

母乳微生物种类和来源及其对新生子代作用的研究进展

李思奇, 马守庆, 余凯凡, 朱伟云

■背景资料

母乳中有着多种生物活性成分, 微生物就是重要组成部分之一。而母乳中的细菌作为第一批进入到新生子代胃肠道的微生物, 对新生子代肠道、免疫系统 etc 影响深刻且长久。因此研究母乳中的微生物对新生子代的影响有着重要意义。

李思奇, 马守庆, 余凯凡, 朱伟云, 江苏省消化道营养与动物健康重点实验室 南京农业大学消化道微生物实验室 江苏省南京市 210095

李思奇, 主要从事消化系微生物与营养代谢方面的研究。

国家重点基础研究发展计划(973)基金资助项目, No. 2013CB127300
江苏省自然科学基金资助项目, No. BK20130058
教育部博士点基金资助项目, No. 20130097130005

作者贡献分布: 本文综述由李思奇与马守庆写作完成; 余凯凡参与修改; 朱伟云提出框架、修改及最后完成和审校。

通讯作者: 朱伟云, 教授, 210095, 江苏省南京市卫岗1号, 南京农业大学动物科技学院. zhuweiyun@njau.edu.cn

收稿日期: 2016-03-09
修回日期: 2016-03-23
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-04-28

Species and origin of microorganisms in breast milk and their effects on infants

Si-Qi Li, Shou-Qing Ma, Kai-Fan Yu, Wei-Yun Zhu

Si-Qi Li, Shou-Qing Ma, Kai-Fan Yu, Wei-Yun Zhu, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Gastrointestinal Nutrition and Animal Health; College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China, No. 2013CB127300; Jiangsu Province Natural Science Foundation, No. BK20130058; Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20130097130005

Correspondence to: Wei-Yun Zhu, Professor, College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, 1 Weigang, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China. zhuweiyun@njau.edu.cn

Received: 2016-03-09

Revised: 2016-03-23
Accepted: 2016-03-28
Published online: 2016-04-28

Abstract

Human milk has long been considered to be sterile, but recent studies have shown that breast milk represents a continuous supply of probiotic bacteria, including *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*, which can colonize in the gut of infants. The probiotic bacteria from breast milk protect babies against infections and promote maturation of the immune system. This review summarizes the origin, species and special functions of microorganisms in breast milk, with an aim to provide further guidance for investigating and utilizing the microorganisms in human breast milk.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Breast milk; Microorganisms; Infant gut

Li SQ, Ma SQ, Yu KF, Zhu WY. Species and origin of microorganisms in breast milk and their effects on infants. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1846-1852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1846>

摘要

母乳历来被认为是无菌的, 但是最新的研究表明, 母乳可为婴儿持续提供能够定植于婴儿肠道的益生菌如乳酸乳球菌和发酵乳杆菌, 这些细菌可以促使婴儿肠道发育及免疫系统的成熟, 以提高自身对病原菌的抵抗能

■同行评议者

曲芬, 教授, 主任医师, 中国人民解放军302医院临床检验医学中心; 王秀伶, 教授, 河北农业大学生命科学学院制药工程系; 崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院

力. 本文就母乳中细菌的种类、来源及其对新生儿代肠道菌群及免疫作用进行了综述, 以为母乳微生物的研究和利用提供参考.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 母乳; 母乳微生物; 婴儿肠道

核心提示: 母乳中的微生物正受到越来越多的关注, 已经成为一个新的研究热点, 本文就母乳中细菌的种类、来源及其对新生儿代肠道菌群及免疫作用进行了综述.

李思奇, 马守庆, 余凯凡, 朱伟云. 母乳微生物种类和来源及其对新生儿代作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1846-1852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1846>

