

母乳研究新方向

張皓媛¹ 張桂玲² 謝豐舟³

1台大醫學院 護理研究所博士班

2台大醫院護理部

3台大醫學院婦產科

如果你必須為塔馬爾沙袋鼠(**Tammar wallaby**)調製配方奶，你將需要一份十分複雜的食譜。在嬰兒袋鼠或幼袋鼠(**joey**)從袋子裡出生到斷奶的300天中，幾乎每星期你都必須調配不同成分的配方奶。

在早期，幼袋鼠需要充滿抗體的初乳。經過 60天後，配方應該富含天冬酰胺含肽(**asparagine-containing peptides**)，此物質被認為有助於大腦發育。九十天後，小袋鼠寶寶將會需要含硫氨基酸(**sulphur-containing amino acids**)，如半胱氨酸(**cysteine**)和蛋氨酸(**methionine**)，以促進毛囊和指甲的生長。

為了要健康成長，奶中的熱量也必須增加，因為幼袋鼠斷奶時所需要的能量是第一次喝奶時的四又二分之一倍。上述各種成分的出現順序全由母親的身體調控。而且，奇怪的是，她的各個乳頭可以獨立發揮作用，每個嬰兒袋鼠在袋子裡的前200天都可以有效地持續堅持吸吮同一個乳頭(**stuck a teat**)。事實上，同一個育兒袋中可能同時有兩隻不同年齡的幼袋鼠，分別吸著相鄰的各自的乳頭，也各自得到了適合其年齡的不同成分。

人乳不像袋鼠會隨時間有不同的生長訊號而產生極大的成分改變，小袋鼠可以通過胎盤傳遞生長訊號來轉換母乳的成分。人乳的主要成分 – 脂肪，蛋白質和碳水化合物 – 隨著哺乳的過程會有一些變化。但仔細分析，我們發現隨時間的重要變異是人乳中生物活性的成分(**bioactive ingredient**) – 這些除了刺激新陳代謝(**fuelling metabolism**)還提供原料使嬰兒生長之外的生物功能的分子和細胞。探究這些成分是什麼，以及他們的作用，是現在哺乳研究的主流。

從演化的角度看哺乳

直到最近，人類哺乳研究主要是從公共衛生的觀點出發。現在的趨勢卻是從演化的角度看。這種演化觀點假設嬰兒應該吃母乳以獲得最大的生存機會，而母親必須在她當時在乳汁生產的投資，與對後代的潛在投資取得平衡。

舉例來說，演化理論假設母親應該投資更多在哺餵兒子，因為兒子可以比女兒產生更多的後代。最近研究顯示男嬰與女嬰的母乳消耗有著明顯差異，似乎支持這個觀點。舉例來說，人類男嬰獲得的乳汁比女嬰大幅增加了脂肪和蛋白質比例。

在恒河猴，雄性嬰兒喝到的乳汁具有比較高濃度皮質醇激素(可以調節新陳代謝)，即使他們的母親在養育雄性和雌性嬰兒時血中皮質醇濃度並沒有差異。目前還不清楚皮質醇是否有性別差異。也有線索顯示：會發展出大膽行為的年輕男性獼猴消耗的乳汁中有較多荷爾蒙，而乳汁中的皮質醇對於女性獼猴嬰兒則沒有影響。不過目前尚未確定在人類是否有一樣的現象。



2011.07.28

謝豐舟教授和
護理部 張桂玲 護理長

人類哺乳研究的重大轉變

HMOs雖然是碳水化合物，但功能卻不在滋養嬰兒。相反地，他們滋養某些腸道細菌，讓它們比其他菌種有優勢競爭力。當孩子出生後，它的腸道致病細菌快速地增生。然而，由於孩子是吃母乳，腸道菌叢被轉變成有益的菌種。

嬰兒雙歧桿菌(**Bifidobacterium infantis**)可以保護嬰兒免於腹瀉，此菌種可以特別有效地代謝泌乳早期乳汁中豐富的**HMOs**。在建立腸道菌種方面，母乳給予嬰兒的雙歧桿菌獲得比其他菌種較好的優勢。因此，母親透過**HMOs**來「選擇」讓特定的細菌生長在嬰兒的腸道。

