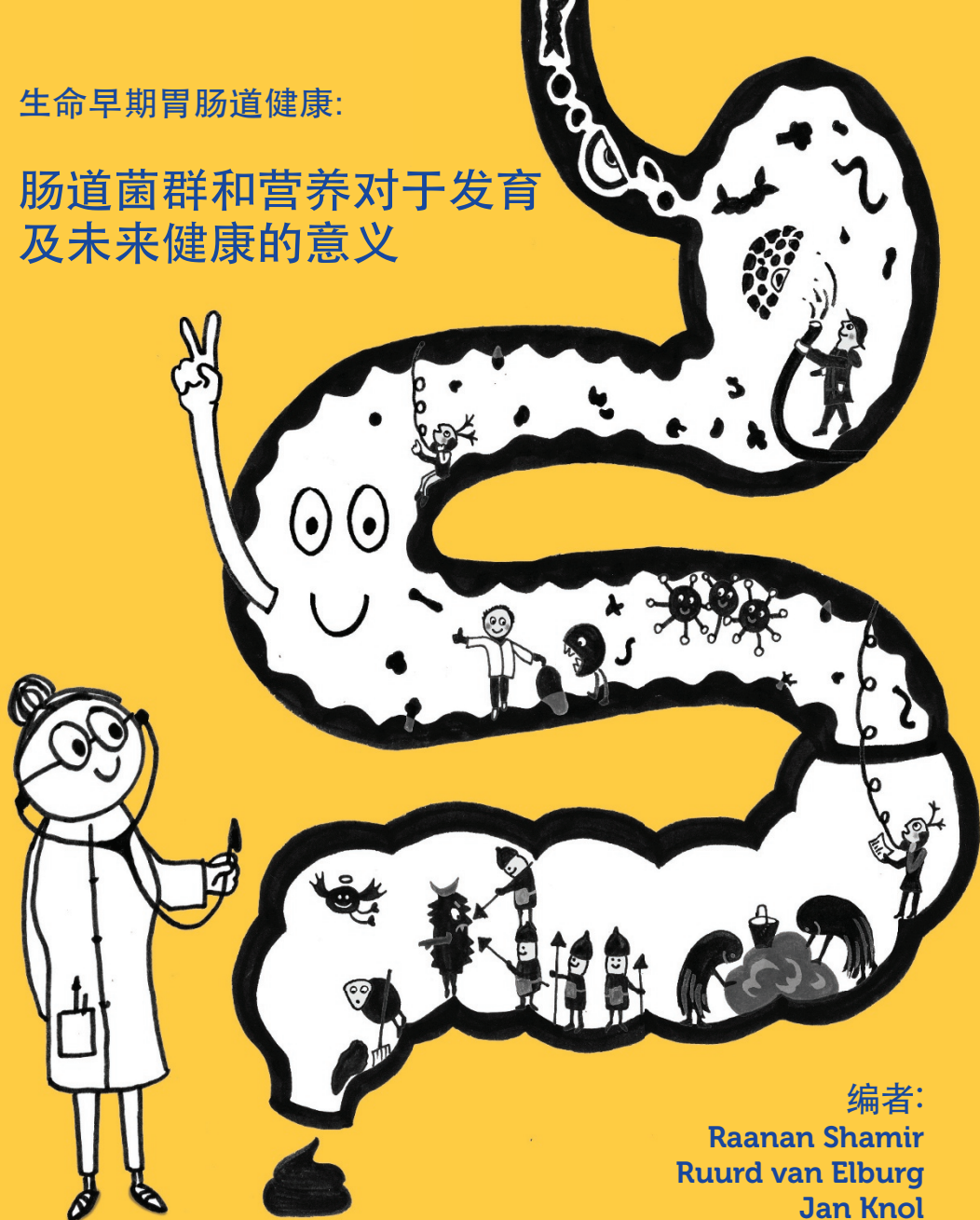


肠道菌群和营养对于发育及未来健康的意义



Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



**Essential
Knowledge
Briefings**

WILEY

编者：

Raanan Shamir教授，
胃肠病、营养和肝病研究所主席，
以色列施耐德儿童医学中心，
儿科学教授，萨克勒医学院，
特拉维夫大学，以色列

Ruurd van Elburg教授，
生命早期营养学教授，
爱玛儿童医院，
阿姆斯特丹大学，
首席科学家，
达能营养研究所，荷兰

Jan Knol 教授，
生命早期肠道微生物学教授，
瓦赫宁根大学，
肠道生物学和微生物学平台总监，
达能纽迪希亚研究所，荷兰

Christophe Dupont 教授，
儿科主任-胃肠病科，
儿童消化功能探索服务，
内克尔儿童医院，法国

参编：

Bernd Stahl博士，
人乳研究总监，
达能纽迪希亚研究所，荷兰

Rocio Martin博士，
资深肠道微生物学家，
达能纽迪希亚研究所，新加坡

审稿人：

朱宗涵
研究员，
首都儿科研究所，北京

戴耀华
儿科主任医师，研究员
首都儿科研究所，北京

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

封面插图 © Jill Enders 2015。授权翻印。

Jill Enders是一名德国插图设计师，专门设计科学传播的插图，曾获得海因里希·赫兹学会奖学金。

本次基础知识简介的出版，获得了达能纽迪希亚研究所非限制性教育基金的支持。

词汇表

ESPGHAN	欧洲儿科胃肠病、肝病及营养学会
FOS	低聚果糖
GOS	低聚半乳糖
GI	胃肠道
HMOS	人乳低聚糖
IBD	炎症性肠病
IBS	肠易激综合症
IgA	免疫球蛋白A
IgE	免疫球蛋白E
lcFOS	长链低聚果糖
NEC	坏死性小肠结肠炎
OS	低聚糖
SCFAs	短链脂肪酸
scGOS	短链低聚半乳糖
WHO	世界卫生组织

目录

词汇表	4
第一章： 婴儿消化系统及其动态功能	6
简介	7
理想的肠道功能	8
消化系统的动态功能	9
参考文献和延伸阅读	13
第二章： 肠道菌群的作用	14
肠道菌群及其分布	15
个人菌群 “特征”	17
肠道菌群的有益功能	17
肠道菌群对健康和机体良好状态 (well-being) 的作用	22
治疗方法	26
参考文献和延伸阅读	29
第三章： 微生物在肠道内的早期定植	34
微生物在肠道内的早期定植	35
生命早期肠道菌群的建立	35
菌群早期定植的一般因素	40
妊娠对母亲肠道菌群的影响	41
抗生素对婴儿肠道菌群的影响	42
早产和低出生体重婴儿	43
参考文献和延伸阅读	46
第四章： 生命早期的营养和肠道健康	51
人乳成分	52
人乳低聚糖	55
短链脂肪酸的益处	56
人乳中的微生物	57
益生元、益生菌以及合生元的饮食干预	58
参考文献和延伸阅读	70
第五章： 概述和未来研究方向	76
总结	77
未来研究方向	77
参考文献和延伸阅读	81

第一章

婴儿消化系统及其功能

简介

孕期至婴儿期是生长发育独特且重要的阶段，奠定未来健康的基础。这一阶段也被定义为“生命最初的1000天，发育机遇的窗口期”。国内外大量的流行病学、临床和实验研究表明，生命早期很多环境因素会影响基因的表达，影响婴幼儿期不同的生长发育特征，以及影响成人期的健康和疾病的发生¹。

生命早期营养的显著变化，包括从出生前的宫内营养、生后哺乳以及随后进食固体食物会影响婴幼儿期身体各系统的发育编程机制¹。尤其是人乳在生命早期的重要性已经得到了充分确认¹。

基于多种原因，肠道的健康发育极为重要。肠道健康有助于人体的整体健康，通过确保营养素和液体的消化吸收，预防营养不良和脱水；肠道还能够提供抵御致病因子的屏障，诱导粘膜和全身性耐受来预防过敏，以及向大脑传递信号以维持内稳态²。

这本《肠道菌群和营养对于发育及未来健康的意义》是探讨生命早期肠道健康及发育系列丛书中的第一本。其目的是作为一份实用手册供给对婴幼儿健康有特殊兴趣的医疗保健专业人士使用。本书讨论了肠道菌群的形成在人类健康与疾病中近期和远期作用，并包含了有关肠

道中常见微生物类型、微生物的功能范围，以及影响生命早期肠道内菌群定植和发育相关因素的最新信息。此外还探讨了通过改变婴幼儿肠道菌群中的成分来改善肠道健康的可能性。第二本《胃肠功能紊乱的影响及其管理》则讨论了孕妇和婴幼儿中常见消化系统问题的诊断及治疗。

成人肠道系统概述

- 70-80%的人体免疫细胞都集中在肠道，从而形成肠道特有的免疫系统³
- 沿着肠道分布有1亿个神经元，它们产生了多种神经递质来调节情绪与饱腹感⁴
- 人体全部5-羟色胺中有95%位于肠道内⁵
- 肠道中大约存在100万亿个细菌⁶

理想的肠道功能

“肠道健康”这一术语涵盖了肠道的多个方面，包括营养素的有效消化与吸收、理想的肠道屏障功能、正常且稳定的肠道菌群组成、有效的免疫状态以及总体健康的状态²（图1）。从医学角度来看，很难准确定义并衡量肠道健康。肠道健康被定义为“生理和精神良好的状态，没有需要咨询医生的胃肠道（GI）问题，没有肠道疾病的征象或风险，且没有确定的肠道疾病”²。



GI, 胃肠道; IgA, 免疫球蛋白A.

