴儿的学习和记忆更为重要,而且这种益处可能会持续到成年。HMOs 还可以促进代谢产物的产生,从而支持婴儿的认知发育。在体外试验中,2'-FL 增加了肠道拟杆菌和乳酸菌的丰度,从而增加了短链脂肪酸的产生,而短链脂肪酸是大脑信号传递的底物^[19]。

3 母乳低聚糖的开发与应用

HMOs 对婴儿的益处已经得到了广泛验证,因此如何开发利用 HMOs 成为当下研究热点。到目前为止,只要少数短链 HMOs 可用,需要提供更复杂和支链的 HMO。通过离心、沉淀、分级提取和各种色谱方法从母乳中提取 HMOs 既耗费时间也存在伦理问题,低聚糖作为商业食品添加剂^[65],以母乳为原料几乎可以排除在外。目前,HMOs 主要通过化学合成法、酶促合成法、化学酶合成法、微生物发酵法^[66]。

(1) 化学合成法。可以合成四糖~八糖等 15 种不同结构的 HMOs,岩藻糖基化产生了岩藻糖乳糖和二岩藻糖醛酸、LNnT 和 LNT、LNFP I 或 LNFP III,化学唾液酸化也产生了一些唾液酸化的 HMO。通过化学合成生产 HMOs 的成本高,产量低(20%~55%)。

(2) 酶促合成法。糖基转移酶(GTs)和糖苷水解酶(GHs)两类酶被用于合成低聚糖,可以制备 20 多种 HMOs,包括 2'-FL、3'-FL、LNT、LNnT、3'-SL、6'-SL、DSLNNt 等。这种方法可以比化学方法获得结构更复杂的 HMOs,合成的效率也相对较高;但是通过酶促方法获得的 HMO 结构的多样性会受到底物特异性和糖苷酶可用性的限制。

(3) 化学酶合成法。在这种方法中,使用所需底物的化学合成,然后进行酶促延伸和修饰;可以合成 3-FL、LNT、LNT II、具有或不具有岩藻糖基化和/或唾液酸化的双天线和不对称多天线 HMOs 等,可以实现毫克级的制备。

(4) 微生物发酵法。可在合适的重组微生物宿主生物中建立生物合成体系。尽管没有原核微生物能天然产生 HMOs,但也可以由现有的代谢途径提供,例如非致病性大肠杆菌菌株等宿主生物体中;通过重组细菌细胞的全细胞生物转化可以制备 2'-FL、3'-FL、LNT、LNnT、LNFP I、3'-SL 和 6'-SL 等 HMOs^[67]。当前已实现工业化生产的 HMOs 有 2'-FL、3'-FL、LNT、LNnT、3'-SL、6'-SL 等^[55]。

当前欧盟已经批准 2'-FL、LNnT、LNT、3'-SL 和 6'-SL 应用到婴幼儿配方食品中,美国、新加坡及澳新已允许在婴幼儿配方食品中添加 2'-FL 和 LNnT,韩国、菲律

宾及马来西亚也已批准在婴幼儿配方食品中添加 2'-FL。且部分国外公司已经推出含有 HMOs 的婴幼儿配方奶粉。对于不能母乳喂养的婴儿,HMOs 的有益特性让添加 HMOs 的婴幼儿配方奶粉成为一个极具吸引力的选择。Marriage 等^[68]通过临床试验发现,婴儿在喂养含有 0.2 g/L 及 1 g/L 2'-FL 的婴幼儿配方奶粉 4 个月后,其生长发育情况和母乳喂养婴儿无显著差距。Puccio 等^[69]针对 6 个月大婴儿的研究表明,含有 2'-FL(1 g/L)和 LNnT(0.5 g/L)的婴儿配方是安全且耐受良好的,与喂养不含有 HMO 成分的配方奶粉的对照组相比支气管炎和下呼吸道发病率降低。因此,含 HMOs 的婴幼儿配方奶粉不仅支持免疫和食道健康,在成分和功能上也更接近于母乳。