0 引言

母乳被认为是婴儿最健康的食物, 除了营养支持, 母乳还可以直接或间接地增强婴儿肠道黏膜屏障功能和免疫功能, 提高婴儿对疾病的抵抗能力^[1,2]. 经母乳喂养的婴儿其呼吸道和胃肠道抗感染的能力较强, 哮喘和过敏性疾病的发病率较低, 疾病持续时间较短^[3,4]. 一般认为, 母乳功能来源于其含有的多种生物活性成分如抗体、细胞因子、免疫活性细胞、多胺、低聚糖、乳铁蛋白和溶菌酶等. 微生物也是乳汁的重要组成部分, 他可能也是母乳功能来源因素之一. 传统认为只有受到了污染的乳汁中才含有一定数量的微生物^[5], 但最近分子生物学的研究表明, 乳腺在生产的前几周就已经开始分泌乳汁, 并且其中包含与生产后的乳汁中所含有的类似的细菌种类, 如链球菌(*Streptococcus*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)和双歧杆菌(*Bifidobacterium*)^[6]. 同时有研究^[7]表明, 母乳中微生物与人体其他组织微生物的组成是不同的, 他不是简单的通过皮肤接触所获得的污染物. 母乳中的微生物正受到越来越多的关注, 已经成为一个新的研究热点, 本文就对母乳中微生物的种类、来源以及母乳微生物的作用进行介绍.

1 母乳中微生物的种类及影响因素

研究者通过传统方法即培养基筛选法把母乳内的微生物通过一定的选择性培养基筛选出来, 对菌株进行分离鉴定, 发现母乳含有的

微生物主要为葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、链球菌属(*Streptococcus*)、肠球菌属(*Enterococcus*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)和明串珠菌属(*Leuconostococcus*)等^[8-10]. 而现代分子生物学方法可直接对母乳微生物DNA进行多样性分析, 得出其种类与构成, 如利用PCR-DGGE/TGGE, qPCR和高通量测序等方法确定母乳内存在的复杂微生物区系. Albesharat等^[11]分析了15份母乳样品, 其中含有的主要细菌为溶血葡萄球菌(*Staph. haemolyticus*)、解链食子酸链球菌(*Streptococcus gallolyticus*)、前庭链球菌(*Str. vestibularis*)、耐久肠球菌(*Enterococcus durans*)、海氏肠球菌(*E. hirae*)、蒙氏肠球菌(*E. mundtii*)、短乳杆菌(*Lactobacillus brevis*)、口乳杆菌(*L. oris*)、动物乳杆菌(*L. animalis*)等. Collado等^[12]用qRT-PCR方法分析发现, 50份母乳都能检出葡萄球菌、链球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌, 96%的母乳内能检出梭状芽胞杆菌XIVa-XIVb, 76%的母乳能检出肠球菌. 本实验室首次利用高通量测序方法对72份奶牛原乳分析表明, 奶牛原乳中优势细菌主要属于4个门, 放线菌门相对丰度比例为29.66%-30.85%, 厚壁菌门22.06%-25.77%, 变形菌门23.20%-29.42%, 拟杆菌门占16.24%-19.35%, 其他门的丰度都低于1%. 但是在属的水平上, 优势菌属为: *Chryseobacterium*(10.02%-13.79%), *Corynebacterium*(11.23%-11.86%), *Enterococcus*(5.21%-7.65%), *Microbacterium*(5.69%-6.21%) 和 *Streptococcus*(2.69%-6.38%)^[13].

母乳中细菌构成会受到产妇的健康状况、生产方式以及泌乳时间等因素的影响. Cabrera-Rubio等^[7]通过对18例产妇乳汁中16S RNA进行测序的结果表明, 共有七百多种细菌存在于母乳中. 初乳中最常见细菌属为魏斯氏菌(*Weissella*), 明串珠菌(*Leuconostococcus*), 葡萄球菌(*Staphylococcus*)和乳球菌属(*Lactococcus*), 初乳中细菌种类要比婴儿1 mo和6 mo时乳汁样中的种类多. 同时研究发现, 孕妇的不同体质量指数值和不同的生产方式都对乳汁中微生物组成造成了影响^[7].

2 母乳中微生物的来源

传统理论认为只有母乳受到了污染才具有微生物, 但是近来许多研究表明母乳可能是对子代的一个益生菌传递系统. 在对母乳进行平板

■ 研究前沿

近年来, 运用宏基因组学、生物信息学分析等分子生物学技术体系全面分析胃肠道及乳汁各类微生物(细菌、厌氧真菌、原虫等)菌种多样性, 实现对微生物的数量定量、功能基因分析等研究目的.

