

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.036>

## 肠道感染与儿童生长发育的研究进展

袁君茹<sup>1,2</sup> 综述 杨玮<sup>3</sup>, 李文德<sup>2</sup>, 覃冬云<sup>1</sup> 审校

(1. 广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808; 2. 广东省实验动物监测所, 广州 510663;  
3. 广东药科大学新药研发中心, 广州 510006)

**[摘要]** 病原微生物引起的肠道感染是一类儿童常见临床感染性疾病, 对儿童生长发育有不可忽略的消极影响。肠道病原微生物可进入宿主肠道内, 破坏人体正常肠道微环境, 打乱肠道内生态平衡。上述情况包括破坏肠道黏膜、增加/降低肠道通透性、抑制正常肠道微生物功能等, 进而阻碍机体对营养的转化和吸收等。家长及临床工作者应提高对儿童生长环境中易出现的肠道感染微生物的防范意识。

**[关键词]** 肠道微生物; 肠道感染; 儿童; 生长发育

## Research progress in intestinal infection and growth and development of children

YUAN Junru<sup>1,2</sup>, YANG Wei<sup>3</sup>, LI Wende<sup>2</sup>, QIN Dongyun<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan Guangdong 523808; 2. Guangdong Provincial Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangzhou 510663; 3. New Drug Research and Development Center, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract** Intestinal infection caused by pathogenic microorganisms are a common group of clinical infectious diseases in children. Recently, it has been found that enteric microorganisms have a negative impact on the growth and development of children. Enteric pathogenic microorganisms can enter the host intestine, disrupt the normal intestinal microenvironment of the human body, and disturb the ecological balance in the intestine. That includes damage to the intestinal mucosa, increase/decrease of intestinal permeability, inhibition of normal intestinal microbial function, etc., thereby hindering the transformation and absorption of nutrients by the body. Parents and clinical workers should raise awareness of the prevention of intestinal infection microorganisms that are prone to occur in children's growing environment.

**Keywords** enteric microorganisms; intestinal infections; children; growth and development

收稿日期 (Date of reception): 2022-01-06

通信作者 (Corresponding author): 覃冬云, Email: 410136762@qq.com

基金项目 (Foundation item): 广东省平台基地及科技基础条件建设项目 (2021B1212060002). This work was supported by Guangdong Provincial Platform Base and Science and Technology Infrastructure Construction Project, China (2021B1212060002).

儿童时期是生长发育的关键阶段,也是容易出现肠道感染类疾病、影响幼儿正常生长发育的高风险期。人体肠道是消化吸收营养物质的主要场所,肠道中的微生物在其中发挥重要作用。机体发生肠道感染后出现肠道功能紊乱、肠道微环境被破坏,此时无论机体摄取营养是否充足,均会影响儿童正常生长过程。常见的肠道感染病原微生物如肠聚集性大肠杆菌(*entero-adherent Escherichia coli*, EAEC)、肠道幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)、隐孢子虫、贾第虫等均对儿童的生长发育造成严重负面影响。本研究将对宿主肠道微生物、肠道病原微生物感染以及儿童生长发育三者之间相关性研究进行阐述,引导人们提高对儿童生长环境中易出现的肠道感染微生物的防范意识,尤其关注卫生、经济条件较差地区学校、社区及家庭<sup>[1]</sup>。

## 1 肠道微生物与生长发育

人体肠道内的微生物群受到环境、饮食和遗传因素等共同调控,随着近些年基因高通量测序技术的发展,肠道微生物在人体生长发育中的作用逐渐引起人们的重视。在正常肠道微环境中,肠道微生物可通过降解肠道本身无法消化吸收的膳食营养物质,产生机体细胞代谢能量来源的终产物、免疫调节剂、肠运动调节剂等,生成人体生长所必需的养分并参与先天免疫反应<sup>[1]</sup>。肠道菌群不成熟可能是儿童营养不良状态的提示性指标,影响机体对营养物质的正常吸收代谢,使儿童生长发育受损<sup>[2]</sup>。若婴幼儿2岁前出现营养不良等症状,将直接影响其后期认知能力、体能的发育。夸休可尔症即恶性营养不良,是多发于1~4岁儿童的一种营养不良症,Smith等<sup>[3]</sup>将3对夸休可尔症患者及其健康同卵双胞胎兄弟姐妹的粪便微生物菌落样本,通过口服灌胃法移植入无菌C57BL/6小鼠的肠道内,随后在相同饮食条件下饲养两组小鼠3周,最终发现移植夸休可尔症患者菌群组小鼠体重减轻明显大于移植健康者菌群的对照组,该项研究结果证实肠道微生物是儿童营养不良症的致病因素。此外,人体肠道菌群还参与宿主的免疫防御与调节过程、抑制致病菌繁殖,起到肠道天然屏障的作用<sup>[4]</sup>。

