

·专题·新生儿坏死性小肠结肠炎

新生儿肠道菌群与坏死性小肠结肠炎发病关系的研究进展

安宗剑 综述 孙勇 审校

【摘要】 新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotising enterocolitis, NEC)是常见的新生儿肠道炎症性疾病之一,病死率较高。近年来其发病率有逐渐上升的趋势,然而其致病机制并未完全阐明。随着对 NEC 研究的不断深入以及高通量测序技术的迅猛发展,越来越多的研究表明 NEC 的发生与肠道菌群的紊乱有密切关系。本文对近年来研究新生儿肠道菌群与坏死性小肠结肠炎发病关系的相关文献进行综述,为 NEC 的预防及治疗提供参考依据。

【关键词】 小肠结肠炎,坏死性/病因学;细菌/致病力;婴儿,新生

【中图分类号】 R722.1 R378.2 R574.62

Research advances of neonatal intestinal microbiome and necrotising enterocolitis. An Zongjian, Sun Yong. Department of Surgical Center, Qingdao Women & Children's Hospital, Qingdao 266034, China. Corresponding author; Sun Yong, Email: shsunyong@163.com

【Abstract】 Necrotising enterocolitis (NEC) is a common and yet lethal intestinal inflammatory disease of neonates. In recent years, the incidence rate of NEC is rising. However, its underlying mechanism has remained elusive. Intensive researches have been conducted with emerging high-throughput sequencing technology. More and more studies have implicated a strong correlation between abnormal development of gut microbiota and its onset. This article reviewed recent researches of infantile gut microbiota and NEC to provide new perspectives for its prevention and treatment.

【Key words】 Enterocolitis, Necrotizing/SU; Infant, Newborn; Retrospective Studies

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotising enterocolitis, NEC)是新生儿常见的肠道炎症性疾病之一,病死率为15%~30%,超过90%的病例发生于早产儿群体中^[1]。近年来,随着新生儿医学学科的不断发展和极低出生体重儿存活率呈上升趋势,但与此同时 NEC 的发病率也随之不断上升,其中极低出生体重儿的 NEC 发病率达15%,病死率达35%~50%^[2,3]。20%~40%的 NEC 患儿以及约50%的极低出生体重儿需要接受手术干预,手术治疗成功率为50%左右^[2,4]。即使手术治疗后存活的患儿,也经常合并一系列并发症(包括肠狭窄、短肠综合征和神经发育障碍等),严重影响了患儿的生活质量^[5]。虽然近年来 NEC 受到了广泛的关注,但其具

体发病机制仍未完全明确。目前,早产、人工喂养和肠道菌群的异常定植被认为是引起 NEC 的3个主要因素。由于 NEC 的发病部位直接暴露于肠道菌群这一生物学环境中,且不同的分娩方式、抗生素的应用以及生活环境变化均可能引起肠道菌群发生变化,因此有理由认为婴儿肠道菌群的动态变化可能是 NEC 病理生理学过程中最直接、最重要的环节^[6]。以往的研究受限于依赖细菌培养的检测手段,但随着分子生物技术的迅猛发展,各种基于微生物组学的检测手段陆续涌现,使人们对微生物群落结构和功能的认识达到了新的高度,越来越多的研究证实了肠道菌群紊乱在 NEC 发病过程中发挥了重要作用。本文对近年来研究新生儿肠道菌群与坏死性小肠结肠炎发病关系的相关文献进行综述,为 NEC 的预防及治疗提供参考依据。

一、肠道菌群与人体免疫应答

免疫应答是指当细菌等病原体入侵时,免疫系统通过一系列生理反应将其清除或破坏的过程。据不完全统计人体肠道内存在至少1 000个菌种,

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.004

基金项目:青岛市医药科研指导计划项目(编号:2017-WJZD1

11)

作者单位:青岛市妇女儿童医院外科中心(山东省青岛市,2660

34)

通信作者:孙勇,Email: shsunyong@163.com

携带的基因总数不少于 330 万个,是人类总基因数的 150 倍左右^[7]。而肠道的健康依赖于宿主细胞、免疫细胞和肠道菌群之间的良好平衡,肠道菌群不仅参与了机体的能量储存和代谢功能,并在免疫系统建立、抵抗病原菌的过程中发挥重要作用,健康的机体中肠道菌群与机体通过相互依存和制约来维持动态平衡。

