

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240619.1207.004\(2024-06-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240619.1207.004(2024-06-20))

# 宫内感染和围产期抗生素治疗对新生儿早期肠道菌群的影响\*

周利刚<sup>1</sup>, 吴艳<sup>1</sup>, 易四维<sup>2</sup>, 沈洁<sup>3△</sup>

(1. 重庆医科大学附属妇女儿童医院儿科, 重庆 401147; 2. 重庆医科大学附属妇女儿童医院检验科, 重庆 401147; 3. 重庆北部妇产医院儿保科, 重庆 401122)

**[摘要]** **目的** 探讨宫内感染联合围产期抗生素治疗对新生儿早期肠道菌群的影响。**方法** 选取 2022 年 1—6 月在重庆医科大学附属妇女儿童医院出生并入住儿科治疗的 46 例足月新生儿为研究对象, 根据母亲是否合并绒毛膜羊膜炎分为观察组(合并,  $n=22$ )和对照组(未合并,  $n=24$ )。采集研究对象出生 0~2 d 和 5~7 d 粪便标本, 应用高通量测序技术对标本中的细菌 16S rRNA 基因进行测序分析, 比较肠道菌群多样性、分类及相对丰度。**结果** 与对照组比较, 观察组产前及新生儿期抗生素使用率更高, 新生儿期抗生素使用时间更长, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。出生 5~7 d 两组 Shannon 指数较出生 0~2 d 升高, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组肠道菌群以变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门为主。与对照组比较, 出生 5~7 d 观察组变形菌门相对丰度更高, 放线菌门相对丰度更低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组肠道菌群以双歧杆菌属、肠球菌属、链球菌属、克雷伯菌属、拟杆菌属和埃希杆菌属/志贺杆菌属为主。与对照组比较, 出生 5~7 d 观察组双歧杆菌属、链球菌属、拟杆菌属相对丰度更低, 克雷伯菌属、埃希杆菌属/志贺杆菌属相对丰度更高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 宫内感染和围产期抗生素治疗使新生儿早期肠道菌群多样性降低, 特定菌群发展延缓。

**[关键词]** 新生儿; 宫内感染; 绒毛膜羊膜炎; 抗生素; 肠道菌群; 高通量测序

**[中图分类号]** R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)18-2744-06

## Impact of intrauterine infection and perinatal antibiotic treatment on neonatal early gut floras\*

ZHOU Ligang<sup>1</sup>, WU Yan<sup>1</sup>, YI Siwei<sup>2</sup>, SHEN Jie<sup>3△</sup>

(1. Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 3. Department of Children Care, Chongqing Beibu Obstetrics and Gynecology Hospital, Chongqing 401122, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the impact of intrauterine infection combined with perinatal antibiotic treatment on early neonatal gut microbiota. **Methods** Forty-six full term neonates delivered and hospitalized in the Pediatrics Department of Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University from January to June 2022 were selected as the study subjects. They were divided into the observation group (having,  $n=22$ ) and the control group (not having,  $n=24$ ) according to whether or not the mothers having chorioamnionitis. The fecal samples were collected from the subjects on 0—2 d and 5—7 d after birth. The high-throughput sequencing technology was applied to conduct the bacterial 16S rRNA gene sequencing analysis in the fecal samples. The diversity, classification and relative abundance of gut floras were compared. **Results** Compared with the control group, the antibiotics use rate in prenatal and neonatal period in the observation group was higher, the antibiotic use duration in the neonatal period was longer, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The Shannon index on 5—7 d after birth in the two groups was increased compared with that on 0—2 d, moreover the observation group was lower than the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The two groups of gut floras were mainly composed of Proteobacteria, Fir-

micutes, Bacteroidetes, and Actinobacteria. Compared with the control group, the relative abundance of Proteobacteria on 5–7 d after birth in the observation group was higher, and the relative abundance of Actinobacteria was lower, the differences were statistical significant ( $P < 0.05$ ). The two groups of gut floras were mainly composed of Bifidobacterium, Enterococcus, Streptococcus, Klebsiella, Bacteroidetes, and Escherichia/Shigella genera. Compared with the control group, the relative abundance of Bifidobacterium, Streptococcus and Bacteroides on 5–7 d after birth in the observation group was lower, the relative abundance of Klebsiella, and Escherichia/Shigella was higher, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Intrauterine infection and perinatal antibiotic treatment decrease the diversity of early neonatal gut flora, and the development of specific floras is delayed.

