

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.037>

生命早期肠道菌群建立的影响因素

张坤¹, 樊赛男¹, 吕安平¹ 综述 张金萍² 审校

(上海交通大学附属第六人民医院 1. 儿科; 2. 东院儿科, 上海 201106)

[摘要] 生命早期(包括胎儿、婴幼儿期)是肠道菌群形成的关键时期。研究表明生命早期肠道菌群的建立与演变会影响儿童甚至是成年后的健康, 与日后的神经系统、免疫系统、内分泌系统等疾病密切相关。而其肠道菌群的建立受到产前母亲因素、分娩方式、喂养方式、胎龄、抗生素、微生态制剂的使用及环境因素等各种内、外因素的影响。

[关键词] 生命早期; 肠道菌群; 影响因素

Influence factors of the establishment of intestinal flora in early life

ZHANG Kun¹, FAN Sainan¹, LÜ Anping¹, ZHANG Jinping²

(1. Department of Pediatrics, Sixth People's Hospital, Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201106; 2. Department of Pediatrics, East Campus of Shanghai Sixth People's Hospital, Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201106, China)

Abstract The early life (including the fetus, infants, and young children) is a critical period for the establishment of intestinal flora. More studies have shown that the establishment and evolution of intestinal flora in early life will affect children's health even in adulthood and is closely related to the future nervous system, immune system, endocrine system and other diseases. The establishment of its intestinal flora is affected by various internal and external factors such as prenatal maternal factor, mode of delivery, feeding methods, gestational age, use of antibiotics, probiotics, and environmental factors.

Keywords early life; intestinal flora; influence factors

人体肠道内细菌种类有1 000~1 150余种^[1], 数量可达 10^{13} ~ 10^{14} 个, 这些庞大的菌群种类和数量共同构成人体内复杂且重要的肠道菌群。肠道里面的菌群可以和人体共同维护机体的健康,

具有屏障、促进代谢、促进生长发育、增强免疫应答等功能; 同时肠道菌群的变化又与疾病密切相关, 影响婴幼儿的生长、发育及以后儿童的健康。因此, 研究生命早期肠道菌群的影响因素具

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-30

通信作者 (Corresponding author): 张金萍, Email: zhang-jin-ping@163.com

基金项目 (Foundation item): 浦东新区卫生与计划生育委员会卫生计生科研项目 (PW2017D-7); 浦东新区科技发展基金 (PKJ2017-Y09)。This work was supported by Health and Family Planning Commission of Pudong New District, Shanghai (PW2017D-7) and Science and Technology Development Foundation of Pudong New District, Shanghai (PKJ2017-Y09), China.

有重要意义。

1 肠道菌群的建立及演变

传统观点认为胎儿肠道内是无菌的, 人体内的肠道菌群从新生儿开始建立, 经历了从无到有、从单一到复杂、从容易变化到动态平衡的过程。但随着目前检测手段的提高, 胎儿的脐带血、羊水、胎盘中均可检测到细菌, 因此倾向于认为菌群的定植起源于子宫内的胎儿期, 即胎儿期就有菌群从母体到胎儿的传递^[2-3]。出生时, 经阴道分娩的新生儿, 其肠道内菌群与母体和会阴区细菌的种类接近, 主要包括链球菌、杆菌、厌氧菌、真菌、葡萄球菌等。出生后, 新生儿接触母亲和医务人员以及周围环境, 微生物通过婴儿呼吸、吃奶、哭闹等主动或被动的从口、鼻、肛门等途径进入肠道, 生后数小时肠道内就有细菌定植。而定植的肠杆菌、肠球菌、链球菌等兼性厌氧菌在新生儿出生48 h内消耗肠道内的氧气, 减低肠道内氧化还原电位, 为以后的双歧杆菌等绝对厌氧菌的生长创造条件, 产后约1周, 双歧杆菌开始成为优势菌群, 并在母乳喂养期中保持绝对优势; 婴儿在大约1岁时, 其肠道菌群的构成逐渐趋于成人^[4]。

肠道中不同部位的菌群种类和数量是不一样的。一般胃内基本无活菌, 空肠、回肠细菌稍增多, 但是以革兰阳性需氧菌为主, 回肠末端较回肠上端细菌增多, 以乳酸杆菌、大肠埃希菌、类杆菌、梭状芽孢杆菌等为主, 结肠、直肠则是肠道中细菌最多的部位, 以双歧杆菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌、双歧杆菌、类杆菌、大肠埃希菌等为主。随着年龄的增长, 婴儿肠道菌群丰富度增加, 稳定性加强, 在功能上也慢慢复杂, 越来越接近成人肠道菌群模式, 表现为更为稳定的菌群系统。

