

- [J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(2): 155-159.
- [3] 袁海艳, 周光华, 周永超. 2006—2014 年重庆市北碚区水痘流行病学特征分析 [J]. 热带医学杂志, 2015, 15(8): 1135-1137.
- [4] 刘桂芳, 宋立志, 冯蕾, 等. 山东省 2007 年≤14 岁儿童水痘发病率抽样调查 [J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(3): 225-228.
- [5] 连文远. 计划免疫学 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001: 608-610.
- [6] 张智, 朱丽君, 孙迎春. 2013—2017 年沈阳市水痘流行特征分析 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(8): 1360-1363.
- [7] 王连华, 林海江, 郑翔, 等. 浙江省台州市 2007—2016 年水痘流行病学特征分析 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2017, 44(3): 191-193.
- [8] 刘慧妮, 汤健闻, 王珍艳, 等. 广西百色市 2010—2015 年水痘流行特征分析 [J]. 右江民族医学院学报, 2017, 39(2): 129-131.
- [9] 吴根鹏, 朱为. 水痘-带状疱疹疫苗的使用现状及研究进展 [J]. 中国生物制品学杂志, 2016, 29(3): 323-332.
- [10] 殷大鹏. WHO 水痘和带状疱疹立场文件解读 [J]. 首都公共卫生, 2018, 12(3): 120-121.
- [11] 张军楠, 黄卓英, 王森, 等. 中国水痘减毒活疫苗的安全性、免疫原性和保护效果 [J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(8): 487-490.
- [12] 陈杨伟, 贾海梅, 郑芳, 等. 2010—2016 年福州市水痘流行病学特征分析 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(17): 3096-3099.
- [13] 马涛, 谢国祥, 孙红敏, 等. 2006—2017 年南京市水痘流行特征分析 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(13): 2312-2315.
- [14] 徐佳薇, 王青, 匡珊珊. 2007—2013 年重庆市水痘流行特征分析 [J]. 预防医学情报杂志, 2015, 31(5): 339-342.
- [15] 倪朝荣, 张晓铭, 潘琼娇, 等. 温州市一起小学水痘暴发疫情的疫苗保护效果评价 [J]. 中国学校卫生, 2018, 39(8): 1268-1270.

收稿日期: 2019-06-25; 修回日期: 2019-08-10

· 综述 ·

母乳喂养对儿童哮喘的保护作用及肠道双歧杆菌的影响

刘蒙, 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/人口健康与优生安徽省重点实验室, 合肥 230032

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 725.6 TS 201.3 R 174

【文章编号】 1000-9817(2020)01-0150-04

【关键词】 母乳喂养; 哮喘; 胃肠道; 双歧杆菌; 儿童

哮喘是一种慢性非传染性疾病, 现已成为影响儿童健康的全球性疾病, 近年来患病率持续增加^[1-2]。母乳通常被认为是婴儿最优的营养来源, 而母乳喂养是婴儿最好的营养形式和最佳的健康成长方法, 对母婴的健康和情感联系都有无可替代的作用^[3-4]。母乳不但是新生儿的完全适应性营养的来源, 而且还有一系列重要的免疫物质、抗炎因子和溶菌酶等免疫活性分子, 能够抵抗感染并形成粘膜免疫反应, 增强婴儿免疫能力, 启动肠道免疫并促进免疫系统发育, 参与机体主被动免疫, 是婴儿接受的“第一次免疫”, 有助于免疫器官的早期发育^[5-6]。另外, 婴儿肠道菌群的建立是一个渐进的过程, 受母乳喂养的影响, 可将微生物菌群由母体垂直转移给其喂养儿, 有助于婴儿肠道中益生菌群的建立与定植, 使双歧杆菌成为优势菌。因此, WHO 和世界各国都大力提倡母乳喂养^[7]。

