doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2503063

论著·临床研究

早产儿 1~12 月龄肠道菌群的动态变化

宋绮莹[1]　赵晓丽[1]　丁碧蓝[2]　吕倩[2]　马丽亚[2]

（1.深圳市宝安区妇幼保健院儿童群体保健科，广东深圳　518100；
2.深圳市宝安区妇幼保健院发育行为儿科，广东深圳　518100）

［摘要］**目的**　探讨早产儿在出生后 1 年内肠道菌群的动态变化及不同胎龄早产儿肠道菌群的差异。**方法**　前瞻性选取 2021 年 1 月—2022 年 9 月在深圳市宝安区妇幼保健院就诊的 81 例早产儿（37 例早期早产儿，44 例中晚期早产儿）和 26 例足月儿，采集 1、6、12 月龄的粪便样本，进行 16S rRNA 测序，并进行生物信息学分析。**结果**　早产儿肠道菌群 alpha 多样性指标在 1、6、12 月龄呈逐渐上升趋势（$P<0.001$）；随着月龄的增加，梭菌属、链球菌属、克雷伯菌属、葡萄球菌属的相对丰度呈下降趋势，而双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属的相对丰度呈上升趋势。在 1 月龄阶段，不同胎龄组间 alpha 和 beta 多样性及物种丰度存在显著差异，梭菌属、气单胞菌属在早期早产儿中富集。在 12 月龄阶段，不同胎龄组间 alpha 和 beta 多样性及物种丰度差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　随着月龄的增加，早产儿的肠道菌群展现出逐渐增加的物种多样性。胎龄越小的早产儿，其肠道内致病菌属的相对丰度越高，但随着月龄的增加，胎龄对肠道菌群的影响逐渐变小。

［中国当代儿科杂志，2026，28（3）：285-292］

［关键词］肠道菌群；胎龄；动态变化；16S rRNA 测序；早产儿

Dynamic changes in gut microbiota from 1 to 12 months of age in preterm infants

SONG Qi-Ying, ZHAO Xiao-Li, DING Bi-Lan, LYU Qian, MA Li-Ya. Department of Developmental and Behavioral Pediatrics, Shenzhen Bao'an Women's and Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518100, China (Ma L-Y, Email: maliya226@qq.com)

Abstract: Objective　To investigate the dynamic development of gut microbiota in preterm infants during their first year after birth and to compare the microbiota profiles between preterm infants of different gestational ages. **Methods**　In this prospective study, 81 preterm infants (including 37 early preterm and 44 moderate-to-late preterm infants) and 26 full-term infants were enrolled from Shenzhen Bao'an Women and Children's Hospital between January 2021 and September 2022. Fecal samples were collected at 1, 6, and 12 months of age. 16S rRNA sequencing was conducted, followed by comprehensive bioinformatics analysis. **Results**　The alpha diversity indices of the gut microbiota in preterm infants increased significantly from 1 to 12 months of age ($P<0.001$). With increasing age, the relative abundances of *Clostridium*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, and *Staphylococcus* decreased, whereas those of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *Bacteroides* increased. At 1 month of age, significant disparities were observed in alpha diversity, beta diversity, and taxonomic abundances among different gestational age groups. Specifically, *Clostridium* and *Aeromonas* were enriched in early preterm infants. By 12 months of age, no significant differences in these microbial metrics were detected across the gestational age groups ($P>0.05$). **Conclusions**　The gut microbiota of preterm infants becomes progressively more diverse during the first year of life. Preterm infants with lower gestational age harbor a higher relative abundance of potentially pathogenic genera in their early gut microbiota. However, the influence of gestational age on microbial composition diminishes over time.　**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(3): 285-292]**

Key words: Gut microbiota; Gestational age; Dynamic change; 16S rRNA sequencing; Preterm infant

［收稿日期］2025-03-12；［接受日期］2025-08-28
［基金项目］国家自然科学基金青年基金项目（82204050）；深圳市科技创新委员会基础研究项目（JCYJ20190809183601667、JCYJ20230807145901003）；深圳市宝安区妇幼保健院科研基金（BAFY 2021001）。
［作者简介］宋绮莹，女，博士，主管医师。
［通信作者］马丽亚，女，主任医师。Email：maliya226@qq.com。

早产是新生儿疾病和死亡的重要原因[1]。早产儿因生理成熟度不足面临诸多健康挑战，且许多疾病与肠道菌群密切相关[2-5]。Pammi 等[5]发现，早产儿发生坏死性小肠结肠炎前会出现微生物生态失调，表现为变形菌门的相对丰度增加，厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度减少。

