doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506127

论著·临床研究

极早产儿支气管肺发育不良肠道菌群变化的前瞻性队列研究

黄静　赖基栋　林新祝　郑直　王雅森

（厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院儿科学系新生儿科/
厦门市围产-新生儿感染重点实验室，福建厦门　361003）

［摘要］**目的**　探讨极早产儿（very preterm infant, VPI）无/Ⅰ级支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）与Ⅱ/Ⅲ级BPD的肠道菌群差异。**方法**　前瞻性纳入2023年1月—2024年6月厦门大学附属妇女儿童医院收治的胎龄<32周且出生体重<1 500 g的早产儿，将其分为两组：无/Ⅰ级BPD组（*n*=52）和Ⅱ/Ⅲ级BPD组（*n*=41），用高通量测序技术比较两组肠道菌群组成的差异。**结果**　Ⅱ/Ⅲ级BPD组变形菌门和克雷伯氏菌属相对丰度显著增加，而厚壁菌门、拟杆菌门和葡萄球菌属相对丰度则显著减少。无/Ⅰ级BPD组肠道菌群变化趋势不明显。出生后第21天Ⅱ/Ⅲ级BPD组链球菌属相对丰度显著低于无/Ⅰ级BPD组（*P*=0.017）。Ⅱ/Ⅲ级BPD组早产儿肠道菌群α多样性在纠正胎龄36周时显著低于无/Ⅰ级BPD组（*P*<0.05）。主坐标分析显示，两组早产儿肠道菌群组成结构在纠正胎龄36周时差异有统计学意义（*P*=0.019）。**结论**　Ⅱ/Ⅲ级BPD患儿在生命早期出现肠道菌群多样性降低。链球菌属减少可能与Ⅱ/Ⅲ级BPD的发生相关。　［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：429-437］

［关键词］支气管肺发育不良；肠道菌群；高通量测序；早产儿

A prospective cohort study of gut microbiota changes in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia

HUANG Jing, LAI Ji-Dong, LIN Xin-Zhu, ZHENG Zhi, WANG Ya-Sen. Department of Neonatology, Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University/Xiamen Maternal and Child Health Hospital/Xiamen Key Laboratory of Perinatal-Neonatal Infection, Xiamen, Fujian 361003, China (Lin X-Z, Email: xinzhufj@163.com)

Abstract: Objective　To investigate differences in gut microbiota between very preterm infants with no/grade I bronchopulmonary dysplasia (BPD) and those with grade II/III BPD. **Methods**　A prospective cohort study was conducted at Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University from January 2023 to June 2024. Preterm infants with gestational age <32 weeks and birth weight <1 500 g were categorized into two groups: no/grade I BPD (*n*=52) and grade II/III BPD (*n*=41). Gut microbiota composition was compared using high-throughput sequencing. **Results**　The grade II/III BPD group showed significantly increased relative abundances of *Proteobacteria* and *Klebsiella*, and significantly decreased relative abundances of *Firmicutes*, *Bacteroidota*, and *Staphylococcus*. No/grade I BPD infants showed no obvious temporal trend in gut microbiota changes. On postnatal day 21, the relative abundance of *Streptococcus* was significantly lower in the grade II/III BPD group than in the no/grade I BPD group (*P*=0.017). At 36 weeks of corrected gestational age, alpha diversity in the grade II/III BPD group was significantly lower than in the no/grade I BPD group (*P*<0.05). Principal coordinates analysis indicated a significant difference in overall gut microbiota composition between the groups at this time point (*P*=0.019). **Conclusions**　Very preterm infants with grade II/III BPD show reduced gut microbial diversity early in life. A decrease in *Streptococcus* may be associated with grade II/III BPD.

［收稿日期］2025-06-24；［接受日期］2026-03-02
［基金项目］厦门市自然科学基金项目（3502Z20227408）；厦门市自然科学基金项目（3502Z20227297）；福建省2023年省级临床重点专科建设项目（新生儿科）（闽卫医政函［2023］1163号）。
［作者简介］黄静，女，硕士，副主任医师。赖基栋，男，主任医师。两位作者同等贡献。
［通信作者］林新祝，男，主任医师。Email：xinzhufj@163.com。

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 429-437]
Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Gut microbiota; High-throughput sequencing; Preterm infant

支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）是早产儿常见的慢性呼吸系统疾病，发病机制复杂，且缺乏有效的治疗手段，仍以预防为主，寻找一种新型的、非侵入性的生物标志物用于BPD的早期预测仍然是当务之急。肠道菌群被认为是人体的第二个基因组，研究表明，正常的肠道和肺部共生菌有助于维持免疫动态平衡，即存在微生物–肠–肺轴，肠道菌群失调可能影响肺的炎症及免疫反应[1]。与足月儿相比，早产儿肠道菌群多样性低、定植速度慢、成熟晚，易受外界因素影响，导致菌群的定植与发育模式发生改变[2]。越来越多的研究表明，哮喘（肠道微生物多样性降低，双歧杆菌、嗜黏蛋白阿克曼菌和普拉梭菌的丰度减少）、呼吸道感染（如结核病患儿肠道放线菌门和变形菌门增加，拟杆菌门减少）等慢性肺部疾病的发生发展与早期肠道内菌群的失调相关联[3]。BPD亦属于慢性肺部疾病，由于早产儿肠道菌群定植所受影响因素多、标本难以留取等，目前国内外关于早产儿BPD与肠道菌群的研究较少，肠道菌群是否会影响对BPD的易感性目前尚不清楚。本研究应用高通量测序技术分析不同严重程度BPD极早产儿（very preterm infant, VPI）肠道菌群的定植模式以及菌群结构差异，为临床预测、预防及治疗BPD提供了新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用前瞻性单中心队列研究，选取2023年1月—2024年6月厦门大学附属妇女儿童医院新生儿重症监护室收治的胎龄<32周且出生体重<1 500 g的早产儿作为研究对象。随访VPI的临床结局，根据2018年美国NICHD修正后的诊断标准[4]，BPD组分为3个亚组：Ⅰ级、Ⅱ级和Ⅲ级。比较无/Ⅰ级BPD组和Ⅱ/Ⅲ级BPD组肠道菌群组成的差异。