## 2 肠道感染对儿童生长发育的影响

当患者发生肠道感染时,病原微生物将打

乱其肠道内正常微生物群落组成及分布。肠道正常微生物生成的碳和氮是病原微生物的营养物质来源,某些病原微生物还可通过相应的调节信号引起肠道炎症,从而改变正常肠道微环境<sup>[5]</sup>。肠道微环境的变化影响宿主正常营养吸收,因此受感染宿主体重、身高增长明显减少。目前发现EAEC、肠道Hp、隐孢子虫、贾第虫等病原微生物引起的肠道感染均可对儿童的生长发育造成严重负面影响。

### 2.1 EAEC 感染

EAEC分为非典型EAEC(atypical entero-adherent *Escherichia coli*, aEAEC)以及典型EAEC(typical entero-adherent *Escherichia coli*, tEAEC),研究表明tEAEC较aEAEC毒力作用更强,也更容易黏附于幼儿肠上皮细胞<sup>[6]</sup>。EAEC依赖自身纤毛在宿主肠道内黏附定植后,刺激肠道分泌大量黏液并在其表面形成生物膜,诱导宿主发生炎症反应、释放毒素。其中质粒编码毒素(plasmid-encoded toxin, Pet)引起肠上皮细胞变形、脱落,参与黏液形成;分泌自转运毒素(secreted autotransporter toxin, Sat)损伤肾细胞及囊细胞,使细胞空泡化;参与肠定植蛋白(protein involved in intestinal colonization, Pic)是一种黏液酶,干扰黏膜完整性并诱导血清抗性和血凝等。上述毒素最终造成肠道损伤、功能失调,反复感染导致生长期儿童发育不良<sup>[7-8]</sup>。Roche等<sup>[9]</sup>通过构建EAEC致病菌株慢性感染动物模型发现:当给实验小鼠注射EAEC致病菌株达到一定剂量时可抑制幼鼠生长,且抑制程度呈剂量依赖性;同时新生小鼠的营养不良状态会加重EAEC感染程度。EAEC在世界多个国家和地区均引起过散发或暴发性流行,是儿童顽固性腹泻导致营养不良的主要病因之一<sup>[10]</sup>。一项对孟加拉国、印度等8个发展中国家2 000余名0~2岁儿童的纵向队列研究<sup>[11]</sup>显示:感染EAEC的儿童普遍出现线性生长不良的情况,并推断长期频繁感染EAEC限制了幼儿追赶性生长的可能性。另一项关于巴拿马郊区农村儿童寄生虫、病原菌感染的横断面调查<sup>[12]</sup>显示:感染EAEC的学龄前儿童出现生长衰退的时段与EAEC感染及饮食变化的时段一致。该发现证实了感染EAEC的患者出现生长迟缓通常是反复肠道感染以及营养不良所积累的长期效应。

### 2.2 Hp 感染

Hp菌株分为I型、II型及中间型,其中I型菌

株为主要毒力菌株,产生毒力因子细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-associated protein A, CagA)、空胞毒素(vacuolating cytotoxin A, VacA); II型菌株 VacA和CagA表达呈阴性;中间型菌株单独表达 CagA或VacA。研究<sup>[13]</sup>发现:Hp能够抑制宿主胃酸分泌,破坏胃内酸性环境,使病原体易于在胃肠道内定植,引起胃肠道感染导致腹泻等症状,影响宿主对营养物质的摄入与吸收,最终诱发营养不良症和缺铁性贫血等。另外, Hp患者胃肠道内微生物生态平衡被破坏,微生物组成明显发生改变,胃肠道微生物群落数与物种相对丰度显著下降, *Prevotella*普氏菌属、*Fusobacterium*梭杆菌属相对丰度升高,炎症反应程度加剧。儿童是初次感染Hp的高危人群,且随着年龄增长感染率逐渐提升<sup>[14]</sup>。既往研究<sup>[15]</sup>表明Hp感染对儿童生长发育有明显消极影响,研究者对埃塞俄比亚1 000余名0~6岁儿童的长期随访结果显示: Hp感染与患儿体重低、身高低高度相关。Mera等<sup>[16]</sup>的研究结果进一步表明:婴幼儿感染Hp 6个月后身高、体重增长速度受到严重影响,且随后2年其生长速度并没有得到补偿性追赶增长,因此Hp对儿童生长造成的损失具有单向性及持续性的特征。Hp感染除影响学龄前儿童生长发育外,对其自身免疫反应也有一定的影响。雷章花等<sup>[17]</sup>对2015年2月至2017年1月期间丽水市某医院90例Hp感染的学龄前儿童与同期90例无感染儿童进行对比发现:与对照组相比,感染组儿童生长发育迟缓、身高和体重均较低, Hp抗体、外周血T淋巴细胞亚群指标细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CD8<sup>+</sup>)均较高。

