

• 科研论著 •

基于全基因组关联研究数据分析肠道菌群与矮小症的因果关系

郑治民¹, 孙昊², 赵婷婷², 肖绪武^{1,2}

1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116000; 2. 大连市妇女儿童医疗中心(集团)儿童保健科

摘要: **目的** 利用孟德尔随机化(MR)方法探究肠道菌群与矮小症之间的因果关系,为矮小症的临床诊疗提供参考。**方法** 从 MiBioGen 联盟获得 18 340 个样本的属水平肠道菌群全基因组关联研究数据作为暴露组,从 FinnGen 联盟 R9 获取矮小症的全基因组关联研究数据作为结局组。采用逆方差加权法作为主要分析方法进行 MR 分析,并采用留一法、异质性检验、多效性检验等进行敏感性分析,反向 MR 以排除反向因果关系。**结果** 肠道菌群中 *Prevotella9* ($OR=1.76$, 95%CI: 1.10~2.82, $P=0.018$)、*Alloprevotella* ($OR=1.82$, 95%CI: 1.22~2.72, $P=0.003$)、*FamilyXII-AD3011group* ($OR=1.86$, 95%CI: 1.04~3.31, $P=0.036$) 与矮小症的发病呈正相关; *Parasutterella* ($OR=0.58$, 95%CI: 0.37~0.92, $P=0.020$)、*Clostridiumsensustricto1* ($OR=0.50$, 95%CI: 0.25~0.99, $P=0.045$)、*Roseburia* ($OR=0.48$, 95%CI: 0.26~0.89, $P=0.020$) 与矮小症的发病呈负相关。**结论** 肠道菌群中 *Prevotella9*、*Alloprevotella*、*FamilyXII-AD3011group* 会增加矮小症的发生风险, *Parasutterella*、*Clostridiumsensustricto1*、*Roseburia* 对矮小症的发生有保护作用。

关键词: 矮小症; 肠道菌群; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究

中图分类号: R725.8 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)11-1201-05 doi: 10.11852/zgetbjzz2024-0581

Causal relationship between gut microbiota and short stature based on genome-wide association study data

ZHENG Zhimin¹, SUN Hao², ZHAO Tingting², XIAO Xuwu^{1,2}

1. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China;

2. Department of Child Healthcare, Dalian Women and Children's Medical Center (Group)

Corresponding author: XIAO Xuwu, E-mail: dlxiaoxxw@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the causal relationship between gut microbiota and short stature by genomewide Mendelian randomization(MR), in order to provide reference of clinical treatment of short stature. **Methods** Genus level gut microbiota genome-wide association study data of 18 340 samples was obtained from the MiBioGen as the exposure group, and genome-wide association study data of short stature were obtained from FinnGen R9 as the outcome group. The inverse variance weighting method was used as the main analysis method for MR analysis, and sensitivity analysis such as leave-one-out, heterogeneity test, and pleiotropy analysis were performed, reverse MR to rule out reverse causality.

Results *Prevotella9* ($OR=1.76$, 95%CI: 1.10 - 2.82, $P=0.018$), *Alloprevotella* ($OR=1.82$, 95%CI: 1.22 - 2.72, $P=0.003$), and *FamilyXIIAD3011group* ($OR=1.86$, 95%CI: 1.04 - 3.31, $P=0.036$) were positively correlated with the onset of short stature. *Parasutterella* ($OR=0.58$, 95%CI: 0.37 - 0.92, $P=0.020$), *Clostridiumsensustricto1* ($OR=0.50$, 95%CI: 0.25 - 0.99, $P=0.045$), and *Roseburia* ($OR=0.48$, 95%CI: 0.26 - 0.89, $P=0.020$) were negatively correlated with the onset of short stature. **Conclusion** *Prevotella9*, *Alloprevotella*, and *FamilyXIIAD3011group* increase the risk of short stature, while *Parasutterella*, *Clostridiumsensustricto1* and *Roseburia* have protective effects on the occurrence of short stature.