样本量计算：首先用简单随机抽样样本量计算公式计算研究所需样本量，再考虑整群抽样设计效应*deff*。简单随机抽样的样本量计算公式如下：

$$n=\frac{\left(Z_{\alpha/2}\right)^2}{(\delta)^2}\cdot\pi(1-\pi)$$

上式中，检验水准α范围为0.001~0.05，允许误差δ范围为0.001~0.01，本次调查中的BPD发生率π，Scientific Reports的研究结果显示，VPI BPD的发生率π为22.1%[1]。因此，本研究中，取α=0.05、δ=0.1来计算研究最小样本，得出总样本量为66例。考虑到整群抽样设计效应*deff*为1.3，样本含量至少为86例。本研究最终收集样本93例，符合最小样本量要求。

入选标准：（1）住院时间≥纠正胎龄36周；（2）生后24 h内入院；（3）单胎；（4）纯母乳喂养或母乳+捐赠母乳。排除标准：（1）存在先天畸形或遗传代谢病；（2）出生时有重症感染、重度窒息、胃肠道功能障碍；（3）围手术期或住院期间行手术者；（4）住院期间死亡、中断治疗或自动出院者；（5）因肠道问题在1周龄内无法开始肠内喂养者；（6）出生后口服过肠道益生菌类药物；（7）母亲分娩前1个月内使用微生态制剂；（8）资料不完整。本研究已通过厦门大学附属妇女儿童医院伦理委员会批准（KY-2025-100-K02），并获得患儿家属的知情同意。

1.2 资料收集

收集研究对象临床资料：（1）围生期及母孕期并发症指标：胎龄、出生体重、产前使用糖皮质激素、延迟脐带结扎、性别、分娩方式、小于胎龄儿（small for gestational age infant, SGA）[5]、母亲产前抗生素使用等；（2）生长及营养状况指标：开始肠内营养时间、达全肠内营养日龄[6]、恢复出生体重日龄、平均体重增长速率[7]；（3）住院期间主要治疗指标：抗生素累计使用时间、有创/无创机械通气时间、总用氧时间；（4）住院期间合并症及并发症：新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome, NRDS）[8]、有血流动力学改变的动脉导管未闭[9]、≥Ⅱ期新生儿坏死性小肠结肠炎（neonatal necrotizing enterocolitis, NEC）[8]、早发型败血症（early-onset sepsis, EOS）[8]、Ⅲ~Ⅳ级脑室内出血（intraventricular hemorrhage, IVH）[8]、宫外生长迟缓（extrauterine growth restriction, EUGR）[10]。

1.3 粪便标本采集

采用一次性无菌粪便冻存管收集住院VPI在不同时间点［生后第7天（D7）、第21天（D21）、纠正胎龄36周］的粪便样本，编号后在1.5 h内立即放入–80℃冰箱保存待用。

1.4 DNA 抽提和 PCR 扩增

采用 MagPure Soil DNA LQ Kit（Magan）试剂盒提取粪便样本的基因组 DNA。利用 NanoDrop 2000（Thermo Fisher Scientific, USA）和琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 的浓度和纯度。以提取的基因组 DNA 为模板，使用带 Barcode 的特异引物和 Takara Ex Taq 高保真酶进行细菌 16S rRNA 基因的聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）扩增。采用通用引物 343F（5'-TACGGRAGGCAGCAG-3'）和 798R（5'-AGGGTATCTAATCCT-3'）扩增 16S rRNA 基因的 V3-V4 可变区，用于细菌多样性分析。

1.5 文库构建和测序步骤

首先对 PCR 扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳检测，随后使用 AMPure XP 磁珠进行纯化。将纯化后的产物作为模板，进行第二轮 PCR 扩增，并对扩增产物再次进行磁珠纯化。取纯化后的二轮产物进行 Qubit 定量，根据定量结果调整浓度后上机测序。使用 Illumina NovaSeq 6000 测序平台进行测序，并生成 250 bp 双端 reads。测序由上海欧易生物技术有限公司完成。

1.6 生物信息学分析

数据下机后，首先使用 Cutadapt 软件，将 raw data 序列剪切掉引物序列。然后使用 DADA2，将上一步合格的双端 raw data 按照 QIIME 2（2020.11）默认参数进行质量过滤、降噪、拼接及去嵌合体等质控分析，得到代表序列及 ASV 丰度表格。使用 QIIME 2 软件包将所有代表序列与 Silva（version138）数据库进行比对注释。物种比对注释使用 q2-feature-classifier 软件默认参数进行分析。采用 QIIME 2 软件进行 α 和 β 多样性分析。利用 R 计算的 weighted Unifrac 距离矩阵，进行 weighted Unifrac 主坐标分析（PCoA）来评估样本的 β 多样性。