■ 相关报道

Collado等用qRT-PCR方法分析发现, 50份母乳都能检出葡萄球菌、链球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌, 96%的母乳内能检出梭状芽胞杆菌XIVa-XIVb, 76%的母乳能检出肠球菌。Cabrera-Rubio等通过对18例产妇产乳、皮肤以及阴道分泌物中16S RNA进行测序后发现, 乳汁中的微生物除了与皮肤以及阴道分泌物中微生物有相似, 还有部分来源没有解释。所以本文作者推测的确存在一个肠乳途径, 将肠道中的微生物转移到乳腺之中。

培养后发现, 乳汁中的微生物主要是链球菌属和葡萄球菌属, 其与肠道早期定植的微生物区系中的微生物分型比较一致, 同时厌氧菌双歧杆菌属和乳杆菌属出现的频率也很高^[14-16]。但是, 母乳中的微生物来源一直是一个备受争议的问题。

2.1 外源途径 首先, 母亲乳头附近皮肤上的微生物是母乳微生物的一个来源^[17-19], 除此之外婴儿口腔也可能是母乳中微生物来源的重要部位。Ramsay等^[20]通过红外摄影发现在婴儿吮吸乳汁时会发生一定程度的乳汁逆行回流至乳腺导管的现象, 提示了乳汁的回流是母乳微生物的一个重要来源。在比较了四个通过阴道分娩和六个剖腹产生产的婴儿口腔肠道以及产妇阴道和肠道等部位的细菌种类后, Dominguez-Bello等^[5]发现通过阴道分娩的婴儿在生产过程中其口鼻接触到产妇阴道部位的细菌。另外Cabrera-Rubio等^[7]通过比对母乳中微生物与母亲身体其他部分微生物的结果显示, 某些普遍存在于口腔中的特征菌种可在产后1 mo和6 mo的母乳中检测到, 并且其数量较初乳中的高, 如: 韦荣球菌属、纤毛杆菌属以及普氏菌属。该研究提示, 产道内的微生物寄生于婴儿口鼻之中, 然后与口腔中的特有微生物在婴儿吮吸乳汁时回流至乳管并寄生其中, 这是母乳微生物的一个重要外源途径。

2.2 内生途径 近年来在乳汁中检测到的一些严格厌氧细菌例如双歧杆菌的来源无法通过外源途径解释, 有试验将乳杆菌作为治疗乳腺炎的药物给产妇服用过后对产妇乳汁进行了检测, 结果发现在乳汁中检测到了产妇服用的相同种类的乳杆菌, 推测乳汁中的部分微生物是通过某种内生途径进入到乳汁当中的^[21,22]。为了证明内生途径的存在, Perez等^[23]对哺乳期母亲和干乳期未怀孕母亲的乳汁和外周血进行比较, 表明哺乳期母亲的乳汁和外周血中肠道微生物生物多样性更大。孕妇粪便、血液与乳汁还有婴儿粪便中的微生物区系含有一些相同菌群, 相同最多的就是长双歧杆菌。由此可以证明, 孕妇体内存在一定的细菌移位。

正常情况下大量的细菌移位会给身体带来很多疾病例如败血症等, 而孕妇体内的细菌移位不会对孕妇造成影响, 所以孕妇体内可能存在一条“肠乳途径”, 该途径在不影响孕妇健康前提下将孕妇肠道内微生物转运至乳腺^[24]。

树突细胞广泛分布在肠道的黏膜固有层上, 他可以打开上皮细胞间的紧密连接, 把树突伸向细胞外抓取细菌。而且, 因为树突状细胞可以表达紧密连接蛋白, 如闭合蛋白, 紧密连接蛋白1和连接黏附分子, 并且可以与邻近上皮细胞建立紧密连接状结构, 所以在树突细胞获取肠道微生物的同时还能保持上皮屏障的完整性。树突细胞不仅可以穿透肠上皮获取肠腔细菌, 将细菌转运至体循环, 甚至可以在肠系膜淋巴结保留活菌数天^[25,26]。树突细胞将细菌转运至淋巴或者血液循环后, 细菌通过体循环到达乳腺, 而在哺乳期间来自免疫系统的细胞在乳腺的定植是一个受到促乳素影响的选择过程, 这一过程也决定了母乳中丰富的微生物种类的存在^[27,28]。所以在孕妇体内是树突细胞抓取肠道中的微生物并转运至体循环最后到达乳腺当中, 这是母乳微生物一条重要的内生途径。

