

## 胎儿—母乳—母乳喂养—婴儿之间的细胞环路：母乳喂养介导的由胎儿到婴儿的自身胎儿细胞的体外传递

殷曙东

Cory H. E. R. & C. Inc. Burnaby, British Columbia, Canada  
Email: coryeco@fimpology.com

---

### 内容摘要

现有的文献表明：(i) 胎儿细胞包括分化终端细胞和干细胞，它们正常存在于母体血液循环和其它多种母体脏器、组织之中；(ii) 在人乳中，也存在着各种功能性免疫细胞和带有干细胞标志的母乳细胞；(iii) 完整的动物母乳细胞可以穿过乳崽的消化道壁，进而分布于哺乳动物幼崽的体内。

依据上述研究进展，本文作者提出一个新理论模型，称为“胎儿-母乳-母乳喂养-婴儿-细胞环路 (Fetus - Breastmilk - Breastfeeding - Infant - Cells Cycle)” 简称 FBBIC 环路，或者称为母乳喂养所介导的由胎儿到婴儿的自身胎儿细胞的体外传递环路，揭示一个尚未被认知的机制：部分胎儿细胞成为母乳细胞的一部分，出生后的胎儿即婴儿通过吸吮自己母亲的母乳，又重新获得储存在母乳中的自身胎儿细胞。这些细胞穿过肠壁，经过淋巴管和血液循环重新分布于乳儿的各种器官和组织，并且没有同种异体和半同种异体细胞所引发的免疫排斥问题。FBBIC 环路的完成依赖于母体角色从妊娠期到哺乳期的延续。

传统观念认为，人乳中的细胞都是来自于母体的不同体细胞株，胎儿细胞并不参与其中。FBBIC 环路理论第一次揭示，胎儿不仅是母乳的未来接受者，也是妊娠期母乳细胞成分的积极贡献者。而且，妊娠期产生的获得性细胞免疫可以由 FBBIC 环路传递给母乳喂养的子代。此外，FBBIC 环路在移植免疫学，再生细胞学方面的意义值得进一步研究。总之，FBBIC 环路为提倡母乳喂养提供了新的理论认知。

关键词: FBBIC 环路; 胎儿细胞; 胎儿; 婴儿; 母乳; 母乳喂养; 母体; 干细胞, 细胞迁移

---

### 导言

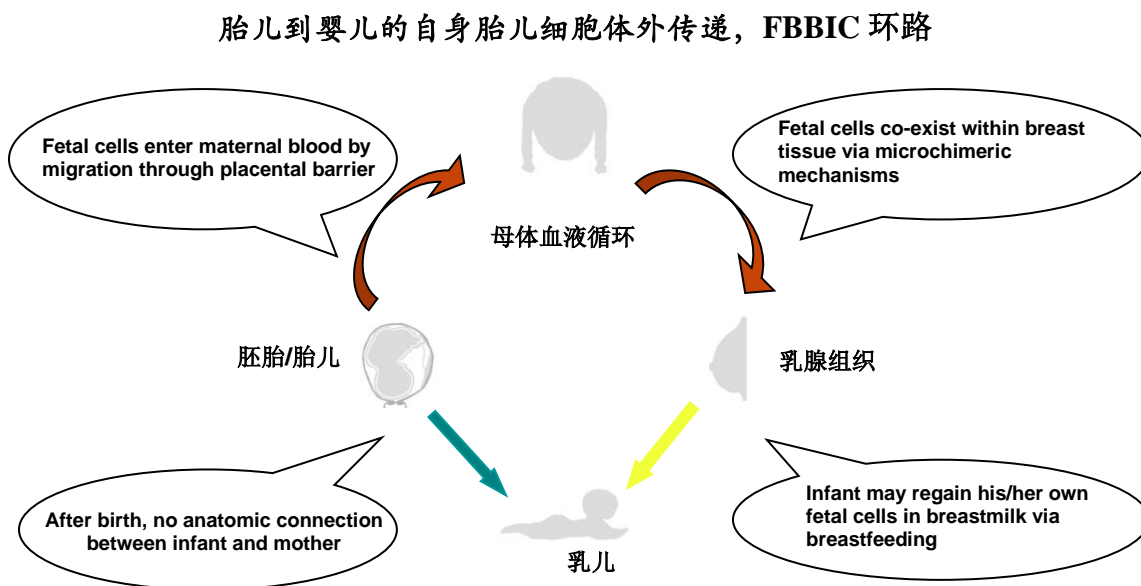
众所周知，胎儿在子宫内的生长和发育完全依赖母体提供的营养和抗感染保护，这些是通过母体与胎儿之间的多种分子传递机制才得以实现。传统观念认为，胎盘屏障从结构到功能上将母体和胎儿的真核细胞完全隔离开来(1)，而且母乳中的细胞成分被认为都是来自母体自身的体细胞，没有胎儿细胞的参与。