4 总结与展望

母乳低聚糖(HMOs)作为母乳中一类活性成分,对婴幼儿的健康成长有着至关重要的作用,关于 HMOs 的研究也取得了长足的进步。然而,许多关于 HMOs 代谢和健康益处、生物合成的问题仍未得到解答,以及确认观察到的效果能否转化为新生儿可衡量的健康益处仍需要深入研究。未来关于 HMOs 如何在人类乳腺中合成及其对母乳喂养婴儿的有益影响的深入研究十分必要,有助于开发新的策略和技术来生成和应用复杂的 HMOs 混合物,进一步指导如何将 HMOs 作为婴儿配方奶粉的补充剂。

鉴于母乳低聚糖的工业化生产,全细胞生物转化是现阶段提供母乳低聚糖作为食品添加剂的最有前途的选择,其合成的效率和产率仍需要提高,以满足未来食品工业食品添加剂的需求。随着对细胞培养肉的日益关注,利用哺乳动物细胞培养法合成 HMOs 也引起了行业的关注;未来,内源性 HMOs 生物合成的策略和获得 HMOs 的所有其他方法将被系统的考虑,以提供应对当前挑战的解决方案。

由于受环境、基因、个体差异的影响,母乳中 HMOs 的分布与含量差异很大。未来有必要建立中国 HMOs 数据库,根据中国母乳实际情况制定适合的添加量及配比,为中国婴幼儿量身打造精确化的乳粉营养配方,开发更适合中国婴幼儿生长发育的功能健康食品。

参考文献

- [1] 王艳菲,公丕民,张兰威.母乳低聚糖及其在婴幼儿配方乳粉中的替代品研究进展[J].乳业科学与技术,2020,43(1):25-32.
WANG Y F, GONG P M, ZHANG L W. Recent progress in human milk oligosaccharides and their substitutes in infant formula[J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2020, 43(1): 25-32.
- [2] 陈雪,刘峰,栾庆民,等.母乳低聚糖研究进展[J].精细与专用化学品,2019,27(12):10-12.