**[Key words]** neonate; intrauterine infection; chorioamnionitis; antibiotics; gut flora; high-throughput sequencing

肠道菌群在人类的健康与疾病中扮演着重要角色<sup>[1]</sup>。新生儿期是人体肠道菌群建立的关键时期,从出生至 36 月龄,人体逐渐形成一个动态平衡的肠道微生态系统,对婴幼儿的健康发育具有一定的影响<sup>[2]</sup>。婴幼儿在不同月龄阶段的肠道菌群构成存在差异,其发展可大致划分为起始阶段、过渡阶段及稳定阶段<sup>[3-4]</sup>。新生儿早期肠道菌群的建立是一个复杂而关键的生物学过程。与成人相对稳定的肠道菌群系统不同,在出生后的最初几天内,新生儿的肠道菌群系统具有高度脆弱性和可塑性,易受多种因素影响<sup>[5]</sup>,常常会经历剧烈变化<sup>[6]</sup>。宫内感染及抗生素使用等因素对新生儿早期的肠道菌群系统均可产生较大影响。研究表明,宫内感染可能通过垂直传播<sup>[7]</sup>、免疫调节或表观遗传修饰影响新生儿早期肠道菌群的定植模式<sup>[8]</sup>;围产期内母亲及新生儿的抗生素暴露也可能导致新生儿肠道菌群种类及数量的变化<sup>[9]</sup>。在临床中,母体若发生宫腔感染可能需要在分娩前使用抗生素并及时终止妊娠,新生儿出生后亦需继续使用抗生素进行感染治疗,但目前关于宫内感染叠加围产期抗生素治疗如何影响新生儿早期肠道菌群的研究尚不充分。本研究采用高通量测序技术,旨在深入

了解宫内感染及围产期抗生素使用对新生儿早期肠道菌群的联合影响,以期为未来的干预措施提供科学依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 1–6 月在重庆医科大学附属妇女儿童医院出生并入住儿科治疗的 46 例足月新生儿为研究对象。纳入标准:(1)胎龄 37~<42 周,出生体重 2 500~<4 000 g;(2)剖宫产分娩;(3)生后母乳喂养。排除标准:(1)先天性消化道或其他重大畸形;(2)危重新生儿;(3)母婴已使用益生菌或益生元;(4)母亲有素食、偏食、挑食及营养不良史,有急慢性腹泻、痢疾等胃肠道疾病史,有慢性感染及消耗性疾病史。根据母亲是否合并绒毛膜羊膜炎分为观察组(合并,  $n=22$ )和对照组(未合并,  $n=24$ )。与对照组比较,观察组产前及新生儿期抗生素使用率更高,新生儿期抗生素使用时间更长,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组其余一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。本研究征得研究对象父母或监护人知情同意。

表 1 两组一般资料比较

项目	观察组( $n=22$ )	对照组( $n=24$ )	$\chi^2/Z/t$	$P$
男/女( $n/n$ )	12/10	11/13	0.348	0.555
胎龄 $[M(Q_1, Q_3), \text{周}]$	38.0(37.0, 39.0)	38.0(37.2, 39.0)	-1.027	0.304
出生体重( $\bar{x} \pm s, \text{g}$ )	3 207 $\pm$ 353	3 258 $\pm$ 314	-0.516	0.608
产前抗生素使用 $[n(\%)]$	22(100.0)	5(20.8)	29.673	<0.001
新生儿期抗生素使用 $[n(\%)]$	22(100.0)	5(20.8)	29.673	<0.001
新生儿期抗生素使用时间 $[M(Q_1, Q_3), \text{d}]$	4.0(3.0, 7.8)	0(0, 0)	4.903	<0.001
第 1 次粪便标本采集日龄 $[M(Q_1, Q_3), \text{d}]$	1(1, 2)	1(1, 2)	-0.141	0.888
第 2 次粪便标本采集日龄 $[M(Q_1, Q_3), \text{d}]$	5(5, 6)	5(5, 6)	-0.210	0.834
EOS $[n(\%)]$	5(22.7)	1(4.2)	3.486	0.062
NEC $[n(\%)]$	1(4.5)	0	1.115	0.291

