徐颢轩, 刘婧雯, 尚佳萃, 等. 人乳低聚糖与肠道菌群互作及其调节婴儿免疫功能的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(3): 363−371. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023030093

XU Haoxuan, LIU Jingwen, SHANG Jiacui, et al. Research Progress on HMOs Interacting with Intestinal Flora to Regulate Infant Immune Function[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(3): 363−371. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023030093

· 专题综述 ·

人乳低聚糖与肠道菌群互作及其调节婴儿免疫功能的研究进展

徐颢轩, 刘婧雯, 尚佳萃, 孟祥晨*

（东北农业大学食品学院, 乳品科学教育部重点实验室, 黑龙江哈尔滨 150030）

摘　要: 人乳低聚糖（human milk oligosaccharides，HMOs）是母乳中的一类重要组分，迄今为止已经确定了 200 多种结构不同的 HMOs。HMOs 能在肠道微生物的作用下产生短链脂肪酸，对婴儿健康产生有益影响，这是母乳与配方粉的主要区别之一。研究表明，不同种类的肠道微生物利用不同机制来识别和消化不同结构的 HMOs，维持肠道菌群平衡。同时，HMOs 还具有缓解过敏症状，预防坏死性小肠结肠炎等多种功能。本文对 HMOs 的结构、种类与含量、与婴儿肠道菌群的互作及其免疫调节功能进行了综述。HMOs 可促进婴儿肠道菌群的定植与生长，并通过多种方式直接或间接调节婴儿免疫功能。本文为 HMOs 在婴幼儿食品中的应用提供理论支持，对其未来研发方向提供新思路。

关键词: 母乳低聚糖, 岩藻糖基化, 肠道菌群, 免疫, 抵抗病原体粘附

中图分类号: TS201.2　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2024)03−0363−09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023030093

本文网刊:

Research Progress on HMOs Interacting with Intestinal Flora to Regulate Infant Immune Function

XU Haoxuan, LIU Jingwen, SHANG Jiacui, MENG Xiangchen*

（College of Food Science, Northeast Agricultural University, Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, Harbin 150030, China）

Abstract: Human milk oligosaccharides (HMOs) are very important components in human milk, and more than 200 different HMOs have been identified so far. HMOs act as prebiotics by the metabolism of gut microbiota to produce short-chain fatty acids, which have a beneficial effect on infant health. This is one of the main differences between breast milk and formula milk powder. Studies have shown that different species of gut microbiota use different mechanisms to recognize and digest HMOs with different structures, maintaining the balance of the gut microbiota. HMOs also have a variety of functions such as relieving allergic symptoms and preventing necrotizing enterocolitis. In this paper, the type, structure and content of HMOs, interaction between HMOs and infant gut microbiota, and their immune regulatory functions are reviewed. HMOs can promote colonization and growth of gut microbiota in infants, and directly or indirectly regulate the infant immune function. This paper provides theoretical support for the application of HMOs in infant foods, and contributes new ideas to the future research and development direction.

Key words: human milk oligosaccharides; fucosylation; intestinal flora; immune properties; resistance to pathogen adhesion

人乳低聚糖（human milk oligosaccharides，HMOs）是母乳特有的活性成分，其含量仅次于乳糖和脂类，结构和功能多样，属于复杂的混合低聚糖。婴儿摄入的 HMOs 中，有近 97%~99% 无法被胃酸

收稿日期: 2023−03−09

基金项目: 国家自然科学基金项目（32272291）。

作者简介: 徐颢轩（2003−）（ORCID: 0009−0004−7374−5502）, 女, 大学本科, 研究方向: 乳品工程, E-mail: 15344655801@163.com。

*** 通信作者:** 孟祥晨（1970−）（ORCID: 0000−0002−3512−2206）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 乳品科技与食品微生物, E-mail: xchmeng@163.com。

和消化酶分解，因此大部分 HMOs 能够到达大肠，可作为益生元与肠道菌群相互作用，产生对婴儿发育至关重要的短链脂肪酸（short-chain fatty acid, SCFA）和乳酸等代谢产物。此外，HMOs 能够作为信号分子，直接与宿主细胞表面的受体作用，在调节婴儿肠道免疫、刺激婴儿免疫系统的发育成熟、缓解过敏症状、治疗早产儿的坏死性小肠结肠炎、治疗腹泻、促进大脑发育等方面具有重要意义。

HMOs 种类繁多，结构复杂，体外合成困难。目前，加入配方粉中的 HMOs 多为在母乳中含量多且结构简单的 2'-岩藻糖基乳糖（2'-fucosyllactose, 2'-FL），最近部分配方粉中也添加 3'-唾液酸乳糖（3'-sialyllactose, 3'-SL）和乳酰-N-新四糖（lacto-N-neotetraose, LNnT），同时 2'-FL 也将作为膳食补充剂应用于成年人食品[1]。许多研究分析不同结构的 HMOs 与肠道微生物间的作用机制复杂多样，在人体内所发挥的功能有所不同。深入了解每种 HMOs 的分子作用机制，指导在婴配粉中强化 HMOs，使婴配粉的功能更接近母乳，这对婴配粉喂养婴儿的肠道健康至关重要。因此，本文将综述不同种类 HMOs 被肠道微生物的利用情况及其功能，阐述 HMOs 与免疫功能的关系，为婴配粉的研发提供新思路。

1 HMOs 概述

1.1 HMOs 的结构与其在母乳中的含量

HMOs 是由 3~22 个单糖组成的低聚糖，其结构多样，基于质谱分析，迄今已发现并表征了 200 多种 HMOs。HMOs 的五个结构单元包括葡萄糖、半乳糖、N-乙酰葡糖胺、岩藻糖和唾液酸[2]。所有 HMOs 的还原末端都有连接乳糖，并且可以通过不同数量的乳糖-N-二糖（Galβ1,3GlcNAc, 1 型 LacNAc）或 N-乙酰乳糖胺（Galβ1,4GlcNAc, 2 型 LacNAc），以 β 键进行延伸。一些 HMOs 具有高度复杂的多支链结构，其支链的形成与 β1,6-N-乙酰葡糖胺基转移酶密切相关，该转移酶在 N-乙酰氨基葡萄糖（N-acetylglucosamine, GlcNAc）的 3 位或 4 位上以 β 键连接添加半乳糖基，其可以通过 1 型或 2 型结构进一步扩展。此酶的重复作用会使 HMOs 产生高度复杂的多分支结构[3]。

寡糖链的末端通过 α1,2-、α1,3-和 α1,4-岩藻糖基化以及 α2,3-和 α2,6-唾液酸化，形成以下三种主要类型的 HMOs：中性岩藻糖基化 HMOs，约占所有 HMOs 种类中的 35%~50%，包括 2'-岩藻糖基乳糖（2'-FL）、3-岩藻糖基乳糖（3-fucosyllactose, 3-FL）等；中性非岩藻糖基化 HMOs，约占 42%~55%，例如乳酰-N-六糖（lacto-N-hexaose, LNH）、乳糖-N-新四糖（LNnT）等；酸性唾液酸化 HMOs，约占 12%~14%，包括 3'-唾液酸乳糖（3'-SL）、二唾液酸-乳糖-N-四糖（disialyl-lacto-N-tetraose, DSLNT）等。表 1 列出了一些常见 HMOs 的核心结构。母乳中，中性 HMOs 含量占总 HMOs 的 80% 以上，远高于唾液酸化 HMOs。