- CHEN X, LIU F, LUAN Q M, et al. Research progress on human milk oligosaccharides (HMOs) [J]. *Fine and Specialty Chemicals*, 2019, 27(12): 10-12.
- [3] OKBURAN G, KIZILER S. Human milk oligosaccharides as prebiotics[J]. *Pediatrics and Neonatology*, 2023, 64(3): 231-238.
- [4] REVERRI E J, DEVITT A A, KAJZER J A, et al. Review of the clinical experiences of feeding infants formula containing the human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1 346-1 356.
- [5] WICINSKI M, SAWICKA E, GBALSKI J, et al. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 266-279.
- [6] LI W S, WANG J X, LIN Y Y, et al. How far is it from infant formula to human milk? A look at the human milk oligosaccharides [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2021, 118: 374-387.
- [7] KUNTZ S, RUDLOFF S, KUNZ C. Oligosaccharides from human milk influence growth-related characteristics of intestinally transformed and non-transformed intestinal cells[J]. *British Journal of Nutrition*, 2008, 99(3): 462-471.
- [8] BODE L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama[J]. *Narnia*, 2012, 22(9): 1 147-1 162.
- [9] LAWSON M A E, O'NEIL I J, KUJAWSKA M, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote *Bifidobacterium* interactions within a single ecosystem [J]. *The ISME Journal: Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology*, 2020, 14(2): 635-648.
- [10] ZHENG J, XU H, FANG J Q, et al. Enzymatic and chemoenzymatic synthesis of human milk oligosaccharides and derivatives[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2022, 291: 1-12.
- [11] KOBATA A. Structures and application of oligosaccharides in human milk [J]. *Proceedings of the Japan Academy Series B-Physical and Biological Sciences*, 2010, 86(7): 731-747.
- [12] ELWAKIEL M, HAGEMAN J, WANG W D, et al. Human milk oligosaccharides in colostrum and mature milk of Chinese mothers: Lewis positive secretor subgroups [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(27): 7 036-7 043.
- [13] AKKERMAN R, FAAS M M, DEVOS P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(9): 1 486-1 497.
- [14] 魏远安, 张丽君, 郑惠玲, 等. 中国母乳低聚糖的研究进展和现状[J]. *乳业科学与技术*, 2016, 39(3): 33-38.
- WEI Y A, ZHANG L J, ZHENG H L, et al. Recent progress and current status of studies on human milk oligosaccharides (HMOs) and their application in China[J]. *Journal of Dairy Science and Technology*, 2016, 39(3): 33-38.
- [15] RAY C, KERKETTA J A, RAO S, et al. Human milk oligosaccharides: The journey ahead[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2019, 1: 1-8.
- [16] COPPA G V, PIERANI P, ZAMPINI L, et al. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation [J]. *Acta Paediatrica*, 1999, 88(430): 89-94.
- [17] PLOWS J F, BERGER P K, JONES R B, et al. Longitudinal changes in human milk oligosaccharides (HMOs) over the course of 24 months of lactation[J]. *The Journal of Nutrition*, 2021, 151(4): 876-882.
- [18] 袁慧芝, 苟一萍, 蒲晓璐, 等. 母乳低聚糖与婴儿肠道菌群相关性研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(13): 1-9.
- YUAN H Z, XUN Y P, PU X L, et al. Research progress on the relationship between human milk oligosaccharides and infant gut microbiota[J]. *Food Science*, 2021, 42(13): 1-9.
- [19] YU Z T, CHEN C, NEWBURG D S. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes[J]. *Glycobiology*, 2013, 23(11): 1 281-1 292.
- [20] SELA D A, MILLS D A. Nursing our microbiota: Molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides [J]. *Trends in Microbiology*, 2010, 18(7): 298-307.
- [21] COPPA G V, GABRIELLI O, ZAMPINI L, et al. Oligosaccharides in 4 different milk groups, *Bifidobacteria*, and *Ruminococcus obeum*[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterol and Nutrition*, 2011, 53(1): 80-87.
- [22] NEWBURG D S, MORELLI L. Human milk and infant intestinal mucosal glycans guide succession of the neonatal intestinal microbiota[J]. *Pediatric Research*, 2020, 77(6): 115-120.
- [23] UNDERWOOD M A, GERMAN J B, LEBRILLA C B, et al. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: Champion colonizer of the infant gut[J]. *Pediatric Research*, 2014, 77(1/2): 229-235.
- [24] YU Z T, CHEN C, KLING D E, et al. The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota[J]. *Glycobiology*, 2012, 23(2): 169-177.
- [25] UNDERWOOD M A, GAERLAN S, DELEOZ M L A, et al. Human milk oligosaccharides in premature infants: Absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota[J]. *Pediatric Research*, 2015, 78(6): 670-677.
- [26] 张凤, 侯心悦, 郭丽琼, 等. 母乳源长双歧杆菌的筛选鉴定及耐氧驯化[J]. *食品与机械*, 2023, 39(10): 13-18, 26.
- ZHANG F, HOU X Y, GUO L Q, et al. Screening and identification of *Bifidobacterium longum* from maternal milk and its domestication of oxygen-domestication[J]. *Food & Machinery*, 2023, 39(10): 13-18, 26.
- [27] COLLADO M C, CERNADA M, BAUERL C, et al. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(4): 352-365.
- [28] DELEOZ M L A, KALANETRA K M, BOKULICH N A, 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]. *Journal of Proteome*