最近研究表明, 母乳喂养是哮喘的保护因素^[8-9]。本文就当前该类研究的最新进展进行综述, 阐明保护效应的潜在机制特别是母乳喂养对双歧杆菌的影响。

1 哮喘的流行

哮喘症状常始于儿童时期, 但并非所有哮喘患儿都会出现哮喘症状^[1,10]。随着时间的推移, 社会状况和生活水平的改变, 哮喘在不同国家和国家内部不同地区的患病率也会随之发生改变。2000 和 2010 年中国城市儿童流行病学调查显示, 哮喘的患病率分别为 1.59% 和 2.11%; 大多数城市的患病率增加, 尤其是温州、上海和西宁, 合肥和上海儿童的哮喘患病率最高, 西宁和拉萨最低; 男童的哮喘患病率高于女童, 分别为 1.67:1 和 1.58:1。学龄前儿童(3~6 岁)患病率最高, 且在 6 岁之前观察到近 80% 的发病率^[11]。一项来自中国台湾地区的调查显示, 儿童期哮喘的患病率从 7.5%(2011 年)增加到 9.6%(2017 年)^[12]。另外在美国进行的一项调查显示, 1980—1995 年儿童哮喘患病率翻了一番, 2001—2010 年增长缓慢; 2001—2013 年贫困地区和南方地区的儿童患病率增加, 5~9 岁贫困地区儿童和非西班牙裔黑人儿童的患病率增加^[13]。近 40 年来, 许多流行病学研究显示, 哮喘患病率迅速上升, 最一致的流行病学调查结果之一是, 与城市地区相比, 生活在农村地区的儿童哮喘患病率较低; 虽然也有农村地区儿童哮喘增加的报告, 但专家认为这

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81573168)。

【作者简介】 刘蒙(1992-), 女, 安徽宿州人, 在读硕士, 主要研究方向为儿童发育与健康。

【通讯作者】 陶芳标, E-mail: fbtao@ahmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.01.043

可能是与对哮喘的认识增加有关^[14]。国际儿童哮喘和过敏症 (ISAAC) 的研究数据显示^[14],许多西方国家的儿童哮喘患病率很高。利用 ISAAC 方法评估哮喘患病率的长期趋势,研究人员发现英国和澳大利亚儿童的哮喘患病率急剧增加;报告的最近 1 年儿童喘息患病率也呈现国家和地区差异,如新西兰惠灵顿最高为 32.6%,印度最低为 1.5%。此外,该研究还发现,生活在不同环境中的同一种族的儿童患病率有显著差异,表明环境暴露因素可能是导致观察到哮喘患病率差异的原因。

2 母乳喂养对哮喘保护作用的病例对照研究

母乳喂养与哮喘关联的病例对照研究文献甚多,本文总结出以下 4 项有代表性的研究加以叙述:(1) Hallit 等^[15]于 2015 年 12 月—2016 年 4 月间进行的一项病例对照研究,目标是评估饮食习惯对 3~16 岁黎巴嫩儿童哮喘和过敏的影响,研究包括 300 名哮喘儿童和 976 名健康儿童,结果发现,与不食用乳制品的儿童相比,每周使用乳制品少于 2 次 ($OR=0.26, 95\% CI=0.10 \sim 0.82, P=0.02$)、3~6 次 ($OR=0.14, 95\% CI=0.05 \sim 0.38, P<0.01$) 以及每日食用乳制品 ($OR=0.16, 95\% CI=0.06 \sim 0.42, P<0.01$) 是哮喘发生的保护因素,因此认为对父母进行母乳喂养的鼓励教育是必要的。(2) 2015 年 6 月—2016 年 1 月在上海进行的病例对照研究^[16],共纳入 634 例哮喘病例和 864 例健康病例,年龄在 3~12 岁。采用多因素 Logistic 回归进行分析,结果显示,病例组和对照组妊娠期抗生素使用率分别为 7.1% 和 3.5%。产前抗生素使用与儿童哮喘有显著相关性 ($OR=1.7, 95\% CI=1.0 \sim 2.9$),尤其是男童 ($OR=2.2, 95\% CI=1.1 \sim 4.4$) 和有过敏性疾病家族史的儿童 ($OR=3.1, 95\% CI=1.2 \sim 8.4$)。然而,这种关联只存在于在出生后 6 个月没有完全母乳喂养的儿童 ($OR=2.6, 95\% CI=1.3 \sim 5.1$),而不存在于完全母乳喂养的儿童 ($OR=0.9, 95\% CI=0.4 \sim 2.1$)。同样,在有过敏性疾病家族史的男童中,纯母乳喂养降低了妊娠期和哮喘中使用抗生素之间的联系,结论表明,妊娠期使用抗生素是儿童哮喘的危险因素,而出生后 6 个月母乳喂养可减弱这种关联效应。(3) 2009 年 3 月—2014 年 11 月在伊朗德黑兰对 7~14 岁儿童进行的病例对照研究^[17],将患有哮喘的儿童数据与同等数量的年龄和性别匹配的非哮喘儿童的数据进行比较,利用产前和围生期危险因素进行评估,两组患儿共 134 例,结果显示,哮喘风险与母亲哮喘病史有关 ($OR=11.62, 95\% CI=1.38 \sim 96.93, P=0.02$),母乳喂养对儿童哮喘有保护作用 ($OR=0.29, 95\% CI=0.15 \sim 0.58, P<0.01$)。(4) 来自康涅狄格州赫特福德和波多黎各圣胡安共 1 127 名 6~14 岁儿童进行病例

