

# 生命早期的不良暴露与肠易激综合征发生的研究进展

周国琼 曹海龙 姜 葵 王邦茂

**【摘要】** 肠易激综合征(IBS)是一种临床上常见的功能性肠病,其确切的发病机制尚未阐明。目前研究表明生命早期暴露(包括饮食暴露、应激暴露、药物暴露等)对疾病的发生发展具有重要意义。此文就生命早期的不良暴露与 IBS 的发生机制作一综述。

**【关键词】** 生命早期;不良暴露;肠易激综合征;发病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.004

肠易激综合征(IBS)是一种常见的功能性肠病,患病率较高,其发生机制目前仍未阐明。近年来随着经济的发展和人们生活水平的提高,IBS 发病率呈升高趋势,典型症状为慢性且反复发作的腹痛、腹泻及排便习惯改变。生命早期暴露可分为母体孕期的暴露和子代幼年的暴露,生命早期的一些不良暴露(如高脂饮食、应激和抗生素等)可以对新生儿及婴儿肠道菌群产生短暂或长期的影响,并且通过脑-肠-微生物生态轴进而影响子代成年期 IBS 的发生与发展。本文针对生命早期的不良暴露与 IBS 的发生机制作一综述。

## 1 生命早期暴露与 IBS

### 1.1 生命早期饮食暴露

孕期母体的饮食及营养摄入对子代可产生较大影响,主要表现在对子代肠道菌群的影响,而且这种变化早在宫内时就开始发生。多项研究表明生命早期饮食暴露会对母体及子代肠道菌群产生影响,并通过多种机制和途径影响 IBS 的发生。

**1.1.1 不适当的碳水化合物摄入** 食物中的碳水化合物来源广泛,包括来自水果、蔬菜、谷物等的单糖、双糖和多糖等,人体摄入的碳水化合物种类繁多,其中一类可以被人体吸收,例如葡萄糖等,而另一类则不能被人体吸收,如纤维素等。甲烷杆菌是唯一随着总蛋白和碳水化合物摄入增加而产生明显变化的细菌。不适当的碳水化合物摄入可能会

导致母体血糖升高。研究表明,糖尿病模型雌性大鼠所分娩的子代与健康对照组相比肠道发育明显不同,在 10 日龄出现肠黏膜变薄,肠道细胞排列不规则,45 日龄时出现肠道组织腺管退化,杯状细胞减少<sup>[1]</sup>。过量的碳水化合物摄入可改变肠道菌群,一项来自挪威的队列研究调查了 60 名孕妇的饮食情况,并于分娩 4 d 后对其肠道菌群进行检测,发现碳水化合物摄入过量可使放线菌/厚壁菌比值降低<sup>[2]</sup>。由于多种细菌如乳酸杆菌和双歧杆菌在母体的肠道和阴道间存在共享关系,因此出生时子代肠道菌群会受母体肠道菌群的影响<sup>[3]</sup>。也有研究发现,在生命早期应用某些多糖类碳水化合物可对子代肠道有益。生命早期应用海带多糖和岩藻多糖可改变母猪分娩时的肠道菌群,使母猪及其子代肠道中的大肠杆菌数量减少,且绒毛高度与隐窝深度比值增大<sup>[4]</sup>,孕期饮食添加寡聚半乳糖和菊粉还会导致母体和子代粪便中的双歧杆菌含量升高<sup>[5]</sup>。

**1.1.2 高脂饮食** 西方饮食结构以高脂肪为特点,已有研究表明生命早期高脂饮食会改变子代肠道菌群,这种变化表现为肠球菌占比增加及拟杆菌减少,且与高脂摄入的程度有关,而且这种改变的影响可延续至 6 周龄婴儿<sup>[6]</sup>。一项实验显示猕猴母体的高脂饮食摄入可明显减少子代的弯曲杆菌数量<sup>[7]</sup>。研究表明,两组小鼠分别给予高脂饮食和普食喂养,在孕期及哺乳期均保持各自的喂养方式,哺乳 2 周后处死子代,发现高脂饮食可显著降低后代肠道拟杆菌的数量,导致厚壁菌/拟杆菌比值明显升高。高脂饮食可使 2 周龄的子代小鼠体内与结肠结构和功能发育相关基因的表达发生变化,进一

步分析表明这些基因与不同种类的细菌关系密切,提示结肠基因的表达变化可能与菌群的改变有关<sup>[8]</sup>。另外,高脂饮食不仅能改变肠道菌群,猕猴母体早期高脂饮食还可增加雌性子代的焦虑行为,而心理因素是 IBS 发病的重要机制之一<sup>[9]</sup>。