图1. 健康肠道的潜在指标^{2*}

* 这些都是通用指标而非婴幼儿专用指标。

消化系统的动态功能

功能正常的胃肠道系统能够有效地消化食物并吸收营养素，提供机体所需的所有能量和营养物质，同时有规律的排出废物。在胃部进行初期消化之后，在小肠和大肠中进行吸收，来自胃肠道内层的突起可以强化吸收过

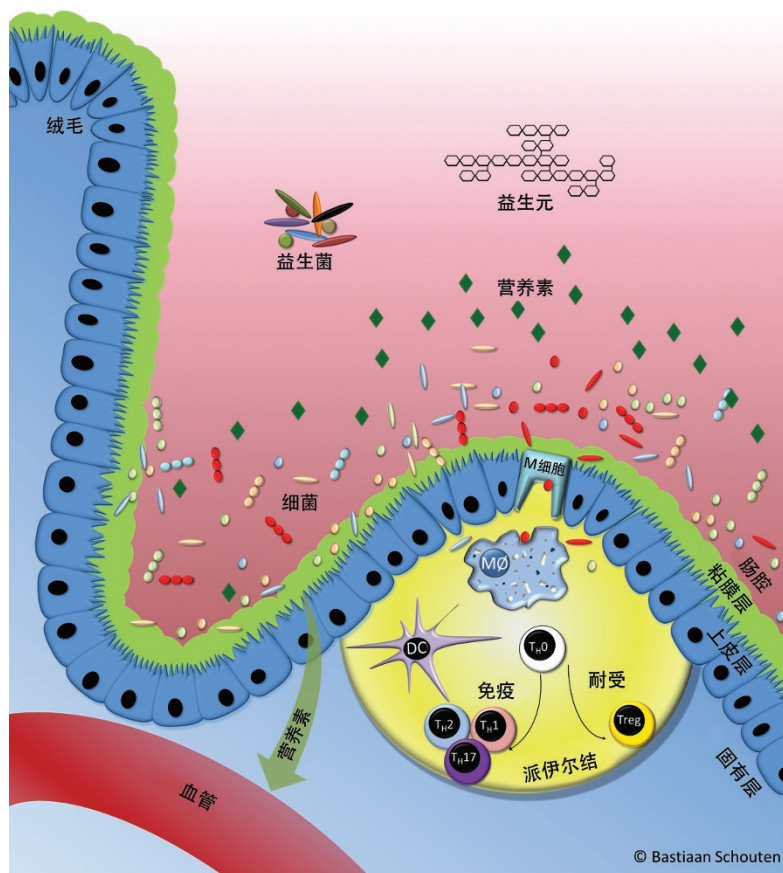


图2. 小肠部分结构示意图，包括绒毛

营养素被消化并通过胃肠道吸收进入血流。在小肠肠腔内与益生元和益生菌发生相互作用。在此过程中，免疫系统会进行监控，包括树突细胞（DC）、巨噬细胞（Mφ）以及派伊尔结中的多种辅助T细胞（TH0，TH1，TH2，TH17和Treg）。

图片由Baastian Schouten, 达能纽迪希亚研究所，荷兰提供

程，这种突起也被称为绒毛(图2)，它可以增加肠道吸收的有效表面积。小肠主要吸收来源于食物原料的营养素；无法被消化酶消化的食物则随后进入大肠，在大肠中，肠道微生物（肠道菌群-见第二章和第三章）释放的酶会将大部分未消化食物分解掉。

胃肠道动力是肠道功能的一个重要方面，由食物、自主神经功能以及肠道激素的所控制。食物可触发胃壁收缩，随后发生胃排空、蠕动以及其它形式的运动⁷。胃肠道动力似乎还会受到肠道菌群组成成分的影响⁸。

除了消化与吸收外，肠道还有许多重要的功能。肠道的上皮层连同肠腔粘液保护层被合称为“胃肠道屏障”。胃肠道屏障不仅仅只是一道机械屏障，更是一个复杂的功能实体，可以通过动态的免疫系统提供防御功能，代谢功能，并在肠道菌群与大脑之间通过免疫、内分泌以及肠神经形成关联和通路，后者又被称为“脑-肠轴”^{2,9}。因此，肠道神经系统有时也被称为“第二大脑”¹⁰（图3）。脑-肠轴还会受到肠腔上皮化学感受器的介导，这些感受器会对肠道内存在的细菌代谢产物作出反应，并传递与其相关的信号¹¹。

所有这些因素之间复杂的相互作用是免疫系统正常发育及发挥功能的必需条件，也是自出生之日起大脑本身发育的必需因素¹¹。

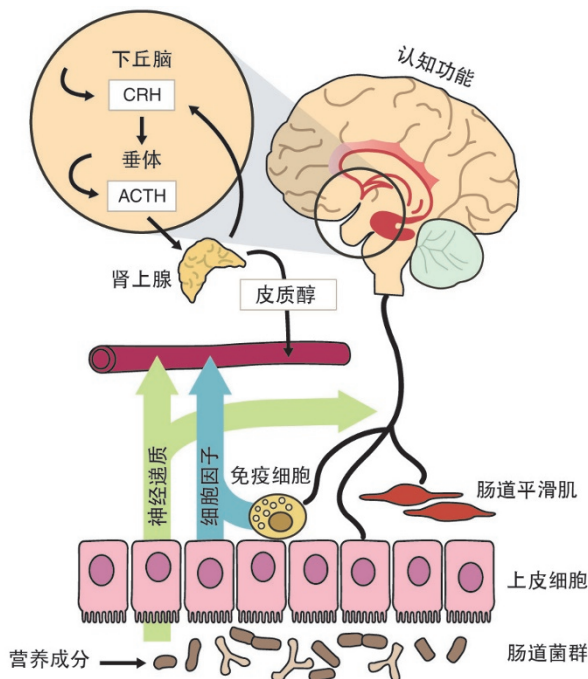


图3. 肠道菌群与大脑之间的双向互动

肠道菌群与大脑之间的双向互动。肠道菌群可以通过免疫信号传导（例如促炎和抗炎细胞因子，趋化因子和免疫细胞）、内分泌以及神经通路来调节大脑功能及发育。相反的，大脑可以通过神经递质影响免疫功能并通过皮质醇水平、肠动力以及渗透性的改变，从而影响肠道。营养成分对于这些通讯通路可能会有影响。ACTH, 促肾上腺皮质激素; CRH, 促肾上腺皮质激素释放激素。

授权翻印自 Macmillan Publishers Ltd: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. *Pediatr Res.* 2015 Jan;77(1-2):148-155), copyright 2015.

对于旨在维持健康的即时和长期干预措施而言，深入了解婴幼儿时期的肠道发育至关重要。因此，临床研究尤其是关于生命早期最初几个月以及出生后数年内肠道菌群动态发育与建立以及功能的研究，是一个正在快速发展的领域，并且有可能会影响终生健康。

参考文献和延伸阅读

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494-504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922-G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;344:1106-1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48-63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50:438-446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481-503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277-2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148-155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003726.

第二章

肠道菌群的作用

肠道菌群及其分布

微生物，尤其是细菌，会在每一个暴露于外部环境的人体表面定植，包括皮肤、口/鼻腔以及泌尿生殖道和胃肠道¹。此外，在人体中的一些被认为无菌的器官中，包括肺²、乳腺³ 以及胎盘⁴，也发现存在独特且动态变化的微生物群落。

在所有部位中，肠道尤其是结肠，是微生物最为密集的部位^{1,5}，大约有1,000多种已知的常见细菌^{6,7}。在每个人的肠道中，大约可以找到其中的160种⁸。肠道细菌包括“共生”（常居）细菌以及暂时性出现的细菌，二者共存于复杂的共生与平衡状态中⁹。人类的结肠中大约有 10^{14} 个细菌 – 十倍于组成整个人体的细胞数目^{1,3,10} – 并有着多样化且动态变化的微生物生态系统，这对肠道功能来说必不可少³。肠道中这一系列复杂的共生微生物群体被称为肠道菌群”。

肠道细菌主要分为四个门：拟杆菌门，厚壁菌门，变形菌门以及放线菌门。肠道菌群的组成受多种复杂的生理、文化以及环境因素影响，包括^{5,9,11-13}：

- 分娩方式
- 家庭环境
- 出生时胎龄
- 饮食

- 疾病
- 生活方式
- 压力
- 卫生条件
- 抗生素使用情况

肠道菌群的分布情况根据所处的胃肠道位置而有所不同¹ (图4)¹⁵。影响肠道菌群分布的条件包括肠动力、pH值、营养供给和营养成分, 以及胃肠道分泌物, 例如酸、酶和粘液¹。从胃部至小肠, 以及从小肠至大肠, 微生物的数量密度增加, 这反映了pH值逐渐增高以及这些连通的器官具有不同的消化功能。例如, 在结肠中存在密集且多样化的微生物生态系统, 因为在结肠中微生物发酵未消化的食物^{1,14}。

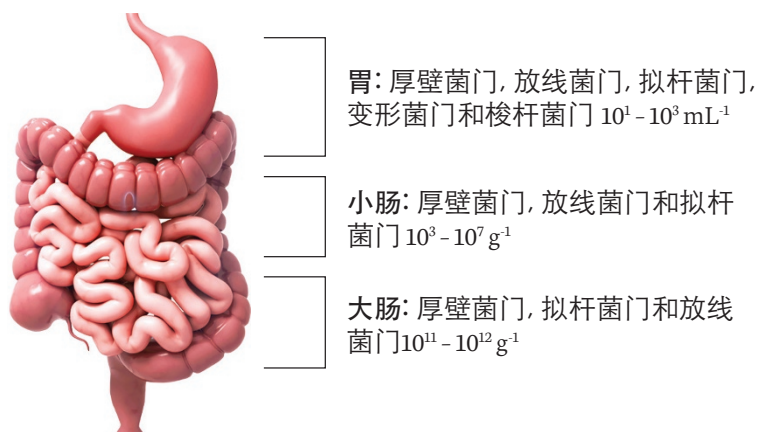


图4. 人类胃肠道系统中关键细菌种属的分布情况¹⁵

个体菌群“特征”

尽管肠道菌群主要由几种常见的细菌门和属组成，但在不同个体之间，细菌种类构成存在巨大差异^{5,11}，并且是每一个人所特有的^{6,16}。有意思的是，虽然宿主基因型在决定肠道菌群的构成方面起到重要作用¹⁷，但同卵双胞胎的肠道菌群中也只有50%-80%相同^{5,17}。随着时间推移，同一个体肠道菌群的组成也会发生变化^{5,9}，这主要由偶然的环境因素导致¹⁸。但是，在由诸如疾病或抗生素等原因导致的任何短期混乱后，肠道菌群的组成通常都会返回至其最初的组成¹⁹。因此，几乎不可能定义出一种肠道菌群组成成分的通用标准¹¹。

然而，尽管在微生物群落组成方面存在着巨大的个体间差异，但肠道“微生物组”（微生物的基因组的集合）中基因成分的功能性在人群中则具有广泛可比性，并且在功能水平上构成了核心的微生物组⁵。相比于微生物种类的核心组，目前的关注重点更多集中于定义健康肠道中微生物的核心功能。

肠道菌群的有益功能

肠道菌群具有多种功能，包括营养、生理、代谢以及免疫功能(图5)¹。

1. 营养素的消化

肠道菌群共同参与了对营养素的有效处理，包括多种肠道自身缺少必要酶来消化的营养素，例如淀粉和膳食纤维¹。宿主-微生物关系是一种共生的关系；肠道尤其是结肠中的微生物能够利用这些难以消化的营养素作为易于发酵的食物来源供其自身生长所用，同时通过生成对人类宿主有用的副产物，来增强营养素的生物利用率和吸收^{3,20,21}。