2 肠道菌群建立的影响因素

2.1 产前因素

母亲怀孕期间身体状况的变化会影响后代的肠道菌群。怀孕后其阴道菌群的丰富度会降低, 稳定性会增强, 主要由梭菌、拟杆菌、乳酸杆菌等组成^[5-6]。Soderborg等^[7]研究表明: 孕妇怀孕期间患糖尿病和肥胖会影响其后代的肠道菌群。动物实验^[8]发现孕期饮食结构也会影响后代的肠道菌群, 高脂饮食的孕鼠在孕晚期时, 其肠道内有利于酮、

维生素和脂肪酸合成的微生物明显增多。相比较低脂饮食的孕妇, 高脂饮食孕妇的婴儿在6周时, 肠道内拟杆菌水平较低^[9], 而在孕晚期食用含有乳酸杆菌、双歧杆菌的乳制品后, 其婴儿在3个月时肠道内乳酸杆菌明显增多^[10]。Zijlmans等^[11]研究发现: 孕妇受到的压力水平也会改变新生儿的肠道菌群。虽然孕时母体微生物的变化是如何影响到后代的肠道菌群机制尚未完全阐明, 但现有研究提示胎儿出生前已经处在母体不断变化的微环境中。

2.2 分娩方式

分娩方式(包括顺产和剖宫产)是影响婴儿肠道菌群定植的主要因素。剖宫产新生儿肠道菌群接近母体皮肤菌群, 主要来自医院环境, 其出生时接触的环境经过消毒处理, 减少了母亲婴儿的正常菌群传递^[12]。剖宫产新生儿肠道内菌群内的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌等较顺产新生儿明显降低, 而链球菌、葡萄球菌、丙酸杆菌、变形杆菌的丰富度明显上升^[4,13-15]。拟杆菌属在人体肠道黏膜免疫发育、糖酵解、维生素的生成等多方面发挥重要作用^[16], 其丰富度的降低可能与儿童肥胖有关^[17-18]。Goedert^[19]认为: 剖宫产的新生儿肠道内菌群定植发育较顺产明显推迟, 其黏膜免疫和肠道屏障的建立明显受限, 造成正常免疫和炎症反应的调节失败, 与儿童以后过敏性疾病的发生密切相关。

顺产胎儿经阴道娩出时, 最先接触的是母亲的产道、会阴区域, 阴道菌群传递给胎儿, 以双歧杆菌属、大肠埃希菌等为主^[20]。Stokholm等^[21]对700例不同分娩方式的新生儿粪便进行研究, 结果表明: 当出生后1周时, 新生儿肠道菌群的构成差异最大, 其中剖宫产较顺产出生的新生儿肠道内大肠杆菌明显缺失, 而粪球菌、肠道梭菌属、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌定植增加。但是针对产后8周以后的肠道菌群是否仍然受到分娩方式的影响, 缺乏进一步的研究。基于剖宫产阻断母体阴道菌群传递给与胎儿的理论, 我们推测将母体阴道液体涂抹在剖腹产新生儿体表, 可将阴道菌群部分传递给胎儿, 但是该方法的安全性及对远期患病率的影响, 需要大样本前瞻性研究验证。

2.3 喂养方式

母乳可以为新生儿的快速生长发育提供丰富的营养物质, 是影响新生儿肠道菌群的重要因素。母乳中含有乳清铁蛋白、可溶性母乳低聚糖、免疫球蛋白、双歧因子等^[22], 在婴儿肠道内

分别具有抗菌和免疫调节、促进肠双歧杆菌和乳杆菌的生长、抑制有害菌的生长等作用。母乳中还含有双歧杆菌、葡萄球菌、乳杆菌、链球菌等微生物^[23-25]。Wopereis等^[26]提出母体和婴儿肠道菌群之间是通过肠道-乳房环传递。母乳喂养下的新生儿肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌的数量明显升高,双歧杆菌比例可高达60%~90%^[27-28]。而配方奶喂养的婴幼儿肠道内双歧杆菌数量明显降低,以拟杆菌、肠球菌、肠杆菌、梭菌为主^[29]。提示母乳喂养可以促进婴幼儿肠道有益菌的生长,促进菌群的定植。