### 2.3 寄生虫感染

贾第虫感染、隐孢子虫感染均属于水性传染原虫疾病,通过感染肠道干扰肠道正常功能,使儿童生长发育严重受损<sup>[18]</sup>。随着我国经济水平发展、公共卫生条件提升,贾第虫、隐孢子虫感染等寄生虫感染率已逐渐下降,且不同地区感染率相差很大,相比较来说农村或沿海港口城市感染率要高于内陆城市<sup>[19]</sup>。贾第虫病是由蓝氏贾第鞭毛虫寄生于人体肠道引起的原虫性疾病。贾第虫感染宿主后宿主肠道通透性增加,乳糖等物质吸收障碍,造成儿童线性增长衰退<sup>[18]</sup>。早期研究<sup>[20]</sup>发现:短时间内感染贾第虫的患儿仅体重增长速度受到影响,身高增长速度与未感染儿童基本一致;长时间感染(2年以上)的儿童,体重、身高增长速度均明显降低。1976年有学者在腹泻儿童的肠道中发现隐孢子虫,并将其确认为人类病原体。隐孢子

虫在体内快速增殖导致组织损伤、对肠上皮细胞造成破坏。宿主肠绒毛发育不良,肠道营养吸收面减少,出现营养不良、脱水和腹泻等症状,最终导致生长发育受损<sup>[21]</sup>。GEMS研究组<sup>[22]</sup>对多个非洲、亚洲地区5岁以下儿童进行对照研究,发现隐孢子虫病是2岁以下儿童出现腹泻的重要原因。综上,贾第虫、隐孢子虫等寄生虫感染均可通过破坏肠道通透性等引起患儿腹泻,最终引发生长损失。

### 3 肠道感染的易感因素

既往研究<sup>[23]</sup>显示:肠道感染病例农村儿童占比远高于城镇儿童,且有良好卫生生活习惯者占比低于50%,提示注意手卫生、饮食卫生安全、良好的生活环境情况及个人行为对降低儿童感染率非常重要。此外,父母受教育程度、社会经济状况、生活卫生设施等均是肠道感染的影响因素<sup>[24]</sup>。EAEC主要通过粪口传播途径感染,食用被污染的水源、食物或未煮熟的食物均可传播感染。2013年韩国仁川高中<sup>[25]</sup>以及2016年中国广州某高校<sup>[26]</sup>发生的EAEC感染均系饮食不洁所引起的爆发性感染。Hp感染与社会经济条件高度相关,2011至2016年儿童感染Hp荟萃分析<sup>[27]</sup>显示5岁以下儿童感染率在高收入国家为20%~40%,中上收入国家为30%~50%,低收入地区感染率在40%以上。同时家庭成员间分餐情况等对儿童Hp感染率也有显著影响<sup>[28]</sup>。Mamishi等<sup>[29]</sup>对伊朗30个家族中分离出的Hp菌株基因分型结果显示:10个儿童(33.3%)的Hp基因型与母亲相似,仅有2个儿童(6.7%)与父亲相似,因此家庭成员内、尤其母子传播是家庭Hp传播的主要途径。儿童Hp感染率随年龄增长而增加,研究者<sup>[13]</sup>推断这是由于年长儿童与外界饮食的接触增加及不良饮食习惯的养成而引起的,如食用街头小贩处不卫生食品等。隐孢子虫、贾第虫感染儿童主要通过接触被污染的水质。

### 4 结语

综合各地流行病学数据表明因肠道感染造成的全球感染性疾病的负担被大大低估。儿童时期是生长发育的关键时期,肠道感染所造成的生长损失将伴随终生<sup>[30]</sup>。预防肠道感染引起的儿童生长发育异常,改善其环境卫生水平、用水及饮食卫生安全等是重中之重,纵观近期各地发生肠道感染的病例,经济条件落后、卫生条件差的国家和地区发生率较高<sup>[31]</sup>,尤其EAEC感染等爆发