副产物包括诸如短链脂肪酸（SCFAs）之类的化合物，其中包括乙酸、乳酸以及丁酸，它们是未被吸收的多聚以及低聚糖（OS）降解产物，并且在结肠中进行吸收并被宿主作为一种能量来源进行使用^{1,14,20-22}。据估计，短链脂肪酸大约贡献了人体所需能量的10%²⁰。

此外，肠道微生物还合成了多种必需微量营养素，例如维生素B12、维生素K以及叶酸等人类无法自身合成的物质^{1,20,23}。某些肠道微生物还能够代谢胆汁酸，这也是胆汁酸循环和维持内稳态的关键步骤²⁴。

2. 抵御病原体

肠道菌群通过主动限制病原体在肠道内定植，参与了人体对病原体的抵御过程。这一过程可通过数种途径完成，包括：

- 竞争营养素（以及粘附部位）从而竞争性抑制其它微生物的生长⁶

- 产生抗菌肽（细菌素bacteriocins）^{1,3,6}
- 促进上皮表面的生长和变化²⁰，从而影响上皮屏障的发育、结构以及功能^{3,25}
- 刺激免疫系统（例如免疫球蛋白A[IgA]的生成）以调控肠道微生物的组成³
- 影响胃肠道动力²⁴

除了微生物抵御病原体以外，上皮屏障的机械特性也很重要。肠道上皮覆盖有一层粘液保护层，后者可捕获病原体并最大程度地减少微生物与上皮的直接接触²⁵，增强肠道对病原体的清除²²，并可以提供一种可以供肠道细菌生长、定植并与免疫细胞发生相互作用的介质^{20,26,27}。上皮屏障在新生儿中尚未充分发育，这一屏障在婴儿期会经历关键发育期³。

3. 免疫系统的发育

免疫内稳态依赖于平衡的固有肠道菌群以及适当的膳食抗原引入时间和数量。肠道菌群在促进婴儿粘膜及先天免疫系统发育方面发挥着关键作用^{3,6,9,28}，其中包括建立并调节肠道表面屏障³。

肠道菌群在获得性免疫系统的发育过程中也发挥着关键作用，具体来说包括以下方面³：

- 调节关键肠道淋巴细胞亚群的发育，例如B细胞，辅助性T细胞（Th）的效应细胞以及调节性T细胞（Treg）
- 确立Th1与Th2效应细胞的比值，从而决定系统性免疫应答

动物模型研究发现，粘蛋白杯状细胞的出现及迁移与定植的微生物激活免疫系统有关；健康肠道粘膜屏障的厚度是无微生物肠道的两倍²⁹。此外，肠道菌群在健康绒毛毛细血管网络以及相关的健康肠道血管网络发育中也有一定的作用，进而影响肠道的发育¹⁴。

婴儿的免疫系统不成熟，并且倾向于发生Th2主导的免疫应答以避免在妊娠期间发生排异反应。因此，在免疫系统随着年龄增长逐渐成熟之前，出生后的最初数月是感染易感性增加的时期³。在免疫系统成熟过程中，暴露于各种环境微生物成分被认为发挥着重要作用，而且有文献表明，肠道早期暴露于特定微生物会降低儿童早期发生炎症性、自身免疫性以及特应性疾病的风险，例如湿疹和哮喘³。

4. 其它作用

肠道菌群还参与了肠道内稳态¹⁰、能量平衡²⁶ 以及胃肠道感觉和运动机能¹的发展和维持。

越来越多的证据表明，肠道菌群与心理健康和行为之间存在由脑-肠轴介导的关联，后者包括情绪和应激反应^{26,30}。有些研究表明，肠道相关病变与心理疾病，例如抑郁症之间存在联系³⁰。



图5. 肠道菌群的有益功能^{1,3,6,9,20,26,30}

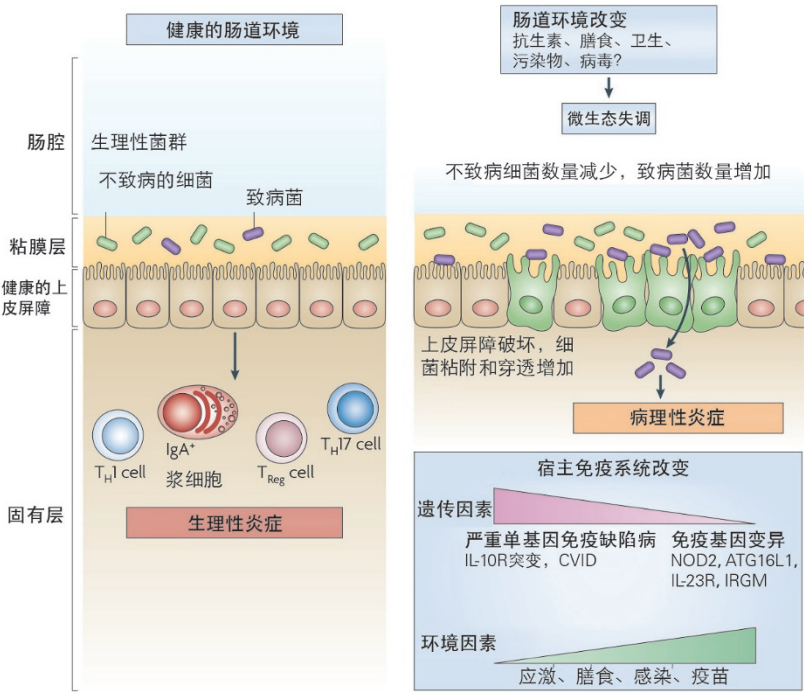


图6. 健康的与改变的肠道微环境对比

授权翻印自Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY]
(Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735-744, copyright 2010.

肠道菌群对健康和机体良好状态（well-being）的作用

肠道菌群与健康 and 疾病之间的关联从生命的最早阶段就已开始显现，并随着婴儿的生长和发育而不断持续^{3,20}。

肠道健康与肠道内多样性且平衡、稳定、功能完善的微生物生态系统有关（图6），而且现在已经越来越明确，肠道菌群复杂平衡的紊乱与多种疾病的发生有关，包括代谢性、免疫性甚至是心理/行为疾病²⁰。肠道微生物群落的紊乱或失衡常常被称为“微生态失调dysbiosis”-随着越来越多的研究调查肠道菌群对于健康和疾病的影响，这一古老的术语又开始逐渐吸引人们的兴趣。

在处于成长过程的婴儿中，微生态失调的短期健康影响可能包括感染、肠绞痛以及一般的胃肠不适；然而，微生态失调还可能增加多种其它疾病和医学问题的发生风险，包括过敏症、自身免疫性疾病、食物不耐受、消化性疾病如肠易激综合征（IBS）、孤独症以及更为长期的问题，例如肥胖、糖尿病以及心理疾病，包括焦虑症和抑郁症^{1,7,12,20,22,24,31-33}。这些广泛的影响反映了肠道菌群广泛的功能。

在大多数情况下，微生态失调与疾病发生之间关联的确切性质以及微生态失调到底是原因还是结果，仍未完全明确^{3,24}。然而，有越来越多的文献支持两者之间

存在直接关联，并强调了在婴儿时期健康肠道的发育及维持整体健康和良好状态的重要性。

1. 过敏

在无过敏家族史的婴幼儿中，过敏的患病率大约为10%，在一级亲属有过敏史的婴幼儿中，患病率上升至20%至30%³⁴。新生儿先天免疫和获得性免疫系统尚未成熟，可能无法启动适当的免疫应答。在出生后的最初数月 and 数年中，粘膜免疫系统会随着婴儿肠道菌群的发育而逐渐成熟²⁰，它似乎能够调节全身性免疫及炎症应答³⁴，从而针对环境中的抗原提供更多的保护²⁰。

在过敏性免疫系统中，环境中通常无害的物质即过敏原，也可以触发免疫系统，从而引起过敏反应。这些反应是后天获得的，并且导致由免疫球蛋白E（IgE）介导的肥大细胞和嗜碱粒细胞过度激活³。

有研究显示，过敏婴幼儿与无过敏婴幼儿相比，有着不同的肠道菌群特征，尤其是双歧杆菌类的水平具有明显差异^{6,28}。在西方国家，卫生状况的增强似乎已经改变了婴儿的肠道菌群，所以近年来过敏性疾病的患病率急剧升高³⁵，这进一步证实了肠道菌群参与免疫系统发育这一理论。

2. 代谢性疾病的发生

正如上文所讨论的，肠道菌群在食物消化以及营养素处理过程中发挥重要作用。当菌群被破坏后，代谢通

路，包括与营养吸收有关的通路也会发生破坏，而这些紊乱已经被证实与肥胖和胰岛素抵抗相关^{1,36,37}。有些研究表明，肠道中微生物组成的改变可能会提高食物转化的效率，以短链脂肪酸和糖类的形式向宿主提供更多的能量，而它们会高效地以脂肪的形式储存起来¹。一项从体型较瘦个体向代谢综合征受体移植肠道菌群的研究显示，在输入肠道菌群的6周之后，受体胰岛素敏感度显著提高³⁷。不过，微生物组成改变是肥胖及胰岛素抵抗的直接原因还是不健康饮食改变造成的结果，目前尚不清楚¹。

还有研究已经证实，肠道菌群多样性缺乏与代谢性疾病例如肥胖症和II型糖尿病的发生有关，而且微生物比例的改变还与胰岛素抵抗有关³⁶。此外，最近已经证实，某些用于II型糖尿病患者的药物是通过其对于肠道菌群的作用来发挥作用的³⁸。微生态失调与非酒精性脂肪肝和代谢综合征有关；使用益生菌调节肠道菌群的动物研究以及在人类中进行的初步研究显示，这种方法是一种很有前景的辅助治疗手段³⁹。

3. 大脑发育，行为以及情绪

已有研究证实，婴儿中微生物的定植与神经发育关键的期一致，并且有些证据表明，这一定植过程的破坏与中枢神经系统功能障碍之间存在关联，可能会在日后生活中导致心理健康问题³²。

此外，越来越多的证据表明，肠道微生物可能会通过脑-肠轴直接与宿主神经生理系统发生相互作用，从而影响宿主行为、情绪、应激反应以及心理健康，包括发生焦虑症和抑郁症。这个过程受到免疫与非免疫作用的影响³⁰。

有人提出，肠道菌群会影响儿童发生自闭症的可能性。虽然这种关联仅是推测，但胃肠问题在有自闭症症状的儿童中很常见，而且自闭症儿童的肠道细菌组成也与非自闭症儿童有显著差异³³。多疗程抗生素使用史会破坏共生性肠道细菌之间的平衡，而这在自闭症谱系障碍儿童中也很常见³³。