2.4 胎龄

胎龄也是影响新生儿肠道菌群的重要因素。早产新生儿各个器官发育不成熟,生活及适应能力低下,为避免感染,新生儿出生后多送至暖箱中或监护室等洁净环境中,但是消毒环境造成新生儿的肠道菌群种类明显较低,定植也延迟。此外,由于早产,其吞咽、吮吸、消化功能发育不完善,影响了肠道菌群的正常定植。研究^[30]表明:足月儿肠道内定植菌以大肠杆菌、拟杆菌以及肠球菌为主,但早产儿则是以梭菌、兼性厌氧菌等为主。Cong等^[31]分析了30 d内387份早产儿(28~32周)大便后发现:变形菌门含量丰富,梭菌属和拟杆菌属含量逐渐增多,这些早产儿肠道菌群的特点使其容易发生坏死性小肠结肠炎、喂养不耐受等疾病。

2.5 抗生素的使用

抗生素的使用对肠道菌群影响最大。孕期、分娩时抗生素的使用可降低新生儿肠道内双歧杆菌的数量和种类,还会导致肠球菌、肠杆菌过度生长^[32]。出生1周时,婴儿肠道内厚壁菌、变形杆菌明显增加,拟杆菌、放线菌比例下降^[33]。出生3个月时婴儿肠道内梭菌和球菌比例明显升高^[34]。而双歧杆菌数量的减少、梭菌数量的增多使婴儿容易发生变态反应性疾病^[35],其机制为双歧杆菌通过产生乳酸促进肠道蠕动,同时酸性环境抑制有害菌的定植,促进肠道维生素的吸收,从而促进免疫系统的发育。新生儿特别是早产儿由于其围产期存在很多的感染因素,抗生素的使用已经是新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)住院患儿使用的第一大药物。但是抗生素的使用会造成菌群恢复力降低,引起维持肠道平衡的菌群缺失,导致病菌趁机繁殖,从而使肠道菌群功能调节受损。因此,尽量减少孕期及出生

后婴儿抗生素的使用会减少肠道菌群的定植和影响其正常演变。

2.6 微生态制剂的使用

微生态制剂的使用也是影响婴幼儿肠道菌群的重要因素。微生态制剂补充了肠道内缺乏的正常菌群,促进优势菌群的生长,降低肠道内的pH值,抑制有害菌的生长,增强肠道黏膜屏障功能等^[36]。无论添加何种益生菌均能增加肠道内正常菌群的数量。如双歧杆菌四联活菌可直接补充肠道内的正常菌群,通过产生乳酸、醋酸产生酸性环境,降低 β -GD(β -葡萄糖醛酸苷酶)活性,酸性环境也抑制有害菌的生长,调节肠道菌群平衡,减少胃肠功能障碍的发生。Zampa等^[37]研究证实:益生菌的摄入可以降低肠道内次级胆汁酸的含量,而次级胆汁酸被认为是恶性肿瘤的启动子,其作用机制可能是益生菌抑制了肠道中梭菌属的生长(梭菌属可将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸)。益生菌可以缩短到达全肠内营养时间,进而降低喂养不耐受发生的概率^[38]。也有研究^[39]提出:益生菌可诱导新生儿微生物-肠-脑轴的信号通路,进而促进大脑发育,大脑释放能影响消化道发育的一些神经递质,来影响消化道的发育。微生态制剂在临床使用很广泛,这些益生菌制剂对肠道菌群的影响机制仍不清晰。有关微生态制剂使用的很多研究都偏向于现象揭示,既加入某些益生菌制剂后肠道发生的改变及反应,但这些改变和反应的进一步机制和发生原因仍然缺少证据支持。

2.7 环境因素

婴儿出生后所处的环境因素也会影响其肠道菌群。不同区域的医院出生的新生儿肠道内双歧杆菌的种类也不同^[40]。农村婴儿肠道内主要以拟杆菌门为主,肠道内富含短链脂肪酸;而城市婴儿则是以厚壁菌门为主,肠道内富含各种致病菌^[41]。不同发展水平的国家,其婴儿肠道菌群种类也不同^[41],不同地域及其居民的饮食和生活方式下婴儿肠道菌群也不尽相同。

2.8 其他

遗传因素也会影响婴儿的肠道菌群,双胞胎婴儿的肠道菌群组成相似而同卵较异卵双胞胎在肠道菌群的组成上更相似^[42-44]。长期的静脉营养可导致肠黏膜萎缩,通透性增加,影响肠道菌群的建立。一些中成药也可以影响肠道菌群,如茯苓、党参类的复合制剂可以使小鼠肠道内的双歧

杆菌、乳酸杆菌的数量减少; 感染一些寄生虫时也会对肠道菌群造成影响。

3 结语

肠道菌群构成、定植受多种因素的影响, 而菌群改变与儿童的生长、发育、免疫以及远期的健康息息相关。研究菌群改变的影响因素可以为后续与肠道菌群改变有关疾病的治疗提供新方法、新思路。

