

母乳低聚糖的结构与功能研究进展

史玉东^{1,2}, 刘梦瑶^{1,2}, 卢卫红^{1,2*}

(1. 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 哈尔滨 150001;
2. 哈尔滨工业大学极端环境营养与防护研究所, 哈尔滨 150001)

摘 要: 母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs)是人乳中仅次于乳糖和脂肪的第三大营养物质, 是母乳的独特成分, 在婴幼儿生长发育中起到重要作用。每种母乳低聚糖可能具有不同的功能。本文阐述了母乳低聚糖结构组成、功能作用机制以及应用现状, 为婴幼儿配方食品的设计、开发提供理论支持。

关键词: 母乳低聚糖; 结构; 功能

Research progress in the structure and functional of human milk oligosaccharides

SHI Yu-Dong^{1,2}, LIU Meng-Yao^{1,2}, LU Wei-Hong^{1,2*}

(1. School of Chemical Engineering and Chemistry, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;
2. Institute of Extreme Environmental Nutrition and Protection, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

ABSTRACT: Human milk oligosaccharides (HMOs) is the third largest nutrient in human milk after lactose and fat. HMOs are unique components of human milk and play an important role in the growth and development of infants. Each HMO may have different functions. This paper described the structure, functional mechanism and application status of HMOs, which provided theoretical support for the design and development of infant formula food.

KEY WORDS: human milk oligosaccharides; structure; function

1 引 言

无论对足月儿还是早产儿, 母乳喂养都是最自然和最佳的喂养方式^[1,2]。母乳中不仅包含合理平衡的营养素, 还包含大量的免疫球蛋白、低聚糖等生物活性成分, 其对婴儿的免疫、生长发育有着极大的益处^[3,4]。许多研究表明, 与配方粉喂养的婴儿相比, 母乳喂养的婴儿患有腹泻^[5]、食物过敏^[6]、自身免疫系统疾病^[7]以及代谢综合症^[8]的几率更小, 而且母乳喂养的婴儿智商会更高, 在成长后期的智力测试中表现更好^[9-11]。

母乳低聚糖(human milk oligosaccharides, HMOs)作为母

乳中仅次于乳糖、脂类的第三大营养成分, 其可促进婴儿肠道微生态平衡, 促进肠道内有益菌的增殖、抑制有害菌的生长、阻碍致病菌的定殖、调节免疫系统和促进婴儿的认知发育等^[12,13]。本文阐述了母乳低聚糖结构组成、功能作用机制以及应用现状, 以期对婴幼儿配方食品的设计、开发提供理论支持。

2 母乳低聚糖的结构与组成

到目前为止, 已经确认结构的母乳低聚糖超过 150 种^[14,15]。母乳低聚糖由 5 种基础单糖组成: 葡萄糖(glucose, Glc)、半乳糖(galactose, Gal)、N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine,

基金项目: “十三五”国家重点研发计划(2017YFC1601900)

Fund: Supported by the National Key Research and Development Program of China during the 13th Five-years Plan Period (2017YFC1601900).

*通讯作者: 卢卫红, 教授, 主要研究方向为天然产物营养健康与食品安全。E-mail: lwh@hit.edu.cn

*Corresponding author: LU Wei-Hong, Professor, School of Chemical Engineering and Chemistry, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China. E-mail: lwh@hit.edu.cn

GlcNAc)、岩藻糖(fucose, Fuc)和唾液酸(sialic acid, SA)。几乎所有的母乳低聚糖的还原末端都为乳糖, 在酶的作用下, 通过 β -1,3 糖苷键与乳糖-N-二糖或 β -1,6 糖苷键与 N-乙酰乳糖胺进行扩展。母乳低聚糖的核心结构的扩展是在末端位置

通过 β -1,3 或 β -1,6 糖苷键连接乳糖-N-二糖与 N-乙酰乳糖胺; α -1,2、 α -1,3 或 α -1,4 糖苷键连接岩藻糖残基; α -2,3 或 α -2,6 糖苷键连接唾液酸残基实现的, 这构成了 HMOs 的多样性 (见图 1)^[16,17]。