治疗方法

对于肠道菌群在健康和疾病中作用的了解，为进行干预性治疗提供了参考²⁰。有证据表明，医学研究的焦点不应该仅仅集中在肠道疾病的治疗上，而应该通过一级或二级预防措施，更好地保障和促进肠道健康¹。因此，上述疾病管理中越来越常用的方法，包括益生菌、益生元、抗菌素或粪便移植等，可以主动调节肠道菌群的组成，从而获得更为健康的肠道菌群^{5,12,40}（参见第四章）。

可能与肠道菌群失调有关的医学问题^{1,7,12,20,22,24,31-33}

生命早期:

- 坏死性小肠结肠炎 (NEC)
- 肠绞痛
- 胃肠道感染
- 便秘/腹泻
- 乳糜泻
- 抗生素相关腹泻
- 过敏

婴儿期后至成年期:

- 特异性反应性(过敏)和哮喘
- 乳糜泻
- 结肠癌
- 糖尿病 (I型和II型)
- 胃肠道感染
- 非酒精性脂肪肝
- 肥胖
- 心理疾病
- 类风湿性关节炎
- 炎症性肠病 (IBD)
- 肠易激综合征 (IBS)

本章重点

1. 微生物在几乎每一个机体表面都有定植。肠道是微生物分布最为密集的部位。
2. 肠道菌群的一个主要功能是借助产生重要营养素例如短链脂肪酸以及多种维生素和氨基酸。
3. 肠道菌群具有营养、代谢、生理、免疫以及其它多种功能，并参与了肠道屏障的形成和维持。
4. 适当的肠道菌群多样性及组成对于维持健康和整体良好状态必不可少。
5. 肠道菌群通过训练肠道免疫系统区分共生微生物与病原微生物，在肠道免疫系统的早期发育过程中发挥重要作用。
6. 肠道菌群异常会影响早期免疫应答的发育，并增加罹患过敏性疾病的风险。
7. 微生态失调也可能与婴儿疾病，例如肠绞痛、胃肠道感染、便秘、腹泻以及坏死性小肠结肠炎（NEC）有关。
8. 婴儿期微生态失调对生命后期的影响可能包括特异性疾病、乳糜泻、肥胖、糖尿病以及自身免疫性疾病。

参考文献和延伸阅读

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3-S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367-382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886-8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323-333.
10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13:3088-3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2014;111:E2329-E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:129-134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:160-168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242-9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24-31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-180.

28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S-1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305-12.
32. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509-518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987-991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56: 661-667.

36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913-916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20: 1098-1105.

第三章

微生物在肠道内的早期定植

微生物在肠道内的早期定植对婴儿的意义

早期定植模式对成年期肠道菌群组成的影响还尚不完全清楚。但是有越来越多的证据表明，通过积极促进肠道成熟、免疫发育、生理功能以及代谢，婴儿早期微生物的定植过程以及理想的宿主-微生物共生关系的建立对于早期以及终身健康似乎都有着深远的影响¹。

相反地，正如第二章中所述，越来越多的证据表明，不论出于任何原因，婴儿肠道菌群在数量和多样性等方面的失衡或紊乱都可能与多种短期以及长期疾病和功能障碍有关，包括免疫和代谢性疾病以及特应性疾病²。因此，深入认识微生物在肠道内定植过程以及肠道菌群不仅仅是一种学术研究，还有着潜在的巨大临床实践意义³，表明在婴儿中建立及维持健康肠道菌群的必要性。

生命早期肠道菌群的建立

1. 妊娠期

肠道在子宫内就经历了快速的发育过程，这一过程受到遗传因素以及母体因素，包括健康及营养状况的影响^{1,4}。

不久之前，发育中胎儿的胃肠系统还被认为是无菌的；然而近十年来的研究发现，在脐带血、羊水、胎盘以及胎粪

中检测到了较低水平的几种共生菌^{5,6}，表明子宫内有少量微生物暴露^{5,7}。有些研究还发现，在早产妇女的羊水中微生物定植更多，这表明羊水中微生物的数量与胎龄之间存在一定关联⁸。

可能影响出生后婴儿肠道菌群及免疫系统发育的产前母体因素包括应激、孕晚期膳食（包括膳食补充）、母亲的体质指数、吸烟以及社会经济状况^{2,7}。

2. 分娩期

在分娩以及出生后不久，先驱细菌就会进入婴儿体内并开始肠道内建立起新的微生物生态系统⁴（图7和图8）。看起来婴儿肠道的最初定植主要是暴露于环境微生物的结果，包括母亲阴道、粪便以及皮肤的菌群^{1,7,9,10}。

分娩方式也会影响婴儿肠道菌群的组成；在顺产的婴儿中，观察到微生物组成往往与产道和肠道相似，而在剖宫产的婴儿中，微生物组成更倾向于与母亲的皮肤以及医院环境相似，这也反映婴儿接触了医护人员以及其他新生儿^{2,9-12}。剖宫产儿相比于顺产儿，总的细菌数量、种类较少，其中葡萄球菌、棒状杆菌以及丙酸杆菌类细菌的数量较多，而双歧杆菌数量则很低或没有¹¹。

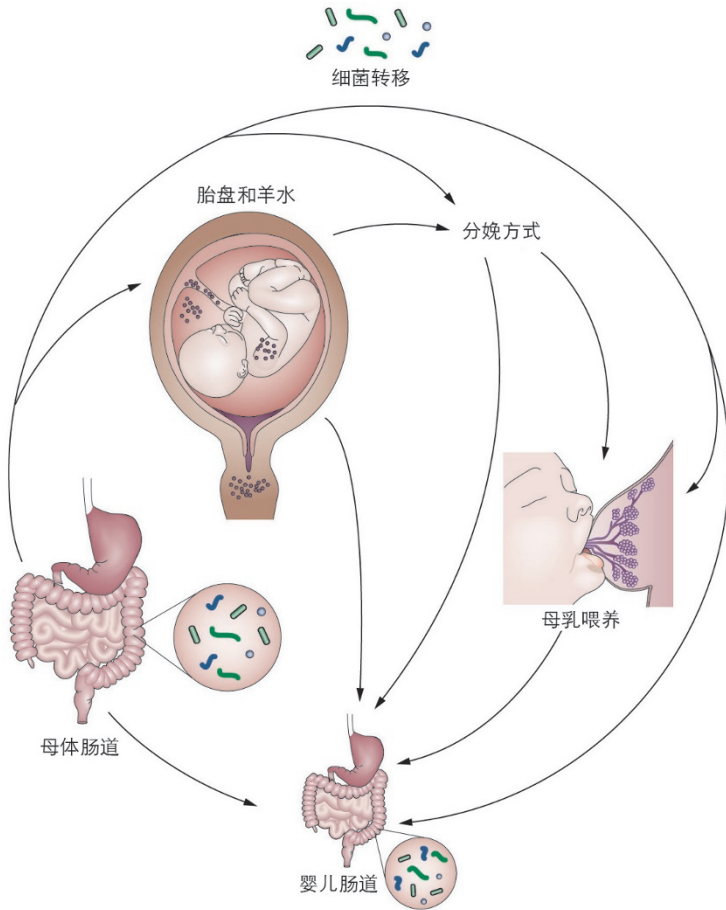


图7. 妊娠、分娩以及哺乳期间由母体传给胎儿/婴幼儿的微生物

授权翻印自Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY]
(Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576.

预防性使用抗生素（在全世界许多国家以及许多剖宫产指南中都是标准治疗方法）以及较低的母乳喂养率，也可能导致在剖宫产儿中发生微生物组成改变⁶，使得双歧杆菌的水平更低。母乳喂养延迟也可能造成定植模式异常⁶。

有研究证实，在稳定性以及多样性方面，剖宫产婴儿的肠道菌群最终会“赶上”顺产婴儿¹¹。然而，这些异常的定植模式发生在免疫及代谢系统发育的关键时期。因此，对于剖宫产儿可能会有长远的影响。有些研究已经提出，剖宫产婴儿中观察到的微生物改变与后来多种疾病发生风险升高有关，包括哮喘、湿疹、过敏、肥胖、慢性免疫相关炎症性疾病以及I型糖尿病^{2,13}。

3. 婴儿：0-12个月

婴儿在出生后，马上就会接触到母亲皮肤和口腔中的微生物²。医院分娩环境中的环境病原体也被证实会影响肠道菌群定植¹⁴，甚至是从鼻咽腔和上呼吸道被吹入肠道的吸入性微生物，也会影响肠道菌群的组成¹⁵。

经由人乳或婴儿配方奶粉的早期膳食暴露也是影响肠道菌群组成的核心因素^{1,6,9}（参见第四章）。人乳含有“益生元”低聚糖（OS），是一类可溶但无法消化的糖类，能完

整地抵达结肠并会选择性地刺激肠道细菌的生长，这对于婴儿健康可能有着积极影响⁶。

人乳中的细菌也会发挥重要的作用，包括双歧杆菌、葡萄球菌、链球菌以及乳酸菌^{6,16}。研究认为，微生物可通过内源性途径和/或通过婴儿在分娩期间暴露于产道及粪便微生物之后吮吸乳头，从而进入人乳⁶。与纯母乳喂养的婴儿相比，配方奶粉喂养的婴儿粪便微生物中的双歧杆菌种类较少¹⁷。

在最初细菌接种并定植后，随着婴儿从所处环境中获得更多种类的微生物，其微生物数量及多样性开始发生快速而显著的变化，最终在肠道内建立了一个独特而稳定的微生物生态系统^{1,18}（参见第四章）。

婴儿肠道菌群发育的下一个主要阶段是开始引入固体食物¹¹。通常情况下，在接受4至6个月单一的奶类饮食后，发达国家婴儿膳食中会逐渐加入固体食物，包括水果、蔬菜以及谷物，它们都含有不溶且难以消化的碳水化合物⁶。进食这些更为复杂的食物将使得细菌的数量和多样性增加，从而促进微生物在婴儿肠道内的定植⁶。

4. 幼儿期: 1-3岁

在此阶段肠道菌群继续建立，这与形成多种固体食物的膳食模式的时间相一致¹⁹。到大约3岁时，肠道菌群

的多样性和复杂度就已经稳定并更加类似于成年人了^{4,6,9,20,21}。在此之后，肠道菌群仍然会受到一些因素的影响而出现暂时性的紊乱-例如饮食、疾病或药物¹⁹。

菌群早期定植的一般因素

贯穿以上所述的所有发育阶段，有一系列其它的生理、环境以及文化因素会影响生命早期肠道菌群定植以及发育(图8)^{1,18}。这些因素可能包括遗传倾向、家庭人数（其他兄弟姐妹）、文化、地理位置（发达与发展中地区；城市与乡村生活）、早期与动物接触、卫生状况、感染与抗生素使用，以及胎龄^{2,6,7,11,19,22}。