过去的二十多年越来越多的针对哺乳动物的研究表明：胎盘屏障在隔离母体和胎儿之间的真核细胞交流上所起的作用是相对的；而且在正常妊娠期，母体和胎儿之间存在着生理性的双向细胞交流 (1-5)。不仅如此，胎儿之间的真核细胞传递或者称为“经过母体的胎儿间细胞嵌合”(6-10)，以及乳母和乳儿之间的真核细胞传递(11-14) 也已经被提出。

## 理论假说

本文中，作者提出一个环路模型，称为“胎儿-母乳-母乳喂养-婴儿-细胞环路 (Fetus–Breastmilk–Breastfeeding–Infant–Cells Cycle, FBBIC Cycle)”，或者称为母乳喂养所介导的由胎儿到婴儿的自身胎儿细胞的体外传递，揭示一个尚未被认知的，发生在胎儿、母体和婴儿之间的细胞迁移机制，其中部分胎儿细胞成为人母乳细胞的一部分，出生后的胎儿即婴儿通过吸吮自己母亲的母乳，又重新获得母乳中的这些自身胎儿细胞 (参见图)。

FBBIC 环路模型由以下三个推论构成：(i) 母体乳腺是胎儿细胞停留的组织器官之一。胎儿细胞迁移并穿过胎盘屏障后进入母体血液循环，母体乳房是胎儿细胞停留的组织之一。部分胎儿细胞包括某些胚胎细胞，在妊娠期和哺乳期构成了母乳中细胞的一部分；(ii) 母乳中的细胞含有胎儿的体细胞。母乳中的细胞来源多样，不仅有来自母亲的体细胞，也有来自胎儿的体细胞。母乳中的胎儿细胞可能由多种包括白细胞在内的分化终端细胞、血细胞生成干细胞、间质干细胞/多能干细胞组成；(iii) 母乳中的胎儿细胞可以回归婴儿自身体内。母乳中的胎儿细胞具有穿过婴儿肠道粘膜上皮的能力，在穿过粘膜上皮后，这些细胞经过淋巴管和血液循环重新分布于乳儿的多种器官和组织，而且没有同种异体和半同种异体引发的免疫排斥问题。



**图：** 妊娠期间，胎儿细胞在生理情况下突破胎盘屏障进入母体血液循环，并分布于包括乳腺在内的母体多个脏器和组织，部分胎儿细胞进入母乳中。尽管出生后，新生儿与母体之间不再存在任何解剖上的连接，如胎儿期的脐带和胎盘，母乳喂养可能扮演着一个替代角色。乳儿经由亲生母亲的母乳喂养，重新获得自己在胎儿期间储存在母乳中的胎儿细胞。

## 支持性证据和讨论

## I. 母体乳腺是胎儿细胞停留的组织 and 器官之一

已有的研究显示，在妊娠期，胎儿细胞包括分化终末细胞和干细胞/多能干细胞正常出现在母亲的血液循环里，以及其它多种母体组织和器官之中 (1-3; 15; 16)。而且胎儿细胞可以在母体存活 27 年之久(2)，甚至伴随母体终生(17)。有趣的是，以作者所知，至今还没有研究报告提到胎儿细胞是否存在于母体乳腺之中。

根据最新的研究，正常妊娠是一个以母体全身性 Th2 免疫反应为特征的过程 (18)；正常人乳，即使是采用无菌采集法获得的人乳，都存在着一定数量的细菌性微生物 (19-24)，作者提出以下假设：母体乳腺组织可能是胎儿细胞迁移并穿过胎盘屏障后落脚的母体器官和组织之一。部分胎儿细胞在妊娠期和哺乳期构成了母乳中细胞的一部分。