食物中的脂肪可分为饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸,生命早期不同种类脂肪酸的摄入对子代肠道菌群组成可产生不同的影响。研究表明摄入饱和脂肪酸可降低变形杆菌占比<sup>[2]</sup>,且伴随着其他菌/变形菌及其他菌/厚壁菌的比值升高;而单不饱和脂肪酸摄入增多可造成变形杆菌增加,这表明某些种类的脂肪酸与肠道中促炎细菌的比例改变相关。生命早期  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的使用可以改变患者焦虑、认知及社会行为,并且改变肠道菌群组成(子代中拟杆菌及厚壁菌相对丰度降低,双歧杆菌/肠杆菌的比值升高),而且还可使下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)对于急性应激后皮质酮水平恢复加快,同时会使炎症因子表达增加<sup>[10]</sup>。

**1.1.3 脂溶性维生素缺乏** 脂溶性维生素包括维生素 A、D、E 和 K。母体孕期饮食中维生素的摄入可改变产后母体肠道菌群,对婴儿肠道健康也产生影响。维生素 D 和维生素 A 与变形杆菌的增加有关,维生素 E 则与之减少相关<sup>[2]</sup>。脂溶性维生素的作用还表现在其对于子代肠道免疫的调节方面。无特定病原体(SPF)级 Wistar 大鼠在孕期接受缺乏维生素 A 的饮食,与补充维生素 A 组相比较,其子代对抗病原体侵入的能力减弱,肠道免疫功能受到抑制<sup>[11]</sup>。若在大鼠妊娠后期或子代出生早期及时补充维生素 A,则能够增加子代肠道免疫球蛋白 A(IgA)分泌,进而改善子代肠道黏膜免疫能力<sup>[12]</sup>。另外已有研究表明,维生素 D 具有抗炎作用,且母体使用维生素 D 可显著降低子代肠道通透性及全身炎症反应程度<sup>[13]</sup>。

## 1.2 生命早期应激暴露

应激和心理因素是 IBS 重要的发病机制<sup>[14]</sup>。孕期胎儿免疫系统与中枢神经系统对于外界干扰非常敏感,生命早期应激可造成子代 HPA 功能增强、全身免疫反应增加以及肠道菌群变化<sup>[15]</sup>。早期免疫系统变化的影响可以持续整个生命过程,而且应激对于母体的免疫功能造成的损伤所带来的影响可延续到子代,使子代对母体免疫球蛋白吸收减少,子代免疫力下降<sup>[16-17]</sup>。母婴分离可引起成年大鼠脊髓中神经生长因子蛋白表达水平增加,而神经

生长因子是新生期母婴分离诱导的内脏痛觉过敏中发生神经元可塑性变化的关键介质<sup>[18]</sup>。另有动物实验显示,雄性 Wistar 大鼠出生后 2~14 d 开始,每日对其进行 3 h 的母婴分离应激,12 周处死后发现结肠肥大细胞增生,脊髓神经激肽 1 受体表达增加,应用抗神经生长因子处理母婴分离个体,发现抗神经生长因子可减少肠道神经纤维的突触形成和肥大细胞数量,提示神经生长因子参与了早期应激导致 IBS 的过程<sup>[19]</sup>。另有研究利用早期断奶对子代猪进行应激诱导,断奶 15 d 的个体出现持续的促分泌神经元高敏感性和乙酰胆碱能活性上调,而且肠道神经元数量增加,这可能参与了生命早期不良经历导致功能性胃肠病的机制<sup>[20]</sup>。有研究表明,生命早期应激暴露可提高大鼠子代成年期内脏敏感性,且雌性和雄性大鼠子代对于不同类型的应激敏感性不同<sup>[21]</sup>。这些数据为揭示生命早期应激与成年期包括 IBS 在内的功能性胃肠病的关系提供了依据。