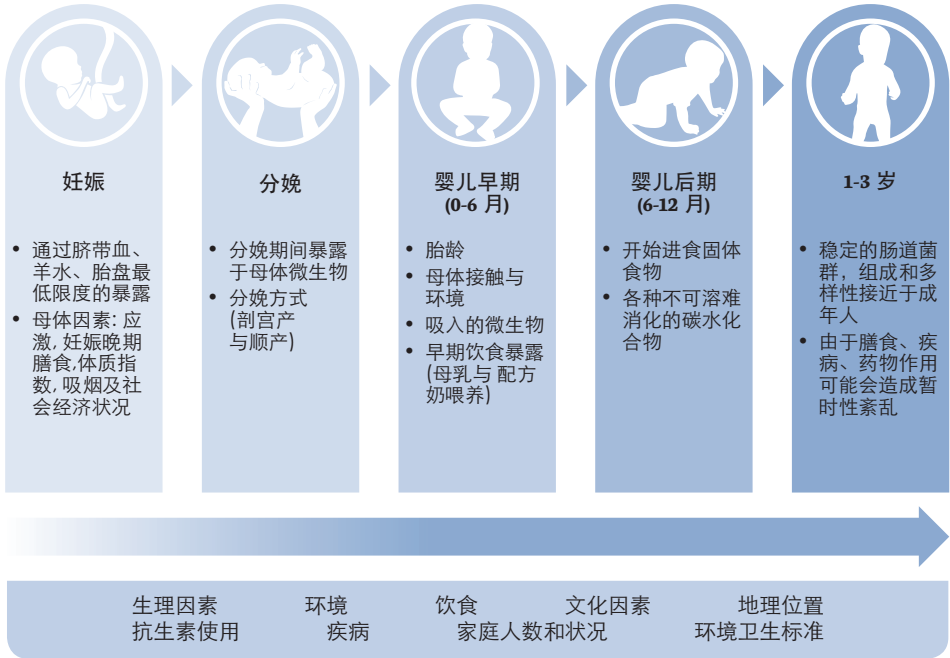


图8. 微生物定植的来源以及影响生命早期肠道菌群发育的因素

妊娠对母体肠道菌群的影响

在妊娠期间, 母体会出现明显的激素、免疫以及代谢变化。在妊娠早期, 母亲体脂会增加, 这被认为有助于母体准备好更多的能量以供怀孕和哺乳所需。此外, 在妊娠后期, 胰岛素敏感性有所降低, 这可能与免疫状态的变化有关²³。与此同时, 在孕早期与孕晚期之间, 母

体肠道内的细菌量也会增加，而微生物组成则会发生显著重构，从而导致孕妇肠道内微生物多样性降低。到孕晚期，孕妇之间在其肠道菌群组成方面会出现很大的差异²³。

在未怀孕妇女中，最近有证据表明，肠道菌群的紊乱在代谢性疾病的发生过程中发挥关键作用，包括诱发炎症、体重增加以及胰岛素敏感性降低。在怀孕妇女中，虽然一些临床前研究证据表明母体肠道菌群的改变与代谢/免疫状态之间存在一定的关联，但具体的联系和机制仍然不太清楚²³。

抗生素对婴儿肠道菌群的影响

婴儿中抗生素的使用与肠道菌群紊乱密切相关^{2,6,24}。但是抗生素种类、剂量、疗程以及给药途径的差异使得这些改变很难预测或解释⁶。

有研究显示，肠道菌群中大约三分之一的细菌种类可能会因为使用某些抗生素而破坏，而这些变化在婴儿中可能会持续数周或数月^{24,25}。一般来说，抗生素治疗似乎会造成双歧杆菌和乳酸菌类早期定植预期模式推迟及破坏，并使其它细菌例如变形菌门过度生长^{2,6,26}。最近有证据表明，在抗生素治疗4周以内菌群的组成不会恢复，而在8周内也仅恢复了一部分，其长期影响还尚不明确²⁶。

如果母亲在围产期和/或哺乳期接受了抗生素治疗，那么在婴儿中也会出现肠道定植延迟以及肠道菌群组成改变^{2,6}，但是一般而言，在进食固体食物后，这些改变似乎就不会再持续下去了⁶。

但是正如第二章所讨论的，虽然抗生素诱导的菌群改变可能较为短暂，但有证据表明，从长远来看，即便是这些短暂的改变也与免疫相关的及其它疾病的发生有关⁶。

早产和低出生体重儿

与足月儿相比，妊娠时间缩短似乎与肠道定植延迟以及出生后微生物多样性较低有关-特别是有益的双歧杆菌比例较低。这可能是早产的原因，也可能是早产的结果^{2,6,11,27,28}。

除了不成熟的肠道结构以及粘膜免疫功能以外²⁷，可能导致早产儿中细菌定植延迟或破坏的因素还包括频繁使用全肠外营养²⁷，肠内喂养延迟²⁹，无菌新生儿重症监护室环境^{6,27,30}，出生后频繁使用抗生素^{6,29,30}，以及其它因素，例如羊水破裂时间较长和环境病原体暴露等²⁹。此外，在早产儿的母亲中，分娩过程中以及剖宫产期间抗生素的使用更为普遍，这可能也会影响出生时的肠道菌群定植^{3,31}。已有研究证实，从婴儿肠道微生物定植紊乱方面来看，母亲在分娩期间单次使用抗生素的效果似乎至少相当于产后给其婴儿使用多剂抗生素的效果^{3,31}。

肠道菌群异常与新生儿败血症的发生以及婴儿中一系列胃肠道疾病，包括坏死性小肠结肠炎有关^{6,32-38}。特别是，早期经验性使用抗生素似乎是个关键因素，这会导致微生物多样性受到持续抑制以及病原体反弹式的过度生长的风险增大。尚不成熟的免疫系统可能出现过度且失控的应答^{27,33,34}。此外，早产儿出生后抗生素治疗持续时间延长也与坏死性小肠结肠炎风险升高有关³⁹。在发生败血症或坏死性小肠结肠炎的早产儿中，已经发现了某些病原体具有较高的检出率^{27,34,37,38}。

除了可能影响早产儿患病率和死亡率外³⁶，肠道菌群建立延迟还可能有更为长期的影响，例如免疫被损伤和过敏，以及神经发育延迟²¹。此外，低出生体重的婴儿日后发生肥胖及代谢性疾病的风险可能更高，这似乎也与婴儿的肠道菌群有关²¹。

一项对早产儿研究进行的大型荟萃分析显示，使用益生菌支持肠道菌群建立会降低喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎、长时间住院以及死亡的风险²⁹。有研究显示，肠道菌群多样性与健康婴儿体重增加之间呈正相关关系，这表明在早产儿中支持肠道菌群的发育可能有助于早产儿追赶式生长，但这一说法还尚未得到确切证实⁶。

本章重点

1. 在生命早期，婴儿肠道菌群如何形成可能会显著影响婴儿的健康和机体良好状态。婴儿的微生态失调与一系列短期疾病有关，包括胃肠道感染、肠绞痛、便秘以及一般肠胃不适。
2. 有证据表明，在出生前通过羊水和胎盘就可能发生少量的细菌暴露，但大多数微生物定植过程是在出生期间及之后通过接触母亲和环境完成的。
3. 母乳喂养在肠道菌群的发育过程中发挥重要的作用。
4. 双歧杆菌是母乳喂养儿体内的一个关键菌种。在大多数情况下，婴儿偏离正常、稳定的肠道菌群都涉及双歧杆菌水平降低。
5. 大约4至6个月时开始进食固体食物，这是肠道菌群形成的第二个重大里程碑，并可导致多种微生物种类数量和多样性的增加。
6. 许多因素会影响婴儿肠道菌群的形成：产前因素，例如母亲的体质指数和孕周；分娩因素，例如分娩方式；以及产后因素，例如喂养方式，抗生素使用，以及婴儿的家庭环境。

参考文献和延伸阅读

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25:428–438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr.* 2015;166:515–517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 2012;142:1921–1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367–382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435–454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77:6788-6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica.* 2014;103:812-819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal Bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015;135:e92-e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome.* 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24-31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470-480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80-87.
26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811-5820.

27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41-S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362-370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
31. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538-44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr.* 2014;165:23-29.
34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456-F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-725.

第四章

生命早期的营养和肠道健康

如第三章所讨论的，出生后的第一年是将来进行免疫系统编程以及建立肠道菌群的关键时期。婴儿的喂养方式以及其他因素，例如疾病或抗生素，可能对肠道菌群的组成和肠上皮的完整性有着直接的影响¹。

人乳的成分

人乳中包含专为满足婴儿需求的多种营养成分和保护性化合物，因此可以为婴儿的生长和健康发育提供最佳的营养¹⁻³。母乳喂养能够促进健康肠道和常居菌群的发育以及免疫系统的发育，是与降低婴儿期及儿童期感染性疾病和过敏发病率密切相关的因素之一⁴⁻⁸。母乳喂养也与大脑和眼睛的最佳发育有关⁶⁻⁸。

更长远地来看，母乳喂养对公共卫生也有重要意义。人乳有助于营养吸收和代谢，已被证明与降低将来代谢性疾病的发病风险相关，例如肥胖、高血压和高胆固醇血症⁶⁻⁸。

哺乳期的人乳成分会根据婴儿在不同阶段的营养需要而发生动态变化⁹，并且还会根据母亲的饮食结构而发生改变，这强调了良好母亲营养的重要性³。人乳中富含碳水化合物（主要是乳糖和低聚糖）以及脂肪酸，体现了人乳主要的营养功能（图9）。其它成分包括人乳低聚糖（HMOS）、微生物、核苷酸、免疫球蛋白、免疫细胞、细胞因子、溶菌酶、乳铁蛋白以及其它免疫调节因子^{1,3}。

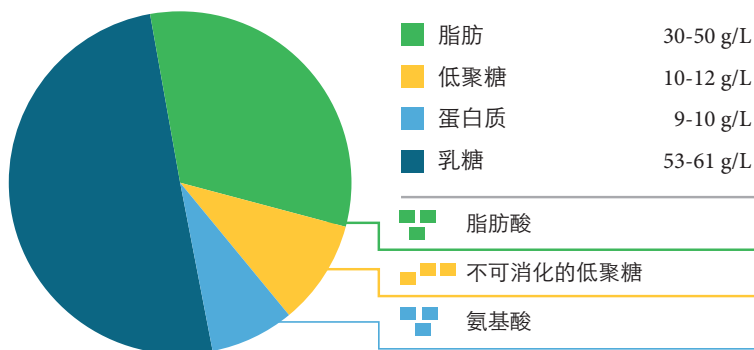


图9.人乳的成分

改编自Newburg DS, Neubauer SH. In: Jensen RG (ed): Human milk composition, Academic Press 1995:273-349.