参考文献

1. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
2. Chu DM, Ma J, Prince AL, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 314-326.
3. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(237): 237-265.
4. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 690-703.
5. Aagaard K, Riehle K, Ma J, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e36466.
6. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women[J]. *Microbiome*, 2014, 2(1): 4.
7. Soderborg TK, Borengasser SJ, Barbour LA, et al. Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 895-906.
8. Gohir W, Whelan FJ, Surette MG, et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptual diet[J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(5): 310-320.
9. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 77.
10. Dotterud CK, Avershina E, Sekelja M, et al. Does maternal perinatal probiotic supplementation alter the intestinal microbiota of mother and child?[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(2): 200-207.
11. Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 53: 233-245.
12. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(1): 133-145.
13. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1): 86.
14. Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A, et al. Colonization and succession within the human gut microbiome by archaea, bacteria, and microeukaryotes during the first year of life[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 738.
15. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 250-253.
16. Wexler AG, Goodman AL. An insider's perspective: Bacteroides as a window into the microbiome[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17026.
17. Hou YP, He QQ, Ouyang HM, et al. Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7585989.
18. Karvonen AM, Sordillo JE, Gold DR, et al. Gut microbiota and overweight in 3-year old children[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(4): 713-723.
19. Goedert JJ. Intestinal microbiota and health of adults who were born by cesarean delivery[J]. *Jama Pediatr*, 2016, 170(10): 1027.
20. Marques TM, Wall R, Ross RP, et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2010, 21(2): 149-156.
21. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(3): 881-889.
22. Rice TA, Palm NW. Tummy time: the infant microbiota-IgA connection[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(1): 6-8.
23. McGuire MK, McGuire MA. Got bacteria? the astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, 44: 63-68.
24. Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, et al. A microbial perspective of human developmental biology[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 48-55.
25. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome[J]. *Jama Pediatr*, 2017, 171(7): 647-654.
26. Wopereis H, Sim K, Shaw A, et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: effects of prebiotics and role in eczema development[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1334-1342.
27. Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, et al. Bifidobacteria: their impact

- on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(2): 563-577.
28. Walker AW, Martin JC, Scott P, et al. 16S rRNA gene-based profiling of the human infant gut microbiota is strongly influenced by sample processing and PCR primer choice[J]. *Microbiome*, 2015, 3: 26.
 29. McGuire MK, McGuire MA. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food?[J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(1): 112-123.
 30. Ferraris L, Butel MJ, Campeotto F, et al. Clostridia in premature neonates gut: incidence, antibiotic susceptibility, and perinatal determinants influencing colonization[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30594.
 31. Cong X, Xu W, Janton S, et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: impacts of feeding and gender[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152751.
 32. Nogacka AM, Salazar N, Arboleya S, et al. Early microbiota, antibiotics and health[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(1): 83-91.
 33. Nogacka A, Salazar N, Suarez M, et al. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 93.
 34. Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study[J]. *BJOG*, 2016, 123(6): 983-993.
 35. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9262): 1076-1079.
 36. Tsai Y, Cheng P, Pan T. The immunomodulatory effects of lactic acid bacteria for improving immune functions and benefits[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 96(4): 853-862.
 37. Zampa A, Silvi S, Fabiani R, et al. Effects of different digestible carbohydrates on bile acid metabolism and SCFA production by human gut micro-flora grown in an in vitro semi-continuous culture[J]. *Anaerobe*, 2004, 10(1): 19-26.
 38. Olsen R, Greisen G, Schroder M, et al. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Neonatology*, 2016, 109(2): 105-112.
 39. DiBartolomeo ME, Claud EC. The developing microbiome of the preterm infant[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(4): 733-739.
 40. Liévin V, Peiffer I, Hudault S, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity[J]. *Gut*, 2000, 47(5): 646-652.
 41. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(33): 14691-14696.
 42. Murphy KO, Shea CA, Ryan CA, et al. The gut microbiota composition in dichorionic triplet sets suggests a role for host genetic factors[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122561.
 43. Julia K, Jillian L, Angela C. Human genetics shape the gut microbiome[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789-799.
 44. Lim ES, Zhou Y, Zhao G, et al. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants[J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1228-1234.

本文引用: 张坤, 樊赛男, 吕安平, 张金萍. 生命早期肠道菌群建立的影响因素[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 1028-1032. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.037

Cite this article as: ZHANG Kun, FAN Sainan, LÜ Anping, ZHANG Jinping. Influence factors of the establishment of intestinal flora in early life[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 1028-1032. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.037