## II. 母乳中的细胞来自母体自身和胎儿

长期以来，一直以为母体自身的体细胞是母乳中细胞的唯一来源。而且母乳细胞是由多种细胞株组成，包括吞噬细胞在内的分化终末细胞株(25)、记忆性免疫 T 淋巴细胞(26) 和 B 淋巴细胞 (27)。研究报告的母乳细胞浓度也相差很大，每毫升母乳的细胞浓度在  $10^3$  到  $10^8$  之间 (28-30)。

最近，带有干细胞标志的母乳细胞被几个不同国家的研究小组相继发现和证实 (29; 31-33)。胚胎干细胞被定义为来自机体发育早期的一类细胞(34)，它们在人类和非人类动物的这些宏观生物体内具有无限再生和转化成多种其它细胞株的能力 (3; 34)。然而，母乳中干细胞的来源依然不明，尽管假定它们是来自母体乳腺组织的干细胞。

FBBIC 环路理论认为：(1) 母乳细胞的来源多样，不仅来自母亲的体细胞，也来自胎儿的体细胞；(2) 胎儿细胞数量在母体的初乳中达到最高，分娩后和在哺乳期不断减少；(3) 人乳中的胎儿细胞由各个不同成熟阶段的细胞构成，包括间质干细胞，血细胞生成性干细胞，以及各种分化终端的细胞株，例如各种白细胞。

## III. 母乳中的胎儿(崽)细胞穿过乳儿(崽)的胃肠道上皮组织并在乳儿(崽)体内重新分布

从上世纪八十年代起，已经形成这样的认知，即母体初乳和成熟乳中的完整白细胞可以迁移进入乳儿的消化道壁。虽然至今还没有来自人体实验的直接证据支持上述观点，但是，许多来自动物实验的研究结果显示，母乳细胞能够穿过消化道上皮组织，存在于新生乳崽的体内 (11-14)。

人初乳中的细胞含量最高达每毫升  $10^8$  (28)。如果以初生婴儿头三天平均每日摄入 100 毫升初乳计算，每天可以从母乳中获取  $10^{10}$  细胞。如果按摄入母乳细胞中能够穿过消化道上皮的比例为 0.1% (35)，那么，新生儿每天可以从初乳中获得  $10^7$  细胞。假如母乳中的干细胞只占 2% (36)，则新生乳儿每天可以从初乳喂养中重新获得  $10^5$  自身胎儿干细胞。

Tuboly 和同事在上世纪八十年代描述了一个现象，即新生乳猪崽的消化道粘膜屏障选择性地放行亲生母猪的初乳淋巴样细胞，却不放行同种异体母猪的初乳淋巴样细胞，也不放行那些来自血液的淋巴细胞和那些经过热处理的淋巴样细胞(14)。作者认为“Tuboly 现象”可能同样存在于人类。

能够穿过肠道上皮的动物母乳细胞包括了 T 淋巴细胞和尚未确认细胞类型的母乳细胞 (11; 13; 14)，它们能够重新分布在新生乳崽的多种器官和组织中，包括胸腺、肝脏、肺、淋巴结、脾、和胃肠道组织 (11-14)。传统上，动物实验中那些穿过了新生乳崽消化道粘膜屏障而又重新分布在乳崽体内的母乳细胞，也被认为都是来自动物母体的体细胞。

按 FBBIC 环路理论的第二推论：母乳细胞来源于母体和胎儿，可以推测上述重新分布在乳崽体内的母乳细胞可能也包括了乳崽它们自身的胎崽细胞。并由此衍生出第三个推论：婴儿吸入母乳后，其中的胎儿细胞在乳崽的消化道内可以穿过乳崽的胃肠道上皮组织并在乳崽体内重新分布。

## VI. FBBIC 环路的可能意义和未来研究展望

作者尝试就 FBBIC 环路理论在以下几个方面意义和未来研究进行初步探讨：(1) 妊娠期获得的细胞免疫经母乳喂养传递给新生儿。(2) 移植免疫学机制。(3) 干细胞对人乳喂养儿的再生保护作用。(4) 对母乳及母乳喂养的新认知。