乳铁蛋白是在乳汁中和肠道内能够与铁结合的一种糖蛋白，能够限制病原体对铁的利用，还可以防止病原体结合到肠粘膜屏障上¹⁰。细胞因子、抗体和溶菌酶均是成熟免疫系统的组成部分。像乳铁蛋白一样，人乳中的抗体同样能够防止病原体结合到肠粘膜屏障上，溶菌酶则可以直接攻击细菌的细胞壁，而细胞因子可以减轻肠道炎症（表1）。由于获得性免疫系统的发育需要时间，新生儿最初只能依赖于肠道的先天免疫系统，而人乳中的这些生物活性物质在这方面发挥了部分作用¹⁰。

表1：人乳中有免疫学特性的化合物¹¹

抗菌化合物		
免疫球蛋白：sIgA, sIgG, sIgM	钴胺素结合蛋白	母体的粒细胞和细胞因子
乳铁蛋白，乳铁素B和H	粘蛋白	sCD14
溶菌酶	乳黏素	补体和补体受体
乳过氧化物酶	游离分泌成分	β-防御素-1
核苷酸水解抗体	低聚糖 和益生元	Toll样受体
κ-酪蛋白和α-乳清白蛋白	脂肪酸	双歧因子
耐受/激活化合物		
细胞因子：IL-10和TGF-β	抗独特型抗体	
免疫形成化合物		
巨噬细胞	生长因子	核苷酸
中性粒细胞	激素	粘附分子
淋巴细胞	乳肽	
细胞因子	长链多不饱和脂肪酸	
抗炎化合物		
细胞因子：IL-10和TGF-β	粘附分子	乳铁蛋白
IL-10受体拮抗剂	长链多不饱和脂肪酸	sCD14
TGF-α和IL-6 受体	激素和生长因子	激素和生长因子
IL, 白细胞介素; OS, 低聚糖; sCD14, 可溶性白细胞分化抗原14; sIg, 血清免疫球蛋白; TGF, 肿瘤生长因子		

人乳中还含有免疫细胞，例如巨噬细胞¹⁰。与其他的免疫系统组成成分一样，免疫细胞在分娩前后产生的人乳（即初乳）中尤为丰富¹⁰。除了为婴儿提供重要的共生菌以及抗病原体的保护，人乳中的某些成分还可以直接刺激婴儿自身免疫系统的发育¹。

人乳低聚糖（HMOs）

关于人乳低聚糖对婴儿健康的有益作用已进行了广泛的研究²。人乳中的低聚糖是天然益生元中的一种，益生元是一类能够积极促进肠道内有益微生物生长的、不能消化的食物成分。人乳低聚糖包括超过1,000种结构不同的碳水化合物分子，能够促进特定细菌的生长，尤其是双歧杆菌⁵。正如第二章所提到的，这些细菌可将人乳低聚糖作为能量来源，在结肠中通过共生菌发酵人乳低聚糖，产生对宿主有用的副产品，包括短链脂肪酸¹²⁻¹⁵。这种益生元作用被认为对婴儿有重大益处，因为它有助于形成健康的肠道菌群以刺激正在发育中的免疫和代谢系统¹⁶。此外，人乳低聚糖还能够与病原体结合，防止病原体粘附于粘膜表面^{1,4,12}。

人乳低聚糖组成模式在母体之间具有个体差异，这与被少量已知基因编码的特定酶有关¹⁷。共有四个已知的与刘易斯血型系统遗传基础相关的人乳低聚糖组¹⁷。在同

一个母体哺乳过程的不同时期，人乳低聚糖模式也会有所不同^{17,18}。因此，人乳低聚糖相关的抗病原体保护水平会受到多种因素间复杂的相互作用的影响，例如母体基因型、婴儿基因型以及婴儿的某些病原体暴露情况¹⁹。

人乳中含有20-23 g/L（初乳）和12-13 g/L（成熟乳汁）游离人乳低聚糖²⁰。这个浓度是牛奶中低聚糖的10-100倍。此外，人乳中低聚糖片段的结构多样性也超过牛奶。因为存在多核心结构并且每个核心还有多个连接位点，所以人乳低聚糖具有多种异构体形式。在理论上，这些组合的可能性能产生1,000种不同的人乳低聚糖¹⁹。

短链脂肪酸(SCFAs)的益处

短链脂肪酸对宿主婴儿有一些关键性益处，包括：

- 作为可吸收的能量来源¹³⁻¹⁵
- 降低肠道pH值，因而促进一些嗜酸性共生菌的生长，并可以抑制某些病原体的定植和生长¹³
- 主动减轻肠道炎症²¹
- 与免疫细胞发生直接作用，有助于调节其活性⁴
- 刺激肠道蠕动²¹，有助于预防便秘及不适
- 刺激肠上皮细胞的生长和分化²¹
- 有助于机体吸收营养物质，例如钙和铁²¹

人乳中的微生物

总的来说，从人乳中已分离出超过200种不同的细菌种属，但是在单个个体中发现的可培养的细菌种属数量要低很多，为2至18个细菌种类²。人乳菌群似乎含有一个“核心”菌群，此菌群在所有女性的人乳中普遍存在，同时还含有个体间不同的可变菌群；常见的细菌种属包括双歧杆菌属、乳酸杆菌属、葡萄球菌属、链球菌属和乳球菌属²。与成熟的肠道菌群相似，个体人乳中的微生物群落已被证明随时间变化相对稳定²。人乳菌群的特定组成成分也可能会受到一系列环境因素的影响，包括社会经济、文化、遗传、饮食和抗生素相关的因素²。个体人乳菌群的特定组成也可能会受到一系列环境因素的影响，包括社会经济、文化、遗传、饮食和抗生素相关的因素²。

究竟这些细菌是如何到人乳中的尚不清楚。传统上，人们认为在哺乳过程中，来自母亲皮肤和婴儿口腔的简单污染导致了细菌经乳头通过反向流动进入乳汁^{2,16}。然而，比较皮肤上和婴儿口腔内以及人乳内不同菌株的研究表明，一定还存在参与人乳内微生物定植的其它机制²。尽管选择性摄取和迁移的确切机制尚不明确，但至少有一些母体肠道内的细菌是通过全身途径迁移至乳腺的（图10）²。

据假设，妊娠期间和之后的生理和激素变化可能会影响肠道通透性，使得多种免疫细胞可摄取特定的细菌，并在妊娠期间和之后通过免疫细胞的大规模迁移经淋巴系统或血液运送至乳腺²。

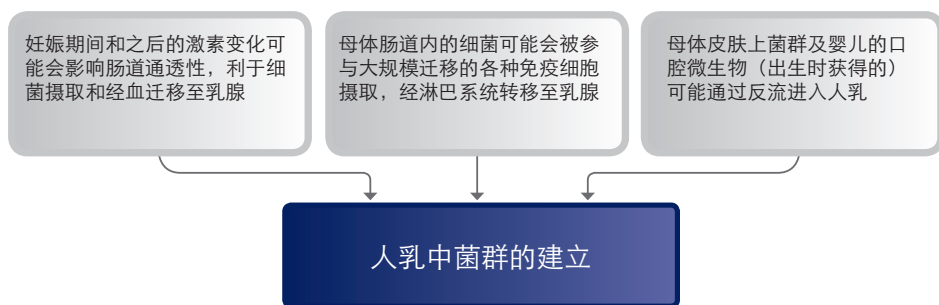


图10. 人乳菌群定植的潜在机制²

然而，现在已经明确的是，人乳是有益菌的重要来源，这些有益菌可以帮助微生物在婴儿肠道内定植，并且有利于健康肠道菌群组成的形成²。

益生元、益生菌以及合生元的饮食干预

当肠道内微生物定植过程由于第三章中讨论的不同因素而延迟或中断时—包括早产、剖宫产、无菌产后护理条件、抗生素使用或无法进行母乳喂养而需要使用配方奶喂养，有越来越多的科学和医学支持方法可用于营养干预，以帮助调节肠道菌群组成²²⁻²⁵。

肠道菌群的组成在很大程度上取决于饮食，且可能会受一些特定食物的影响，包括益生元、益生菌以及合生元的使用⁵。

1. 益生元

益生元是膳食中无法消化的碳水化合物，主要为低聚糖，可完整地通过结肠，并且能够选择性地促进结肠中有益共生菌的生长和活性¹。国际益生菌和益生元科学学会（ISAPP）将益生元定义为一种可引起肠道菌群组成和/或活性发生特异性改变的选择性发酵成分，有益于宿主健康。因其复杂性和多样性，在婴儿配方奶粉中作为营养成分的益生元低聚糖与人乳低聚糖并不相同，并且不断有研究在深入探索可在婴儿喂养中用作有效益生元的低聚糖类型⁴。

迄今为止，关于益生元作用的大部分数据是使用食品配料或补充剂，菊粉型果聚糖或低聚半乳糖（GOS）获得的²⁶。目前，关于婴儿和较大婴儿配方奶粉的2006/141/EC指导意见特别允许添加浓度为0.8 g/100 ml，比例为9:1的GOS-FOS组合²⁷。该指导意见还说明，在有被广泛认可的科学数据明确支持其他组合形式的GOS-FOS组合可以满足健康婴儿营养需求的前提下，也可考虑使用其他组合形式的GOS-FOS组合。其效果取决于在特定目标人群中使用该组合中益生元化合物的特定结构和数量。而来自于一种类型益生元化合物或益生元组合的效果不能简单地套用于其它类型的益生元化合物²⁸。