各种细菌等病原微生物对机体产生影响的前提是它们必须进入人体并在某些特定部位长久存在并不断繁殖,这一过程即为细菌的定植。首先,种类繁多的肠道菌群组成了机体的肠黏膜屏障,能够阻止致病菌对上皮细胞的粘附和定植,有助于预防肠道感染。其次,已定植的菌群通过竞争作用,并分泌抗菌肽和细菌素等多种产物抑制潜在致病菌的入侵^[8]。从人体与菌群相互作用的角度来看,肠上皮细胞及树突状细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)以及短链脂肪酸受体(G protein-coupled receptor, GPR)等模式识别受体可直接或通过代谢产物识别病原微生物。这些模式识别受体经病原微生物活化后可以开启特异性免疫反应,通过激活转录因子 NF- κ B 启动炎症级联反应,引起肠上皮细胞凋亡和炎症因子的释放^[9];而过量上皮细胞的凋亡和炎症因子的释放可能造成肠道局部缺血坏死,进而导致 NEC 等消化道炎症的发生。与病原菌通过 TLR 途径产生大量炎症因子不同,肠道益生菌群的配体与 TLR 结合后会激活下游基础状态的信号传导通路,诱导抗菌肽分泌,限制炎症反应,促进肠黏膜修复,而肠炎性疾病患者肠道中益生菌群数量明显下降^[10]。

除此之外,肠道内细菌可以通过其代谢产物来调整宿主的免疫功能。乙酸、丁酸等细菌代谢产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)除了为肠细胞提供能量外,还能够促进肠上皮细胞及造血细胞 G-蛋白耦联受体(G-protein-coupled receptors, GPCRs)表达,引起中性粒细胞向炎症部位趋化,诱导调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的分化并分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),从而抑制肠道炎症的发生;SCFA 还可以通过 GPCRs 抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)抑制中性粒细胞的激活,减少肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)的释放,起到抗炎作用^[11]。肠道共生菌将含有组氨酸的食物代谢后形成吲哚衍生物,后者在各种屏障表面通过结合芳香烃受体

发挥代谢清除作用来维持黏膜表面的稳态。吲哚衍生物还能够促进 3 型固有淋巴细胞(Group 3 innate lymphoid cells, ILC3s)及辅助性 T 细胞 17 分泌 IL-22,促进抗菌肽产生,加强上皮细胞再生,增加黏液分泌,促进损伤的修复,在维持组织免疫和正常的生理功能发挥重要作用^[12]。另外,肠道菌群可以调节肠黏膜相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)并诱导其产生转录因子 Foxp3 + 调节性 T 细胞,在维持免疫耐受中起到至关重要的作用,同时还可调节派氏结生发中心的 IgA 分泌^[8]。

二、肠道菌群变化与 NEC

随着人类微生物计划(human microbiome project, HMP)的建立和实施,研究者们从基因水平上发现了之前难以培养的肠道微生物种,为 NEC 提供了可靠的研究手段。越来越多的研究显示,NEC 患儿出生后早期即存在异常的菌群定植模式,即认为 NEC 发生前患儿肠道菌群已经发生了量和质的变化,这些异常的定植细菌被认为是引起 NEC 的关键因素。研究表明,早产双胞胎在同样的喂养方式下其肠道菌群具有高度的相似性;但 NEC 患儿相比于正常的双胞胎患儿,其肠道菌群在确诊前 2 周就已经发生了改变,主要表现为种群多样性的降低及大肠埃希菌丰度的增加^[13]。Stewart 等^[14]描述了 32 周龄内 NEC 早产儿肠道菌群的变化情况,并指出早产儿肠道菌群多样性高,且双歧杆菌占相对优势的情况下不易患 NEC。Pammi 等^[15]通过回顾相关文献发现 NEC 患儿肠道菌群多样性显著下降,并且在 NEC 患儿的肠道菌群中发现变形菌属的相对含量持续增加,而厚壁菌属及拟杆菌属的相对含量减少。Warner 等^[16]研究发现 NEC 患儿相比于对照组其 γ -变形菌纲的比例增加, Negativicutes 纲和梭状芽胞杆菌的比例较低,并且这些变化在 NEC 发生之前就已出现。Mai 等^[17]也发现 NEC 患儿种群多样性降低,且变形菌种属增多。

