

母乳喂养与儿童期癌症关系研究现状

刘懿叶^{1,2}, 陈岳伟¹, 李 婕³, 李旭东¹

(1. 中国疾病预防控制中心流行病学办公室, 北京 102206; 2. 北京市朝阳区精神疾病预防控制中心, 北京 100021; 3. 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所, 北京 102206)

摘 要:母乳中含有多种营养成分及免疫调节物质, 是婴幼儿最理想的天然食品, 不仅可以促进婴幼儿的生长发育, 还能促进其免疫系统功能的成熟。在我国提倡母乳喂养对于提高儿童的身体健康素质具有十分重要的意义。该文在查阅文献的基础上, 重点总结母乳喂养与儿童期癌症间的关系, 现已有研究表明母乳喂养可以有效预防儿童期癌症, 但具体机制并不明确, 需要进行下一步深入研究和探索。

关键词:母乳喂养; 儿童; 癌症; 公共卫生措施

中图分类号: R730 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2018)03-0214-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.03.A010

Preventive Effect of Breast Feeding on Childhood Cancer

LIU Yi-ye^{1,2}, CHEN Yue-wei¹, LI Jie³, et al.

(1. Office for Epidemiology, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2. Beijing Chaoyang District Center for Mental Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China; 3. National Institute for Viral Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

Abstract: Breast milk is the most ideal natural food. It not only supports the growth and development of infants, but also enhances their immune function because it contains various nutritional and immune regulation substances. Promoting breast feeding is very important to improve the quality of our children's health. Current studies have shown that breast feeding can be effective for the prevention of childhood cancer, but the mechanism is not clear and further research is needed. In this article the relationship between breast feeding and childhood cancer is reviewed.

Key words: breast feeding; children; cancer; public health measures

儿童期癌症是威胁儿童健康和影响国民预期寿命的一大危险因素^[1], 2017 年全球将有约 28 万 14 岁以下儿童被诊断为儿童期癌症, 其所造成的疾病负担不容忽视^[2]。母乳喂养作为一种优于人工喂养及混合喂养的婴儿喂养方式, 其对婴幼儿及母亲的益处是众所周知且具有科学依据的^[3]。近几十年来, 国内外专家学者通过研究发现^[4-7], 生命早期的营养水平与后天的多种疾病和健康状况息息相关, 因此, 为了更有效地预防疾病, 各国专家、学者纷纷提出了于生命早期进行疾病预防的理论。本文着重

论述母乳喂养与儿童期癌症之间的关系, 探索儿童期癌症的保护因素, 并为母乳喂养的保护机制研究提供线索和方向。

母乳中所含有的多种活性物质, 可以通过直接或间接作用来保护免疫系统尚不成熟的婴幼儿^[8]。且有多项研究结果表明, 母乳喂养可以有效降低婴幼儿后天感染各种急、慢性疾病的可能性, 为探索母乳喂养及儿童期癌症间关系提供了相关依据^[9-11]。Amitay 等^[12]报道, 每年约有 17.5 万癌症患者为 15 岁以下儿童和青少年, 近年来, 儿童和青少年癌症的年发病率增加了 0.6%~1.5%; 美国癌症协会预测 2017 年美国将有 10 270 名 14 岁以下儿童被诊断为癌症, 其中 1190 人将面临死亡^[13]。若母乳喂养可

收稿日期: 2017-10-10; 修回日期: 2017-11-13

基金项目: 达能膳食营养研究与宣教基金项目 (200901)