1.7 统计学分析

基础数据分析采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例数和百分率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本 t 检验；非正态分布的计量资料采用中位数（四分位数间距）［M（P_{25}，P_{75}）］表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。肠道菌群生物信息学分析采用 R（v3.5.1）包，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基础资料比较

本研究共纳入 118 例 VPI，最终入组 93 例，其中无 BPD 组 20 例，BPD 组 73 例（Ⅰ级 32 例，Ⅱ级 26 例和Ⅲ级 15 例）。男婴 41 例（44.1%），女婴 52 例（55.9%），胎龄 29.9（28.2，31.1）周，出生体重 1 265（969，1 437）g。Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组的胎龄和出生体重显著降低，NRDS 的发生率更高，需要更长时间的有创和无创机械通气，更长的用氧时间（P<0.05）。此外，Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组达全肠内营养时间延长，EUGR 的发生率更高（P<0.05），见表 1。

表 1 两组 VPI 一般情况比较

因素	无/Ⅰ级 BPD 组（n=52）	Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组（n=41）	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	30.6(29.3, 31.3)	28.6(27.6, 29.8)	4.728	<0.001
出生体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	1 420(1 260, 1 460)	980(865, 1 157)	6.072	<0.001
产前使用糖皮质激素 [n(%)]	41(79)	38(93)	3.432	0.064
延迟脐带结扎 [n(%)]	39(75)	23(56)	3.686	0.055
男性 [n(%)]	25(48)	16(39)	0.762	0.383
剖宫产 [n(%)]	35(67)	28(68)	0.010	0.920
SGA [n(%)]	5(10)	9(22)	2.728	0.099
1 min Apgar 评分≤7 分 [n(%)]	17(33)	20(49)	2.477	0.116
胎膜早破≥18 h [n(%)]	17(33)	11(27)	0.374	0.541
妊娠糖尿病 [n(%)]	18(35)	16(39)	0.192	0.661
妊娠高血压 [n(%)]	11(21)	8(20)	0.038	0.845
母亲绒毛膜羊膜炎 [n(%)]	12(23)	6(15)	1.047	0.306
母亲产前抗生素使用 [n(%)]	20(39)	23(56)	2.868	0.090
NRDS [n(%)]	10(19)	27(66)	20.801	<0.001

表 1（续）

因素	无/Ⅰ级 BPD 组 (n=52)	Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组 (n=41)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
hsPDA [n(%)]	19(37)	13(32)	0.237	0.626
NEC≥Ⅱ期 [n(%)]	0(0)	2(5)	–	0.192
EOS [n(%)]	1(2)	3(7)	0.575	0.448
IVH Ⅲ~Ⅳ级 [n(%)]	12(23)	12(29)	0.459	0.498
EUGR [n(%)]	16(31)	22(54)	4.970	0.026
抗生素累计使用时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	10(7, 23)	15(8, 26)	1.371	0.170
有创机械通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	1(0, 5)	4(0, 8)	2.238	0.025
无创机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	26 ± 14	40 ± 17	4.492	<0.001
总用氧时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	39(32, 53)	62(52, 74)	4.676	<0.001
开始肠内营养时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]	21(7, 42)	23(12, 32)	0.074	0.941
达全肠内营养日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	25(19, 35)	32(28, 41)	2.440	0.015
恢复出生体重日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	9(7, 11)	9(7, 12)	0.775	0.438
平均体重增长速率 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/(kg·d)]	17.7(13.7, 24.1)	15.2(13.7, 18.9)	1.691	0.091

注：［BPD］支气管肺发育不良；［SGA］小于胎龄儿；［NRDS］新生儿呼吸窘迫综合征；［hsPDA］有血流动力学改变的动脉导管未闭；［NEC］新生儿坏死性小肠结肠炎；［EOS］早发型败血症；［IVH］脑室内出血；［EUGR］宫外生长迟缓。

2.2 多因素 logistic 回归分析

以分组为因变量（0=无/Ⅰ级 BPD，1=Ⅱ/Ⅲ级 BPD），单因素分析结果具有统计学意义的变量作为多因素分析的自变量，拟合二分类多因素 logistic 回归模型，分析Ⅱ/Ⅲ级 BPD 的影响因素，结果显示，出生体重、NRDS 共 2 个变量进入了模型。具体为：出生体重越高，越不容易出现Ⅱ/Ⅲ级 BPD（OR=0.993，95%CI：0.991~0.996）；NRDS 是发生Ⅱ/Ⅲ级 BPD 的危险因素（OR=3.535，95%CI：1.099~11.369）。见表 2。

表 2 Ⅱ/Ⅲ级 BPD 影响因素的二分类多因素 Logistic 回归分析结果

变量	变量类型	β	SE	Waldχ^2	P	OR	95%CI
出生体重 (g)	连续变量	–0.007	0.001	20.717	<0.001	0.993	0.991~0.996
NRDS	二分类变量	1.263	0.596	4.489	0.034	3.535	1.099~11.369
常量		7.279	1.852	15.450	<0.001	1 450.222	

注：［NRDS］新生儿呼吸窘迫综合征。

2.3 粪便样本收集及 ASV 分析

共收集粪便样本 279 份，其中无/Ⅰ级 BPD 组在 3 个时间点共收集 156 份，Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组 123 份。两组 VPI 在 ASV 水平上的 Venn 图结果显示，无/Ⅰ级 BPD 组 3 个时间点分别有 12 540、2 215、1 786 个物种，Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组则有 8 849、3 101、1 426 个物种，6 个亚组所共有的物种数量为 229 个。