表 1 三类主要的人乳低聚糖[5−8]

Table 1 Three main types of human milk oligosaccharides[5−8]

	中文名称	英文名称	缩写	结构	含量(g/L)	中文名称	英文名称	缩写	结构	含量 g/L
中性岩藻糖基化 HMOs	2'-岩藻糖基乳糖	2'-fucosyllactose	2'-FL	Fuc-α-1,2-Gal-β-1,4-Glc	0.45~4.04	乳酰-N-岩藻五糖III	lacto-N-fucopentaose III	LNFP III	Gal-β-1,4-(Fuc-α-1,3-)GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-Glc	0.05~0.39
	3-岩藻糖基乳糖	3-fucosyllactose	3-FL	Gal-β-1,4-(Fuc-α-1,3-)Glc	0.07~0.86	乳酰-N-二岩藻糖I	lacto-N-difucotetraose I	LNDFH I	Fuc-α-1,2-Gal-β-1,3-(Fuc-α-1,4-)GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-Glc	0.12~1.38
	乳酰-N-岩藻五糖I	lacto-N-fucopentaose I	LNFP I	Fuc-α-1,2-Gal-β-1,3-GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-Glc	0.52~1.76	二岩藻糖基-乳糖-N-己糖A	difucosyl-lacto-N-hexaose a	DFLNH a	Gal1-4(Fuc1-3)GlcNAc1-6[Gal1-3(Fuc1-4)GlcNAc1-3]Gal1-4Glc	
	乳酰-N-二岩藻糖II	lacto-N-difucotetraose II	LNDFH II	Gal-β-1,3-(Fuc-α-1,4-)GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-(Fuc-α-1,3-)Glc	0.09~0.21	二岩藻糖基-乳糖-N-己糖B	difucosyl-lacto-N-hexaose b	DFLNH b	Gal1-4(Fuc1-3)GlcNAc1-6(Fuc1-2Gal1-3GlcNAc1-3)Gal1-4Glc	0.32~0.63
中性非岩藻糖基化 HMOs	乳酰-N-新四糖	lacto-N-neotetraose	LNnT	Gal-β-1,4-GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-Glc	0.10~2.04	乳酰-N-六糖	lacto-N-hexaose	LNH	Gal-β-1,3-GlcNAc-β-1,3-(Gal-β-1,4-GlcNAc-β-1,6-)Gal-β-1,4-Glc	0.05~0.11
	乳酰-N-四糖	lacto-N-tetraose	LNT	Gal-β-1,3-GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-Glc	0.18~1.18	乳酰-N-新六糖	lacto-N-neohexaose	LNnH	Gal-β-1,4-GlcNAc-β-1,3-(Gal-β-1,4-GlcNAc-β-1,6-)Gal-β-1,4-Glc	0.10~0.18
酸性唾液酸化 HMOs	3'-唾液酸乳糖	3'-sialyllactose	3'-SL	Sia-α-2,3-Gal-β-1,4-Glc	0.18~0.27	唾液酸-乳糖-N-四糖B	sialyl-lacto-N-tetraose b	LST b	GlcNAc-β-1,3-(Sia-α-2,6-)(Gal-β-1,3-)Gal-β-1,4-Glc	0.10~0.16
	6'-唾液酸乳糖	6'-sialyllactose	6'-SL	Sia-α-2,6-Gal-β-1,4-Glc	0.38~1.30	唾液酸-乳糖-N-四糖C	sialyl-lacto-N-tetraose c	LST c	Sia-α-2,6-Gal-β-1,4-GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-Glc	0.17~0.74
	唾液酸-乳糖-N-四糖A	sialyl-lacto-N-tetraose a	LST a	Sia-α-2,3-Gal-β-1,3-GlcNAc-β-1,3-Gal-β-1,4-Glc	0.04~0.14	二唾液酸-乳糖-N-四糖	disialyl-lacto-N-tetraose	DSLNT	Sia-α-2,6-GlcNAc-β-1,3-(Sia-α-2,3-Gal-β-1,3-)-Gal-β-1,4-Glc	0.49~0.53

研究表明，在母乳中存在的所有 HMOs 中，2'-FL 含量最高，母乳中浓度约为 0.45~4.04 g/L；其次是 3-FL[4]，含量为 0.07~0.86 g/L；LNT 的含量为 0.18~1.18 g/L；LNnT 的含量为 0.10~2.04 g/L；LNFP I 的含量为 0.52~1.76 g/L；LNDFH I 的含量为 0.12~1.38 g/L[5]。目前大多使用 2'-FL 和 3-FL 进行 HMOs 的体内外功能研究。

1.2　母乳中 HMOs 的结构与含量的影响因素

不同母亲的母乳 HMOs 结构和含量存在很大差异，其影响因素有很多，例如母亲自身体质、哺乳期、胎次、孕期状况和环境因素等[9]。首先，源自分泌型与非分泌型母亲的乳样中 HMOs 种类和浓度差异很大。分泌型母亲的 HMOs 主要有 LNFP I、LNDFH I 和 2'-FL 三种，而非分泌型母亲的乳样中 LNFP II、3-FL 和 LNDFH II 三种 HMOs 的含量占主导。同时，分泌型母亲的母乳中 HMOs 浓度高于非分泌型，且所有个体 HMOs 种类及含量因分泌者状态而异[10]。其次，HMOs 的浓度在哺乳期内有所变化。Plows 等[6]在对西班牙亚裔母婴的一项研究中发现，哺乳过程中大多数 HMOs 的浓度都显著降低，但 2'-FL、LSTb 和 DSLNT 除外，它们的浓度变化与时间无明显关系。3-FL 和 3'-SL 浓度在哺乳期内显著增加。3-FL 的浓度，从哺乳期开始 1 个月到 24 个月时增加 10 倍，3'-SL 则在同一时间段内增加 2 倍[6]。哺乳母亲自身状况也会显著影响母乳 HMOs 含量，例如，胎次与某种 HMOs 独立相关，经产母亲的 HMOs 中 LNnT 和 LNT 较高，3-FL 较低[10]。研究指出，母体孕前体重指数（pre-pregnancy body mass index，PPBMI）会影响 HMOs 组成。母乳中 2'-FL、其他岩藻糖基化 HMOs 和总 HMOs 的浓度随着母亲 PPBMI 的增高而增加[11]。而 LNnT 的浓度则与 PPBMI 呈负相关[9]。同时，HMOs 的组成也可能会受到分娩后母亲体重的影响，但潜在机制仍不明确[12]。此外，季节地域等环境因素也会影响 HMOs 的组成与结构，例如 Davis 等[13]在针对非洲冈比亚的研究中发现，在雨季哺乳的母亲产生的 HMOs 浓度比在旱季哺乳的母亲低。母亲的饮食结构也会影响 HMOs 的含量，一项研究发现维生素 A 摄入量高的母乳中唾液酸化 HMOs 浓度较高[14]。未来的研究需要充分了解母亲饮食影响 HMOs 的组成及含量的具体机制。