### 妊娠期获得的细胞免疫经母乳喂养传递给新生儿

一些研究结果已经间接地提示，妊娠期原核细胞性抗原和真核细胞性抗原诱导的细胞免疫在向新生乳儿传递的过程中，FBBIC 环路可能扮演着角色。例如三十多年前就有研究显示，母乳喂养可以将 T 淋巴细胞介导的对结核杆菌疫苗的免疫反应传递给乳儿(37)。最近的动物研究也显示，对产前 3 至 5 周的怀孕母猪接种 *Mycoplasma hyopneumoniae* 疫苗，诱导出的细胞免疫可以通过猪乳喂养从接种的母猪传递给猪崽 (38)。而且，这些传递给猪崽的免疫细胞都被认为是母猪自身的体细胞 (37; 38)。

按照 FBBIC 环路理论，在妊娠过程中，胎儿细胞可以迁移到母体血液循环和其它组织及器官，因此这些细胞有机会暴露于妊娠母体正在经历着的新抗原免疫应答过程。部分胎儿细胞具有胚胎干细胞样的功能，能够分化成不同的细胞株，包括免疫细胞 (例如，记忆性 T 淋巴细胞)。如果这些胎儿细胞通过母乳喂养又返回乳儿机体，毫无疑问，在妊娠期获得的细胞免疫就会传递给乳儿。所以，上述针对结核菌素和 *Mycoplasma hyopneumoniae* 抗原所建立的细胞免疫传递，不能排除胎儿 (胎崽) 细胞参与的可能。

已有研究显示，在人乳和非人类哺乳动物的母乳中，检测到了病毒特异性细胞免疫反应的 CD8(+) 或者 CD4(+) 的 T 细胞 (39; 40)。根据 FBBIC 环路理论，未来还应当对胎儿细胞是否参与形成妊娠期病毒抗原诱导的细胞免疫，以及 FBBIC 环路在其传递中扮演的角色进行研究。

### 移植免疫学机制

在宏观生物个体的层次上，移植物的存活涉及到复杂的免疫耐受机制，其中母体—胎儿细胞嵌合介导的遗传性母体抗原 (NIMA) 耐受机制曾经受到相当关注(41)。最近，人类免疫调节性 T 细胞 (Tregs) 在移植耐受上的角色成为新的研究热点(42)。研究发现，来自母体的同种异体抗原可以促进妊娠期的耐受性胎儿 Tregs 的发展，而且这些耐受性胎儿 Tregs 在 NIMA 的耐受机制中扮演着角色 (43; 44)。此外，许多其它的细胞株，例如间质干细胞、胚胎干细胞、髓样分化抑制细胞、耐受产生性树枝状细胞，以及 B 细胞也都显示具有免疫调节特性 (42)。

依据 Mold 和同事的发现(43)、胎儿间真核细胞传递模型，以及 FBBIC 环路，作者认为，在妊娠期除了母体同种异体抗原耐受性胎儿免疫调节 T 细胞 (MATF-TRCs) 之外，还

可能存在着父体同种异体抗原耐受性胎儿免疫调节 T 细胞 (PATF-TRCs)。一旦这些 MATF-TRCs 和 PATF-TRCs 通过母乳喂养返回乳儿的体内，它们比同种异体或半同种异体细胞更容易存活下来。倘若今后子女遇到需要接受母体或者父体移植物的时候，这些 MATF-TRCs 和 PATF-TRCs 可能发挥着作用，参与抑制针对母体或者父体移植物所引发的免疫排斥反应。

### 干细胞对人乳喂养儿的再生保护作用

运用超声波对胸腺大小的检测结果显示，母乳喂养婴儿和人工喂养婴儿相比，前者的胸腺显著大于后者(45-47)。Jeppesen 和同事还发现，完全母乳喂养的健康婴儿与完全使用经过巴氏消毒的捐赠母乳喂养的健康婴儿相比，前者的胸腺指数和胸腺指数/体重比值均超过后者(46)，对此，无法用这两类母乳在分子成分上有什么差异来解释，倒是可以用那些完全靠巴氏消毒的捐赠母乳喂养的健康婴儿缺乏 FBBIC 环路来说明。

来自人和动物的研究结果提示，胎儿细胞可能涉及母体的组织修复 (48-53)。不过，重新获得的自身胎儿细胞是否参与母乳喂养儿体内的组织修复目前还不清楚。FBBIC 环路介导的胎儿细胞可能给乳儿提供了再生性细胞保护，这一新机制可以进一步解释流行病学研究中的发现，即母乳喂养可以降低婴儿胃肠道和呼吸道感染的发病率和死亡率 (54-57)。

