

营养健康新观察

No.55

二〇二〇年六月

June 2020

NUTRITION NEWSLETTER

达能营养中心通讯

孕期营养、母乳喂养

专题



达能营养中心
致力营养与健康

营养健康新观察

主办单位：达能营养中心

名誉编辑：王 宇

主 编：陈君石 副主编：梁晓峰 杨月欣

委 员（按姓氏笔画顺序）：

丁钢强 马冠生 马爱国 孙建琴
田向阳 汪之頊 苏宜香 杨晓光
张国雄 张立实 易国勤 程义勇
蔡 威

本期责任编辑：汪之頊 张国雄

责任校对：许 妍



达能营养中心
致力营养与健康

Nutrition Newsletter

Sponsorship: Danone Institute China

Honorary Chief Editor: Wang Yu

Chief Editor: Chen Junshi

Associate Editor: Liang Xiaofeng, Yang Yuexin

Committeeman:

Ding Gangqiang, Ma Guansheng, Ma Aiguo, Sun Jianqin
Tian Xiangyang, Wang Zhixu, Su Yixiang, Yang Xiaoguang
Zhang Guoxiong, Zhang Lishi, Yi Guoqin, Cheng Yiyong
Cai Wei

Executive Editor: Wang Zhixu, Zhang Guoxiong

Executive Proofreader: Xu Yan

目次

CONTENT



编者寄语

生命早期 1000 天

达能营养中心工作简讯

2014 年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍 (2)

学术报告厅

母乳喂养与早产儿远期神经发育健康

母乳喂养对早产儿神经系统发育的影响

孕期营养与骨密度研究进展

孕期妇女碘营养现状及膳食建议

关注孕期铁营养 合理增加铁摄入

营养不足的危害

达能焦点论坛

母乳成分检测，该不该测？

新型冠状病毒感染防控期间妇幼人群居家膳食/喂养指导建议

03 Speech from Editor

03 1000 Days Early in Life

05 News from Danone Institute China

05 On-going Project Introduction of “Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant” in 2014 (2)

08 Science Reports

08 Breastfeeding and Long-Term Neurodevelopmental Health in Preterm Infants

13 Effect of Breastfeeding on the Development of Nervous System in Premature Infants

20 Research Progress of Nutrition and Bone Mineral Density During Pregnancy

27 Status of Iodine Nutrition in Pregnant Women and Dietary Suggestions

31 Pay Attention to Iron Nutrition During Pregnancy and Increase Iron Intake Reasonably

33 The Hazards of Undernutrition

36 Danone Focusing Forum

36 Breast Milk Composition Testing, Should It be Tested?

40 Guidance and Suggestions on the Home Diet / Feeding of Women and Children During the Prevention and Control of Covid-19 Infection

最新情报站

母亲孕期膳食维生素 A 摄入量与先天性膈膜疝的发生呈负相关：日本环境与儿童研究

母亲产前膳食和子代哮喘和过敏性鼻炎之间的关系

母亲孕期海鲜摄入量和儿童注意力的关系：一项关于多不饱和脂肪酸相关基因效应修饰的队列研究

母亲孕期高剂量维生素 D 补充和子代牙釉质发育不全风险之间的关系：一项对子代随访 6 年的随机临床试验研究

会讯及出版物

会讯

出版物

征订表

45 New Development in Nutrition

45 Maternal Dietary Intake of Vitamin A During Pregnancy was Inversely Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia: The Japan Environment and Children's Study

45 Mother-Child Cohort Study Group; Maternal Diet Before and During Pregnancy and Risk of Asthma and Allergic Rhinitis in Children

46 Maternal Seafood Consumption During Pregnancy and Child Attention Outcomes: A Cohort Study with Gene Effect Modification by PUFA-Related Genes

47 Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy with the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial

48 Congress and Publications

48 Congresses

49 Publications

50 Subscription



编者寄语

Speech from Editor

生命早期 1000 天

1000 Days Early in Life

妇幼营养的主要研究对象是孕妇、乳母和婴幼儿，是与“生命早期 1000 天”理论关系最为密切的人群。“生命早期 1000 天”被世界卫生组织定义为影响一生健康走向的生长发育“机遇窗口期”。从这一角度来看，妇幼人群营养针对新一代人口的体格、脑神经功能和认知能力、免疫功能和疾病抵抗力以及成年期慢性疾病风险的影响进行研究这是事关当前大众健康水平与未来民族发展、国家竞争力消长重要研究领域。

近年来党和国家提出了《健康中国 2030》的战略目标，建设健康中国，营养是重要支撑，妇幼营养更是首当其冲。在国家颁布的《国民营养计划》方案中，部署了六大营养健康行动，生命早期 1000 天营养健康行动被列为首位。这是因为妇幼人群的营养，不仅影响我们当前的健康，而且将奠定新一代人口的素质和健康基础。2020 年出现的新冠病毒重大疫情，又再一次提示了营养健康的保健基础作用。良好营养是机体抵抗力的基础，全民做好营养，是阻击病毒传染和传播的有力措施。虽然我们已经取得了疫情战役的阶段性胜利，但防御新冠病毒肺炎等传染性疾病威胁仍然是长期挑战。妇幼营养学研究与实践的目标中，预防慢性疾病与防御传染性疾病看似不同的方向，其学术与实践核心是完全一致的。

新冠病毒疫情遭遇战，凸显了疾病预防控制体系的重要性。党和国家做出重大部署，进一步加强构建强大的公共卫生体系建设。与妇幼营养专业密切相关的工作是，倡导健康生活方式，从全生命周期健康管理角度，加强健康知识普及、教育，引导健康饮食理念，树立良好饮食风尚，提高妇幼人群营养健康水平，打造民族振兴的长期健康基础，筑牢抵御传染性疾病的免疫基石。作为妇幼营养专业工作者，成为国家的强大公共卫生体系一分子，我们不仅要承担科学研究创新与专业学术交流的任务，同时更要致力于大众科普教育的重要职责。今年发生的婴儿家长被误导购买“固体饮料”喂养婴儿的事件，突出表现出基层大众甚至基层专业人员对妇幼营养与食品安全知识的欠缺，营养健康素养和科普宣传不到位，使少数利欲熏心者有机可乘，并带来恶劣影响。

本期《营养健康新观察》基于上述想法，围绕与孕期营养、母乳喂养和新冠疫情防控有关的热点问题，收编了六篇学术述评及部分最新学术信息，希望能给基层岗位开展妇幼营养工作的同行带来一些帮助。由于时间、精力和学术水平的限制，本期内容难免存在瑕疵、错误以及值得讨论的内容，也期待大家的批评指正。



汪之琰

南京医科大学公共卫生学院教授

中国营养学会常务理事

中国营养学会妇幼营养分会主任委员

中华医学会围产医学分会围产营养与代谢学组副组长

中华预防医学会生命早期发育与疾病防控专业委员会副主任委员

中国妇幼保健协会围产营养与代谢分会副主任委员

中国妇幼保健协会托幼机构儿童保健专业委员会副主任委员、

中国妇女健康研究会母胎医学专业委员会常务委员

江苏省营养学会副理事长

第八届国家卫生健康标准委员会营养标准专业委员会委员

国家健康科普专家库第一批成员

中国科学技术协会第一批首席科学传播专家

“科普中国”科普专家

达能营养中心科学委员会委员

2014 年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍 (2)

On-going Project introduction of “Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant” in 2014 (2)

天津市小学生早餐模式与认知功能的相关性研究及营养宣教效果评价

The Study of Correlation of Breakfast Pattern with Cognitive Function and the Effect of Nutrition Education Intervention on Pupils in Tianjin

申请人姓名：庞 伟

申请人工作单位：天津卫生学环境医学研究所

资助金额：16.44 万

项目摘要：

近年来，不良早餐模式已成为威胁我国中小学生健康的突出问题。长期不吃早餐或早餐质量不高不仅可引起青少年营养缺乏、生长发育迟缓、还可能影响少年儿童的学习成绩

和认知功能。因此，提高青少年吃早餐比例，优化其早餐结构就显得尤为迫切。本项目拟选取天津市小学生为对象，采用整群分层抽样，调查小学生早餐食用频率、食用质量，分析其影响因素，探讨小学生早餐模式与认知功能相关性。观察多种形式的营养宣教对小学生早餐饮食模式及认知功能的影响，探寻合理、有效的健康促进方式。本研究将为改善小学生不良的早餐模式，建立有效的营养宣教方式，保障小学生健康成长提供科学依据与新思路。

孕期低血糖负荷膳食对巨大儿发生风险的干预研究

Low Glycaemic Load Diet in Pregnancy to Prevent Macrosomia Study:
A Randomised Control Trial

申请人姓名：李 李

申请人工作单位：安徽医科大学公共卫生学院

资助金额：19.2 万

项目摘要：

巨大儿是孕妇不良妊娠结局之一，国内发生率约为 10% 左右，已超过低出生体重率，呈快速增长趋势。巨大儿的危害是娩出时增加母婴并发症的发生，婴幼儿期的发育也不优于正常出生体重儿，成年后患糖尿病等代谢性疾病的风险增加。DOHaD 理论指引围生期保健应高度关注孕前、孕期营养

膳食，积极干预胎儿发育迟缓和过快增长。富含碳水化合物膳食，被认为是造成超重和肥胖的原因之一，也是导致胎儿体内血糖较高和婴儿的出生体重增加的因素，因此孕期低血糖指数膳食有预防巨大儿发生的可能。本研究拟通过全孕期低血糖负荷膳食干预巨大儿的发生，控制孕期增重过度，流行病学随机对照干预研究设计被采用，以准备怀孕妇女、孕早期妇女为研究对象，建立孕前、孕早期干预组和对照组。干预组中按 BMI 值和孕期增重等级进行多阶段个性化低血糖指数膳食管理和适量运动宣教，干预的结点为孩子出生，对照组不施加本项目的干预措施。通过观察孕期人体测量学指



标、生化代谢指标和体成分指标以及巨大儿发生率、新生儿出生体重等指标评价干预效果，同时探索母血糖值作为预测巨大儿发生指标的可行性。在非 GDM 孕妇中开展巨大儿发生

的低血糖负荷膳食饮食全程干预研究是本研究的特色，国内是首次。研究结果有望阐明孕期不同阶段低血糖负荷膳食膳食干预对巨大儿发生的作用及全孕期膳食干预的可行性。

网织红细胞血红蛋白含量在中国成人铁营养状况评价中的应用研究

Study on Application of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Assessment of Iron Status in Chinese Adults

申请人姓名：杨丽琛

申请人工作单位：中国疾病预防控制中心营养与健康所

资助金额：20 万

项目摘要：

铁缺乏症是最常见的营养素缺乏症和全球性的公共卫生问题之一，严重危害人群健康并造成巨额的经济损失。铁缺乏的早期、准确诊断可为患者及时查找病因，达到早期和对症治疗，从而缩短病程、减少并发症，大大降低疾病与经济负担。然而现有的传统诊断指标各有其不足之处，如骨髓铁染色的金标准具有创伤性；血清铁蛋白受到炎症影响，且其现有的 WHO 诊断界值用于我国人群时亦受到质疑；转铁蛋白受体仍缺乏统一的检测方法及诊断界值，价格也较高。总的说来，目前仍缺少经济方便、灵敏特异的铁缺乏诊断指标，尤其是采血量少，适合于大人群快速筛查，及婴幼儿及老年人等特殊人群的指标。

网织红细胞血红蛋白含量（CHr）作为一项新的诊断铁缺乏的血液学参数近年来引起了国际上临床医学界的广泛关

注。多项研究表明，CHr 具有适于早期诊断、生物变异度小、不受炎症影响、需要样品量少（末梢血即可）、灵敏度高、经济简便等特点，且随着自动血细胞分析技术的快速发展显示出良好的应用前景。但现有关于 CHr 的研究报道，由于采用的铁缺乏诊断标准不一，对其临床应用价值的结论仍有争议，尤其是仍缺乏统一的诊断界值。国内这方面的研究也处于起步阶段。

本研究将以我国成年人作为研究的切入点，通过在大型三甲医院招募需进行骨髓穿刺检测的患者，以其骨髓铁染色结果为铁缺乏症诊断“金标准”，测定包括 CHr 在内的各项血液学参数、多种铁代谢相关指标及炎症指标，经描绘受试者特征曲线（ROC 曲线）进行各指标诊断效能的分析。从而全面探讨 CHr 与传统铁代谢及血细胞指标相比，其应用于铁缺乏早期诊断、贫血鉴别诊断及铁缺乏干预效果评估的意义及应用价值；并获得 CHr 用于诊断成人铁缺乏时的适宜界值。相关结果将为 CHr 在临床的推广运用，尤其是针对婴幼儿及老年患者；以及用于人群铁营养状况流行病学快速筛查提供重要科学数据。

低血糖生成指数膳食对妊娠糖尿病孕妇妊娠结局影响的临床研究

The Clinical Study on the Diet Intervention to Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus-Effect of Low Glycemic Index Diet on Gestational Outcome

申请人姓名：李 莉

申请人工作单位：新疆医科大学第一附属医院临床
营养科

资助金额：16 万

项目摘要：

妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus, GDM）为以往无糖尿病亦无糖耐量降低的妇女在妊娠期间初次诊断的葡萄糖不耐受，通常发生于妊娠中晚期。孕妇中 GDM 的发病率为 0.15%~15%。未经治疗的 GDM 患者巨大儿及新生儿低血

糖发生率高，围生期胎儿、婴儿病死率也明显高于正常妊娠者。近年来通过低 GI 膳食干预从而降低胰岛素抵抗、改善胰岛素敏感性的健康效应日益受到广泛关注，本研究将针对确诊为妊娠糖尿病的孕妇，在执行我国现行孕妇保健规范的基础上，观察低 GI 膳食较普通膳食对稳定妊娠糖尿病孕妇血糖水平、降低不良妊娠结局的影响。通过研究将为我国西部地区孕妇妊娠糖尿病提供早期预防策略及制定预防政策的重要依据；对提高我国西部地区孕产妇妊娠糖尿病危险因素的管理水平，促进优生优育及社区卫生服务质量、促进西部地区妇女儿童健康有着积极的现实意义。

贵州苗族、侗族、布依族成人血尿酸水平与代谢综合征、饮食行为关系的研究

The Study of the Association of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome, Dietary Behavior in Miao, Dong, Buyi Minority Nationality of Guizhou

申请人姓名：孙晓红

申请人工作单位：贵阳医学院

资助金额：10 万

项目摘要：

随着我国人口老龄化的加速、生活方式和饮食结构的改变，高尿酸血症（HUA）的发生率也逐年升高，发病年龄趋于年轻化。血尿酸来源于内源性嘌呤与核酸的代谢和外源性食物中嘌呤与核酸的分解。生活方式与饮食结构的改变可能与血尿酸的增高有关。研究发现，高尿酸血症不仅诱发尿酸性肾病、痛风性关节炎、尿石症及痛风等，还常与肥胖、糖尿病、脂代谢紊乱及高血压等代谢紊乱性疾病并存。有研究提示高尿酸与代谢综合征相关，血尿酸水平增高有可能通过引起肾损伤、血管内皮炎症反应、增加氧化压力和激活 RAS 等机制而与高血压、胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱有关。已经建议血尿酸水平作为这些慢性疾病氧化损伤的循环标志物。

前期在对贵阳市体检人群血尿酸水平的调查中发现高尿酸血症的检出率很高，甚至高于同期上海市体检人群。贵州少数民族有其独特的饮食习惯和生活习俗，可能与高尿酸血症的检出率增高有关，目前尚未见到关于贵州省少数民族血尿酸水平及与代谢综合征、饮食行为因素和与细胞炎症因子（IL-1）的相关性研究。为此，本研究拟在贵州省少数民族聚居地黔东南、黔南收集苗族、侗族、布依、汉族成人的体检资料和生化指标结果，阐明贵州省汉、苗、侗、布依族高尿酸血症与代谢综合征发生情况；并按病例对照研究原则在该人群各民族中抽取高尿酸血症和正常血尿酸人群进行问卷调查、血 IL-1 水平检测，以探讨贵州省汉、苗、侗、布依族人群血尿酸水平与代谢综合征、饮食行为因素和血中炎症因子 IL-1 的关联性及其民族差异；根据相关保护因素、危险因素制定防控高尿酸血症及慢性病的宣教内容，在人群中开展宣教工作，达到提高人群对慢性病的防范意识。

母乳喂养与早产儿远期神经发育健康

Breastfeeding and Long-Term Neurodevelopmental Health in Preterm Infants

童笑梅

北京大学第三医院儿科, 北京 100191

随着世界范围内围产新生儿医学技术的飞速发展, 通过加强对早产儿的综合救治管理, 越来越多超未成熟的早产儿得以健康存活, 各系统严重后遗症逐年降低。人们对早产儿的远期轻微不良预后愈发关注。这些轻微不良预后包括轻度认知障碍、运动协调能力不足、轻度听力和视力障碍、注意力缺陷、心理气质偏倚等, 从而影响个人和家庭成员的日常工作学习和生活质量。任何具有潜在改善早产儿认知能力的干预措施, 即使其效应些微, 也值得去研究探讨。随着对早产儿营养支持研究的不断深入, 围产医学的工作重点也逐步转移到喂养和营养方式对改善早产儿近远期预后的干预措施方面, 早产儿亲母的母乳喂养已成为世界公认的预防近期合并症, 改善远期预后的黄金标准措施^[1]。

一、早产儿母乳对神经行为发育的保护作用

早产儿母乳成分与足月儿母乳不同, 其营养价值和生物学功能更适合早产儿的需求。早产母乳中的长链多不饱和脂肪酸 (long-chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFA), 如 22 碳 6 烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、花生 4 烯酸 (arachidonic acid, AA)、牛磺酸、胆固醇和氨基糖等均与改善早产儿脑和视网膜发育有相关性, N-乙酰神经氨酸是脑细胞糖蛋白和神经节苷脂的主要组分。母乳中还含有多种未分化的干细胞, 对整个生命过程的健康有潜在影响。母乳喂养的益处存在量效关系, 与喂养量和持续时间呈正相关性^[1]。

健康足月儿在出生前后经历了脑发育的快速时期, 1 岁时大脑容积增加 1 倍左右; 头颅影像学研究发现, 母乳喂养儿的脑神经元和脑白质发育更加完善, 为母乳喂养促进脑发育的理论假说提供了可靠证据^[2]。但母乳如何改善神经发育的机制尚未阐明。早产儿在脑快速发育的阶段提前出生, 错失脑发育的黄金时机; 另外, 超未成熟的早产儿罹患各种并发症的风险非常高, 造成神经发育落后或后遗症风险明显增加。一项研究提示, 母乳低聚糖对新生儿肠道健康有支持作用^[3]; 坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 常伴有

肠道微生态异常或失调, 存活者易出现神经发育障碍。虽无直接证据表明母乳低聚糖与早产儿神经发育相关, 但可通过预防 NEC 的机制间接改善神经认知功能。早产儿的随机对照研究已证实母乳喂养可降低脓毒症和 NEC 的患病率, 缩短在 NICU 住院日达 2 周, 母乳与改善临床预后相关性已非常明确, 由于这些早产儿合并症与神经发育不良有相关性, 可间接说明母乳喂养与改善神经发育的相关机制^[4-6]。

Ginovart 等^[7]研究通过对 186 例 VLBWI 在 NICU 住院期间的喂养方式调查, 经多因素分析显示, 母乳喂养可降低 2 期以上 ROP 达 75%, 在达全肠内喂养前尽早开始母乳喂养, 可预防 ROP 发生。2015 年英国的一项荟萃分析, 通过对 5 项涉及 2208 例早产儿母乳喂养与 ROP 的前瞻性研究的总结证实, 母乳喂养对预防不同分期及严重类型的 ROP 具有潜在保护作用^[8]。母乳喂养的早产儿视觉功能得到明显改善, 考虑与母乳中的 LC-PUFA、 β -胡萝卜素、牛磺酸和维生素 E 的抗氧化作用有关^[1]。通过脑干听觉诱发电位 (brain auditory evoked response, BAER) 技术检测发现, 母乳喂养儿比人工喂养儿的听性脑干发育速度更快, 也提示母乳喂养可显著改善早产儿的神经认知功能^[9]。母乳喂养与早产儿视听功能预后的研究还需进一步拓展。

二、袋鼠妈妈护理与母乳喂养

美国 Smith 等^[10]对 439 例 VLBW 儿童进行队列研究, 评估亲母直接母乳喂养与早产儿学龄期 (6~8 岁) 认知结果间的相关性, 采用了一系列测试方法, 包括 Kaufman 儿童系列智能测试 (Kaufman Assessment Battery for Children, KABC)、语言能力、记忆、视觉空间技能、视觉运动技能和精细运动技能。在去除如母亲语言能力、家庭环境、社会经济地位等影响因素后, 直接母乳喂养与视觉运动相关技能仍存在显著相关性。本研究强调为早产儿提供母乳或直接母乳喂养是两种不同的具有潜在益处的措施。目前有关早产儿母乳喂养与神经发育预后的文献尚不能明确区分两种喂养措施的不同,

但挤出母乳用奶瓶喂给早产儿和直接母乳喂养可能存在显著差异；直接母乳喂养的积极作用可能是通过对婴儿口腔触觉刺激和皮肤接触体验，这是奶瓶喂养所不能达到的效果；直接母乳喂养还可免去母乳处理如冷藏、冷冻、解冻和加温等环节造成母乳活性成分的损失。

1996年哥伦比亚的一项随机对照试验已验证袋鼠式护理(kangaroo mother care, KMC)对母乳喂养和母婴健康的益处，包括改善早产儿的短、中期生存预后，促进其神经发育^[11]。Charpak^[12]等对上述研究对象再次进行随访，以评估袋鼠式护理措施对这些婴儿在成人期是否仍存在持续影响。从2012年到2014年，研究者与原随机对照试验的716名参与者中的494例取得联系，纳入441例(占原随机对照试验参与者的62%)，其中264人在出生时体重 $\leq 1800\text{g}$ (60%)。通过神经生理学、行为测试和神经影像学检查，比较KMC组和对照组的健康状况和神经、认知和社交能力。结果发现，KMC措施对早产儿生后1年的智商和家庭环境的影响在20年后依然存在。KMC组父母均有更多的儿童保护和培养意识，体现在其哺育的孩子在校期间缺勤率降低，多动程度和攻击性减少，社会偏离行为的几率降低。神经影像学显示KMC组大脑左侧尾状核体积比对照组更大。研究表明，KMC措施在20年后仍对受试者的社会行为能力存在保护作用，可大大降低早产儿发生医疗和心理行为障碍的风险。KMC最初应用于新生儿病房中临床状况稳定的婴儿，这段时间正好是脑发育和早期建立应物能和应人能的关键时期。KMC所提供的生物学和环境因素的共同作用可正向调节这些婴儿的发育进程，其潜在影响直至成人期。我们建议，当早产儿在NICU病情稳定后尽快介入KMC措施，构建以家庭为中心的护理模式，降低父母与患儿分离的不良影响。近年来WHO在世界范围内积极推广KMC措施，以覆盖到每年1800万早产儿和低出生体重儿，这是一个适用于所有医疗机构的强大、高效、具有科学依据的健康干预措施^[13]，也应在我们中国的医疗机构内积极推广应用。

三、母乳喂养与早产儿神经发育预后

(一) 婴儿期：新生儿期~2岁

Feldman等^[14]记录了86例出生体重 $<1750\text{g}$ 的早产儿在NICU住院期间的母乳喂养量，母乳喂养时母婴互动录像，进行母亲抑郁焦虑评估以及婴儿校正年龄(corrected age, CA)6月龄的BayleyII评分。结果发现，提供母乳量多的母亲对婴儿的抚触更多，其婴儿觉醒度更佳。去除混杂因素分

析后显示，母乳摄入量多的婴儿在出院时大运动发育更加成熟；CA6月龄时Bayley心理发育指数(Mental Development Index, MDI)和精神运动发育指数(Psychomotor Development Index, PDI)评分更高。母子接触可促进婴儿运动发育和觉醒度，并提高母乳对认知发育的作用。接受更多母乳和抚触的婴儿的认知评分更高。

O'Connor等^[15]通过对463例出生体重750~1800g的早产儿进行喂养方式的随访研究，发现奶粉喂养组婴儿的体重比母乳喂养组(未强化)在CA足月时重500g，并持续至6月。但CA2月龄和6月龄时，母乳喂养组的婴儿视敏度分数更高。经校正家庭环境和母亲智商后分析发现，母乳喂养持续时间与CA12月龄Bayley-MDI评分有正相关性。CA足月时母乳喂养量 $>50\%$ 的支气管肺发育不良患儿在CA12月龄的Bayley-PDI平均分高于奶粉喂养组。研究显示，母乳喂养的早产儿虽早期生长速率稍低，但与营养丰富的配方奶喂养组比较，对神经发育略显优势，尤其是合并支气管肺发育不良者。

2006年美国国家儿童健康和人类发展研究所(National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)的一项新生儿网络研究^[16]，对1035例超低出生体重(extremely low birth weight, ELBW)儿的喂养方式进行前瞻性分析研究，并进行了CA18月龄的随访评估。在校正母亲年龄、学历、婚姻状态、种族等因素后，母乳喂养组的Bayley-MDI评分 ≥ 85 分，Bayley-PDI评分更高，Bayley有关定向力和正向思维的行为评分百分比、运动协调和总分均高于对照组。经多因素回归分析后显示，母乳喂养与以下四方面的预后有明显相关性：①Bayley-MDI平均分；②Bayley-PDI评分；③行为分级评分；④再住院几率。母乳喂养的VLBWI在行为能力方面表现优异，MDI、PDI、行为评定量表(Behavior Rating Scale, BRS)得分均高于非母乳喂养组，1岁前再次入院率明显低于非母乳喂养组(23.3%和30.1%)。MDI、PDI、BRS评分与母乳喂养有时间-剂量依赖关系，每增加奶量10ml/(kg.d)MDI增加0.53分，PDI增加0.63分，BRS增加0.82分，再住院可能性降低6%。母乳摄入量达110ml/kg.d的婴儿的MDI提高5.3分，每增加5分，即可通过降低ELBW儿童需要特殊教育的经费从而降低社会经济学成本。智商5分的差异(标准差的1/3)的社会影响相当可观。本研究提示，在NICU进行ELBW婴儿母乳喂养具有优化其认知潜能和减少需要特殊教育的需求的益处。