Keywords: short stature; gut microbiota; mendelian randomization; genome-wide association study

矮小症(short stature, SS)是一类常见的儿科内分泌代谢性疾病,是指在相似生长环境下,身高低于

同种族、同年龄、同性别儿童平均身高 2 个标准差以下或低于第 3 百分位(P_3)。根据联合国儿童基金会

基金项目:大连市生命健康领域指导计划(2024 年)

作者简介:郑治民(1997-),男,博士研究生在读,主要研究方向为儿童保健与内分泌疾病。

通信作者:肖绪武, E-mail: dlxiaoxxw@163.com

2019 年的数据,全世界 5 岁以下身高发育迟缓的儿童约有 1.44 亿,一半以上在亚洲^[1]。身材矮小受遗传、表观遗传和环境等多种因素调控^[2]。约 60% 的矮小患儿无法明确病因,发病机制不明,被归为特发性矮身材(idiopathic short stature,ISS)^[3-4]。

肠道菌群(gut microbiota,GM)是指肠道内的细菌、古细菌和真菌等微生物,参与宿主体内多种生命活动^[5-6]。随着肠道菌群在骨健康领域研究的深入,Villa 等^[7]提出“肠-骨”轴理论,指出肠道微生物群落及其代谢产物对在人体骨骼健康发挥重要作用。在长骨的线性生长方面,研究发现无菌小鼠的股骨长度更短^[8],而正常肠道菌群定植提高了无菌小鼠的骨形成率和股骨长度^[9],这表明肠道微生物群的存在对正常的骨骼纵向生长是不可或缺的。

孟德尔随机化(mendelian randomization,MR)分析是一种利用遗传变异作为工具变量来探究暴露与结局之间因果关联的方法,能够减少混杂因素和反向因果关系的影响^[10]。目前关于肠道菌群与矮小症之间的关系多为观察性研究^[11-12],无法推断因果。因此,本研究利用 MR 来确定肠道微生物群与矮小症之间的因果关系。

1 材料和方法

1.1 研究设计 本研究利用肠道微生物群和矮小症的全基因组关联研究(genome-wide association study,GWAS)汇总数据进行两样本 MR 分析,采用异质性检验、多效性分析、留一法等进行敏感性分析确保研究的稳健性,最后进行反向 MR 分析以排除反向因果关系。研究流程见图 1。

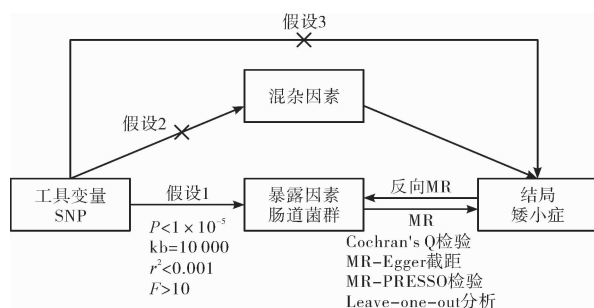


图 1 MR 分析逻辑与流程图

Fig. 1 Logic and flowchart of MR analysis

1.2 数据来源 肠道微生物群的 GWAS 汇总数据来自微生物基因组(Microbiome Genome, MiBioGen)联盟的一项研究^[13],共招募了来自 24 个队列的 18 340 名受试者。该项目组从人类粪便样本中提取 DNA,利用 16S rRNA 基因测序,共鉴定了 9

个门、16 个纲、20 个目、35 个科及 131 个属的肠道菌群相关遗传变异,本研究选择最低分类水平属为研究对象,排除 12 个未知属,共 119 个已知属纳入研究,关于 MiBioGen 数据库的详细信息可访问 <https://mibiogen.gcc.rug.nl/>。矮小症的 GWAS 汇总数据来自芬兰数据库(FinnGen)联盟迭代至 R9 版本发布的数据^[14],共 362 599 例受试者,其中矮小症组 611 例,男性 341 例,女性 270 例,矮小症患者的诊断基于 ICD-10 编码,首次诊断的平均年龄为 8.46 岁,男性为 8.82 岁,女性为 8.01 岁,关于 FinnGen 数据库的详细信息可访问 <https://r9.risteys.finnngen.fi/>。本研究中涉及的每个 GWAS 汇总数据都得到了各自机构的伦理批准。所有数据均可公开获取。