胎龄是影响肠道菌群定植的重要因素[6-7]。与足月婴幼儿相比，早产儿的肠道菌群定植显著不同，且更容易受到干扰[3, 6, 8]，其肠道菌群多样性、机会性病原体和益生菌丰度均与胎龄相关。Khan 等[9]探究了早产儿在出生后 42 d 内的肠道菌群的动态变化，发现某些细菌，如微小杆菌、不动杆菌和柠檬酸杆菌的丰度随年龄增长而下降，而肠球菌的丰度逐渐增加，并在 42 d 时成为主要的菌群。

虽然婴幼儿肠道菌群的组成已被广泛研究，但基于前瞻性队列进行早产儿早期肠道菌群的动态变化的研究仍然相对欠缺，且结论不一[8-9]。本研究采用前瞻性、纵向、单中心队列的设计，收集早产儿 1 月龄、6 月龄和 12 月龄粪便样本，分析其出生后 1 年内肠道菌群组成和结构的动态变化，并比较不同胎龄组的差异，旨在增进对早产儿肠道菌群的了解，为改善早产儿的临床管理和预防干预提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用前瞻性、纵向、单中心队列的设计，选取 2021 年 1 月—2022 年 9 月在深圳市宝安区妇幼保健院早产儿照护门诊定期随访的儿童为研究对象。纳入标准：（1）胎龄<37 周，就诊时年龄小于校正 12 月龄；（2）最近 1 个月未使用过抗生素，无感染病史及过敏史；（3）同意于校正 0~2 月龄（以下称为 M1 月龄段）、校正 6 月龄（以下称为 M6 月龄段）、校正 12 月龄（以下称为 M12 月龄段）采集粪便标本。排除标准：（1）患有先天性中枢神经发育异常、先天性遗传代谢性疾病、染色体疾病、重度窒息、严重颅内出血和脑积水的患儿。按出生胎龄将早产儿分为早期早产儿（<32 周）和中晚期早产儿（32~36^{+6}周）。

另外，选取同时期在我院门诊定期随访的足月儿作为对照组。纳入标准：（1）胎龄 37~41^{+6}周，就诊时年龄小于 12 月龄；（2）最近 1 个月未使用过抗生素，无感染病史及过敏史；（3）同意于 1 月龄（以下称为 M1 月龄段）、6 月龄（以下称为 M6 月龄段）、12 月龄（以下称为 M12 月龄段）采集粪便标本。排除标准同早产儿组。

本研究获得深圳市宝安区妇幼保健院伦理委员会批准（批号：LLSC2019-07-06-KCW），婴儿父母签署了知情同意书。

1.2 粪便的采集、DNA 提取和 16S rRNA 测序

用一次性无菌粪便采样管采集 M1、M6、M12 月龄段的粪便，收集后置于低温转运箱，并尽快转至−80℃冰箱冻存。使用 MoBio PowerSoil DNA 分离试剂盒（MoBio, Carlsbad, CA）从粪便样本中提取基因组 DNA。使用聚合酶链反应特异性扩增 16S rRNA 基因的 V3-V4 可变区，所用引物序列为 338F（5'-ACTCCTACGGGAGGCAGAG-3'）和 806R（5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'）。扩增产物采用 Illumina MiSeq 高通量测序平台（Illumina Inc., CA, USA）进行双端测序。随后对原始测序数据进行质控，过滤去除低质量的数据。

1.3 生物信息学分析

采用 QIIME2 软件（版本 2020.11）对样本进行生物信息学分析[10]。先进行测序序列（reads）的拼接组装、低质量序列的过滤、嵌合体的去除，然后构建分类单元，再对处理好的分类单元进行物种鉴定和丰度计算，并计算 alpha 和 beta 多样性指数。alpha 多样性指数反映单个样本内微生物群落的丰富度和多样性，采用 observed feature number 和 Shannon 指数表示，数值越大说明样本内的物种越丰富、多样。beta 多样性指数反映不同样本间菌群组成的相似度大小，采用 Bray distances 表明两个样本之间的距离。

1.4 统计学分析

采用 R 软件（4.3.1 版本）进行统计学分析，P<0.05 认为差异具有统计学意义。研究对象基线特征中的连续变量以均值 ± 标准差表示，分类变量以频数和百分比（%）表示，组间比较采用单因素方差分析或卡方检验。Shannon 和 observed feature number 指数用中位数（四分位数间距）表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，事后两两比较采用 Dunn 法。考虑到多重检验问题，根据 Bonferroni 方法，检验水准调整为 0.017。基于 Bray distances 进行主坐标分析（principal coordinate analysis, PCoA），同时用置换多元方差分析进行差异检验。应用 LEfSe 工具进行差异菌属分析[11]，差异显著物种的线性判别分析评分大于 2。以上分析