除此之外,不同时期 NEC 患儿其肠道菌群也存在差异。李阳等利用双向凝胶电泳等方法分析 NEC 患儿肠道菌群的种类变化,发现 NEC 各亚组的 Shannon 指数(Shannon 指数即种群之间物种多样性,其值越大表明菌群多样性越高)均显著低于相应的对照组,且 NEC III 期的 Shannon 指数显著低于 I 期和 II 期;NEC 组与对照组所包含的细菌类别总体差别不大,但 NEC 组双歧杆菌属、乳酸杆菌属和大肠杆菌属的比例略低于对照组,而克雷伯菌属和拟杆菌属所占比例则略高于对照组^[18]。

NEC 患儿肠道菌群不仅发生了种类及数量的变化,相同菌属的功能也发生了改变:相关临床流行病学及动物模型研究已经证实梭状芽孢杆菌参与了 NEC 的发病过程,但 NEC 患儿相比于正常儿童,其肠道内梭菌属对环境变化的适应度更高,因此竞争力或生存优势更强,经热处理后可以诱导更多的 IL-8 产生^[19]。同种细菌菌株在不同菌群环境下,其基因表达产物也存在差异, Morowitz 等^[20]从同一早产儿粪便中提取出 2 株不同的柠檬酸杆菌,经深度测序发现两株细菌在鞭毛合成、能量代谢以及定植能力方面均有所不同。

菌群多样性的下降、共生菌的减少使得 NEC 患儿肠道上皮细胞对潜在致病菌的防御能力下降^[21],大肠杆菌等变形菌的脂多糖成分诱导 TLR4 过表达,可引起肠上皮细胞凋亡和炎症因子的大量释放,介导肠系膜血管炎症,造成局部组织缺血坏死^[9]。变形菌与绝对厌氧菌不同,其无氧酵解过程可产生超氧自由基,加重炎症反应^[22]。但菌群变化引起 NEC 具体机制仍未完全明确,不同时期不同细菌组成及其代谢途径、代谢产物的不平衡均会对免疫系统产生影响。此外,并非所有 NEC 患儿都具有相似的肠道菌群改变模式,这可能与其患病时间有关^[22]。由于个体水平之间的菌群多样性差异较大,新生儿时期菌群的变化波动明显,某些关键种属出现轻微的变化都有可能引起菌群功能的重大改变,所以学者们更倾向于认为,NEC 的发生是由于某种定植模式被破坏,继而出现菌群环境失调引起的。

三、新生儿肠道菌群的定植与 NEC

由于新生儿免疫功能不完善,肠道等屏障发育不成熟,因此对各种入侵的微生物抵抗力弱。同时,新生儿只能通过胎盘从母体获取少量 IgG 对外部抗原产生免疫应答。而肠道菌群在人体免疫细胞的发生、分化、成熟以及免疫应答、免疫调节等方面发挥了重要作用。但新生儿时期定植的微生物种类较少,多样性低,且个体之间的差异大,所以早期存在一个重要的窗口期,这时期内机体与微生物的接触会对免疫系统产生长远影响。Heida^[23]指出胎粪中即存在与 NEC 发病有关的细菌,NEC 患儿产气荚膜梭菌的丰度在胎粪及后续的粪便样本中持续偏高;在生后粪便样本中,葡萄球菌的丰度与 NEC 的发生概率呈负相关。荚膜梭菌、厚壁菌、变形菌的变化先于 NEC 的发生,有研究表明在 NEC 发生 3 周之前就已经出现肠道菌群的变化^[24]。

既往认为宫内的无菌环境使胎儿肠道也可维

持在无菌的状态下,只有在出生以后才会出现肠道细菌的定植,但有研究报道在胎盘、脐血管以及羊膜腔中也可分离出厚壁菌、变形菌及拟杆菌等基因,表明胎儿在宫腔内已经接触微生物群落,其细菌的定植在产前已经发生^[25],母亲的孕期状态可影响婴儿出生时的菌群定植^[26]。已有研究指出母孕期母亲的饮食对新生儿的肠道菌群可产生巨大影响,肠道菌群代谢物和部分炎性介质会通过血运转移给胎儿,影响 NEC 的发生^[27]。