### 对母乳及母乳喂养的新认知

迄今为止，我们对人乳和母乳喂养的认知主要集中在营养学和免疫学两方面：(1) 在营养学上，母乳为乳儿的生长和发育提供各种基础营养素，其中包括碳水化合物、脂质和蛋白质；(2) 在免疫学方面，母乳被认为是传递多种母体获得性和先天性免疫因子给乳儿的自然载体。

FBBIC 环路理论进一步表明，一个健康母亲为乳儿提供自身母乳带来的胎儿细胞好处具有乳儿的个体独特性，而且无法替代。对于一个健康母亲而言，放弃母乳喂养也许意味着丢失了一个让她的孩子重新获得自身胎儿干细胞和功能性免疫细胞的机会，而这些细胞恰恰是孩子妊娠期就已经存储在母亲的乳腺中以备后用。

母乳喂养是世界卫生组织 (WHO) 和联合国儿童基金会 (UNICEF) 积极提倡的最佳喂养方式 (58; 59)。FBBIC 环路为倡导母乳喂养，尤其是早期的初乳喂养提供了一个‘知其然，知其所以然’的新理论。

### 结束语

近几十年来，细胞胚胎学、胎儿学、再生细胞学、免疫学和母乳研究等多个学科的迅猛发展，为支持 FBBIC 环路的存在提供了间接证据。FBBIC 环路第一次从理论上阐述了胎儿在母乳细胞的构成中可能扮演着一个积极的角色，或者是共同贡献者；而且母乳喂养婴儿可以从母乳中重新获取自己在出生前储存在母乳中的自身胎儿细胞。

发生在胎儿、婴儿和母体之间的多个妊娠相关的细胞传递机制中，只有 FBBIC 环路完全依赖从妊娠期到哺乳期的延续。这意味着，那些从未得到亲生母亲的母乳喂养过的婴儿，可能无法完成他们的 FBBIC 环路。

FBBIC 环路展示出的乳儿个体独特性，以及对乳儿免疫系统和功能发育等方面的影响和意义值得深入研究。可以预见，今后对 FBBIC 环路理论进行的实验性论证研究，将毫无疑问地增添我们对人乳和母乳喂养的新认知。

## 致谢

作者向南京医科大学、南医大第一和第二附属医院钱倩教授、陈荣华教授、陈士垣教授和姜新猷教授等老师和同仁致谢，向哈佛医学院和麻省总医院的 Walker 教授、Israel 博士，以及布兰代斯大学的 Simister 教授致意，感谢他们给予作者在母乳研究领域进行深入研究的机会。作者还要向 Nelson 教授、Burlingham 博士和另外两名审稿人表达谢意，感谢他们在 2012 年 6 月至 11 月间对本文前版本的评论和建议。作者感谢父母、妻子和孩子们的支持和耐心。多谢刘先生和董先生给予的电脑技术帮助。此外，卑诗大学图书馆、沙门菲萨大学图书馆、温哥华公共图书馆和本那比市公共图书馆的许多馆员，在作者查阅文献资料时给予了帮助，特此致谢。