1.3　HMOs 的人工合成方法

对于无法进行母乳喂养的婴儿，为使婴儿获得充足营养，缩小母乳和婴儿配方粉之间组成的差距，需额外补充 HMOs，这在一定程度上利于婴儿肠道的健康，然而从天然产物中分离获得的 HMOs 量很少，无法大规模添加到婴配粉中，因此人工合成 HMOs 的方法成为最佳的选择[15]。

目前，HMOs 的合成方法包括化学法、微生物法、酶法、酶促合成法以及全细胞合成法等[16]，其中应用最广泛的是化学法和酶促合成法。研究人员首先发明了化学合成法。HMOs 化学合成的主要挑战是糖基化的立体和区域选择性控制与繁琐的保护基操作，即当化合物上的某一基团反应时，为避免其他基团被影响，反应前先将其他基团加以保护，当反应完成后再恢复。因此保护基操作的难度随低聚糖链长和分支的增加而增大[17]。为解决上述问题，研究人员提出了“一锅法”的 HMOs 合成方法。其原理是通过调控糖基供体和受体的活性，使得两步或者多步糖基化反应连续进行，从而避免糖基化反应过程中大量的保护基操作和中间体的分离纯化，提高反应效率[15]。其中最典型的是 WONG 等[18]研发的“程序化一锅法”，它使高反应活性的模块首先被活化。“预活化的一锅合成法”规避了大量的保护基操作，使合成效率大幅度提高[19]。为克服化学合成法的自身局限性，人们开始研究生物合成方法。酶促合成反应因具有良好的立体和区域选择性备受瞩目。酶法合成中常用的两类酶为糖基转移酶和糖苷水解酶。目前，李芸[20]通过酶法采用模块串联，实现了 12 种岩藻糖基化 HMOs 的大量合成。Saumonneau 等[21]对 *B. longum*-α-1,3/4-L-岩藻糖苷酶进行设计，得到了对产物水解能力低、与受体结合能力增强、转糖苷活性提高的突变酶，该酶以 3-FL 为糖基供体，以 LNT 为受体，可合成 LNFP II。

1.4　HMOs 应用

在部分发达国家，关于 HMOs 应用的法规逐渐完善。截至目前，欧盟和美国已经分别批准 2'-FL、LNnT、LNT、3'-SL、6'-SL 和 3-FL 共 6 种不同的 HMO 的单个成分和它们的混合物作为新食品原料和“一般公认安全”（GRAS）物质，使用范围包括婴幼儿配方奶粉以及烘焙食品、乳制品、饮料等普通食品类别，使用量因申报单位不同而要求不一。其中，欧盟法规批准的 2017/2470 规定 2'-FL 在婴儿和较大婴儿配方奶粉中的单独用量最高为 1.2 g/L，两种 6′-SL 在婴配粉中添加量最高为 0.5 g/L。美国 GRAS 公告中涉及 6′-SL 的共计 5 个在婴配粉中添加量最高为 0.5 g/L。

澳大利亚新西兰食品标准局（FSANZ）于 2019 年 7 月 22 日拟批准在婴儿配方食品与其他产品中使用微生物发酵生产的 2'-FL 或与 LNnT 混合使用，并规定：如果仅添加 2'-FL，2'-FL 不超过 96 mg/100 kJ；如果添加 2'-FL 和 LNnT，则 LNnT 不超过 24 mg/100 kJ，并且 2'-FL 和 LNnT 的总和不超过 96 mg/100 kJ。2021 年 11 月 8 日，FSANZ 对通过转基因大肠杆菌菌株发酵生产的 2'-FL 用于婴儿配方食品、较大婴儿配方食品和幼儿配方补充食品的应用申请发布批准报告，规定其最大添加量不得超过 2.4 g/L[16]。

在我国，2021 年下半年，卫健委共受理了三款 2'-FL 作为食品添加剂新品种的申报事项，此三款产品目前均已经在补正资料中。其中合成法来源的产

品虽已于 2021 年 10 月发布了征求意见稿，但后续再次延期发补，目前处于资料补正阶段。相信随着未来研究的进展和中国相关法规的完善，HMOs 在中国将拥有广阔的市场前景。

2 HMOs 与婴儿肠道菌群的互作

婴儿体内肠道菌群会在出生后和生命的最初的几个月内迅速定植生长，肠道微生物的组成对宿主的代谢、免疫和神经系统的功能有重大影响。当肠道微生物多样性降低或微生态失调时，会使儿童患上坏死性结肠炎、哮喘、自闭症等疾病。

HMOs 对婴儿肠道菌群的定植与平衡产生至关重要的影响。HMOs 对胃酸有抵抗力，不被消化酶分解，到达肠道时其结构不会发生任何变化，随后可被一些肠道细菌充当食物来源进行发酵利用，同时产生短链脂肪酸，形成对肠道中部分有益微生物生长繁殖有利的酸性环境[22]。近年来，一些研究团队采用体内和体外试验，基于质谱法分析低聚糖的消耗以及细菌生长动力学等，试图揭示各种存在于婴儿肠道中的微生物，例如两歧双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、拟杆菌等对 HMOs 的偏好与利用[23−24]。

2.1 岩藻基化 HMOs 与肠道微生物间的作用机制

2.1.1 双歧杆菌利用岩藻基化 HMOs 的机制 双歧杆菌利用 HMOs 的方式包括细胞内消化和胞外降解两种。短双歧杆菌等可通过转运蛋白将 HMOs 以完整形式运输进细胞内，利用胞内酶降解；两歧双歧杆菌等会在细胞外产生多种糖苷水解酶（glycoside hydrolases, GH），例如 1,2-α-L-岩藻糖苷酶、1,3-1,4-α-L-岩藻糖苷酶和唾液酸酶等先部分水解 HMOs，再通过转运蛋白将水解产物运输至细胞质进一步降解，从而实现岩藻糖基化和唾液酸化 HMOs 的有效利用。因此，双歧杆菌菌株能否利用岩藻基化 HMOs 的决定性因素是菌体中是否含有编码活性岩藻糖苷酶的基因以及 ABC 转运蛋白[25]。

不同种类的双歧杆菌所能利用的岩藻基化 HMOs 的种类与具体机制也不同。大多数双歧杆菌都可利用 2'-FL，其过程分为两个阶段：首先在胞外经 GH 作用将其水解，接着利用 ABC 转运蛋白将 2'-FL 从胞外转运进入胞内，然后通过各种糖苷水解酶完成对 2'-FL 的利用[25]，双歧杆菌利用 3-FL 的机制与利用 2′-FL 的机制相似[24]。两歧双歧杆菌 *B. bifidum* 会在胞外分泌岩藻糖苷酶直接将 2'-FL 水解[24]。*B. longum* subsp. *infantis* ATCC15697 则不同于其他双歧杆菌属，它存在于细胞质中，利用 FL-转运蛋白-1 和 FL-转运蛋白-2 转运岩藻糖基化 HMOs，其中 FT-转运蛋白-2 可以转运复杂的 HMOs，而 FT-转运蛋白-1 仅能转运短的岩藻糖基化 HMOs[26]。例如，*B. longum* subsp. *infantis* ATCC15697 在 LNFP I 上生长良好[27]，说明 LNFP I 可被长双歧杆菌婴儿亚种作为碳源而利用。