EOS:早发性败血症;NEC:新生儿坏死性小肠结肠炎。

## 1.2 方法

### 1.2.1 粪便标本采集和保存

采集新生儿出生 0~2 d 和 5~7 d 新鲜粪便标本两次,每次至少 0.25 g,保存于粪便核酸收集与保存系统,并立即置-80 °C 冰箱保存备用,用于后续肠道菌群 16S rRNA 测序。

### 1.2.2 肠道菌群 16S rRNA 测序

提取粪便标本的 DNA 并进行检测,扩增 16S rDNA 的 V3~V4 可变区,进行扩增产物的纯化,完成文库制备及库检,使用高通量测序仪 Illumina MiSeq 平台对测序标本进行双端测序,全部原始序列进行质量控制、去噪、拼接,并且去除嵌合体,形成可操作单元(operational taxonomic unit, OTU)。选取 OTU 的代表性序列,与核糖体 RNA 数据库(Greengenes Database13.8 版本)按 99% 序列相似性聚类进行比对获得物种注释信息,同时去除注释为叶绿体、线粒体及不能注释到界级别的 OTU 及其包含的序列。基于 OTU 的绝对丰度及注释信息,对每个样品的序列数目占总序列数的比例进行统计,获取物种信息,并进行生物信息学分析。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS29.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用

$\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组肠道菌群多样性比较

本研究采用 Shannon 指数作为肠道菌群 Alpha 多样性的评估指标,结果显示,5~7 d 两组 Shannon 指数较 0~2 d 升高,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组肠道菌群多样性 Shannon 指数比较

日龄	观察组( $n=22$ )	对照组( $n=24$ )	$t$	$P$
0~2 d	1.28±0.23	1.30±0.18	-0.330	0.743
5~7 d	1.53±0.22 <sup>a</sup>	1.69±0.20 <sup>a</sup>	-2.429	0.019

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 0~2 d 比较。

### 2.2 两组肠道菌群门比较

两组肠道菌群以变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门为主。与对照组比较,5~7 d 观察组变形菌门相对丰度更高,放线菌门相对丰度更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.3 两组肠道菌群属比较

两组肠道菌群以双歧杆菌属、肠球菌属、链球菌属、克雷伯菌属、拟杆菌属和埃希杆菌属/志贺杆菌属为主。与对照组比较,5~7 d 观察组双歧杆菌属、链球菌属、拟杆菌属相对丰度更低,克雷伯菌属、埃希杆菌属/志贺杆菌属相对丰度更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 3 两组肠道菌群主要细菌门相对丰度比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

细菌门	观察组( $n=22$ )				对照组( $n=24$ )			
	0~2 d	5~7 d	$Z$	$P$	0~2 d	5~7 d	$Z$	$P$
变形菌门	0.496(0.475,0.532)	0.547(0.522,0.578) <sup>a</sup>	-3.475	<0.001	0.484(0.465,0.499)	0.524(0.465,0.541)	-1.836	0.066
厚壁菌门	0.401(0.374,0.436)	0.370(0.350,0.388)	2.805	0.005	0.405(0.390,0.421)	0.379(0.362,0.395)	3.187	0.001
拟杆菌门	0.032(0.025,0.035)	0.030(0.028,0.032)	0.577	0.564	0.029(0.026,0.031)	0.029(0.026,0.036)	-1.025	0.306
放线菌门	0.006(0.005,0.008) <sup>a</sup>	0.005(0.003,0.006) <sup>a</sup>	3.385	<0.001	0.008(0.007,0.009)	0.010(0.009,0.011)	-3.606	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组同时间比较。