通讯作者: 李旭东, E-mail: lixd@chinaacdc.cn

以有效降低各种儿童期癌症的发生率,则提倡母乳喂养将成为预防儿童期癌症最为经济有效的公共卫生干预措施。

1 母乳喂养与儿童期癌症总体探究及影响因素分析

西班牙学者通过病例组与对照组 1:1 配对的方式收集 6 月龄至 16 岁新发诊断为肿瘤的观察对象共 187 对进行研究,该项研究得出的结论为母乳喂养对儿童期癌症具有保护作用,且这种保护作用随着母乳喂养持续时间的延长而越明显^[14]。土耳其加齐大学医学系于 2005~2007 年度共收集 300 例儿童期癌症患者作为病例组,其中包括白血病患者 73 例(24.3%),淋巴瘤患者 82 例(27.3%),实质性肿瘤患者 146 例(48.4%),并根据年龄和性别匹配对照组 316 名。该项研究对包括母乳喂养及母乳喂养持续时间等在内的 12 个影响因素进行单因素的 Logistic 回归分析发现,家族肿瘤史、母乳喂养及母乳喂养持续时间、父母的文化程度和出生顺序与儿童期癌症间存在统计学相关性,且对这些因素进行多因素 Logistic 回归分析也同样显示具有统计学意义。该项研究得出的结论为母乳喂养与儿童期癌症间为负相关,即母乳喂养对儿童期癌症具有保护作用,且这种保护作用是非母乳喂养婴幼儿的 8.6 倍^[15]。

2 母乳喂养对儿童期白血病及淋巴瘤的保护性作用

在母乳喂养与儿童期癌症关系的研究中,通过检索文献发现,国内外学者对母乳喂养与儿童期白血病和淋巴瘤间关系的研究最为密集。白血病作为一种常见的儿童期癌症,其发生率约占儿童期肿瘤的 30%,疾病负担很重。Bener 等^[16]通过病例对照研究对具有相同性别、年龄及遗传学特征的 117 对 2~14 岁儿童进行研究发现,对照组儿童母乳喂养时间显著高于病例组,并提出母乳喂养时间超过 6 个月对白血病及淋巴瘤具有保护作用的观点^[16]。随后海法大学 Amitay 等^[17]进行的 Meta 分析证实了该论点。该项研究对 1960~2014 年期间发表的符合病例

对照研究要求的有关母乳喂养与儿童期癌症关系的 18 篇文献进行 Meta 分析发现,母乳喂养达到 6 个月的婴幼儿,与母乳喂养时间短或是无母乳喂养者相比,可以降低 14%~19% 的白血病发生风险,且基于当前的 Meta 分析结果显示,母乳喂养达到或超过 6 个月可以降低 14%~19% 的白血病发生风险。Shu 等^[18]的一项病例对照研究以 2200 例白血病患者和 2400 名匹配的健康儿童为研究对象,研究认为:母乳喂养 1 个月可以降低约 20% 的白血病发生风险。但也有研究仅发现了母乳喂养的保护作用,而并未证实母乳喂养持续时间对儿童期癌症的保护作用具有剂量反应关系^[19]。

3 母乳喂养与中枢神经系统肿瘤关系

在母乳喂养与儿童期癌症关系的研究中,也有些病例对照研究最终未得出与上述研究结果相同的结论,如 Harding 等^[20]对母乳喂养与儿童期中枢神经系统肿瘤间关系进行研究,并未发现母乳喂养与儿童期中枢神经系统肿瘤存在相关性,从而得出母乳喂养不是儿童期中枢神经系统肿瘤的保护因素也不是其危险因素的结论,这与 Greenop 等^[19]的研究结果相同。出现这种现象的原因可能是由于脑部肿瘤与其他肿瘤相比存在特殊性,也有可能是由于病例对照研究本身所存在的偏倚造成的。提示在下一步的研究中既要严格遵守病例对照研究要求,避免选择偏倚和回忆偏倚,又要对特殊案例多加注意,研究其特殊性。

4 母乳喂养对儿童期癌症保护机制的探索

国外学者对母乳的这种保护机制也进行了研究,目前有两种主流观点。一种观点认为白血病作为一种炎症性起源的疾病,母乳对其具有保护作用源于母乳中所含有的抗炎性物质^[21,22]。另一种观点则从免疫机制出发,类比脐带血移植和移植骨髓对白血病的治疗作用,提出母乳中的某种成分通过激活母体在怀孕期间所形成的微嵌合体(MMc)来降低发生白血病的风险^[23-27]。瑞典研究者发现了一种名