均校正研究对象的性别、分娩方式、喂养方式、益生菌服用情况等混杂因素。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征

共入组81例早产儿（37例早期早产儿，44例中晚期早产儿）和26例足月儿，其中男67例，女40例。早期早产儿组胎龄25.00~31.86周，出生体重650~2 130 g；中晚期早产儿组胎龄32.00~36.86周，出生体重1 620~3 150 g；足月儿组胎龄37.57~41.57周，出生体重2 700~3 700 g。3组性别和分娩方式的比较差异无统计学意义（P>0.05），但喂养方式和益生菌服用比例差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

在107例研究对象中，共收集粪便样本159份，其中M1、M6、M12月龄段分别为78、66、15份，45例有至少2个时间点的样本。各组的粪便样本数见表2。

表1 研究对象的基本特征

指标	早期早产儿 (n=37)	中晚期早产儿 (n=44)	足月儿 (n=26)	$\chi^2/F/H$值	P值
性别 [n(%)]					
男	20(54)	32(73)	15(58)	3.35	0.187
女	17(46)	12(27)	11(42)		
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	29.5 ± 1.9	34.4 ± 1.5	39.5 ± 1.0	311.63	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 310 ± 347	2 169 ± 351	3 193 ± 236	256.36	<0.001
分娩方式 [n(%)]					
顺产	18(49)	18(41)	18(69)	5.32	0.070
剖宫产	19(51)	26(59)	8(31)		
喂养方式 [n(%)]					
母乳	9(24)	24(55)	12(46)	18.80	<0.001
母乳+配方奶粉	25(68)	15(34)	6(23)		
配方奶粉	3(8)	5(11)	8(31)		
益生菌服用 [n(%)]					
是	11(30)	3(7)	1(4)	11.70	0.003
否	26(70)	41(93)	25(96)		

表2 各组的粪便样本数 （份）

组别	M1月龄段	M6月龄段	M12月龄段	合计
早期早产儿组	18	25	4	47
中晚期早产儿组	35	16	6	57
足月儿组	25	25	5	55
合计	78	66	15	159

2.2 早产儿不同月龄段肠道菌群的动态变化

observed feature number在M1、M6、M12月龄段呈逐渐上升趋势（P<0.001），中位数分别为32（23，44）、48（36，61）、94（85，116），两两比较组间差异均具有统计学意义（P<0.001）。Shannon指数在M1、M6、M12月龄段也呈逐渐上升趋势（P<0.001），中位数分别为2.58（2.10，3.39）、2.86（2.36，3.26）、3.52（3.27，3.86）。进一步两两比较，M12月龄段高于M1和M6月龄段（P<0.001），M1和M6月龄段之间差异无统计学意义（P=0.287）。

基于Bray distances的beta多样性分析结果显示，M1、M6、M12月龄段肠道菌群结构明显不同（R^2=0.068，P<0.001），见图1A。

M1、M6、M12月龄段肠道菌群中主要的门均为厚壁菌门（*Firmicutes*）、变形菌门（*Proteobacteria*）、放线菌门（*Actinobacteria*）、拟杆菌门（*Bacteroidetes*）。随着月龄的增加，放线菌门、拟杆菌门的相对丰度呈上升趋势，分别由M1月龄段的12.0%、2.5%上升至M12月龄段的42.8%、7.3%。M12月龄段，放线菌门成为优势菌。变形菌门呈现相反的趋势，随着月龄的增加，其相对丰度呈下降趋势，由44.8%下降至10.4%。见图1B。

在属水平上，随着月龄的增加，肠杆菌科未分类属、梭菌属、链球菌属、克雷伯菌属、葡萄球菌

属的相对丰度呈下降趋势；双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属的相对丰度呈上升趋势。见图1C。

差异菌属分析结果显示，M1、M6、M12月龄段富集的菌属有较大不同。在M1月龄段富集的菌属主要有克雷伯菌属、链球菌属、葡萄球菌属等；在M6月龄段富集的菌属主要有肠球菌属、经黏液真杆菌属、摩根氏菌属等；在M12月龄段富集的菌属主要有双歧杆菌属、多雷亚菌属、拟杆菌属等。见图1D。