1.3 工具变量筛选 工具变量的筛选需满足 3 个假设:1)被选中作为工具变量的遗传变异单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)应与暴露密切相关;2)SNP 不应与混杂因素相关;3)SNP 只能通过暴露对结局发生作用。由于符合常规全基因显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$ 条件的 SNP 数量极少,为了获得更全面的结果,参考 $P < 1 \times 10^{-5}$ ^[15] 筛选与暴露关联的 SNP 以满足假设 1,并设置遗传距离为 10 000kb、连锁不平衡参数(r^2) < 0.001 以去除连锁不平衡对结果的影响,F 统计量 < 10 的弱工具变量被排除,计算公式为: $F = R^2(N - 2)/(1 - R^2)$ ^[16]。第二和第三个假设同常被称为“无多效性”,可以进行统计检验^[17],由于难以完全确定矮小症和肠道菌群的混杂因素,因此采用 MR-Egger 截距和 MR-PRESSO 检验水平多效性以排除混杂因素的影响。

1.4 统计学方法 使用 R4.2.3 版本软件中的 TwoSampleMR 包进行分析。逆方差加权法(inverse-variance weighting,IVW)为主分析方法,MR-Egger 回归、加权中位数法(Weighted Median,WME)、简单模式(Simple Mode,SM)和加权模式(Weighted Mode,WM)作为补充,当此 4 种模型效应值结果的方向与主分析方法一致时即考虑为相对稳定的因果关联。在敏感性分析中,分别使用 Cochran's Q 统计量检验异质性、MR-Egger 截距和 MR-PRESSO 检验水平多效性、留一法(Leave-one-out)评估每个 SNP 对结果的影响。并对已鉴定的具有因果关系的肠道微生物群进行反向 MR 以排除反向因果关系。结果以 OR 值及 95%CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MR 分析结果 IVW 结果初步提示肠道菌群与矮小症之间存在 7 种因果关系。经过另外 4 种模型验证后,其中 6 种效应方向与 IVW 结果一致。见图 2。3 个属与矮小症的发病风险呈正相关: *Prevotella9* ($OR = 1.76$, 95% CI : 1.10 ~ 2.82, $P = 0.018$)、*Alloprevotella* ($OR = 1.82$, 95% CI : 1.22 ~ 2.72, $P = 0.003$) 和 *FamilyXIIIAD3011group* ($OR = 1.86$, 95% CI : 1.04 ~ 3.31, $P = 0.036$)。3 个属与矮小症的发病风险呈负相关: *Parasutterella* ($OR = 0.58$, 95% CI : 0.37 ~ 0.92, $P = 0.020$)、*Clostridi-*

umsensustricto1 ($OR = 0.50$, 95% CI : 0.25 ~ 0.99, $P = 0.045$) 和 *Roseburia* ($OR = 0.48$, 95% CI : 0.26 ~ 0.89, $P = 0.020$)。图 3 显示不同方法 MR 分析结果总效应值的方向一致。