此外，一些**HMOs**可以直接抑制有害細菌和病毒。例如，某些**HMOs**可以阻斷空腸彎曲桿菌(最常見造成腹瀉的細菌)與腸黏膜結合，從而抑制病原菌。

母乳還直接提供了一些微生物到嬰兒腸道。母乳中存在幾種乳酸菌，這些乳酸菌被認為是從母親的腸子旅行到她的乳腺內的白血球中。這些乳酸菌種會透過分泌過氧化氫和細菌素(**bacteriocins**)的化合物來抑制病原。

過去十年已經檢測出很多人乳中的免疫因子，母乳一直以來被認為只透過分泌免疫球蛋白(**IgA**)來提供被動免疫給嬰兒。但是，新發現的作物(**crop**)免疫調節蛋白可以促進和調節嬰兒自身的免疫系統的發展。特別令人關注是細胞激素(**cytokines**)可以協調細胞之間的免疫系統信號。

甚至有證據顯示，母乳會影響嬰兒腸道細胞的基因表現。Sharon Donovan(伊利諾伊大學兒童營養學家)和Robert Chapkin(得克薩斯州A & M大學的生物化學家)，萃取3個月大嬰兒的脫落腸道細胞的RNA，來檢查餵母乳和餵配方奶的嬰兒脫落腸道細胞的RNA表現的差異。他們發現有幾種基因是可能的主導基因(putative master gene)，這些基因控制其他基因的表達。這些基因與血管生成和創傷修復有關。其中包括EPAS1，這種基因在接受母乳者的腸道中的轉錄量三倍於接受配方乳者。

Donovan和Chapkin的研究是第一個顯示母乳中的自然菌會影響嬰兒的基因表達，Donovan提醒要注意切勿過度解釋他們的發現，但是，這個發現很可能使益生菌更普遍用於配方奶粉。

健康爭議

研究人員通常致力於釐清嬰兒配方奶粉的影響，卻忽視了母乳的影響。

許多接受母乳的好處與避免病原體有關。雖然這些病原體可能在醫學發達的社會對嬰兒並不危險，但在發展中國家可能就很危險。母乳有益於所有的嬰兒。母乳哺餵已經很一致地顯示它在防止早產兒的壞死性腸炎(有部分腸組織壞死)以及有抵抗足月兒的腹瀉與耳部感染的效果。

雖然學者發現配方奶與第二型糖尿病和發炎性腸病的相關性，但對於嬰兒往後健康的影響卻沒有清楚的證據。有一些後設分析(metaanalysis)報告說，母乳哺餵可降低學齡兒童肥胖的機會約20%，但是這些結果並不是十分確定(conclusive)。有一個最大的母乳哺餵試驗，名為促進母乳哺餵措施研究(Promotion of Breastfeeding Intervention Trial, PROBIT)，發現在兩組六歲半的白俄羅斯兒童間接受母乳或配方乳在肥胖方面沒有顯著差異。

另外，這兩組在罹患哮喘或過敏上也沒有差異，但是**PROBIT**顯示母乳哺餵與智商之間有趣的關係(詳見**聰明嬰兒**)。母乳哺餵與智商的關係過去已經報告過，但讓**PROBIT**的結果變得重要的是因為他的樣本數據很龐大，可以消除干擾因素。在已開發國家，富有的女性更有可能哺乳--但他們也普遍更纖瘦、有較好的教育，並且花較多的時間與他們的孩子交談。這可能對之後體重議題(**later weight issues**)的研究造成偏差。歐洲孩童肥胖專案(**European Childhood Obesity Project**)的結果支持「早期蛋白質假說」，該假說認為標準嬰兒配方奶粉中較高的蛋白質使孩子的身體在之後幾年變得較肥胖。該專案隨機抽取**1000**位歐洲嬰兒接受高蛋白濃度配方奶(標準配方)或低蛋白濃度配方奶(相似於母乳中的蛋白成分)，或母乳。結果顯示除了與高蛋白組之外，低蛋白組與母乳哺餵組與對照組相較，並沒有比較胖。