## 1.3 生命早期药物暴露

**1.3.1 抗生素** 母体菌群与子代菌群之间的交换对于子代肠道菌群的建立起着至关重要的作用<sup>[22]</sup>,孕妇阶段使用抗生素可改变婴儿的肠道菌群组成,而围产期应用抗生素在临床上十分普遍,近 40% 的新生儿使用氨苄西林等抗生素治疗败血症或者通过母体使用这些抗生素以预防此病发生<sup>[23]</sup>,一项来自意大利的研究纳入了 52 名新生儿,半数新生儿的母亲在分娩时预防性使用抗生素,其余母亲则未在围产期使用抗生素或益生菌制剂,通过新生儿粪便菌群检测发现抗生素使用组粪便中的双歧杆菌较对照组减少,另外在抗生素使用组中,双歧杆菌最大值和最小值的差异也较对照组减小<sup>[24]</sup>。一项在欧洲开展的研究表明,在围产期和(或)在母乳喂养期若母亲使用抗生素,可使子代拟杆菌和奇异菌数量下降,儿童期使用抗生素会使肠杆菌比例上升<sup>[25]</sup>。新生儿和婴儿的肠道菌群发展未成形,更容易受到外界因素的干扰。有研究指出,广谱抗生素对于新生儿和婴儿的肠道菌群可产生长期的影响,包括增加变形菌(特别是肠杆菌)的数量,还会使放线菌的丰度和(或)多样性降低(尤其是双歧杆菌),也会使拟杆菌数量减低<sup>[26]</sup>。而早产儿和低体质量儿更容易在生命早期被给予经验性抗生素进行治疗,且菌群更容易发生紊乱<sup>[27]</sup>。一项来自美国的研究对 74 名出生时 $\leq 32$  周胎龄的新生儿进行粪便菌

群检测,结果显示在出生后第 1 周使用过抗生素的新生儿,在第 2 周和第 3 周接受检测时其肠道中肠杆菌的相对丰度增加( $P = 0.016$ ),且细菌多样性降低<sup>[28]</sup>。已知抗生素可以改变菌群,并且抗生素本身的性质不同可以导致不同的菌群变化,这些性质包括种类、使用剂量、药代动力学等<sup>[29]</sup>。另一方面,有研究表明细菌也可对认知产生影响,从而增加功能性胃肠病发生的概率<sup>[30]</sup>,但生命早期使用抗生素是否影响子代成年期 IBS 的发病尚缺乏大规模的调查研究。

**1.3.2 抑酸剂** 孕期妇女胃食管反流患病率较高,有研究表明母体使用抑酸剂可提高子代哮喘和其他过敏性疾病的易患性,但关于 IBS 的研究较少<sup>[31]</sup>。有研究报道,在 $<1$  岁的胃食管反流患者中使用抑酸剂 2 个月可导致胃肠炎、腹泻及便秘<sup>[32]</sup>。使用 2 个月抑酸剂会使 4~36 月龄的儿童(无论是否有胃肠道症状的患病儿童或是健康儿童)发生急性胃肠炎和社区获得性肺炎的概率升高<sup>[33]</sup>。已有研究支持儿童急性胃肠炎与成年期 IBS 的发病有关<sup>[34]</sup>,故生命早期抑酸剂的长期使用可能与成年期发生 IBS 有关。

#### 1.4 剖宫产及低出生体质量婴儿

分娩方式可对新生儿肠道菌群的组成产生显著影响。与剖宫产相比,阴道分娩会使子代肠道拟杆菌和奇异菌的占比增高,球形梭菌、链球菌群的占比减低。阴道分娩的婴儿与剖宫产分娩婴儿相比较,可检测到的肠道细菌总量更高<sup>[25]</sup>。另有一项来自荷兰的大规模研究收集 1 月龄婴儿粪便,分析指出剖宫产出生的婴儿双歧杆菌和拟杆菌属数量较低,与阴道出生的婴儿相比,剖宫产出生的婴儿更容易被艰难梭菌定植<sup>[35]</sup>。阴道分娩的婴儿肠道菌群种类低于剖宫产分娩婴儿,而且分娩方式还与婴儿急性胃肠炎入院率相关。一项来自澳大利亚的研究结果显示,893 360 名单胎生育的儿童中有 41 274 名儿童至少有 1 次住院治疗急性胃肠炎的经历,进一步分析显示,阴道分娩的子代入院率低于剖宫产分娩个体<sup>[36]</sup>。以上研究提示,分娩方式与胃肠道疾病的发生存在某种关系,但目前尚缺乏来自人或者动物的直接证据显示分娩方式与子代 IBS 发生的关系。此外,有证据表明低出生体质量是 IBS 发病的危险因素[ $OR = 1.54, 95\% CI = (1.12 \sim 2.08), P = 0.008$ ],但是由于宫内发育不良导致 IBS 发生还是低出生体质量直接导致 IBS 仍然有待