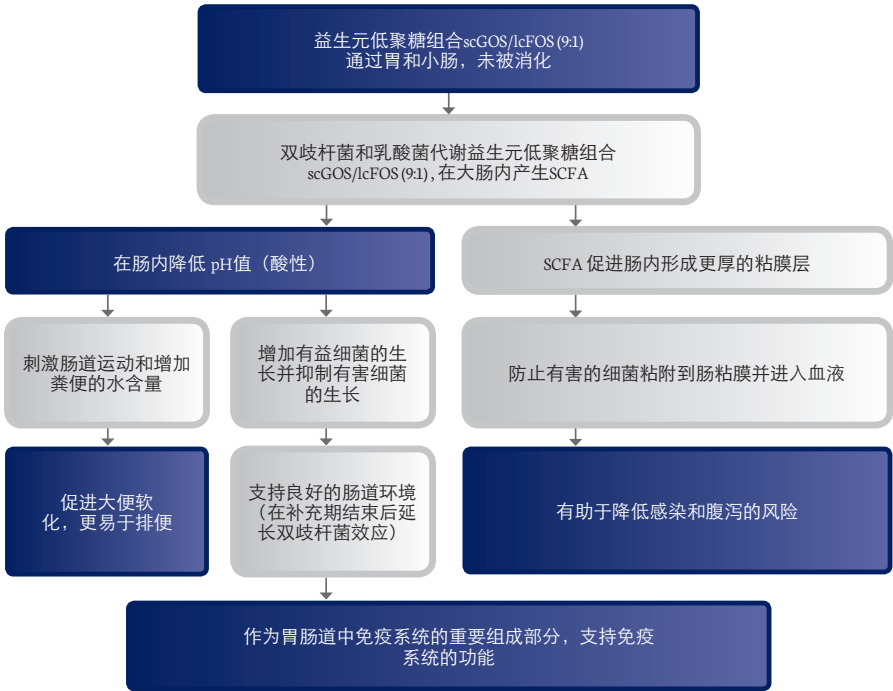
多项研究表明，当不能进行母乳喂养时，在婴儿配方奶粉中加入特定的低聚糖组合可以调节婴儿的肠道菌群³。这包括刺激有益菌群的生长、降低潜在致病菌的水平，形成pH值较低的肠道环境以及形成以乙酸为主（80%）、丙酸为次的短链脂肪酸组成类型¹⁶。

在婴儿配方奶粉中补充含短链低聚半乳糖（scGOS）和长链低聚果糖（lcFOS）益生元组合，已被证明可以增加配方奶喂养儿粪便中的双歧杆菌水平（呈剂量依赖性），产生与母乳喂养儿相似的菌群多样性水平，并产生源于双歧杆菌代谢活性相似粪便短链脂肪酸组成^{13,29-31}。相反，在标准配方奶粉喂养儿所产生的粪便中，双歧杆菌组成与成人的典型分布更为相似^{29,30}。补充益生元也会积极地影响肠道总菌群的代谢活性³⁰。

益生元还能增加肠腔内细菌量和保留水分的能力。这些作用增加了粪便重量和排便频率、能够软化大便并且能够间接地有助于缩短食物通过肠道的时间并降低发生便秘的风险¹³。

关于婴儿的实际健康益处，一些在特应性皮炎、感染和炎症婴儿中进行的研究已证明特定的益生元具有免疫调节作用^{3,20}。一些研究还报告，配方奶中加入益生元低聚糖可以减少肠绞痛婴儿的哭闹发作次数³⁶。

益生元低聚糖组合的作用



lcFOS, 长链低聚果糖; scGOS, 短链低聚半乳糖; SCFA, 短链脂肪酸

图11. 补充益生元低聚糖组合短链GOS/长链FOS (9:1) 在临床上被证明可保持良好的肠道环境以及支持消化和免疫系统的功能^{31,32,33,34}

健康的肠道菌群与免疫系统的正常发育之间的关系可能解释观察到的益生元对免疫方面的益处³⁷。低聚糖与免疫系统发生相互作用及直接调节免疫系统的能力，可能也在其中发挥了作用¹。

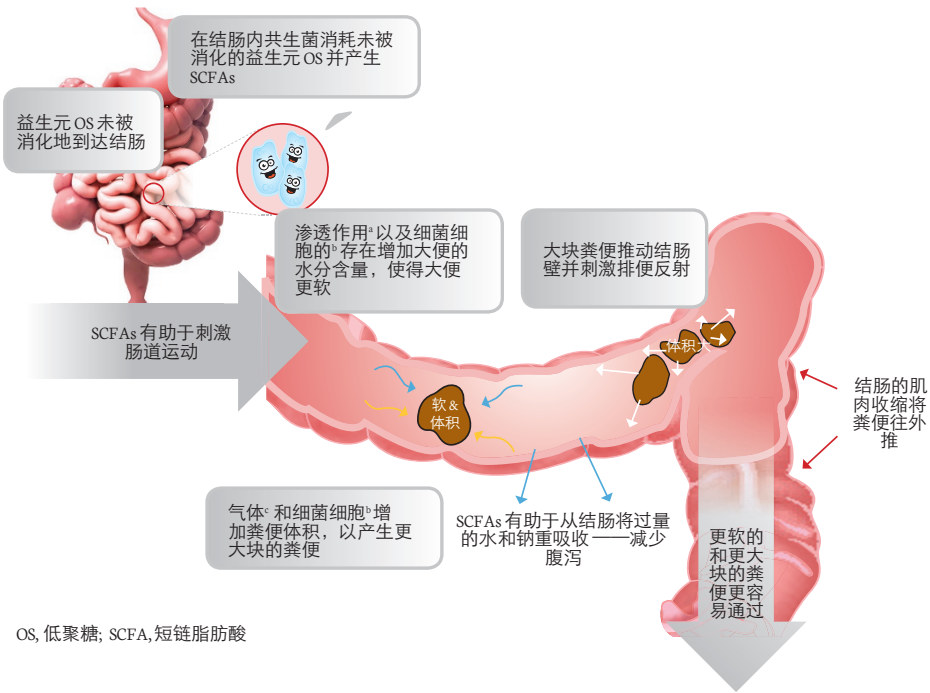


图12. 益生元低聚糖有益于大便的性状和传输

- a 低聚糖降解为小分子引起的渗透作用。
- b 细菌的水含量较高。细菌增加粪便量。
- c 发酵产生的气体因受阻于肠排泄物中而增加粪便量，作为推进泵推动粪便。

欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学会（ESPGHAN）营养委员会针对益生元得出的结论³⁸是，现有的证据表明补充 scGOS/lcFOS（9:1）组合可以使大便中的双歧杆菌菌落计数增加，并可以改善大便性状和排便频率，但这些结果的临床意义未知。越来越多的共识表明，避免微生态失调以及将肠道菌群（及相关大便性状）尽可能调整至接近于健康母乳喂养儿的肠道菌群是关键性的临床目标。健康肠道菌群的临床意义越来越清晰。例如，最近的临床试验表明，给予婴儿 scGOS/lcFOS 组合可有效降低发生感染和某些过敏性疾病，如特应性皮炎的风险^{38,39}。

2. 益生菌

益生菌的定义为当给予足够数量时，寄居于肠道并能够发挥对宿主有益的生物学效应的活微生物^{13,40}。在过去几十年里，在明确特定的益生菌并了解其作用模式以及对健康的影响方面已取得了重大进展¹³。在过去5年里，益生菌在儿科的使用量已经翻了3倍³。

益生菌可被添加到多种食品中，主要是乳制品和配方奶，也可以以胶囊或片剂形式用作食品补充剂¹⁴。目前在补充剂和食品中最常用的益生菌包括乳酸菌属和双歧杆菌属^{3,13}。

益生菌可能会通过在肠道内的定植以及防止致病菌过度生长来影响肠道菌群。这种作用可能通过几种方式实现，包括^{13,14}：

- 竞争营养素
- 竞争性抑制致病性细菌对上皮细胞的粘附
- 降低肠道pH以阻止某些病原菌的生长
- 将糖转化为有抑制性特性的发酵副产物
- 分泌抗菌化合物
- 刺激宿主产生抗菌化合物。

益生菌也可能有助于减少肠道炎症、刺激免疫系统、产生可促进宿主生长的底物，例如维生素，以及影响肠道屏障功能¹³。

益生菌的有益作用高度依赖于菌株、剂量以及使用条件。由于缺乏确凿的证据，目前不推荐将益生菌常规应用于婴儿营养的补充中。然而，现在已有很多证据支持在婴儿中使用益生菌补充剂以预防坏死性小肠结肠炎⁴¹，以及在患有感染或抗生素相关性腹泻的婴儿和儿童中使用特定的益生菌菌株³。其他使用益生菌可能带来

的益处，还包括对免疫系统和过敏的益处，目前还尚未明确，但是初步证据显示益生菌在疾病一级预防，而非已患疾病治疗方面具有更多的潜力³。

3. 合生元

合生元治疗方法包括联合应用益生元和益生菌¹⁶。已有研究表明，这种方法有助于确保益生菌的生存能力并能够促进它们的定植和生长¹。一些研究还显示合生元在预防和/或治疗婴幼儿感染和发热性疾病、过敏性疾病如特应性皮炎和哮喘、腹泻以及铁缺乏症等方面具有有益的作用^{1,42}。

4. 后生元（活性酵素）

后生元（活性酵素）是有益菌的产物，例如发酵产物，但是不含活细菌^{1,16}。后生元作为一种能够调节婴儿肠道菌群组成的有益方式，也正在引起大家的兴趣¹⁶，因为这些化合物被认为具有免疫调节特性¹。

如前文所述，关于补充益生元、益生菌和合生元的临床获益还有矛盾之处。产生这个问题的部分原因是研究中使用的这些成分的组合、剂量以及疾病状态不同，因而难以得出强有力的结论¹⁴。此外，考虑到每个个体都有受多种遗传和环境因素影响的独特菌群，个体反应可能会有所不同。目前正在继续研究以明确何