对照研究^[18],以父母回顾母乳喂养持续时间为依据,将母乳喂养分为无、0~6 个月和 >6 个月 3 类,对各研究地区和组合样本进行多因素 Logistic 回归分析,调整混杂因素,结果显示,母乳喂养 6 个月以上的儿童与未进行母乳喂养者相比,哮喘的发生率降低了 30% ($95\% CI=0.5 \sim 1.0, P=0.04$)。

3 母乳喂养对哮喘保护作用的队列研究

Lossius 等^[19]使用挪威母婴队列研究 (MoBa) 的数据研究母乳喂养持续时间与儿童哮喘风险的关系,该队列在 1999—2008 年招募孕 18 周的孕妇,在 41 020 名符合条件的参与者中,6 个月时依旧接受母乳喂养的儿童占 79%,12 个月或更长时间占 38%,结果发现母乳喂养的持续时间与 7 岁时哮喘无统计学关联,然而 3 年后,母乳喂养小于 6 个月的婴儿哮喘风险显著增加,对于早期暂时性哮喘,发现与 12 个月或更长时间相比,小于 6 个月的母乳喂养儿童风险显著增加,但是母乳喂养的持续时间与迟发性或持续性哮喘之间没有显著关联。一项来自新西兰的 2~5 岁儿童队列研究发现^[20],母乳时间超过 4 周与儿童 9 岁时哮喘发展的增加相关,尽管母乳喂养与哮喘复发率较低相关,但患有哮喘的母亲喂养母乳会导致子代哮喘的风险增加,所以对于母乳喂养是否有利于预防哮喘以及母乳喂养的时间仍存在争议。有研究者使用英国千禧年队列研究 (MCS) 数据^[7],检查过去 1 年母乳喂养持续时间与喘息之间的关系,首先是每个年龄组,然后作为纵向喘息表型:“早期短暂”“迟发”“持久”。母乳喂养和喘息之间的关联因年龄而异。如母乳喂养 6~9 个月与 9 个月、3 岁和 5 岁的喘息症状的关联有显著意义,但与 7 和 11 岁的关联无统计学意义。结果根据喘息和喘息表型的年龄确定了母乳喂养和喘息之间关联的异质性,Meta 分析表明,尽管存在显著的异质性,但母乳喂养与较低的哮喘风险相关。英国埃文郡亲子纵向队列 (ALSPAC) 中,约有 25% 的儿童从未母乳喂养,25% 的儿童母乳喂养至少 6 个月,大约 8.5% 至少完全母乳喂养 4 个月。通过使用来自 ALSPAC 数据来检查母乳喂养与晚期哮喘和过敏结果之间的关系,结果表明,母乳喂养对出生后 3 年内的喘息有保护作用;调整混杂因素后,母乳喂养对早期喘息仍有保护作用^[21]。