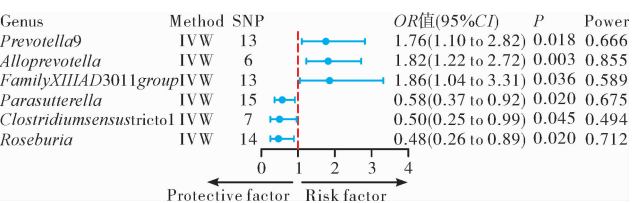


图 2 MR 分析森林图

Fig. 2 Forest plot of MR analysis

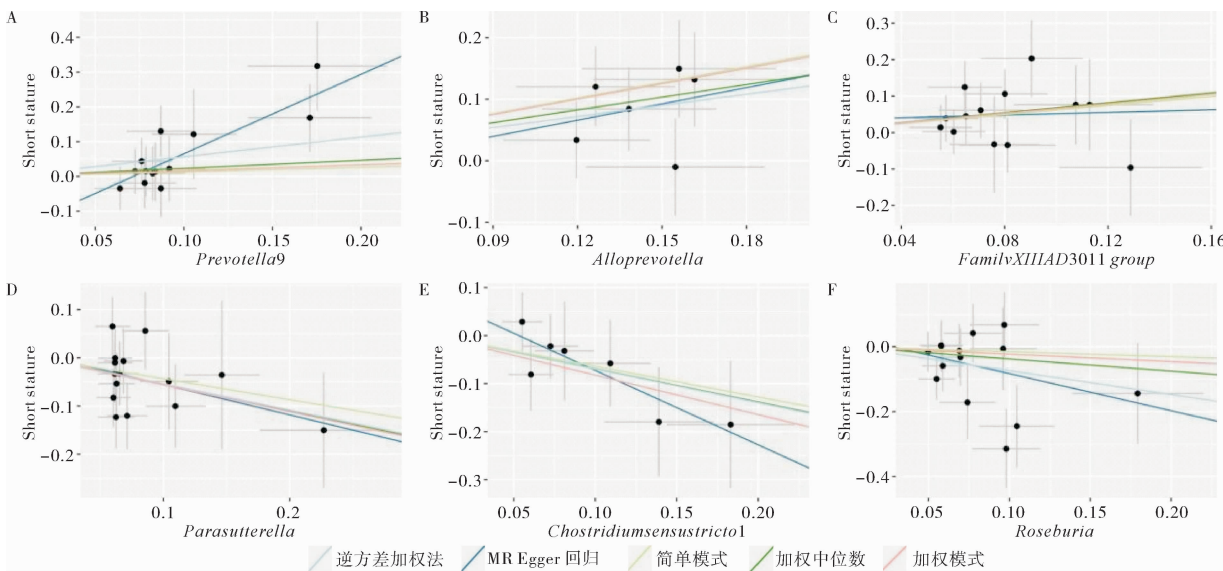


图 3 MR 分析散点图

Fig. 3 Scatter plot of MR analysis

2.2 敏感性分析结果 Cochran's Q 检验结果提示工具变量不存在显著的异质性($P > 0.05$)。见表 1。对于第 2 和第 3 假设,MR-Egger 截距和 MR-PRESSO 检验结果提示工具变量不存在显著的多效性($P > 0.05$),排除了混杂因素的影响。留一法分析结果显示,在逐个剔除 SNP 后,总效应值大小较为接近,效应方向一致。见图 4。以上敏感性分析在一定程度上证明了本研究结果的稳健性。

2.3 反向 MR 分析结果 为了探讨矮小症是否对已鉴定的肠道微生物群有因果影响,进行了反向 MR 分析,以矮小症为暴露,矮小症相关的 SNP 被视为工具变量,肠道微生物群分类群为结果。反向 MR 分析未发现这些特异性肠道菌群与矮小症之间的反向因果关系($P > 0.05$)。见表 2。这表明身材矮小可能不是这些特异性肠道菌群的原因,而是其结果。

表 1 敏感性分析结果

Tab. 1 Results of sensitivity analysis

菌属	Cochran's Q 检验		MR-Egger		MR-PRESSO
	Q 值	P 值	截距	P 值	
Prevotella9	8.866	0.714	-0.163	0.050	0.714
Alloprevotella	3.280	0.657	-0.040	0.883	0.685
FamilyXIIIAD3011group	8.029	0.783	0.033	0.724	0.790
Parasutterella	9.350	0.808	0.007	0.885	0.823
Clostridiumsensustricto1	2.487	0.870	0.082	0.354	0.900
Roseburia	12.305	0.503	0.031	0.681	0.519

3 讨论

人类身高具有多基因遗传特征,全基因组关联研究已经鉴定出许多相关的遗传位点^[18]。肠道微生物组具有高遗传性,在骨骼生长中起着关键作用^[19],在矮小症中开展微生物全基因组关联研究是必要的。本研究利用 GWAS 汇总数据进行了 MR