2.4 物种组成及差异分析

门水平上，两组 VPI 均以变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门为主，占全部菌门的 90% 以上。随时间推移的自身对照中，Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组变形菌门丰度呈上升趋势，厚壁菌门和拟杆菌门丰度呈下降趋势，无/Ⅰ级 BPD 组趋势不明显，见图 1A、图 1C 和 1D。

属水平上，两组 VPI 患儿各时点肠道内菌群主要由克雷伯菌属、大肠埃希菌属–志贺菌属、肠球菌属、葡萄球菌属、狭义梭菌属 1、未分类 *Muribaculaceae*、链球菌属、双歧杆菌属组成。随着时间的推移，Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组葡萄球菌属相对丰度逐渐下降，克雷伯菌属相对丰度呈上升趋势，无/Ⅰ级 BPD 组上述趋势不明显（图 1B、1E~F）。

以属水平的角度进行差异菌群分析，在丰度前 15 位的菌属中，两组 VPI 患儿肠道菌群结构在出生后 D7 和纠正胎龄 36 周差异无统计学意义。在出生后 D21 Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组链球菌属较无/Ⅰ级 BPD 组显著减少（P=0.017），见图 2。

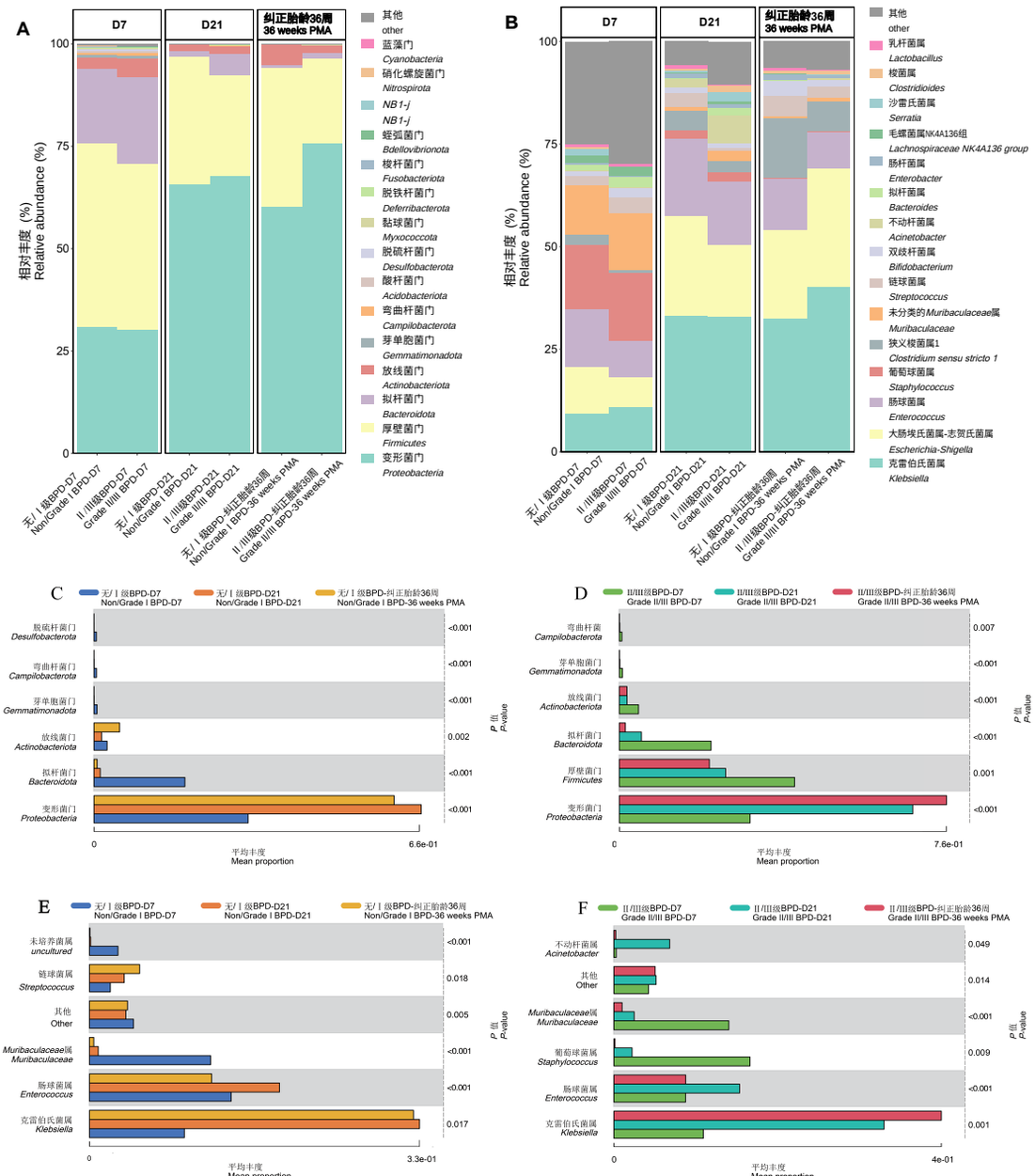


图1　两组VPI菌群组成分布条形图和两组3个时间点（出生后D7、D21、纠正胎龄36周）自身对照的差异菌群分析　图A表示门水平分布条形图，图B表示属水平分布条形图，图例从上至下按照相对丰度由大到小排序，图C和图D表示两组随时间推移门水平的自身对照，图E和图F表示两组随时间推移属水平的自身对照。