2.1.2 拟杆菌、罗氏菌属对岩藻基化 HMOs 的利用 Kijner 等[28] 绘制了从婴儿粪便中分离出的拟杆菌属的生长曲线，并对拟杆菌分离株进行 RNA 测序，证明了拟杆菌属能够利用 HMOs。拟杆菌属通常采用“外部降解”策略利用 HMOs，该策略与菌体表面相关的碳水化合物结合蛋白和多糖利用位点所含有的能编码分泌性糖苷水解酶的基因密切相关。即拟杆菌中的每一个多糖利用位点都具有识别和捕获不同种类低聚糖的能力，从而使拟杆菌在细胞表面结合 HMOs，并通过外膜 SusC 型孔蛋白将其转运到周质空间中被各种糖苷水解酶降解为更小的寡糖或单糖，随后被运输到细胞质中进一步降解。这种降解机制对不同 HMOs 的利用能力存在很大差异，例如以粪便拟杆菌 *B. stercoris* 为代表的一些菌株不能利用任何 HMOs 作为单一碳源生长，而其他如普通类杆菌 *B. vulgatus* 则在各种低聚糖中表现出生长特点，脆弱拟杆菌 *B. fragilis* 对非岩藻糖基化聚糖利用高于岩藻糖基化寡糖[23]，这表明拟杆菌属细菌的代谢多样性。拟杆菌属在补充 2'-FL 时，表现出显著的生长加速和 pH 降低，但与大多数双歧杆菌属相比，它们产生的乳酸和短链脂肪酸更少。当补充 3-FL 时，多数拟杆菌属均表现出明显的 α-L-岩藻糖苷酶活性，消耗 40% 或更多的 3-FL，将 3-FL 转化为 SCFAs（乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐），但只有普通拟杆菌 ATCC8482 产生乳酸，同时 pH 显著降低[29]。由此可见，拟杆菌属利用人乳低聚糖后产生的代谢产物也不尽相同。

罗氏菌属中的 *R. inulinivorans* 表达糖苷水解酶 GH136 中的两种酶，这两种酶存在于菌体细胞外膜上，并在细胞外水解岩藻糖基化的 HMOs（LNFP I、LNDFH I 和 LNDFH II），然后通过 ABC 转运蛋白将它们转运到细胞质，实现对 HMOs 的分解利用。当 *R. hominis* 存在时，细胞质中的 GH136 会将 LNT 转化为乳糖和 LNB[22]。

2.2 非岩藻基化 HMOs 与肠道微生物间的作用机制

部分双歧杆菌产生的细胞内糖苷水解酶 GHs 能将唾液酸和岩藻糖从 HMOs 的核心结构中去除，而未被降解的非岩藻基化 HMOs 会被其他相应的肠道微生物产生的水解酶分解利用。例如乳糖-N-四糖（LNT）会被 *B. longum* 亚种表达乳糖-N-生物苷酶（GH136）分解，也可被 *B. bifidum* 产生的酶（GH20）水解为乳糖-N-二糖（LNB）和乳糖。随后这些产物通过 LNB 转运蛋白运输进细胞质中，由乳-N-二糖磷酸化酶（LNBP、GH112）进一步将它们降解转化为半乳糖-1-磷酸（Gal-1-P）和相应的 N-乙酰葡糖胺[22]。双歧杆菌还可利用乳-N-二糖（LNB），Rubio-Del-Campo 等[30] 发现包括 *B. bifidum*、*B. breve* 和 *B. longum* subsp.在内的所有测试菌株可在体外发酵 LNB。可利用 LNnT 的双歧杆菌较多，*B. bifidum* 对 LNnT 等复杂的 HMOs 可进行细胞外水解，*B. longum* subsp. *infantis* 和 *B. breve* 能将一些完整的 LNnT 导入细

胞[31]，其中，*B. longum* 中含有的 β-半乳糖苷酶和 β-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶会依次作用而水解乳糖-N-新四糖（LNnT），分别释放出 Gal 和 GlcNAc[32]。β-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的同源基因也存在于 *B. breve* UCC2003，因此 *B. breve* UCC2003 也可以消化细胞质中的 LNnT，但该菌株不能分解利用岩藻糖基化 HMOs[33]。此外，研究发现 *B. dentium* Y510 和 Y521 菌株也可利用 LNT 和 LNnT，使环境 pH 适度降低。

目前研究证明除双歧杆菌外其他菌种对非岩藻糖基化 HMOs 的利用不明显。肠球菌属、脂溶乳杆菌属、乳杆菌属、乳酸杆菌属、葡萄球菌属和链球菌属的部分测试菌株均不能利用非岩藻基化 HMOs 生长[34]。

2.3　肠道微生物对唾液酸化 HMOs 的利用

2.3.1　双歧杆菌对唾液酸化 HMOs 的利用　HMOs 中的唾液酸部分可保护其免受细菌利用。具有 α2-3 唾液酸酶活性的可利用 HMOs 的双歧杆菌菌株在没有体外水解牛奶聚糖中的 α2-6 键的情况下不会发酵唾液酸化乳低聚糖。因此，长双歧杆菌婴儿 ATCC15697 亚种利用二唾液酸-乳糖-N-四糖（DSLNT）并产生具有活性的高效 NanH2 α2-6 唾液酸酶对实现唾液酸化 HMOs 的分解代谢具有重要意义[35]。其他种双歧杆菌可利用的唾液酸化 HMOs 多为 3'-SL 和 6'-SL 两种。Yu 等[29] 证明，当在培养基中添加一定浓度的 3'-SL 时，*B. longum* JCM7007、7009、7010、7011、11347 及 ATCC15697 会诱导神经氨酸酶活性，消化培养基中 40% 以上的 3'-SL，将 3'-SL 代谢成乳酸和短链脂肪酸，促进细菌的生长。而在培养基中添加 6'-SL 时，细菌诱导神经氨酸酶的水平更高。不同菌种代谢 HMOs 所产生的产物也不同，*B. longum* JCM1272 代谢 3'-SL 仅产生短链脂肪酸。*B. longum* JCM7009、7010、7011 和 11347 消化 6'-SL 产生大量乳酸和短链脂肪酸，*B. longum* JCM7007 只能将其代谢为乳酸，但 *B. longum* JCM-1260、1272 及 ATCC15708 仅产生 SCFA，不产生乳酸。

2.3.2　其他微生物对唾液酸化 HMOs 的利用　研究发现，可利用 3'-SL 和 6'-SL 的微生物较多。多形类杆菌 *B. thetaiotaomicron* ATCC29148 能诱导神经氨酸酶活性消耗 3'-SL。普通拟杆菌 *Bacteroides vulgatus* 可利用 3'-SL 和 6'-SL。脆弱类杆菌 *Bacteroides fragilis* 可利用 6'-SL 进行生长和代谢，但不能利用 3'-SL[29,36]。以上菌种均将唾液酸化 HMOs 代谢为短链脂肪酸。