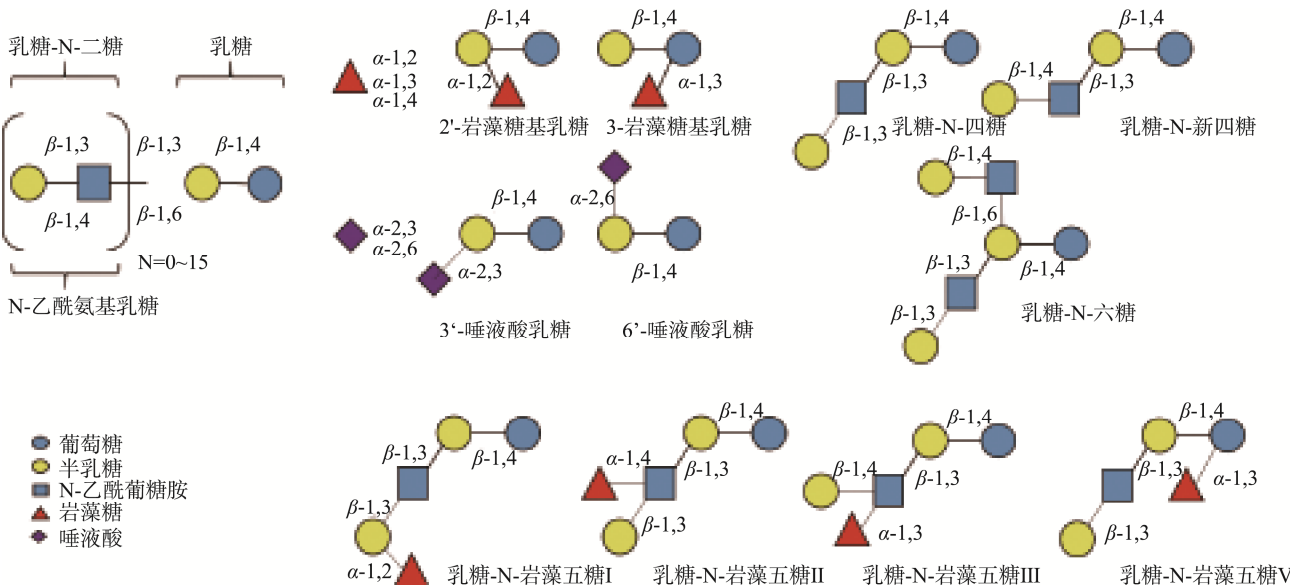


图 1 母乳低聚糖结构多样性示例
Fig.1 Example of the structural diversity of HMOs

母乳中包含 3 种主要母乳低聚糖类型: 岩藻糖基化、无岩藻糖基化和唾液酸基化。岩藻糖基化母乳低聚糖占母乳低聚糖总量的 35%~50%, 比如 2'-岩藻糖基乳糖 (2'-fucosyllactose, 2'-FL) 和 3'-岩藻糖基乳糖 (3'-fucosyllactose, 3'-FL); 无岩藻糖基化母乳低聚糖占母乳低聚糖总量的 42%~55%, 比如乳糖-N-四糖 (lacto-N-neotetraose, LNT); 唾液酸基化母乳低聚糖占母乳低聚糖总量的 12%~14%, 比如 3'-唾液酸基乳糖 (3'-sialyllactose, 3'-SL)^[18]。Coppa 等^[19]研究表明, 母乳中母乳低聚糖的含量因人而异, 而且随着哺乳期变化而变化。在初乳中母乳低聚糖的含量最高, 大约为 20~23 g/L。常乳 (产后第 11 d~9 个月分泌的乳汁) 中的母乳低聚糖含量大约为 12~14 g/L。此外, 早产儿母亲的母乳中低聚糖含量要高于足月生产的母亲^[20]。

基于基因背景, 母亲可以合成各种不同类型的母乳低聚糖。其中母乳低聚糖岩藻糖基化主要与 Lewis 血型抗原和分泌类型有关。2 种岩藻糖基转移酶 (fucosyl transferases, FUTs)-FUT2 和 FUT3 在母乳低聚糖岩藻糖基化的过程中起到重要的作用。根据 FUT2 和 FUT3 的活性表达, 可将母亲群体分为 4 组 (见表 1)^[21]。79% 的母亲有岩藻糖基转移酶 (FUT2) 的活性基因。21% 的母亲没有 FUT2, 其母乳中不含有 2'-岩藻糖基乳糖 (2'-FL) 和乳糖-N-岩藻五糖 1 (lacto-N-fucopentaose 1, LNFP1)^[16]。缺乏 FUT3 会产生

一些负面影响, 比如没有 FUT3 的母亲, 其婴儿表现出双歧杆菌的定植延迟, 其微生物群的代谢活性表现出更多的差异, 特别是链球菌^[18]。

表 1 具有不同岩藻糖基 HMO 特征的母亲群体 Table 1 Groups of mothers with different fucosyl- HMO profiles		
	FUT2	FUT3
分泌型 Lewis 阳性 (Se+Le+)	+	+
分泌型 Lewis 阴性 (Se+Le-)	+	-
非分泌型 Lewis 阳性 (Se-Le+)	-	+
非分泌型 Lewis 阴性 (Se-Le-)	-	-