4 母乳喂养对肠道双歧杆菌的影响

4.1 母乳喂养对婴幼儿肠道菌群的定植影响

婴幼儿肠道微生物群是由许多属、种和菌株组成的复杂生态系统。肠道微生物种群的建立不是严格意义上的生态学演替,而是受微生物、宿主、内外部因素相互作用的复杂过程。在出生后第 1 周,婴儿肠道建立稳定

的细菌菌群,肠道菌群可通过母乳喂养途径在婴儿肠道内定植,通过母乳喂养,婴儿接受生物活性成分,塑造微生物群^[22-23]。因为肠道内富含氧气,所以需氧菌和兼性厌氧菌先定植,如大肠杆菌、葡萄球菌、肠球菌和链球菌等,之后厌氧菌定植,如双歧杆菌、乳酸杆菌、梭状芽孢杆菌及类杆菌等。相关研究表明,母乳喂养可以促进婴儿肠道中双歧杆菌的定植,并使之成为优势菌群^[24-25]。婴儿肠道内定植的双歧杆菌具有广谱抗菌和抗病毒、抑制病原微生物在婴儿肠道内定植生长、促进婴儿免疫系统功能完善等作用^[26-27]。

4.2 双歧杆菌对哮喘保护作用 哮喘的发病机制主要为身体 Th1 细胞和 Th2 细胞的动态平衡被破坏,身体对变应原的免疫应答向 Th2 型偏移, Th1 细胞能够产生 IL-2, IFN- γ 和 TNF- β , Th2 细胞则能够产生 IL4, IL5, IL-9, IL-13。Th2 型的偏移将导致 Th2 细胞因子分泌等增加,刺激 B 细胞产生 IgE 增多和促进嗜酸性粒细胞活化、增殖,释放各种促炎性介质及细胞因子,引起变态反应性慢性炎症。且 Th1 和 Th2 细胞受 Treg 的控制,Treg 数量或功能的异常是过敏性疾病发生的重要因素, Th1 和 Th2 应答过程中如失去 Treg 的调节,会产生免疫系统功能失调,从而诱发哮喘。使用 16S-RNA 实时聚合酶链式反应(PCR)方法测定哮喘儿童和健康对照儿童粪便中双歧杆菌量,结果显示,哮喘儿童双歧杆菌丰度显著降低, Th1 细胞因子水平降低, Th2 型细胞因子水平升高,表明粪便双歧杆菌的量与血清 Th1 细胞因子 IFN- γ 呈正相关,证实了双歧杆菌对儿童哮喘具有保护作用^[28-30]。“卫生学假说”认为^[31],儿童生命早期微生物接触缺乏是支气管哮喘等过敏性疾病发生发展的主要因素。大量文献表明,健康乳母的各阶段乳汁中均含有丰富的微生物,初乳中含有丰富的分泌型 IgA 和铁乳素,其中分泌型 IgA 能促进双歧杆菌的生长,抑制大肠杆菌及其他致病菌的增殖,因此鼓励至少在前 4 个月进行完全母乳喂养^[32-33]。动物试验和体外试验表明长双歧杆菌和短双歧杆菌菌株在肺内具有保护作用,且双歧杆菌混合物可以使间歇性哮喘患儿的症状明显改善^[34-35]。另外,已经证明母乳喂养和支气管哮喘之间存在保护性关联。过早接触过敏原是诱发哮喘的原因,1 岁以内进行母乳喂养可以抵抗病原体感染,包括呼吸道病原体。母乳喂养的儿童在婴儿期疾病感染发生率较低,慢性哮喘在长期母乳喂养情况下有所减少^[36-37]。相关研究提出,人类和双歧杆菌在肠道中是共生的关系,母乳喂养的婴儿具有富含双歧杆菌的微生物群,人乳低聚糖(HMOs)选择性地促进双歧杆菌生长,反过来,长双歧杆菌产生的名为 LnbX 的酶,可以分解牛乳糖蛋白中的寡糖进一步促进低聚糖的释放^[38-39]。因此,母乳是唯一促进人类健康并与人类共同进化的