表皮葡萄球菌可利用唾液酸-乳糖-N-四糖 C（LST c）作为碳源生长。Hunt 等[37] 在含有和不含 HMOs 的各种培养基中，研究各种 HMOs 对葡萄球菌生长的影响，实验证明，使用选择性培养基从人母乳中分离的表皮葡萄球菌 *S. epidermidis* 的上清液中，LST c 的浓度降低，即 LST c 可在体外刺激表皮葡萄球菌的生长，与在人乳中检测到的结果呈正相关。

罗氏菌属也可利用部分唾液酸化 HMOs 进行生长代谢。Wang 等[38] 分别采集产后 3 个月的母乳喂养和配方粉喂养婴儿的粪便，同时收集母乳样本进行 HMOs 的提取和纯化。通过细菌 16S rRNA 基因测序，发现罗氏菌属的丰度与二唾液酸-乳糖-N-四糖（DSLNT）的浓度呈负相关，证明了罗氏菌属对 DSLNT 的利用。

2.4　肠道微生物间的交叉喂养

各肠道菌群间的代谢存在交叉喂养现象，交叉喂养是指一种细菌所产生的代谢产物可作为其他微生物的底物，从而促进其生长的现象[39]。研究表明，两歧双歧杆菌在总双歧杆菌属的占比超过 10% 时，婴儿肠道菌群中双歧杆菌的丰度更高[40]，证明两歧双歧杆菌降解 HMOs 的产物可被不同种类的双歧杆菌利用，促进其他种双歧杆菌的生长。肠球菌，链球菌等本身虽不会降解 HMOs，但它们可能会利用部分分解产物或其他肠道细菌（如双歧杆菌和拟杆菌）产生的发酵终产物[38]。通过不同微生物对 HMOs 分解产物的有效利用可实现肠道菌群的生长与平衡，对人体肠道健康具有重要意义。

2.5　HMOs 的浓度与婴儿肠道微生物群的丰度之间的关系

HMOs 的浓度会显著影响婴儿肠道菌群的丰富度，促进有益菌的生长。Frese 等[41] 报告，从第 7 d 到第 28 d 对母乳喂养的婴儿连续施加 *B. infantis* EVC001 发现婴儿粪便中 HMOs 浓度降低，同时粪便中菌群丰度增加。研究小组使用 *B. breve* M-16V 也报告了类似的观察结果，因此，HMOs 的粪便浓度与婴儿粪便中一些双歧杆菌的丰度呈负相关。Shang 等[42] 收集了中国济宁（n=27）和哈尔滨（n=32）的健康、足月、自然分娩、纯母乳喂养的 1 月龄婴儿的新鲜粪便样本及同一天的母乳样本进行分析，研究发现，济宁母亲母乳 HMOs 浓度高于哈尔滨母乳，婴儿肠道双歧杆菌丰度也高于哈尔滨婴儿，其中母乳 LNFP I 和 DSLNT 水平与双歧杆菌丰度呈显著正相关（$P<0.05$），而 3-FL 和 LNFP III 水平与双歧杆菌丰度呈现负相关。拟杆菌丰度与 3-FL、LNFP II 水平呈正相关，乳杆菌丰度与母乳中的 3-FL、LDFT 和 LNDFH II 浓度呈正相关。尽管不同菌种的丰度与 HMOs 浓度的相关性并不完全一致，但毋庸置疑的是，HMOs 的浓度对肠道微生物的组成有显著影响。

2.6　婴儿肠道微生物利用 HMOs 的作用效果

HMOs 作为婴儿身体发育的关键物质，已被证明可促进有益肠道菌群发展，刺激婴儿大脑早期生长[43]。已有临床研究表明，在婴儿配方奶粉中加入 2'-FL 和 LNnT 是安全的，对婴儿健康有显著好处，例如使用添加 HMOs 的婴配粉的婴儿患支气管炎和

下呼吸道疾病的较少，且出生后前 12 个月的抗生素使用率明显下降[44]。这些临床结果与微生物群发育的有益调节有关[45−46]。综上，婴儿肠道微生物可利用 HMOs 而对自身健康产生有利影响。

3 HMOs 对婴儿的免疫调节作用

3.1 HMOs 通过调节肠道菌群提供免疫保护

如前文所述，HMOs 可在婴儿生命的最初几周塑造肠道微生物群，使一些可利用 HMOs 的有益菌定植生长。因此，HMOs 可通过调节宿主的肠道微生物组成，降低各种病原微生物对各种细胞受体的结合亲和力，从而提高肠道免疫功能。某些拟杆菌和双歧杆菌可分解 HMOs 产生乙酸和丁酸，可以降低肠道的 pH，抑制致病菌的生长，这些短链脂肪酸对维持肠道健康也有着重要作用。此外，HMOs 还可以通过影响细菌粘附素的表达增强益生菌菌株的粘附能力，延长益生菌的肠道转运时间并增加宿主与微生物或微生物与微生物的相互作用，对感染性疾病提供进一步保护[47]。

3.2 HMOs 改善肠道屏障

肠道健康和屏障功能是先天免疫的第一道防线，在早期新生儿生命中相当重要。HMOs 分解产物短链脂肪酸在免疫细胞的激活和分化，改善肠上皮免疫防御功能方面发挥重要作用，并且与炎症和过敏性疾病有关。例如 SCFA 可以通过与宿主上皮的相互作用促进肠上皮细胞成熟并刺激粘蛋白释放，而粘蛋白可以构成肠道粘液防止肠道感染[48−49]。Raqib 等[50] 证明短链脂肪酸中丁酸盐增加了人类大肠上皮细胞的抗菌肽的表达，同时丁酸盐还调节 T 细胞数量和活性的增加，抑制中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞和效应 T 细胞的聚集和促炎活性[51]。

HMOs 可以改变上皮细胞表面的糖基化模式来支持肠道屏障。Angeloni 等[52] 使用微阵列聚糖分析表明 3'-SL 诱导 Caco-2 细胞系胞外糖基化模式的改变，使 Caco-2 细胞中肠致病性大肠杆菌减少 50%。同时，2'-FL 和 3-FL 的存在显着增加了白蛋白的厚度，而 3-FL 增加了白蛋白的覆盖面积和 Caco-2 细胞糖萼中的硫酸乙酰肝素和透明质酸的含量，有利于提高上皮细胞表面糖萼的稳定性，减少病原菌粘附，增强结肠上皮修复和先天免疫的稳态[53]。