(二) 儿童期：2岁至12岁

美国NICHD^[17]对上述ELBW婴儿队列项目在30月龄又

进行了跟踪随访评估, 对此期间的病史、神经发育和生长指标做进一步分析。母乳摄入量每增加 10ml/kg.d, Bayley-MDI 增加 0.59 分, PDI 增加 0.56 分, BRS 增加 0.99 分, 第 1 次出院至 30 月的再住院风险降低 5%, 生长指标或脑瘫比率在两组间无差异。结果提示在 NICU 进行母乳喂养的潜在益处可持续至 18 月, 甚至延续至 30 月。

法国 Rozé 等^[18]在对 2925 例早产儿进行神经发育随访研究, 在 2 岁的随访评估采用年龄分级问卷调查方式, 5 岁的随访评估采用 Kaufman 儿童系列测试 (Assessment Battery for Children, KABC) 方法。神经发育欠佳被定义 CA2 岁时年龄分级问卷得分 <220 分, 5 岁时 KABC 心理行为作业评分 (MPC) <85 分。两项研究均发现, 早产儿出院时母乳喂养可降低神经发育欠佳的风险。严重认知障碍定义为 MPC 分数 ≤70, 多伴有脑损伤 B 超影像学异常、小于胎龄儿、社会地位低下、出院时无母乳喂养和家庭多子女等因素。

日本的一项 38 例 VLBW 婴儿队列随访研究, 在 5 岁时进行了多项评估测试, 包括 KABC、昼夜测试、Kansas 学龄前儿童反应评分、运动规划测试和体能与解决问题能力的问卷调查, 发现在生后 1 个月内母乳摄入量达 80% 的早产儿各项得分均高于对照组。本研究还发现, 母乳喂养组生后 4 周的红细胞膜中 DHA 水平明显高于对照组^[19]。

Horwood 等^[20]对 280 例新西兰早产儿的队列研究中, 探讨母乳喂养持续时间对神经发育预后的影响, 在 7~8 岁时采用韦氏儿童修订量表 (WISC-R) 言语 IQ 和操作执行 IQ 测试方法, 证实两个评分均与母乳喂养持续时间呈正相关。当控制混淆变量后, 言语智商仍与母乳喂养持续时间显著相关, 母乳喂养 ≥8 个月的孩子言语 IQ 比人工喂养儿高 6 分。Johnson 等^[21]对英联邦 811 例胎龄 <26 周的超早产儿进行学龄期 11 岁时的学业调查随访, 在单因素分析中, 在新生儿期接受母乳喂养的孩子的阅读和数学成绩高于人工喂养儿; 经多因素回归分析后, 母乳喂养儿仍比人工喂养儿的阅读成绩高。作者认为, 新生儿期母乳喂养是 11 岁时学业成绩的独立预测因子。总之, 新生儿期母乳喂养和母乳喂养持续时间对早产儿认知能力的潜在影响将会持续至幼儿园和学龄期。尽管社会变量发挥了重要作用, 在控制混杂因素后, 仍显示母乳喂养的有益影响可持续到童年。

(三) 青春期: 13~19 岁

有关母乳喂养与早产儿青春期神经发育预后关系的研究较少。Isaacs 等^[22]对 50 例既往是早产儿的青少年 (平均年龄 15 岁 9 个月) 进行队列研究, 计算母乳摄入量百分比, 行头颅 MRI 检查计算脑容积和脑灰/白质容积, 采用 WISC-III

或成人 WISC-III 测试方法, 探讨母乳喂养与脑容积、脑白质发育和 IQ 分的相关性。发现在 NICU 期间的母乳摄入量百分比与青春期言语 IQ、全脑容积和男孩脑白质容积显著相关, 女孩和灰质容积的差异不明显, 结果提示 NICU 期间母乳喂养的影响可持续至青春期, 母乳对脑白质的影响有选择性效应, 并存在性别特异性。有关母乳喂养对早产儿成年以后的智商和社会心理能力的研究还有待于积累追踪随访的研究数据。

四、母亲和婴儿的营养补充

近年来, 人们在发现母乳成分中 DHA 和 AA 对大脑和视力发育的有益影响后, 开始关注母婴补充 LC-PUFAs 对早产儿神经发育的积极影响。

Henriksen 等^[23]通过对极早产儿生后 1 周至出院前的母乳喂养或捐献母乳中添加 DHA 和 AA, 发现在 CA6 月龄时解决问题和识别记忆分数提高, 在 CA20 月龄时, 实验组的注意力潜能得分更高。其他研究表明, 母亲补充营养素的母乳喂养或添加营养素的人工喂养方法均与早产儿神经发育预后改善有关, 并具有性别特异性^[24,25]。其中一项研究显示, 胎龄 <33 周的早产女婴添加 DHA 与 MDI 评分提高有关, 男婴则不明显; 但到 26 月龄、3 岁和 5 岁时, 两组的语言发育、行为评分大致相同^[25]。Isaacs 等^[26]另一项研究发现, 既往是早产儿的女孩补充 LC-PUFA 在 9 岁时读写能力得分更高; 补充 LC-PUFA 的人工喂养儿比未补充者的认知得分更高, 而母乳喂养儿补充 LC-PUFA 则没有变化。研究表明, 奶粉中添加 LC-PUFA 对改善神经发育的作用增加, 而母乳中 LC-PUFA 已经足够, 额外添加效果不再明显。日本 Tanaka 等^[27]研究显示强化母乳和配方奶添加鞘磷脂与 CA18 月龄时的神经行为评分增加有关。

五、母乳喂养和早产儿认知发育研究的挑战

关于母乳喂养对早产儿神经发育效应研究的主要挑战是混杂因素变量, 如父母 IQ、家庭社会经济地位、父母养育方式等均对婴儿的神经发育和母乳喂养方式的选择产生显著影响。Lucas 等^[28]在 30 年前就指出, 女性选择为其早产儿提供母乳具有种群选择倾向, 选择母乳喂养的女性往往受过良好教育、已婚、初次分娩和年龄 ≥20 岁。

目前虽然很多研究表明, 母乳喂养可改善婴儿的认知预后, 但研究设计、样本量、数据采集和各种变量控制方面均存在不足, 多数研究在控制了母乳喂养的各种混杂变量后,

仍显示母乳喂养婴儿的神经发育预后有所改善，但与非校正数据相比，作用并不显著。也有一些研究在去除父母学历、IQ、家庭环境和社会经济因素后，母乳喂养的效果不再明显^[29,30]。

Horta 等^[31]一项母乳喂养长期益处的系统荟萃分析显示，虽然在解读研究结果时需要考虑社会经济地位等混杂因素，母乳喂养在所有既往的研究中可提高早产儿认知评分3.5分，在高质量研究中可提高2.2分，因此可确定，母乳喂养对提高IQ的因果关系有很强的证据，但其效应量级并不大。

综上所述，任何具有潜在改善早产儿认知能力的干预措施，均值得去研究探讨。我们应积极倡导在早产儿住院期间进行母乳喂养和袋鼠式护理，并进行长期随访，以期促进其神经系统发育健康，改善远期生活质量。

参考文献：

[1] Ruth A. Lawrence Robert M. Lawrence. BREAST-FEEDING: A GUIDE FOR THE MEDICAL PROFESSION. ed8 2016 Elsevier Inc.

[2] Deoni SC Dean DC Piryatinsky I et al. Breastfeeding and early white matter development: a cross-sectional study. *Neuroimage* 2013; 82: 77–86.

[3] Zivkovic AM German JB Lebrilla CB et al. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (Suppl 1): 4653–4658.

[4] Sullivan S Schanler RJ Kim JH et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010; 156: 562–567.

[5] Cristofalo EA Schanler RJ Blanco CL et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr* 2013; 163: 1592–1595.

[6] Abrams SA Schanler RJ Lee ML et al. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed Med* 2014; 9: 281–285.

[7] Ginovart G Gich I Verd S. Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis. *J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 29 (23): 3790–3795.

[8] Jianguo Zhou Vivek V. Shukla Denny John et al. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015, 136 (6): e1576–e1586.

[9] Unay B Sarıcı SU Ulas UH et al. Nutritional effects on auditory brainstem maturation in healthy term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F177–F179.

[10] Smith MM Durkin M Hinton VJ et al. Influence of breastfeeding on cognitive outcomes at age 6–8 years: follow-up of very low birth weight infants. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1075–1082.

[11] Charpak N Ruiz-Peldez JG Figueroa de CZ et al. A randomized controlled trial of kangaroo mother care: results of follow-up at 1 year of corrected age. *Pediatrics*. 2001; 108 (5): 1072–1079.

[12] Charpak N Tessier R Ruiz JG et al. Twenty-year Follow-up of Kangaroo Mother Care Versus Traditional Care. *Pediatrics*. 2017; 139 (1): e2016–2063.

[13] Howson CP Kinney MV McDougall L Lawn JE; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013; 10 (suppl 1): S1.

[14] Feldman R Eidelman AI. Direct and indirect effects of breast milk on the neurobehavioral and cognitive development of premature infants. *Dev Psychobiol* 2003; 43: 109–119.

[15] O'Connor DL Jacobs J Hall R et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk predominantly premature infant formula or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 437–461.

[16] Vohr BR Poindexter BB Dusick AM et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006; 118: e115–123.

[17] Vohr BR Poindexter BB Dusick AM et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; 120: e953–959.

[18] Rozé JC Darmaun D Boquien CY et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relation-

ship between breast feeding early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012; 2: e000834.

[19] Tanaka K Kon N Ohkawa N et al. Does breast-feeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age? *Brain Dev* 2009; 31: 288–293.

[20] Horwood LJ Darlow BA Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7–8 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F23–F27.

[21] Johnson S Wolke D Hennessy E et al. Educational outcomes in extremely preterm children; neuropsychological correlates and predictors of attainment. *DevNeuropsychol* 2011; 36: 74–95.

[22] Isaacs EB Fischl BR Quinn BT et al. Impact of breast milk on intelligence quotient brain size and white matter development. *Pediatr Res* 2010; 67: 357–362.

[23] Henriksen C Haugholt K Lindgren M et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics* 2008; 121: 1137–1145.

[24] Makrides M Gibson RA McPhee AJ et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid; a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 175–182.

[25] Smithers LG Collins CT Simmonds LA et al. Feed-

ing preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood; a follow-up study of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 628–634.

[26] Isaacs EB Ross S Kennedy K et al. 10-year cognition in preterms after random assignment to fatty acid supplementation in infancy. *Pediatrics* 2011; 128: e890–898.

[27] Tanaka K Hosozawa M Kudo N et al. The pilot study; sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy randomized control trial. *Brain Dev* 2013; 35: 45–52.

[28] Lucas A Cole TJ Morley R et al. Factors associated with maternal choice to provide breast milk for low birth-weight infants. *Arch Dis Child* 1988; 63: 48–52.

[29] Pinelli J Saigal S Atkinson SA. Effect of breastmilk consumption on neurodevelopmental outcomes at 6 and 12 months of age in VLBW infants. *Adv Neonatal Care* 2003; 3: 76–87.

[30] Furman L Wilson-Costello D Friedman H et al. The effect of neonatal maternal milk feeding on the neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25: 247–253.

[31] Horta BL Victora CG. Long-term effects of breastfeeding; a systematic review. Geneva Switzerland; World Health Organization; 2013.

母乳喂养对早产儿神经系统发育的影响

Effect of Breastfeeding on the Development of Nervous System in Premature Infants

陈平洋

中南大学湘雅二医院新生儿科

随着早产儿发生率的逐年提高及新生儿重症监护救治技术的进步,存活早产儿的人数日益增长,且其胎龄、出生体重不断挑战新的极限。由于脑发育不成熟,早产儿比足月儿更容易出现神经系统功能障碍。据美国卫生健康研究与质量管理处报告,约50%的超低出生体重早产儿可出现至少一种显著的神经系统发育缺陷。与许多新生儿其他不良预后一样,早产儿出现神经系统功能障碍风险与其胎龄和出生体重呈反比,即胎龄越小出生体重越低的早产儿风险越高。

神经系统是胎儿发育最早的组织器官,神经胚的形成发生于孕3~4周。妊娠第10周开始,神经元以每分钟产生25万余个细胞的速度增殖。妊娠25周后主要是突触连接的形成、神经回路的建立和髓鞘化的过程。1/3的脑发育主要发生在孕晚期的6~8周(妊娠35周~41),脑白质在此阶段增长约5倍,晚期早产儿的大脑容积仅为足月儿脑容积的65%,其余35%需在生后生长。妊娠34周~36周是脑组织的快速增长及髓质突触形成高峰期。在这一阶段,脑白质和脑灰质的体积都迅速增加,小脑、大脑皮层灰质的增长速度最快。随着孕期增加以及大脑发育的逐渐成熟,大脑皮层的折叠也不断增加,越来越复杂化。同时这一阶段也伴随着脑白质的轴突、神经胶质细胞、少突胶质细胞、神经元的快速形成。少突胶质细胞分化为具有生成髓鞘的少突胶质细胞。轴突进一步发育并形成连接,神经元增殖迁移到大脑皮层和深核灰质结构。因此,生命早期是神经管发育、脑区分化、脑细胞和突触增殖、神经通路连接等基础构建和高级功能发育的高峰期和关键期^[1]。

早产儿在大脑发育,特别是脑白质发育的关键期,已离开母体被至于宫外环境,脑发育缺乏重要营养物质的快速积累与支持,因此特别容易出现脑损伤,特别是脑白质损伤。这也是为什么脑白质损伤是最常见的早产儿脑损伤。目前,弥漫性脑白质损伤仍然是影响早产儿远期生存质量的主要问题之一。弥漫性脑白质损伤,现在被认为是一个动态的疾病过程,特点是原发性损伤可导致继发性脑白质成熟障碍,符

合Volpe^[2]提出的早产儿脑病概念。脑白质损伤,伴随的皮质丘脑连接处结构破坏,大脑皮层与深层灰质体积改变,以及突触缺失、髓鞘化不完整,其可能的机制认为与营养支持缺失有关。

基于上述原因,快速生长的早产儿脑具有很强的可塑性,出生后的早期营养干预对脑形态结构及脑功能的发育及修复具有重要意义。一些重要营养素及其协同作用与早产儿脑的形态、结构及重要功能密切相关。营养物质可以通过影响神经元增殖及分化、髓鞘合成以及突触形成等生长发育过程对神经系统产生影响。除了结构上改变,营养物质还可以通过影响神经递质浓度和受体的数量对神经化学进行调节,最终影响突触效能。某些营养成分可能发挥神经保护作用,有助于免疫平衡的建立,调控免疫反应,并可能通过影响微生物-肠道-脑轴对大脑发育产生有益的影响。母乳干细胞甚至可能在婴儿体内整合和分化为神经细胞以及其它细胞类型,潜在地分泌神经营养因子,并促进脑组织稳态,成熟和/或再生。相对于其他影响神经系统发育的因素而言,营养干预被认为是相对安全、经济方便、容易实现的措施。母乳作为早产儿最好的食物,富含对早产儿脑发育发挥重要作用的多种营养素,已有的研究数据显示:母乳中的各种活性成分可能通过营养、抗氧化、调节免疫、神经保护及减少并发症等多种直接与间接机制对早产儿神经系统发育发挥着其他代乳品无法替代的重要作用;此外,母乳喂养量的多少、持续时间的长短、不同泌乳时期的乳汁及不同的喂养方式等均可影响早产儿神经系统发育的结局。母乳喂养能有效降低早产儿神经系统障碍的发生率和严重程度,早产儿母乳喂养已成为NICU及出院后早产儿必不可少的治疗措施。

一、母乳营养成分为早产儿神经系统发育提供重要物质基础

1. 母乳中主要的神经营养因子

(1) 长链多不饱和脂肪酸

母乳中研究最多的成分是长链多不饱和脂肪酸 (LC-PUFAs), 尤其是二十二碳六烯酸 (DHA) 和花生四烯酸 (AA)。婴儿脑组织中约 60% 为脂肪, 其中大部分为 DHA 和 AA。DHA、AA 占大脑总磷脂的 30%, DHA 还是视网膜感受器的必需前体, 两者对大脑尤其是脑灰质和视觉发育起重要作用。脑灰质是由神经元细胞的体部、树突及短的轴突组成, 与心理活动和认知功能有关。视觉是人类获得信息最重要的感官, 与智商相关。长链多不饱和脂肪酸, 即 AA 和 DHA, 有选择地被引入和保留在大脑和视网膜的磷脂双分子层。被纳入膜中的 LC-PUFAs 的数量和种类通过对膜的流动性影响而影响信号转导作用, 也影响对神经功能和光信号传导起重要作用的膜结构蛋白的活动性。DHA 是突触末端和位点的主要成分, 而 AA 则为类花生酸类物质的前体、调制器和多种生物过程的介质。DHA 和 AA 参与早期神经系统发育、促进神经元健康生长、修复及髓鞘化, 是神经元细胞膜的主要组成部分, 是中枢神经系统的核心组件, 其成分会影响细胞膜的流动性以及影响各种膜相关蛋白 (如转运载体、酶和受体) 的功能。

在孕期, 胎儿的 LC-PUFA 由母体经胎盘提供。LC-PUFA 在人类大脑的沉积主要发生在妊娠最后三个月以及生后早期突触快速形成阶段, 并可持续到至少生后两岁。研究显示, 在孕 20~30 周后, 有一个脑 DNA 沉积高峰, 所以在孕 40 周至生后 6 个月时, 前脑 DNA 总量约增加 2 倍, 生后 6 个月至 2 岁时进一步增加 50%, 以后则 DNA 改变很少。早产儿提前脱离母体使其缺乏妊娠后期 LC-PUFA 积累过程, 尤其是在妊娠后 3 个月出生的早产儿脑组织中仅有微量的 DHA 及 AA, 合成能力有限。有研究证实早产儿出生后 36 周到 51 周中红细胞脂质里的 DHA 量持续下降, 即使膳食中已经包含 DHA 前体 α -亚麻酸, 仍难改变这一趋势。加之早产儿脑发育处于极速时期而更需要丰富的外源性 LC-PUFA, 因而易发生 AA 和 DHA 缺乏容易因脂肪酸缺乏引起神经发育迟缓。母乳是 DHA、ADA 和它们的前体、必须脂肪酸的天然来源, 对早产儿的中枢神经系统、视网膜、心血管系统和其他组织的生长发育有至关重要的作用。有研究报道, 早产儿和足月儿母乳中脂肪酸组成在初乳时差异不大, 随泌乳期延长差异逐渐明显。从泌乳 1 个月到 6 个月中, 足月儿母乳中 LC-PUFA 含量持续下降, 早产儿母乳 LC-PUFA 下降幅度更小, 保持相对稳定。在 6 个月时, 早产儿母乳中 AA 含量达足月儿母乳的 1.5 倍, DHA 更达到了 2 倍, 故应鼓励早产儿 6 个月内采用母乳喂养, 以保障早产儿神经系统及视网膜的正常发育^[3]。

(2) 胆固醇

母乳中含有丰富的胆固醇, 且含量稳定。胆固醇是细胞膜和髓鞘的重要组成部分, 是环绕在中枢和外周神经系统中的神经元轴突的脂肪鞘, 也是新轴突和突触形成的必要成分, 其对神经轴突生长的影响和对成簇的突触后受体的影响, 奠定了其是早产儿神经系统发育不可或缺的重要物质基础。结合大脑影像学检查、神经心理评估及动作电位测定等方法发现, 母乳成分能促进髓鞘化, 母乳喂养的婴儿髓鞘化程度及脑白质的发育更好、母乳喂养婴儿在青春期脑白质容积更大、神经信号转导更快, 这些都是母乳促进神经发育的结构改变基础。脑白质由神经胶质细胞和传导神经信号的髓鞘轴突组成, 是大脑的骨架, 更高级的认知功能需要脑白质传递的神经信号更迅速以期达到同步化。髓鞘化的时间与程度也反应了协调运动、社会心理进程和其他行为运动的发育。髓鞘化的异常、髓鞘成分或完整性的异常可对大脑功能造成严重的危害, 如脑白质营养不良、脱髓鞘疾病、多发性硬化等。孕晚期至生后早期, 随着神经系统髓鞘化的加速及突触数量的大量增加, 早产儿对胆固醇的需要量亦显著增加, 而母乳中含量丰富且稳定的胆固醇为其提供了重要物质基础。

鉴于胆固醇在神经发育中的重要性, 调节其吸收和/或代谢的影响因子也可能影响神经发育进程。载脂蛋白 E (ApoE) 是胆固醇和脂肪酸的转运蛋白, 在神经代谢中发挥着重要作用。载脂蛋白 E 被推测可能和脂质在神经细胞中的再分配和胆固醇平衡的调节有关。该蛋白 E4 亚型已被证明是与血清胆固醇水平增高有关。Wright 等人最近的一项研究发现, 出生时的 ApoE4 亚型的存在与婴幼儿在 24 个月龄的贝利 MDI 评分中表现更好相关。E4 等位基因的携带者相较于 E4 变种等位基因的携带者表现在在评分中能取得 4.4 分以上的更好成绩。

(3) 唾液酸

母乳中富含唾液酸, 主要以 N-乙酰神经氨酸 (Neu5Ac) 结构与低聚糖结合, 3% 唾液酸以游离形式存在。唾液酸在中枢神经系统中含量丰富, 是大脑神经节苷脂和糖蛋白的重要组成部分, 在促进神经生长发育、突触形成、认知及记忆功能中扮演着重要角色。动物研究表明, 饮食中富含唾液酸能增加大脑组织中的唾液酸含量, 有助于提高学习及记忆能力。但仍需进一步的临床研究来明确饮食中唾液酸对神经系统发育的影响。

(4) 牛磺酸

牛磺酸是人初乳中含量最丰富的游离氨基酸。牛磺酸对新生儿脑的发育、正常视觉等发育具有重要作用。但其为条件必需氨基酸, 新生儿尤其是早产儿体内合成牛磺酸的半胱

氨酸磺胺基脱羧酶活性低下，需自食物中摄取。母乳中牛磺酸含量约为 40 毫克/L，初乳中含量更丰富。牛磺酸是哺乳动物体内含量最高的游离氨基酸，不参与蛋白质的合成，以小分子二肽或三肽的形式存在于中枢神经系统及视网膜，其中在成熟视网膜中占总游离氨基酸的 40%~50%，是生长发育特定时期的条件必需氨基酸。近年来牛磺酸的营养和神经生理功能受到越来越广泛的关注。生长发育阶段的婴儿大脑中牛磺酸的含量最高，但随着脑发育的不断成熟，牛磺酸水平随之下降，至成年以后大脑中牛磺酸含量大约为新生儿的 1/3。牛磺酸对婴儿脑发育的影响是：通过提高机体对蛋白质的利用率，促进大脑细胞尤其是海马细胞结构和功能的发育；作为神经细胞代谢活性因子，直接参加神经细胞大分子合成代谢，促进人大脑神经细胞增殖、分化、成熟和存活；作为抗氧化物质，阻止氧自由基过氧化过程，保护神经细胞膜的完整性；与其它神经营养素协同作用于神经细胞的代谢。除此之外，牛磺酸对促进糖代谢，参与矿物元素代谢，提高机体抗氧化能力，提高机体免疫力，参与神经内分泌调节等方面具有重要影响。研究发现，早产儿虽然在母初乳中游离牛磺酸浓度不及足月儿母乳（275.9 $\mu\text{mol/L}$ vs 356.0 $\mu\text{mol/L}$ ），但随泌乳期延长其牛磺酸浓度下降更慢，在泌乳第 10 天时仅下降至 230.0 $\mu\text{mol/L}$ ，足月儿母乳此时则已下降约一半（176.5 $\mu\text{mol/L}$ ）。大量流行病学研究认为母乳喂养可以提高儿童认知功能和 IQ 评分。Sean C.L. Deoni 的研究结果显示：母乳喂养的孩子脑白质容积比配方奶喂养的孩子要高 20%。而且其结构改变与认知行为评测得分一致。认为母乳喂养的孩子，其语言能力、视觉感受能力、运动及控制能力等都明显优于对照组。且哺乳期在一年以上的孩子，其大脑发育更快，尤其是在运动功能区。

(5) 激素和生长因子

母乳中含有多种高浓度的激素和生长因子，直接或间接参与早产儿神经系统发育。包括生长激素释放因子、生长激素抑制素、神经生长因子、神经降压素、胰岛素、胰岛素样生长因子、促甲状腺激素释放激素、甲状腺素、S100B、激活素 A 等。其中甲状腺激素是胎儿和新生儿期大脑发育的关键，甲状腺激素形成中的碘不足将导致永久的神经系统发育不良后果。婴幼儿甲状腺发育发生在妊娠前三个月。极早产儿暂时性低水平的 T3 和 T4 很常见，这种情况称为低 T4 血症。应及时动态监测并补充甲状腺激素，根据临床表现及实验室数据调整剂量，低 T4 血症纠正后停用。神经生长因子是一种低分子量蛋白质，通过与靶细胞表面受体结合，启动增长反应。神经生长因子对交感神经元的形成和发展至关重要，

有助于交感神经元树突的形成。细胞培养可测定和识别乳液中神经生长因子水平，以产后 2 小时内初乳活性最强。母乳中各种其他的激素和生长因子通过复杂的神经内分泌代谢调节网络对早产儿神经系统发育发挥重要作用，其确切机制有待进一步研究。