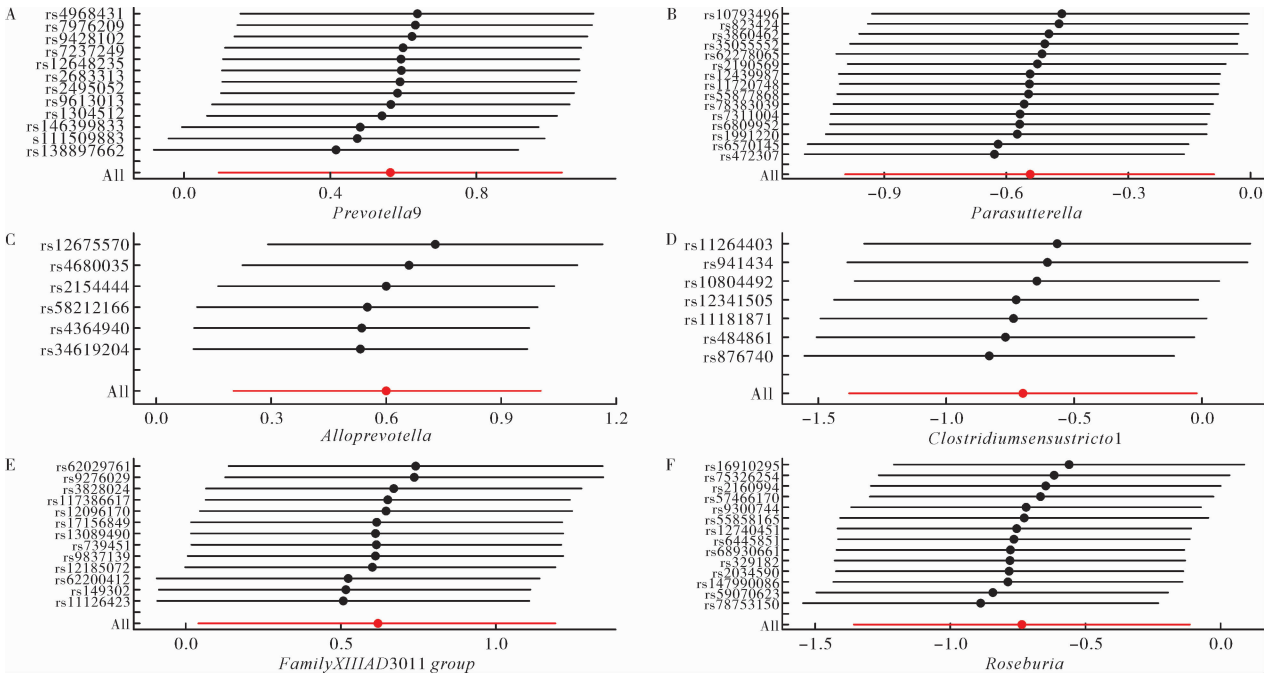


图 4 留一法检验结果
Fig. 4 Results of the leave-one-out test

表 2 反向 MR 及敏感性分析结果
Tab. 2 Results of reverse MR and sensitivity analysis

菌属	MR-IVW		Cochran's Q 检验		MR-Egger		MR-PRESSO
	OR(95%CI)	P 值	Q 值	P 值	截距	P 值	
<i>Prevotella9</i>	1.01(0.97~1.04)	0.679	5.559	0.592	0.023	0.472	0.624
<i>Alloprevotella</i>	1.02(0.94~1.11)	0.610	3.989	0.407	0.093	0.373	0.433
<i>FamilyXIIAD3011group</i>	0.98(0.94~1.01)	0.172	8.872	0.262	-0.017	0.583	0.288
<i>Parasutterella</i>	1.00(0.97~1.04)	0.917	5.259	0.628	0.019	0.538	0.626
<i>Clostridiumsensustricto1</i>	1.01(0.98~1.04)	0.347	5.212	0.735	-0.017	0.523	0.753
<i>Roseburia</i>	1.01(0.99~1.04)	0.281	7.487	0.485	0.014	0.568	0.566