3.3 HMOs 直接调节免疫系统

3.3.1 HMOs 与免疫细胞作用影响免疫系统 不同结构的 HMOs 通过与免疫细胞和上皮细胞表面上表达的凝集素或 toll 样受体（toll-like receptors, TLR）相互作用，刺激婴儿免疫发育。目前发现多种凝集素，包括半乳糖凝集素、唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素（Siglecs）、选择素和 C 型凝集素。它们在不同免疫细胞的表面表达，例如中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和自然杀伤（natural killer cells, NK）细胞[22]。大多数凝集素受体在与多价碳水化合物配体交联后通过多聚化形成信号通路[54]，诱导细胞内信号转导，影响促炎/抗炎细胞因子的表达及诱导适应性免疫反应。而 TLR 能识别结合肠上皮屏障附近的树突状细胞（dendritic-cells, DC），导致 T 细胞分化或 T 细胞 B 细胞相互作用，并通过嗜中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞与影响免疫细胞群和细胞因子分泌的内皮细胞相互作用显示全身效应[48,55]。Xiao 等[56] 证实 HMOs 会诱导人单核细胞衍生的树突状细胞部分成熟，并提高白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）和 IL-10、IL-27 的含量，从而刺激 B 细胞和 T 细胞增殖，分泌抗体，抑制前炎症细胞因子产生。Goehring 等[57] 研究了添加 2'-FL 的配方粉对健康足月婴儿免疫功能生物标志物的影响，结果表明，含有 2'-FL 组的 IL-1α、IL-1β、IL-6 以及抗炎 IL-1 受体拮抗剂的血浆浓度与母乳喂养婴儿相似。He 等[58] 研究了初乳 HMOs 对完整的未成熟的人肠黏膜的影响，发现初乳 HMOs 降低了促炎细胞因子（IL-1β 和 IL-8）的水平，同时刺激了与组织修复和稳态相关的细胞因子的表达。由此可见，母乳中 HMOs 会通过信号转导影响炎症细胞因子的表达。

3.3.2 HMOs 可维持婴儿免疫系统 Th1/Th2 反应的平衡 新生儿的免疫系统不成熟，主要依靠 Th2 型反应而进行体液免疫抵御细胞外病原体不是 Th1 型细胞免疫。3'-SL 则会刺激肠系膜淋巴结 $CD11c^+$树突状细胞导致细胞因子释放，促进 T 辅助细胞向 Th1 和 Th17 表型转变[59]。证明 HMOs 的存在提高了 Th1 极化的表达，改善婴儿 Th1/Th2 细胞因子的平衡。HMOs 还可抑制 Th2 极化的表达。Eiwegger 等[60] 将来自于脐带血的单核细胞暴露于混合的唾液酸化 HMO 中，发现酸性 HMOs 会促进 IFN-γ 和 IL-10 的产生，抑制 Th2 反应，使免疫反应转向更平衡的 Th1/Th2 模式，从而增强对病原体感染的防御并减轻新生儿肠粘膜对食物过敏和自身免疫性疾病的易感性。

3.4 HMOs 阻止病原体粘附、抗病毒特性

近年来大量体外和体内研究表明，HMOs 具有抗菌、抗病毒特性，这些研究结果让人们认识到了 HMOs 预防致病性细菌感染的可能性。HMOs 可通过充当可溶性受体作为诱饵直接阻止致病性细菌进入。许多病毒、细菌和原生动物病原体会识别细胞，粘附在细胞表面，然后入侵宿主并引起疾病。HMOs 的化学结构类似于附着在上皮细胞表面的聚糖，因此病原体和毒素能识别并结合 HMOs，而不结合上皮细胞表面的聚糖，从而不粘附目标细胞，避免对胃肠道产生危害[61]。已有动物实验研究证明这一机制有助于婴儿预防感染性腹泻、坏死性小肠结肠炎，并且可以直接抑制 B 族链球菌的生长，其中，B 族链球菌是引起新生儿侵入性细菌感染的主要原因[62−64]。Coppa 等[65] 将 HMOs 分为高分子量和低分子量的

酸性和中性寡糖，研究表明：酸性部分（主要是 3'-SL）对霍乱病毒、大肠杆菌 O119 和 *Salmonella fyris* 的粘附具有抑制作用，中性高分子量部分（主要是 LNFP）显著抑制大肠杆菌 O119 和霍乱病毒的粘附，而中性低分子量部分（主要是 3-FL）则拮抗大肠杆菌 O119 和 *Salmonella fyris* 的粘附。研究学者们还证明，2'-FL 会抑制空肠杆菌和钙化病毒与肠道粘液的结合[62]，还能抑制空肠杆菌在人类上皮细胞 HT-29 和 HEp-2 以及小鼠肠粘膜中诱发的炎症[66]。2′-FL 和 DSLNT 作为母乳中保护肠道健康的成分，在预防及治疗坏死性小肠结肠炎中也起到了积极的作用[67]。吴晓彬等[68] 实验证明岩藻糖基化 HMOs 对无乳链球菌有抗菌作用，但对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌无效或抗菌效果不佳。

4　总结与展望

近年来，在婴配粉中补充 HMOs 已成为婴配粉研发的趋势，部分发达国家已批准将 2'-FL、LNnT 和 3'-SL 等六种 HMOs 作为婴配粉的补充剂。因此，深入了解 HMOs 的结构与功能至关重要。HMOs 的结构多样，在母乳中的组成和含量受母亲自身体质、饮食结构和环境等多种因素影响。目前，部分 HMOs 已成功实现人工合成，但合成的产量低，分离难度大，且结构复杂的 HMOs 无法合成，需发掘更多合成 HMOs 的新型原料和方法，攻坚关键技术，从而实现 HMOs 的量产。

双歧杆菌、拟杆菌和肠球菌等肠道微生物能分别利用不同种类的 HMOs，进而实现自身的定植与生长，对平衡婴儿肠道菌群有重要意义。不同结构的 HMOs 还会通过与各种细胞上的凝集素或 toll 样受体相互作用，维持婴儿免疫系统 Th1/Th2 反应平衡以调节婴儿免疫功能，同时能阻止病原体粘附、抵抗病毒入侵。但是目前除 2'-FL、3-FL、3'-SL 外，其他种类 HMOs 结构与功能的研究并不完善，还不完全清晰其在婴儿体内与肠道微生物的互作机制，以及对婴儿免疫系统发育的影响机制，然而几乎每种 HMOs 都有不同的益处，明确它们中的每一个的活性都将提高 HMOs 在临床应用上的价值。因此仍需更加深入地研究 HMOs 的特点及其对婴幼儿健康的影响。此外，HMOs 及其代谢产物与某些肠道微生物或母乳中其他活性成分的相互作用，或可在婴幼儿肠道菌群健康和免疫发育方面有更好的效果。未来还可针对母亲特异性个体以及 HMOs 相关基因型，预测母乳中 HMOs 的种类与含量，为婴儿进行个性化营养定制。

参考文献

[1] 倪娓娓. 母乳低聚糖对 DSS 诱导肠炎小鼠肠道菌群及短链脂肪酸的影响[D]. 哈尔滨：东北农业大学，2021. [NI Weiwei. Effect of human milk oligosaccharides on gut microbiota and short-chain fatty acids in mice with DSS-induced colitis[D]. Haerbin: Northeast Agricultural University, 2021.]

[2] SPRENGER G A, BAUMGARTNER F, ALBERMANN C. Production of human milk oligosaccharides by enzymatic and whole-cell microbial biotransformations[J]. Journal of Biotechnology, 2017, 258(20): 79−91.

[3] PRUDDEN A R, LIU L, CAPICCIOTTI C J, et al. Synthesis of asymmetrical multiantennary human milk oligosaccharides[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(27): 6954−6959.

[4] CHRISTENSEN A S, SKOV S H, LENDAL S E, et al. Quantifying the human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose in different food applications by high-performance liquid chromatography with refractive index detection[J]. Journal of Food Science, 2020, 85(2): 332−339.