嬰兒的第一餐的不同成分影響其發展，無論我們如何修飾配方奶的成分，它永遠缺乏母乳中很多的微量元素。隨著研究確定了這些物質，他們的作用似乎逐漸超越直接的營養價值，而是有助於讓嬰兒與環境(譯註：適應環境)，甚至母親周圍的社會結構溝通環境與社會結構將影響母親飲食的豐富程度以及她身體活動的程度，所以也影響到她的乳汁。**Wells**認為，年紀很小的人類被認為應該適應母親的環境，而不是更大的整個世界的環境。的確，在母乳中有很多生物活性分子(**bioactive molecules**)的這個事實意指母乳哺餵是一種賦權於母親的活動。他補充說「我們越是瞭解母乳的詳細成分，我們越是意識到男性只有一點點機會透過非遺傳途徑去影響他們的後代，而母親有非常豐富的機會去影響他們的後代。

聰明嬰兒：母乳是否讓你變得更聰明？

在2002年底到2005年的春天之間，有13,889位約六歲的白俄羅斯兒童做了一個智商測試，並且由教師評估他們的閱讀與寫作技巧。有一半孩子的母親曾接受過世界衛生組織的母嬰親善醫院鼓勵母乳哺餵方案，因此，這些母親有七倍的機率給孩子在三個月前純母乳哺餵。

PROBIT的研究結果表示，母親曾接受世界衛生組織方案的六歲孩子，從老師那裡得到較好的學術評級，且智商平均得分高出**5.9**分。

「**PROBIT**發現母乳哺餵在第一年生活的許多健康益處」**Michael Kramer**，在加拿大蒙特婁麥吉爾大學的一位流行病學家指出，「但在長期效果來看，只有認知能力有差異。」沒有人知道是什麼原因造成這種智能提升，不過有一個2007年的研究，由Duke大學的心理學家**Avshalom Caspi**確定了候選因素：一個似乎可調節母乳對大腦發展效果的基因。**Caspi**和其同儕在**Kyoto Encyclopaedia of Genes and Genomes (KEGG)** 資料庫中搜尋與長鏈多元不飽和脂肪酸代謝有關的基因，這些脂肪酸連結到神經發展的幾個層面。兩種脂肪酸 – 二十二碳六烯酸 (**docosahexaenoic acid, DHA**) 與花生四烯酸 (**arachidonic acid, AA**) – 存在於人類母乳中，但不存在於牛奶或多數嬰兒配方奶粉中。

在**KEGG**的搜索發現了第11號染色體上的一個基因，稱為**FADS2**，該基因同時受到飲食中**AA**和**DHA**的調控，且還可以產生一種可以催化這兩種脂肪酸代謝的酵素。

此一研究90%的參與者具有FADS2的一種特殊變種型。研究人員發現，只有具有這種特定的FADS2變種型基因的母乳哺餵嬰兒展現出智商優勢。該研究意味著脂肪酸代謝也許可以解釋母乳哺餵與智商之間部分尚未釐清的謎團。此一FADS2變種估計佔4.1智商分數的差異，解釋了PROBIT研究中5.9分智商分數的大部分差異。

取材文獻：**Mother's milk: a rich opportunity Nature 486:55-57,2010**

給新生兒的母乳配方

第1-3天(初乳) 給寶寶的免疫力禮物！	第3-7天(早期的乳汁) 特別好吃的友善益菌！	兩週以後(成熟乳) 營養的成長！
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 富含短鏈母乳寡糖(Human milk oligosaccharides, HMOs) ✓ 富含免疫調節因子介白質-10 ✓ 低脂肪 ✓ 低酪蛋白 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 高乳糖 ✓ 高酪蛋白 ✓ 高脂肪 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 更多牛奶 ✓ 較少脂肪 ✓ 較少乳清蛋白
<p>主要成分</p> <p>乳清蛋白，免疫球蛋白(尤其是免疫球蛋白A(IgA))，乳鐵蛋白，維生素A和E，胡蘿蔔素及細胞因子(尤其是介白質-1β和介白質-6和甲型腫瘤壞死因子(TNF-α))</p>	<p>方法</p> <p>先從基本的初乳配方。減少內容的短鏈HMOs，維生素，胡蘿蔔素，乳清蛋白，腫瘤壞死因子-α和IL-10</p>	<p>方法</p> <p>HMO的內容應在初始水平的一半。介白質-1B，IL-6和維生素和類胡蘿蔔素也大幅減少 保持乳糖濃度，干擾素-γ，和酪蛋白</p>

*IL-10指一種具有免疫抑制性的細胞激素