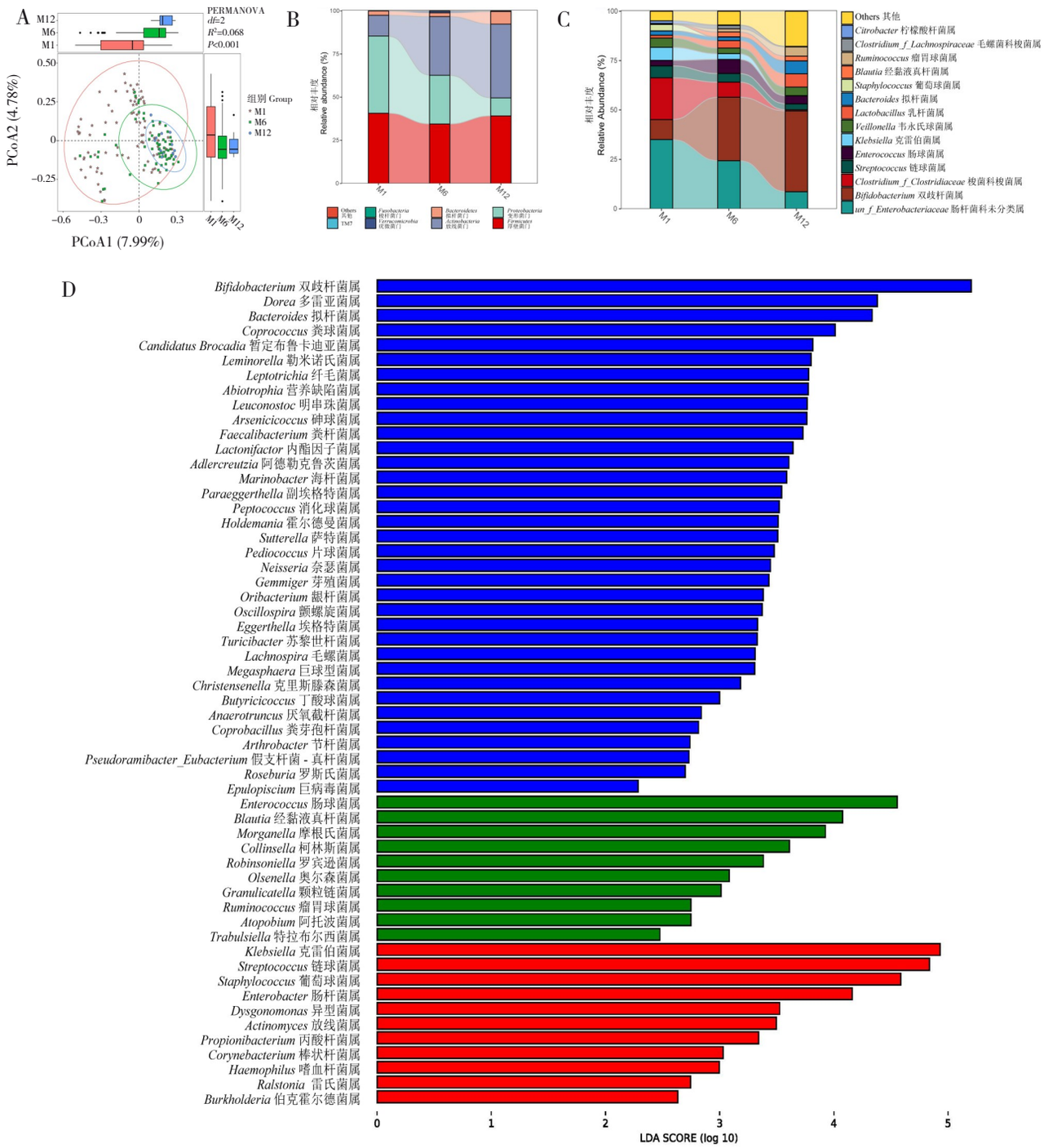


图1　早产儿不同月龄段间肠道菌群结构和组成的比较　A：不同月龄段肠道菌群的PCoA图，显示M1、M6、M12月龄段肠道菌群结构明显不同；B：早产儿不同月龄段肠道菌群在门水平的组成分布，显示随着月龄的增加，放线菌门、拟杆菌门的相对丰度呈上升趋势，变形菌门的相对丰度呈下降趋势；C：早产儿不同月龄段肠道菌群在属水平的组成分布，显示随着月龄的增加，梭菌属、链球菌属、克雷伯菌属的相对丰度呈下降趋势，而双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属的相对丰度呈上升趋势；D：不同月龄段间有差异的菌属，显示M1、M6、M12月龄段富集的菌属有较大不同。图中M1、M6、M12分别代表M1、M6、M12月龄段。