表 4 两组肠道菌群主要细菌属相对丰度比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

细菌属	观察组( $n=22$ )				对照组( $n=24$ )			
	0~2 d	5~7 d	$Z$	$P$	0~2 d	5~7 d	$Z$	$P$
双歧杆菌属	0.003(0.002,0.004) <sup>a</sup>	0.004(0.003,0.005) <sup>a</sup>	-1.979	0.048	0.004(0.003,0.005)	0.005(0.004,0.006)	-2.307	0.021
肠球菌属	0.313(0.289,0.332)	0.314(0.296,0.347)	-0.775	0.438	0.328(0.303,0.342)	0.302(0.284,0.320)	2.537	0.011
链球菌属	0.090(0.071,0.102) <sup>a</sup>	0.072(0.063,0.101) <sup>a</sup>	1.092	0.275	0.104(0.091,0.119)	0.112(0.100,0.133)	-1.547	0.122
克雷伯菌属	0.516(0.491,0.532)	0.538(0.516,0.550) <sup>a</sup>	-2.489	0.013	0.499(0.477,0.532)	0.498(0.444,0.525)	0.639	0.523
拟杆菌属	0.035(0.029,0.039)	0.029(0.025,0.031) <sup>a</sup>	2.953	0.003	0.038(0.033,0.042)	0.040(0.035,0.043)	-0.579	0.563
埃希杆菌属/ 志贺杆菌属	0.019(0.016,0.022)	0.020(0.015,0.022) <sup>a</sup>	-0.247	0.805	0.017(0.014,0.020)	0.015(0.013,0.017)	1.897	0.058

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组同时间比较。

### 3 讨 论

分娩是胎儿与母体的分离并从母体继承微生物从而建立自身肠道菌群的过程<sup>[10-11]</sup>。因此,母体健康状况和围产期因素对新生儿肠道菌群形成和演化具有重要影响。目前已知的影响因素包括母亲饮食、孕期健康、分娩方式、胎龄、新生儿喂养方式、生长环境及围产期抗生素使用等<sup>[5]</sup>。分娩方式被认为在新生儿早期肠道菌群的建立和发展中起到至关重要的作用,自然分娩的新生儿肠道菌群表现出更好的多样性和菌群结构<sup>[7]</sup>。而剖宫产分娩会在新生儿免疫系统初步激活的关键时期,干扰从母亲到新生儿的特定微生物群、微生物代谢模式及免疫活性物质的传递<sup>[12]</sup>。胎龄不同也导致新生儿肠道菌群的差异,研究表明,早产儿早期肠道菌群稳定性更差、多样性普遍落后<sup>[13-14]</sup>,直至 4 月龄其 Alpha 多样性指数才达到足月儿水平<sup>[15]</sup>。此外,不同喂养方式对肠道菌群的影响也受到极大关注。母乳喂养能促进像双歧杆菌等有益菌的增长,有利于新生儿免疫系统发育和整体健康,而配方奶虽然可以增加菌群多样性,但不提供与母乳相同的保护效果<sup>[16]</sup>。母乳中的独特生物活性成分,如人乳寡糖和乳铁蛋白,在塑造健康的肠道菌群和增强新生儿免疫能力中发挥了重要作用<sup>[17-18]</sup>。基于这些背景,本研究聚焦于剖宫产分娩且出生后进行母乳喂养的足月新生儿,以减少围产期因素对研究的影响。