- Research, 2015, 14(1): 491-502.
- [29] BONDUE P, CREVECOEUR S, BROSE F, et al. Cell-free spent media obtained from *Bifidobacterium bifidum* and *Bifidobacterium crudilactis* grown in media supplemented with 3'-sialyllactose modulate virulence gene expression in *Escherichia coli* O157: H7 and *Salmonella typhimurium*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1-12.
- [30] KUNZ C, RUDLOFF S, BAIER W, et al. Oligosaccharides in human milk: Structural, functional, and metabolic aspects [J]. *Annual Review of Nutrition*, 2000, 20(1): 699-722.
- [31] NEWBURG D S, RUIZ-PALACIOS G M, MORROW A L. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2005, 25(1): 37-58.
- [32] NEWBURG D S. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans [J]. *Journal of Animal Science*, 2009, 87(13): 26-34.
- [33] MORROW A L, RUIZ-PALACIOS G M, ALTAYE M, et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2004, 145(3): 297-303.
- [34] MARTIN-SOSA S, MARTIN M J, HUESO P. The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains[J]. *The Journal of Nutrition*, 2002, 132(10): 3 067-3 072.
- [35] ANGELONI S, RIDET J L, KUSY N, et al. Glycoprofiling with micro-arrays of glycoconjugates and lectins[J]. *Glycobiology*, 2005, 15(1): 31-41.
- [36] 贾宏信, 苏米亚, 陈文亮, 等. 人乳低聚糖组成和功能的研究进展[J]. *乳业科学与技术*, 2015, 38(3): 30-33.
- JIA H X, SU M Y, CHEN W L, et al. Recent progress in research on composition and functions of human milk oligosaccharides[J]. *Journal of Dairy Science and Technology*, 2015, 38(3): 30-33.
- [37] MANTHEY C F, AUTRAN C A, ECKMANN L, et al. Human milk oligosaccharides protect against enteropathogenic *Escherichia coli* attachment in vitro and EPEC colonization in suckling mice [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2014, 58(2): 165-168.
- [38] YOLITZ J, SCHWING C, CHANG J, et al. Signal peptide of HIV envelope protein impacts glycosylation and antigenicity of gp120 [J]. *PNAS*, 2018, 115(10): 2 443-2 448.
- [39] HONG P, NINONUEVO M R, LEE B, et al. Human milk oligosaccharides reduce HIV-1-gp120 binding to dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) [J]. *British Journal of Nutrition*, 2008, 101(4): 482-486.
- [40] KUNTZ S, KUNZ C, RUDLOFF S. Oligosaccharides from human milk induce growth arrest via G2/M by influencing growth-related cell cycle genes in intestinal epithelial cells[J]. *British Journal of Nutrition*, 2009, 101(9): 1 306-1 315.
- [41] PRITT B S, CLARK C G. Amebiasis[J]. *Mayo Clin Proceeding*, 2008, 83(10): 1 154-1 160.
- [42] CORREA R O, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. *Clinical & Translational Immunology*, 2016, 5(4): 73-80.
- [43] ROUSSEAU A, BROSSEAU C, GALL S L, et al. Human milk oligosaccharides: Their effects on the host and their potential as therapeutic agents[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 680911.
- [44] RUDLOFF S, POHLENTZ G, BORSCH C, et al. Urinary excretion of in vivo ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2012, 107(7): 957-963.
- [45] LIU T T, CHEN P Y, MUNIR M, et al. HMOs modulate immunoregulation and gut microbiota in a β -lactoglobulin-induced allergic mice model [J]. *Journal of Functional Food*, 2020, 70: 103993.
- [46] EIWEGER T, STAHL B, SCHMITT J, et al. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro [J]. *Pediatric Research*, 2004, 56(4): 536-540.
- [47] ATOCHINA O, HARN D. LNFPIII/LeX-stimulated macrophages activate natural killer cells via CD40-CD40L interaction [J]. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2005, 12(9): 1 041-1 049.
- [48] SPRENGER N, BINIA A, AUSTIN S. Human milk oligosaccharides: Factors affecting their composition and their physiological significance[J]. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, 2019, 90: 43-56.
- [49] ACKERMAN D L, DOSTER R S, WEITKAMP J H, et al. Human milk oligosaccharides exhibit antimicrobial and antibiofilm properties against group B *Streptococcus* [J]. *ACS Infectious Disease*, 2017, 3(8): 595-605.
- [50] CRAFT K M, THOMAS H C, TOWNSEND S D. Interrogation of human milk oligosaccharide fucosylation patterns for antimicrobial and antibiofilm trends in group B *Streptococcus* [J]. *ACS Infectious Diseases*, 2018, 4: 1 755-1 765.
- [51] LIN A E, AUTRAN C A, SZYSZKA A, et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B *Streptococcus* [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(27): 11 243-11 249.
- [52] ACKERMAN D L, CRAFT K M, DOSTER R S, et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of human milk oligosaccharides against *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii* [J]. *ACS Infectious Disease*, 2018, 4: 315-324.
- [53] 吴晓彬, 余加林, 李雪梅. 岩藻糖基化人乳低聚糖在新生儿无乳链球菌肺炎治疗中的作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(3): 264-268.
- WU X B, YU J L, LI X M. The role of fucosylated human milk oligosaccharide in the treatment of neonatal *Streptococcus agalactiae* pneumonia[J]. *China Journal of Microecology*, 2020, 32(3): 264-268.