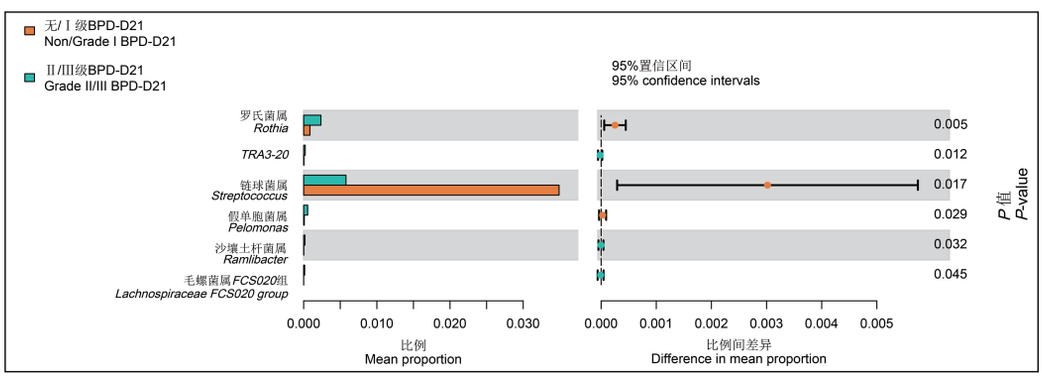


图2　出生后D21两组VPI的主要差异菌群分析

2.5 α多样性分析

与无/Ⅰ级BPD组比较，Ⅱ/Ⅲ级BPD组物种丰富度指数（ACE指数和Chao1指数）和多样性指数（Shannon指数和Simpson指数）在生后D7和D21有下降趋势，但差异无统计学意义（P>0.05）。然而，在纠正胎龄36周时，Ⅱ/Ⅲ级BPD组物种丰富度指数和多样性指数显著低于无/Ⅰ级BPD组，差异有统计学意义（ACE指数，P=0.012；Chao1指数，P=0.016；Shannon指数，P=0.014；Simpson指数，P=0.048），见图3。

2.6 β多样性分析

主坐标分析（principal coordinates analysis，PCoA）显示，两组VPI肠道菌群的组成在生后D7和D21相似（P=0.762、P=0.442）。在纠正胎龄36周时，两组早产儿肠道菌群的组成出现明显的差异（P=0.019），在PCoA图中可区分大部分样本，其中PC1可解释35.7%的差异。见图4。