## 参考文献

1. Gammill HS, Nelson JL. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol.* 2010; 54: 531–43
2. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 705–8
3. Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW. Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA.* 2004; 292: 75–80
4. Vernochet C, Caucheteux SM, Kanellopoulos-Langevin C. Bi-directional cell trafficking between mother and fetus in mouse placenta. *Placenta.* 2007; 28(7): 639–49
5. Stevens AM, Hermes HM, Kiefer MM, Rutledge JC, Nelson JL. Chimeric maternal cells with tissue-specific antigen expression and morphology are common in infant tissues. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(5): 337–46
6. Karniychuk UU, Van Breedam W, Van Roy N, Rogel-Gaillard C, Nauwynck HJ. Demonstration of microchimerism in pregnant sows and effects of congenital PRRSV infection. *Vet Res.* 2012; 43(1): 19
7. McConico A, Butters K, Lien K, Knudsen B, Wu X, Platt JL, et al. In utero cell transfer between porcine littermates. *Reprod Fertil Dev.* 2011; 23(2): 297–302
8. Lambert NC, Pang JM, Yan Z, Erickson TD, Stevens AM, Furst DE, et al. Male microchimerism in women with systemic sclerosis and healthy women who have never given birth to a son. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(6): 845–8
9. Yan Z, Lambert NC, Guthrie KA, Porter AJ, Loubiere LS, Madeleine MM, et al. Male microchimerism in women without sons: quantitative assessment and correlation with pregnancy history. *Am J Med.* 2005; 118(8): 899–906
10. van Dijk BA, Boomsma DI, de Man AJ. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *Am J Med Genet.* 1996; 61: 264–8
11. Ma LJ, Walter B, Deguzman A, Muller HK, Walker AM. Trans-epithelial immune cell transfer during suckling modulates delayed-type hypersensitivity in recipients as a function of gender. *PLoS One.* 2008; 3: e3562
12. Zhou L, Yoshimura Y, Huang Y, Suzuki R, Yokoyama M, Okabe M, et al. Two independent pathways of maternal cell transmission to offspring: through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth. *Immunology.* 2000; 101: 570–80
13. Williams PP. Immunomodulating effects of intestinal absorbed maternal colostral leukocytes by neonatal pigs. *Can J Vet Res.* 1993; 57: 1–8

14. Tuboly S, Bernath S, Glavits R, Medveczky I. Intestinal absorption of colostrum lymphoid cells in newborn piglets. *Vet Immunol Immunopathol.* 1988; 20: 75–85
15. Sunami R, Komuro M, Tagaya H, Hirata S. Migration of microchimeric fetal cells into maternal circulation before placenta formation. *Chimerism.* 2010; 1: 66–8
16. Fujiki Y, Johnson KL, Peter I, Tighiouart H, Bianchi DW. Fetal cells in the pregnant mouse are diverse and express a variety of progenitor and differentiated cell markers. *Biol Reprod.* 2009; 81: 26–32
17. O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J, Kennea N, Sandison A, Anderson JR, et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet.* 2004; 364:179–82
18. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today.* 1993; 14: 353–6
19. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, Knippels LM, Fernandez L, Garssen J, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes.* Epub 2012 Dec 27:17-30. PubMed PMID: 23271066
20. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(3): 544–51
21. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schutte UM, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011; 6(6): e21313
22. Collado MC, Delgado S, Maldonado A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real-time PCR. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 48(5): 523–8
23. Martín R, Heilig HG, Zoetendal EG, Jimenez E, Fernandez L, Smidt H, et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol.* 2007; 158(1): 31–7
24. Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics.* 2007; 119(3): e724–32
25. Smith CW, Goldman AS. The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and functions. *Pediatr Res.* 1968; 2: 103–9
26. Wirt DP, Adkins LT, Palkowetz KH, Schmalstieg FC, Goldman AS. Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry.* 1992; 13: 282–90
27. Tuailon E, Valea D, Becquart P, Al Tabaa Y, Meda N, Bollore K, et al. Human milk-derived B cells: a highly activated switched memory cell population primed to secrete antibodies. *J Immunol.* 2009; 182: 7155–62
28. Jain L, Vidyasagar D, Xanthou M, Ghai V, Shimada S, Blend M. In vivo distribution of human milk leucocytes after ingestion by newborn baboons. *Arch Dis Child.* 1989; 64: 930–3
29. Fan Y, Chong YS, Choolani MA, Cregan MD, Chan JK. Unravelling the mystery of stem/progenitor cells in human breast milk. *PLoS One.* 2010; 5: e14421
30. Crago SS, Prince SJ, Pretlow TG, McGhee JR, Mestecky J. Human colostrum cells. I. Separation and characterization. *Clin Exp Immunol.* 1979; 38: 585–97
31. Cregan MD, Fan Y, Appelbee A, Brown ML, Klopčič B, Koppen J, et al. Identification of nestin-positive putative mammary stem cells in human breastmilk. *Cell Tissue Res.* 2007; 329: 129–136
32. Patki S, Kadam S, Chandra V, Bhone R. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. *Hum Cell.* 2010; 23(2): 35–40
33. Indumathi S, Dhanasekaran M, Rajkumar JS, Sudarsanam D. Exploring the stem cell and non-stem cell constituents of human breast milk. *Cytotechnology.* Epub 2012 Sep 2. PubMed PMID: 22940915
34. Shevde N. Stem cells: flexible friends. *Nature.* 2012; 483: S22–6
35. Weiler IJ, Hickler W, Sprenger R. Demonstration that milk cells invade the suckling neonatal mouse. *Am J Reprod Immunol.* 1983; 4: 95–8
36. Geddes L. Breast-milk stem cells may bypass ethical dilemmas. *New Scientist.* 2011 November 16. Available from: <http://www.newscientist.com/article/mg21228392.600-breastmilk-stem-cells-may-bypass-ethical-dilemmas...>
37. Schlesinger JJ, Covelli HD. Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast feeding. *The Lancet.* 1977; 310(8037): 529–32
38. Bandrick M, Pieters M, Pijoan C, Molitor TW. Passive transfer of maternal *Mycoplasma hyopneumoniae*-specific cellular immunity to piglets. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15(3): 540–43