3 母乳中微生物对新生子代的作用

母乳是影响新生儿肠道发育和免疫系统成熟的关键因素, 其中微生物起到了至关重要的作用。母乳中的微生物具有抑制其他有害病原菌的生长, 调节免疫系统, 帮助消化, 保护肠道健康等多种有益作用。

3.1 促进有益菌定植和抑制病原微生物 从母乳中分离出的一些细菌的益生作用也已明确, 他们可以为一些被建议使用人源益生菌的人群长期利用。其中, 从母乳中分离的细菌, 如加氏乳杆菌、唾液乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、发酵乳杆菌和双歧杆菌等都是由欧洲食品安全局认定的安全的人源益生菌。母乳中益生菌会在新生子代肠道内产生竞争性排斥反应来抑制其他微生物的定植^[29]。其次母乳中益生菌会在新生子代肠道内产生多种益生菌如有机酸和有效抗菌物质等, 不仅可以促进有益菌的定植, 还可以抑制有害菌的生长和定植, 使肠道内环境得到改善^[30-32]。母乳中的微生物会增加黏蛋白的分泌, 降低肠黏膜的通透性^[29]。这些都有助于在婴儿肠道创造一个特定的健康的微生物群^[33,34]。

从母乳中分离的一些菌株, 不论在体外和体内, 都表现出抗感染、抗炎症等作用^[35-37]。乳腺炎是哺乳期间常见的疾病, 在哺乳母亲中具有高达33%的发生率, 而金黄色葡萄球

菌被认为是急性乳腺炎的主要病原^[38]. Díaz-Ropero等^[39]以在胃肠道运输过程中具有高存活率并且能与树突细胞有特异性相互作用为条件, 从母乳中分离筛选得到的唾液乳杆菌 CECT 5713和加氏乳杆菌CECT 5714, 对金黄色葡萄球菌乳腺炎进行治疗. 30 d之后, 益生菌显著减少乳汁培养物中的葡萄球菌数. Vankerckhoven等^[40]将352例患有哺乳期乳腺炎的产妇随机分成了3组, 分别口服从乳汁中分离出的发酵乳杆菌CECT5716、唾液乳杆菌CECT5713和抗生素治疗乳腺炎, 结果表明口服益生菌组的细菌计数显著低于抗生素组, 同时在口服益生菌组的产妇乳汁中均检测出了相应的益生菌. Jara等^[41]研究来自母乳的乳杆菌对12种胃肠道病原体(4株大肠杆菌、4株志贺氏菌、3株肠炎沙门氏菌和1株假单胞菌)的抑制作用发现, 有4株乳杆菌对部分病原菌有抑制作用, 2株乳杆菌能抑制这12种致病菌. 这说明母乳内的乳杆菌具有较宽的抑菌谱. 另外, 从母乳中分离出的唾液乳VM5, 加氏乳杆菌VM22, 乳酸乳球菌VM17和唾液链球菌VM18在体外可以显著抑制HIV-1感染^[42]. 因此, 在抗生素滥用和耐药性问题日益突出的情况下, 发掘母乳中有益微生物可在一定程度上减少抗生素使用.

3.2 参与调节新生儿代的免疫系统 母乳微生物对于新生儿免疫系统的调节具有极其重要的意义, 因为与其他细菌相比, 乳汁中的微生物是在出生后第一时间定植到婴儿肠道中并与之互动的. 在婴儿出生第一个月期间纯母乳喂养可以降低其儿童阶段哮喘和过敏性皮炎的发病率. 同时纯母乳喂养也是预防过敏性湿疹的一个可能手段.

人类乳汁中的益生菌已经被发现参与多种遗传性过敏症和特应性疾病的预防. 母乳中的加氏乳酸杆菌CECT5714可以降低动物模型对于牛奶中的致敏蛋白产生过敏反应的发生率和减轻过敏反应的严重性^[43,44]. 肠道细菌被认为是最早最重要的刺激肠道淋巴组织发展的因素, 他们可以促进抗过敏过程. 例如唾液乳杆菌CECT5713和发酵乳杆菌CECT5716在没有炎症刺激的情况下会增强巨噬细胞产生细胞因子Th1, 如白介素(interleukin, IL)-2和IL-12和炎性介质肿瘤坏死因子- α . 但是当有脂多糖存在时这两种菌会降低细胞因子Th1的产

生^[45-47]. 因此, 健康妇女的乳汁是保护母亲和婴儿对抗各种特异性炎性和传染性疾病的重要因素之一.