3 母乳低聚糖的生物学功能

母乳低聚糖的主要作用被归为 6 大类: (1) 作为益生元, 调节婴儿肠道菌群组成; (2) 预防病原体粘附肠道; (3) 免疫调节作用; (4) 抗病毒活性; (5) 预防坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC); (6) 促进大脑发育。

3.1 调节肠道菌群组成

益生元的定义为“一种选择性的发酵底物, 可引起胃肠道中微生物组成和/或活性的特殊改变, 进而对宿主身

心健康带来有益的影响”^[22]。益生元必须能抵抗胃酸、宿主酶水解和胃肠道吸收,母乳低聚糖满足这 3 个标准。Bode^[23]研究表明,母乳低聚糖能够抵抗胃酸的破坏和消化酶的分解,母乳低聚糖进入胃肠道后,仅 1%被吸收,绝大部分可到达远端小肠和结肠,被微生物选择性利用,约 1%~2%的母乳低聚糖以粪便、尿液的形式排出体外。作为益生元,母乳低聚糖能够选择性刺激内源性微生物的活性,促进双歧杆菌和乳杆菌的增殖,抑制有害菌的生长。母乳喂养的婴儿肠道微生物中双歧杆菌占主导。在肠道中,双歧杆菌代谢母乳低聚糖,其主要产物为乙酸,可以降低肠道 pH 值,具有抑菌作用,抑制病原菌生长。除乙酸外,发酵产物还包括丁酸和丙酸,其中丁酸是结肠细胞的重要能量来源。母乳低聚糖可间接增加短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)的产生,而这些升高的水平是由双歧杆菌介导的。短链脂肪酸是肠细胞的重要能量来源,是维持肠道健康的关键分子^[24]。De 等^[25]研究发现,母乳喂养的婴儿在出生的几周内,肠道菌群从非消耗母乳低聚糖逐渐转变为消耗母乳低聚糖的菌群。在此期间,拟杆菌属和双歧杆菌属的比例增加,肠杆菌属和葡萄球菌属的比例减少。Wang 等^[26]研究发现,母乳喂养组和婴配粉喂养组的婴儿肠道菌群组成不同,虽然均以双歧杆菌为主,但婴配粉喂养组的肠道菌群中拟杆菌比例较高,梭菌属 XVIII 簇、毛螺菌属、链球菌、肠球菌等比例较低。Asakuma 等^[27]研究发现,将母乳低聚糖作为唯一的碳水化合物来源,培养长双歧杆菌婴儿亚种(*Bifidobacterium longum subsp. infantis*, JCM1222),发现该菌株数量明显增多,且能够完全消耗母乳低聚糖,包括其降解的单糖和二糖产物;而培养的两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*, JCM1255)生长缓慢,且不能全部利用母乳低聚糖的单糖降解产物。相比之下,长双歧杆菌长亚种(*Bifidobacterium longum subsp. Longum*, JCM1217)和短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*, JCM1192)则很难增长,这 2 株菌仅能代谢 LNT,不能代谢 LNnT。

3.2 预防病原体粘附肠道

许多病原体必须附着在上皮细胞表面才能增殖、侵入宿主并引起疾病。病原体黏附通常是由凝集素-糖基相互作用引发,如诺如病毒或轮状病毒(引起婴幼儿腹泻的主要病原体之一)。母乳低聚糖和黏膜细胞表面的糖链结构相似,可作为可溶性配体类似物,能够占据宿主细胞表面的结合位点,阻断病原体与上皮细胞的结合。未结合的病原体不能附着在细胞表面,会被排出体外,降低感染率^[18]。

Bode^[28]研究表明,在小鼠模型中 2'-FL 能将空肠梭菌的侵袭力减弱 80%,并抑制黏膜促炎症信号的释放,从而减少由空肠梭菌引起的腹泻发作次数。LNnT 已被证明能减少动物模型肺中肺炎链球菌细胞的数量。B 族链球菌(*Streptococcus agalactiae*, GBS, 又名无乳链球菌)是一种革

兰氏阳性细菌性病原体,其感染是引发婴儿发病与死亡的主要原因。母乳低聚糖对 B 族链球菌具有独特的抗菌作用,其可直接抑制 B 族链球菌而不依靠宿主的免疫。通过多维色谱法分离母乳低聚糖的不同组分,发现仅有特定的非唾液酸化母乳低聚糖具有抑菌性,并且可与多种常规抗生素协同作用。B 族链球菌转座子插入文库的表型筛选确定了 B 族链球菌的一种编码假定糖基转移酶的特异性基因,这种基因赋予了对母乳低聚糖的抗性,表明母乳低聚糖可以作为替代底物,损坏链球菌的生长动力学,从而破坏 B 族链球菌组成^[29]。母乳低聚糖的抗粘着特性也适用于一些寄生原生动物,如溶组织内阿米巴,其可引起阿米巴痢疾或阿米巴肝脓肿^[22]。