叫“Hamlet”的脂蛋白混合物,该物质是一种仅促进肿瘤细胞凋亡,而对完全分化细胞无作用的人- α 乳清蛋白^[28]。“Hamlet”在母乳中发现,并在膀胱癌的治疗中获得成功,且研究表明这种物质的产生与母乳喂养儿童胃内pH值有关,其分子及细胞学机制并不明确,需要进行下一步研究。“Hamlet”的发现进一步说明了母乳喂养的重要性,为癌症预防和治疗提供了研究方向。

5 展 望

母乳喂养对婴儿和母亲的健康有着长远的影响,不仅利于母亲康复,还对预防母亲乳腺癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、卵巢癌具有一定的作用^[29-33],同时对婴幼儿和儿童期健康有潜在的深远影响。综上所述,我国学者对母乳喂养与儿童期癌症间关系的研究较少,国外学者对该方面的研究虽多,但也都将各种类型的癌症混在一起作为病例组进行研究,因此,将母乳喂养的保护作用扩展到各种类型的儿童期癌症上可能会存在分类不够精细现象。母乳中所含有的各种营养成分及生物活性物质对婴幼儿急性呼吸道、胃肠道感染、中耳炎及婴儿湿疹等疾病的保护作用是十分显著的,提倡母乳喂养对促进婴幼儿健康也是毋庸置疑的。

针对当前母乳喂养的宣传、支持和重视程度不够,一些年轻女性认为奶粉和母乳没有不同,甚至很多人盲目地认为来自国外的婴儿奶粉是比母乳更先进、更理想的选择,因此随着儿童期癌症发病率的不断升高,在下一步的研究中,应将母乳喂养与各种类型儿童期癌症间的关系分别进行研究,并探索其保护作用机制,找出起保护作用的成分及关键通路,为提倡母乳喂养提供更多的科学依据,从而更加经济安全地预防儿童期癌症,减轻其疾病负担,促进和保护儿童健康,为癌症的综合防治提供有效可行的生命早期公共卫生干预措施。

参考文献:

[1] Zhou YL, An JL, Tian L. Epidemiological analysis of childhood cancer in China [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2015, 17(7): 649-654. [周艳玲, 安嘉璐, 田玲. 我国儿童恶性肿瘤的流行病学分析[J]. 中

国当代儿科杂志, 2015, 17(7): 649-654.]

[2] Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 719-731.

[3] Moritz ML. Preventing breastfeeding-associated hypernatraemia: an argument for supplemental feeding[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(5): F378-F379.

[4] Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(6 Suppl): 1754S-1758S.

[5] Liu XH. Breastfeeding and child health [J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2016, 7(24): 675-677. [刘喜红. 母乳喂养与儿童健康 [J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 7(24): 675-677.]

[6] Geddes DT, Prescott SL. Developmental origins of health and disease: the role of human milk in preventing disease in the 21st century[J]. Human Lact, 2013, 29(2): 123-127.

[7] Xu X. Effect of breastfeeding for children's growth and long-term health[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2011, 29(7): 699-700. [徐秀. 母乳喂养对儿童生长发育和远期健康的影响[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(7): 699-700.]

[8] Geng Q, Xu L, Sheng QH. Breast milk nutrition research [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2008, 23(8): 1161-1164. [耿倩, 徐丽, 生庆海. 母乳营养成分研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(8): 1161-1164.]

[9] Chi KQ, Mao DA. The new progress of the relationship between breastfeeding and disease [J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2010, 18(3): 234-236. [迟克强, 毛定安. 母乳喂养与疾病关系的研究新进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(3): 234-236.]

[10] Li HW, Zhao L. Breastfeeding of infants and young children physical development and research advances in the effect of various system disease [J]. Medical Recapitulate, 2012, 18(21): 3604-3606. [李海薇, 赵琳. 母乳喂养对婴幼儿体格发育及各系统疾病影响的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(21): 3604-3606.]

[11] Liang BK, Wang B. Exclusive breastfeeding and the research overview of the disease [J]. Chinese and Foreign Women and Children's Health, 2011, 19(1): 38-39. [梁蓓莹, 汪彬. 纯母乳喂养和疾病发生的研究概述[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(1): 38-39.]