3.3 保护新生儿代肠道健康 母乳细菌对婴儿的代谢作用也有着显著的影响. 从母乳中分离出的一些乳酸杆菌和双歧杆菌除了有助于在婴儿肠道创造一个特定的健康的微生物群, 抑制有害菌的定植. 由于新生儿代的消化道比成人短, 同时其胃内的pH要高于成人, 母乳中的微生物在婴儿肠道代谢活跃, 会产生更多的有益代谢物, 如丁酸. 丁酸是结肠上皮细胞最好的氧化底物, 可以直接为肠上皮细胞提供能量, 是肠上皮细胞的快速能量源, 占结肠细胞氧耗量的80%, 且极易从肠腔内吸收^[48]. 这些有益菌改善婴儿的肠道代谢, 增加粪便的水分含量^[49,50]. 所以母乳微生物不仅可以抑制病原微生物, 帮助新生儿免疫系统的正常成熟, 同时也可以保护其肠道消化健康.

4 结论

母乳中的大部分微生物是通过母体传递到乳汁中的, 并不完全是因为乳汁受到污染而来, 但是从母体传递到乳汁中的细菌具体有哪些种类还不确定, 这些细菌在体内的转移机制还不清楚. 母乳微生物很多都具有一定的益生作用, 但其益生作用途径及其对新生儿代免疫系统建立的影响机制有待进一步研究. 因此, 研究母乳微生物的种类、来源及作用, 对新生儿代肠道健康和抗生素替代的研究都有着重要的意义.

5 参考文献

- Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* 2010; 156: S3-S7 [PMID: 20105662 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.021]
- Petherick A. Development: Mother's milk: A rich opportunity. *Nature* 2010; 468: S5-S7 [PMID: 21179083 DOI: 10.1038/468S5a]
- Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, Weber J, Sozanska B, Danielewicz H, Horak E, van Neerven RJ, Heederik D, Lorenzen PC, von Mutius E, Braun-Fahrlander C. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 766-773. e4 [PMID: 21875744 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.048]
- Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010; 126: e18-e25 [PMID: 20566605 DOI: 10.1542/peds.2008-3256]
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras

■ 创新盘点

此前有报道对母乳中的其他营养物质做过对应的研究和综述, 但是对母乳中微生物相关内容并没有多做介绍. 本文着重介绍的母乳微生物来源和作用, 是近几年的热门话题, 值得研究.

■应用要点

母乳中的大部分微生物是通过母体传递到乳汁中的, 并不完全是因为乳汁受到污染而来, 但是从母体传递到乳汁中的细菌具体有哪些种类还不确定, 这些细菌在体内的转移机制还不清楚。母乳微生物很多都具有有一定的益生作用, 但其益生作用途径及其对新生儿代免疫系统建立的影响机制有待进一步研究。因此, 研究母乳微生物的种类、来源及作用, 对新生儿代肠道健康和抗生素替代的研究都有着重要的意义。