3.3 免疫调节作用

新生儿的免疫系统不同于成人的免疫系统,其尚未发育成熟。母乳喂养可以降低新生儿感染性疾病的发生率。在婴儿出生后 6 个月内,母乳喂养与否会影响婴儿后续免疫系统的发育。有证据表明,纯母乳喂养可降低许多疾病的发病率,如哮喘、过敏、炎症性肠病、I 型糖尿病、乳糜泻和白血病^[18]。

母乳低聚糖间接或直接调节宿主肠上皮细胞反应,作用于上皮细胞糖基化,影响细胞增殖、分化和凋亡等。母乳低聚糖通过影响婴儿肠道微生物的组成和介导的上皮细胞反应间接影响婴儿的免疫系统。体外研究表明,母乳低聚糖还可以直接调节免疫应答。母乳低聚糖可在局部黏膜相关淋巴组织的细胞中起作用。约 1%的母乳低聚糖被吸收后可进入系统循环。研究发现母乳喂养的婴儿血浆中含有 1~133 mg/L 的母乳低聚糖,推测可以通过饮食摄入母乳低聚糖直接影响免疫系统^[30,31]。

许多免疫受体识别其糖蛋白配体的寡糖结构。母乳低聚糖在结构上类似于选择素配体,因此人们认为它们可能直接与免疫细胞结合^[32,33]。这种结合能引起信号传导,从而导致免疫细胞的数量和功能的变化。在炎症过程中,内皮细胞表面的 E 和 P 选择素识别并参与唾液酸化路易斯寡糖-X(sialyl Lewis-X, sLeX)的相互作用。sLeX 是白细胞表面糖复合物之一,是白细胞外渗和黏膜浸润过程中的一个环节^[19]。经过酶修饰后的母乳低聚糖,如岩藻糖基化和唾液酸化的母乳低聚糖能够与选择素结合^[34]。脐血 T 细胞暴露于唾液酸化的母乳低聚糖后,产生干扰素的 CD3+/CD4+ 和 CD3+/CD8+ 细胞以及产生白细胞介素-13(IL-13)的 CD3+/CD8+ 细胞数量增加。这一点很重要,因为唾液酸化的母乳低聚糖被认为会影响淋巴细胞成熟,促进 T 细胞反应向更平衡的 Th1/Th2 细胞因子产生和低免疫力的方向转变。一些唾液酸化的母乳低聚糖被证明有助于预防过敏,例如唾液酸化的母乳低聚糖减少了成人花生过敏患者淋巴细胞亚群中 IL-4 的产生^[34,35]。

3.4 抗病毒活性

母乳低聚糖可以通过许多机制发挥抗病毒作用^[36-38]。它们促进免疫系统的成熟, 并促进 T 细胞应答及产生更平衡的 Th1/Th2 细胞因子。它们可以刺激上皮细胞的免疫反应和成熟, 保护宿主免受病毒感染。它们影响微生物的多样性和浓度, 刺激共生细菌的生长。基于生物体的结构类似于各种细胞表面碳水化合物化合物的结构, 母乳低聚糖会模拟上皮细胞的表面聚糖, 捕获不粘在细胞上的病毒。母乳低聚糖阻断的病毒凝集素受体不能参与宿主细胞表面糖蛋白的识别, 从而阻止其粘附和定植。Weichert 等^[39,40]研究发现, 唾液酸化母乳低聚糖的混合物在体外可减少选择素介导的中性粒细胞滚动和粘附, 以及 PNC 的形成和中性粒细胞的体外活化。单唾液酸化母乳低聚糖(3'-SL 和 6'-SL)在细胞培养实验中已被证明可减少流感感染。Bode 等^[41,42]研究发现, 母乳喂养的婴儿可能减少 HIV-1 母婴传播。