2.3 不同胎龄组间肠道菌群的比较

2.3.1 M1 月龄段不同胎龄组间肠道菌群的比较

如图 2A 所示，在 M1 月龄段，不同胎龄组的 observed feature number 差异有统计学意义（P=0.042），即胎龄越小，observed feature number 越高，其中早期早产儿显著高于足月儿［44（33，55）vs 27（19，37）］，经多重校正后其 P 值仍有统计学意义（P=0.012）。Shannon 指数在不同胎龄组间的差异无统计学意义（P=0.800）。

beta 多样性分析结果显示，不同胎龄组的肠道菌群结构明显不同（R^2=0.060，P<0.001，见图 2B）。

差异菌属分析结果显示，在早期早产儿中富集的菌属主要有梭菌属、乳杆菌属、厌氧球菌属、芬戈尔德菌属、气单胞菌属；在中晚期早产儿中富集的菌属为新鞘脂菌属和伯克霍尔德菌属；在足月儿中富集的菌属为链球菌属和丙酸杆菌属。见图 2C。

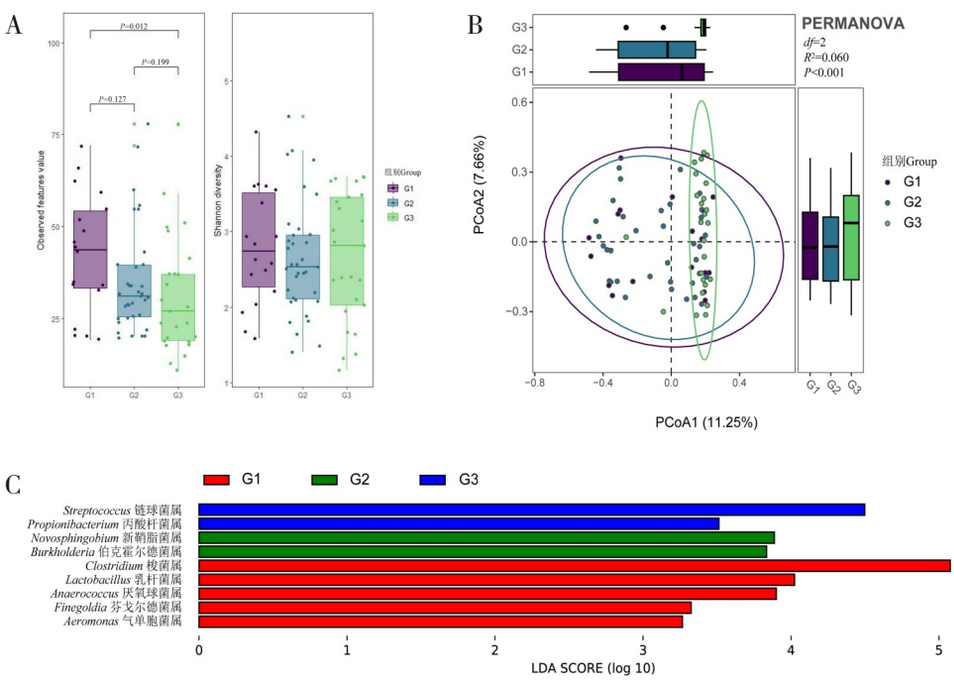


图 2　1 月龄段不同胎龄组间肠道菌群结构和组成的比较　A：不同胎龄组间肠道菌群 alpha 多样性指标的比较，显示胎龄越小，observed feature number 越高，而 Shannon 指数在不同胎龄组间的差异无统计学意义；B：不同胎龄组肠道菌群的 PCoA 图，显示不同胎龄组的肠道菌群结构明显不同；C：不同胎龄组间有差异的菌属，显示各组富集的菌属不同。图中 G1、G2、G3 分别代表早期早产儿组、中晚期早产儿组、足月儿组。

2.3.2 M6 月龄段不同胎龄组间肠道菌群的比较

如图 3A 所示，在 M6 月龄段，不同胎龄组的 observed feature number、Shannon 指数差异均无统计学意义（P 值分别为 0.076 和 0.724）。不同胎龄组的肠道菌群结构无明显差异（R^2=0.038，P=0.079，见图 3B）。在早期早产儿中富集的菌属主要有梭菌属、罗氏菌属和阿托波氏菌属；在中晚期早产儿中富集的菌属为丁酸球菌属、新鞘脂菌属和丙酸杆菌属；在足月儿中富集的菌属为瘤胃球菌属、多雷亚菌属和真杆菌属。见图 3C。