既往研究发现,宫内感染/炎症状态对胎儿及新生儿期的发育具有明显负面影响,不仅增加了早产风险,还可能通过改变新生儿的基因表达和表观遗传,引发炎症及免疫系统损伤,导致一系列病理变化。此外,宫内炎症反应还可能通过 Toll 样受体的表观遗传调控,改变新生儿早期的微生物定植模式,并影响后续的健康发育<sup>[8]</sup>。因此,对宫内感染临床上需要积极干预,适时终止妊娠,并对新生儿进行经验性或治疗性抗生素治疗。另一方面,围产期的抗生素使用也会干扰新生儿早期肠道菌群的正常建立。母亲产前使用抗生素会导致母体菌群失调,这种失调状态可通过垂直传播传递给新生儿,给新生儿带来短期和长期的不良结局<sup>[19]</sup>。新生儿的抗生素使用,可直接改变其肠道微生物群的分类、基因组和功能特征,包括主要分类群的丧失、分类多样性的减少、菌群代谢变化、病原微生物的生长,以及细菌抗生素抗性基因的表达增强等<sup>[20-21]</sup>。但宫内感染叠加围产期(包括产前和新生儿期)抗生素使用对新生儿早期肠道菌群的影响知之甚少,故本研究从肠道菌群多样性和特定菌群变化两个角度,探讨宫内感染联合围产期抗生素治疗对新生儿早期肠道菌群形成和发展的具体影响。

Shannon 指数是反映微生物群落多样性和均匀

性的有效工具<sup>[22]</sup>。本研究发现,观察组与对照组新生儿肠道菌群 Shannon 指数随时间明显增加,这是出生后初期时间窗口内肠道菌群的自然演变<sup>[23]</sup>。但对照组的增加更为明显,日龄 5~7 d 时对照组 Shannon 指数明显高于观察组( $P < 0.05$ )。分析原因,对照组未经历宫内感染/炎症,因此其肠道菌群的初始定植可能更为理想。相比之下,宫内感染可能会干扰微生物群的正常传递和定植,导致新生儿早期肠道菌群多样性降低<sup>[8]</sup>。此外,宫内感染还可能影响新生儿免疫系统的成熟,未成熟的免疫系统可能不利于肠道菌群的稳定和发展<sup>[24]</sup>。除了感染,抗生素还可直接抑制或杀灭某些有益菌群<sup>[9,25]</sup>。产前的抗生素暴露,对新生儿肠道微生态的影响甚至不亚于新生儿直接使用抗生素<sup>[26]</sup>。本研究观察组新生儿均暴露于产前抗生素和新生儿期抗生素治疗,推测抗生素的影响作用将进一步放大。

对肠道菌群特定组分的研究有助于深入理解菌群结构特征。本研究显示,在细菌门水平,观察组变形菌门明显增加,而放线菌门明显减少。变形菌门的增加可能与宫内感染引起的炎症反应相关,变形菌门中的某些菌种在炎症环境中能够更好地生存和增殖<sup>[27]</sup>。变形菌门还是肠道菌群变异基因的主要来源,炎症状态下诱发的变异基因可能导致变形菌门数量增加<sup>[28]</sup>。观察组围产期普遍使用抗生素可能是放线菌门减少的主要原因,因为即使是产前预防性的抗生素使用就可能对新生儿早期肠道菌群放线菌门水平下降<sup>[25]</sup>,而生后的抗生素治疗同样可明显降低放线菌门丰度<sup>[29]</sup>。本研究显示拟杆菌门丰度相对稳定,无论是随时间变化还是两组间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),厚壁菌门在两组均呈现随时间下降的趋势,但组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这与 KUMARI 等<sup>[30]</sup>研究结果不同,考虑与研究对象的选择及抗生素使用的差异有关。在细菌属水平,有益菌双歧杆菌是研究的重点。本研究发现,即使早在出生后 2 d 内,宫内感染和抗生素使用就已经明显抑制双歧杆菌的定植和增殖,这种影响可以一直持续到出生后 5~7 d。有报道了相似的结果,但不同抗生素类型及治疗时间可能对双歧杆菌数量和亚类的影响存在差异<sup>[29]</sup>。其他研究发现,在产前预防性使用抗生素的新生儿中肠球菌属和拟杆菌属均减少<sup>[31]</sup>。本研究观察组新生儿在观察期内拟杆菌属出现下降,而肠球菌属未观测到类似改变。值得注意的是,在本研究观察组克雷伯菌属相对丰度较高,且在观察期内呈上升趋势,类似的研究结果也出现在其他研究报告中,特别是具有抗生素耐药性的克雷伯菌属出现增加<sup>[32]</sup>,这是临床需要重点关注的问题。