[12] Amitay EL, Dubnov Raz G, Keinan-Boker L. Breastfeeding, other early life exposures and childhood leukemia and lymphoma[J]. Nutr Cancer, 2016, 68(6): 968-977.

[13] Nation Cancer Institute. Types of cancer in children[EB/OL]. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers>, 2017-08-30.

[14] Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Torres-Cantero AM, et al. Full breastfeeding and paediatric cancer [J]. J Pa-

- diatr Child Health, 2008, 44(1-2): 10-13.
- [15] Küçükçongar A, Oğuz A, Pınarlı F, et al. Breastfeeding and childhood cancer: is breastfeeding preventative to childhood cancer? [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32(6): 374-381.
 - [16] Bener A, Denic S, Galadari S. Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(2): 234-238.
 - [17] Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: a Meta-analysis and systematic review [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(6): e151025.
 - [18] Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, et al. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(20): 1765-1772.
 - [19] Greenop KR, Bailey HD, Miller M, et al. Breastfeeding and nutrition to 2 years of age and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and brain tumors [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(3): 431-441.
 - [20] Harding NJ, Birch JM, Hepworth SJ, et al. Breastfeeding and risk of childhood CNS tumours [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(5): 815-817.
 - [21] Davis MK. Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer [J]. *Int J Cancer Suppl*, 1998, 11: 29-33.
 - [22] Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(11): 1559-1564.
 - [23] Gammill HS, Milano F, Nelson JL. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: duplicate data inadvertently included in the Meta-analysis and consideration of possible confounders [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(11): 1071.
 - [24] Van Rood JJ, Stevens CE, Smits J, et al. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(47): 19952-19957.
 - [25] Molitor ML, Haynes LD, Jankowska-Gan E, et al. HLA class I noninherited maternal antigens in cord blood and breast milk [J]. *Hum Immunol*, 2004, 65(3): 231-239.
 - [26] Dutta P, Molitor-Dart M, Bobadilla JL, et al. Microchimerism is strongly correlated with tolerance to non-inherited maternal antigens in mice [J]. *Blood*, 2009, 114(17): 3578-3587.
 - [27] Van Rood JJ, Scaradavou A, Stevens CE, et al. Indirect evidence that maternal microchimerism in cord blood mediates a graft-versus-leukemia effect in cord blood transplantation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(7): 2509-2514.
 - [28] Svanborg C, Agerstam H, Aronson A, et al. HAMLET kills tumor cells by an apoptosis-like mechanism—cellular, molecular, and therapeutic aspects [J]. *Adv Cancer Res*, 2003, 88: 1-29.
 - [29] Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect [J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 475-490.
 - [30] Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2398-2407.
 - [31] Wang L, Li J, Shi Z. Association between breastfeeding and endometrial cancer risk: evidence from a systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2015, 7(7): 5697-5711.
 - [32] Yi X, Zhu J, Zhu X, et al. Breastfeeding and thyroid cancer risk in women: a dose-response meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(5): 1039-1046.
 - [33] Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(12): 4829-4837.

《临床与实验病理学杂志》征稿启事

《临床与实验病理学杂志》(ISSN 1001-7399, CN 34-1073/R), 月刊, 连续入选《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊(核心库)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》“临床医学类核心期刊”及科技部中国科学技术信息研究所中国科技核心期刊(统计源期刊)。

精准医疗被认为是继经验医学、循证医学之后的第三次医学革命,作为当今肿瘤临床研究最活跃的领域之一,精准医疗在肿瘤治疗中正发挥越来越重要的作用;而肿瘤诊断的“金标准”,病理诊断不仅能判定肿瘤的良好性质、分类和分级,也是临床医师进行预后评估和药物选择的重要依据。为加强病理学与临床的联系,《临床与实验病理学杂志》现面向广大医务工作者征集有关精准医学与肿瘤专业领域在基础研究、临床诊断、治疗等方面的最新研究论文或进展评述。对有国家和省部级基金资助的文章,将优先予以发表。网址: <http://www.cjcep.com>, 邮箱投稿: lcsybl@163.com, 编辑部电话: 0551-65161102。