阐明<sup>[37]</sup>。

#### 1.5 配方奶粉喂养

新生儿喂养除母乳喂养以外,还包括配方奶粉喂养和混合喂养。从整体来看,喂养方式对于肠道菌群的影响主要是母乳喂养能提供更多的双歧杆菌,而单纯配方奶粉喂养会增加大肠杆菌和拟杆菌数量,同时使得艰难梭菌的定植更易发生。而混合喂养方式处于这两者之间,但更接近配方奶粉喂养。与母乳喂养的婴儿相比,配方奶喂养的婴儿肠道常被大肠杆菌、艰难梭菌、拟杆菌和乳杆菌定植<sup>[35]</sup>。配方饮食可以改变胃肠道形态、微生物丰度、肠屏障蛋白(血管内皮-钙黏蛋白)和抗炎分子白细胞介素-10(IL-10)表达。改善喂养方式能改善免疫功能,减少炎症反应,预防诸如过敏、感染等病症<sup>[38]</sup>。欧洲研究表明,断奶后喂养方式对肠道菌群的影响依然存在<sup>[39]</sup>。美国近年一项队列研究表明,在大约 6 周龄时婴儿肠道的微生物受分娩方式和喂养方式两方面同时影响,而且这种影响可能成为持续性影响<sup>[40]</sup>。因此,喂养方式可能会对子代肠道菌群产生长期影响,从而对其成年后的健康状态产生影响,这为预防婴幼儿发生 IBS 提供了新的思路。

#### 2 生命早期肠道微生物-免疫-IBS

一般认为出生之前胎儿肠道为无菌状态,肠道菌群的变化主要发生在生命早期,这种变化与免疫功能发育密切相关,而免疫因素为 IBS 发生重要的机制之一。已有研究证实无菌小鼠的免疫功能发育存在缺陷,生命早期定植某些细菌会影响全身免疫系统。新生儿肠道菌群对于早期免疫系统的发育起调节作用,例如脆弱杆菌与分泌 IgA、免疫球蛋白 M(IgM)的免疫细胞成熟有关,而在分娩中获得益生菌的新生儿 6 个月时血浆 IgA 和免疫球蛋白 E(IgE),以及 IL-10 的表达水平升高,生命早期粪便中双歧杆菌种类的数量与婴儿 6 个月时唾液中分泌型 IgA(sIgA)表达水平显著相关<sup>[41-42]</sup>。通过生命早期(受孕 18 d 后至小鼠出生后 1~5 d)给予鼠李糖乳杆菌(LGG),可促进肠上皮细胞增殖和分化,紧密连接形成,黏膜 IgA 产生增加,并可降低子代小鼠成年期对结肠炎的易感性和炎症程度<sup>[43]</sup>。另有研究表明,在生命早期发生食物过敏之前已经存在肠道菌群的改变,这种改变导致宿主-微生物群的稳定状态受到破坏,改变 Th1/Th2 细胞因子平衡状态,使得这种免疫向 Th2 应答偏移。而且微生物的变化使得原先对于调节性 T 细胞的影响发生改变,

促进了食物过敏的发生。有研究表明 IBS 与食物过敏有一定联系,这为 IBS 的发病提供了可能<sup>[44]</sup>。

### 3 展望

随着研究不断深入,越来越多的证据表明生命早期不良暴露可能会对包括 IBS 在内的一系列疾病产生影响。这些因素作用在生命早期的不同阶段,对子代 IBS 发生与发展产生一定影响。有一些暴露因素的影响已较为明确,如饮食和应激,有些暴露的作用还缺乏长期的随访观察以获得足够的证据。益生菌的早期干预具有潜在应用前景。深入研究生命早期不良暴露与 IBS 发生的关系,有助于在早期预防疾病发生,减少成年期的负担,这将对生命健康的改善及医疗资源的合理使用产生较大裨益。