- 6 Rocío Martínez, Susana Langa, Carlota Reviriego, Esther Jiménez, María L Marina, Mónica Olivaresb, Julio Bozab, Jesús Jiménez, Leonides Fernández, Jordi Xausb, Juan M Rodríguez. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends in Food Science & Technology* 2004; 15(s3-4): 121-127 [DOI: 10.1016/j.tifs.2003.09.010]
- 7 Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 544-551 [PMID: 22836031 DOI: 10.3945/ajcn.112.037382]
- 8 Jiménez E, Delgado S, Fernández L, García N, Albújar M, Gómez A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of human colostrum and screening of staphylococcal and enterococcal populations for potential virulence factors. *Res Microbiol* 2008; 159: 595-601 [PMID: 18845249 DOI: 10.1016/j.resmic.2008.09.001]
- 9 Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr* 2003; 143: 754-758 [PMID: 14657823 DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028]
- 10 Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Campo RD, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact* 2012; 28: 36-44 [PMID: 22267318 DOI: 10.1177/0890334411424729]
- 11 Albesharat R, Ehrmann MA, Korakli M, Yazaji S, Vogel RF. Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies. *Syst Appl Microbiol* 2011; 34: 148-155 [PMID: 21300508 DOI: 10.1016/j.syapm.2010.12.001]
- 12 Collado MC, Delgado S, Maldonado A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real-time PCR. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 523-528 [PMID: 19228290 DOI: 10.1111/j.1472-765X.2009.02567.x]
- 13 Zhang R, Huo W, Zhu W, Mao S. Characterization of bacterial community of raw milk from dairy cows during subacute ruminal acidosis challenge by high-throughput sequencing. *J Sci Food Agric* 2015; 95: 1072-1079 [PMID: 24961605 DOI: 10.1002/jsfa.6800]
- 14 Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69: 1-10 [PMID: 22974824 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001]
- 15 Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol* 2013; 21: 6-13 [PMID: 23062765 DOI: 10.1016/j.tim.2012.09.001]
- 16 Sahl JW, Matalka MN, Rasko DA. Phylomark, a tool to identify conserved phylogenetic markers from whole-genome alignments. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 4884-4892 [PMID: 22582056 DOI: 10.1128/AEM.00929-12]
- 17 Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324: 1190-1192 [PMID: 19478181 DOI: 10.1126/science.1171700]
- 18 Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, Fox LK, Williams JE, McGuire MK, McGuire MA. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One* 2011; 6: e21313 [PMID: 21695057 DOI: 10.1371/journal.pone.0021313]
- 19 Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 2927-2932 [PMID: 17293459 DOI: 10.1073/pnas.0607077104]
- 20 Ramsay DT, Kent JC, Owens RA, Hartmann PE. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics* 2004; 113: 361-367 [PMID: 14754950 DOI: 10.1542/peds.113.2.361]
- 21 Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Oral administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 4650-4655 [PMID: 18539795 DOI: 10.1128/AEM.02599-07]
- 22 Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1551-1558 [PMID: 20455694 DOI: 10.1086/652763]
- 23 Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, Segura-Roggero I, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119: e724-e732 [PMID: 17332189 DOI: 10.1542/peds.2006-1649]
- 24 Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol* 2014; 16: 2891-2904 [PMID: 24033881 DOI: 10.1111/1462-2920.12238]
- 25 Macpherson AJ, Uhr T. Compartmentalization of the mucosal immune responses to commensal intestinal bacteria. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 36-43 [PMID: 15681741 DOI: 10.1196/annals.1309.005]
- 26 Qutaishat SS, Stemper ME, Spencer SK, Borchardt MA, Opitz JC, Monson TA, Anderson JL, Ellingson JL. Transmission of Salmonella enterica serotype typhimurium DT104 to infants through mother's breast milk. *Pediatrics* 2003; 111: 1442-1446 [PMID: 12777569 DOI: 10.1542/peds.111.6.1442]
- 27 Bertotto A, Gerli R, Castellucci G, Scalise F, Vaccaro R. Human milk lymphocytes bearing