2.3.3 M12 月龄段不同胎龄组间肠道菌群的比较

如图 4 所示，在 M12 月龄段，不同胎龄组的 alpha 多样性指数（observed feature number、Shannon 指数 P 值分别为 0.765 和 0.640）、beta 多样性（P=0.771）差异均无统计学意义，且不同胎龄组间不存在显著差异菌属。

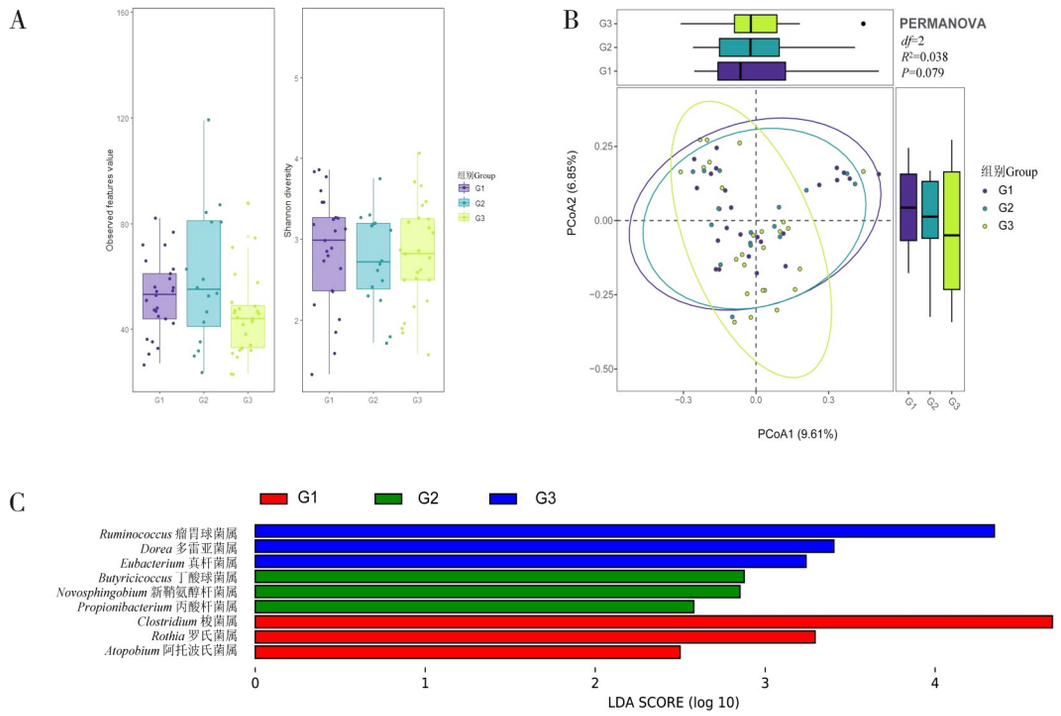


图3　6月龄段不同胎龄组间肠道菌群结构和组成的比较　A：不同胎龄组间肠道菌群alpha多样性指标的比较，显示差异无统计学意义；B：不同胎龄组肠道菌群的PCoA图，显示不同胎龄组的肠道菌群结构无明显差异；C：不同胎龄组富集的菌属不同。图中G1、G2、G3分别代表早期早产儿组、中晚期早产儿组、足月儿组。