新生儿出生后,定植微生物的种类和数量主要与早期环境接触有关。胎儿出生与环境接触后,不同种类的细菌在肠道内定植,可促进免疫系统发育和成熟^[28]。新生儿在出生时肠道内为有氧环境,只有少数兼性厌氧菌(如肠杆菌)消耗大量氧气;出生数日后肠道内变成厌氧环境,主要菌群逐渐变为双歧杆菌、梭菌等专性厌氧菌^[22]。出生后新生儿肠道细菌的定植有两个高峰,第一个高峰早产儿与足月儿类似,主要由生产方式决定,顺产儿出生时因接触母亲羊水、阴道及母亲粪便中的微生物群落,其菌群主要为乳酸杆菌、普氏菌和双歧杆菌;而剖宫产儿出生时主要接触手术室周围相对无菌环境以及母亲的皮肤,其菌群主要为葡萄球菌,而乳酸杆菌、双歧杆菌和拟杆菌的定植过程有所延迟。第二个高峰主要由喂养方式所决定,母乳喂养富含双歧杆菌和拟杆菌属,而人工喂养则主要为链球菌、葡萄球菌以及乳酸杆菌。早产儿在第二个定植高峰受喂养方式的影响较少,主要表现为梭菌属和肠杆菌属的增多,而双歧杆菌及拟杆菌相对较低^[29]。关于分娩方式与 NEC 的发生关系尚存在争议,有文献指出剖宫产儿 NEC 发生的风险较小^[30];但另有文献表明剖宫产与 NEC 的发生无明显关系,甚至在一定程度上增加了 NEC 发生的风险^[31]。另外,与配方奶喂养的早产儿相比,母乳喂养可降低 NEC 发生率^[32];有研究认为益生菌或可通过抑制致病菌定植、增强肠道黏膜屏障功能来降低 NEC 的发生率与病死率,从侧面反映了肠道菌群对 NEC 发生的重要作用^[33]。

除分娩及喂养方式之外,环境也是影响新生儿肠道菌群定植的重要因素。Shin 等^[34]证明,虽然剖宫产儿在分娩时缺少与母体阴道细菌的自然接触,但是手术室相对清洁的环境中其实包含了大量新生儿定植的皮肤菌群。Brooks 等^[35]指出医院环境直接决定了婴儿肠道菌群的主要来源,早产儿与足月儿有不同的菌群定植模式,但几乎所有与婴儿肠

道定植相关的细菌都同时存在于婴儿肠道及医院病房之中。另外,长期应用抗生素可明显改变肠道菌群的组成,降低共生菌比例,促进院内耐药菌定植,增加了 NEC 发生的风险^[36]。菌群在演替发展阶段和疾病早期,其多样性和恢复能力相对较低,加上新生儿免疫功能不成熟,容易造成致病菌的侵袭,导致疾病发生,所以新生儿出生后肠道正常菌群的建立对预防 NEC 的发生至关重要。

四、小结与展望

综上所述,变形菌、肺炎克雷伯菌数量的相对增多、丙酸菌及双歧杆菌数量的相对减少与 NEC 的发生密切相关,但并非所有的 NEC 患儿都具有相似的菌群变化特征。目前 NEC 与肠道菌群的研究仍处于起步阶段,虽然已有诸多的研究证明 NEC 患儿与正常新生儿的肠道菌群在结构上有所不同,却仍缺少菌群功能和致病机制层面的深入研究。从肠道菌群的角度解释 NEC 发病机理或将为早期诊断 NEC 提供新的思路,并为日后的预防及治疗提供有效的参考依据。

参考文献

- Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis [J]. *The Lancet*, 2006, 368(9543): 1271-1283. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69525-1.
- Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): 298-304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022.
- Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study [J]. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2005, 41(4): 174-179. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00583.x.
- Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(2): 137-142. DOI: 10.1055/s-0033-1333671.
- Kastenber Z, Sylvester K. The surgical management of necrotizing enterocolitis [J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(1): 135-148. DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.011.
- Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms [J]. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 13(10): 590-600. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.119.
- 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. DOI: 10.1038/nature08821.
- Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota [J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 562-576. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
- Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *Pathophysiology*, 2014, 21(1): 81-93. DOI: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
- Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015(76): 1-12. DOI: 10.1155/2015/489821.
- 王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 等. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(13): 1179-1186. DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1179.
- Wang LX, Liu YH, Zhu JK, et al. Research advances of short-chain fatty acids in disease treatment [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2017, 25(13): 1179-1186. DOI: 10.11569/wcjd.v25.i13.1179.
- Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 [J]. *Immunity*, 2013, 39(2): 372-385. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
- Stewart CJ, Marrs ECL, Nelson A, et al. Development of the preterm gut microbiome in twins at risk of necrotizing enterocolitis and sepsis [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(8): e73465. DOI: 10.1371/journal.pone.0073465.
- Stewart CJ, Embleton ND, Marrs EC, et al. Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease [J]. *Microbiome*, 2016, 4(1): 67. DOI: 10.1186/s40168-016-0216-8.
- Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 31. DOI: 10.1186/s40168-017-0248-8.
- Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a prospective case-control study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1928-1936. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00081-7.
- Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20647. DOI: 10.1371/journal.pone.0020647.
- 李阳, 余加林, 艾青, 等. 早产儿坏死性小肠结肠炎肠道