本研究观察组有 5 例新生儿发生早发性败血症

(early-onset sepsis, EOS), 其中 1 例并发新生儿坏死性小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis, NEC), 与对照组比较, EOS 和 NEC 发生率未明显增加, 表明产前抗生素治疗是及时、有效的。观察组新生儿期抗生素使用时间为 4.0 d, 而对照组仅为 1.0 d。这一差异提示在治疗母体宫腔感染但未发生 EOS 的新生儿时, 经验性抗生素治疗还有改进的空间。因为不合理的抗生素使用会增加新生儿早期肠道菌群失衡的风险, 而这种失衡也是 EOS 和 NEC 发生的重要危险因素<sup>[33]</sup>。

综上所述, 宫内感染及围产期抗生素治疗对新生儿早期肠道菌群平衡的影响是明显的。在未来的临床实践中, 产科和新生儿科医生应充分认识到抗生素使用可能对新生儿早期肠道菌群的潜在不利影响。在积极治疗宫内感染和新生儿感染的同时, 应优化抗生素治疗策略, 包括选择适宜的抗生素类型、避免不必要的广谱抗生素使用和抗生素联合使用、严格控制抗生素的使用时间等。此外, 还可以探索补充有益菌等预防措施来改善宫内感染并接受抗生素治疗新生儿的肠道菌群平衡, 促进新生儿的全面健康发育。本研究仍存在一些局限性: (1) 由于研究对象仅包括住院新生儿, 其肠道菌群的早期建立在某种程度上受到了医院环境的影响, 这可能限制了研究结果的普遍适用性。(2) 本研究只包括经剖宫产分娩的足月新生儿, 未涵盖自然分娩的新生儿和早产儿, 所以将研究结果推广到其他分娩方式或早产儿需要谨慎。(3) 本研究的观察时间较短, 主要关注新生儿出生后 7 d 内的肠道菌群变化, 未能发现更长远的菌群演变规律, 且菌群恢复到正常模式的过程也未得到充分探讨, 未来研究可延长观察期, 以全面评估肠道菌群的长期变化和对远期健康的影响。

## 参考文献

- [1] MOUSA W K, CHEHADEH F, HUSBAND S. Recent advances in understanding the structure and function of the human microbiome [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 825338.
- [2] LAUE H E, COKER M O, MADAN J C. The developing microbiome from birth to 3 years: the gut-brain axis and neurodevelopmental outcomes [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 815885.
- [3] MERCER E M, RAMAY H R, MOOSSAVI S, et al. Divergent maturational patterns of the infant bacterial and fungal gut microbiome in the first year of life are associated with inter-kingdom community dynamics and infant nutrition [J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 22.
- [4] ENAV H, BÄCKHED F, LEY R E. The developing infant gut microbiome: a strain-level view [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(5): 627-638.
- [5] MA G, SHI Y, MENG L, et al. Factors affecting the early establishment of neonatal intestinal flora and its intervention measures [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1295111.
- [6] PANTAZI A C, BALASA A L, MIHAI C M, et al. Development of gut microbiota in the first 1 000 days after birth and potential interventions [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3647.
- [7] XIAO L, ZHAO F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy [J]. *Gut*, 2023, 72(4): 772-786.
- [8] LU L, CLAUD E C. Intrauterine inflammation, epigenetics, and microbiome influences on pre-term infant health [J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2018, 6: 15-21.
- [9] MORREALE C, GIARONI C, BAJ A, et al. Effects of perinatal antibiotic exposure and neonatal gut microbiota [J]. *Antibiotics*, 2023, 12(2): 258.
- [10] BOGAERT D, VAN BEVEREN G J, DE KOFF E M, et al. Mother-to-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(3): 447-460.
- [11] TIAN M, LI Q, ZHENG T, et al. Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2206505.
- [12] WAMPACH L, HEINTZ-BUSCHART A, FRITZ J V, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5091.
- [13] YANG S, HE J, SHI J, et al. Characteristics of intestinal microbiota in preterm infants and the effects of probiotic supplementation on the microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1339422.
- [14] HSU Y C, LIN M C, ARDANARESWARI K, et al. The association between delayed gut microbiota maturity in pre-term infants and the feeding intolerance: a pilot study [J]. *Biomed-*