食物。

5 小结

本文在总结大量相关研究的基础上发现母乳喂养与哮喘之间存在显著关联性。哮喘在世界范围内流行并且危害人类身心健康,影响哮喘发生发展的因素有很多,其中母乳因其含有众多的免疫物质对哮喘的发生发展具有很好的保护作用,此外母乳喂养还可影响婴儿的肠道微生物定植,是肠道微生物定植的主要来源,因此提倡广泛的母乳喂养。全球超过 80% 的新生儿接受母乳喂养,但只有约一半的婴儿在出生后 1 h 内开始母乳喂养,所以可以进一步促进早期母乳喂养;另外,大多数国家的纯母乳喂养率远低于 50%,因此在每个国家需要摸清母乳喂养模式,调整支持策略^[40]。美国儿科学会(AAP)建议儿童在生命的前 6 个月内完全接受母乳喂养^[41];WHO 建议婴儿应用母乳喂养直至至少 2 岁^[36],但持续 2 年的母乳喂养时间是否对哮喘有保护作用仍需要进一步研究论证。

6 参考文献

- [1] RABE K F, NAIR P, BRUSSELLE G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(26): 2475-2485.
- [2] National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007 [J]. J Aller Clin Immunol, 2011, 120 (S5): S94 - S138.
- [3] VAN GINKEL C D, VAN DER MEULEN G N, BAK E, et al. Retrospective observational cohort study regarding the effect of breastfeeding on challenge-proven food allergy [J]. Eur J Clin Nut, 2018, 72(4): 557-563.
- [4] BIGGS K V, HURRELL K, MATTHEWS E, et al. Formula milk supplementation on the postnatal ward: a cross-sectional analytical study [J]. Nutrients, 2018, 10(5): 608.
- [5] MARKS E J, GRANT C C, DE CASTRO T G, et al. Agreement between future parents on infant feeding intentions and its association with breastfeeding duration: results from the cohort study [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(6): 1230.
- [6] LEE K S, RHA Y H, OH I H, et al. Does breast-feeding relate to development of atopic dermatitis in young Korean children? Based on the fourth and fifth Korea national health and nutrition examination survey 2007-2012 [J]. Aller Asthma Immunol Res, 2017, 9(4): 307-313.
- [7] QUIGLEY MARIA A. Breastfeeding and childhood wheeze: age-specific analyses and longitudinal wheezing phenotypes as complimentary approaches to the analysis of cohort data [J]. Am J Epidemiol, 2018, 187(8): 1651-1661.
- [8] SHAN M, CARRILLO J, YESTE A, et al. Secreted IgD amplifies humoral t helper 2 cell responses by binding basophils via galectin-9 and CD44 [J]. Immunity, 2018, 49(4): 709-724.
- [9] KIM A, LIM G, OH I, et al. Perinatal factors and the development of childhood asthma [J]. Ann Aller Asthma Immunol, 2018, 120(3):