性感染好发生于学校等儿童聚集的区域,且无症状携带者对肠道病原微生物感染的传播具有很大的潜在危险<sup>[32]</sup>。因此,我们应致力于提高偏远地区儿童的生活环境卫生水平,做好对儿童饮食卫生的细节把控,如加大对学校、培训机构等学生聚集场所餐饮的把关力度、做好学生各活动区域卫生清洁工作;关注经济落后地区婴幼儿青少年的健康情况,确保医疗卫生服务到位;积极开展针对易感儿童及其家庭、学校的健康宣教工作,确保儿童及家长正确认识肠道感染性疾病对儿童的影响,培养儿童良好的个人行为习惯,如注意个人卫生、家庭成员间分餐进食、尽量避免外出进餐、生活习惯卫生健康等。除此之外,加强儿童生长期的营养摄入也是其中重要的一环。有研究发现合理饮食可下调EAEC中AggR的表达,降低EAEC的毒力作用<sup>[6]</sup>,延长幼儿时期母乳喂养、营养摄入充足均可降低儿童EAEC感染概率<sup>[11]</sup>;适当补充益生菌,尤其是乳酸杆菌可产生乳酸和其他有机酸,降低肠道pH以抑制病原菌生长,消除病原体防止肠道感染,从而维护肠道内菌群生态平衡<sup>[33-34]</sup>;确保儿童饮食营养摄入均衡健康,使儿童身高体重指数达到国际标准水平,降低儿童发生肠道感染的可能性。最后,保护生态环境、保护水资源,避免儿童生长环境被污染也相当重要。儿童的成长与国家的未来息息相关,期待各界对此加以重视,为儿童的生长发育提供良好的保障。

## 参考文献

1. Karst SM. The influence of commensal bacteria on infection with enteric viruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(4): 197-204.
2. Malmuthuge N, Liang G, Griebel PJ, et al. Taxonomic and functional compositions of the small intestinal microbiome in neonatal calves provide a framework for understanding early life gut health[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2019, 85(6): e02534-18.
3. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor[J]. *Science*, 2013, 339(6119): 548-554.
4. Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, García-Mantrana I, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 167.
5. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 85-93.
6. Joffré E, Iniguez Rojas V. Molecular epidemiology of enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) isolates of hospitalized children from bolivia reveal high heterogeneity and multidrug-resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9543.
7. Hebbelstrup Jensen B, Olsen KE, Struve C, et al. Epidemiology and clinical manifestations of enteroaggregative *Escherichia coli*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(3): 614-630.
8. Vergis J, Malik SVS, Pathak R, et al. Efficacy of indolicidin, cecropin A (1-7)-melittin (CAMA) and their combination against biofilm-forming multidrug-resistant enteroaggregative *Escherichia coli*[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2020, 12(2): 705-715.
9. Roche JK, Cabel A, Sevilleja J, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) impairs growth while malnutrition worsens EAEC infection: a novel murine model of the infection malnutrition cycle[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(4): 506-514.
10. Lima AAM, Oliveira DB, Quetz JS, et al. Etiology and severity of diarrheal diseases in infants at the semiarid region of Brazil: A case-control study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(2): e0007154.
11. Rogawski ET, Guerrant RL, Havt A, et al. Epidemiology of enteroaggregative *Escherichia coli* infections and associated outcomes in the MAL-ED birth cohort[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(7): e0005798.
12. Jiménez Gutiérrez E, Pineda V, Calzada JE, et al. Enteric parasites and enteroaggregative *Escherichia coli* in children from Cañazas County, Veraguas Province, Panama[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 91(2): 267-272.
13. Galal YS, Ghobrial CM, Labib JR, et al. *Helicobacter pylori* among symptomatic Egyptian children: prevalence, risk factors, and effect on growth[J]. *J Egypt Public Health Assoc*, 2019, 94(1): 17.
14. 汤志鸿, 蒋丰智, 黎小秀, 等. 儿童幽门螺杆菌感染后的胃内菌群结构分析[J]. *黑龙江医学*, 2021, 45(7): 689-691.
15. TANG Zhihong, JIANG Fengzhi, LI Xiaoxiu, et al. Analysis of the structure of the gastric microbiota in children after *Helicobacter pylori* infection[J]. *Heilongjiang Medical Journal*, 2021, 45(7): 689-691.
15. Taye B, Enquselassie F, Tsegaye A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on growth trajectories in young Ethiopian children: a longitudinal study[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 50: 57-66.
16. Mera RM, Correa P, Fonham EE, et al. Effects of a new *Helicobacter pylori* infection on height and weight in Colombian children[J]. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(5): 347-351.
17. 雷章花, 钱铃. 幽门螺杆菌感染对学龄前儿童免疫及生长发育状态的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(1): 119-121.
18. LEI Zhanghua, QIAN Ling. Effect of *Helicobacter pylori* infection on immune and growth status of preschool children[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2019, 34(1): 119-121.
18. Mondal D, Minak J, Alam M, et al. Contribution of enteric infection, altered intestinal barrier function, and maternal malnutrition to infant