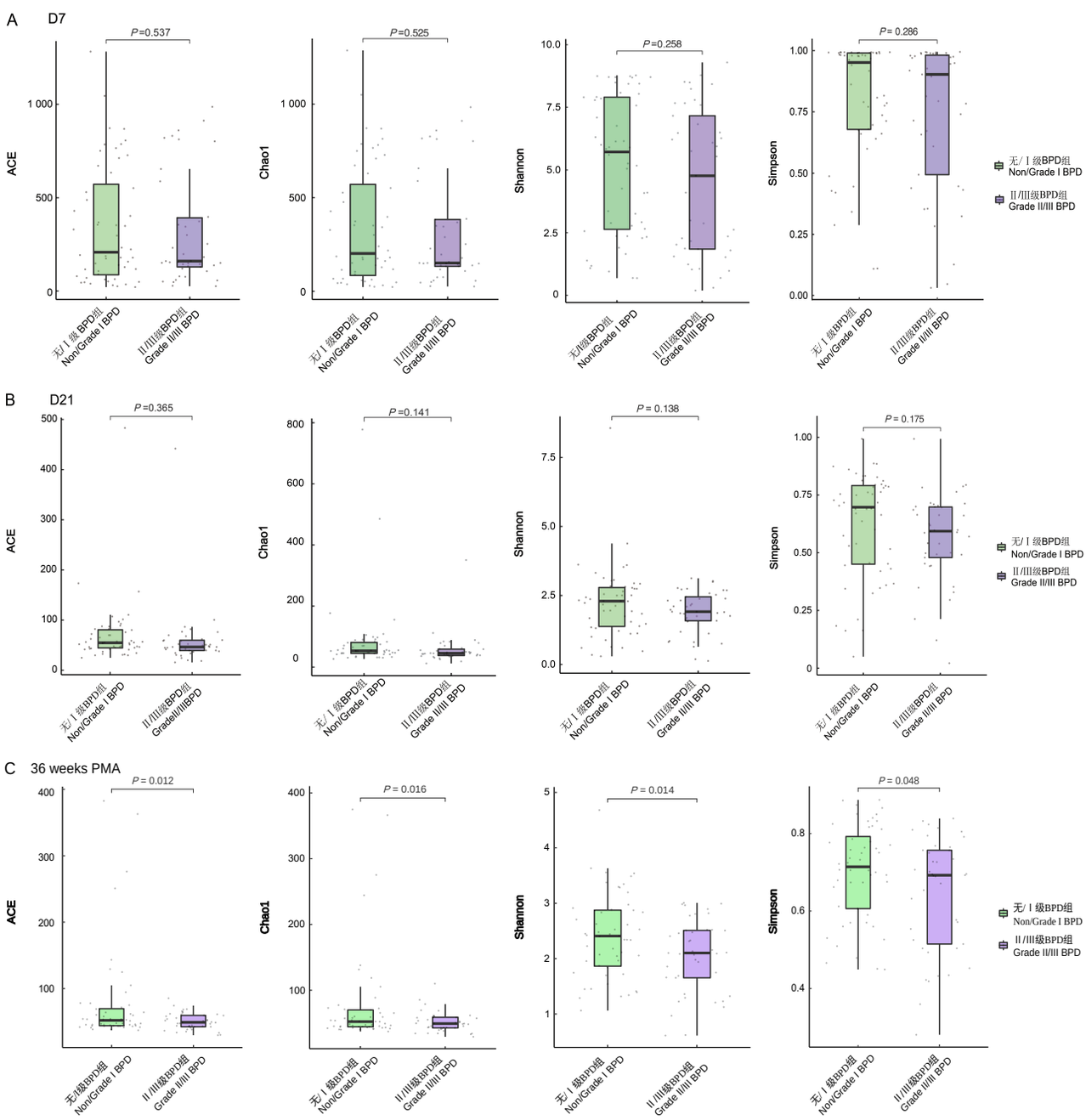


图3 两组VPI肠道微生物群丰富度和多样性的比较 A表示出生后D7，B表示出生后D21，C表示纠正胎龄36周。箱线图表示中位数和四分位数范围。

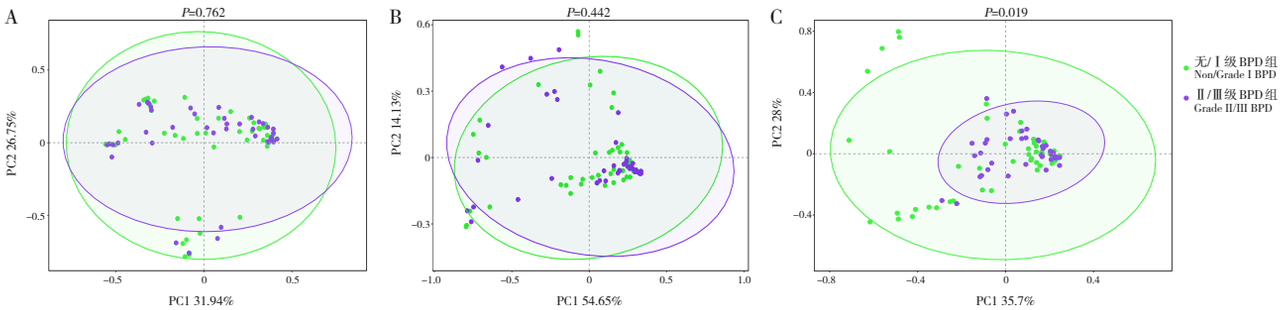


图 4　两组 VPI 在 3 个时间点的肠道菌群 PCoA 分析　图 A、B、C 分别对应生后 D7、生后 D21 和纠正胎龄 36 周。每个小图形代表 1 个样本，置信椭圆水平为 95%。横坐标表示主坐标成分 1，纵坐标表示主坐标成分 2，分析采用 weighted-unifrac 距离算法。

3　讨论

近年来，肠道和肺部的微生物群及其代谢物已成为 BPD 发病机制中潜在的关键因素。肠道菌群失调和随之而来的营养不良可能通过改变表观遗传学、促进炎症和氧化应激、改变肠道通透性、改变血管和淋巴管发育，以及影响微量营养素等机制参与 BPD 的发生和发展[11-12]。早产儿肠道菌群的发展过程受到多种围产期因素的影响，其中最重要的是胎龄、分娩方式、喂养方式和抗生素。本研究中，Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组的胎龄和出生体重更低，NRDS 和 EUGR 的发生率更高，无创呼吸机和用氧时间更长，其余围产期因素比较差异均无统计学意义。这意味着虽然两组 VPI 优势肠道菌群相似，但其丰度存在差异。

早产儿正常厌氧菌定植延迟、潜在病原菌定植增加以及肠道短链脂肪酸组成的改变，可能是由于其免疫系统发育不成熟、肠道氧化环境改变以及新生儿重症监护室环境中的多种医疗干预所致[13]。本研究结果显示，VPI 双歧杆菌属的相对丰度始终较低，均<5%，随着时间推移，拟杆菌门的相对丰度下降，变形菌门、克雷伯氏菌属、大肠埃希菌属–志贺菌属、肠球菌属成为优势菌群较长时间定植在 VPI 肠道，这与许景林等[14]和 Khan 等[15]的研究结果相似。Chen 等[16]病例对照研究显示，生后第 7 天至第 28 天，BPD 患儿肠道菌群多样性和相对丰度下降，变形菌门丰度明显增加，拟杆菌门丰度明显下降。Gallacher 等[17]研究显示，接受机械通气的 VPI（其中 84% 发展为中–重度 BPD）随着时间推移，肠道微生物区中变形菌门丰富，而厚壁菌门数量下降。本研究中Ⅱ/Ⅲ级 BPD 组患儿机械通气时间和用氧时间更长，可能会干扰出生后第一个月内肠道内的厌氧环境，进一步造成患儿生长障碍[18]。其变形菌门（相对丰度分别为 30.3%、67.8%、75.7%）和克雷伯氏菌属（相对丰度分别为 10.9%、33.1%、40.1%）呈上升趋势，厚壁菌门（相对丰度分别为 40.6%、24.6%、20.8%）、拟杆菌门（相对丰度分别为 21.2%、5.1%、1.4%）和葡萄球菌属（相对丰度分别为 16.7%、2.2%、0.1%）呈下降趋势，无/Ⅰ级 BPD 组趋势不明显，与上述文献[16-17]相符。变形菌门属于兼性厌氧菌，厚壁菌门和拟杆菌门属于专性厌氧菌。一般认为变形菌门在新生儿肠道发挥定植作用后，相对丰度会降低，这是微生物初始定植的正常组成部分；而这种定植模式的紊乱与新生儿疾病风险增加有关，比如 NEC、新生儿晚发型败血症[19-20]。变形菌门高丰度代表了菌群失调的微生物特征，反映了肠道微生物群落结构的不稳定性[21]。克雷伯氏菌属于变形菌门，作为条件致病菌，通过产生脂多糖被肠道中的 Toll 样受体 4 受体识别，从而导致促炎性 Th17 细胞的定向募集和促炎性细胞因子（白细胞介素-17、白细胞介素-22）的释放，诱导肺泡内皮细胞免疫激活、肺细胞特异性分子信号失调和肺发育畸形，导致 BPD[22-23]。葡萄球菌属于厚壁菌门，葡萄球菌促进了克雷伯氏菌在肠道中的定居，而克雷伯氏菌抑制了葡萄球菌的生长[23]。此外，拟杆菌门和厚壁菌门是乙酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）的主要生产者，SCFAs 通过免疫调节、屏障保护、表观遗传调控及代谢支持等多途径缓解 BPD 的病理进程[12]。Stricker 等[24]发现，肠道中产 SCFAs 的细菌含量较高的婴儿患 BPD 的风险较低。这些结果提示肠道菌群的异常定植增加了 BPD 的严重程度，其机制可能与 SCFAs 生成减少及促炎信号通路激活有关。