3.5 预防坏死性小肠结肠炎

坏死性小肠结肠炎为早产儿较易发生的疾病, 在极低出生体重早产儿(小于 1500 g)中发生率为 5%~10%。坏死性小肠结肠炎会严重破坏婴儿肠道, 患儿死亡率超过 25%。通过停止肠内营养、抗生素治疗, 或者手术切除坏死部分等治疗方式存活下来的婴儿, 往往有长期的神经并发症。坏死性小肠结肠炎的病因和发病机制仍不清楚, 有人认为细菌的定殖和过度的中性粒细胞活性, 是坏死性小肠结肠炎发病机制的关键特征之一。Neu 等^[43,44]临床研究发现, 母乳喂养的婴儿患坏死性小肠结肠炎的风险比配方奶喂养的婴儿低 6~10 倍。新生大鼠坏死性小肠结肠炎模型研究表明, 当前婴幼儿配方乳粉内常用的低聚半乳糖(galactooligosaccharides, GOS)不具有预防坏死性小肠结肠炎的作用, 而母乳中的二唾液酸-N-四糖(disialyllacto-N-tetraose, DSLNT)可以预防大鼠坏死性小肠结肠炎发病, 同时缺少 1 个或 2 个唾液酸残基的唾液酸乳糖-N-四糖和乳糖-N-四糖, 没有相同的效果, 这表明二唾液酸-N-四糖具有高度的结构特异性^[45]。Autran 等^[46]进行了独立的母婴分组分析, 发现坏死性小肠结肠炎患儿的母乳中二唾液酸-N-四糖含量低于对照组。Good 等^[47]研究发现, 2'-岩藻糖基乳糖通过增加内皮型一氧化氮合成酶恢复肠道吸收, 保护小肠黏膜结构, 同时通过增强肠黏膜血流量来保护婴儿预防坏死性小肠结肠炎。Bode^[28]针对体外组织培养、动物模型的体内研究及人类母婴队列追踪研究后, 得出结论认为母乳低聚糖在降低母乳喂养儿坏死性小肠结肠炎发生风险中发挥着重要的作用。

3.6 促进大脑发育

婴儿大脑的快速发育对营养物质的供应提出了极高的要求, 母乳中的低聚糖、脂类等营养物质可以满足婴儿大脑发育的营养需求, 促进婴儿大脑及神经系统发育。其

中唾液酸基化的母乳低聚糖是母乳中唾液酸的主要来源, 唾液酸是脑神经节苷脂和修饰神经细胞粘附分子的聚唾液酸链的重要组成部分, 含唾液酸基的神经节苷脂和含多聚唾液酸基的糖蛋白是大脑组织的重要成分, 因而唾液酸基化的母乳低聚糖与神经发育及认知功能有关, 有助于促进婴儿大脑发育^[48,49]。Elena 等^[50]研究发现哺乳期 2'-岩藻糖基乳糖的摄入可以影响神经发育及认知能力。对口服 2'-岩藻糖基乳糖的大鼠及空白组在其 4~6 周龄及 1 年龄进行行为学检测, 结果表明在哺乳期口服 2'-岩藻糖基乳糖可以增加其幼年期及成年期的认知能力。Enrique 等^[51]研究发现, 大鼠摄入 2'-岩藻糖基乳糖能刺激其中枢神经系统(central nervous system, CNS)功能和改善海马长时程增强(long-term potentiation, LTP)。Berger 等^[52]开展哺乳期母乳中 2'-岩藻糖基乳糖摄入对婴儿 24 个月龄时认知发育的影响研究, 研究发现早期接触 2'-岩藻糖基乳糖可能是积极影响婴儿认知发展的关键时间窗口。

4 母乳低聚糖的合成与应用

由于母乳低聚糖的独特性, 人们不可能从母乳中分离提取大量的母乳低聚糖用于研究及应用, 因此开发用于母乳低聚糖合成的新技术已成为糖类科学领域的新挑战。每种母乳低聚糖都有其特定的功能, 但只有定义其结构、获得同质的母乳低聚糖, 才能阐明它们的特定功能作用。为了深入准确地阐明特定母乳低聚糖的生物功能, 需要开发一种通用的合成方法, 使人们能够快速模拟整个母乳低聚糖结构空间。目前, 母乳低聚糖的合成方法包括化学法、酶法、化学-酶促方法、基因工程菌偶合发酵法以及全细胞合成法等^[53,54]。已知的可工业化生产的母乳低聚糖有 2'-岩藻糖基乳糖、乳糖-N-新四糖、乳糖-N-四糖、3'-岩藻糖基乳糖、3'-唾液酸基乳糖、6'-唾液酸基乳糖等。