分析,发现了 6 种肠道微生物属与矮小症风险之间的因果关系。

3.1 肠道菌群对矮小症的危险因素 本研究的结果显示 *Prevotella9*、*Alloprevotella*、*FamilyXIIAD3011group* 是矮小症的危险因素。先前的研究^[12]发现,ISS 儿童肠道 *Prevotella* 的丰度较正常儿童升高,而在接受 rhGH 治疗的 ISS 儿童中 *Prevotella* 的丰度降低接近至正常儿童,*Prevotella* 的相对丰度可能是 ISS 的潜在诊断标志物。本研究进一步证明了 *Prevotella* 丰度的增加是矮小症发生风险的原因。与 *Prevotella* 十分接近的 *Alloprevotella* 属于同一科^[20],也具有相同的结果。研究发现苯暴露的小鼠 *Family XIII AD3011 group* 的相对丰度升高,*Family XIII AD3011 group* 丰度的增加可能会诱发炎症^[21],在儿童期和青春期的平均身高随着包括苯在内的空气污染水平的增加而下降^[22]。

3.2 肠道菌群对矮小症的保护因素 本研究发现

Parasutterella、*Clostridium sensu stricto 1*、*Roseburia* 是 ISS 的保护因素。有研究发现 *Parasutterella* 参与维持胆固醇及胆汁酸的代谢平衡^[23],是产生睾酮的原料。另一项研究发现,*Parasutterella* 丰度升高与血清睾酮水平呈正相关^[24]。*Parasutterella* 可能通过调节激素合成间接介导宿主的纵向生长。有研究报道 ISS 儿童瘤胃球菌科、粪杆菌属、真杆菌属、双歧杆菌等丰度降低^[11-12],尽管存在着异质性,但这些菌种的减少都将可能同样影响短链脂肪酸(SC-FAs)产生。*Clostridium sensu stricto 1* 和 *Roseburia* 都是丁酸/盐的主要生产者^[25-26],丁酸是短链脂肪酸的主要成分之一。短链脂肪酸是肠道菌群的重要代谢产物,在“肠骨轴”稳态中发挥着重要作用。SC-FAs 可以降低肠道环境的 pH、增加肠道绒毛面积而促进钙吸收^[27],还可以增加血清胰岛素样生长因子(insulinlike growth factor, IGF)-1 水平^[9],生长激素(growth hormone, GH)-胰岛素样生长因子-1

(GH-IGF-1)轴对于骨骼的线性生长至关重要。

3.3 研究优势与局限性 本研究通过双样本孟德尔随机化分析确定了属水平肠道菌群与矮小症之间的因果关系,排除了反向因果造成的干扰,且不同分析方法的结果效应一致,使用多种统计学方法检测并排除分析中的水平多效性、异质性和灵敏性。但本研究仍存在部分不足:1)本研究中的 GWAS 数据主要源于欧洲人群,所得结论在我国人群中普适性偏弱;2)肠道微生物组的 GWAS 数据是基于 16S rRNA 测序技术获得的,最低分类单元是属水平,未来有待能鉴定到种水平的基于宏基因组测序技术的 GWAS 数据进行分析。3)矮小症的 GWAS 数据未进行分类,不同病因矮小症与肠道菌群之间的因果关系仍需进一步研究。

综上所述,本研究发现了 *Prevotella*⁹、*Alloprevotella*、*FamilyXIIIAD3011group* 是矮小症的危险因素, *Parasutterella*、*Clostridiumsensustricto*¹、*Roseburia* 是矮小症的保护因素,为矮小症的肠骨轴理论研究提供了一种新的方法和参考,未来在矮小症的临床诊疗中应关注对肠道菌群的调节。