本研究结果发现，两组差异菌群为链球菌属。

链球菌属属于厚壁菌门，是兼性厌氧菌。某些链球菌种类，如肺炎链球菌是肺部疾病的重要致病菌，而其他种类则可能在肺部微生物群落中发挥保护性作用。链球菌主要产生乳酸和短链脂肪酸（乙酸、丙酸和丁酸），这些物质可抑制大肠杆菌等病原体在上皮细胞中的生长，还能与宿主的免疫系统协同作用，减少肠道炎症[25-26]。研究表明，肠道菌群中的链球菌属有助于维持正常免疫反应，如嗜热链球菌可能减轻如哮喘等过敏性肺部疾病的症状[27]。一项系统性综述指出，早产儿肠道链球菌与早期生长呈正相关[28]。本研究发现，NRDS是发生Ⅱ/Ⅲ级BPD的危险因素。根据Fu等[29]的研究，NRDS患儿表现出肠道菌群多样性的增加，通过增加链球菌、双歧杆菌和梭菌属的丰度，显著修复了NRDS婴儿的肠道菌群结构。以上研究均显示了链球菌属对机体有利的一面，故推测链球菌属的减少可能加重BPD的严重程度。

本研究结果显示，Ⅱ/Ⅲ级BPD组肠道微生物群落α多样性在纠正胎龄36周时显著低于无/Ⅰ级BPD组，与Chen等[16]和Zhang等[30]的研究结果相似。肠道菌群多样性高有利于建立稳定群落，防止单一物种过度增殖。VPI肠道微生物多样性普遍降低，BPD患儿更甚。多样性降低易出现菌群失调，肠道通透性增加导致条件致病菌的过量定植，同时菌群失调产生多糖A、鞘脂和其他被免疫细胞识别的代谢物，导致局部或全身炎症反应和代谢紊乱，影响肺泡及微血管发育并导致BPD进展[11, 31]。PCoA分析显示，两组菌群组成差异在纠正胎龄36周时明显区分开来。结果表明不同程度BPD早产儿肠道菌群可能存在着不同的定植和发育模式。

本研究局限之处：（1）本研究为单中心前瞻性队列研究，样本量小，且未分析菌群代谢组或宿主免疫指标；（2）肠道菌群可能受到一些混杂因素的影响，受样本量的限制，我们未进一步按胎龄、出生体重、喂养方式和抗生素使用进行分组分析，我们根据现有数据谨慎得出结论，将在今后的研究中扩大样本量进行验证；（3）肠道微生物组的组成可能因种族或地理区域而异，本研究中所有婴儿均来自同一家医院的新生儿重症监护室，这可能是一些常见微生物的来源，未来需要更大规模的多中心研究结合多组学技术（如宏基因组、代谢组）明确关键菌群的功能作用。

综上所述，本研究揭示了不同严重程度VPI的肠道菌群特征，研究结果为BPD的微生态干预提供了理论依据，例如通过靶向调节变形菌门或补充益生菌改善肠道免疫稳态。未来需开展多中心大样本研究，结合代谢组学进一步验证微生物在BPD发展中的作用机制。

作者贡献声明：黄静、赖基栋负责课题构思、设计和初稿撰写；王雅森负责数据管理；林新祝、郑直负责研究监督及论文的修订。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Yang K, Dong W. Perspectives on probiotics and bronchopulmonary dysplasia[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 570247. PMID: 33194897. PMCID: PMC7649774. DOI: 10.3389/fped.2020.570247.

[2] Sim K, Powell E, Cornwell E, et al. Development of the gut microbiota during early life in premature and term infants[J]. Gut Pathog, 2023, 15(1): 3. PMID: 36647112. PMCID: PMC9841687. DOI: 10.1186/s13099-022-00529-6.

[3] Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, et al. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 2340670. PMID: 32802893. PMCID: PMC7415116. DOI: 10.1155/2020/2340670.

[4] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop [J]. J Pediatr, 2018, 197: 300-308. PMID: 29551318. PMCID: PMC5970962. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.

[5] Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project[J]. Lancet, 2014, 384 (9946): 857-868. PMID: 25209487. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.

[6] Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants[J]. Nutrients, 2015, 7(1): 423-442. PMID: 25580815. PMCID: PMC4303848. DOI: 10.3390/nu7010423.