2. 母乳中主要的神经保护因子

(1) 谷氨酸/谷氨酰胺

谷氨酸/谷氨酰胺是人初乳中含量第二丰富的游离氨基酸。谷氨酸/谷氨酰胺对早产儿神经系统发挥保护作用可能的机制为两个方面，一方面，作为大脑的一种能量来源，直接促进脑白质发育。谷氨酸/谷氨酰胺能提高锌的吸收，被认为是与大脑兴奋性有关的一种重要神经递质，并有益于长期与短期记忆，增强智力。另一种可能的神经保护途径是谷氨酰胺能够促进肠道完整性，降低微生物移位，降低全身性感染的发生，从而降低脑白质损伤的发生。早产儿胃肠道发育不成熟，不能将肠道中的物质全部转化为能量供机体需要，而谷氨酸/谷氨酰胺则构成了肠道中的主要能量物质。谷氨酸/谷氨酰胺参与合成谷胱甘肽（一种重要的抗氧化剂），维持肠道屏障的结构及功能；谷氨酰胺是肠道粘膜细胞代谢必需的营养物质，对维持肠道粘膜上皮结构的完整性起着十分重要的作用。随着泌乳期延长，谷氨酸/谷氨酰胺含量迅速升高，成为过渡乳和成熟乳中含量最丰富的游离氨基酸，且始终为母乳中含量最丰富的构成蛋白质的氨基酸。谷氨酰胺具有重要的免疫调节作用，为淋巴细胞分泌、增殖及其功能维持所必需。作为核酸生物合成的前体和主要能源，谷氨酰胺可促使淋巴细胞、巨噬细胞的有丝分裂和分化增殖，增加细胞因子 TNF、IL-1 等的产生和磷脂的 mRNA 合成，增强机体的免疫功能。

一项研究探讨早产儿营养干预措施对于脑部微结构的影响。研究对象为胎龄不足 32 周或出生体重小于 1500 克的早产儿，在产后 3 天起在肠内喂养过程中添加谷氨酰胺或丙氨酸。长期随访结果显示，8 岁时干预组与对照组比较，投射到海马体的扣带束 FA 值呈现增高趋势，这些脑白质神经束 FA 值更高意味着微结构完整性更好，水扩散性更佳；另外，干预组的脑白质、海马回、脑干体积更大；干预组 IQ 评分增加 8 分。这些结果可能与谷氨酰胺能降低新生儿感染有关，或是降低感染的直接结果。但 8 岁时的认知功能、运动功能和行为发育，两组之间差异没有统计学意义。可能与该研究两组随访的样本量较小有关。某些研究显示，添加谷氨酰胺能够促进早产儿的体重、身长和头围的生长。谷氨酰胺促进大脑发育以及随后认知发育的假设仍需进一步验证。

(2) 益生菌

另一组可能对早产儿有益的潜在神经保护因子是益生菌。益生菌是定植在肠道能通过改善宿主肠道粘膜屏障的完整性, 调节菌群定植, 增强粘膜 IgA 的反应, 调节免疫反应, 增加抗炎细胞因子和减少促炎细胞因子等作用对机体产生健康益处的微生物群。母乳中已经发现有 700 多种微生物, 母亲通过肠-乳腺途径和乳汁途径, 将微生物传递给新生儿, 从而对新生儿肠道微生态和整体健康带来重要影响。新生儿在宫内、产程中以及产后母乳中都会接触细菌, 对促进肠道正常菌群定植有重要作用。自然分娩、纯母乳喂养的早产儿在生后 10~20 天肠道中定植的细菌 80%~90% 为双歧杆菌, 乳酸杆菌占 1%, 其他为肠球菌、链球菌、大肠杆菌、类杆菌等。捐献母乳或配方奶喂养者, 其新生儿肠道定植细菌 50%~60% 为肠球菌、链球菌、大肠杆菌、类杆菌等杂菌等, 而双歧杆菌、乳酸杆菌仅占 40%~50%。

益生菌可能对处于快速发育过程中的早产儿大脑带来益处。其机制可能为: 一方面, 通过增强肠道免疫功能而发挥调节全身免疫反应, 减轻炎症, 从而降低早产儿脑白质损伤。另一方面, 通过肠道和大脑之间的交互作用, 微生物组-脑肠轴等一系列复杂的神经内分泌反应发挥促进脑发育与脑保护作用。肠道菌群可能通过各种免疫信号如免疫细胞、促炎细胞因子、抗炎细胞因子, 趋化因子等, 内分泌和神经通路来调节早产儿脑发育和脑功能^[3]。大脑也可能通过神经递质对免疫功能产生影响, 并通过垂体-下丘脑-肾上腺轴调节激素水平、肠道蠕动和渗透性改变而影响肠道的消化系统。母乳营养成分作为能源底物和物质基础可能对这些信号通道发挥深远影响。虽然肠道微生态-脑肠轴目前已成为围产医学、消化营养、神经科学等多学科热点研究方向, 但对于人类庞大的肠道微生物组学与疾病、健康的确切关系, 益生菌对神经发育影响的确切机制, 益生菌对早产儿脑发育的潜在价值仍需进一步研究。

(3) 寡聚糖

母乳寡聚糖是母乳第 3 大组分 (5~8 g/L 成熟乳), 仅次于乳糖和脂肪, 且种类众多、含量丰富, 母乳寡聚糖有 5 种单糖成分 (D-葡萄糖, D-半乳糖, N-乙酰氨基葡萄糖, L-海藻糖, 唾液酸)。目前已经鉴定出了 150~200 种寡聚糖, 每个母亲的母乳寡聚糖含量成分都是独一无二的, 像“指纹”一样。其成份依不同的哺乳时期而变化, 其生物学功能来自于多样性的结构。寡聚糖不被人体消化酶消化, 作为益生菌双歧杆菌和乳酸杆菌特定的营养物质, 使其大量生长繁殖而成为优势菌。寡聚糖在肠道中被细菌分解, 产生短链脂肪酸 SCFA (乙酸、丙酸、丁酸), 二氧化碳、甲烷、氢气和水,

其中的 SCFA 又是肠道粘膜细胞首选的能量来源, 结肠粘膜细胞总能量的 70% 由 SCFA 提供。

寡聚糖是另一组可促进早产儿大脑发育的营养成分。其作用机制可能与其具有益生元性, 即能促进肠道双歧杆菌等有益菌的生长, 从而抑制潜在的致病菌数量, 益生菌作用能够通过影响肠道微生态建立免疫平衡以促进不成熟的免疫系统发育而发挥抗菌、免疫调节和抗炎作用。寡聚糖也可能与免疫细胞进行直接互动而调节免疫功能。寡聚糖作为致病菌的“诱饵”或者粘膜表层受体的“相似物”, 能诱使致病菌与之结合后除去致病菌, 防止致病菌与粘膜表层的受体相结合。寡聚糖缺乏, 致病菌通过与多糖结构的受体结合黏附于肠粘膜上皮细胞, 一旦结合, 致病菌会移植, 侵入组织而引起感染。因此, 寡聚糖对早产儿所发挥的脑保护作用亦是依赖于复杂的肠道微生物组群-脑肠轴而进行。临床队列研究显示: 配方奶喂养的早产儿 NEC 发生率是母乳喂养儿的 6~10 倍, 可能与其乳中特定寡聚糖 DSNTL; 二唾液酸乳-N-四糖水平较低有关。寡聚糖对早产儿脑发育的影响还有待于进一步进行临床评估^[4]。

(4) 其他具有神经保护作用的营养成分

母乳中其它可能发挥神经保护作用的营养成分还包括: 硒、L-精氨酸及具有强力抗氧化作用的维生素 A、C、E、 β 胡萝卜素及超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽过氧化物酶, 过氧化氢酶, 半胱氨酸等。硒为免疫刺激剂, 能通过促进活性 T 细胞增殖, 增强 B 细胞功能及自然杀伤细胞活性而减少全身感染; L-精氨酸增加 NO 生成 (L-精氨酸前体), 减少坏死性小肠结肠炎发生率, 增加脑血流; 母乳尤其是初乳富含维生素 A、C、E 和 β 胡萝卜素及超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽过氧化物酶, 过氧化氢酶, 半胱氨酸等, 均具有强力抗氧化作用。多数神经元损伤与氧化应激有关, 机体代谢过程中复杂的生化反应, 如蛋白质降解、自由基反应, 存在谷氨酸盐兴奋性中毒氧化应激, 这些氧化应激损伤可能会造成线粒体功能障碍, 脑细胞凋亡, 进而可能引起脑组织不可逆损伤。母乳中的各种强力抗氧化剂通过其对抗自由基反应, 减轻氧化应激损伤而对早产儿神经系统发挥重要的保护作用。

3. 母乳干细胞及其神经再生修复前景

在母亲和婴儿都健康的成熟母乳中, 白细胞仅占小部分 ($\leq 2\%$)。如果以全母乳细胞含量为 10^4 ~ 13×10^6 个/ml, 婴儿每天进食母乳 470~1350ml 计算, 母乳喂养婴儿每日摄取的其他非免疫细胞可达数十亿。随着单个细胞分析成像技术的进步, 母乳干细胞研究领域取得了突破性的进展。2012 年, Hassiotou 等首次报道母乳中存在多能性标志物的细胞亚群,

能表达胚胎干细胞相关基因，如 OCT4, SOX2, NANOG, SSEA4, and TRA-1-60/81。研究发现，母乳干细胞的表型、菌落形态以及分化能力均类似于胚胎干细胞，将之命名为人乳干细胞 (hBSCs)。婴儿每日摄取的占母乳中细胞总数 98%、高达数十亿个细胞即为 hBSCs。hBSCs 具有多能干细胞特性，即自我更新能力和分化为其他细胞的潜能，研究显示用神经原性培养基培养分泌期立体母乳细胞群，所得 hBSCs 衍生的细胞具有神经元形态和表达神经元的标志物 β -III 微管蛋白和巢蛋白、MAP2，少突胶质细胞标志物 OCT4 及星形胶质细胞标志物 GFAP，证实母乳干细胞能够定向分化为神经元细胞、少突胶质细胞及星形胶质细胞。可能与中枢神经系统和乳腺共同起源于外胚层，hBSCs 可向神经元分化的潜能有关。推测母乳中的干细胞可能通过乳汁进入后代体内，母乳干细胞在婴儿体内可能整合、分化为神经细胞以及其它细胞类型，潜在地分泌神经营养因子，并促进神经系统组织稳态、发育成熟、再生修复等进程^[5,6]。这对母亲和婴儿的健康以及神经再生医学的发展起到了不可估量的发展前景。hBSCs 可作为最具潜力的治疗神经退行性疾病及再生医学其他领域的候选细胞，不仅是因为它们具有高度可塑性和符合医学伦理，也是因为到目前为止还未发现它们具有致瘤性^[7]。这些假设值得进一步的研究。

二、母乳喂养对早产儿神经系统发育结局的影响

1. 母乳喂养能改善早产儿神经系统发育结局

多项临床队列研究显示：母乳喂养能够通过促进早产儿的视觉、语言、运动、记忆、高级认知及情感的健康发展改善神经系统发育结局。

Anderson^[8]等关于“母乳喂养与配方奶喂养婴儿认知发育差异的 meta 分析”结果显示，对父母因素、婴儿胎龄及出生体重等关键因素进行校正后，显示母乳喂养婴儿在认知发育方面得分比配方奶喂养婴儿高 3.16 分，视觉功能及运动技能更好，情绪及行为问题更少，且母乳喂养的有益影响可以持续到青少年时期。相比足月儿而言，早产儿能从母乳喂养中获得更大的益处。Lucas^[9]等在对母亲受教育程度和社会阶层的组间差异进行校正后，采用儿童韦氏智力量表评估比较母乳与配方奶喂养对早产儿智商 (IQ) 的影响，评估时间为 7.5 岁至 8 岁之间，母乳喂养组早产儿在 IQ 得分上存在 8.3 分优势 ($P < 0.0001$)。McCromy 等研究表明母乳喂养对粗大及精细运动发育、解决问题能力和社交能力产生积极影响。一项亚洲儿童母乳喂养对早期神经认知发育的影响研究结果显示，

母乳喂养与记忆力、语言能力之间存在正相关关系。虽然普遍认为纯母乳喂养通过影响神经发育从而改善认知发展，但其对社会-情感的潜在影响却知之甚少。Hayatbakhsh 等研究结果表明，母乳喂养与婴儿快乐积极情感的表达有关。

2. 影响早产儿神经系统发育结局的母乳喂养相关因素

(1) 亲母乳母乳喂养对早产儿神经系统发育的影响

不同母乳的选择及不同喂养的方式对于早产儿神经系统发育均具有不同的影响。研究显示，即使生后短期 OMM (own mother's milk, OMM) 喂养亦可能是神经系统发育的保护因素，而这一效果可能与 OMM 喂养的剂量、时间相关。一项研究对 >88% 的婴儿住院期间使用 OMM 喂养，而另一项研究中 77% 的婴儿直到出院均未进行母乳喂养，结果显示即使只是短时间使用 OMM 也可能对神经系统发育产生显著效果。以 OMM 为主的喂养可以促进神经系统发育，使其神经系统发育评分达到正常范围。对极低出生体重 (VLBWI) 早产儿的一项长达 7-8 年的随访研究显示，坚持母乳喂养至 8 个月甚至更长可使言语 IQ 评分平均提高 6 分。而另一项关于 VLBWI 的研究显示，4 个月的母乳喂养对于 6 岁时神经系统发育无明显影响。亦有研究报道新生儿期采用 OMM 喂养对其 11 岁时的阅读能力提高具有一定的作用，而对于计算能力无明显效果。在评估母乳喂养对神经系统发育的作用时，判断是否采用 OMM 或者 DM (donor milk, DM) 非常重要。新鲜的 OMM 含有许多具有神经营养作用的成分，这些营养因子可以直接或间接的促进神经系统的发育，而 DM 在储存过程中可能导致这些物质的失活。单独使用 DM 或者将 DM 作为补充喂养可能不利于生长发育及神经系统发育。OMM 喂养不仅是为婴儿提供能量及营养的简单行为，而是一系列复杂动态的涉及神经、内分泌等多个系统的生理、心理的愉悦体念过程。亲母乳头喂养孩子，通过嗅及母乳的气味、听闻母亲的声音、与母亲眼神的交流、跟随母亲身体的活动、被母亲手臂拥抱的温暖感觉等，孩子获得了听觉、视觉、触觉、味觉、嗅觉、温度觉及快乐情感交流等多种感觉的刺激锻炼，并与母亲互动，形成神经反射。这些通过亲母乳头喂养所获得的体念对于早产儿经验依赖突触的形成，双侧大脑半球的神经联结，神经纤维的髓鞘化等均具有重要影响。此外，OMM 喂养与刺激母亲催产素的分泌有关，虽然无法对婴儿脑脊液中催产素进行测定，但动物研究表明，催产素作为大脑中一种神经肽，与积极情感的表达有关。早产儿通过母乳喂养获得这种神经肽而感知到快乐。

(2) 母乳喂养与早产儿神经系统发育结局成时间剂量依赖关系

研究显示纯母乳喂养作为这段母乳为孩子唯一膳食来源的持续时间,在对促进早产儿神经系统健康发育和认知发展等方面发挥着重要的作用。母乳喂养持续时间越长,母乳喂养量越大,早产儿获得的益处越大。Krol^[10]等利用事件相关电位研究母乳喂养对8月大婴儿情感神经反应的影响。结果显示,纯母乳喂养持续时间长比纯母乳喂养时间短的婴儿显示出更加明显的快乐的情绪反应,延长纯母乳喂养的时间可以增强婴儿对积极情感信息的反应。这种积极情绪的敏感性增强对婴儿来说,在培养其积极的社会互动方面可能起到重要作用。Vohr^[11,12]等分别在早产儿纠正月龄18月及30月时研究母乳对其神经系统发育结局的影响。对父母年龄、婚姻状况、受教育程度、家庭收入、种族等混杂因素进行校正后结果显示:早产儿纠正胎龄18月(研究对象共1035例,母乳喂养组775例,非母乳喂养组260例)时,母乳喂养量最高组与无母乳喂养组MDI均值分别为87.3 vs 75.8, PDI均值为89.4 vs 81.3, 母乳摄入量增加10ml/kg/d可提高MDI(智力发育指数)0.53分, PDI(精神运动发育指数)0.63分,行为评分0.82分,再住院率减少6%。早产儿纠正胎龄30月时(研究对象共773例,母乳喂养组593例,非母乳喂养组180例),母乳喂养量最高组与无母乳喂养组MDI均值分别为89.7 vs 76.5, PDI均值为90.2 vs 78.4, 母乳摄入量增加10ml/kg/d可提高MDI 0.59分, PDI 0.56分,行为评分0.99分,再住院率减少5%。Quigley^[13]等人的研究共纳入了11879例婴幼儿,其中包括11,101例足月儿和778例早产儿,根据母乳喂养持续时间进行分组,评估5岁时语言能力、空间能力和图形推理能力,母乳喂养持续时间越长,三个方面得分均越高,并且这种关系在早产儿中更加显著。Belfort^[14]等人对180例早产儿生后28天的母乳喂养情况进行了统计,分析母乳喂养与7岁时神经系统发育结局的关系。研究发现母乳摄入量与智力、记忆、运动功能和学术成就相关。当母乳摄入量大于肠内营养的50%时,母乳喂养持续时间延长1天, IQ得分提高0.5分,母乳喂养量增加10ml/kg/d, IQ得分提高0.7分,但此研究只统计了生后28天内的母乳喂养情况,并未对出院后母乳喂养情况进行统计分析。英国的一项研究表明,母乳喂养超过三个月在语言测试、推理和认知技能中得分明显高于对照组。

3. 母乳喂养能增加早产儿大脑容积尤其是脑白质容积

早产儿神经系统最常见问题为弥漫性脑白质成熟障碍。脑白质发育与智力、阅读、信息处理速度和记忆等方面密切相关。研究表明,随着纯母乳喂养时间的延长,包括大脑总容量、皮质厚度、白质体积也随着增加,随着脑白质容积的

增加,大脑中神经信号传导速度及处理速度得以增加。母乳喂养持续时间与脑白质微观结构改变呈正相关关系,其中包括额叶及颞叶白质,内囊和皮质脊髓束的外围区域,上纵束以及上额枕束等,这些区域通常与高级认知有关,如执行、规划、社会情感及语言功能。Isaacs^[15]的一项随机对照研究,包括母乳喂养与早产儿认知得分的因果关系,及得分与大脑容积间的定量分析两个部分。他们计算婴儿时期母乳摄入量(%EBM),通过核磁共振扫描分别得到其大脑总容积、灰质及白质体积。研究发现母乳摄入量与IQ,以及青春期整个大脑体积呈剂量-依赖关系,母乳对白质的影响比灰质更显著,并且这种改变在男性儿童中更明显,但这项研究仅限于7岁时神经功能状态正常的儿童。Ou^[16]等人的研究中也证实了母乳喂养与白质发育的关系,其中包括胼胝体、上纵束、后扣带回、额叶白质及内囊后肢等区域。多项研究均发现,相比女性儿童而言,白质发育在男性儿童中更明显,不同性别大脑发育轨迹的差异或许可以解释这些现象。Belfort^[14]等人的研究中发现早产儿纠正胎龄足月时,母乳摄入量与深部灰质核团及海马的体积呈正相关关系,但遗憾的是他们只是针对局部大脑区域进行了MRI分析,并未对脑白质微观结构进行扫描分析。多项大型流行病学调查认为,早期充分的母乳喂养与儿童及青春期的智商和认知功能的提高有关。该研究中对年龄为3个月到4岁的共133位健康儿童应用MRI检查,以对比他们脑白质微结构(mcDESPOT测量髓鞘含水量)。研究对象分别接受了至少三个月的纯母乳喂养、配方奶喂养及混合喂养。结果显示,母乳喂养的儿童在晚熟额叶皮质及其相关区域有更发达的脑白质。在一些与认知及行为相关的区域,母乳喂养的持续时间与脑白质微结构成正相关。到青春期时大脑白质体积、皮质下灰质的体积及顶叶皮层的厚度都较高,这与高智商相关。虽然造成这样结构性改变的机制尚有待进一步深入研究,但上述研究为母乳喂养相关的极早期发育又是提供了新的依据,也支持母乳成分能促进神经生长及脑白质发育的假说。

母乳中营养成分及非营养性生物活性物质直接或间接参与了早产儿神经系统发育。母乳喂养通过促进大脑微观结构的发育和组织成熟,改善神经系统发育结局。虽然单纯营养支持不可能完全消除所有极端早产带来的不良预后,但母乳喂养在促进早产儿脑发育尤其是增加脑白质容积、促进神经纤维髓鞘化等方面,能够带来积极作用。此外,母乳喂养营养支持措施被视为神经保护策略的一个重要部分,能够发挥重要的免疫调节功能,改善免疫平衡,降低炎症反应,降低产后感染和NEC等并发症的发生率,继而减轻脑白质损伤

的严重程度并通过肠道微生态-脑肠轴的机制发挥早产儿神经系统保护作用。这些措施更为方便、安全、经济，不良反应发生率低，实施简便。因此，大力提倡亲母纯母乳喂养6个月(必要时补充母乳强化剂)，在添加辅食后坚持母乳喂养至两岁有助于早产儿神经系统发育，降低脑损伤不良结局的发生^[17]。

母乳成分丰富且复杂，与乳母的生活环境、饮食习惯、健康状况密切相关，个体差异很大，部分成分与神经系统发育之间的关系以及机制仍不明确。肠道微生态-脑肠轴的潜在机制以及母乳干细胞临床应用有待进一步研究。

参考文献：

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕主编. 实用新生儿学 (第5版). 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [2] Volpe J J. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants [J]. *J Pediatr*, 2008, 153 (2): 160-163.
- [3] Guesnet P, Alessandri J M. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) - Implications for dietary recommendations [J]. *Biochimie*, 2011, 93 (1): 7-12.
- [4] Bode L. Recent advances on structure metabolism, and function of human milk oligosaccharides [J]. *J Nutr*, 2006, 136 (8): 2127-2130.
- [5] Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, et al. Breast-milk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential [J]. *Stem Cells*, 2012, 30 (10): 2164-2174.
- [6] Hosseini S M, Talaei-Khozani T, Sani M, et al. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons [J]. *Neurol Res Int*, 2014, 2014: 807-896.
- [7] 罗开菊, 陈平洋. 人乳干细胞研究进展 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20 (07): 515-518.
- [8] Anderson J W, Johnstone B M, Remley D T. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70 (4): 525-535.
- [9] Lucas A M R C T. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm [J]. *Nutr Rev*, 1992, 50 (11): 334-335.
- [10] Krol K M, Rajhans P, Missana M, et al. Duration of exclusive breastfeeding is associated with differences in infants' brain responses to emotional body expressions [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 459.
- [11] Vohr B R, Poindexter B B, Dusick A M, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age [J]. *Pediatrics*, 2006, 118 (1): e115-e123.
- [12] Vohr B R, Poindexter B B, Dusick A M, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age [J]. *Pediatrics*, 2007, 120 (4): e953-e959.
- [13] Quigley M A, Hockley C, Carson C, et al. Breast-feeding is associated with improved child cognitive development: a population-based cohort study [J]. *J Pediatr*, 2012, 160 (1): 25-32.
- [14] Belfort M B, Anderson P J, Nowak V A, et al. Breast Milk Feeding, Brain Development, and Neurocognitive Outcomes: A 7-Year Longitudinal Study in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation [J]. *J Pediatr*, 2016.
- [15] Isaacs E B, Fischl B R, Quinn B T et al. Impact of breast milk on intelligence quotient brain size and white matter development [J]. *Pediatr Res* 2010, 67 (4): 357-362.
- [16] Ou X, Andres A, Cleves M A et al. Sex-specific association between infant diet and white matter integrity in 8-year old children [J]. *Pediatr Res* 2014, 76 (6): 535-543.
- [17] 童笑梅, 封志纯主编. 早产儿母乳喂养. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

孕期营养与骨密度研究进展

Research Progress of Nutrition and Bone Mineral Density During Pregnancy

李 雍¹ 秦 勇¹ 刘 伟¹ 周雅琳¹ 李睿珺¹ 于兰兰¹ 陈宇涵¹ 赵润龙¹ 许雅君^{1,2*}

Li yong¹ Qin yong¹ Liu wei¹ Zhou ya-lin¹ Li rui-jun¹ Yu lan-lan¹ Chen yu-han¹ Zhao run-long¹
Xu ya-jun^{1,2*}

1 北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191;

2 食品安全毒理学研究与评价北京市重点实验室, 北京 100191

1 Department of nutrition and food hygiene, School of public health, Peking University, 100191, Beijing, China;

2 Beijing Key Laboratory of food safety toxicology research and evaluation, 100191, Beijing, China

摘要: 女性达到峰值骨量的年龄为 30~35 岁左右, 同时也是妇女生育的高峰期。在该阶段钙剂的补充不足, 不仅会给孕妇近期营养状况带来影响, 而且会造成绝经后骨量减少加剧, 极易导致骨质疏松。骨质疏松症是一种全身性代谢骨病目前已成为 21 世纪第 5 大疾病, 女性骨质疏松的发生率是男性的 6~8 倍且多见于绝经后妇女。骨骼的重建和吸收除了与生活方式及不可控遗传因素有关外, 膳食是维持骨健康的重要可调节因素。适当的钙、维生素 D 和蛋白质的营养摄入对维持骨健康具有重要意义, 目前的研究大都只关注单一营养素的影响, 营养素之间相互作用的复杂关系则无法充分分析, 故利用膳食模式阐述两者之间存在的关联更具有科学性, 本文将从孕期营养素和膳食模式对骨密度的影响角度切入展开分析和讨论, 以期为我国妇女孕期选择促进骨密度的膳食模式提供参考建议。

关键词: 孕期; 膳食模式; 骨密度

Abstract: The age of female peak bone mass is around 30~35 years old which is also the peak period of female fertility. In this stage the lack of calcium supplement will not only affect the nutritional status of pregnant women in the near future but also lead to the increase of postmenopausal bone loss which might be the contributor to osteoporosis. Osteoporosis is a systemic metabolic osteopathy and has become the fifth killer and death cause in the 21st century. The incidence

of osteoporosis in women is 6~8 times higher than that in men and more common in postmenopausal women. In addition to lifestyle and uncontrollable genetic factors diet is an important adjustable factor to maintain the bone health. Proper intake of calcium vitamin D and protein is of great importance to maintain bone mass. At present the majority of researches only focus on the influence of single nutrients but not the underlying relationship between nutrients. Therefore it is more scientific to elaborate the association between nutrients by analyzing dietary pattern. This paper will mainly focus on the influence of prenatal nutrients and dietary pattern on bone mineral density to provide some suggestions for their diet so as to maintain bone mineral density during pregnancy.