[5] 任向楠, 杨晓光, 杨振宇, 等. 人乳中低聚糖的含量及其常用分析方法的研究进展[J]. 中国食品卫生杂志，2015, 27(2): 200−204. [REN Xiangnan, YANG Xiaoguang, YANG Zhwnyu, et al. Advances in content and main analytical methods of oligosaccharides in human milk[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2015, 27(2): 200−204.]

[6] PLOWS J F, BERGER P K, JONES R B, et al. Longitudinal changes in human milk oligosaccharides (HMOs) over the course of 24 months of lactation[J]. Journal of Nutrition, 2021, 151(4): 876−882.

[7] 翟娅菲, 禹晓, 相启森, 等. 人乳寡糖体外合成研究进展[J]. 食品工业科技，2018, 39(5): 348−352. [ZHAI Yafei, YU Xiao, XIANG Qisen, et al. Research progress of human milk oligosaccharides synthesis *in vitro*[J]. Science and Technology of Food Industry, 2018, 39(5): 348−352.]

[8] FAIJES M, CASTEJÓN-VILATERSANA M, VAL-CID C, et al. Enzymatic and cell factory approaches to the production of human milk oligosaccharides[J]. Biotechnology Advances, 2019, 37(5): 667−697.

[9] MCGUIRE M K, MEEHAN C L, WILLIAMS J E, et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2017, 105(5): 1086−1100.

[10] CABRERA-RUBIO R, KUNZ C, RUDLOFF S, et al. Association of maternal secretor status and human milk oligosaccharides with milk microbiota: An observational pilot study[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2019, 68(2): 256−263.

[11] LARSSON M W, LIND M V, LAURSEN R P, et al. Human milk oligosaccharide composition is associated with excessive weight gain during exclusive breastfeeding–An explorative study[J]. Frontiers Pediatrics, 2019, 7: 297.

[12] HAN S M, DERRAIK J G B, BINIA A, et al. Maternal and infant factors influencing human milk oligosaccharide composition: Beyond maternal genetics[J]. Journal of Nutrition, 2021, 151(6): 1383−1393.

[13] DAVIS J C, LEWIS Z T, KRISHNAN S, et al. Growth and morbidity of gambian infants are influenced by maternal milk oligosaccharides and infant gut microbiota[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 40466.

[14] QIAO Y, FENG J L, YANG J P, et al. The relationship between dietary vitamin A intake and the levels of sialic acid in the breast milk of lactating women[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 2013, 59(4): 347−351.

[15] 尹晓娟. 化学酶法合成 LNT 系列人乳寡糖[D]. 济南：山东大学，2013. [YIN Xiaojuan. Chemoenzymatic synthesis LNT series human milk oligosaccharides[D]. Jinan: Shandong University, 2013.]

[16] 史玉东, 刘梦瑶, 卢卫红. 母乳低聚糖的结构与功能研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(21): 7656−7662. [SHI Yudong, LIU Mengyao, LU Weihong. Research progress in the structure and functional of human milk oligosaccharides[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2020, 11(21): 7656−7662.]
[17] ZEUNER B, TEZE D, MUSCHIOL J. Synthesis of human milk oligosaccharides: Protein engineering strategies for improved enzymatic transglycosylation[J]. Molecules, 2019, 24(11): 2033.
[18] WONG C H, ZHANG Z Y, OLLMANN I R, et al. Programmable one-pot oligosaccharide synthesis[J]. Journal of the American Chemical Society, 1999, 121(4): 734−753.
[19] 尹晓娟. 化学酶法合成 LNT 系列人乳寡糖[D]. 济南: 山东大学, 2012. [YIN X J. Chemoenzymatic synthesis LNT series HMOs[D]. Jinan: Shandong University, 2012.]
[20] 李芸. 岩藻糖基化人乳寡糖的酶法合成研究[D]. 济南: 山东大学, 2021. [LI Yun. Enzymatic synthesis of fucosylated human milk oligosaccharides[D]. Jinan: Shandong University, 2021.]
[21] SAUMONNEAU A, CHAMPION E, PELTIER-PAIN P, et al. Design of an α-L-transfucosidase for the synthesis of fucosylated HMOs[J]. Glycobiology, 2019, 26(3): 261−269.
[22] SINGH R P, NIHARIKA J, KONDEOUDI K K, et al. Recent understanding of human milk oligosaccharides in establishing infant gut microbiome and roles in immune system[J]. Food Research International, 2022, 151: 110884.
[23] MARCOBAL A, BARBOZA M, FROEHLICH J W. , et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(9): 5334−5340.
[24] THOMSON P, MEDINA D A. , GARRIDO D. Human milk oligosaccharides and infant gut Bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization[J]. Food Microbiology, 2018, 75: 37−46.
[25] 何竹筠, 杨波, 赵建新, 等. 双歧杆菌对母乳低聚糖利用的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(7): 843−848,856. [HE Zhujun, YANG Bo, ZHAO Jianxin, et al. Advances in research on utilization of human milk oligosaccharides by bifidobacterial[J]. Chinese Journal of Microecology, 2021, 33(7): 843−848,856.]
[26] SAKANAKA M, HANSEN M E, GOTOH A, et al. Evolutionary adaptation in fucosyllactose uptake systems supports *Bifidobacterial infant* symbiosis[J]. Science Advances, 2019, 5(8): 7696.
[27] ZHAO C, WUA Y J, YU H, et al. One-pot multienzyme (OPME) synthesis of human blood group hantigens and a human milk oligosaccharide (HMOS) with highly active *Thermosynechococcus* elongatus α1–2-fucosyltransferase[J]. Chemical Communications, 2016, 52(20): 3899−3902.
[28] KIJNER S, CHER A, YASSOUR M. The infant gut commensal *Bacteroides dorei* presents a generalized transcriptional response to various human milk oligosaccharides[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 854122.
[29] YU Z T, CHEN C, NEWBURG D S. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes[J]. Glycobiology, 2013, 23(11): 1281−1292.
[30] RUBIO-DEL-CAMPO A, ALCÁNTARA C, COLLADO M C. Human milk and mucosa-associated disaccharides impact on cultured infant fecal microbiota[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 11845.
[31] KITAOKA M. Bifidobacterial enzymes involved in the metabolism of human milk oligosaccharides[J]. Advances in Nutrition, 2012, 3(3): 422s−429s.
[32] MIWA M, HORIMOTO T, KIYOHARA M, et al. Cooperation of beta-galactosidase and beta-N-acetylhexosaminidase from Bifidobacteria in assimilation of human milk oligosaccharides with type 2 structure[J]. Glycobiology, 2010, 20(11): 1402−1409.
[33] JAMES K, MOTHERWAY M O, BOTTACINI F, et al. *Bifidobacterium breve* UCC2003 metabolises the human milk oligosaccharides lacto-N-tetraose and lacto-N-neo-tetraose through overlapping, yet distinct pathways[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 38560.
[34] EVA M, MOYA-GONZÁLVEZ, RUBIO-DEL-CAMPO A. Infant-gut associated *Bifidobacterium dentium* strains utilize the galactosemoiety and release lacto-N-triose from the human milk oligosaccharides lacto-N-tetraose and lacto-N-neotetraose[J]. Scientific Reports, 2021, 11: 23328.
[35] GYÖRGY P, JEANLOZ R W, von NICOLAI H, et al. Undialyzable growth factors for *Lactobacillus bifidus* var. *pennsylvanicus*: Protective effect of sialic acid bound to glycoproteins and oligosaccharides against bacterial degradation[J]. European Journal of Biochemistry, 1974, 43(1): 29−33.
[36] MEDINA D, PINTO F, OVALLE A, et al. Prebiotics mediate microbial interactions in a consortium of the infant gut microbiome[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(10): 2095.
[37] HUNT K M, PREUSS J, NISSAN C, et al. Human milk oligosaccharides promote the growth of staphylococci[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(14): 4763−4770.
[38] WANG M, LI M, WU S, et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed[J]. Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2015, 60(6): 825−833.
[39] BELENGUER A, DUNCAN S H, CALDER A G, et al. Two routes of metabolic cross-feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and butyrate-producing anaerobes from the human gut[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2006, 72(5): 3593−3599.
[40] TANNOCK G W, LAWLEY B, MUNRO K, et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2013, 79(9): 3040−3048.
[41] FRESE S A, HUTTON A A, CONTRERAS L N, et al. Persistence of supplemented *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* EVC001 in breastfed infants[J]. mSphere, 2017, 2(6): e00501−00517.
[42] SHANG J C, YANG S, MENG X C. Correlations between oligosaccharides in breast milk and the composition of the gut microbiome in breastfed infants[J]. Journal of Dairy Science, 2022, 105(6): 4818−4828.
[43] BODE L. The functional biology of human milk oligosaccharides[J]. Early Human Development, 2015, 91(11): 619−622.
[44] PUCCIO G, ALLIET P, CAJOZZO C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: A randomized multicenter trial[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2017, 64(4): 624−631.
[45] BERGER B, PORTA N, FOATA, F, et al. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics[J]. mBio, 2020, 11(2): e03196−031919.
[46] DOGRA S K, MARTIN F P, DONNICOLA D, et al. Human milk oligosaccharide-stimulated *Bifidobacterium* species contribute to prevent later respiratory tract infections[J]. Microorganisms, 2021, 9(9): 1939.
[47] MORRIN S T, HICKEY R M. New insights on the colonization of the human gut by health-promoting bacteria[J]. Applied Mi-