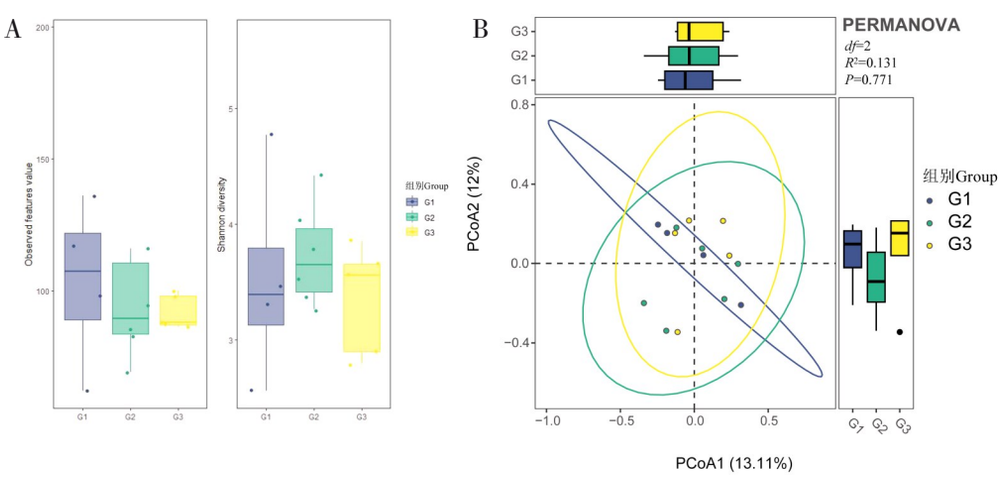


图4　12月龄段不同胎龄组间肠道菌群结构和组成比较　A：不同胎龄组间肠道菌群alpha多样性指标的比较，显示差异无统计学意义；B：不同胎龄组肠道菌群的PCoA图，显示不同胎龄组的肠道菌群结构无明显差异。图中G1、G2、G3分别代表早期早产儿组、中晚期早产儿组、足月儿组。

2.4　亚组分析结果

由于不同组间喂养方式、益生菌服用情况存在差异，我们进一步在母乳喂养、未服用益生菌的婴幼儿中进行亚组分析，结果显示亚组分析结果与主结果基本一致，即M1月龄段，不同胎龄组间肠道菌群结构和组成差异均具有统计学意义；M6月龄段，不同胎龄组间仅肠道菌群组成差异有统计学意义；M12月龄段，不同胎龄组间的肠道菌群结构和组成差异均无统计学意义。随着月龄逐渐增加，不同胎龄组间的肠道菌群差异逐渐变小。

3　讨论

本研究显示，早产儿与足月儿肠道菌群遵循基

本一致的时间轨迹，从M1到M12月龄段肠道菌群alpha多样性均呈上升趋势，说明随着月龄增加，早产儿与足月儿肠道菌群物种均越来越丰富。既往一项研究收集了极低出生体重儿生后第1、7、14、28和180天的粪便，探讨极低出生体重儿生后6个月内肠道菌群定植特征及动态变化特点[12]。该研究发现生后第180天的Shannon指数显著高于生后第14、28天，这一结果也提示随着月龄的增加，早产儿的肠道菌群展现出日益增加的物种多样性[12]。

在物种相对丰度方面，随着月龄的增加，变形菌门、梭菌属、链球菌属、克雷伯菌属、葡萄球菌属的相对丰度呈下降趋势。克雷伯菌属在免疫功能低下的人群中可引起肺炎、泌尿系统感染、败血症等疾病，也是早产儿和重症监护病房中的主要致病菌之一[13]。本团队既往的研究结果显示，与出生第1天相比，住院治疗的早产极低出生体重儿生后第7、14、28天肠道克雷伯菌属丰度显著升高，第180天时则回落至较低水平，明显低于第7~28天[14]。结合本研究结果，提示随着月龄的增加，早产儿的肠道菌群趋向成熟、健康的状态。

另一方面，随着月龄的增加，双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属的相对丰度上升。双歧杆菌属可抑制病原体，维持肠道菌群平衡、提高免疫力[15]。乳酸杆菌是常用益生菌，可通过多种机制产生抗菌物质保护肠道[16-17]。拟杆菌属可以帮助分解食物，提供营养和能量。这些有益菌属的增多，标志着早产儿肠道微生态日趋成熟，不仅能抵御有害菌、守护肠道健康，还能促进食物消化与营养吸收，对婴幼儿生长发育和整体健康具有积极意义。

在M1月龄段，不同胎龄组间alpha多样性指标、beta多样性指标、物种丰度有差异；到了M12月龄段，上述指标在不同胎龄组间均无明显差异。换言之，胎龄对于小月龄阶段的肠道菌群有影响，随着月龄增加，胎龄对肠道菌群的影响逐渐变小，甚至趋于无影响。小月龄阶段，婴幼儿肠道菌群主要来源于母体宫内环境，并受到分娩方式、胎龄和喂养方式的影响；到了大月龄阶段，随着辅食的引入，婴幼儿肠道菌群发生了巨大变化，受到的影响因素也更多[18]。

本研究进一步在母乳喂养、未服用益生菌的婴幼儿中进行亚组分析，其结果与主结果基本一致，可排除喂养方式、益生菌服用情况带来的混杂偏倚。此外，本研究中，婴幼儿所服用的益生菌均为双歧杆菌或乳酸杆菌，从差异菌属分析结果来看，不同胎龄组间双歧杆菌属和乳杆菌属未见差异，可推测服用益生菌对本研究结果无实际影响。