参考文献

- [1] United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. Levels and trends in child malnutrition: Key findings of the 2019 Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates[R/OL]. Geneva: World Health Organization; 2019 Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.unicef.org/reports/joint-child-malnutrition-estimates-levels-and-trends-child-malnutrition-2019>
- [2] Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height [J]. *Nature*, 2022,610(7933):704-712.
- [3] Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(2):71-83.
- [4] Andrade NLM, Funari MFA, Malaquias AC, et al. Diagnostic yield of a multigene sequencing approach in children classified as idiopathic short stature[J]. *Endocr Connect*, 2022,11(12):e220214.
- [5] Jones HJ, Bourke CD, Swann JR, et al. Malnourished Microbes: Host-microbiome interactions in child undernutrition [J]. *Annu Rev Nutr*, 2023, 43:327-353.
- [6] Wang S, Cui J, Jiang S, et al. Early life gut microbiota: Consequences for health and opportunities for prevention [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022,12.20:1-25.
- [7] Villa CR, Ward WE, Comelli EM. Gut microbiota-bone axis [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017,57(8):1664-1672.
- [8] Schwarzer M, Makki K, Storelli G, et al. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition [J]. *Science*, 2016, 351 (6275): 854-857.
- [9] Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016,113(47):e7554-e7563.
- [10] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: A review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10 (4):486-496.
- [11] Li L, Chen L, Yang Y, et al. Characteristics of gut microbiome and its metabolites, short-chain fatty acids, in children with idiopathic short stature [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. 13: p. 890200.
- [12] Miao J, Lai P, Wang K, et al. Characteristics of intestinal microbiota in children with idiopathic short stature: A cross-sectional study[J]. *Eur J Pediatr*, 2023,182(10): 4537-4546.
- [13] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(2):156-165.
- [14] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population [J]. *Nature*, 2023,613(7944):508-518.
- [15] Wang Q, Dai H, Hou T, et al. Dissecting causal relationships between gut microbiota, blood metabolites, and stroke: A mendelian randomization study [J]. *J Stroke*, 2023,25(3):350-360.
- [16] Gill D, Efstathiadou A, Cawood K, et al. Education protects against coronary heart disease and stroke independently of cognitive function: Evidence from Mendelian randomization[J]. *Int J Epidemiol*, 2019,48(5):1468-1477.
- [17] Chen S, Zhou Z, Zhou Z, et al. Non-targeted metabolomics revealed novel links between serum metabolites and primary ovarian insufficiency: A Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024,15:1307944.
- [18] Murray PG, Clayton PE, Chernausk SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(7):564-574.
- [19] Lui JC. Gut microbiota in regulation of childhood bone growth [J]. *Exp Physiol*, 2024,109(5):662-671.
- [20] Pietrucci D, Teofani A, Milanese M, et al. Machine learning data analysis highlights the role of *parasutterella* and *alloprevotella* in autism spectrum disorders [J]. *Biomedicine*, 2022,10(8):2028.
- [21] Zhang L, Jing J, Han L, et al. Characterization of gut microbiota, metabolism and cytokines in benzene-induced hematopoietic damage [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021. 112956. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112956.
- [22] Klis K, Wronka I. Associations between childhood and adolescence exposure to air pollution and adult height in polish women [J]. *Environ Res*, 2020,189:109965.
- [23] Ju T, Kong JY, Stothard P, et al. Defining the role of

(下转第 1211 页)