### 参 考 文 献

- Sharma R, Kaur J, Chauhan SS, et al. Gestational diabetes affects postnatal development of transport and enzyme functions in rat intestine[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 361: 71-77.
- Mandal S, Godfrey KM, McDonald D, et al. Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a pro-inflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake[J]. *Microbiome*, 2016, 4: 55.
- Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: mom matters[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21: 109-117.
- Sweeney T, O' Doherty JV. Marine macroalgal extracts to maintain gut homeostasis in the weaning piglet[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2016, 56(Suppl): S84-S89.
- Hallam MC, Barile D, Meyrand M, et al. Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22: 2344-2351.
- Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet[J]. *Genome Med*, 2016, 8: 77.
- Ma J, Prince AL, Bader D, et al. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3889.
- Steegenga WT, Mischke M, Lute C, et al. Maternal exposure to a Western-style diet causes differences in intestinal microbiota composition and gene expression of suckling mouse pups[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61: 1600141.
- Sullivan EL, Grayson B, Takahashi D, et al. Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring[J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 3826-3830.
- Robertson RC, Seira OC, Murphy K, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 59: 21-37.
- Liu X, Li Y, Wang Y, et al. Gestational vitamin A deficiency reduces the intestinal immune response by decreasing the number of immune cells in rat offspring[J]. *Nutrition*, 2014, 30: 350-357.
- Liu X, Cui T, Li Y, et al. Vitamin A supplementation in early life enhances the intestinal immune response of rats with gestational vitamin A deficiency by increasing the number of immune cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e114934.
- Villa CR, Chen J, Wen B, et al. Maternal vitamin D beneficially programs metabolic, gut and bone health of mouse male offspring in an obesogenic environment[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40: 1875-1883.
- 罗小雨, 钟良. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30: 321-324, 342.
- O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats; implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65: 263-267.
- Vandenplas Y, Alturaiki MA, Al-Qabandi W, et al. Middle East consensus statement on the diagnosis and management of functional gastrointestinal disorders in <12 months old infants[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2016, 19: 153-161.
- 郑阿迪, 刘健康, 冯智辉. 产前应激对子代的影响及潜在作用机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30: 558-562.
- Chung EK, Zhang XJ, Xu HX, et al. Visceral hyperalgesia induced by neonatal maternal separation is associated with nerve growth factor-mediated central neuronal plasticity in rat spinal cord[J]. *Neuroscience*, 2007, 149: 685-695.
- Barreau F, Salvador-Cartier C, Houdeau E, et al. Long-term alterations of colonic nerve-mast cell interactions induced by neonatal maternal deprivation in rats[J]. *Gut*, 2008, 57: 582-590.
- Medland JE, Pohl CS, Edwards LL, et al. Early life adversity in piglets induces long-term upregulation of the enteric cholinergic nervous system and heightened, sex-specific secretomotor neuron responses[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28: 1317-1329.
- Prusator DK, Greenwood-Van MB. Sex-related differences in pain behaviors following three early life stress paradigms[J]. *Biol Sex Differ*, 2016, 7: 29.
- Lemas DJ, Yee S, Cacho N, et al. Exploring the contribution of maternal antibiotics and breastfeeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21: 406-409.
- Stokholm J, Schjørring S, Pedersen L, et al. Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e82932.
- Aloisio I, Mazzola G, Corvaglia LT, et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-

- Streptococcus activity of Bifidobacterium strains [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2014, 98: 6051-6060.
- 25 Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 51: 77-84.
- 26 Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil [J]. Gut, 2016, 65: 1906-1915.
- 27 Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome [J]. Curr Opin Microbiol, 2015, 27: 51-56.
- 28 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: 23-29.
- 29 Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota [J]. Microbiology, 2010, 156: 3216-3223.
- 30 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, et al. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 14105-14125.
- 31 Cea SL, Hernández-Díaz S, Johansson S, et al. Exposure to acid-suppressing drugs during pregnancy and the risk of asthma in childhood: an observational cohort study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43: 427-437.
- 32 Cohen S, de Mesquita MB, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80: 200-208.
- 33 Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children [J]. Pediatrics, 2006, 117: e817-e820.
- 34 Cremon C, Stanghellini V, Pallotti F, et al. Salmonella gastroenteritis during childhood is a risk factor for irritable bowel syndrome in adulthood [J]. Gastroenterology, 2014, 147: 69-77.
- 35 Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy [J]. Pediatrics, 2006, 118: 511-521.
- 36 Bentley JP, Simpson JM, Bowen JR, et al. Gestational age, mode of birth and breastmilk feeding all influence acute early childhood gastroenteritis: a record-linkage cohort study [J]. BMC Pediatr, 2016, 16: 55.
- 37 Raslau D, Herrick LM, Locke GR, et al. Irritable bowel syndrome and the perinatal period: lower birth weight increases the risk [J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28: 1518-1524.
- 38 Yeruva L, Spencer NE, Saraf MK, et al. Formula diet alters small intestine morphology, microbial abundance and reduces VE-cadherin and IL-10 expression in neonatal porcine model [J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16: 40.
- 39 Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres [J]. Microbiology, 2011, 157: 1385-1392.
- 40 Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants [J]. JAMA Pediatr, 2016, 170: 212-219.
- 41 Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses [J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39: 1842-1851.
- 42 Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, et al. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2000, 83: F186-F192.
- 43 Yan F, Liu L, Cao H, et al. Neonatal colonization of mice with LGG promotes intestinal development and decreases susceptibility to colitis in adulthood [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10: 117-127.
- 44 Di CM, Amoroso A, Canani RB. Gut microbiota as a target for food allergy [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(Suppl 1): S11-S13.

(收稿日期:2017-03-27)

(本文编辑:周骏)