- the gamma/delta T-cell receptor are mostly delta TCS1-positive cells. *Immunology* 1991; 74: 360-361 [PMID: 1836202]
- 28 Burton DR. Roitt's Essential Immunology (12th Edition). *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2012; 44: 1408
 - 29 Olivares M, Díaz-Ropero MP, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. Antimicrobial potential of four Lactobacillus strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol* 2006; 101: 72-79 [PMID: 16834593 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.02981.x]
 - 30 Beasley SS, Saris PE. Nisin-producing Lactococcus lactis strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5051-5053 [PMID: 15294850 DOI: 10.1128/AEM.70.8.5051-5053.2004]
 - 31 Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Lactobacillus salivarius CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol* 2006; 112: 35-43 [PMID: 16843562 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicr.2006.06.011]
 - 32 Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact* 2005; 21: 8-17; quiz 18-21, 41 [PMID: 15681631]
 - 33 Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes* 2011; 2: 91-98 [PMID: 21637025 DOI: 10.4161/gmic.2.2.15414]
 - 34 Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629-633 [PMID: 18352976 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x]
 - 35 Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, López-Huertas E, Geerlings A, Valero AD, Olivares M, Lara-Villoslada F. Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 55-61 [PMID: 21873895 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18]
 - 36 Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, Agata T, Mizunoe Y. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010; 465: 346-349 [PMID: 20485435 DOI: 10.1038/nature09074]
 - 37 Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K. H(2)O(2) produced by viridans group streptococci may contribute to inhibition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization of oral cavities in newborns. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1408-1413 [PMID: 11317240 DOI: 10.1086/320179]
 - 38 Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 103-114 [PMID: 11790672 DOI: 10.1093/aje/155.2.103]
 - 39 Díaz-Ropero MP, Martín R, Sierra S, Lara-Villoslada F, Rodríguez JM, Xaus J, Olivares M. Two Lactobacillus strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol* 2007; 102: 337-343 [PMID: 17241338 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x]
 - 40 Vankerckhoven VV, Autgaerden TV, Huys G, Vancanneyt M, Swings J, Goossens H. Establishment of the PROSAFE collection of probiotic and human lactic acid bacteria. *Microbial Ecology in Health & Disease* 2009; 16: 131-136 [DOI: 10.1080/08910600410032349]
 - 41 Jara S, Sánchez M, Vera R, Cofré J, Castro E. The inhibitory activity of Lactobacillus spp. isolated from breast milk on gastrointestinal pathogenic bacteria of nosocomial origin. *Anaerobe* 2011; 17: 474-477 [PMID: 21846506 DOI: 10.1016/j.janaerobe.2011.07.008]
 - 42 Martín V, Maldonado A, Fernández L, Rodríguez JM, Connor RI. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by lactic acid bacteria from human breastmilk. *Breastfeed Med* 2010; 5: 153-158 [PMID: 20491589 DOI: 10.1089/bfm.2010.0001]
 - 43 Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-1871 [PMID: 12788576 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3]
 - 44 Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003664 [PMID: 17054180 DOI: 10.1002/14651858.cd003664.pub2]
 - 45 Olivares M, Díaz-Ropero MP, Gómez N, Lara-Villoslada F, Sierra S, Maldonado JA, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. The consumption of two new probiotic strains, Lactobacillus gasseri CECT 5714 and Lactobacillus coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol* 2006; 9: 47-52 [PMID: 16636989]
 - 46 Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonollá J, Navas M, Rodríguez JM, Xaus J. Oral intake of Lactobacillus fermentum CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 2007; 23: 254-260 [PMID: 17352961]
 - 47 Pérez-Cano FJ, Dong H, Yaqoob P. In vitro immunomodulatory activity of Lactobacillus fermentum CECT5716 and Lactobacillus salivarius CECT5713: two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology* 2010; 215: 996-1004 [PMID: 20219262 DOI: 10.1016/j.imbio.2010.01.004]
 - 48 Maldonado J, Lara-Villoslada F, Sierra S, Sempere L, Gómez M, Rodríguez JM, Boza J, Xaus J, Olivares M. Safety and tolerance of the human milk probiotic strain Lactobacillus salivarius CECT5713 in 6-month-old children. *Nutrition* 2010; 26: 1082-1087 [PMID: 20018483 DOI: 10.1016/j.nut.2009.08.023]
 - 49 Gil-Campos M, López MÁ, Rodríguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD,

■ 名词解释

菌群: 指生存在特定环境中的微生物群落集合, 如肠道菌群, 动物肠道中尤其是结肠部位数目巨大、多样性丰富的微生物集体。

■同行评价

本文通过查阅文献,就母乳中细菌的种类、来源及其对新生子代肠道菌群及免疫作用进行了综述,为母乳微生物的研究和利用提供部分研究参考,综述内容体现了现今的研究热点问题,具有一定的创新性及学术价值.

Maldonado J, López-Huertas E, Berwind R, Ritzenthaler KL, Navas V, Sierra C, Sempere L, Geerlings A, Maldonado-Lobón JA, Valero AD, Lara-Villoslada F, Olivares M. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized

50

controlled trial. *Pharmacol Res* 2012; 65: 231-238 [PMID: 22155106 DOI: 10.1016/j.phrs.2011.11.016] Morrow AL, Rangel JM. Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 221-228 [PMID: 15494945]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益,本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均阅读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期发回的,作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