2017 年 2'-岩藻糖基乳糖和乳糖-N-新四糖在欧盟获批在婴儿配方奶粉和以及较大婴儿配方奶粉中使用, 雀巢、雅培等乳制品公司纷纷推出添加母乳低聚糖的婴儿配方奶粉和以及较大婴儿配方奶粉。目前含有母乳低聚糖的产品已经在超过 45 个国家和地区上市。欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)专家委员会根据欧洲人母乳中低聚糖的组成, 规定 2'-岩藻糖基乳糖的添加浓度为不高于 1.2 g/L; 澳大利亚澳新食品标准局(Food Standards Australia New Zealand, FSANZ)规定 2'-岩藻糖基乳糖的添加浓度不超过 2.4 g/L。临床研究表明, 人工合成的母乳低聚糖对婴儿及成人是安全的, 同样起到益生菌增殖、降低病原体感染、降低炎症细胞因子水平等功能。Barbara 等^[55]针对添加母乳低聚糖的婴儿配方奶粉对婴儿的生长影响和耐受性进行临床研究, 结果表明与母乳喂养相比, 组间的体重、身长或头围生长没有显著差异; 所有配方奶

粉都具有良好的耐受性,在平均大便稠度、每天排便次数以及与吐痰或呕吐有关的喂食百分比方面具有可比性。Giuseppe 等^[56]对添加 2 种母乳低聚糖的婴儿配方奶粉对婴儿生长、耐受性和发病率的影响进行了评估,结果显示含 2'-岩藻糖基乳糖和乳糖-N-新四糖的婴儿配方食品安全、耐受性好,支持适龄婴幼儿生长。Emma 等^[57]对 100 名健康成年志愿者进行了一项平行、双盲、随机、安慰剂对照的母乳低聚糖补充剂研究,结果表明,在饮食中添加母乳低聚糖能够塑造人体肠道菌群和促进有益双歧杆菌生长。Steenhout 等^[58,59]研究表明,喂食添加 2'-岩藻糖基乳糖(1 g/L)和乳糖-N-新四糖(0.5 g/L)的配方奶粉的婴儿,其肠道微生物组成与常规非母乳喂养的婴儿不同,前者的菌群与 3 个月大时母乳喂养的婴儿更相似;其双歧杆菌更丰富,而大肠埃希菌和埃普曲菌科的数量较少;其粪便中丙酸、丁酸和乳酸等几种重要代谢物的浓度与母乳喂养的婴儿更为相似。

5 结 论

母乳低聚糖作为一种复杂混合低聚糖,是母乳重要的组成部分,其有助于婴儿肠道微生物和免疫系统的发育,同时具有抗菌、抗病毒和抗炎作用,预防许多感染并缓解病程,还有促进婴儿的认知发育等功能。目前,母乳低聚糖已经成为国内外母乳中前沿功能性成分研究的热点。随着人工合成母乳低聚糖技术的发展,添加有母乳低聚糖的婴幼儿配方奶粉的研发与普及已经成为奶粉研究设计的大趋势。每种母乳低聚糖单体可能具有不同的功能,对母乳低聚糖单体成分功能特性进行深入研究,对改善婴儿健康状况、开发添加母乳低聚糖的婴儿配方产品具有重要参考价值。受遗传、地域、环境等因素的影响,不同天然母乳低聚糖的分布与含量,在不同母体中存在着较大的差异,因此个性化、地域化的婴儿配方奶粉和营销时代必将到来。建立中国母乳低聚糖数据库,根据我国母乳实际情况制定中国的适合添加量及配比,为中国婴幼儿量身打造个性化、精准化的乳粉营养配方,必将是中国婴儿奶粉企业接下来的研究方向之一。