- 292–299.
- [10] VONK J M, NIEUWENHUIS M A E, DIJK F N, et al. Novel genes and insights in complete asthma remission: a genome-wide association study on clinical and complete asthma remission[J]. *Clin Exp Aller*, 2018, 48(10): 1286–1296.
- [11] 沙莉, 邵明军, 刘传合, 等. 2010 年与 2000 年中国城市儿童支气管哮喘患病率比较[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(9): 664–668.
- [12] CHEN B Y, CHEN C H, CHUANG Y C, et al. Changes in the relationship between childhood asthma and ambient air pollution in Taiwan: results from a nationwide survey repeated 5 years apart[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018. DOI:10.1111/pai.12999.
- [13] AKINBAMI LJ, SIMON A E. Changing trends in asthma prevalence among children[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(1): e20152354.
- [14] SCHRDRER PC, LI J, WONG G W. The rural-urban enigma of allergy: what can we learn from studies around the world? [J]. *Pediatr Aller Immunol*, 2015, 26(2): 95–102.
- [15] HALLIT S, RAHERISON C, ABOU ABDALLAH R, et al. Correlation of types of food and asthma diagnosis in childhood: a case-control study[J]. *J Asthma*, 2018, 55(9): 966–974.
- [16] HUO X, CHU S, HUA L, et al. The effect of breastfeeding on the risk of asthma in high-risk children: a case-control study in Shanghai, China[J]. *BMC Pregn Child*, 2018, 18(1): 341.
- [17] KASHANIAN M, MOHTASHAMI S S, BEMANIAN M H, et al. Evaluation of the associations between childhood asthma and prenatal and perinatal factors[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 137(3): 290–294.
- [18] VAN ZYL Z, MASLIN K, DEAN T, et al. The accuracy of dietary recall of infant feeding and food allergen data[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29(6): 777–785.
- [19] LOSSIUS A K, MAGNUS M C, LUNDE J, et al. Prospective cohort study of breastfeeding and the risk of childhood asthma[J]. *J Pediatr*, 2018, 195: 182–189.
- [20] YONG S B, WU C C, WANG L, et al. Influence and mechanisms of maternal and infant diets on the development of childhood asthma[J]. *Pediatr Neonatol*, 2013, 54(1): 5–11.
- [21] ELLIOTT L, HENDERSON J, NORTHSTONE K, et al. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC)[J]. *J Aller Clin Immunol*, 2008, 122(1): 49–54, e3.
- [22] STEARNS J C, ZULYNIAK M A, DE SOUZA R J, et al. Ethnic and diet-related differences in the healthy infant microbiome[J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 32.
- [23] SIMPSON M R, AVERSHINA, E, STORRO O, et al. Breastfeeding-associated microbiota in human milk following supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* La-5, and *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis* Bb-12[J]. *J Dairy Sci*, 2018, 101(2): 889–899.
- [24] MURPHY K, CURLEY D, OCALLAGHAIL T F, et al. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: a pilot study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40597.
- [25] FERNNDEZ L, LANGA S, MART N V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 1–10.
- [26] HENDAUS M A, JOMHA F A, EHLAYEL M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 361–372.
- [27] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2017, 81(4): 1–52.
- [28] JOHNSON C C, OWNBY D R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases[J]. *Transl Res*, 2017, 179: 60–70.
- [29] ZHANG L W, WAN Y, MA L, et al. A low abundance of *bifidobacterium* but not *lactobacillus* in the feces of chinese children with wheezing diseases[J]. *Medicine*, 2018, 97(40): e12745.
- [30] MIRAGLIADEL G M, INDOLFI C, CAPASSO M, et al. *Bifidobacterium* mixture (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43: 25.
- [31] LYNCH S J, SEARS M R. Thumb-sucking, nail-biting and atopic sensitization, asthma, and hay fever[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(2): 1–10.
- [32] MCGUIRE M K, MCGUIRE M A. Got bacteria? The astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, 44: 63–68.
- [33] HOLLANDERS J J, HEIJBOER A C, Van Der VOORN B, et al. Nutritional programming by glucocorticoids in breast milk: targets, mechanisms and possible implications[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(4): 397–408.
- [34] SCHIAVI E, PLATTNER S, RODRIGUEZ-PEREZ N, et al. Exopolysaccharide from *bifidobacterium longum* subsp *longum* 35624 modulates murine allergic airway responses[J]. *Benefic Microb*, 2018, 9(5): 761–773.
- [35] SCHEI K, AVERSHINA E, OIEN T, et al. Early gut mycobiota and mother-offspring transfer[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 107.
- [36] VIEIRA B V, SHARIF K. Breastfeeding and autoimmunity: Programming health from the beginning[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(1): 1–19.
- [37] DIXON D L. The role of human milk immunomodulatory in protecting against viral bronchiolitis and development of chronic wheezing illness[J]. *Children (Basel)*, 2015, 2(3): 289–304.
- [38] AMADA C, GOTOH A, SAKANAKA M, et al. Molecular insight into evolution of symbiosis between breast-fed infants and a member of the human gut microbiome *bifidobacterium longum*[J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(4): 515–524.
- [39] PALMER A C. Nutritionally mediated programming of the developing immune system[J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(5): 377–395.
- [40] VICTORA C G, BAHL R, BARROS A J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 475–490.
- [41] ABOLA R, ROMEISER J, GREWAL S, et al. Association of postoperative nausea/vomiting and pain with breastfeeding success[J]. *Perioper Med (Lond)*, 2017, 6: 18.