39. Sabbaj S, Ghosh MK, Edwards BH, Leeth R, Decker WD, Goepfert PA, et al. Breast milk-derived antigen-specific CD8+ T cells: an extralymphoid effector memory cell population in humans. *J Immunol.* 2005; 174(5): 2951–6
40. Permar SR, Kang HH, Carville A, Wilks AB, Mansfield KG, Rao SS, et al. Preservation of memory CD4(+) T lymphocytes in breast milk of lactating rhesus monkeys during acute simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2010; 201(2): 302–10
41. Andrassy J, Kusaka S, Jankowska-Gan E, Torrealba JR, Haynes LD, Marthaler BR, et al. Tolerance to noninherited maternal MHC antigens in mice. *J Immunol.* 2003; 171(10): 5554–61
42. Muller YD, Seebach JD, Bühler LH, Pascual M, Golshayan D. Transplantation tolerance: Clinical potential of regulatory T cells. *Self Nonself.* 2011; 2(1): 26–34
43. Mold JE, Michaelsson J, Burt TD, Muench MO, Beckerman KP, Busch MP, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science.* 2008; 322: 1562–5
44. Dutta P, Molitor-Dart M, Bobadilla JL, Roenneburg DA, Yan Z, Torrealba JR, et al. Microchimerism is strongly correlated with tolerance to noninherited maternal antigens in mice. *Blood.* 2009; 114: 3578–87
45. Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelmann MD, Michaelsen KF, Nielsen MB. Decreased thymus size in formula-fed infants compared with breastfed infants. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1029–32
46. Jeppesen D, Hasselbalch H, Ersboll AK, Heilmann C, Valerius NH. Thymic size in uninfected infants born to HIV-positive mothers and fed with pasteurized human milk. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 679–83
47. Jeppesen DL, Hasselbalch H, Lisse IM, Ersbøll AK, Engelmann MD. T-lymphocyte subsets, thymic size and breastfeeding in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 127–32
48. Santos MA, O'Donoghue K, Wyatt-Ashmead J, Fisk NM. Fetal cells in the maternal appendix: a marker of inflammation or fetal tissue repair? *Hum Reprod.* 2008; 23: 2319–25
49. Mikhail MA, M'Hamdi H, Welsh J, Levicar N, Marley SB, Nicholls JP, et al. High frequency of fetal cells within a primitive stem cell population in maternal blood. *Hum Reprod.* 2008; 23(4): 928–33
50. O'Donoghue K, Sultan HA, Al-Allaf FA, Anderson JR, Wyatt-Ashmead J, Fisk NM. Microchimeric fetal cells cluster at sites of tissue injury in lung decades after pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2008; 16: 382–90
51. Rossi G. Nature of stem cells involved in fetomaternal microchimerism. *Lancet.* 2004; 364: 1936
52. Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW. Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA.* 2004; 292: 75–80
53. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Samura O, Lee SL, Bianchi DW. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet.* 2001; 358: 2034–8
54. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 224–8
55. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics.* 2006; 117: 425–32
56. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics.* 2010; 126:1 e18–e25
57. Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, Ahmed T, Ashraf H, Bardhan PK, et al. Impact of lack of breast feeding during neonatal age on the development of clinical signs of pneumonia and hypoxemia in young infants with diarrhea. *PLoS One.* 2011; 6: e25817
58. Hoddinott P, Tappin D, Wright C. Breast feeding. *BMJ.* 2008; 336(7649): 881–7
59. Section on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 129(3): e827–41