- malnutrition in Bangladesh[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(2): 185-192.
19. 王庆权, 操治国, 李启扬, 等. 人体隐孢子虫病流行病学研究进展[J]. 热带病与寄生虫学, 2015, 13(2): 120-124.  
WANG Qingquan, CAO Zhiguo, LI Qiyang, et al. Advances in the epidemiology of human cryptosporidiosis[J]. Journal of Tropical Diseases and Parasitology, 2015, 13(2): 120-124.
20. Farthing MJ, Mata L, Urrutia JJ, et al. Natural history of Giardia infection of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth[J]. Am J Clin Nutr, 1986, 43(3): 395-405.
21. Innes EA, Chalmers RM, Wells B, et al. A one health approach to tackle cryptosporidiosis[J]. Trends Parasitol, 2020, 36(3): 290-303.
22. Mmbaga BT, Houpt ER. Cryptosporidium and giardia infections in children: a review[J]. Pediatr Clin North Am, 2017, 64(4): 837-850.
23. Parvez SM, Azad R, Pickering AJ, et al. Microbiological contamination of young children's hands in rural Bangladesh: Associations with child age and observed hand cleanliness as proxy[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222355.
24. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, et al. Review: epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. Helicobacter, 2019, 24(Suppl 1): e12635.
25. Shin J, Oh SS, Oh KH, et al. An outbreak of foodborne illness caused by enteroaggregative *Escherichia coli* in a high school in South Korea[J]. Jpn J Infect Dis, 2015, 68(6): 514-519.
26. 鲁影, 杨超, 邝浩成, 等. 肠聚集性大肠杆菌暴发疫情病例调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3234-3237.  
LU Ying, YANG Chao, KUANG Haocheng, et al. Investigation and analysis of outbreak of enteroaggregative *Escherichia coli* epidemic[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2017, 27(14): 3234-3237.
27. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* infection[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1149: 17-33.
28. 徐丽琴, 杨齐华, 顾君娣, 等. 学龄前儿童幽门螺杆菌感染状况及其影响因素调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 1316-1318.  
XU Liqin, YANG Qihua, GU Jundi, et al. Investigation and analysis of the status of *Helicobacter pylori* infection in preschool children and its influencing factors[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2020, 35(7): 1316-1318.
29. Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples[J]. Br J Biomed Sci, 2016, 73(1): 38-43.
30. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, et al. Severe childhood malnutrition[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17067.
31. Bauza V, Majorin F, Routray P, et al. Child feces management practices and fecal contamination: A cross-sectional study in rural Odisha, India[J]. Sci Total Environ, 2020, 709: 136169.
32. Acosta GJ, Vigo NI, Durand D, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli*: prevalence and pathotype distribution in children from Peruvian rural communities[J]. Am J Trop Med Hyg, 2016, 95(3): 574-579.
33. Pazhoohan M, Sadeghi F, Moghadami M, et al. Antimicrobial and antiadhesive effects of *Lactobacillus* isolates of healthy human gut origin on enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) and enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC)[J]. Microb Pathog, 2020, 148: 104271.
34. Karimi S, Rashidian E, Birjandi M, et al. Antagonistic effect of isolated probiotic bacteria from natural sources against intestinal *Escherichia coli* pathotypes[J]. Electron Physician, 2018, 10(3): 6534-6539.

**本文引用:** 袁君茹, 杨玮, 李文德, 覃冬云. 肠道感染与儿童生长发育的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(8): 2026-2030. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.036

**Cite this article as:** YUAN Junru, YANG Wei, LI Wende, QIN Dongyun. Research progress in intestinal infection and growth and development of children[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(8): 2026-2030. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.036