[7] Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, et al. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants[J]. J Perinatol, 2009, 29(9): 618-622. PMID: 19461590. PMCID: PMC2767524. DOI: 10.1038/jp.2009.55.

[8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[9] 郑军, 王晓鹏, 刘鸽. 早产儿动脉导管未闭防治的新观点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.02.003.

[10] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants[J]. BMC

Pediatr, 2013, 13: 59. PMID: 23601190. PMCID: PMC3637477. DOI: 10.1186/1471-2431-13-59.

[11] Yang K, He S, Dong W. Gut microbiota and bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(8): 2460-2470. PMID: 34077996. DOI: 10.1002/ppul.25508.

[12] Gao Y, Wang K, Lin Z, et al. The emerging roles of microbiome and short-chain fatty acids in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1434687. PMID: 39372498. PMCID: PMC11449852. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1434687.

[13] Jia J, Xun P, Wang X, et al. Impact of postnatal antibiotics and parenteral nutrition on the gut microbiota in preterm infants during early life[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(4): 639-654. PMID: 31452218. DOI: 10.1002/jpen.1695.

[14] 许景林, 李华梅, 傅春燕, 等. 极早产儿生后1个月肠道菌群的动态变化及分布特征[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(4): 311-317. DOI: 10.12372/jcp.2024.23e1073.

[15] Khan A, Mi H, Gao F, et al. Dynamic changes of the gut microbial colonization in preterm infants with different time points after birth[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1078426. PMID: 36876108. PMCID: PMC9983350. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1078426.

[16] Chen SM, Lin CP, Jan MS. Early gut microbiota changes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot case-control study[J]. Am J Perinatol, 2021, 38(11): 1142-1149. PMID: 32446254. DOI: 10.1055/s-0040-1710554.

[17] Gallacher D, Mitchell E, Alber D, et al. Dissimilarity of the gut-lung axis and dysbiosis of the lower airways in ventilated preterm infants[J]. Eur Respir J, 2020, 55(5): 1901909. PMID: 32060060. PMCID: PMC7236867. DOI: 10.1183/13993003.01909-2019.

[18] Younge NE, Newgard CB, Cotten CM, et al. Disrupted maturation of the microbiota and metabolome among extremely preterm infants with postnatal growth failure[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 8167. PMID: 31160673. PMCID: PMC6546715. DOI: 10.1038/s41598-019-44547-y.

[19] Huang H, Peng Q, Zhang Y, et al. Abnormalities in microbial composition and function in infants with necrotizing enterocolitis: a single-center observational study[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 963345. PMID: 36340725. PMCID: PMC9634528. DOI: 10.3389/fped.2022.963345.

[20] Lee JK, Hern Tan LT, Ramadas A, et al. Exploring the role of gut bacteria in health and disease in preterm neonates[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(19): 6963. PMID: 32977611. PMCID: PMC7579082. DOI: 10.3390/ijerph17196963.

[21] Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota[J]. Trends Biotechnol, 2015, 33(9): 496-503. PMID: 26210164. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.

[22] McCartney AL, Hoyles L. The role of *Klebsiella* populations in preterm infants[J]. Biochem Soc Trans, 2023, 51(2): 887-896. PMID: 37099394. PMCID: PMC10212511. DOI: 10.1042/BST20200325.

[23] Salimi U, Dummula K, Tucker MH, et al. Postnatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia in premature infants: mechanistic insights into "New BPD"[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 66(2): 137-145. PMID: 34644520. PMCID: PMC8845139. DOI: 10.1165/rcmb.2021-0353PS.

[24] Stricker S, Hain T, Chao CM, et al. Respiratory and intestinal microbiota in pediatric lung diseases-current evidence of the gut-lung axis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 6791. PMID: 35743234. PMCID: PMC9224356. DOI: 10.3390/ijms23126791.

[25] Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota [J]. Nutrients, 2023, 15(9): 2211. PMID: 37432351. PMCID: PMC10180739. DOI: 10.3390/nu15092211.

[26] Dahl C, Stanislawski M, Iszatt N, et al. Gut microbiome of mothers delivering prematurely shows reduced diversity and lower relative abundance of *Bifidobacterium* and *Streptococcus* [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0184336. PMID: 29069100. PMCID: PMC5656300. DOI: 10.1371/journal.pone.0184336.

[27] Yan T, Bao Y, Cao S, et al. The investigation of the role of oral-originated *Prevotella*- induced inflammation in childhood asthma [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1400079. PMID: 38863747. PMCID: PMC11165567. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1400079.

[28] Neves LL, Hair AB, Preidis GA. A systematic review of associations between gut microbiota composition and growth failure in preterm neonates[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2190301. PMID: 36927287. PMCID: PMC10026866. DOI: 10.1080/19490976.2023.2190301.

[29] Fu Y, Wang X, Nie L, et al. Gut microbiota characteristics in neonatal respiratory distress syndrome and the therapeutic potential of probiotics in recovery[J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1544055. PMID: 40256622. PMCID: PMC12006762. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1544055.

[30] Zhang Z, Jiang J, Li Z, et al. The change of cytokines and gut microbiome in preterm infants for bronchopulmonary dysplasia [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 804887. PMID: 35387067. PMCID: PMC8978829. DOI: 10.3389/fmicb.2022.804887.

[31] Liu L, Chen C, Li Y, et al. Dynamics alteration of the gut microbiota and faecal metabolomes in very low or extremely low birth weight infants: a Chinese single-center, prospective cohort study[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1438213. PMID: 39247697. PMCID: PMC11377216. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1438213.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）