Keywords: gestational; period dietary pattern; bone mineral density

骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 作为 21 世纪第 5 大健康杀手, 其特点是低骨量, 骨组织微结构破坏与脆性增加进而导致的骨质疏松性骨折风险升高^[1]。女性的发病率是男性的 6~8 倍。在全世界范围内, 骨质疏松性骨折影响了大约 33% 的女性^[2], 并一直被认为是一个全球性的重要公共卫生问题^[3]。研究表明妇女达到骨量峰值 (Peak Bone Mass PBM) 也就是其一生中达到的最高骨量的年龄在 30~35 岁左右, 随着中国社会的发展以及二孩政策的放开, 30~35 岁已

作者简介: 李雍 (1995-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 妇幼营养, 生命早期营养, 邮箱: cherishli@bjmu.edu.cn

* 通讯作者: 许雅君

成为我国妇女生育的高峰期。研究发现 35 岁至绝经期这一段时间骨量开始缓慢减少，女性绝经后骨量大约每 10 年减少 15%，一生可丢失 30%~40%。因此，建立尽量高的 PBM 对于预防或推迟绝经后骨质疏松的发生具有十分重要的意义，任何原因造成的 PBM 峰值过低，都会造成绝经后骨量减少程度加剧，极易导致骨质疏松。

1、骨密度与骨量峰值

骨密度 (bone mineral density, BMD) 是指单位体积骨内的矿物质含量^[4]。骨密度的测量在骨质疏松的诊断中起着十分重要的作用，据世界卫生组织给出的定义：骨密度低于同性别、年龄健康成人的骨峰值不足一个标准差 ($t\text{-score} \geq 1.0SD$) 属正常骨量；降低 1 至 2.5 个标准差 ($-1.0SD > t\text{-score} > -2.5SD$) 为骨量减少；降低 2.5 个 SD 及以上 ($t\text{-score} \leq -2.5SD$) 为骨质疏松；降低 2.5 个 SD 及以上并发生一处或多处骨折为严重骨质疏松。

峰值骨量 (peak bone mass, PBM) 作为骨质疏松的预测指标，是人在生命成熟时期获得的最高骨量，成熟期过后则逐渐丢失。成年后的骨质疏松是由 PBM 和年龄增长相关的骨丢失两方面决定的^[6]。对于正常体重的个体，在其长骨骨髓融合后几年内，总骨量达到峰值。PBM 越高，生命晚期骨量也相对较高，对骨折的保护作用也就更强^[7]。

2、孕期骨密度变化

妊娠是女性的特殊生理行为，与非孕期妇女相比，孕期妇女钙代谢发生适应性变化，以保障胎儿获得充足的钙。人体的钙稳态是一个复杂的生理过程，孕期的主要调整是增加了甲状旁腺激素分泌，胎盘积极地运输钙离子，使胎儿相对于其母体高血钙，大量的钙通过胎盘转运至胎儿，以满足其骨骼的生长发育，在这个阶段母体内 2-3% 的钙通过胎盘转移到胎儿体内。钙的大量流失破坏了母体本身的钙平衡。为了维持母体的钙稳态，骨钙的动员加速，特别是当膳食中的钙吸收无法满足需求时，母体持续性的骨量流失就可能引起骨密度下降。与非孕期骨密度相比，孕期妇女骨密度大约降低 3%^[8]。

妊娠会显著影响骨骼代谢。研究发现，孕期骨转换率增加，骨吸收大于骨重建。妊娠早期和中期的骨骼重建并不连续，孕晚期骨吸收达到峰值，妇女超声骨密度值在整个孕期呈进行性降低趋势，血清钙降低，在该阶段特别是以松质骨为主的部位如腰椎、股骨大转子的骨密度显著下降^[9]。许多

研究也表明，产次是绝经期妇女骨质疏松的危险因素之一，如对挪威绝经前妇女的研究中发现骨密度降低与怀孕次数有关^[10]；其他研究也表明产次多是骨质疏松的危险因素，并且指出生育 6 个孩子甚至更多的绝经后妇女，其腰椎和髌骨的骨密度与对照组相比明显降低^[11]。

3、孕期骨密度的膳食影响因素

3.1 营养素

骨组织的沉积、维持和修复是细胞过程的结果，负责这些功能的骨细胞与任何其他组织的细胞一样依赖于总营养。骨基质的产生需要胶原蛋白和一系列其他蛋白质的合成和翻译后修饰^[12]。

(1) 产能营养素

目前的研究针对蛋白质和脂肪对于骨密度的影响结论尚不一致。研究表明，高蛋白质饮食会伴随着膳食酸负荷的加重，增加骨吸收和钙排泄，导致尿钙排泄量增加，肾脏无法处理过度饮食导致的酸化，因此需要额外的碳酸盐从骨架中释放出来以提供这种缓冲作用^[13]。同时，对于绝经后女性的研究中并未发现蛋白质与骨密度之间存在统计学意义的关联。在分析了不同来源蛋白质摄入量与骨折风险发生的关联后，研究者认为该种差异可能是由于蛋白质的来源不同所造成的：动物蛋白、总膳食蛋白摄入量越高，髌骨骨折发生风险越低，而植物蛋白摄入增加可能会增加髌骨骨折的潜在风险^[14]。尽管围绕高蛋白饮食和骨骼健康的关系存在一定争议，但较高的蛋白质摄入量更偏向有益于健康人群的骨矿化和维持，因为它增加了促生长因子的浓度和肠道钙的吸收，但仍需进一步的研究以阐明长期高蛋白摄入对骨骼健康的作用^[15]。

研究表明高脂膳食对骨骼代谢的影响非常复杂，并且取决于多种因素，如饮食成分、进食时间、年龄、矿物质代谢以及不同骨骼区域，高脂膳食引起的体重和脂肪增加一方面会通过体重和脂肪量的增加产生机械负荷，从而促进骨形成；另一方面脂肪细胞可能会对成骨细胞产生脂毒性作用。此外，高脂膳食同样会导致骨髓脂肪膨胀和骨髓微环境改变，并产生促炎性环境，这可能会对骨代谢产生不利影响。目前需要进一步研究以阐明脂肪影响骨骼作用的机理^[16]。

糖的摄入是影响骨骼发育的饮食因素之一，研究表明果糖和葡萄糖的摄入与骨矿物质稳态的破坏之间存在一定的相关性^[17]。而膳食纤维的摄入对骨健康的维持则有一定的促进作用，治疗性补充短链脂肪酸的饮食可提供平衡破骨细胞活性和抑制骨吸收的有力手段，甚至在发生炎症性骨丢失的情

况下, 可以通过抗炎症免疫调节与直接抑制破骨细胞活性防止病理性骨质流失, 富含膳食纤维的饮食作为短链脂肪酸的主要可发酵来源可以在一定程度上维持骨健康^[18]。

(2) 矿物质

矿物质一方面直接参与构成机体骨骼, 如钙、磷、镁、钾, 另一方面常量元素之间也会有相互影响, 如高磷膳食影响钙代谢、膳食镁摄入量不足影响血钙、血钾等, 因此膳食矿物质摄入量不足也会影响骨健康。

众所周知, 钙在骨形成、骨重塑、改善骨密度并降低骨折风险方面发挥着重要作用, 钙摄入量不足可导致钙吸收减少、继发性甲状旁腺功能亢进, 后者可导致骨吸收增加。随着年龄的增长肠内钙的功效下降, 因此适当的钙摄入量对维持骨骼健康至关重要^[12]。此外, 近年研究提出蛋白质与钙的交互作用也可以增加机体钙保留, 同样得到改善骨骼代谢的作用^[19]。美国医学研究所发表的关于钙饮食参考摄入量的建议中表示 50 岁以上女性的钙饮食推荐摄入量为每天 1200mg^[20]。由于目前钙补充剂的安全性仍具有很大争议, 故钙补充剂应主要用于那些不能达到足够的膳食钙摄入量的患者。

此外, 大量研究表明, 膳食中其他矿物质如磷、钾、镁等在改善骨健康, 预防骨质疏松方面同样发挥重要的作用, 且各种矿物质之间存在着密切联系, 在研究时应充分考虑其相互作用。羟基磷灰石由钙和磷构成, 是骨组织主要的矿物质之一, 因此增加膳食中钙磷的摄入量有利于维持机体骨健康。钙与磷的关系密切, 在血浆中二者比例相对稳定且彼此的吸收和利用相互影响。研究表明增加膳食钙磷摄入比值, 对骨健康具有积极作用^[21]。此外, 镁和钾的摄入也同样关系密切, 一项以英国 40~70 岁成人为研究对象的队列研究发现, 女性同时摄入镁和钾时, 跟骨骨密度与镁钾联合摄入量之间存在剂量效应关系, 跟骨骨密度随着镁钾联合摄入量的增高而提升, 而单独增加镁或钾的摄入量, 并不会引起跟骨骨密度的增加^[22]。

(3) 维生素

尽管机体对维生素的需要量很小, 但维生素对于机体基本功能与骨健康的维持发挥了重要作用。维生素 D 可以促进小肠钙的吸收, 在调节钙稳态方面发挥重要作用, 对绝经后妇女随机对照研究的荟萃分析表明, 补充维生素 D 可降低骨折风险, 并适度增加骨密度。研究发现当孕期血清 125(OH)₂D 浓度增加 2~3 倍, 可以使小肠钙吸收速率加倍, 进而满足胎儿和孕妇的钙需求; 在以孕中期孕妇为暴露组, 以相似年龄的未孕育龄妇女为对照组, 控制相同膳食摄入的队

列研究中, 分别给与产前复合维生素补充剂 (含有维生素 D、钙), 在控制混杂因素以及与骨骼代谢相关的其他营养素后发现增加孕期血清维生素 D 相关生化指标浓度可减少骨钙吸收, 有利于孕妇骨健康^[23]。

此外, 对于其他维生素的摄入及血清维生素水平的研究表明, B 族维生素, 维生素 A、维生素 C、维生素 E 和维生素 K 均与骨健康相关^[24]。其中, 对于维生素 A 的研究显示不一致的结果, 摄取视黄醇的过量和不足都可能导致骨骼健康, 维生素 B 族缺乏随之而来的同型半胱氨酸水平升高, 与骨质流失、骨强度降低和骨折风险增加有关。此外, 维生素 C、维生素 E 和维生素 K 的缺乏也与骨骼健康受损有关, 该效应可能与生活习惯、激素使用或治疗、钙和维生素 D 摄入量以及其他复杂未知因素相关。

(4) 植物化学物

对于中老年女性的植物化学物与骨密度相关性研究中发现现在控制可能混杂因素后, 膳食中总黄酮类化合物以及黄酮醇类、黄烷-3-醇、黄酮类化合物、原花青素摄入量越高, 全身、腰椎、股骨颈骨密度值也越高, 该趋势具有统计学意义^[25]。大豆异黄酮等植物雌激素改善骨健康可能与其雌激素样作用、抗氧化、抑制骨吸收, 促进骨形成等机制有关。

3.2 膳食模式

研究饮食因素与骨骼健康之间潜在关系一贯遵循的方法大多是基于特定营养素, 如钙和维生素 D。然而日常生活中摄入的并不是孤立的营养素, 而是含有多种营养成分和生物活性成分复杂组合的食物。传统的分析只考虑少数几种分离的营养素对骨骼健康的影响, 而忽略了许多有关食物中这些化合物之间的复杂或累积相关性和相互作用的信息。因此目前对膳食模式的研究越来越多, 该类研究可以在总体上为饮食习惯制定合理化的建议, 并适当规避研究单一营养素的缺陷。近年来已有大量研究利用膳食模式分析法对膳食与骨密度间的关系进行了分析, 但目前针对孕期膳食模式对骨密度影响的研究仍然较少。通过该方式描述和量化饮食妊娠阶段的饮食, 可以宏观研究饮食情况, 是解释总体饮食与骨骼健康之间关系的首选方法。目前的膳食模式分析通常利用统计方法通过分析饮食信息来表征膳食模式。定义饮食模式的方法多采用因子分析, 聚类分析和饮食指数法。因子分析和聚类分析均为“后验法”, 因为进食方式是通过收集得到的饮食数据的统计模型所得的; 相反饮食指数法则是“先验法”, 因为该指数是基于对“健康饮食”的已有知识而创建的^[26]。

尽管专门针对孕期、哺乳期人群膳食模式对骨密度影响的研究较少, 但是近年来已有研究利用膳食模式因子分析法

分析膳食与骨密度间的关系^[27]。如 Okubo 利用因子分析法来评价绝经前日本妇女的膳食模式，得到了四种膳食模式：第一类：以深色蔬菜、水果、菌类、鱼贝类、为主的健康膳食模式；第二类以米饭、味噌汤、豆制品为主的日本传统膳食模式；第三类以油脂、肉类、肉制品、调味品为主的西方膳食模式；第四类以咖啡、软饮料、乳制品、甜食、肉类为主的饮料肉类膳食模式；在进一步探究膳食模式与骨密度关系的研究中，研究者发现在控制了可能的混杂因素后，增加膳食中蔬菜水果的摄入量减少肉类及加工肉制品的摄入量有助于改善绝经前日本妇女的骨密度^[27]；Langsetmo 等利用主成分分析法分析发现两类膳食，第一类：营养密集型膳食与水果、蔬菜和全谷物的摄入量密切相关。第二类：能量密集型则与软饮料，薯片和炸薯条，加工肉类和甜点摄入量密切相关。对于绝经后妇女而言，能量密集型膳食再调整体重指数后骨密度有一定程度的降低^[28]；Wood 等利用主成分分析探索膳食模式与绝经后妇女骨密度的关系，发现以蔬菜、水果、瘦肉蛋白、富含脂肪鱼类为主的膳食模式，以及以红肉、白肉、肉制品、马铃薯、脂肪或油脂为主的膳食模式均与骨密度显著相关，且呈现相反的关联方向^[29]。

此外，各类典型的膳食模式与骨密度之间也有一定的相关性。地中海、波罗地海及日本膳食模式等膳食特征均较符合健康膳食模式。健康型膳食模式主要以水果和蔬菜、全谷物、禽肉和水产品、坚果和豆类及乳制品的摄入为主，有利于骨健康。地中海饮食的主要特点是大量摄入蔬菜、豆类、水果和谷类、适量至大量进食鱼类、低饱和脂肪和高不饱和脂肪的摄入，特别是橄榄油、低至中等摄入乳制品及低摄入量的加工肉类和主要以酒的形式摄入的适量乙醇^[30]；波罗的海饮食被认为是北欧国家的健康饮食模式。其主要特征主要是适量摄入北欧浆果、水果、全谷类、蔬菜、鱼类，零脂或低脂肪乳制品的较高摄入，以及低摄入量的加工肉类和酒精^[31]；而日本膳食模式是一种包含多种因素的膳食模式，其中包括主食、配菜和汤。是以日本传统饮食为基础，由农业部提倡的“一汤三配菜”的基本模式，该模式以米饭、汤和配菜组成，并得到了营养与饮食流行病学研究的广泛支持^[32]。在调查绝经后日本女性受试者抗氧化维生素和类胡萝卜素摄入的膳食模式与桡骨骨密度相关性的研究中发现，富含抗氧化维生素和类胡萝卜素的水果和蔬菜特别是维生素 C，可能对绝经后妇女的骨骼健康有益^[33]。这类健康型膳食模式对骨骼的益处可能与这类模式下各种食物有益骨骼的特性有关。其中钾和镁、维生素 C 和类胡萝卜素等营养素是水果和蔬菜富含的骨健康所必需的营养素^[34]。钾和镁可能有助于

体内酸碱平衡并防止骨质流失。维生素 C 可能通过其抗氧化特性抑制破骨细胞活性，并充当成骨细胞分化和胶原形成的辅助因子维持骨健康^[35]。类胡萝卜素和其他抗氧化剂也通过减少氧化应激影响骨骼健康；而鱼类和水产品富含多不饱和脂肪酸，尤其是 n-3 不饱和脂肪酸，有一定的抗炎作用^[36]；奶及奶制品是饮食中钙和镁的主要来源，两者在骨健康中都有结构性作用，同时也是维生素 D、蛋白质、锌和核黄素的重要来源之一^[37]。

而对骨密度不利的非健康型膳食模式，其中主要是西方膳食模式。该膳食模式主要摄入软饮料，油炸食品，肉类和加工产品，糖果和甜点以及精制谷物。当前骨质疏松已成为西方国家发病率、死亡率和医疗保健资源利用的重要且增长迅速的风险因素。这与其中大量摄入脂肪，蛋白质，精制碳水化合物，钠和磷等对骨健康有害的食物相关^[38]。高脂肪摄入会直接干扰肠道钙的吸收，高精制碳水化合物的摄入会导致脂肪积累和肥胖增加，减少成骨细胞的分化和骨形成^[39]；钠与钙尿症有关，导致骨骼重塑和骨质流失增加，从食品添加剂中过量摄入无机磷，会导致钙磷比率的破坏继而影响钙平衡的调节，对骨健康有害^[40]；此外，西方饮食中普遍使用的加工食品含有丰富的防腐剂和添加剂，促炎性食物含量丰富，但抗氧化食物含量偏少，该类膳食可以通过肠道微生物组影响肠道内细菌的成分，进而影响各类营养素的消化，不利于骨健康^[41]。

4、孕期骨密度的其他影响因素

骨密度易受多种因素影响，是复杂的骨骼健康指标。目前已有的研究中发现社会经济地位、体重、激素、身体活动及体成分等均与孕期骨密度之间有一定联系。确定骨密度与社会经济地位之间存在的明确相关性十分困难，但总体而言对于女性的研究结果更为一致^[42]。对韩国等地妇女的教育及收入水平的研究中发现，骨密度较低与收入及教育水平偏低有关^[43]；体重对于骨密度有一定积极影响^[44]，低孕前 BMI 和孕期增重不足是骨密度偏低的重要危险因素^[45]，并有研究表明即使在孕期中，BMI 偏低也会影响骨密度^[46]。由于孕前 BMI 较低的女性在怀孕期间骨密度较低，因此她们应更加关注在怀孕期间达到最佳孕期增重；雌激素在维持骨骼稳态中起着关键作用，除了直接作用于骨细胞外，研究还发现了雌激素对适应性免疫反应的其他调节作用，这也在降低骨质疏松风险中起着一定作用^[47]；目前很多研究发现初潮时间较早与骨密度偏高之间的相关性^[44]。这可以归因于生育期更长，继而因此暴露于雌激素的时间更长，对骨密度维持有促进作用

用^[48]；身体活动有助于保持骨量、肌肉量和身体平衡^[49]。多项 meta 分析表明，骨折的风险会随着运动的增加而有所降低。在孕期适当的身体活动对预防骨质疏松非常重要，因为适当的身体活动可以促进峰值骨量的升高。此外研究发现过度锻炼可能会降低雌激素水平，从而导致育龄期妇女的骨密度降低。因为在停止运动的同时也终止了运动对于增加骨量的益处，故尽可能长时间地坚持有规律的锻炼对该阶段妇女是较为合理的选择^[50]；身体成分是研究骨密度、骨矿物质含量及骨质疏松状态的重要指标^[51]。研究表明骨质流失受到身体成分在内的多种因素影响，随着生长发育，身体成分的性别特异性会逐渐有所展现^[52]。瘦体重和脂肪量都是骨密度的重要预测指标，但这两个组成部分对骨密度变化的相对贡献一直存在很大争议，其中对于绝经前妇女瘦体重更重要，而对于绝经后女性，脂肪量则更为重要^[53]。以上结果的不一致性可能与骨量表现为面积骨密度或表观骨密度，以及瘦体重和脂肪量之间存在的共线性有关。

5、总结与展望

当前，30–35 岁是中国女性孕期相对集中的年龄段，尤其在一些大中城市。此年龄段恰逢女性达到骨量峰值的时期，该阶段的骨量积累及对骨量降低的延缓可以在一定程度上提高绝经后妇女的骨量并有效预防骨质疏松的发生，对提高其老年时期的生活质量有着深远影响。在该阶段不健康不合理的饮食往往是造成很多慢性疾病，包括绝经后骨质疏松及相关骨折的重要推手。对于预防或延缓骨质疏松，养成孕期的良好饮食习惯必不可少，目前的研究大多针对某一类或几类单一营养素对骨健康的影响，而忽略整个膳食模式中国营养素之间的相互作用对骨密度的影响。

目前对于该阶段膳食模式的研究亟待完善，不同类型的膳食模式基于其各自的饮食特点对于骨密度的影响有一定的差异，未来的研究应更多着眼于孕期整体膳食模式对骨密度的影响，在临床实践中有针对性的膳食指导对于孕期妇女势在必行。应尽早将有益于孕期骨健康的膳食模式纳入骨质疏松的早期预防计划中，为孕妇提供合理的平衡饮食指导，以降低中国女性骨质疏松及相关骨折的发生风险，促进骨健康。

参考文献：

[1] ILESANMI-OYELERE B L COAD J ROY N et al. Lean Body Mass in the Prediction of Bone Mineral Density in

Postmenopausal Women [J]. *BioResearch Open Access* 2018, 7 (1): 150–158.

[2] JOHNELL O KANIS J A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures [J]. *Osteoporos* 2006 (17): 1726–1733.

[3] SAMBROOK P COOPER C. Osteoporosis [J]. *Lancet* 2006, 367: 2010–2018.

[4] 施美莉. 澳门女性超声骨密度和身体成份及其运动锻炼效果的研究 [D]. 北京体育大学, 2004.

[5] 程晓光. 骨密度测量和骨质疏松诊断 [J]. *国外医学. 内分泌学分册*, 2005 (05): 308–310.

[6] 安珍, 程静, 王文志等. 峰值骨量与骨质疏松症 [J]. *现代康复*, 2001 (04): 14–17.

[7] HEANEY R P ABRAMS S DAWSON-HUGHES B et al. Peak Bone Mass [J]. *Osteoporos* 2000, 11: 985–1009.

[8] SALARI P ABDOLLAHI M. The influence of pregnancy and lactation on maternal bone health: a systematic review [J]. *J Family Reprod Health* 2014, 8 (4): 135–148.

[9] ULRICH U MILLER P B EYRE D R et al. Bone remodeling and bone mineral density during pregnancy. [J]. *Arch Gynecol Obstet* 2003, 268 (4): 309–316.

[10] KOLLE E TORSTVEIT M K SUNDGOT-BORGEN J. Bone mineral density in Norwegian premenopausal women [J]. *Osteoporos Int* 2005, 16 (8): 914–920.

[11] F A S E A H K et al. Influence of parity on bone mineral density and peripheral fracture risk in Moroccan postmenopausal women [J]. *Maturitas* 2007, 57 (4): 392–398.

[12] LUPSA B C INSOGNA K. Bone Health and Osteoporosis [J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2015, 44 (3): 517–530.

[13] KERSTETTER J E O' BRIEN K O INSOGNA K L. Dietary protein calcium metabolism and skeletal homeostasis revisited [J]. *Am J Clin Nutr* 2003, 78 (3 Suppl): 584S–592S.

[14] MUNGER R G CERHAN J R CHIU B C. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women [J]. *Am J Clin Nutr* 1999, 69 (1): 147–152.

[15] CUENCA-SANCHEZ M NAVAS-CARRILLO D ORENES-PINERO E. Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health [J]. *Adv Nutr* 2015, 6 (3): 260–266.

- [16] TIAN L YU X. Fat Sugar and Bone Health: A Complex Relationship [J]. *Nutrients* 2017, 9 (5): 506–523.
- [17] BASS E F BAILE C A LEWIS R D et al. Bone quality and strength are greater in growing male rats fed fructose compared with glucose [J]. *Nutr Res* 2013, 33 (12): 1063–1071.
- [18] LUCAS S OMATA Y HOFMANN J et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss [J]. *Nat Commun* 2018, 9 (1): 55–65.
- [19] SAHNI S LA Cupples MCLEAN R R et al. Protective Effect of High Protein and Calcium Intake on the Risk of Hip Fracture in the Framingham Offspring Cohort [J]. *J Bone Miner Res* 2010, 25 (12): 2716–2770.
- [20] ROSS A C MANSON J ABRAMS S A et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 1 (96): 53–58.
- [21] S I H I K U et al. The relationship between habitual dietary phosphorus and calcium intake and bone mineral density in young Japanese women; a cross-sectional study. [J]. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011, 20: 411–417.
- [22] HAYHOE R P LENTJES M A LUBEN R N et al. Dietary magnesium and potassium intakes and circulating magnesium are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the EPIC-Norfolk cohort study [J]. *Am J Clin Nutr* 2015, 102 (2): 376–384.
- [23] PARK H BRANNON P M WEST A A et al. Maternal vitamin D biomarkers are associated with maternal and fetal bone turnover among pregnant women consuming controlled amounts of vitamin D calcium and phosphorus [J]. *Bone* 2017, 95: 183–191.
- [24] AHMADIEH H ARABI A. Vitamins and bone health; beyond calcium and vitamin D [J]. *Nutrition Reviews* 2011, 69 (10): 584–598.
- [25] ZHANG Z Q HE L P LIU Y H et al. Association between dietary intake of flavonoid and bone mineral density in middle aged and elderly Chinese women and men [J]. *Osteoporos Int* 2014, 25 (10): 2417–2425.
- [26] HU F B. Dietary pattern analysis; a new direction in nutritional epidemiology [J]. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13 (1): 3–9.
- [27] OKUBO H SASAKI S HORIGUCHI H et al. Dietary patterns associated with bone mineral density in premenopausal Japanese farmwomen [J]. 2006, 3 (85): 1185–1192.
- [28] LANGSETMO L POLIQUIN S HANLEY D A et al. Dietary patterns in Canadian men and women ages 25 and older; relationship to demographics body mass index and bone mineral density [J]. *BMC Musculoskelet Disord* 2010, 20 (11): 1–11.
- [29] WOOD A D A H. Dietary Pattern Analysis in Nutritional Science Research; A Review of Current Evidence Relating Dietary Patterns to Indices of Bone Health and Fracture Risk [J]. *Nutrition & Bone Health* 2014: 117–132.
- [30] PÉREZ-REY J RONCERO-MARTÍN R RICO-MARTÍN S et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Bone Mineral Density in Spanish Premenopausal Women [J]. *Nutrients* 2019, 11 (3): 555–565.
- [31] KANERVA N KAARTINEN N E SCHWAB U et al. The Baltic Sea Diet Score; a tool for assessing healthy eating in Nordic countries [J]. *Public Health Nutrition* 2014, 17 (08): 1697–1705.
- [32] SUZUKI N GOTO Y OTA H et al. Characteristics of the Japanese Diet Described in Epidemiologic Publications; A Qualitative Systematic Review [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2018, 64 (2): 129–137.
- [33] SUGIURA M NAKAMURA M OGAWA K et al. Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density; findings from post-menopausal Japanese female subjects [J]. *Osteoporos Int* 2011, 22 (1): 143–152.
- [34] NEW S A. Intake of fruit and vegetables; implications for bone health [J]. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003, 62 (4): 889–899.
- [35] FINCK H HART A R JENNINGS A et al. Is there a role for vitamin C in preventing osteoporosis and fractures? A review of the potential underlying mechanisms and current epidemiological evidence [J]. *Nutrition Research Reviews* 2014, 27 (2): 268–283.
- [36] MANGANO K M SAHNI S KERSTETTER J E et al. Polyunsaturated fatty acids and their relation with bone and muscle health in adults [J]. *Curr Osteoporos Rep* 2013,

11 (3): 203–212.