- 1018-1023.
- [7] Madhoun LL, Crerand CE, Keim S, et al. Breast milk feeding practices and barriers and supports experienced by mother-infant dyads with cleft lip and/or palate [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2020, 57(4):477-486.
- [8] 吴明隆. 问卷统计分析实务:SPSS 操作与应用[M]. 重庆:重庆大学出版社, 2018:157-189.
- Wu ML. Questionnaire statistical analysis practice: SPSS operation and application[M]. Chongqing: Chongqing University Press, 2018:157-189.
- [9] Leff EW, Jefferis SC, Gagne MP. The development of the maternal breastfeeding evaluation scale[J]. *J Hum Lact*, 1994, 10(2):105-111.
- [10] 于海静. 母乳喂养评估量表的初步修订与应用[D]. 长沙:中南大学, 2012.
- Yu HJ. Preliminary revision and application of breast-feeding assessment scale[D]. Changsha: Central South University, 2012.
- [11] Bizon AMBL, Giugliani C, Giugliani ERJ. Women's satisfaction with breastfeeding and risk of exclusive breastfeeding interruption[J]. *Nutrients*, 2023, 15(24):5062.
- [12] 阿孜古丽·买买提, 阿依努尔·达吾提. 腭裂幼儿患者的喂养情况调查分析[J]. *中国保健营养*, 2017, 01(下):277-278.
- Aziguli · Maimaiti, Ayinuer · Dawuti. Investigation and analysis of feeding condition of infant patients with cleft palate [J]. *China Health Nutrition*, 2017, 1 (bottom):277-278.
- [13] 张晓宇, 陈铮晰, 师佳君, 等. 400 例唇腭裂患儿母乳喂养现状调查及影响因素分析[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(4):332-336.
- Zhang XY, Chen ZX, Shi JJ, et al. Investigation and influencing factors of breastfeeding in 400 children with cleft lip and palate[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2019, 17(4):332-336.
- [14] 国务院关于印发中国妇女发展纲要和中国儿童发展纲要的通知[EB/OL]. (2021-09-27)[2022-04-01]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2021-09/27/content_5639412.htm.
- [15] Johansson B, Ringsberg KC. Parents' experience of having a child with cleft lip and palate[J]. *J Adv Nurs*, 2004, 47(2):165-173.
- [16] 中华口腔医学会唇腭裂专业委员会. 唇腭裂序列治疗指南[J]. *中华口腔医学杂志*, 2024, 59(3):221-229.
- Society of Cleft Lip and Palate Chinese Stomatological Association. Guideline for cleft lip and palate team approach management[J]. *Chin J Stomatol*, 2024, 59(3):221-229.
- [17] Boyce JO, Reilly S, Skeat J, et al. ABM clinical protocol #17: Guidelines for breastfeeding infants with cleft lip, cleft palate, or cleft lip and palate-revised 2019[J]. *Breastfeed Med*, 2019, 14(7):437-444.
- [18] Reid J. A review of feeding interventions for infants with cleft palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2004, 41(3):268-278.
- [19] Becker MH. Health belief model and personal health behavior[M]. New Jersey: Slack, Inc, 1974:22-24.
- [20] 李玲玲, 张佩佩, 王蓓. 母乳喂养态度的影响因素及其干预措施[J]. *解放军护理杂志*, 2017, 34(23):55-57, 60.
- Li LL, Zhang PP, Wang B. Influencing factors of breastfeeding attitude and intervention measures [J]. *Nursing Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2017, 34(23):55-57, 60.
- [21] 刘言, 顾平, 易怀秀, 等. 孕产妇母乳喂养动机的研究进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2021, 27(28):3804-3808.
- Liu Y, Gu P, Yi HX, et al. Research progress of maternal breastfeeding motivation[J]. *Chin J Mod Nurs*, 2021, 27(28):3804-3808.
- 收稿日期:2024-03-19 修回日期:2024-06-04 本文编辑:王悦
- Technol, 2022, 347:126310.
- [26] Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp.: A marker of health? [J]. *Future Microbiol*, 2017, 12:157-170.
- [27] Drabińska N, Jarocka-Cyrta E, Zlotkowska D, et al. Dailyoligofructose-enriched inulin intake impacts bone turnover markers but not the cytokine profile in pediatric patients with celiac disease on a gluten-free diet: Results of a randomised, placebo-controlled pilot study[J]. *Bone*, 2019, 122:184-192.
- 收稿日期:2024-05-22 修回日期:2024-08-06 本文编辑:王悦
- (上接第 1205 页)
- Parasutterella, a previously uncharacterized member of the core gut microbiota[J]. *ISME J*, 2019, 13(6):1520-1534.
- [24] Chu W, Zhai J, Xu J, et al. Continuous light-induced P-COS-like changes in reproduction, metabolism, and gut microbiota in sprague-dawley rats [J]. *Front Microbiol*, 2020, 10:3145.
- [25] Lü N, Cai G, Pan X, et al. pH and hydraulic retention time regulation for anaerobic fermentation: Focus on volatile fatty acids production/distribution, microbial community succession and interactive correlation [J]. *Bioresour*