- 菌群多样性及其动态研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(2): 117-121. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.02.006.
- Li Y, Yu JL, Ai Q, et al. Researches of intestinal microbial community diversity and dynamic change in preterm infants with necrotizing enterocolitis[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2014, 9(2): 117-121. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.02.006.
- 19 Schönherr-Hellec S, Klein GL, Delannoy J, et al. Clostridial strain-specific characteristics associated with necrotizing enterocolitis[J]. Appl Environ Microbiol, 2018; AEM. 02428-17. DOI: 10.1128/AEM.02428-17.
- 20 Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis[J]. Current Opinion in Pediatrics, 2013, 25(3): 382-387. DOI: 10.1097/mop.0b013e3283600e91.
- 21 Karkman A, Lehtimäki J, Ruokolainen L. The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2017, 1399(1): 78-92. DOI: 10.1111/nyas.13326.
- 22 Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association With Necrotizing Enterocolitis[J]. Clin Ther, 2016, 38(4): 706-715. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.01.005.
- 23 Heida FH, van Zoonen AGJF, Hulscher JBF, et al. A necrotizing enterocolitis-associated gut microbiota is present in the meconium: results of a prospective study[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(7): 863-870. DOI: 10.1093/cid/ciw016.
- 24 Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis [J]. Pediatric Research, 2015, 78(3): 232-238. DOI: 10.1038/pr.2015.97.
- 25 Aagaard K, Ma J, Antony KM. The placenta harbors a unique microbiome[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(237): 237-265. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599.
- 26 Wang J, Zheng J, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus[J]. Gut, 2018, 67(9): gutjnl-2018-315988. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-315988.
- 27 Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis[J]. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2015, 18(3): 285-288. DOI: 10.1097/mco.000000000000169.
- 28 王爱丽, 武庆斌, 孙庆林. 肠道菌群与肠道黏膜免疫系统的相互作用机制[J]. 中国微生物学杂志, 2009, 21(4): 382-384.
- Wang AL, Wu QB, Sun QL. Interacting mechanisms between gut microbiota and intestinal mucosal immune system [J]. Chinese Journal of Microecology, 2009, 21(4): 382-384.
- 29 Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease[J]. Front Immunol, 2014, 5(5): 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427.
- 30 Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies [J]. BMC Pediatrics, 2017, 17(1): 105. DOI: 10.1186/s12887-017-0847-3.
- 31 Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis [J]. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2018; pii: S1744-165X(18)30083-0. DOI: 10.1016/j.siny.2018.07.005.
- 32 Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, 6(3): CD002971. DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub4.
- 33 郭城, 张琳. 益生菌在新生儿坏死性小肠结肠炎中的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 120-125. DOI: 10.19538/j.ek20170206011.
- Guo C, Zhang L. Application of probiotics for neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Chin J Prac Pediatr, 2017, 32(2): 120-125. DOI: 10.19538/j.ek20170206011.
- 34 Skin H, Pei Z, Martinez KA, et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes [J]. Microbiome, 2015, 3(1): 59. DOI: 10.1186/s40168-016-0148-3.
- 35 Brooks B, Olm M, Firek B, et al. Strain-resolved analysis of hospital rooms and infants reveals overlap between the human and room microbiome [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1814. DOI: 10.1038/s41467-017-02018-w.
- 36 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]. J Pediatr, 2014, 165(1): 23-29. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.010.

(收稿日期: 2018-07-24)

本文引用格式: 安宗剑, 孙勇. 新生儿肠道菌群与坏死性小肠结肠炎发病关系的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(5): 356-360. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.004.

Citing this article as: An ZJ, Sun Y. Research advances of neonatal intestinal microbiome and necrotising enterocolitis [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(5): 356-360. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.004.