[37] PETERS B S E MARTINI L A. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010, 2 (54): 179–185.

[38] CALVO M S MOSHFEGH A J TUCKER K L. Assessing the Health Impact of Phosphorus in the Food Supply: Issues and Considerations [J]. *Advances in Nutrition* 2014, 5 (1): 104–113.

[39] CAO J J. Effects of obesity on bone metabolism [J]. *J Orthop Surg Res* 2011, 30 (6): 1–7.

[40] HEANEY P. R. Role of Dietary Sodium in Osteoporosis [J]. *J Am Coll Nutr* 2006, 3 Suppl (25): 271–276.

[41] BRIGHAM E P KOLAHDOOZ F HANSEL N et al. Association between Western diet pattern and adult asthma: a focused review [J]. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2015, 114 (4): 273–280.

[42] DU Y ZHAO L J XU Q et al. Socioeconomic status and bone mineral density in adults by race/ethnicity and gender: the Louisiana osteoporosis study [J]. *Osteoporosis International* 2017, 28 (5): 1699–1709.

[43] BRENNAN S L WINZENBERG T M PASCO J A et al. Social disadvantage bone mineral density and vertebral wedge deformities in the Tasmanian Older Adult Cohort [J]. *Osteoporosis International* 2013, 24 (6): 1909–1916.

[44] CHANG H K CHANG D G MYONG J P et al. Bone mineral density among Korean females aged 20–50 years: influence of age at menarche (The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011) [J]. *Osteoporosis International* 2017, 28 (7): 2129–2136.

[45] COIN A SERGI G BENINCÀ P et al. Bone Mineral Density and Body Composition in Underweight and Normal

Elderly Subjects [J]. *Osteoporos Int* 2000, 11 (12): 1043–1050.

[46] JANG D G KWON J Y CHOI S K et al. Prevalence of Low Bone Mineral Density and Associated Risk Factors in Korean Puerperal Women [J]. *J Korean Med Sci*. 2016, 31 (11): 1790–1796.

[47] PACIFICI R. Estrogen deficiency T cells and bone loss [J]. *Cellular Immunology* 2008, 252 (1–2): 68–80.

[48] MÉNDEZ-GALLEGOS E CAIRE-JUVERA G ASTIAZARÁN-GARCÍA H et al. Comparison of Measurements of Bone Mineral Density in Young and Middle-Aged Adult Women in Relation to Dietary Anthropometric and Reproductive Variables [J]. *Nutrients* 2018, 10 (11): 1669–1679.

[49] ISHIMI Y. Osteoporosis and Lifestyle [J]. *J Nutri Sci Vitaminol* 2015 (61): 139–141.

[50] RAUH M J NICHOLS J F BARRACK M T. Relationships among injury and disordered eating menstrual dysfunction and low bone mineral density in high school athletes: a prospective study [J]. *Journal of Athletic Training* 2010, 3 (45): 243–252.

[51] MAZZOCOLI G. Body composition: Where and when [J]. *European Journal of Radiology* 2016, 85 (8): 1456–1460.

[52] ZEMEL B. Bone mineral accretion and its relationship to growth sexual maturation and body composition during childhood and adolescence [J]. *World Rev Nutr Diet* 2013, 106: 39–45.

[53] HO-PHAM L T NGUYEN N D LAI T Q et al. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women [J]. *BMC Musculoskelet Disord* 2010 (11): 59–68.

孕期妇女碘营养现状及膳食建议

Status of Iodine Nutrition in Pregnant Women and Dietary Suggestions

桑仲娜

天津医科大学公卫学院营养与食品卫生学系

碘是人体必需的微量元素，健康成人体的碘总量为 20~50mg，平均为 30mg。碘是合成甲状腺激素必不可少的重要原料，其生理功能是通过合成甲状腺激素（thyroid hormone, TH）来实现的。甲状腺激素是人体重要的激素，甲状腺激素对人体细胞代谢，器官发育尤其是对胎儿、婴幼儿大脑生长发育（胚胎期到出生后两岁之间）至关重要^[1,2]，如果这个时期缺碘，对婴幼儿脑发育有不可逆转的抑制作用，可造成智力低下，精神运动功能障碍等无法弥补的后果。

1、妊娠期妇女的碘代谢特点

食物中的碘进入正常成人体内后，无机碘在胃和小肠中几乎全部吸收进入血液中；有机碘在消化道被消化、脱碘后，以无机碘形式被吸收^[3]。进入血液中的碘在钠碘转运体（Sodium Iodine Symporter, NIS）^[4]的作用下进入甲状腺，进行甲状腺激素的合成以及一定的碘储备。吸收的碘 90%经肾脏由尿中排出^[5-7]，少部分经粪便排出，其余的碘可通过汗液、呼吸和毛发脱落等途径排出。一般肺和皮肤排出的碘很少，但大量出汗时可达总排出量的 30%。

妊娠期间，母体对碘供应的需求增加^[8]。这是因为：（1）TH 产量的增加；（2）提高肾脏清除率；（3）胎儿胎盘获得母体碘和 TH^[9]。在妊娠的前半阶段（≤20 周），母亲是胎儿甲状腺激素的主要来源，到了中后期胎儿甲状腺形成后，母体则要提供碘，作为胎儿自身甲状腺激素合成的原料^[10-12]。有研究表明在胎儿下丘脑-垂体-甲状腺系统发育之前，母体四碘甲状腺原氨酸（T4）转移对胎儿是至关重要的^[13]，而只有保证充足的 T4 才能转化成活性三碘甲状腺原氨酸（T3）。因此只有保证孕妇充裕的碘营养才能保证胎儿正常的脑发育^[14]。

2、碘营养与母婴健康的关系

2.1 妊娠期碘缺乏

碘在环境中分布很不均匀，由于碘摄入不足所导致的一系列广泛的不良健康影响称为碘缺乏病（iodine deficiency

disorder, IDD）^[15,16]，根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）的数据，全世界有 22 亿人面临缺碘风险^[17]。孕妇、乳母以及婴幼儿由于自身生理原因对碘的需求较高，易成为碘缺乏的高危人群。

碘缺乏的典型症状为甲状腺肿大，这是由于缺碘造成甲状腺激素合成分泌不足，引起垂体大量分泌促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH），导致甲状腺组织代偿性增生，从而引起腺体肿大。然而碘缺乏对人类健康的危害不仅仅是甲状腺肿（甲状腺肿只是对缺碘的长期生理性代偿结果），碘缺乏危害的本质是对人类大脑发育的损害^[18]，胎儿是特殊的易感染群体，怀孕期间缺碘可导致胎儿不可逆转的认知和运动缺陷^[19,20]，即使是轻度和中度缺碘，如果发生在新生儿时期，也会影响儿童的智力发育。欧洲的一些研究表明，在怀孕期间患有低甲状腺素血症的孕妇与儿童的认知发展受损有关^[21-23]。如果从保护人类智力的角度出发，孕妇则是碘营养监测的重中之重人群，只有保证孕妇充足的碘营养，才能保证胎儿足够的碘供给，保证胎儿的脑发育正常。

2.2 妊娠期碘过量

长期碘过量摄入可导致碘过多病（iodine excessive disorders, IED），主要表现为甲状腺功能减退症、高碘性甲状腺肿、碘性甲状腺功能亢进、自身免疫性甲状腺疾病（auto immune thyroid disease, AITD）等。动物实验和人群流行病学调查均显示，过量的碘摄入可导致 TSH 或甲状腺激素水平的异常，从而使甲状腺疾病发生风险增加^[24]。滕卫平等人对中国不同碘摄入水平地区进行的 5 年随访调查发现：碘摄入过多可引起甲状腺减退症的发病率和患病率较高，但不会对甲亢的发病率产生显著影响^[25]。有研究发现，妊娠期妇女的尿碘水平（urinary iodine concentration, UIC）和甲状腺功能呈 U 型关系，当 UIC 值为 150~249μg/L 时，血清 TSH 和甲状腺球蛋白值最低^[26]。对高水碘地区的孕妇调查发现，碘过量（UIC/尿肌酐比率>500μg/g）是妊娠中期孕妇的甲状腺结节的危险因素。生活在饮用水中碘含量过高的地区的人应减

少碘摄入量, 并提供安全的水源, 以确保孕妇的 UIC/尿肌酐比率保持在最佳水平^[27]。因此在预防妊娠妇女碘缺乏的同时, 也要注意碘摄入过量的问题, 科学补碘以保证孕妇适宜的碘营养。

3、国内外孕妇碘现状

由于世界范围内的食盐加碘计划 (universal salt iodization, USI) 的实施, 使得曾经遭受碘缺乏危害地区的绝大多数人口的碘营养水平得到了良好的改善。到 2011 年, 全球至少有 128 个国家采用了 USI 方案, 其中 37 个国家家庭合格碘盐覆盖率 $\geq 90\%$, 碘缺乏国家由 1993 年的 110 个降到了 32 个^[28]。然而, 在世界上大多数人口碘营养水平得到了显著改善的同时, 妊娠期妇女却存在着碘营养缺乏的风险^[29]。目前, 一些调查发现: 欧洲的一些国家, 如英国、挪威、瑞典等的孕妇在怀孕期间存在碘摄入量不足的现象^[30-33], 建议孕妇及时补充碘。Anaforoğlu 等^[34]在土耳其的调查发现, 尽管学龄儿童碘营养状态已得到改善, 但妊娠期妇女尿碘中位数仅为 $102.00\mu\text{g/L}$ (妊娠早期、中期、晚期分别为 $122.00\mu\text{g/L}$ 、 $97.00\mu\text{g/L}$ 、 $87.00\mu\text{g/L}$), 低于世界卫生组织 (WHO) 提出的碘适宜量水平 ($150\mu\text{g/L}$), 仍处于碘缺乏状态, 建议妊娠期妇女除食用碘盐外, 应再补充碘补充剂 $100 \sim 200\mu\text{g/d}$ 。2005-2007 年的美国国家健康与营养调查报告 (NHANES) 指出, 在北美洲, 美国和加拿大等多个国家碘营养整体水平处于适量状态, 但是 2008-2010 年的数据显示美国有一半以上的孕妇存在碘缺乏^[35,36]。有分析发现, 甚至在绝大多数自愿补碘甚至强制补碘的国家或地区, 妊娠妇女和哺乳期妇女的碘营养水平仍处于不足状态^[37]。

我国自实行 20 余年的全民食盐加碘政策以来, 在消除碘缺乏病方面的成就斐然, 但是孕妇、婴幼儿等敏感人群的碘缺乏仍然是一个重要的公共卫生问题。2013 年一项国内流行病学调查^[38]结果显示, 我国妊娠期妇女整体碘营养水平基本适宜, 但仍有部分碘缺乏地区, 如新疆南部育龄妇女碘营养水平的一项现状调查^[39]得出, 妊娠期妇女尿碘中位数仅为 $100.04\mu\text{g/L}$, 处于碘不足状态。2012 年, 我国第四次下调了盐碘含量标准。2015 年, 对实施食盐加碘新标准后的上海和浙江省孕妇的碘营养调查显示, 孕妇尿碘中位数均低于 WHO 推荐的适宜碘营养 ($150\mu\text{g/l}$) 的下限值, 存在碘缺乏^[40,41]。张万起^[42]等对天津市南开区、河东区儿童和孕妇的碘营养状况调查结果显示, 孕妇尿碘中位数为 $139\mu\text{g/L}$, 低于 WHO 提出的碘适宜量水平 ($150\mu\text{g/L}$)。此外有研究发现, 在碘盐措施有效落实的地区仍有部分孕妇、哺乳期妇女及婴

幼儿存在碘营养不足^[43]。

4、妊娠期妇女推荐摄入量和食物来源

4.1 推荐摄入量

妊娠期妇女碘的推荐摄入量 (recommended nutrient intake, RNI) 是妊娠期妇女每日摄入碘的目标水平。当妊娠期妇女碘摄入量长期处于 RNI 水平时, 则认为没有缺乏的危险, 可满足自身对碘的需求, 也可保证胎儿生长发育对碘的需要。为保障妊娠期妇女充足的碘摄入, 美国医学研究所 (Institute of Medicine, IOM) 建议妊娠期妇女每日摄入碘 $220\mu\text{g}$, 哺乳期妇女每日摄入 $290\mu\text{g}$ ^[44]; 美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 推荐北美女性在妊娠期、哺乳期内每天额外摄入 $150\mu\text{g}$ 的碘补充剂^[45]。2007 年, WHO 把妊娠期妇女和哺乳期妇女碘的推荐摄入量均提高到了 $250\mu\text{g/d}$, 远远高于普通成人 ($150\mu\text{g/d}$)^[46]。荷兰根据北欧理事会的饮食标准建议成人每日碘摄入量为 $150\mu\text{g/d}$, 为了满足胎儿的需要和维持甲状腺功能, 建议怀孕期间每天额外增加 $25\mu\text{g}$ 碘, 哺乳期间每天增加 $50\mu\text{g}$ 碘, 以便在母乳中提供足够的碘^[47]。2013 年, 中国营养学会对我国居民 DRIs 进行了修订, 制定我国妊娠期妇女碘的平均需要量 (estimated average requirement, EAR) 为 $160\mu\text{g/d}$, RNI 为 $230\mu\text{g/d}$ (1.4 倍 EAR)^[48]。除此以外, 还有一些组织建议妊娠期妇女碘的推荐摄入量为 $175 \sim 230\mu\text{g/d}$ ^[49,50]。

4.2 碘的食物来源

海产品碘含量相对较高^[51]海带、紫菜含碘量最高, 干海带的含碘量为 $36240\mu\text{g}/100\text{g}$, 其次为鱼虾蟹贝类。其他食品中, 蛋类含碘量较高 (如鹌鹑蛋 $233\mu\text{g}/100\text{g}$); 不同奶类含碘量差别较大, 肉类含碘量在 $19\mu\text{g}/100\text{g}$ 至 $4.5\mu\text{g}/100\text{g}$ 之间; 植物类含碘量最低, 特别是水果和蔬菜。

5、妊娠期妇女的补碘策略

目前, 最常用的补碘方法是食盐加碘, 食盐加碘是 WHO 等国际组织推荐的控制碘缺乏病最安全、最有效的措施。另外口服碘油丸、服用含碘药物及营养素补充剂、食用富碘食物等也可实现碘的补充。2018 年中国居民补碘指南^[52]建议在备孕阶段的育龄妇女为达到良好的碘营养状态, 食用加碘食盐; 怀孕后更应选用加碘食盐, 并鼓励至少每周摄入一次含碘丰富的海产食物, 如海带、紫菜等。

此外, 应给予这孕妇这一人群特别的关注和监测, 须坚持落实以食盐加碘为主的综合防治措施, 采用有针对性的补

碘措施,以保障妊娠期妇女适宜的碘摄入。应将妊娠期妇女碘营养和甲状腺功能指标列入常规监测项目,加大对碘营养、碘缺乏病相关知识的健康宣教力度,充分利用报纸、电视、宣传橱窗等,广泛深入宣传补碘工作的重要意义,提高特殊人群对补碘工作的认识。同时加强个体碘营养评价,根据个体碘营养状况及时指导妊娠期妇女合理摄入碘,促进妊娠期妇女实现碘营养均衡,提高人口健康素质。

6、小 结

妊娠期妇女的碘营养水平对于胎儿的脑发育至关重要,当前国内外的孕妇仍存在着碘缺乏的风险,今后应加强孕妇这一人群的碘营养的指导 and 监测,提高孕妇碘营养水平,实现母婴碘水平不良的一级预防,最终达到提高人口素质的目的。

参考文献:

[1] 张颖,李俞莹,姚旋, et al. 碘与甲状腺疾病 [J]. 生命科学, 2012, 24 (8): 000901-908.

[2] 苏会璇,连冬梅,韦慈, et al. 不同孕期孕妇碘营养状况的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19 (23): 2867-2869.

[3] Institute of Medicine Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for vitamin A vitamin K arsenic boron chromium copper iodine iron manganese molybdenum nickel silicon vanadium and zinc. Washington (DC): National Academies Press 2001.

[4] Ravera S Reyna-Neyra A Ferrandino G et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications [J]. Annual Review of Physiology 2017, 79 (1): 261-289.

[5] Dohán Orsolya Antonio D L V Paroder V et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization Regulation and Medical Significance [J]. Endocrine Reviews 2003, 24 (1): 48-77.

[6] Degroot L J . Kinetic analysis of iodine metabolism. [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1966, 26 (2): 149.

[7] Preedy V R Burrow G N Watson R R . Comprehensive handbook of iodine: nutritional biochemical pathological and therapeutic aspects [M]. Elsevier 2009.

[8] Glinoe D . The regulation of thyroid function during

normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2004, 18 (2): 133-152.

[9] Glinoe D. The potential repercussions of maternal fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny [J]. Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association 2000, 10 (10): 871.

[10] Brown Rosalind S. Minireview: Developmental Regulation of Thyrotropin Receptor Gene Expression in the Fetal and Newborn Thyroid [J]. Endocrinology 2004, 145 (9): 4058-4061.

[11] Glinoe D . The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2004, 18 (2): 133-152.

[12] Escobar G M D María Jesús Obregón Rey F E D . Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000, 85 (11): 3975-3987.

[13] Thorpe-Beeston J G Nicolaidis K H Felton C V et al. Maturation of the Secretion of Thyroid Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone in the Fetus [J]. New England Journal of Medicine 1991, 324 (8): 532-536.

[14] Calvo R M Jauniaux E Gulbis B et al. Fetal Tissues Are Exposed to Biologically Relevant Free Thyroxine Concentrations during Early Phases of Development [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002, 87 (4): 1768-1777.

[15] WHO ICCIDD UNICEF. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd edition. Geneva: WHO; 2007.

[16] Cao X Y Jiang X M Dou Z H et al. Timing of Vulnerability of the Brain to Iodine Deficiency in Endemic Cretinism [J]. New England Journal of Medicine 1994, 331 (26): 1739-1744.

[17] WHO. Iodine status worldwide; 2004. Ref Type; Online Source.

[18] Nazeri P Mirmiran P Shiva N et al. Iodine Nutrition Status in Lactating Mothers Residing in Countries with Mandatory and Voluntary Iodine Fortification Programs: An Updated

Systematic Review [J]. *Thyroid* 2015, 25 (6): 611–620.

[19] Pharoah P O D Butfield I H Hetzel B S. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy [J]. *The Lancet* 1971, 297 (7694): 308–310.

[20] Zimmermann M B Jooste P L Pandav C S. Iodine-deficiency disorders [J]. *Med J Aust* 2008, 372 (9645): 1251–1262.

[21] Pop V J M Kuijpers J L Baar A L et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy [J]. *Clinical Endocrinology* 2010, 50 (2): 149–155.

[22] Pop V J Brouwers E P Vader H L et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study [J]. *Clinical Endocrinology* 2003, 59 (3): 282–288.

[23] Kooistra L. Neonatal Effects of Maternal Hypothyroxinemia During Early Pregnancy [J]. *PEDIATRICS* 2006, 117 (1): 161–167.

[24] Leung A M Braverman L E. Consequences of excess iodine [J]. *Nature Reviews Endocrinology* 2014, 10 (3): 136.

[25] Prick B W Hop W C Duvekot J J. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies [J]. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012, 95 (2): 374–382.

[26] Li C Gao Z Li C et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100 (4): 1630–1638.

[27] Gao M Chen W Sun H et al. Excessive iodine intake is associated with formation of thyroid nodules in pregnant Chinese women [J]. *Nutrition Research* 2019, 66: 61–67.

[28] Anderson M Karumbunathan V Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade [J]. *J Nutr* 2012, 142 (4): 744–750.

[29] World Health Organization. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva: World Health Organization 2007.

[30] De Benoist B Mclean E Andersson M et al. Iodine

Deficiency in 2007: Global Progress since 2003 [J]. *Food and Nutrition Bulletin* 2008, 29 (3): 195–202.

[31] Nyström HF Brantsæter AL Erlundlet al. Iodine status in the Nordic countries-past and present [J]. *Food Nutr Res* 2016, 60.

[32] Garnweidner-Holme L Aakre I Lilleengen AM et al. Knowledge about Iodine in Pregnant and Lactating Women in the Oslo Area Norway [J]. *Nutrients* 2017, 9 (5).

[33] Knight BA Shields BM He X et al. Iodine deficiency amongst pregnant women in South-West England [J]. *Clin Endocrinol* 2017, 86 (3): 451–455.

[34] Anaforoğlu Algün E inceçayırÖ et al. Iodine status among pregnant women after mandatory saltiodisation [J]. *Br J Nutr* 2016, 115 (3): 405–410.

[35] Caldwell KL Makhmudov A Ely E Jones RL & Wang RY. Iodine status of the U. S. population National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 and 2007–2008. *Thyroid* 2011, 21: 419–427.

[36] Pearce EN Andersson M Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? [J]. *Thyroid* 2013, 23 (5): 523–528.

[37] Nazeri P Mirmiran P Shiva N et al. Iodine nutrition status in lactating mothers residing in countries with mandatory and voluntary iodine fortification programs: an updated systematic review [J]. *Thyroid* 2015, 25 (6): 611–620.

[38] Fangang Meng Rencheng Zhao Peng Liu et al. Assessment of Iodine Status in Children Adults Pregnant Women and Lactating Women in Iodine-Replete Areas of China [J]. *Plos One* 2013, 8 (11): e81294.

[39] 马品江, 张玲, 蒋继勇. 新疆南部碘缺乏病区儿童及育龄期妇女碘营养水平评价 [J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22 (1): 45–48.

[40] Mao G Zhu W Mo Z et al. Iodine deficiency in pregnant women after the adoption of the new provincial standard for salt iodization in Zhejiang Province China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018, 18 (1): 1–7.

[41] Wang Z Liu P Su X et al. A Comparison of Iodine Status in Children and Pregnant Women After a Policy Change in the Iodized Salt Standard in Shanghai China [J]. *Biol Trace Elem Res* 2018, 185 (2): 275–281.

[42] 范莉莉, 蔡粼波, 杨新明等. 天津两区儿童和孕妇

碘营养状况调查 [J]. 营养学报, 2018, 40 (3): 230-234.

[43] 王燕玲, 曹永琴, 马奇毅等. 甘肃省临夏回族自治州 0~3 岁婴幼儿碘营养及生长发育状况调查研究 [J]. 国外医学 (医学地理分册), 2012; 3: 169-172.

[44] Public Health Committee of the American Thyroid Association Becker DV Braverman LE et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada; recommendations of the American Thyroid Association [J]. Thyroid 2006, 16 (10): 949-951.

[45] Public Health Committee of the American Thyroid Association Becker DV Braverman LE et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada; recommendations of the American Thyroid Association [J]. Thyroid 2006, 16 (10): 949-951.

[46] WHO Technical Consultation. Iodine requirements

in pregnancy and infancy. IDD Newsletter 2007, 23: 1-2.

[47] Stoutjesdijk E Schaafsma A Dijck-Brouwer DAJ. I-iodine status during pregnancy and lactation; a pilot study in the Netherlands [J]. Neth J Med 2018, 76 (5): 210-217.

[48] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2014.

[49] Thomson CD. Dietary recommendations of iodine around the world [J]. IDD Newsletter 2002, 18 (3): 38-42.

[50] Ladipo OA. Nutrition in pregnancy; mineral and vitamin supplements [J]. American Journal of Clinical Nutrition 2000, 72: 280S-90S.

[51] 中国食物成分表. 食品碘含量北京大学医学出版社. 2009.

[52] 中华医学会地方病学分会/中国营养学会/中华医学会内分泌学会分会. 中国居民补碘指南. 2018.