crobiology and Biotechnology, 2020, 104(4): 1511−1515.
[48] AYECHU-MURUZABAL V, van STIGT A H, MANK M, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development[J]. Frontiers in Pediatrics, 2018, 6: 239.
[49] BERGSTROM K S B, XIA L J. Mucin-type O-glycans and their roles in intestinal homeostasis[J]. Glycobiology, 2013, 23(9): 1026−1037.
[50] RAQIB R, SARKER P, MILY A, et al. Efficacy of sodium butyrate adjunct therapy in shigellosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. BMC Infectious Diseases, 2012, 12: 111.
[51] GONCALVES P, ARAUJO J R, DI SANTO J P. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2018, 24(3): 558−572.
[52] ANGELONI S, RIDET J L, KUSY N, et al. Glycoprofiling with micro-arrays of glycoconjugates and lectins[J]. Glycobiology, 2004, 15(1): 31−41.
[53] KONG C L, ELDERMAN M, CHENG L H, et al. Modulation of intestinal epithelial glycocalyx development by human milk oligosaccharides and non-digestible carbohydrates[J]. Molecular Nutrition and Food Research, 2019, 63(17): e1900303.
[54] 陈庆学, 石丰毅, 赵丽娜, 等. 母乳低聚糖的体内代谢与体外合成研究进展[J]. 食品科学, 2021, 42(19): 3593−3599. [CHEN Qingxue, SHI Fengyi, ZHAO Lina, et al. Recent advances *in vivo* metabolism and *in vitro* synthesis of breast milk oligosaccharides [J]. Food Science, 2021, 42(19): 3593−3599.]
[55] DONOVAN S M, COMSTOCK S S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity[J]. Annals of Nutrition and Metabolism, 2016, 69(2): 42−51.
[56] XIAO L, van DE WORP W R, STASSEN R, et al. Human milk oligosaccharides promote immune tolerance via direct interactions with human dendritic cells[J]. European Journal of Immunology, 2019, 49(7): 1001−1014.
[57] GOEHRING K C, MARRIAGE B J, OLIVER J S, et al. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-Fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial[J]. Journal of Nutrition, 2016, 146(12): 2559−2566.
[58] HE Y, LIU S, LEONE S, et al. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine[J]. Mucosal Immunol, 2014, 7(6): 1326−1339.
[59] EKATERINA K, THIERRY H, MARTIN H. Milk oligosaccharide sialyl(α2, 3)lactose activates intestinal CD11c$^+$ cells through TLR4[J]. Biological Sciences, 2013, 110(43): 17444−17449.
[60] EIWEGGER T, STAHL B, HAIDL P, et al. Prebiotic oligosaccharides: *In vitro* evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties[J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2010, 21(8): 1179−1188.
[61] VAZQUEZ E, BARRANCO A, RAMIREZ M, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2015, 26(5): 455−465.
[62] MORROW A L, RUIZ-PALACIOS G M, ALTAYE M, et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants[J]. The Journal of Pediatrics, 2004, 145(3): 297−303.
[63] LIN A E, AUTRAN C A, SZYSZKA A, et al. Human milk oligosaccharides inhibit growth of group *B Streptococcus*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(27): 11243−11249.
[64] CHENG Y J, YEUNG C Y. Recent advance in infant nutrition: Human milk oligosaccharides[J]. Pediatrics and Neonatology, 2021, 62(4): 347−353.
[65] COPPA G V, ZAMPINI L, GALEAZZI T, et al. Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion to Caco-2 cells of diarrheal pathogens: *Escherichia coli, Vibrio cholerae*, and *Salmonella fyris* [J]. Pediatric Research, 2006, 59(3): 377−382.
[66] YU Z T, NANTHAKUMAR N N, NEWBURG D S. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose quenches *Campylobacter jejuni*-induced inflammation in human epithelial cells HEp-2 and HT-29 and in mouse intestinal mucosa[J]. Journal of Nutrition, 2016, 146(10): 1980−1990.
[67] 单子鸿, 王舒颖, 周瑞. 人乳低聚糖与婴幼儿肠道健康研究进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2022, 14(1): 25−28. [SHAN Zihong, WANG Shuying, ZHOU Rui. Research progress on human milk oligosaccharides and intestinal health of infant[J]. Chinese Pediatrics of Integrated Traditional and Western Medicine, 2022, 14 (1): 25−28.]
[68] 吴晓彬, 余加林, 李雪梅. 岩藻糖基化人乳低聚糖在新生儿无乳链球菌肺炎治疗中的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(3): 264−268. [WU Xiaobin, YU Jialin, LI Xuemei. The role of fucosylated human milk oligosaccharide in the treatment of neonatal *Streptococcus agalactiae* pneumonia[J]. Chinese Journal of Microecology, 2020, 32(3): 264−268.]