- cines, 2024, 12(3):539.
- [15] JIA Q, YU X, CHANG Y, et al. Dynamic changes of the gut microbiota in preterm infants with different gestational age[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:923273.
- [16] CHONG H Y, TAN L T H, LAW J W F, et al. Exploring the potential of human milk and formula milk on infants' gut and health[J]. *Nutrients*, 2022, 14(17):3554.
- [17] CATASSI G, ALOI M, GIORGIO V, et al. The Role of diet and nutritional interventions for the infant gut microbiome[J]. *Nutrients*, 2024, 16(3):400.
- [18] MASI A C, STEWART C J. Untangling human milk oligosaccharides and infant gut microbiome[J]. *IScience*, 2022, 25(1):103542.
- [19] MIYOSHI J, HISAMATSU T. The impact of maternal exposure to antibiotics on the development of child gut microbiome[J]. *Immunol Med*, 2022, 45(2):63-68.
- [20] 陈立佳, 陈焕, 王莹, 等. FGF19 在新生儿高胆红素血症的表达及其与肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性的相关性[J]. *重庆医学*, 2024, 53(11):1666-1669.
- [21] CHANG H Y, CHIANG CHIAU J S, HO Y H, et al. Impact of early empiric antibiotic regimens on the gut microbiota in very low birth weight preterm infants: an observational study [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:651713.
- [22] ÉLIÁS A J, BARNA V, PATONI C, et al. Probiotic supplementation during antibiotic treatment is unjustified in maintaining the gut microbiome diversity: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):262.
- [23] GRECH A, COLLINS C E, HOLMES A, et al. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1897210.
- [24] PRONOVOST G N, HSIAO E Y. Perinatal interactions between the microbiome, immunity, and neurodevelopment[J]. *Immunity*, 2019, 50(1):18-36.
- [25] 欧阳辉, 陈桂秀, 熊什锐, 等. 硫酸庆大霉素调节大鼠肠道菌群影响糖脂代谢和炎症改善高血压的研究[J]. *重庆医学*, 2024, 53(8):1126-1131.
- [26] GOUGH E K. The impact of mass drug administration of antibiotics on the gut microbiota of target populations[J]. *Infect Dis Poverty*, 2022, 11(1):76.
- [27] SUGIHARA K, KAMADA N. Metabolic network of the gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Inflammation and Regeneration*, 2024, 44(1):11.
- [28] BRADLEY P H, POLLARD K S. Proteobacteria explain significant functional variability in the human gut microbiome [J]. *Microbiome*, 2017, 5:1-23.
- [29] MCDONNELL L, GILKES A, ASHWORTH M, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1870402.
- [30] KUMARI R, YADAV Y, MISRA R, et al. Emerging frontiers of antibiotics use and their impacts on the human gut microbiome[J]. *Microbiol Res*, 2022, 263:127127.
- [31] AINONEN S, TEJESVI M V, MAHMUD M R, et al. Antibiotics at birth and later antibiotic courses; effects on gut microbiota [J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(1):154-162.
- [32] FJALSTAD J W, ESAIASSEN E, JUVET L K, et al. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development; a systematic review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(3):569-580.
- [33] ZHOU P, ZHOU Y, LIU B, et al. Perinatal antibiotic exposure affects the transmission between maternal and neonatal microbiota and is associated with early-onset sepsis [J]. *Mosphere*, 2020, 5(1):1-6.

(收稿日期:2024-02-10 修回日期:2024-05-29)

(编辑:袁皓伟)