参考文献

- [1] Le HLI, Blat S, Boudry G. Breast-v. formula-feeding: Impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects [J]. *Nutr Res Rev*, 2010, 23: 23–36.
- [2] Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula [J]. *Pediatrics*, 1999, 103: 1150–1157.
- [3] Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, *et al.* Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad [J]. *Pediatr Clin N Am*, 2013, 60: 31–48.
- [4] Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors [J]. *Pediatr Clin N Am*, 2013, 60: 49–74.
- [5] Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, *et al.* Protective effect of breastfeeding against infection [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 1990, 300: 11–16.
- [6] Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: Prospective follow-up study until 17 years old [J]. *Lancet*, 1995, 346: 1065–1069.
- [7] Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78: 1053–1067.
- [8] Ikeda N, Shoji H, Murano Y, *et al.* Effects of breastfeeding on the risk factors for metabolic syndrome in preterm infants [J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2014, 5: 459–464.
- [9] Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, *et al.* The association between duration of breastfeeding and adult intelligence [J]. *JAMA*, 2002, 287: 2365–2371.
- [10] Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Advances in our understanding of the biology of human milk and its effects on the offspring [J]. *J Nutr*, 2007, 137(2): 503–510.
- [11] Kramer MS, Aboud F, Mironova E, *et al.* Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial [J]. *Arch Gen Psych*, 2008, 65(5): 578–584.
- [12] Kuntz S, Rudloff S, Kunz C. Oligosaccharides from human milk influence growth-related characteristics of intestinally transformed and non-transformed intestinal cells [J]. *Br J Nutr*, 2008, 99: 462–471.
- [13] Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama [J]. *Glycobiology*, 2012, 22(9): 1147–1162.
- [14] Wu S, Grimm R, German JB, *et al.* Annotation and structural analysis of silylated human milk oligosaccharides [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(2): 856–868.
- [15] Wu S, Tao N, German JB, *et al.* Development of an annotated library of neutral human milk oligosaccharides [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(8): 4138–4151.
- [16] Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, *et al.* Breast milk oligosaccharides: Structure-function relationships in the neonate [J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34: 143–169.
- [17] Morozov V, Hansman G, Hanisch FG, *et al.* Human milk oligosaccharides as promising antivirals [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62: e1700679.
- [18] Michał W, Ewelina S, Jakub G, *et al.* Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology [J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 266.
- [19] Coppa GV, Pierani P, Zampini L, *et al.* Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 1999, 88: 89–94.
- [20] Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, *et al.* Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation [J]. *Pediatrics*, 2011, 128: 1520–1531.
- [21] Hegar B, Wibowo Y, Basrowi RW, *et al.* The role of two human milk oligosaccharides, 2'-Fucosyllactose and Lacto-N-Neotetraose, in infant nutrition [J]. *Pediatr Gastroent Hepatol Nutr*, 2019, 22: 330–340.
- [22] Jantscher KE, Lauwaet T, Bliss LA, *et al.* Human milk oligosaccharides reduce entamoeba histolytica attachment and cytotoxicity *in vitro* [J]. *Br*

- J Nutr, 2012, 108: 1839–1846.
- [23] Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides [J]. Early Hum Dev, 2015, 91: 619–622.
- [24] Kulinich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: The role in the fine-tuning of innate immune responses [J]. Carbohydr Res, 2016, 432: 62–70.
- [25] De L, Maria LA, Kalanetra KM, *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]. J Proteome Res, 2015, 14(1): 491–502.
- [26] Wang M, Li M, Wu S, *et al.* Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed [J]. J Pediatr Gastr Nutr, 2015, 60(6): 825–833.
- [27] Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, *et al.* Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria [J]. J Biol Chem, 2011, 286: 34583–34592.
- [28] Bode L. Human milk oligosaccharides in the prevention of necrotizing enterocolitis: A journey from *in vitro* and *in vivo* models to mother-infant cohort studies [J]. Front Pediatr, 2018, 6: 385.
- [29] Lin AE, Autran CA, Szyszka A, *et al.* Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B *Streptococcus* [J]. J Biol Chem, 2017, 292: 11243–11249.
- [30] Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria [J]. Immunology, 2005, 115: 153–162.
- [31] Goehring KC, Kennedy AD, Prieto PA, *et al.* Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants [J]. PLoS ONE, 2014, 9(7): e101692.
- [32] Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, *et al.* Prebiotic oligosaccharides: *In vitro* evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21: 1179–1188.
- [33] Eiwegger 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]. Pediatr Res, 2004, 56: 536–540.
- [34] Kobata A, Ginsburg V. Oligosaccharides of human milk. II. Isolation and characterization of a new pentasaccharide, lacto-N-fucopentaose 3 [J]. J Biol Chem, 1969, 244: 5496–5502.
- [35] Rudlo S, Pohlentz G, Borsch C, *et al.* Urinary excretion of *in vivo* ¹³C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants [J]. Br J Nutr, 2011, 107: 957–963.
- [36] Yang B, Chuang H, Chen RF. Protection from viral infections by human milk oligosaccharides: Direct blockade and indirect modulation of intestinal ecology and immune reactions [J]. Open Glycosci, 2012, 5: 19–25.
- [37] Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Jiang X, *et al.* Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea [J]. J Nutr, 2005, 135: 1304–1307.
- [38] Li M, Monaco MH, Wang M, *et al.* Human milk oligosaccharides shorten rotavirus-induced diarrhea and modulate piglet mucosal immunity and colonic microbiota [J]. ISME J, 2014, 8: 1609–1620.
- [39] Weichert S, Koromyslova A, Singh BK, *et al.* Structural basis for norovirus inhibition by human milk oligosaccharides [J]. J Virol, 2016, 90: 4843–4848.
- [40] Etzold S, Bode L. Glycan-dependent viral infection in infants and the role of human milk oligosaccharides [J]. Curr Opin Virol, 2014, 7: 101–107.
- [41] Bode L, Kuhn L, Kim HY, *et al.* Human milk oligosaccharide concentration and risk of postnatal transmission of HIV through breastfeeding [J]. Am J Clin Nutr, 2012, 96: 831–839.
- [42] Kuhn L, Kim HY, Hsiao L, *et al.* Oligosaccharide composition of breast milk influences survival of uninfected children born to HIV-infected mothers in Lusaka, Zambia [J]. J Nutr, 2015, 145: 66–72.
- [43] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis [J]. N Engl J Med, 2011, 364: 255–264.
- [44] Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis [J]. Pediatrics, 2005, 115: 696–703.
- [45] Jantscher KE, Zhrebtsov M, Nissan C, *et al.* Human milk oligosaccharides are differentially metabolised in neonatal rats [J]. Br J Nutr, 2011, 110: 640–650.
- [46] Autran CA, Kellman BP, Kim JH. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. Gut, 2018, 67: 1064–1070.
- [47] Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, *et al.* The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotizing enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine [J]. Br J Nutr, 2016, 116(7): 1175–1187.
- [48] Bing W. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition [J]. Adv Nutr, 2012, 3(3): 465–472.
- [49] Bing W. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition [J]. Annu Rev Nutr, 2009, 29: 177–222.
- [50] Elena O, María R, Enrique V, *et al.* Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats [J]. J Nutr Biochem, 2016, 31: 20–27.
- [51] Enrique V, Alejandro B, Maria R, *et al.* Dietary 2'-fucosyllactose enhances operant conditioning and long-term potentiation via gut-brain communication through the vagus nerve in rodents [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166070.
- [52] Berger PK, Jasmine FP, Roshonda BJ, *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, 5(2): e0228323.
- [53] Glycom AS. Manufacture of lacto-n-tetraose: WO2012155916A1 [P]. 2012-05-14.
- [54] Glycom AS. N-substituted mannosamine derivatives, process for their preparation and their use: US20140046051 A1 [P]. 2012-04-11.
- [55] Barbara JM, Rachael HB, Karen CG, *et al.* Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants [J]. J Pediatr Gastroent Nutr, 2015, 61(6): 649–658.
- [56] Giuseppe P, Philippe A, Cinzia C, *et al.* Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: A randomized multicenter trial [J]. J Pediatr Gastroent Nutr, 2017, 64(4): 624–631.
- [57] Emma E, Louise KV, Laura RK, *et al.* Oral supplementation of healthy adults with 2'-O-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated

and shifts the intestinal microbiota [J]. Br J Nutr, 2016, 116(8): 1356-1368.

- [58] Steenhout P, Sperisen P, Martin FP, *et al.* Term infant formula supplemented with human milk oligosaccharides (2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63: 55.

- [59] Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity [J]. Ann Nutr Metab, 2016, 69: 42-51.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介

史玉东, 博士, 正高级工程师, 主要研究方向为食品科学。

E-mail: As-king@163.com

卢卫红, 教授, 主要研究方向为天然产物营养健康与食品安全。

E-mail: lwh@hit.edu.cn

“茶学研究”专题征稿函

茶叶源于中国, 与咖啡、可可并称为世界三大饮料。茶叶可鲜食, 也可以加工精制备用, 具有降压、提神等多种保健功能, 且含有多种有机化学成分和无机矿物元素。国内外对茶叶市场需求稳定增长, 我国的茶产业增长潜力巨大, 茶已成为社会生活中不可缺少的健康饮品和精神饮品。

鉴于此, 本刊特别策划了“茶学研究”专题, 主要围绕茶叶的贮藏保鲜、精深加工、品质评价、生物化学和功能性成分、香气成分分析、污染物分析检测、茶树生长代谢、茶叶资源的质量标准化等方面展开论述和研究, 综述及研究论文均可。

鉴于您在该领域丰富的研究经历和突出的学术造诣, 本刊主编吴永宁研究员特别邀请您为本专题撰写稿件, 综述、研究论文、研究简报均可, 以期进一步提升该专题的学术质量和影响力。

本专题计划在 2021 年 3 月出版, 请在 2021 年 1 月 30 日前通过网站或 E-mail 投稿。我们将快速处理并经审稿合格后优先发表。

希望您能够通过各种途径宣传此专题, 并积极为本专题推荐稿件和约稿对象。

同时, 希望您能够推荐该领域的相关专家并提供电话和 E-mail。

谢谢您的参与和支持!

投稿方式:

网站: www.chinafoodj.com(注明茶学研究专题)

E-mail: jfoodsqa@126.com(注明茶学研究专题)

《食品安全质量检测学报》编辑部