关注孕期铁营养 合理增加铁摄入

Pay Attention to Iron Nutrition During Pregnancy and Increase Iron Intake Reasonably

杨年红

华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

铁是人体最重要的必需微量元素, 具有广泛的生理作用, 不仅构成血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 参与氧的运输, 还以细胞色素及其他含铁酶类的形式在人体多个代谢过程 (包括细胞生物氧化、能量代谢、DNA 复制合成及电子传递等) 中发挥重要的作用。人体内的铁分为功能性铁和贮存铁, 功能性铁在体内构成血红蛋白、肌红蛋白和含铁酶, 分别参与氧的运输、肌肉的活动、代谢和免疫过程。贮存铁主要以铁蛋白的形式存在, 当铁摄入不足时, 机体会动用贮存铁来合成血红蛋白、肌红蛋白等, 若体内的贮存铁耗竭, 则为铁缺乏 (iron deficiency, ID) 铁摄入持续不足, 就会影响血红蛋白等的合成及相应功能的发挥, 导致缺铁性贫血 (iron deficiency disease, IDD)。缺铁目前仍是世界上波及范围最广及影响最大的营养不良之一, 据 WHO 统计, 全球约有 20 亿人口患有贫血, 其中 80% 是缺铁性贫血。孕期铁的生理需要增加, 容易出现铁缺乏或缺铁性贫血, 孕期铁营

养一直备受关注。

1、孕期铁营养需要增加

随着妊娠的进展, 孕妇血容量和红细胞数量逐渐增加, 胎儿肝脏储存铁以备出生后 4 月龄内的需要。整个孕期需要额外储备铁约 1000 mg, 其中 300 mg 为胎儿及胎盘增长所需, 450 mg 用于满足血红蛋白合成增加的需要, 250 mg 为分娩时出血丢失的量。与铁需要量增加相适应, 孕期对膳食铁的吸收率和储备铁的动员也显著增加^[1], 非血红素铁的吸收率从孕 12 周的 7% 增加到孕 24 周的 36%, 至孕 36 周可上升到 66%^[2]。《中国居民膳食营养素参考摄入量 (DRIs) 2013》建议: 非孕期妇女铁推荐摄入量为 20mg/d, 孕早期不变, 孕中期和孕晚期妇女在此基础上分别增加 4mg/d 和 9mg/d, 以满足孕期增加的铁营养需要。铁的 UL 为 42mg/d。

动物性食物所含铁为血红素铁，吸收好，利用率高。备孕期和孕期妇女应当适当多摄入富含铁的动物血、肝脏及红肉。

2、孕期铁营养状况与母婴健康

2.1 孕期血容量及血液成分的改变

妊娠期间，孕妇血浆扩容从孕早期开始，至28-32周达峰，最大增幅为50%，约1.3L-1.5L。红细胞和血红蛋白的量，从孕8-10周开始增加持续到分娩，增加幅度约为20%。由于血浆容量的增加幅度高于红细胞的增加幅度，从而产生血液稀释（即生理性贫血），在孕中期和孕晚期尤其明显。孕期血液稀释是一种很重要的生理适应，充足的血浆扩容和血液稀释可以降低血液的黏稠性，有利于促进子宫胎盘血液循环，利于胎儿的生长。在怀孕期间没有服用铁剂的孕妇，其Hb浓度和红细胞压积随着妊娠的进展会稳定的下降，在孕28-36周达最低点（平均比孕前下降15-20g/L），然后开始升高直到分娩^[3,4]。孕期铁营养状况不能简单的用Hb浓度进行评价，尤其在孕中期和孕晚期，很难区分是生理性贫血还是缺铁性贫血，此时的贫血患病率往往被高估，因此在孕前或怀孕早期测定Hb更能准确反映铁营养状况的真实水平。

2.2 孕期铁缺乏和缺铁性贫血的定义

按WHO定义，孕妇的Hb < 110g/L为贫血，100-109g/L为轻度，70-99g/L为中度，< 70g/L为重度贫血^[5]。血清铁蛋白（serum ferritin, SF）<15μg/l，称铁缺乏。铁缺乏是全球贫血最常见的原因，但其他营养素缺乏（如叶酸、维生素B12和维生素A）、急性和慢性炎症、寄生虫感染、遗传性疾病（如地中海贫血）都可以影响Hb合成或红细胞的生成而导致贫血。

2.3 孕期血红蛋白水平与出生结局的关系

由于孕期贫血可对母婴健康造成近期或远期的不利影响。长期以来临床和公共卫生关注的重点主要在预防孕期缺铁性贫血方面，但是过高的血红蛋白水平对母婴健康的不利影响也不容忽视。大量研究发现妊娠期间Hb水平与不良出生结局之间存在U型关系，即Hb浓度过低和过高都会增加低出生体重（low birth weight, LBW）、早产（preterm birth, PTB）、小于胎龄儿（small for gestational age, SGA）等不良出生结局的风险，Hb在95-110g/L时母婴结局最佳^[6]。这种关系已在不同人口学背景的孕妇人群中得到验证，因此，孕期贫血的诊断标准需要重新评估。

2.4 孕期血清铁蛋白与妊娠期糖尿病

近年来，孕期SF水平与妊娠期糖尿病（GDM）的关系受

到了广泛的关注。Bowers等研究发现早期（9.4±3.6 week）SF浓度高于141.0 μg/L与最低五分位的SF浓度（<25.0 μg/L）相比，调整一系列GDM的危险因素和其他炎症指标后，发生GDM的风险值为2.34。另一项队列研究也证实，孕早期（10-14周）较高浓度的SF发生GDM的风险为2.43，孕中期（15-26周）的风险值为3.95^[7]。

3、孕期铁补充剂服用与母婴健康

基于对孕期缺铁性贫血普遍性及其危害的认识，WHO推荐整个孕期预防性补充铁30-60mg/d，在孕期贫血严重（孕妇贫血患病率≥40%）的地区，推荐补铁剂量为60mg/d^[8]。这大量研究已经证实，孕期预防性补铁可以有效改善母体血液学指标，如升高Hb和红细胞压积，增加铁蛋白、血清铁和骨髓铁，但对预防早产、低出生体重等不良妊娠结局，和改善新生儿的铁营养状况并没有明显的作用。因此认为目前尚缺乏足够的证据证实孕期常规进行预防性铁剂补充对预防不良妊娠结局的益处^[9]。然而，针对贫血孕妇的RCT研究显示：孕期补铁与出生体重呈剂量-效应关系，补铁最高达66mg/d以内，每增加10mg/d，可使出生体重增加15.1g，LBW风险降低3%，孕妇贫血率下降12%^[10]。我们在同济母婴队列研究中也证实，对孕早期Hb>120g/L的孕妇，孕期服用铁补充剂30mg/d可显著增加GDM的风险（RR=2.07，95%CI：1.32-3.23），而对孕早期Hb<120g/L的孕妇，孕期补铁则未见增加相关风险。

由于不同研究人群的遗传背景、膳食模式等因素的不同，孕前自身铁储备状况也不同，因此补铁产生的效果也不同。孕期是否需要预防性服用铁补充剂，应根据孕妇的铁营养状况进行个体化评估后决定，对于孕前铁储备充足、膳食铁营养丰富的孕妇，应注意避免预防性补铁存在的潜在风险。

参考文献：

- [1] Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy [J]. Am J Clin Nutr 2017, 106 (Suppl 6): 1567S-1574S.
- [2] Barrett JFR, Whittaker PG, Williams JG et al. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy [J]. British Medical Journal 1994, 309 (6947): 79-82.
- [3] Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant [J]. Am J Clin Nutr 2005, 81 (5): 1218S-1222S.

[4] Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight [J]. Am J Clin Nutr 2007, 1 (5 Suppl): 1285S-1287S.

[5] WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf> (2011)

[6] Xiong X Buekens P Alexander S et al. Anemia during pregnancy and birth outcome: A meta-analysis [J]. American Journal Of Perinatology 2000, 17 (3): 137-146.

[7] Rawal S Hinkle SN Bao W et al. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective multiracial cohort [J]. Diabetologia 2017, 60 (2): 249-257.

[8] WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77770/9789241501996_eng.pdf> (2012).

[9] Albert LS on behalf of the US Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: US preventive services task force recommendation statement [J]. Ann Intern Med. 2015, 163: 529-536.

[10] Haider BA Olofin I Wang M et al. Anaemia prenatal iron use and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ (Clinical research ed) 2013, 346: f3443.

营养不足的危害

The Hazards of Undernutrition

董萍 徐秀

复旦大学附属儿科医院

人类的健康离不开营养，合理的营养能够促进健康，减少疾病。如较长时期营养摄入不足或营养摄入不平衡，不仅会对生长发育和认知发展造成负面影响，而且会损害免疫系统，增加对传染性和非传染性疾病的易感性，从而给健康带来巨大隐患。

目前广泛蛋白质热量营养不良 (protein-energy malnutrition, PEM) 在全球范围内仍是威胁儿童生长健康的一个重要疾病，据世界卫生组织、联合国儿童基金会及世界银行机构的最新数据 (2016 年) 预测，全球约有 1.5 亿儿童生长发育迟缓，5200 万体重低下，其中 1700 万属于重度消瘦。相对于蛋白质、脂肪、碳水化合物这三大宏量营养素，维生素及矿物质在人体内的含量有限，每日需要量以 mg 或 μg 计，因而被称为是“微量营养素”，但微量营养素在维持人体正常生理功能方面发挥着重要作用，广泛参与体内的物质代谢，一直是营养学研究的热点领域之一。微量营养素不足 (又称隐形饥饿) 更是发展中国家主要的营养问题。目前全球有超过 20 亿人患有

微量营养素缺乏症，尤其缺乏维生素 A、碘、铁和锌等^[1-3]。

一、营养不足对生长发育的影响

儿童青少年正处于旺盛的生长发育阶段，必须不断从外界摄取足够的热能和各种营养素，以满足生长发育需要。儿童少年每日热能需要除了满足基础代谢、食物特殊动力作用、活动、排泄与分泌外，还有一个非常重要的领域就是满足生长发育所需。儿童青少年期生长发育旺盛，热能需要显著超过成人，和不同时期生长速度成正比。例如，按千克体重计算，新生儿要比成人多消耗 2~3 倍热量；3~6 个月婴儿每天约 15%~23% 的热量用于生长发育。青春期对热能和营养素的需求也非常旺盛，其相对需要量仅次于出生后的第一年^[4]。

当机体热能摄入呈轻度不足时，体重可维持不变，这种“适应”的后果是基础代谢率偏低，同时伴明显的身体活动减少；若摄入热能进一步减少到需要量的 80% 以下，则出现体

重下降。蛋白质是组成人体组织和器官的重要成分，正常的生长发育不但需要足够数量的蛋白质，而且要求高质量的优良蛋白质。蛋白质供给量不足和（或）质量差，可导致生长发育迟滞，免疫功能及其他生理功能低下，严重者出现消瘦、低体重、贫血、性发育落后，智力发育迟滞等^[4]。

维生素大多不能在体内合成，必须由食物供给。如果膳食中长期缺乏某种维生素可导致该维生素的缺乏症，则会影响到生长发育和健康。大量实验证实，许多维生素都有促进生长的积极作用，如维生素 D 促进钙、磷在小肠吸收，使钙沉积到骨骼，促进骨骼、牙齿发育；缺乏维生素 D 会影响膳食钙的吸收利用，使骨密度降低，不仅阻碍生长，而且显著增加将来患骨质疏松症的危险。B 族维生素如维生素 B1、维生素 B2、维生素 B6、维生素 B12、叶酸和生物素等，主要参与神经系统的生物氧化和功能维持，是促进智力发育必需的神经营养物质。

矿物质是人的重要组成部分，为维持生命活动所必需。当机体摄入的某种矿物质的量下降到低限值时，可损伤某些重要生理功能，影响生长发育并引发相关疾病。如：缺铁可影响机体合成血红蛋白，引起贫血。钙缺乏不但影响正常生长发育，还可导致儿童期的佝偻病和低钙性手足抽搐等。碘缺乏影响甲状腺素合成，导致儿童克汀病、智力低下、生长发育迟缓。铬能激活胰岛素功能，参与糖和蛋白质代谢，加速生长发育。硒与心血管结构发育密切相关，在青春期生长突增阶段（心血管功能的快速增长期）尤其不可缺少。钴参与造血；铜可协助机体对铁的吸收和储备，促进体内生物氧化过程，直接影响到生长发育。锌是体内多种金属酶的成分或酶激活剂，参与 RNA 的转录和核酸、蛋白质的合成，锌缺乏时将导致儿童生长迟缓、味觉减退、食欲降低、厌食、异嗜癖、机体免疫力不同程度减弱等。严重锌缺乏对较大年龄的儿童，还可引起生殖器官的发育不良，第二性征发育缺如，智力发育迟滞等^[2,4]。

目前我国儿童少年群体中严重的微量营养素缺乏已不多见，但因不良饮食习惯导致的亚临床型微量营养素缺乏现象较常见。亚临床微量营养素缺乏，对处于生长发育快速期的 2 岁以下婴幼儿以及青春期少年，可能在尚未被感知之前，就已经对其体格生长、神经心理发育、免疫功能等形成不良影响，必须引起足够的重视。

二、营养不足对免疫功能的影响

营养因素是机体赖以生存的最重要的环境因素之一，也是维持人体正常免疫功能的物质基础。营养不足可对免疫系

统的抗原特异性免疫和宿主的许多防御机制产生不良的甚至破坏性的影响，并影响某些疾病的进程。

蛋白质、氨基酸是构成机体免疫防御功能的物质基础，与免疫系统的组织发生、器官发育有着极为密切的关系。各种免疫细胞的生成以及抗体的合成过程都需要蛋白质和氨基酸为原料或参与，广泛蛋白质营养不良，尤其是儿童 PEM，可引起淋巴组织广泛萎缩，尤其严重影响到 T 淋巴细胞的产生。血淋巴细胞和嗜酸性细胞数量减少，天然杀伤细胞的活力下降；培养的血淋巴细胞对促细胞分裂剂的反应性变差。动物实验表明，当 PEM 恢复正常后，各免疫器官重量开始增加和恢复正常，但对胸腺的损伤是不可逆的，一旦受损其结构和功能恢复极为缓慢。近年来，氨基酸对细胞免疫的影响受到越来越多的关注，特别是谷氨酰胺（Gln）和精氨酸（Arg）。Gln 是体内含量最丰富的一种氨基酸，它具有免疫增强效应。同时，它也是人体组织和血液中含有最丰富的游离氨基酸，是肠道粘膜的特殊能源，对维护肠屏障功能、防止细菌移位具有重要作用。Arg 是一氧化氮的唯一前体，而一氧化氮近年来被证明是一种重要的杀菌和杀寄生虫分子，对机体防御极为有用。Arg 缺乏会减少体内一氧化氮的产量；反之，补充精氨酸则会有助于提高机体的防御能力^[2]。

必需脂肪酸缺乏会使全身细胞壁中的多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids, PUFA）数量减少，而 PUFA 是产生类花生四烯酸（前列腺素、前列环素、血栓素、白三烯）的关键前体。因此，PUFA 缺乏会损害细胞因子诱导的重要类花生四烯酸合成，或引起合成发生改变。

维生素与机体的免疫系统关系也十分密切，罹患维生素缺乏病或亚临床型的维生素缺乏，都可使机体的免疫功能降低，防御能力减弱，降低对感染性疾病的抵抗力。维生素中与免疫功能关系较密切的是维生素 A、E、D、C 和 B。维生素 A 不足时淋巴组织萎缩、细胞免疫抑制、对蛋白质抗原的 IgG 应答受损以及黏膜表面发生病理学改变，机体对感染的耐受性下降。某些 B 族维生素（如硫胺素、核黄素、泛酸、生物素、叶酸或钴胺素）单一缺乏可降低体液抗体的产量，进而影响体液免疫。

机体内的微量元素大部分作为辅酶或酶的辅助因子参与体内的代谢过程，直接参与免疫应答，在维持正常免疫反应中起着极为重要的作用。已知铁缺乏对淋巴细胞的内部结构和功能有某些影响，但铁的主要防御作用发生于那些在吞噬细胞中产生氧自由基的金属酶中。在严重铁缺乏时，吞噬细胞杀死所吞噬的微生物的能力下降。锌是众多金属酶的关键部分，这些酶的功能多种多样，在核酸的代谢和机体蛋白质

合成方面发挥作用。此外，锌还是胸腺激素的基本成分，锌使这些蛋白质激素在激发 T-淋巴细胞活性方面发挥作用。

三、营养不足对基因组稳定性及基因表达的影响

随着分子生物学的发展，生物活性膳食成分对健康的影响研究也深入到基因水平，进入了营养基因组学阶段，这有利于科学揭示营养与健康的关系^[5]。

许多生物活性成分（如锌、硒、砷、维生素 A、维生素 B6、维生素 B12、叶酸、胆碱、多酚）都会影响 DNA 甲基化作用，而一些生物活性成分通过影响 DNA 甲基化的特定部位而影响基因编码，进而与某些肿瘤的发生相关。如锌缺乏会减少对 S-腺苷甲硫氨酸（SAM）中的甲基的利用，并导致大鼠肝中基因组 DNA 低甲基化。如叶酸/甲基缺乏的膳食会影响 p53 基因编码区的甲基化状态，并进而改变 p53 基因的转录，从而诱导肝癌。长期给予大鼠甲硫氨酸和胆碱缺乏的膳食导致肝 DNA 整体低甲基化和自发性肿瘤形成。此外，许多生物活性成分还能够通过其它方式影响基因组稳定性，如维生素 C 和维生素 E 的缺乏导致 DNA 氧化和染色体损伤；维生素 C 抑制鸟嘌呤核苷碱基的氧化修饰；维生素 E 是有效的脂质过氧化自由基清除剂，抑制活性氧簇（ROS）导致 DNA 单链断裂；而烟酸对 DNA 修复起重要作用，对维持基因组完整性很关键。还有几乎所有的营养素均可以通过激素非依赖的方式对基因的表达产生调节作用。其作用特点是一种营养素可调节多种基因的表达；一种基因表达又受多种营养素调节^[5]。

值得一提的是，早期营养不足对生命后期健康有着深远影响。生命早期 1000 天理论、疾病和健康的发育源学说（developmental origins of health and disease, DOHAD）都强调了早期营养影响儿童一生健康。儿童早期营养失衡可通过基因发生 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观修饰的变化从而使组织细胞发生代谢异常，最终引起糖尿病、心血管疾病、肿瘤、神经精神障碍等非感染性疾病的发生和发展。同时营养作为一种环境刺激物还可起到持续改变基因组印记基因表观遗传修饰的作用，从而在发育和细胞增殖过程将其稳定地传递给下一代。

四、营养不足对氧化应激的影响

氧化应激（oxidative stress）是指各种物理或化学的因

素导致机体活性氧产生过多和（或）机体抗氧化能力减弱，活性氧清除不足，活性氧在体内增多，破坏机体氧化-还原的正常平衡，从而引起细胞氧化损伤的病理过程。营养与氧化应激关系密切。一方面，营养素在体内代谢过程中会产生活性氧及其他中间产物；另一方面，合理营养也可保证体内抗氧化系统的正常功能，一些营养素及食物的其他抗氧化成分可以增加机体的抗氧化能力，合理营养也是修复自由基所致生物分子损伤的重要物质基础。

营养不足可使外源性抗氧化剂供给不足，影响抗氧化功能的发挥；而体内酶和非酶抗氧化物质的合成和正常功能也均依赖摄入的营养素。蛋白质缺乏时直接影响抗氧化酶的生物合成；维生素 A、维生素 C、维生素 E 都具有清除氧自由基的能力，当其缺乏时可直接引起机体抗氧化能力下降；而微量元素锌、硒、铜、锰都是合成抗氧化酶的重要组成部分，如硒是结合硒的谷胱甘肽过氧化物酶（SeGSH-Px）的重要组成部分，铜、锌、锰分别是带有铜和锌的超氧化物歧化酶（Cu/Zn SOD）、结合锰的超氧化物歧化酶（Mn-SOD）的重要组成部分。当这些微量元素不足时可引起上述抗氧化酶活性下降。

参考文献：

- [1] 杨丽琛, 朴建华, 杨晓光. 加强微量营养素动态监测, 全面消除营养不良. 中华预防医学杂志. 2017, 51 (2): 105-106.
- [2] Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients// Goldman L, Schafer AI. Cecil Medicine. 24rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2012.
- [3] 世界卫生组织, 联合国粮食及农业组织. 营养问题罗马宣言 [R/OL]. [2015-12-01]. <http://www.fao.org/3/a-m1542c.pdf>.
- [4] Hayashi C, Krasevec J, Kumapley R, et al. Levels and trends in child malnutrition. UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2017 edition [EB/OL]. https://www.who.int/nutgrowthdb/jme_brochure2017.pdf.
- [5] Reyes A, Blanton LV, Cao S, et al. Gut DNA viriomes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112 (38): 11941-11946.

母乳成分检测，该不该测？

Breast Milk Composition Testing, Should It be Tested?

汪之珺

南京医科大学公共卫生学院

近年来母乳成分检测成为一个非常受关注的话题，而且也出现了许多的讨论和争议。母乳成分检测，该不该做？这其实并不是一个一句话就能回答的问题，因为这个问题里既有比较复杂的专业内涵，也有非常广泛的日常工作关切。要准确回答这个问题，需要继续提出另外两个问题：母乳成分检测的目的是什么？用什么样的方法（设备）测定母乳的什么成分？

一、为什么要测定母乳成分

母乳是人类母亲用于哺喂婴儿的乳腺分泌液。母乳是非常复杂的生物学体系，该体系对婴儿是完美的。母乳既是婴儿出生后能量和营养物质的来源，更是婴儿脱离母体后母体提供的全方面延伸保护。因此有很多理由需要对母乳进行深入透彻的了解，测定其成分构成无疑是一个有效的途径^[1]。

1. 了解婴儿营养和保健需求，探索婴幼儿养育规律

由于母乳是新生儿出生后的天然喂养物，因此母乳提供的物质以及提供这些物质的规律，反过来就是指导婴幼儿养育的最重要依据，不管是母乳喂养，还是完全人工喂养等其他养育方式。“膳食营养素参考摄入量”是营养学提出各种膳食建议的基础依据^[2]。对于婴幼儿来讲，由于伦理学限制，很难开展复杂的营养学代谢试验，无法获得营养素需要量资料。纯母乳喂养的足月产健康婴儿，出生后4-6个月其营养素全部来自母乳，并可以获得良好的生长发育。那么婴儿通过母乳摄入的营养素的量，被认为是一个适宜摄入量（adequate intake, AI）。在缺少需要量资料，无法确定营养素推荐摄入量（recommended nutrient intake, RNI）的情况下，AI值是指导婴幼儿喂养的重要参考数据。婴幼儿营养素的AI值，就需要大量的、可靠的母乳成分数据来支持。对母乳中低聚糖成分（人乳低聚糖，HMOs）的深入认识，有助于了解婴儿出生后尽早建立良好肠道微生态的机制和规律。对母乳中生物活性成分如抗体、消化酶、白细胞、母乳干细胞的测定和分析研究，是拓展母乳喂养重要性的直接依据。可以

说，只有更好地了解了母乳，才能更好做好母乳喂养，做好与喂养相关的各种养育措施。这是测定母乳成分的一个直接的专业需求^[1,3]。

2. 婴幼儿配方食品研发工作对母乳成分数据的需求

这应该是一个极为合理和正当的需求，也是母乳成分检测工作最大的推动力量。毫无疑问，要研制一款婴儿代乳品或适合婴儿食用的配方食品，模拟母乳是最好的方向。要模拟母乳构成，就需要由大量的母乳数据为基础。这个方向的数据需求中，往往受到动物乳成分的影响，因为配方食品模拟母乳，归根结底还是需要使用动物乳原料来实现^[3]。

3. 婴儿特殊喂养的需求

在婴儿喂养的实践中，特别是某些特殊代谢、疾病患儿的临床喂养中，需要了解母乳状况，很多情况可能需要测定母乳中某些成分。如早产儿喂养中，由于需要强化喂养，需要在母乳中额外添加蛋白质等物质^[3]。从道理上来讲，既然母乳中蛋白质浓度有变化，那么临床喂养中添加母乳强化剂的量，需要参考母乳中蛋白质含量，因而就需要测定母乳蛋白质含量。这是一个合理的需求，但是相关联的问题是，蛋白质测定本身面临技术、设备和成本的制约。满足这一需求的母乳成分测定，使用设备和检测方法必须具备相应的检测灵敏度，要有较高的检测可操作性，检测成本上是可接受的。

4. 在妇幼保健实践中作为评价母乳营养价值的指标

这是当前母乳成分测定广受关注的主要原因。当前，很多妇幼保健机构都将母乳成分检测作为一个收费的妇幼保健服务项目，通过测定母乳成分，看看母乳是否有充足的营养，比如蛋白质含量够不够、含钙量够不够等。目前看，这个需求缺少专业循证性依据，属于不合理需要。从专业角度分析，要达到这一目的，需要几个重要前提：一是母乳的营养价值只取决于营养素含量水平（实际上并非如此，许多母乳营养素含量并非越高越好）；二是母乳营养素含量取决于乳母营养状况（答案也是否定的）；三是检测方法和设备灵敏度高，检测数据精准（目前基层开展的母乳成分测定基本上使用的是

简易测定设备)；四是母乳采样和测定过程操作规范(乳房全部乳汁充分混合的乳样，冰冻保存后，乳样的充分均质化处理等，目前没有受到太多关注)。

5. 作为无损生物检材检测乳母营养或健康状况

假若将母乳代替血样，作为一种无损的生物检材，通过测定母乳中某些物质的水平或状态，反过来评估乳母自身营养或健康状况，这个需求有一定的合理性，但前提是母乳检测指标要能够体现乳母自身状况。并不是所有母乳成分指标都与母体状况存在密切关系，但基于循证依据支持的成分指标，则可成为未来开展工作的方向，如某些营养素(脂肪酸等)、污染物、药物、激素等。

二、母乳营养物质含量并非越高越好

母乳是由各种营养物质和众多生物活性物质构成的一个复杂生物学体系，这个体系随人类进化而不断变化和适应，达到对婴儿而言的完善和完美。母乳成分是动态稳定的，虽然受到一些因素的影响会出现一定程度的波动，如母体基因背景、母体内激素调控、母亲营养状况以及孕产期膳食等，但是总体来说，母乳中含有的各种营养物质，都有适合的含量水平范围。因此，母乳中营养成分，不管这个成分多么重要，都不会是越多越好。反过来，更不能采用营养素含量的高低简单粗暴地评估母乳的营养价值。