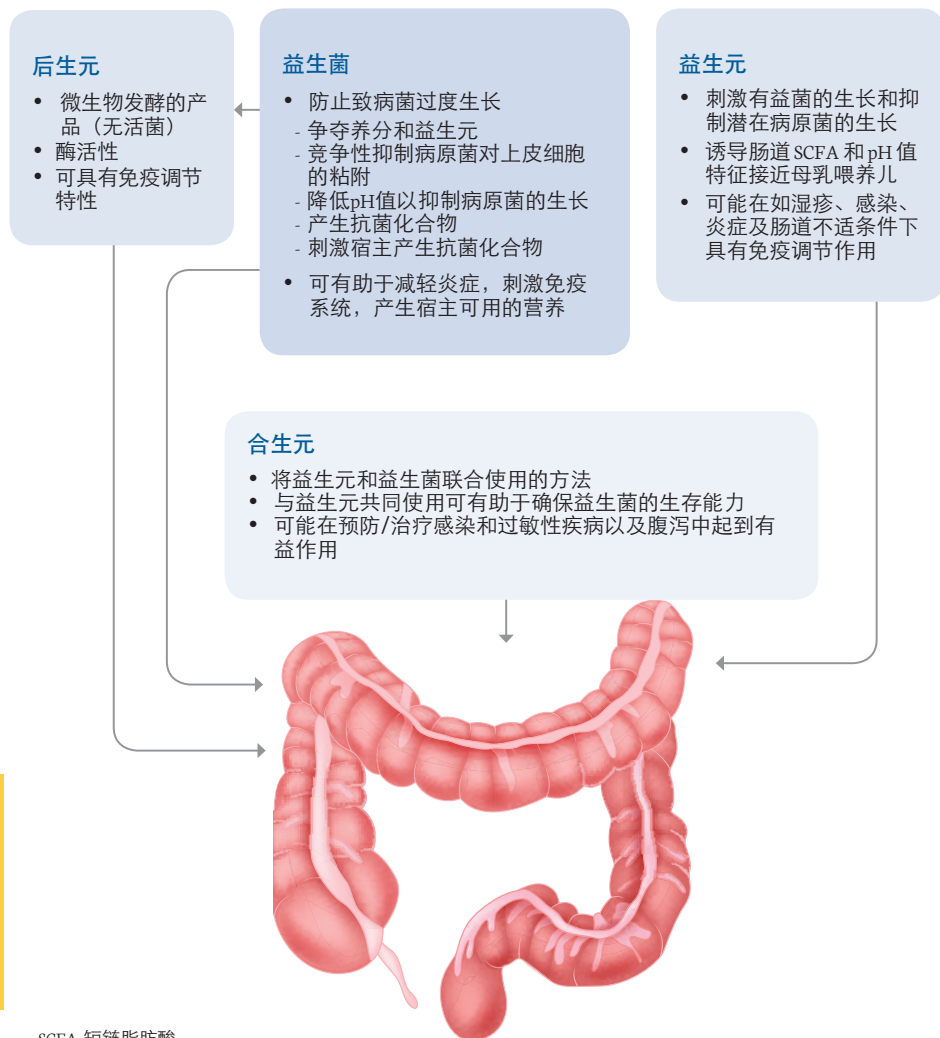


图13. 在婴儿中，益生元、益生菌、合生元以及后生元发挥作用的可能机制^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

种益生菌、益生元或两者之间如何组合对于保持母亲和儿童的健康以及预防和治疗婴儿和成人的各种疾病状态最为有利。

总之，欧洲儿科胃肠病肝病与营养学会（ESPGHAN）认为，婴儿补充益生菌和益生元可以积极调节肠道菌群，并且似乎是安全的³⁸。欧洲儿科胃肠病肝病与营养学会也呼吁更多的研究来支持常规使用益生菌和/或益生元婴儿配方奶粉。并且，世界过敏组织（WAO）已经明确，婴儿使用益生菌可能存在净获益，特别是对于湿疹的预防，并建议具有较高风险生育过敏患儿的孕妇或正在对过敏高危婴儿进行母乳喂养的女性使用益生菌⁴⁴。

本章重点

1. 人乳中含有多钟不同的化合物，包括碳水化合物（例如乳糖、益生元低聚糖[HMOs]）、脂肪酸（包括长链多不饱和脂肪酸）、核苷酸、蛋白质（例如抗体、细胞因子、乳铁蛋白）、微生物、巨噬细胞以及干细胞。
2. 人乳中包含有至少200种不同特征的人乳低聚糖；然而，根据最近的分析方法估计这些人乳低聚糖共有超过1,000种结构。这些人乳低聚糖可促进婴儿肠道内共生菌的生长和繁殖，尤其是双歧杆菌，还有助于预防病原菌的生长繁殖。
3. 人乳中还含有不同种属的细菌，包括乳酸杆菌属和双歧杆菌属；这些细菌似乎在新生儿的肠道内定植过程中发挥一定的作用。
4. 普遍认为，微生物到达人乳是通过哺乳期与婴儿口腔微生物的接触，以及来源于母体肠道的全身途径运输。
5. 益生元是无法消化的食物成分，主要是低聚糖，可以刺激肠道内有益细菌的生长和繁殖。
6. 益生菌是已知存在于健康肠道内的活微生物，当给予足够数量时，其有助于菌群在肠道内的定植并可发挥有益的生物学效应。益生菌包含已知存在于健康肠道内的有益细菌，特别是双歧杆菌和乳酸杆菌。

7. 合生元是益生菌和益生元的组合。
8. 通过增加有益菌和/或促进其生长，益生元、益生菌以及合生元可有助于调节婴儿的肠道菌群。
9. 一些证据表明，益生菌、益生元和合生元可有助于改善肠道健康，减少消化道不适，并有助于预防感染和过敏。

参考文献和延伸阅读

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263-265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S-849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S-1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65-74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23-36.
10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-35.

11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005;135:1-4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435-454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14:795-799.
18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011;128:e1520-e1531.

19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:578S-585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007;137:2420-2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 1098-1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2011;104:Suppl 2: S1-S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Boco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277-1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):561S-71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2: S8-17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999;26:307-333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
37. Rijniere A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117-S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791-797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672-674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921-1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795-804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

第五章

回顾及未来研究方向

总结

如这本书中所讨论的，肠道的健康发育和最佳肠道功能对婴儿健康、整体生长和发育非常重要，也似乎是长期健康的一个关键因素。越来越多的证据表明，由于肠道菌群在消化营养素、防御病原体、免疫系统发育、维持内稳态、心理健康以及机体良好状态中的作用，肠道菌群的最佳组成和功能是肠道健康中特别重要的方面。

我们对肠道菌群在健康和疾病中作用的认知的迅速增加，为婴幼儿和成人提供了一种合理的治疗方案。研究表明，益生元、益生菌和合生元能够调节肠道菌群组成，促进肠道健康；研究也显示，调节肠道菌群可能成为某些疾病的防治措施^{1,2}。

未来研究方向

未来的研究将增加我们对以下问题的理解，哪些因素构成了一个健康、稳定、多样的肠道菌群，环境因素可以引起哪些具体的改变，以及这些改变是如何影响微生物功能和宿主-微生物关系，从而影响健康和疾病。需要进行大规模、长期的纵向研究对这些重要的问题进行深入阐述³。

临床研究面临着多种挑战，包括肠道菌群组成的个体间和地区间差异，以及粪便采样虽然是一种相对简单的分析微生物组成的方法，但是这种方法实际上可能并不能反映肠道内的变化⁴。未来将集中研究从肠道取样的不同方法或明确粪便成分与实际肠道菌群组成之间的关联⁵。

许多问题仍然没有得到解决，需要进一步的研究：

1. 基础肠道微生物的来源以及定植时间窗的重要性。
2. 生物标志物：与大多数医学领域一样，在肠道微生物定植与疾病领域也正在进行生物标志物的研究³。生物标志物使研究人员可以根据是否存在这些标记物来监测生理状态并为某些干预措施或预防方法选择特定的患者或个体。对于微生物群落的构成、个体微生物“特征”以及特定的微生物-微生物相互作用的进一步研究可能会使其被用作生物标志物。微生物活动的代谢产物也可能有用。生物体的遗传特征分析也可以获得重要的信息，在未来也可被用作标记物³。
3. 需要进一步研究微生态失调和疾病易感性的机制；沾染不利的微生物会导致疾病，还是失去有利的共生微生物会促进不利微生物的定植？当由于疾病、抗生素使用或其他事件而导致微生态失调时，健康的肠道菌群能够恢复吗？

4. 鉴于较高的微生物多样性与成年期疾病保护有关，但由于母乳喂养的婴儿中微生物多样性较低，因此在生命早期这种相关性是有争议的。未来的研究应解决微生物多样性是如何随时间演变的，以及多样性较低可以代表健康风险的确切时间。
5. 新的研究结果发现肠道菌群是水肿型营养不良（蛋白质缺乏症）的一个病因⁶。然而，研究人员还需要研究肠道菌群在任何其他营养不良状态中的作用及其对特定营养缺乏症的影响。
6. 到目前为止，在特定的微生物特征和健康状态之间，如肥胖、过敏或情绪障碍等，仅能明确有一定相关性。两者之间的因果关系需要进一步明确。
7. 需要进行进一步的研究来更好地了解肠道菌群在妊娠期的作用及对妊娠结局的影响。还需要进行另外的研究来明确微生物从各种不同来源定植于肠道内的确切机制⁷。例如，研究人员仍在努力明确母体肠道菌群的微生物进入乳汁的途径⁸。此类研究也将有助于揭示微生物是如何与免疫系统和中枢神经系统进行联系的⁹，微生物代谢产物所起的作用似乎提供了特别有前景的研究方向¹⁰。

8. 肠道菌群研究的另一个尚未开发的主要方面包括评估其它组分，例如真菌和病毒¹¹。最近的研究表明，肠道中的某些真核病毒也在促进健康和对抗感染中发挥作用¹²。最后，研究人员在继续探索使用益生元、益生菌和合生元调节肠道菌群的潜力。同时也在继续寻找可添加到婴儿膳食中，可以促进婴儿近、远期健康的新型候选益生菌和组合。
9. 欧洲胃肠病肝病与营养委员会（ESPGHAN）建议需要进一步的研究以确定补充益生元和益生菌的婴儿配方奶的最佳剂量和服用时间，以及它们的长期安全性¹³。

医学的进步将增加我们对于生命早期肠道健康的理解，并最终促进发育关键期及以后的肠道健康和总体幸福感。

参考文献和延伸阅读

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:E2329-E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548-554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol*. 2014;30:54–62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol*. 2014;35:538–548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*. 2014;516:94–98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238–225.

生命早期胃肠道健康是一套教育系列丛书，重点介绍了生命早期1000天内的肠道健康，这1000天是生长发育的关键阶段，为其终身健康和幸福奠定了基础。

《肠道菌群和营养对于发育及未来健康的意义》是这个系列丛书中的第一本，概述了早期肠道发育、肠道菌群的作用及其对近、远期健康的影响。

Wiley出版的《基础知识简介》作为科学指导，为特定专业的特定领域提供了关键知识。这些书籍的电子版也可免费在以下网站获取：

www.essentialknowledgebriefings.com

本书内容仅旨在促进整体科学研究、认知以及讨论，并非且医务人员也不应凭本书内容为任何患者进行推荐或推广某种具体方法、诊断或治疗。出版商、编辑以及作者关于这本书内容的准确性或完整性未作任何声明或保证，并明确否认所有保证，包括但不限于特定目的的健康保证。基于正在进行的研究、设备改进、政府法规的变化以及涉及药品、仪器和设备使用的信息流，呼吁读者审查并评估每种药品、仪器和设备包装说明书或使用说明书所提供的信息，注意使用说明的任何变化以及新添加的警告和注意事项。在适当的时候，读者应咨询专家。本书中参考了一个组织或网站，仅作为进一步信息的引用和/或潜在来源，并不意味着编辑、作者或出版商赞同该组织或网站提供的信息或提出的建议。此外，读者应该了解本书中列出的互联网网站可能会在本书撰写至最终阅读过程中有所改变或消失。本书中任何推广宣传的陈述并非形成或扩展某些保证。出版商、编辑以及作者不对由此产生的任何损害负有责任。



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY