

DOI:10.13350/j.cjpb.230323

· 综述 ·

生命早期肠道菌群的形成及影响因素*

刘奔¹, 陈琳双¹, 余正杰¹, 高晓雨¹, 程学英^{1,2**}, 伦永志^{1**}

(1. 莆田学院医学微生态学福建省高校重点实验室, 福建莆田 351100; 2. 莆田学院附属医院神经内科)

【摘要】 从受孕开始至2周岁这1 000 d被称为“生命早期1 000 d”,是机体健康可塑性最强的阶段,是生长发育的第一个关键时期,也是预防成年慢性非传染性疾病的“机遇窗口期”。在这个关键时期遇到的不同因素可能会影响肠道微生物组成,从而影响以后的患病风险,例如特异性疾病、代谢紊乱、动脉粥样硬化性疾病和神经系统疾病等。本文将主要对出生前胎儿、新生儿及3岁以前婴幼儿时期肠道菌群的形成及其出生后受胎龄、分娩方式、喂养方式、食物、抗生素等因素的影响机制进行综述,为相关临床疾病治疗奠定基础,对保障人类长期健康提供新思路。

【关键词】 生命早期;肠道菌群;影响因素;综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)03-0358-06

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Mar;18(3):358-363.]

The Formation and influencing factors of intestinal flora in early life

LIU Ben¹, CHEN Lin-shuang¹, YU Zheng-Jie¹, GAO Xiao-yu¹, CHENG Xue-ying^{1,2}, LUN Yong-zhi¹

(1. Key Laboratory of Medical Microecology (Putian University) of Fujian Universities, Putian 351100, Fujian, China; 2. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Putian University)

【Abstract】 The first 1 000 days from conception to the second birthday, known as "early life 1 000 days", is the most plastic stage, the first critical period of growth and development, and the "window of opportunity" for the prevention of adult chronic noncommunicable diseases. Different factors encountered during this critical period may influence gut microbiota composition and thus later disease risk, such as specific diseases, metabolic disorders, atherosclerotic diseases, and neurological diseases. This article mainly reviews the formation of intestinal flora in fetuses, neonates and infants before 3 years of age, and the influencing mechanisms of factors such as gestational age, delivery mode, feeding mode, food and antibiotics after birth, so as to lay the foundation for the treatment of related clinical diseases and provide new ideas for the protection of human long-term health.

【Key words】 early life; intestinal flora; influencing factors; review

***居住在人体肠道中的细菌、古生菌、病毒、真菌和真核生物的集合,称为肠道微生物群,是导致生理个体间差异的最重要特征之一^[1]。体内微生物以共生关系与宿主共同进化。除了代谢益处外,共生细菌能促进宿主体内免疫稳态、免疫应答和防止病原体定植^[2]。微生物群也能影响神经内分泌系统,有助于调节能量平衡(摄入、能量消耗、葡萄糖代谢等)以及其他依赖于神经系统的功能,包括认知功能、情绪和行为(微生物群-肠脑轴)^[3]。

婴儿从出生到成长,其肠道菌群的发展成熟是一个动态的、非随机的过程。研究发现人类肠道菌群的多样性在生命初期已形成,且处于动态变化中,在3岁左右趋向稳定,此后由短期影响或干预引起的肠道菌群改变大多是短暂的^[4,5]。微生物定植过程是多因素协同的过程,这一过程中,早期肠道菌群的建立受多种因素的影响^[6]。

1 出生前胎儿肠道菌群的形成

1.1 胎儿母体内肠道菌群定植 婴儿微生物定植主要发生在出生期间和出生后,包括垂直(来自母亲转移)和水平(来自直接环境)转移^[7]。虽然以前研究认为妊娠期子宫内是一个无菌环境,但目前有研究认为婴儿肠道微生物群的建立是在妊娠期间通过母体微生物的存在而开始的,这些微生物可通过阴道、

母体肠道、胎盘组织易位和胎粪,从而抛弃了无菌胎盘的概念^[8]。即使在未发生胎膜破裂和剖腹产的情况下,也能从羊水、胎膜、脐带和胎盘中检测到细菌^[9]。然而,从胎盘和羊水样本中培养活细菌的证据仍然有限。这些发现仍提出了一种新的可能,即考虑胎儿肠道发育受到始于子宫内的阶段特异性微生物群发育的影响,为出生后肠道准备必要的保护屏障。子宫内膜有自己的微生物群,这些微生物群的生物量非常低^[10]。由于目前对子宫内微生物群的了解有限,其在胎儿发育和妊娠结局中的作用仍有待充分阐明。发育中的胃肠道暴露于羊水中的微生物或微生物产物的潜在途径之一是吞咽介导。人类胎儿早在受孕后10周就开始具有吞咽羊水能力,这与受神经支配的食道相吻合。在妊娠的最后三个月,人类胎儿每天可

* **【基金项目】** 福建省自然科学基金(No. 2020J01903);莆田学院引进人才科研启动项目(No. 2019013);大学生创新创业项目(No. S202111498011)。

** **【通讯作者】** 伦永志, E-mail: lunyz@163.com

程学英, E-mail: chengxueying2010@163.com

【作者简介】 刘奔(1976-),男,山东济南人,博士,副教授。主要从事神经系统疾病微生态互作机制研究。
E-mail: dlmedu2010@163.com

吞咽 700~1 000 ml 羊水。通过这种行为可以将细菌和细菌产物(例如糖蛋白、RNA 和 DNA)引入发育中的肠道^[11]。

1.2 母体饮食 生命的前 1 000 d 是一个敏感的关键时期,在此期间营养具有关键影响。这一时期的母体营养被认为是支持健康和促进新生儿充分生长和发育的关键^[12]。在小鼠中,以短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acid, SCFA)为代表的肠道微生物衍生代谢物已被证明可以通过母体肝脏和血流到达胚胎,从而塑造胚胎能量代谢并随后形成出生后的能量稳态^[13]。加西亚-曼特拉纳等人称若母体纤维和 n-3 脂肪酸摄入量较低、动物蛋白和饱和脂肪摄入量较高,其母体微生物群以及其他围产期因素在生命的前 18 个月可能会塑造使婴儿易患超重的肠道微生物体系^[14]。短期高脂肪饮食(特别是饱和脂肪),可能通过增加胆汁酸分泌,诱导肠道微生物群的特定组成变化,例如增加促炎嗜胆菌(*Bilophila*)或与肝脂肪变性相关的变形菌(*Epsilonproteobacteria*)^[15],因此可能有助于非酒精性脂肪肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)和肥胖表型的代际传播。孕妇在怀孕期间饮用人工加糖饮料与拟杆菌属(*Bacteroides*)的消耗有关。同时在婴儿肠道微生物群中与婴儿体重指数(Body Mass Index, BMI)相关的尿琥珀酸水平升高^[16]。

2 出生后婴儿肠道菌群的形成

2.1 胎龄 对于早产儿而言,微生物组的发育主要受胎龄驱动。早产儿肠道的定植主要是肠杆菌属(*Enterobacter*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)和肠球菌属(*Enterococcus*),而足月儿肠道的定植主要是拟杆菌属(*Bacteroides*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、副杆菌属(*Parabacteroides*)和埃希氏菌属(*Escherichia*)。所有早产儿都发生从芽孢杆菌属(*Bacilli*)到 γ -变形杆菌(*Gamma proteobacteria*)再到梭状芽孢杆菌属(*Clostridia*)的进展,但进展速度存在差异^[17]。

早产通常与剖腹产率较高的复杂妊娠和产前抗生素的使用有关^[18]。越不成熟的新生儿在新生儿重症监护病房(Newborn Intensive Care Units, NICU)的时间就越长,他们需要通过鼻胃管接受肠外营养和肠内营养。此外,这些婴儿通常需要呼吸支持。因此早产儿的胃肠道细菌菌群通常发育延迟,细菌负荷较低^[19],共生菌较少,专性厌氧菌和病原体较多,如肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)和兼性厌氧菌数量较多,主要的分类群包括厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)和拟杆菌门(Bacteroidetes)^[20]。

2.2 分娩方式和地点 新生儿粪便微生物群以变形菌门为主,其次是厚壁菌门和放线菌门。据了解,剖腹产出生的婴儿肠道主要被皮肤上的腐生葡萄球菌(*Actinobacteria*)和医院环境中的粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)和产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)定植^[21]。这些菌株在多数情况下是从医院环境中获得的机会性病原菌,也与医院感染有关,并具有抗菌素耐药性基因^[21]。在门的水平上,剖腹产婴儿的微生物群以厚壁菌门和变形菌门为主,并且会向较少的拟杆菌门和放线菌门转变^[22]。生产时治疗药物抗生素的使用也会干扰新生儿出生时的微生物定植。在出生后的第一年内或者超过一年,剖腹产婴儿的微生物群才

能够逐渐恢复。阴道分娩的婴儿体内的肠道微生物群与母亲的阴道微生物群相似,阴道分娩的婴儿的拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度较高,包括拟杆菌属、埃希氏菌属或志贺氏菌属(*Shigella*)。少数家庭分娩的新生儿的微生物群富含肠球菌属和葡萄球菌属的物种^[23]。

将口服粪便微生物群移植到剖腹产婴儿身上,即使得剖腹产婴儿出生后 2 h 内接收到来自母亲的稀释粪便样本。研究发现接受粪便微生物群移植治疗的剖腹产婴儿粪便微生物群组成的时间发展与未经治疗的剖腹产婴儿不大相同,反而与阴道出生的婴儿表现显著相似性^[24]。分娩方式是影响早期共生细菌垂直传播和定植的重要环境因素。另外一项研究评估了剖腹产分娩以及家庭和医院分娩的婴儿出生后第一个月的肠道微生物群变化。在 3 组中,时间是影响婴儿微生物群组成的主要因素,在出生时观察到组间存在显著不同的组成模式,但在随后的时间点则没有区别^[23]。有关肠道微生物定植的主要影响因素可能会影响早期微生物组的结构和形成,可能对肠道生态产生长期的影响^[25]。

2.3 喂养方式 母乳喂养的婴儿粪便细菌成分与配方奶制品喂养的婴儿不同,主要区别是母乳喂养的婴儿双歧杆菌含量更多。母乳喂养的婴儿微生物群 90% 由双歧杆菌和乳酸杆菌(*Lactobacillus*)组成,而配方奶制品喂养的婴儿体内这两种菌属仅占 40%-60%,其余则由肠杆菌科(*enterobacteriaceae*)和拟杆菌属组成^[26]。

母乳中主要是寡糖成分能够对肠道微生物菌群的发育产生有益的影响。人乳寡糖(Human milk oligosaccharides, HMOs)是母乳的第三主要成分,具有高度结构多样性^[27],可产生 100 多种结构不同的寡糖,分为岩藻糖基化中性 HMO(总 HMO 的 35%-50%)、非岩藻糖基化中性 HMO(占总 HMO 的 42%-55%)和唾液酸化 HMO^[26]。HMO 的组成最主要取决于女性乳腺中表达岩藻糖转移酶基因的多样性,非分泌基因型母亲分泌的 HMO 量低于分泌基因型母亲。对 290 名欧洲母亲哺乳前 4 个月乳汁中 20 种 HMO 的定量分析表明,2'-岩藻糖基乳糖(2'-Fucosyl Lactose, 2'-FL)和乳-N-岩藻五糖(Lacto-N-Fucopentose, LNFP-I)是分泌基因型母亲的乳汁中最丰富的寡糖^[28],更是影响婴儿肠道微生物群主要的寡糖^[29]。

乳寡糖到达结肠,主要由双歧杆菌发酵产生 SCFAs,包括乙酸、丙酸和丁酸。已发现人乳中存在的寡糖与双歧杆菌数量之间存在直接相关性,表明这些乳成分通过选择性促进富含双歧杆菌的微生物群的形成而使其起到益生菌的作用^[29]。一些 HMO 可模拟凝集素或聚糖结合蛋白,防止病原体附着在婴儿肠道表面。Wang 等^[30]在小鼠身上证明,摄入 2'-FL 会增加益生菌(*Akkermansia spp*)的丰度,其可能参与杯状细胞中粘蛋白的表达,从而减少有害细菌大肠埃希菌 O157 的定植。此外母乳中的其他成分如细菌、免疫球蛋白(IgA、IgG)、激素、乳糖、多聚糖、蛋白质和脂质等也在塑造婴儿肠道方面起到重要作用^[31]。母乳中含有活菌,则可以直接影响新生儿微生物群的建立,例如乳酸杆菌、葡萄球菌、肠球菌和双歧杆菌等可通过母乳喂养转移。

2.4 食物 断奶过程代表了婴儿肠道微生物形成的最终路径。在这个过程中,饮食在调节微生物群落中起着关键作

用^[32]。固体食物的引入是肠道微生物群组成的另一个主要调节剂,它决定了肠道微生物群成熟的开始阶段。这种微生物群的成熟是渐进的过程,最终使菌群更加多样且稳定^[33]。因为固体食物使微生物群从开始阶段的一个简单的富含双歧杆菌(代谢 HMOs 的微生物)的环境进化到一个不同的富含拟杆菌属等物种的环境,进而能够代谢更复杂的饮食中存在的淀粉,产生丁酸盐^[34]。

研究表明,食物的营养价值体现受个体肠道微生物群组成的影响,而食物反过来又塑造了微生物群。植物激素(如脱落酸、生长素和水杨酸盐)和多酚(如姜黄素、木脂素和肉桂酸)会影响微生物的丰富度、多样性和组成^[35]。其中多项研究已证实多酚对肠道微生物组有积极影响,受试者双歧杆菌和乳酸杆菌的含量会增加^[36]。高脂肪饮食则与低 SCFA 和低双歧杆菌浓度有关^[37],可使肠道中拟杆菌减少,厚壁菌增加,同时会降低其微生物组多样性^[38-39]。然而与传统的高脂肪饮食不同,生酮饮食减少了厚壁菌门并增加了拟杆菌门含量^[40]。一项关于改良地中海生酮饮食(Modified Mediterranean ketogenic diet, MMKD)与美国心脏协会饮食的随机、双盲、交叉研究发现,在 MMKD 中,生酮饮食导致双歧杆菌和毛杆菌(*Trichobacterium*)减少,而阿克曼氏菌属(*Akermansia*)、斯莱克氏菌属(*Slackia*)和克里斯滕森菌科(*Christensenaceae*)增加^[41]。高纤维饮食与肠道内 SCFA 产量的增加有关^[42],对膳食纤维反应最强烈的细菌种类是厚壁菌门和放线菌门^[43-44]。还有一项分析表明,膳食纤维干预,特别是涉及果聚糖和低聚半乳糖,会导致双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度更高,但不会改变 α 多样性^[45]。

2.5 抗生素 产前、围产期和产后抗生素治疗显著影响婴儿肠道微生物群的变化过程^[46],并降低整体多样性和增加耐药几率。对微生物组的大规模研究表明,生命的前 2 年肠道菌群动态变化对抗生素扰动的反应最为显著^[47]。抗生素治疗会导致共生细菌数量减少、双歧杆菌和拟杆菌定殖延迟(早期双歧杆菌比例减少,变形杆菌升高)以及潜在病原体数量增高^[24]。NICU 中使用的抗生素种类繁多,从相对短期使用的氨基青霉素或头孢唑啉等窄谱药物到长期使用的广谱药物,如第三代头孢菌素和碳青霉烯类药物。NICU 住院新生儿的早产肠道菌群以大肠埃希菌为主,在 NICU 环境中发现的克雷伯菌属、肠杆菌属和肠球菌属通常具有多重耐药性,还是该类人群中菌血症的主要病原菌^[48]。

根据连续样本之间 β 多样性来衡量,在生命的前 18 个月内进行抗生素治疗比随后的给药造成更大的菌群破坏^[49]。微生物组发育最活跃的时期是生命的前 6^[47]。对于婴儿,即使在没有持续使用抗生素在出生前或出生时孕妇使用抗生素也会显著影响 1 个月大新生儿的微生物组结构^[50]。使用抗生素后即使尝试通过益生菌治疗,个别受试者仍长期处于微生物群失调状态^[51]。因此,在新生儿早期发育的关键时期使用抗生素可能会对微生物组和耐药性产生短期和中期的负面影响。

3 生命早期肠道菌群与后天疾病

肠道微生物群可以调节生理、代谢和免疫功能。早期肠道微生物群的影响是深入研究的重点,拟讨论儿童和成人后天疾病与早期肠道微生物群潜在关联。

3.1 特异性疾病

哮喘等特异性疾病通常与 T 辅助细胞 2

(T-helper 2, Th2) 适应性免疫应答的过度激活有关,是常见的慢性疾病^[52]。最近的研究将哮喘与微生物组的组成和功能联系起来。婴儿肠道菌群低多样性与儿童时期食物过敏^[53]以及哮喘^[54]相关,并且哮喘可能会在成年生活中继续存在。过敏症,特别是呼吸道过敏症的发展与粪便中瘤胃球菌(*Ruminococcus*)的含量增加有关^[55]。在与特应性湿疹共存的呼吸道过敏发作之前,可观察到瘤胃球菌(*gnavus*)的增加。SCFAs,尤其是丁酸盐,可以促进耐受性发生。有研究发现在婴儿期出现过敏性致敏的婴儿的肠道微生物组缺乏编码碳水化合物代谢和丁酸盐产生的关键酶的基因^[56]。

3.2 代谢紊乱 肥胖会影响代谢疾病的发生,还会影响代谢疾病的发展,例如心血管疾病、2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)、癌症和骨关节炎。出生后前两年体重过度增加与后来的肥胖显著相关。影响婴儿期肠道菌群建立的不同因素可能会导致以后的肥胖风险^[57]。人类和动物体内的抗生素可以将肠道微生物群的组成改变为致肥胖的特征^[58]。低度炎症和肠道微生物群之间的相互作用是儿童和成人肥胖水平增加的主要因素之一。所以有研究提出了肠道微生物与肥胖和其他代谢疾病相关性的几种机制,包括增加膳食能量获取、促进脂肪沉积、改变运动方式、饱腹感和全身炎症激活^[59]。

3.3 动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ACVD) 婴儿期的某些情况,如营养不良、早产或异常肠道菌群定植,可能使个体在成年期易患 ACVD^[60]。共生肠道细菌的减少,尤其是双歧杆菌,可能会导致消化效率下降。肠道微生物群可以通过增加炎症或控制胆固醇代谢在促进 ACVD 中发挥重要作用。肠道微生物群通过其代谢物(SCFA、三甲胺、三甲胺-N-氧化物和胆汁酸)间接影响 ACVD 发展、控制宿主全身炎症、激活先天免疫系统和指导适应性免疫反应,当 SCFA 产生受到抑制时,可能会产生严重后果,包括肠道炎症、对病原体入侵的保护能力降低、肠道屏障完整性降低、免疫耐受性丧失^[61],肝脏胆固醇合成失调,并降低动脉粥样硬化斑块的稳定性和巨噬细胞极化向促炎表型的发展。

3.4 神经系统疾病 紊乱的微生物组可能与精神病理学的发展有关,例如情绪和情感障碍(焦虑和抑郁)、精神分裂症、双相情感障碍、帕金森病、自闭症(Autism Spectrum Disorder, ASD)和注意力缺陷/多动障碍(Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)^[62]。越来越多的证据表明,肠道菌群与神经退行性疾病(Neurodegenerative Disease, NDD)之间存在相关关系,这些疾病起源于微生物组-肠-脑轴,尤其是当肠道处于失调状态时。阐明这些相关性的功能机制以及可能的因果关系,将有助于此类疾病的早期诊断、治疗和预防^[63]。婴儿期和儿童早期的大脑发育和成熟可能会因肠道菌群失调而间歇中断,这可能会使大脑更容易受到晚年神经退化的影响。

4 生命早期肠道菌群的调节

与成人的微生物群相比,婴儿的肠道微生物群由于其低多样性和快速发展而通常被认为具有更高的可塑性,并且已成为旨在改善晚年健康的改造目标^[64]。微生物群靶向修饰可大致分为三组:消耗(例如抗生素)、调节(例如益生菌和/或饮食干预)和替代(例如粪便微生物群移植(Fecal microbiota transmission, FMT))。由于特定的抗生素类别对特定微生物具

有高度选择性,因此未来可以利用这一特性操纵它们对微生物群的附带影响^[65]。益生菌的有益作用已在腹泻、过敏、炎症性肠病、乳糖吸收不良和 NEC 中得到证实。益生菌可以在健康人群中发挥促进健康的作用。FMT 是一种明确的改变患者肠道微生物群的方法,以使其组成正常化。将健康供体的粪便微生物群移植到因耐药性艰难梭菌引起的反复腹泻患者的肠道中,已成为治疗严重艰难梭菌感染病例的替代选择,有效率显著高于抗生素治疗^[66]。对患有严重免疫缺陷、营养不良、癌症的患者或早产新生儿须谨慎操作。

5 展望

综上所述,新生儿肠道菌群定殖始于妊娠期,在肠道菌群发育过程(包括出生前和出生后)中受到多种因素影响。虽然现在对婴儿肠道中菌群组成已经有相对较好的研究分析,但新生儿和婴儿微生物群发育中的潜在改变因素仍需要进一步的探索了解,以有助于改善个体长期健康和提高成年时期生活质量。

【参考文献】

- [1] Bettiol A, Gelain E, Milanesio E, et al. The first 1000 days of life: traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies [J]. *Environmental Health*, 2021, 20(1): 46.
- [2] Brumana L, Arroyo A, Schwalbe NR, et al. Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of non-communicable diseases [J]. *BMJ Global Health*, 2017, 2(3): e000295.
- [3] Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes [J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 663-671.
- [4] Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, et al. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease [J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 70-89.
- [5] Alvarez J, Fernandez Real JM, Guarner F, et al. Gut microbes and health [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 44(7): 519-535.
- [6] Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-life gut microbiome-The importance of maternal and infant factors in its establishment [J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(3): 386-405.
- [7] Noble K, Lu J, Guevara MA, et al. Group B streptococcus cpsE is required for serotype V capsule production and aids in biofilm formation and ascending infection of the reproductive tract during pregnancy [J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(9): 2686-2696.
- [8] Nyangahu DD, Jaspan HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 198(1): 47-56.
- [9] Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and breast-fed infants over the first 3 years of life: A quantitative bird's-eye view [J]. *Front Microbiol*, 2017(8): 1388.
- [10] Molina NM, Sola-Leyva A, Haahr T, et al. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(4): 859-879.
- [11] Chong CYL, Bloomfield FH, O'sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates [J]. *Nutrients*, 2018, 10(3): 274.
- [12] Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health [J]. *Lancet*, 2018, 391(10132): 1830-1841.
- [13] Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice [J]. *Science*, 2020, 367(6481): eaaw8429.
- [14] Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Gonzalez S, et al. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 962-978.
- [15] Jian C, Luukkonen P, Sadevirta S, et al. Impact of short-term overfeeding of saturated or unsaturated fat or sugars on the gut microbiota in relation to liver fat in obese and overweight adults [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(1): 207-216.
- [16] Laforest-Lapointe I, Becker AB, Mandhane PJ, et al. Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy is associated with infant gut microbiota and metabolic modifications and increased infant body mass index [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-15.
- [17] Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the pediatric gut microbiome: Impact on health and disease [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(5): 413-423.
- [18] Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the infantment cohort [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 4.
- [19] Chernikova DA, Madan JC, Housman ML, et al. The premature infant gut microbiome during the first 6 weeks of life differs based on gestational maturity at birth [J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(1): 71-79.
- [20] Iszatt N, Janssen S, Lenters V, et al. Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 34.
- [21] Shao Y, Forster SC, Tsiliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth [J]. *Nature*, 2019, 574(7776): 117-121.
- [22] Thorsen J, Stokholm J, Rasmussen MA, et al. The airway microbiota modulates effect of azithromycin treatment for episodes of recurrent asthma-like symptoms in preschool children: A randomized clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(2): 149-158.
- [23] Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, Garcia-Mantrana I, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 167.
- [24] Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: A proof-of-concept study [J]. *Cell*, 2020, 183(2): 324-334.
- [25] Sprockett D, Fukami T, Relman DA. Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(4): 197-205.