1. 母乳蛋白质含量远低于牛奶

母乳初乳中蛋白质含量可高达20g/L~30g/L，随着泌乳进展，过渡乳中蛋白质含量约为15g/L~22g/L；至成熟乳时，蛋白质含量可低至8~16g/L。相比之下，牛奶成熟乳中蛋白质含量在30g/L以上。因此不能以此判断牛奶比母乳更有营养。母乳总蛋白含量虽然不如牛奶，但某些对婴幼儿特别重要的蛋白组分，含量却远高于牛奶，如 α -乳清蛋白、乳铁蛋白、免疫球蛋白等。另外，母乳中蛋白总量低，但其蛋白质构成中乳清蛋白的比例均在60%以上，而牛乳虽然蛋白含量高，但乳清白蛋白组分的比例不足30%^[3,4]。

母乳蛋白质含量低于牛奶，但营养质量高于牛奶。婴儿配方生产中，为了弥补蛋白质质量差距，为确保喂养儿蛋白质营养，配方奶的蛋白质含量往往高于母乳(但远低于牛乳)^[5,6]。近年来，尽量降低配方奶中蛋白质水平是一个专业关注的热点。也就是说，对婴儿来讲，增加蛋白质摄入量带来的并不全是好处。在早产儿或低体重儿的喂养中，增加蛋白质摄入量虽然可以明显地促进体格、智力和免疫力的发展，其代价可能会增加远期健康的风险。研究发现，母乳喂养儿

在儿童期乃至成年后肥胖风险低于人工喂养儿，母乳喂养可降低儿童肥胖风险，给予母乳喂养的时间越长，儿童肥胖的风险就越低。随后有许多研究已经证实，更高蛋白配方会增加儿童在儿童期乃至成年后超重和肥胖风险^[3]。

2. 母乳钙含量更多反映母乳中酪蛋白比例的变化

在补钙成为国民热点的近二十年来，钙的话题极受关注，母乳中钙含量也成为了母乳成分测定中的网红指标，极易得到大众响应。甚至有专业论文报告，按照某一含量水平将测定的若干母乳样本划分为低钙(缺钙)母乳和高钙(钙充足)的母乳。这种专业论文，从研究选题、撰稿和审稿各个环节，都缺失了相应的专业支持。在各种钙来源食物中，乳类是目前公认的钙含量和利用率最优的食物。母乳也不例外，对于婴幼儿来讲，只要乳类食物充足，其钙摄入量均可以得到保障。母乳喂养儿也是如此，完全纯母乳喂养的婴儿通过母乳获得的钙来源可以完全满足其钙需要。

至于如何理解母乳样本中钙含量的差异和变化，需要了解乳类中钙的存在状态。乳类食物包括母乳中的钙，大部分(70%以上)是以胶束磷酸钙的形式与酪蛋白相伴的，只有小部分是游离状态分布于乳清其他组分中。而母乳中乳清蛋白和酪蛋白的比例，也随着泌乳的进展而不断变化。初乳时，乳清蛋白可占90%以上，过渡乳中该比例降至80%左右，成熟乳中乳清蛋白及酪蛋白占总蛋白的比例分别是60%~70%和30%~40%；更远期乳汁中两者比例可能接近，各占50%左右^[7]。可以想象，初乳中钙含量一般比较低，伴随着婴儿生长，母乳中酪蛋白比例越来越高，钙含量也会越来越丰富。所以简单测定母乳钙含量，粗暴判定母乳优劣是没有道理的。

三、母乳成分与乳母营养或膳食状况的关系

母乳成分检测结果能否反映乳母自身的营养状况或过去、当前的膳食状况?以下材料来回答这个问题。

1. 母乳成分与哺乳妇女营养或膳食状况关系的研究证据

多项相关实验未发现母乳中蛋白质含量与总蛋白摄入、或动物蛋白摄入、或植物蛋白摄入、总能量摄入有明确关系。也未发现膳食碳水化合物、脂肪摄入量以及素食习惯等对母乳中蛋白含量有显著影响。说明母乳蛋白质含量保持相对稳定，与母亲膳食营养状况无显著相关性。母乳中碳水化合物主要为乳糖，其含量存在一定的波动规律，但未发现来自母体膳食蛋白质、碳水化合物以及脂肪数量的影响^[8]。

证据显示, 母乳脂肪酸与母亲膳食状况存在密切关系。母乳中多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 的含量与富含 PUFAs 食物的膳食摄入关系密切。母乳中二十二碳六烯酸 (Docosahexaenoic, DHA) 的含量与 DHA 的摄入量呈正相关。许多 RCT 研究表明, 补充 DHA 可以显著增加乳汁中 DHA 的含量。补充膳食花生四烯酸 (Arachidonic acid, AA) 可增加母乳 AA 的含量, 当 AA 与 n-3 长链不饱和脂肪酸一起补充时, 母乳中 AA 的含量增加更加明显。摄入椰子油以及高碳水化合物、低脂肪膳食可以提升母乳中中链不饱和脂肪酸 (MC-FAs) 的含量, 而母乳中支链脂肪酸 (BCFAs) 含量与牛奶和牛肉的摄入量显著相关^[6,8,9]。

母乳中维生素 A 含量在很大程度上取决于母体维生素 A 营养状况 (以膳食维生素 A 摄入情况), 补充高剂量维生素 A 可以显著增加母乳中 VA 含量。膳食补充维生素 D 也可以提高母乳中维生素 D 的含量, 但是由于乳汁并不是婴儿维生素 D 的主要来源, 虽然乳母膳食补充维生素 D 可以升高乳汁中维生素 D 含量, 但改善婴儿维生素 D 营养的意义似乎不大。婴儿维生素 K 的营养来源也不依赖母乳, 但是给乳母补充维生素 K 依然可提升乳汁中维生素 K 的浓度, 并显著改善婴儿维生素 K 的营养状况。尽管有研究显示给乳母补充较大剂量维生素 E 可以提高母亲初乳中维生素 E 的含量, 但目前已有的大部分研究显示, 母乳中维生素 E 含量与乳母膳食维生素 E 摄入状况没有明显关系。这可能与维生素 E 膳食摄入一般都比较丰富, 在一般膳食条件下很难观察到两者之间的密切关系^[8,10,11]。

母乳中水溶性维生素的含量与母亲膳食之间的关系一般都很明确, 尤其是维生素 C、维生素 B₁、B₂、B₆、B₁₂ 等。增加母亲膳食中这些维生素摄入量, 可以明显提升乳汁中相应维生素浓度^[8,10,11]。

母乳中的矿物质成分一般不受乳母膳食摄入状况的影响, 钙、铁、锌皆如此, 其保持相对稳定的机制不同。钙的含量和分布前文已经述及, 母乳含钙丰富, 但主要是作为酪蛋白的相关成分, 母体会动员体内钙储备, 确保其处于合理状态。母乳中铁、锌含量较低, 是母乳的一个特征。有研究观察到, 碘的膳食摄入和补充可以提高母乳中碘的含量, 但其中母体自身碘营养的盈亏状况是重要影响因素^[8]。

2. 对评估母体营养状况或膳食摄入情况没有测定价值的母乳成分

从上述证据材料可以推断的是, 母乳中总蛋白质、乳糖、钙、锌和铁含量与母亲膳食没有明确的关系, 因此即使精准测定这些成分含量, 也不能评断乳母自身营养或膳食状况。

母乳中总脂肪、维生素 E 和碘含量, 也很难反映母体营养状况, 在这个意义上也没有测定价值^[8]。

3. 对评估母体营养状况或膳食摄入情况具有一定潜在意义的母乳成分

母乳中脂肪酸含量 (亚油酸、 α -亚麻酸、DHA、AA), 维生素 A, 维生素 D, 维生素 K₁, 维生素 C, 维生素 B₁、B₂、B₆、B₁₂、胆碱等含量, 在一定程度上与母体自身状况存在较为密切的关系。如能够采用精准的测定方法, 包括前期样品处理和制备过程技术到位的情况下, 测定结果可作为母婴健康保健中对母体营养状况评价的辅助资料。建议采用的测定方法: 脂肪酸含量采用气相色谱 (GC) 或气相质谱法 (GC-MS) 法测定, 各种维生素含量采用高效液相色谱 (HPLC) 或气相质谱法 (GC-MS) 测定^[8]。

四、人乳成分测定的技术挑战

1. 母乳样本与牛羊乳样品的差别

在母乳成分测定话题上, 有一个重要问题需要深思。母乳是食物样品, 还是生物样本。目前许多母乳成分分析工作并没有很好地厘清这两个概念的区别, 在测定技术和手段方面的思维是农业生产、加工环节测定牛奶 (食品生产加工) 的思维, 在测定数据的解读方面, 又转回个体母乳成分的差异和变化 (生物医学数据的解读)。

牛奶一般都是几十、几百甚至更多头奶牛产出的数亿吨计的奶液, 经过各种汇集渠道, 然后在大罐、小罐混匀, 再经过均质化加工 (打碎乳脂肪球)。所以我们现在得到的市售商品牛奶, 无论如何放置, 也不会出现乳脂和水液分层的情况。经过如此大量混匀、均质化处理的牛奶, 不但使奶液状态稳定, 更为关键的是乳成分构成和含量范围变化很小。由于奶源充裕, 基本是可以自由采样, 基本没有数量和时空限制。相比之下, 人类乳汁 (母乳测定) 的样本, 来自个体哺乳母亲在某一时刻所分泌的乳汁。由于哺乳婴儿的需要, 母乳样本量极为受限, 母乳采样量从数毫升至十几毫升不等, 最多也就达到几十毫升。此外, 个体乳汁样本所处泌乳阶段可以分布在从产后数日之内的初乳, 到两周之内的过渡乳, 再到不同月份的成熟乳。数量少、个体化差异大、后期样本保存和预处理难以规范, 是母乳样本的特征, 与普通牛奶有着完全不同的特征。在乳成分中, 乳清蛋白成分为水溶性、透明状况, 酪蛋白呈现颗粒悬浮状态, 反射光线使乳液呈现“乳白色”。牛奶样品中乳清蛋白和酪蛋白比例稳定不变, 而母乳中乳清蛋白/酪蛋白构成从初乳开始随泌乳进展不断变

化，初乳中乳清蛋白占据绝对优势比例，酪蛋白很少；至成熟乳时酪蛋白比例可达40%。乳中脂肪以乳脂球形式存在，牛乳经过均质化处理乳脂球被粉碎，乳脂不再上浮聚集；而母乳样本一般无法均质化处理，样品静置就会出现乳脂浮聚，并很难再均匀分布^[12,13]。

2. 母乳采样过程中存在的误差

母乳成分变化的自身规律中包括个体差异、母乳阶段变化、同一泌乳过程前乳与后乳的差异、昼夜节律变化、采样方法的影响（电动吸奶、手动挤压与婴儿吸吮的差异）。母乳成分研究中这些影响因素是极为重要的观察变量。严谨的母乳成分测定需要采空至少一侧乳房全部乳汁再充分混匀后取样。这都构成了母乳成分测定的复杂性和技术难度。

3. 母乳样本储存和预处理中

母乳采样后一般都会经历不同温度条件和时间的储存过程，包括室温、冷藏和冷冻，从几十分钟到数日、数月不等。冷冻可以破坏乳脂肪球膜，释放脂质及钙离子等乳脂肪球膜成分。巴氏消毒处理同样也会导致母乳成分变化和分布改变。静置会导致母乳样本中脂肪分层析出，脂肪分层后很难均质化。目前没有普及的低价位、针对数毫升或数十毫升的微量均质化设备。未经充分均质化（仅仅采用手动“摇匀”）的母乳，在后续测定中少量进样时，选中或躲开脂肪块，都会造成脂肪或蛋白质含量的巨大偏差。目前各种母乳成分数据中，不同来源、不同研究者报告的母乳成分，从宏量的脂肪含量，到微量的脂溶性维生素和水溶性维生素含量，动辄数倍、数十倍甚至上千倍的差异，难以想象是源于母乳成分的差异，而更多可能是源于采样和样本处理、仪器测定中的误差^[5]。

4. 合理的检测方法和仪器设备的特异性、灵敏度

母乳成分测定所采用的仪器设备是最重要而又容易被普通人忽视的环节。母乳中的各种成分，理化性质不同，分布状态各异，除了需要采用适宜的样品前处理过程外，还需要使用合适的检测设备。

按照母乳成分分类，对无机元素类的检测一般采用原子吸收光谱、等离子体发射光谱、原子荧光分光光度计、测汞仪、等离子体发射光谱-质谱联用等方法和相应设备。乳中有机化合物的分析，除了采用常规的物理、化学分析（重量法、沉淀法、滴定法等）外，多采用分光光度计（可见光、紫外、近远红外）、电泳法（纸层析、凝胶、毛细管）、色谱法（薄层、柱层析、离子、凝胶、亲和等）以及质谱法（四极杆、离子阱、磁质谱、时间飞行、静电场轨道阱质谱等）。不同测

定方法和仪器设备因研究目的、目标而异。这里稍微详细讨论近年来特别受关注的快速便捷测定技术，包括使用近红外线和红外线的红外光谱技术方法（IRS），以及超声波分析方法。无论是红外色谱分析，还是超声波精密测量，都需要依赖一个重要前提，那就是奶液状态保持均质、稳定。前已述及，商业奶源和成品具备这样的前提条件，奶液中成分含量和物理分布处于窄范围稳定状态。但是对于个体化母乳样本，该前提条件则非常脆弱。而实际上，上述快速便捷测定技术的研发目标，则是用来满足乳品生产各环节对乳品快速检验的需要^[12-14]。

五、小 结

母乳成分研究和测定是了解婴儿营养需要，探索婴幼儿养育规律，并为婴幼儿配方食品研发工作提供科学依据的重要工作。基于这样的目标，母乳成分测定是必须开展的工作。相比笼统地讨论母乳成分测定，科学的测定方法和精密的仪器设备更需要给与关注。快速便捷测定技术并非毫无价值，但采用简易设备快速便捷测定母乳成分，在妇幼保健实践中对于指导母婴营养改善，缺少证据支持。婴儿特殊喂养实践中，母乳成分测定的价值也需要有检测目标、检测方法和设备以及最终喂养效果之间更多的循证依据。早产儿强化喂养中，母乳成分测定的方法学、必要性等，也需要得到更多临床喂养效果的循证支持。母乳成分测定是一个跨学科、跨领域的工作，有重要意义和工作前景，但需要得到更多认真看待，尤其是在目的、方法学、仪器设备和数据解读的关系中，要有更多专业视角。

参考文献：

- [1] 汪之頔. 母乳主要营养及其活性成分. 于: 杨月欣, 葛可佑, 总主编. 中国营养科学全书 (第二版) (M). 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1091-1105.
- [2] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 (2013版) (M). 北京: 科学出版社, 2014.
- [3] 苏宜香主编. 儿童营养与相关疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [4] Bo Lönnerdal, Erdmann P, Thakkar SK, et al. Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective [J]. J Nutr Biochem. 2017, 41: 1-11.
- [5] 荫士安. 母乳成分: 存在形式、含量、功能、检测

方法 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2016.

[6] Wu X, Jackson RT, Khan SA, et al. Human milk nutrient composition in the United States: current knowledge, challenges, and research needs [J]. *Curr Dev Nutr*. 2018, 2 (7): 1-18.

[7] Lucey JA and Horne DS. Milk Salts: Technological Significance (Chapter 9) in *Advanced Dairy Chemistry, Volume 3: Lactose, Water, Salts and Minor Constituents*. Edited by McSweeney PLH and Fox PF, Springer Science Business Media, LLC 2009.

[8] 中国营养学会妇幼营养分会. 母乳成分检测评价乳母营养状况的意义专家共识. (待发表)

[9] Clark RM, Ferris AM, Fey M, et al. Changes in the lipids of human milk from 2 to 16 weeks postpartum [J]. *J Pediatr Gastr Nutr*. 1982, 1 (3): 311-316.

[10] Kunz C, Meyer C, Collado MC, et al. Influence of gestational age, secretor, and lewis blood group status on the oligosaccharide content of human milk [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017, 64 (5): 789-798.

[11] Bravi F, Wiens F, Decarli A, et al. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review [J]. *Am J Clin Nutr*. 2016, 104 (3): 646.

[12] 李松励, 郑楠, 王加启. 生乳、巴氏杀菌乳、灭菌乳和复原乳产品检测标准与方法指南. 北京: 中国农业科学技术出版社, 2018.

[13] 李志方, 卢俭. 乳品加工与检测技术. 北京: 中国农业出版社, 2012.

[14] 韩军花, 李糊中, 王素芳, 等. 食品安全国家标准《婴儿配方食品》跟踪评价研究. *营养学报*. 2013, 35 (4): 328-331.

新型冠状病毒感染防控期间妇幼人群居家膳食/喂养指导建议

Guidance and Suggestions on the Home Diet / Feeding of Women and Children During the Prevention and Control of Covid-19 Infection

中国营养学会妇幼营养分会

执笔人: 汪之瑛 (南京医科大学公共卫生学院), 赖建强 (中国疾病预防控制中心营养与健康所), 曾果 (四川大学华西公共卫生学院)

审稿人: 苏宜香 (中山大学公共卫生学院), 杨年红 (华中科技大学同济医学院公共卫生学院), 盛晓阳 (上海交通大学医学院附属新华医院), 李光辉 (首都医科大学附属北京妇产医院), 戴永梅 (南京医科大学附属妇产医院), 衣明纪 (青岛大学附属医院), 游川 (首都医科大学附属北京妇产医院), 滕越 (北京市海淀区妇幼保健院)

根据国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制发布的《近期防控新型冠状病毒感染的肺炎工作方案》^[1]

部署, 为了切断传染源, 阻断病毒传播途径, 要求最大程度减少人员流动, 鼓励居家休养, 减少出行, 对儿童和孕妇、

* 通讯作者: 汪之瑛 (zxwang@njmu.edu.cn)

乳母等新型冠状病毒感染的肺炎的易感人群实施最大保护^[2,3]。为了帮助与疫情做斗争的广大群众，特别是妇幼人群做好居家健康生活，中国营养学会妇幼营养分会组织专家研究并提出妇幼人群（孕妇、乳母和0-6岁儿童）居家膳食/喂养指导建议。

一、合理膳食和良好喂养对妇幼人群营养具有重要意义

当前爆发的2019新型冠状病毒感染性肺炎疫情，致病原是2019新型冠状病毒，世界卫生组织将该病毒命名为2019-nCoV（此后国际病毒学会将该病毒命名为SARS-CoV-2病毒，世界卫生组织则将新冠肺炎疾病正式命名为COVID-19）。对于这种刚刚出现的新型病毒毒株，目前尚未研发和生产出有效的疫苗防护，而且对病毒感染也缺少特效药物，因此阻断病毒传播和增强身体抵抗力是两个最行之有效的措施。妇幼人群是特定人群更是脆弱群体^[2]，婴幼儿免疫系统处于相对不成熟状态，但也是处于快速发展完善过程中。孕、产妇由于特殊生理状况，免疫系统承受自身和外在外在双重压力。这也是儿童和孕妇、乳母是新型冠状病毒感染易感人群的原因。营养是身体免疫功能的物质基础，良好营养能有效保障机体免疫功能发挥作用，增强抵抗病毒感染能力，尤其是对于生长发育状态的免疫系统尤为重要^[4]。因此，在当前特殊时期，更需要科学合理地安排居家饮食生活，从容面对孕妇、乳母营养和婴幼儿喂养中的各种问题。

二、孕妇、乳母居家膳食总体建议

对于成年人，无论是怀孕妇女，还是产后乳母，如果食物供应和生活条件许可，建议遵循《中国居民膳食指南（2016）》^[5]和《中国妇幼人群膳食指南（2016）》^[6]安排日常膳食。《中国居民膳食指南（2016）》的相关材料，请访问<http://dg.cnsoc.org/>，《中国妇幼人群膳食指南（2016）》请参考<http://www.mcnutri.cn/dietary/>。

鉴于防控疫情所采取的各种应急措施，如果食物采购、供应受限，在膳食安排时应考虑最大程度满足身体营养需求，请参考以下建议：

1. 尽量做到每日食物多样化

食物多样对于实现平衡膳食、获得比较理想的营养摄入非常有效。食物多样包括食物大类别的覆盖和保持一定量食物品种。按照膳食指南的要求，每天的膳食应包括谷薯类、蔬菜水果类、畜禽鱼蛋奶类、大豆坚果类等食物；平均每天

摄入12种以上食物，每周25种以上，孕妇、乳母膳食中食物种类应该比普通人更多。在食材供应的时效性相对受限的情况下，应首先保证每日膳食能覆盖各种大类别的食物。受食物供应时效性影响最突出的首先是新鲜绿叶蔬菜、水果，其次是新鲜鱼虾肉类、新鲜乳品，可以通过相应的措施加以弥补。

2. 食材采购与储备

在住居区域受到管制、外出受限的情况下，可以利用有限的外出采购时机，优先购买和储存以下类食材。

(1) 鱼虾和肉类：优先考虑冷冻的瘦猪肉、牛肉或羊肉等红肉，以及冷冻的虾仁、海鱼等。不建议过多烟熏、腊制类鱼、肉制品。必要时、可适量选用高温灭菌包装（软、硬罐头）的卤煮肉制品、鱼制品，或少量选用肉松、鱼松等。少用油炸的鱼、肉制品。

(2) 蛋类：蛋类营养丰富、使用便利，也适宜较长期储存。宜储存一些鲜蛋供两周内使用。

(3) 蔬菜：优先选择耐储存的根茎类蔬菜如洋葱、绿色萝卜、胡萝卜、莴笋，保存期长的大白菜、包心菜、青椒、南瓜、冬瓜等，以及可以长期保存的干的菌藻类如木耳、香菇、紫菜、海带、裙带菜。马铃薯、红薯、山药等含淀粉多的根茎类食物，虽然既可作为蔬菜，也可作为主食，可用来丰富食物种类，但不建议长期、大量作为蔬菜食用。不建议大量使用晒干或天然风干的叶菜类，以及腌制或罐头包装的蔬菜。冷冻干燥的蔬菜相对较好，但目前缺少日常采购渠道。

(4) 乳类：一般情况下，灭菌包装液体牛奶可以较长期保存，在营养上与普通鲜牛奶也没有明显差别，可以适当采购和储存。酸奶需要冷藏保存，保质期一般也能在两周以上。在不能获得液态奶的情况下，可以选择全脂奶粉。对于孕产妇和较大儿童来讲，孕产妇奶粉和婴幼儿配方奶粉都是营养素强化食品，在营养上比鲜奶更有优势，如果不讨厌配方奶粉的口味，建议优先选择合适的配方奶粉。奶酪也是重要的乳制品，是乳类中酪蛋白的制成品，水分含量低、蛋白质含量高，便于运输，适宜长期保存，也可作为乳类食物的选择。但奶酪没有配方奶（粉）营养全面。

(5) 豆类：优先选购和储备大豆（黄豆）和绿豆。豆类及其制品是平衡膳食中的重要类别，而且干豆类食材特别适合储备和后续的加工。大豆富含优质蛋白质、必需脂肪酸和磷脂，既可以加工豆浆，也可以泡发成黄豆芽弥补蔬菜不足，还可以高压蒸熟后直接食用。绿豆食用性状好，便于烹煮，广受欢迎。蔬菜不足时，可将绿豆发芽用作蔬菜。豆类食物

还富含叶酸，这对于缺少蔬菜等食物单调情况下获得叶酸营养特别有意义。各种豆制品也有一定的储备性能如冻豆腐、豆干等，可以适量储备，但在特殊时期往往采购渠道受限。大部分市售的预包装豆浆（豆奶）含糖量较高，不推荐大量采购和储备。

(6) 坚果类食物：富含蛋白质和部分微量营养素，营养价值较高，耐储存，是广受欢迎的食物，可适量储备，如葵花籽、花生、核桃、松子、开心果等。值得注意的是，因其含脂肪高，是高能量食物，作为平衡膳食的构成，是推荐每日适量（每天 15 克）食用的食物。

(7) 水果：在足量蔬菜的情况下，水果的食物价值更多在于调节饮食口味、增加饮食的愉悦度，对膳食的营养贡献次于蔬菜。可根据个人饮食喜好、耐储存性和可获得情况，酌情采购、储存。优先推荐苹果、梨、香蕉等富含果胶等膳食纤维的品种。

(8) 烹调油和盐：油脂除了营养价值外，也是膳食美味的重要元素。推荐优先储备常见植物油品种，如大豆油、菜籽油、花生油和玉米油等。无须刻意追求橄榄油、亚麻籽油等网红油脂。油脂是高能量食物，注意避免油脂过量食用。烹调盐是居家必需品，除了提醒清淡口味少用盐以外，妇幼人群是加碘食盐的最主要目标人群，一定要选择加碘食盐。

3. 食材品质和安全

在特殊时期食材供应受限的情况下，食品安全不能放松。采购各种食物、食材时，一定要查看生产日期和保质期，接近保质期的食物要谨慎采购，超过保质期的食物一定不要食用。对于一些容易腐烂变质的食物，如蔬菜、水果等，在不能完全丢弃的情况下，要认真仔细分拣、剔除或切除。水分含量高的食材，要做好冷藏或冷冻保存。水发的干制品，泡水后也不能长时间放置，可以通过煮沸方式，延长保质时间。

4. 日常生活和饮食卫生

防控疫情期间的居家生活，除了加强个人卫生，每日洗澡、勤洗手外，加强食品加工烹制过程卫生意识很重要，餐具、容器、砧板、刀具、用具一定生熟用途分开，处理生熟食物之间要洗手，减少凉拌、生拌食物，餐具要彻底清洗和消毒。

5. 营养补充剂

在不能获得多样化膳食达到平衡膳食状态时，可以选择营养补充剂加以弥补。食材获得时效受限时，需要特别注意

可能缺乏的营养素，如新鲜蔬菜缺乏，其对应缺乏的营养素可能是维生素 C，维生素 A 原及矿物质，如新鲜瘦肉缺乏，可能对应的缺乏是蛋白质或 B 族维生素以及铁、锌等微量元素；为维持机体健康状况和对病毒一定的抵抗能力。可以选择单一或复合营养素补充剂或配方奶粉给予补充。