- [54] NOLAN L S, RIMER J M, GOOD M. The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: A narrative review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3 052-3 064.
- [55] 史玉东, 刘梦瑶, 卢卫红. 母乳低聚糖的结构与功能研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(21): 7 656-7 662.
- SHI Y D, LIU M Y, LU W H. Research progress in the structure and functional of human milk oligosaccharides[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2020, 11(21): 7 656-7 662.
- [56] HUANG Z Y, LI Y R, LUO Y J, et al. Human milk oligosaccharides 3'-sialyllactose and 6'-sialyllactose protect intestine against necrotizing enterocolitis damage induced by hypoxia[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 86: 104708.
- [57] AUTRAN C A, KELLMAN B P, KIM J H, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants[J]. *Gut*, 2018, 67(6): 1-7.
- [58] AUTRAN C A, SCHOTERMAN M H C, JANTSCHER-KRENN E, et al. Sialylated galacto-oligosaccharides and 2'-fucosyllactose reduce necrotising enterocolitis in neonatal rats[J]. *British Journal of Nutrition*, 2016, 2: 294-299.
- [59] SODHI C P, WIPF P, YAMAGUCHI Y, et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling [J]. *Pediatric Research*, 2020, 89: 91-101.
- [60] GOOD M, SODHI C P, YAMAGUCHI Y, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotising enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine[J]. *British Journal of Nutrition*, 2016, 116(7): 1 175-1 187.
- [61] WANG B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2009, 29: 177-222.
- [62] 王芳. 唾液酸乳糖的摄入对仔猪脑发育、认知功能、视觉发育及唾液酸表达的影响[D]. 厦门: 厦门大学, 2015: 70-129.
- WANG F. Impact of sialyllactose intake on brain development, cognitive function, eye development and sialic acid expression of postnatal piglets[D]. Xiamen: Xiamen University, 2015: 70-129.
- [63] OLIVEROS E, RAMIREZ M, VAZQUEZ E, et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 31: 20-27.
- [64] BERGER P K, PLOWS J F, JONES R B, et al. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): 0228323.
- [65] 杨成, 史润东, 姜欣, 等. 常见功能性低聚糖的应用研究进展及安全性分析[J]. *食品与生物技术学报*, 2020, 39(11): 1-11.
- YANG C, SHI R D, JIANG X, et al. Progress in application and safety analysis of common functional oligosaccharides[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2020, 39(11): 1-11.
- [66] GAN J N, CAO C Y, STAHL B, et al. Advances and challenges for obtaining human milk oligosaccharides: Extraction from natural sources and synthesis by intentional design [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2023, 141: 104203.
- [67] SPRENGER G A, BAUMGARTNER F, ALBERMANN C. Production of human milk oligosaccharides by enzymatic and whole-cell micro bial biotransformations [J]. *Journal of Biotechnology*, 2017, 258: 79-91.
- [68] MARRIAGE B J, BUCK R H, GOEHRING K C, et al. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2015, 61(6): 649-658.
- [69] PUCCIO G, ALLIET P, CAJOZZO C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2017, 64(4): 624-631.

信息窗

国际食品法典委员会拟制定预防和减少食品中镉污染的操作规范

2024 年 2 月 15 日, 国际食品法典委员会(CAC)发布 CL2024/26-CF 号通报, 拟制定预防和减少食品中镉污染的操作规范, 意见反馈期截至 2024 年 3 月 25 日, 主要包括:

(1) 该规范旨在制定一项行为规范, 以预防和减少食品中的镉污染, 范围包括减少农业和水产养殖以及食品加工、制备、包装和运输过程的镉污染。

(2) 分析了食品中镉污染的主要来源, 制定了基于良好农业规范(GAP)和良好操作规范(GMP)的源头导向措施以控制污染。

(3) 制定了种植、水产养殖、饮用水、食品配料和加工、包装和贮运等食品链条控制镉污染的规范要求, 并对消费者提出了相关建议。

(来源: <http://news.foodmate.net>)