- [26] Hegar B, Wibowo Y, Basrowi RW, et al. The role of two human milk oligosaccharides, 2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose, in infant nutrition [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2019, 22(4):330-340.
- [27] Wicinski M, Sawicka E, Gbalski J, et al. Human milk oligosaccharides: Health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology [J]. *Nutrients*, 2020, 12(1):266.
- [28] Samuel TM, Binia A, De Castro CA, et al. Impact of maternal characteristics on human milk oligosaccharide composition over the first 4 months of lactation in a cohort of healthy European mothers [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):11767.
- [29] Borewicz K, Gu F, Saccenti E, et al. The association between breastmilk oligosaccharides and faecal microbiota in healthy breastfed infants at two, six, and twelve weeks of age [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4270.
- [30] Wang Y, Zou Y, Wang J, et al. The protective effects of 2'-fucosyllactose against *E. coli* O157 infection are mediated by the regulation of gut microbiota and the inhibition of pathogen adhesion [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1284.
- [31] Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, et al. The relationship between breast milk components and the infant gut microbiota [J]. *Front Nutr*, 2021(8):629740.
- [32] Kumbhare SV, Patangia DVV, Patil RH, et al. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood [J]. *J Biosci*, 2019, 44(2):49.
- [33] Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, et al. Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: Impact of diet and prebiotic and probiotic interventions [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3):706-722.
- [34] Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome [J]. *Open Biology*, 2019, 9(9):190128.
- [35] Chanclud E, Lacombe B. Plant hormones: Key players in gut microbiota and human diseases? [J]. *Trends Plant Sci*, 2017, 22(9):754-758.
- [36] Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2795.
- [37] Parolini C, Bjorndal B, Busnelli M, et al. Effect of dietary components from antarctic krill on atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(12):1700098.
- [38] Bisanz JE, Upadhyay V, Turnbaugh JA, et al. Meta-analysis reveals reproducible gut microbiome alterations in response to a high-fat Diet [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(2):265-272.e4.
- [39] Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):73.
- [40] Olson CA, Vuong HE, Yano JM, et al. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet [J]. *Cell*, 2018, 173(7):1728-1741.
- [41] Nagpal R, Neth BJ, Wang S, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment [J]. *E Bio Medicine*, 2019(47):529-542.
- [42] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. *Science*, 2018, 359(6380):1151-1156.
- [43] Makki K, Deehan EC, Walter J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6):705-715.
- [44] Kaczmarek JL, Liu X, Charron CS, et al. Broccoli consumption affects the human gastrointestinal microbiota [J]. *J Nutr Biochem*, 2019(63):27-34.
- [45] So D, Whelan K, Rossi M, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107(6):965-983.
- [46] Tapiainen T, Koivusaari P, Brinkac L, et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10635.
- [47] Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study [J]. *Nature*, 2018, 562(7728):583-588.
- [48] Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1):82.
- [49] D'souza AW, Moodley-Govender E, Berla B, et al. Cotrimoxazole prophylaxis increases resistance gene prevalence and α -diversity but decreases β -diversity in the gut microbiome of human immunodeficiency virus-exposed, uninfected infants [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(11):2858-2868.
- [50] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases [J]. *Nature*, 2019, 569(7758):655-662.
- [51] Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT [J]. *Cell*, 2018, 174(6):1406-1423.
- [52] Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, et al. The role of the microbiome in asthma: The gut-lung axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1):123.
- [53] Marrs T, Sim K. Demystifying dysbiosis: Can the gut microbiome promote oral tolerance over IgE-mediated food allergy? [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018, 14(3):156-163.
- [54] Arrieta MC, Arevalo A, Stiemsma L, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2):424-434.e10.
- [55] Chua HH, Chou HC, Tung YL, et al. Intestinal dysbiosis featuring abundance of *ruminococcus gnavus* associates with allergic diseases in infants [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1):154-167.
- [56] Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, et al. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(6):1638-1647.

- [57] Jian C, Carpen N, Helve O, et al. Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach [J]. EBioMedicine, 2021(69):103475.
- [58] Del Fiol FS, Balco VM, Barberato-Fillho S, et al. Obesity: A new adverse effect of antibiotics? [J]. Front Pharmacol, 2018(9):1408.
- [59] Sun L, Ma L, Ma Y, et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives [J]. Protein Cell, 2018, 9(5): 397-403.
- [60] Indrio F, Martini S, Francavilla R, et al. Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development [J]. Front Pediatr, 2017(5):178.
- [61] Kaisar MMM, Pelgrom LR, Van Der Ham AJ, et al. Butyrate conditions human dendritic cells to prime type 1 regulatory T cells via both histone deacetylase inhibition and G protein-coupled receptor 109A signaling [J]. Front Immunol, 2017(8):1429.
- [62] Chen JJ, Zheng P, Liu YY, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018(14):647-655.
- [63] Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in parkinson's disease and other neurodegenerative diseases [J]. Nutrients, 2018, 10(6):708.
- [64] Derrien M, Alvarez AS, De Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life [J]. Trends Microbiol, 2019, 27(12): 997-1010.
- [65] Cani PD, Van Hul M, Lefort C, et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis [J]. Nat Metab, 2019, 1(1): 34-46.
- [66] Tariq R, Weatherly RM, Kammer PP, et al. Experience and outcomes at a specialized clostridium difficile clinical practice [J]. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 2017, 1(1): 49-56.
- 【收稿日期】 2022-08-25 【修回日期】 2022-11-16

(上接 353 页)

- [5] 陆宝麟. 中国动物志. 昆虫纲. 第 9 卷. 双翅目: 蚊科(下卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1997: 75-99.
- [6] 詹道成, 龙芝美, 刘光宇, 等. 海南岛三亚地区媒介蚊虫的初步调查 [J]. 医学动物防制, 2000, 16(7): 354-356.
- [7] 王剑, 姜进勇, 郭晓芳, 等. 中国-老挝边境地区蚊虫群落结构和地理生态位特征分析 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2017, 28(3): 209-215.
- [8] 皮琦, 万伦, 钟林峰, 等. 2018-2020 年武穴市疟疾媒介监测结果分析 [J]. 应用预防医学, 2022, 28(4): 316-319, 323.
- [9] 王剑, 董学书, 郭晓芳, 等. 老挝北部蚊虫种群组成及孳生习性调查 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2016, 27(6): 549-554.
- [10] Sorchampa S, 郭晓芳, 王剑, 等. 老挝南塔省芒新县蚊虫种类调查 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2017, 28(1): 66-68.
- [11] Zhang C, Sorchampa S, Zhou H, et al. Survey of asymptomatic malaria and mosquito vectors in Muang Khua District of Phongsaly Province, China-Laos Border [J]. Int J Infect Dis, 2020, 96: 141-147.
- [12] Lee N, 王剑, 徐艳春, 等. 老挝波乔会晒县和敦蓬县居民区蚊虫种类调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(5): 560-562.
- [13] 吴林波, 董学书, 杨锐. 老挝岳乌和邦耐县蚊虫种类及栖息习性调查研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2021, 32(2): 213-216.
- [14] 曾旭灿, 杨锐, 吴林波, 等. 老挝按蚊种类及分布调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(3): 361-366, 371.
- [15] Lover AA, Dantzer E, Hongvanthong B, et al. Prevalence and risk factors for asymptomatic malaria and genotyping of glucose 6-phosphate (G6PD) deficiencies in a vivax-predominant setting, Lao PDR: implications for sub-national elimination goals [J]. Malar J, 2018, 17(1): 218.
- [16] Tangena JA, Thammavong P, Malaithong N, et al. Diversity of mosquitoes (Diptera: Culicidae) attracted to human subjects in rubber plantations, secondary forests, and villages in Luang Prabang Province, Northern Lao PDR [J]. J Med Entomol, 2017, 54(6): 1589-1604.
- [17] Marcombe S, Maithavipheth S, Bobichon J, et al. New insights into malaria vector bionomics in Lao PDR: a nationwide entomology survey [J]. Malar J, 2020, 19(1): 396.
- [18] 李许珍, 吴林波, 张苍林, 等. 老挝丰沙里省岳乌县疟疾流行情况调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(8): 969-970, 974.

【收稿日期】 2022-11-13 【修回日期】 2023-02-05

(上接 357 页)

- [54] Plernsub S, Saingamsook J, Yanola J, et al. Temporal frequency of knockdown resistance mutations, F1534C and V1016G, in *Aedes aegypti* in Chiang Mai city, Thailand and the impact of the mutations on the efficiency of thermal fogging spray with pyrethroids [J]. Acta Trop, 2016: 1125-1132.
- [55] Plernsub S, Saingamsook J, Yanola J, et al. Additive effect of knockdown resistance mutations, S989P, V1016G and F1534C, in a heterozygous genotype conferring pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* in Thailand [J]. Para Vect, 2016, 9(1): 417.
- [56] Naw H, Vo TC, Le HG, et al. Knockdown resistance mutations in the voltage-gated sodium channel of *Aedes aegypti* (diptera: culicidae) in Myanmar [J]. Insects, 2022, 13(4): 322.
- [57] Chen M, Du Y, Wu S, et al. Molecular evidence of sequential evolution of DDT- and pyrethroid-resistant sodium channel in *Aedes aegypti* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(6): e0007432.
- [58] Scott JG. Life and death at the voltage-sensitive sodium channel: evolution in response to insecticide use [J]. Annu Rev Entomol, 2019: 243-257.
- [59] Biduda S, Lin CH, Saleh F, et al. Temporal pattern of mutations in the knockdown resistance (kdr) gene of *Aedes aegypti* mosquitoes sampled from Southern Taiwan [J]. Am J Trop Med Hyg, 2019, 101(5): 973-975.
- 【收稿日期】 2022-10-12 【修回日期】 2023-01-06