三、育龄妇女居家膳食建议

育龄期妇女在防控疫情居家生活期间，其身心可能受到疫情信息、活动空间受限、生活状态异常的影响，其心理压力增大和精神紧张或情绪不佳、营养摄入不均衡等，再加上各种环境因素的不利因素，如居家环境消毒剂过度使用等，无法做到到位的备孕。此外，由于疫情对卫生保健资源造成的压力，后续一段时间孕期保健服务也会面临各种挑战。尽管居家生活期间的妇女可能有更多的夫妻生活时间，但仍强烈建议有孕育计划的妇女注意采取适宜的避孕措施，推迟怀孕。

为了避免意外怀孕带来的不确定性，建议育龄妇女居家生活期间，每天进行半小时以上室内运动，如瑜伽类、仰卧起坐、原地立蹲，达到微微出汗状态，使身体保持在积极活跃状态。超重和肥胖者可尽量通过增加室内活动时间增加能量消耗，不建议通过控制进食量来减轻体重。蔬菜、水果等相对受限的情况下，须特别注意每日服用叶酸制剂或其它营养素补充剂，达到每日补充叶酸 400 微克。豆类食物富含叶酸，依据《中国食物成分表》数据，每日 100 克绿豆可含有叶酸 600 微克叶酸当量。

四、孕期妇女的居家膳食建议

对于已经处于孕期的妇女，需要强调以下关键点：

1. 把握好食物总量与身体活动量的平衡，做好体重管理

居家生活期间，尽管食物品种选择范围可能受限，但要注重安排好食物合理搭配、合理美味烹调，确保合理摄入各种食物，保障孕期营养摄入，并实现合理的孕期增重（不要饿瘦了）。同时也不要过度饮食，尤其是要控制高油脂、高热量的食物的摄入量，如过多烹调用油、甜食等，以及过量坚果类食物。同时配合尽可能多的身体活动（如家务、室内健身等），避免体重过快增加（不要吃太胖了）。孕期合理增重的具体数据，请遵循孕期保健机构给予的相关指导。

2. 确保重点营养食物的获取

每日获得 100 克瘦的红肉，食用碘盐，每日 1-2 个鸡蛋，

孕早期每日 300 毫升液体奶，孕中晚期每日 400–500ml 液体奶（牛奶、羊奶，鲜奶或配方奶，优先推荐配方奶）。最好能每周 1–2 次进食海产品（海鱼、海带、紫菜）。最好每日能有 500 克新鲜蔬菜，而且一半以上为深绿色蔬菜，每日水果 200–400 克。

此种特殊情况下，推荐每日服用合适的含有叶酸、维生素 A、维生素 D、维生素 C、维生素 B₁、B₂、B₆、铁、锌、硒以及 DHA 的复合营养素补充剂。益生菌制剂可能有助于提高身体抵抗力，可以合理选用。补钙在短期内可能与防御病毒感染无关，此处不做重点推荐，尤其是如能每日摄入推荐量的乳制品，则无需补钙。

3. 愉悦心情、轻松生活，避免各种焦虑

在疫情严重的情况下，居家避免外出是最为有效的预防措施，在遵循各种防护建议的前提下，无需过度担忧病毒感染威胁，在相对封闭的居家生活中，仍然可以轻松享受当下的生活。对平衡膳食的追求也是相对的，尽管膳食指南要求每日膳食都要覆盖各种类食物，且最好达到一定的品种，但如果短期内无法完全做到，也无需对此焦虑。任何焦虑，包括对膳食不当的焦虑都是徒劳无益，而且对身体健康的不利影响甚至大于某些膳食细节。因此建议在愉悦生活的前提下，尽力安排平衡膳食即可。

五、哺乳期妇女（乳母）居家膳食及哺乳建议

哺乳期妇女处于身体恢复、心理适应和母乳哺喂婴儿的多重状态中，其中心理、睡眠、生活状态、饮食生活、营养摄入、乳汁分泌与照顾婴儿各因素之间相互影响。居家生活本是产后妇女常规经历状态（月子生活），但与遇到防御病毒感染疫情而处的居家生活状态并不完全一样，后者将面临食物来源、照顾人工作受限、病毒感染预防措施等诸多制约和影响，产妇（乳母）遭受更多、更重压力。对于疫情压力下居家生活或处于月子期的乳母，需要强调以下关键点：

1. 轻松生活、克服焦虑，有利于乳汁分泌

心理与情绪状态是影响哺乳期妇女乳汁分泌的最重要因素之一。虽然存在病毒疫情，但需要深信没有外出的居家生活状态，应该是防御病毒的有效预防措施。在封闭的家庭生活中，无须为病毒疫情威胁而过分焦虑。

对于 2019 新型冠状病毒感染母亲是否可以进行母乳喂养尚缺乏足够证据支持，但母乳亲授存在密切接触，对于疫情防控中得不到不宜母乳喂养建议的母亲，也不要为此而焦虑。此种情况下母乳喂养的利弊不明，不需要为此纠结。可以安

心给予婴儿人工喂养，并按照要求定期挤出乳汁，促进持续泌乳，保证后续母乳喂养^[7,8]。

2. 按自己的习惯愉悦饮食

与照顾人充分沟通，或自己动手，在食材相对有限的条件下，按照自己的饮食喜好，同时兼顾膳食指南对平衡膳食的要求，选择合适的烹调方式，制备自己的饮食，无须与家人绝对分餐。

3. 确保重要食物的获取

应确保每日膳食中获得 220 克左右的鱼、禽、蛋、肉类（含动物内脏），每日牛奶 400~500 毫升，如口味可接受推荐选用营养强化的孕产妇奶粉，平均每日能有相当于 25g 干大豆的豆制品，炒制或烤制的坚果 10–15 克。每日蔬菜类 500g，其中绿叶蔬菜和红黄色等有色蔬菜占 2/3 以上，水果类 200~400 克。如新鲜蔬菜供应受限，可以多选耐储存的绿黄色根茎、茄果类蔬菜（如绿萝卜、胡萝卜、莴笋、番茄、茄子）以及干的菌菇类蔬菜。为适应不同地域的月子文化，蔬菜、水果可以蒸、煮、烫后温热食用。需要选用碘盐。

建议选用含有叶酸、维生素 A、维生素 D、维生素 C、维生素 B₁、B₂、B₆、铁、锌、硒以及 DHA 的复合营养素补充剂。益生菌制剂可能有助于提高身体抵抗力，可以合理选用。在防御疫情的应急状态下，对补钙不做重点推荐，尤其是如能每日摄入推荐量的乳制品，则无需补钙。

六、6 月龄内婴儿母乳喂养建议

无感染、或无疑似感染及没有医学观察要求的家庭中，请遵循已有的母乳喂养建议。由于疫情管制而缺少外出、不能获得室外阳光暴露的婴儿，需要注意及时、足量（每天 400~800 国际单位）补充维生素 D（母乳喂养儿不需补钙）。因食物受限，乳母不能获得足够维生素 A 和胡萝卜素时，建议给婴儿补充维生素 A，以确保其肠道和呼吸道的免疫能力。

由于疫情管制而需要暂时母婴分离的婴儿，需要改为人工喂养，请选择适合的婴儿配方奶粉喂养^[6-9]。

七、较大婴幼儿喂养建议和学龄前儿童居家膳食建议

为了减少儿童感染风险，除了加强对儿童的隔离防护、儿童个人卫生等措施外，合理喂养、加强营养，配合适度运动和充足睡眠，也是居家儿童疫情防控的重要措施。为此，对于此年龄段儿童喂养和膳食营养提出建议，强调以下关键点：

1. 两周岁以前婴幼儿继续给予母乳喂养

母乳富含免疫调节物质，对提高儿童抵御病毒能力有很大帮助。如果此前尚没有停止母乳喂养，对防控新型冠状病毒疫情是非常有利的。6月龄后母乳量不足或未能继续母乳喂养时，需按推荐量给与配方粉喂养^[6]。

2. 克服饮食习惯干扰，确保每日摄入适量的肉鱼蛋类食物

肉鱼蛋类是最为突出的高营养素密度食物，是儿童摄入足量蛋白质和微量营养素的保障，有助于儿童免疫系统发育成熟和发挥功能。对不同年龄段儿童的推荐食物量，请参考《婴幼儿喂养指南关键推荐示意图/平衡膳食宝塔》中建议量（资料：<http://www.mcnutri.cn/dietary/>）。儿童奶类食物，建议优先选择营养强化的婴幼儿配方奶或强化维生素A等营养素的儿童牛奶。普通液体牛奶、普通全脂奶粉也是不错的选择。

3. 确保儿童适量奶类食物摄入

奶类是儿童膳食的重要组成部分，建议优先选择营养强化的婴幼儿配方奶或强化维生素A、D等营养素的儿童牛奶。普通液体牛奶、普通全脂奶粉也可选择。

4. 必要时使用营养素补充剂

对于不能很好饮食的儿童，建议选择单一或复合含有维生素A、维生素D、维生素C、维生素B₁、B₂、B₆、铁、锌、硒以及DHA的营养素补充剂。益生菌制剂、乳铁蛋白制剂、牛初乳食品等可能有助于提高身体抵抗力，有条件的可以合理选用。

八、特别说明

由于本次疫情为2019新型冠状病毒传播所致，该病毒株对人类健康的影响，包括致病机制、传染性、严重性和致命性还缺少充分的认识，更缺少其在妇幼人群的流行病学资料，本指导建议只是基于营养学原理、人体营养需要和食物营养数据、已有防止病毒感染文献以及专业人员的研判而提出。当前全国人民上下同心、众志成城，中国一定能够打赢这场

疫情防控阻击战，守护好人民群众生命安全和身体健康。

参考文献：

[1] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 关于印发近期防控新型冠状病毒感染的肺炎工作方案的通知（肺炎机制发〔2020〕9号）[EB/OL]. (2020-01-28) [2020-2-2]. <http://www.nhc.gov.cn/tigs/s7848/202001/808bbf75e5ce415aa19f74c78ddc653f.shtml>

[2] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 关于做好儿童和孕产妇新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作的通知.（肺炎机制发〔2020〕17号）[EB/OL]. (2020-02-02) [2020-2-2]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/de2d62a5711c41ef9b2c4b6f4d1f2136.shtml>

[3] 民政部，国家卫生健康委. 民政部、国家卫生健康委关于进一步动员城乡社区组织开展新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作的紧急通知.（民发〔2020〕9号）[EB/OL]. (2020-01-30) [2020-2-2]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/1d27e24c56fb47e3bb98d7e39c9ccb17.shtml>

[4] 杨月欣，葛可佑，总主编. 中国营养科学全书（第二版）. 北京：人民卫生出版社，2019.

[5] 中国营养学会. 中国居民膳食指南（2016）. 北京：人民卫生出版社，2016.

[6] 中国营养学会妇幼营养分会. 中国妇幼人群膳食指南（2016）. 北京：人民卫生出版社，2019.

[7] 世界卫生组织. 紧急状况下的婴幼儿喂养. <https://www.who.int/nutrition/topics/emergencies/zh/>

[8] 中国医师协会妇产科分会母胎医师专业委员会，中华医学会妇产科分会产科学组，中华医学会围产医学分会，《中华围产医学杂志》编辑委员会. 妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议. 中华围产医学杂志. 2020, 23 (2): 73-79.

[9] 中国医师协会新生儿科医师分会，中国妇幼保健协会新生儿专业委员会，中华医学会围产医学分会，《中华围产医学杂志》编辑委员会. 新生儿科2019新型冠状病毒感染防控专家建议. 中华围产医学杂志. 2020, 23 (2): 80-84.

母亲孕期膳食维生素 A 摄入量与先天性膈膜疝的发生呈负相关：日本环境与儿童研究

Maternal Dietary Intake of Vitamin A During Pregnancy was Inversely Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia: The Japan Environment and Children's Study

Br J Nutr. 2019; 122 (11): 1295-1302.

Michikawa T, Yamazaki S, Sekiyama M, Kuroda T, Nakayama SF, Isobe T, Kobayashi Y, Iwai-Shimada M, Suda E, Kawamoto T, Nitta H; Japan Environment and Children's Study Group.

目前对先天性膈膜疝 (congenital diaphragmatic hernia, CDH) 的发病机理还很不了解。但是, 维生素 A 似乎在膈膜的发育过程具有重要作用。以往的病例对照研究报告, 母亲膳食维生素 A 摄入量与 CDH 的发生风险密呈负相关。但是, 据我们所知, 还没有任何前瞻性研究证据支持该观点。本研究的目的检验母亲膳食维生素 A 摄入量是否与 CDH 发生存在关联。作者分析了来自日本全国出生队列的基线数据, 该出生队列研究 (2011-2014) 包括了 89658 例生产单胎活婴的母亲 (生产时平均年龄为 31.2 岁)。我们用膳食频率法调查了早孕期的膳食习惯, 估计了每日膳食中维生素 A 的总摄

摄入量 (以视黄醇活性当量 RAE 计)、视黄醇和维生素 A 原类胡萝卜素的摄入量, 以及蔬菜的每日消费量。从病历档案中获得 CDH 发生率的资料。共发现 40 例 CDH 病例。与低维生素 A 摄入孕妇 (摄入量中位数 230 μ g/d) 相比, 高维生素 A 摄入孕妇 (摄入量中位数为 468 μ g/d) CDH 发生率的校正 OR 值为 0.6 (95% CI 为 0.3, 1.2)。当分析样本被限制为母亲孕前 BMI 为 18.5-24.9 kg/m^2 范围时, 母亲维生素 A 摄入水平与出生 CDH 子代的风险呈相关 (OR 值为 0.5, 95% CI 为 0.2, 1.0)。尽管本研究样本量有限, 但研究结果为维生素 A 和 CDH 之间的关系提供了新的证据。

母亲产前膳食和子代哮喘和过敏性鼻炎之间的关系

Mother-Child Cohort Study Group: Maternal Diet Before and During Pregnancy and Risk of Asthma and Allergic Rhinitis in Children

Baiz N, Just J, Chastang J, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Magnier AM Annesi-Maesano I; EDEN Mother-Child Cohort Study Group; Maternal diet before and during pregnancy and risk of asthma and allergic rhinitis in children. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Jun 22; 15: 40

背景: 有研究表明, 母亲孕期摄入某些特定的食物有利于预防其子代儿童时期哮喘和过敏性疾病的发生和恶化。但是, 很多试验的研究结果是互相矛盾的; 并且, 以往没有研

究探索过母亲孕前膳食状况与儿童时期哮喘和过敏性疾病之间的关系。该研究的目的是评估母亲孕前 1 年及孕期最后 3 个月的膳食情况, 并探讨了其与儿童哮喘、喘息、过敏性鼻炎



炎和特应性皮炎风险之间的关系。

方法：研究纳入了 EDEN 队列中的 1140 对母子。母亲被要求在孕前和孕期内完成食物频率问卷以便研究者评估其膳食摄入情况。研究者用健康问卷调查追踪儿童的健康情况。纳入研究的健康结局有：三岁前的哮喘、喘息、过敏性鼻炎和特应性皮炎。

结果：多变量 Logistic 回归分析结果显示，孕前摄入中等量的煮熟的蔬菜与子代儿童哮喘风险呈显著负相关；孕前和

孕早期摄入中等量的鸡蛋和生的蔬菜，孕前摄入中等量的谷物，还有孕期摄入中等量的煮熟的蔬菜均对子代儿童过敏性鼻炎具有保护作用。该研究还首次发现了孕前肉类摄入与喘息、过敏性鼻炎和特应性皮炎的风险呈正相关。

结论：根据本研究结果，孕前和孕期摄入某些特定的食物（如鸡蛋和蔬菜），可能有助于预防哮喘、喘息和过敏性鼻炎，而孕前较高水平的肉类摄入则可能会增加儿童喘息、过敏性鼻炎和特应性皮炎的发生风险。

母亲孕期海鲜摄入量 and 儿童注意力的关系： 一项关于多不饱和脂肪酸相关基因效应修饰的队列研究

Maternal Seafood Consumption During Pregnancy and Child Attention Outcomes: A Cohort Study with Gene Effect Modification by PUFA-Related Genes

Julvez J, Fernández-Barrés S, Gignac F, López-Vicente M, Bustamante M, Garcia-Esteban R, Vioque J, Llop S, Ballester F, Fernández-Somoano A, Tardón A, Vrijheid M, Tonne C, Ibarluzea J, Irazabal A, Sebastian-Galles N, Burgaleta M, Romaguera D, Sunyer J. Maternal seafood consumption during pregnancy and child attention outcomes: a cohort study with gene effect modification by PUFA-related genes. *Int J Epidemiol.* 2019 Oct 2. pii: dyz197.

背景：检验营养流行病学中胎儿编程的理论框架是非常有必要的。本实验在调整了儿童自身海鲜摄入量 and 认知功能等因素的基础上，调查评估了是否母亲孕期摄入海鲜和子代 8 岁时有更好的注意力有关。我们也探讨了几种与多不饱和脂肪酸代谢相关的单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs）的效应修饰。

方法：研究最终分析纳入了 INMA 前瞻性队列研究（西班牙，2003 年至 2008 年招募受试者）中的 1644 对母子。我们使用食物频率问卷评估产前母亲和出生后孩子的海鲜摄入量。我们采用计算机版的注意力试验（Attention Network Test, ANT）评价儿童的注意力，评价指标包括遗漏错误数和击中反应时间标准误。父母使用修订后的“Conners 父母评定量表（简版）”报告儿童注意力缺陷多动障碍（Attention Deficit

Hyperactivity Disorder, ADHD）症状。本研究在 845 名儿童中检测了 7 个多不饱和脂肪酸相关的基因位点 SNP。通过调整家庭特征、儿童海鲜摄入量 and 早期认知功能，使用回归模型来评估母亲孕期海鲜摄入量 and 儿童注意力之间的关系，并探讨 SNP 的效应修饰。

结果：孕早期较高水平的海鲜总摄入量与儿童 ANT 遗漏错误数减少有关，与母亲孕早期海鲜总摄入量处于百分之一分位数的儿童（中位摄入量 195g/周）相比，母亲孕早期海鲜总摄入量处于百分之五分位数（中位摄入量 854g/周）的儿童 ANT 遗漏错误发生率比为 0.76（95% 可信区间 = 0.61, 0.94）。调整儿童海鲜摄入量 and 既往认知状态后，观察到相似的结果。同时，对进食瘦鱼，大型和小型的脂肪鱼进行研究，所得结果相似，但未观察到其和其他注意力结局存在稳健的

关联。进食贝类和罐装金枪鱼与改善注意力的关系更弱。研究发现，母亲孕晚期海鲜摄入和儿童海鲜摄入与改善儿童注意力之间的关联也较弱。儿童 rs12603236（葡萄糖激酶调节因子，GCKR）和子代/母亲 rs2281591（脂肪酸延长酶 2，ELOVL2）两个基因位点的多态性显示了海鲜总摄入量及 ANT

结局之间存在弱交互作用 ($P < 0.1$)。

结论：孕早期海鲜摄入量高（包括瘦鱼、大型和小型多脂鱼）与子代 8 岁时更好的注意力和 ADHD 症状改善有关。遗传效应修饰分析表明，从海鲜中摄取多不饱和脂肪酸可能是这种关联的一种潜在生物学机制。

母亲孕期高剂量维生素 D 补充和子代牙釉质发育不全风险之间的关系：一项对子代随访 6 年的随机临床研究

Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy with the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial

Nørrisgaard PE, Haubek D, Kühnisch J, Chawes BL, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy With the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2019 Aug 5.

研究的重要性：高达 38% 学龄儿童的健康受到生命早期牙釉质发育不全的影响，因此牙釉质发育不全被认为是全球公共健康问题之一。牙釉质形成受损会导致牙龈过敏、牙萌出后断裂、龋齿快速形成以及拔牙，进而导致牙痛。目前还不了解其病因，所以，目前无法预防牙釉质发育不全。

目的：评估孕妇补充大剂量维生素 D 与子代牙釉质和龋齿的关系。

研究设计、背景和受试者：该研究对双盲、单中心随机临床试验——“前瞻性哥本哈根哮喘儿童 2010 队列（COPAC₂₀₁₀）研究”进行了事后分析。研究于 2009 年三月开始招募，共纳入妊娠 24 周的孕妇 623 名及其子代 588 名。在这些孩子 6 岁时，对这些儿童中的 496 人进行了口腔检查，并于 2018 年对数据进行了分析。

干预方式：将孕妇分为高剂量维生素 D3 补充组，该组每日补充维生素 D3 2400IU，共 315 人；以及配对的对照组，该组每日补充安慰剂，共 308 人。从妊娠 24 周至产后 1 星期内按上述方式给与干预。此外，所有孕妇都补充标准剂量

400IU/d 的维生素 D3，作为标准护理的一部分。

主要结局和评价标准：牙釉质发育不全被定义为至少有一个白齿出现界限不清、牙釉质破裂和/或非典型修复。龋齿则被定义为乳牙和恒牙的龋坏、缺损或表面填充。

结果：与标准剂量相比，妊娠期补充大剂量维生素 D 的孕妇，其子代恒牙牙釉质发育不全的风险较低（高剂量补充组发生率为 15.1% [26/172]，对照组发生率为 27.5% [44/160]；比值比：0.47，95% 可信区间，0.27-0.81）；在乳牙中，我们观察到类似的关联（高剂量补充组发生率为 8.6% [21/244]，安慰剂组发生率为 15.9 [40/252]；比值比：0.50，95% 可信区间，0.28-0.87）。维生素 D 补充剂与龋齿之间没有关联。

结论和关联：孕期大剂量补充维生素 D 或可使子代牙釉质发育不全率降低约 50%。这表明产前母亲补充维生素 D 或可作为预防子代牙釉质发育不全的有效干预措施，对牙齿健康具有重要的临床意义。



中国营养学会第十二次特殊营养学术会议

时间：2020年8月15-16日

地点：宁夏银川

会议主题：特殊营养与健康促进。

中国营养学会微量元素营养分会第十五次学术会议 暨富硒产业发展论坛

时间：2020年8月19-22日

地点：福建宁德

会议主题：微量营养素国内外研究动态、进展、社会应用。

中国营养学会第17届全国临床营养学术会议

时间：2020年10月9-11日

地点：上海

会议主题：多学科临床营养研究、学科建设、推广临床应用。

营养与食品安全国际学术研讨会（CNFS 2020）

时间：2020年11月6-8日

地点：厦门

中国妇幼人群膳食指南

中国妇幼人群膳食指南包括中国《6月龄内母乳喂养指南》、《7~24月龄婴幼儿喂养指南》)、《备孕期妇女膳食指南》、《孕期妇女膳食指南》、《哺乳期妇女膳食指南》和《学龄前儿童膳食指南》。该指南根据我国妇幼人群的营养问题和

健康现状,参考国内外循证医学证据,为孕妇、乳母、婴幼儿和学龄前儿童提供膳食指导,保障生命早期一千天营养,促进婴幼儿以及学龄前儿童健康成长,维护孕期和产后妇女近期与远期健康。



《营养新观察》刊物征订表

| |
|---|
| 姓 名： |
| 联系电话： |
| 工作单位： |
| 工作职务： |
| 邮寄地址： |
| 工作内容： |
| E-mail邮箱： |
| 您更喜欢哪种方式来阅读我们的刊物，请在□里打√—— 电子版刊物 <input type="checkbox"/> ；纸质版刊物 <input type="checkbox"/> |
| 您可邮寄/传真/扫描并电子邮件回复我们：(方式可三选一) |
| ——我们的联系方式： <达能营养中心> 邮编：100050 地址：北京市西城区南纬路 29 号 电话/传真：010-83132921 010-83132625 网址：www.danone-institute.org.cn E-mail：danone.institute@danone-institute.org.cn 联系人：张国雄 |



达能营养中心
致力营养与健康

征稿简约

《营养健康新观察》是由达能营养中心主办的营养学术刊物。为了增进学术交流、提高本刊的学术水平、为大家提供一个更好的专业论坛，本刊编委会热诚欢迎有关学者踊跃投稿。

本刊欢迎下列文稿：

- 有关营养与健康研究方面的新理论、新技术、新成果和新方法介绍。
- 有关饮食、营养和健康方面的宣传教育活动，居民调查以及营养干预计划等信息报道和经验介绍。
- 具有指导意义的述评、专论、文献综述及专题讨论等。
- 国内外学术交流信息、出版物介绍等。

对来稿的要求：

- 有严谨的科学性；数据可靠，简明扼要，文句通顺；有理论或实践意义；尚未在公开刊物上发表。
- “学术报告厅”中的文稿以论文、综述、调查或宣传教育活动报告为主。“达能焦点论坛”中的文稿应当涉及目前营养与健康领域中有争议的问题，或应当引起人们注意的重要问题。每篇文稿以 5000 字左右为宜。“最新情报站”中的文稿主要介绍国内外营养学领域最新研究动态，要求用 1500 字以内的篇幅简明扼要地介绍有关信息。
- 来稿请打字或用钢笔在 400 字方格纸中誉写清楚(外文要求打印)。在文题下应注明作者姓名及工作单位；在文稿首页下端应写明作者通讯地址和邮政编码。
- 文中插图请用绘图软件，微机描画。计量单位一律采用

“中华人民共和国法定计量单位”，简体字以汉字简化方案所列者为准。

- 参考文献只引用新近发表的主要有关文献，并以正式出版物为准。文献书写格式请参照国家新闻出版署发布的“科技论文编写格式”。期刊——作者姓名·论文题目·期刊名称(缩写)，出版年，卷期：起止页。书——作者姓名·书名·版次·出版地：出版社，出版年：起止页。
- 投稿作者请自留底稿。本刊编辑委员会有权对来稿的文字和内容做适当修改。
- 本刊对拟将采用的稿件不收文稿处理费和版面费。来稿刊出后酌致稿酬。
- 来稿请寄：北京市西城区南纬路 29 号，达能营养中心，邮政编码 100050。



主编：陈君石



达能营养中心
致力营养与健康

地址 / Add: 中国北京市西城区南纬路 29 号 100050

#29 Nan Wei Road, Xi Cheng District, Beijing, China 100050

电话 / Tel: (86-10)8313 2921 传真 / Fax: (86-10)8313 2625

<http://www.danone-institute.org.cn>

Email: danone.institute@danone-institute.org.cn