无论是M1还是M6月龄段，早期早产儿中梭菌属富集。梭菌属致病种属可产生外毒素，引起组织和神经坏死，导致病变。研究表明，梭菌属的定植与哮喘、湿疹和特应性皮炎的风险增加有关[19-20]。而早产，尤其是胎龄小于32周的极早产，是公认的儿童哮喘的危险因素[21]。本研究发现，早产儿的出生胎龄较小与其肠道内梭菌属的水平显著升高之间存在密切关联，这种关联或可解释小胎龄早产儿罹患过敏性疾病风险增加的原因。

此外，差异菌属分析结果显示，气单胞菌属在M1月龄段早期早产儿中富集。迄今为止，气单胞菌属中已经鉴定的菌种有36种，其中至少有19种被认为是人类的病原体，可引起胃肠炎、败血症和伤口感染等[22]。文献表明，气单胞菌属的致病力是多因素的，几种毒力因子的存在使这些细菌能够粘附、侵入和破坏宿主细胞，克服宿主的免疫反应[22]。本研究的结果揭示了一个明显的趋势，即胎龄越小的早产儿，其肠道内致病菌属的相对丰度越高。

本研究的局限性主要是各个亚组样本量相对较小，尤其是在12月龄段，样本量只有15例，其中早期早产儿、中晚期早产儿、足月儿组的样本分别仅为4、6、5例，可能导致统计结果的不稳定性和对早产儿群体的代表性不足。其次，本研究未能充分考虑所有可能影响肠道菌群的混杂因素，如母亲孕期因素、益生菌服用的具体类型和剂量等。此外，16s rRNA测序不能定位到菌种水平，对于某些关键的微生物物种的鉴定存在一定的局限性。未来的研究应扩大样本量，考虑更多的环境和遗传因素对肠道菌群的影响，以及使用更多样化的研究方法来验证和拓展本研究的发现。

综上所述，本研究表明，随着月龄的增加，早产儿肠道菌群物种多样性增加，克雷伯菌属等机会致病菌属相对丰度下降，双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属等有益菌群相对丰度上升，提示肠道菌群趋向成熟、健康。另一方面，胎龄越小的早产儿，其肠道内致病菌属的相对丰度越高，但随着月龄的增加，胎龄对肠道菌群的影响逐渐变小。基于此，临床中一般无需过度干预婴幼儿肠道微生态，其可自然逐渐趋向成熟；而对于胎龄较小的早产儿，一方面应尽可能减少抗生素的使用，另一方面可辅以口服益生菌等措施，以维持小

月龄阶段肠道微生态平衡，降低菌群失衡风险。

作者贡献声明：宋绮莹负责数据分析、论文撰写和修订；赵晓丽、丁碧蓝、吕倩负责数据收集和论文修订；马丽亚负责研究设计、论文修订和研究资金获取。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(8): 787-796. PMID: 35639401. PMCID: PMC9157382. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.1622.

[2] 贾琼, 童笑梅. 早产儿菌群特征及与疾病关系的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1240-1244. PMID: 33172562. PMCID: PMC7666391. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005131.

[3] 黄佩怡, 敖当, 蔡娜莉. 早产儿生命早期肠道菌群的建立及其相关疾病研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(3): 360-363. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202203023.

[4] Healy DB, Ryan CA, Ross RP, et al. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development[J]. Nat Microbiol, 2022, 7(1): 22-33. PMID: 34949830. DOI: 10.1038/s41564-021-01025-4.

[5] 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. PMID: 28274256. PMCID: PMC5343300. DOI: 10.1186/s40168-017-0248-8.

[6] 丁再萌, 祖婷. 早产儿肠道微生态变化及其与胎龄、出生体质量的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(11): 1264-1268. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202111005.

[7] 杨慧霞, 刘誉. 重视生命早期菌群的建立及其影响因素[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(1): 29-32. DOI: 10.19538/j.fk2021010107.

[8] Jia Q, Yu X, Chang Y, et al. Dynamic changes of the gut microbiota in preterm infants with different gestational age[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 923273. PMID: 35847070. PMCID: PMC9279133. DOI: 10.3389/fmicb.2022.923273.

[9] 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.

[10] Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(8): 852-857. PMID: 31341288. PMCID: PMC7015180. DOI: 10.1038/s41587-019-0209-9.

[11] Segata N, Izard J, Waldron L, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation[J]. Genome Biol, 2011, 12(6): R60. PMID: 21702898. PMCID: PMC3218848. DOI: 10.1186/gb-2011-12-6-r60.

[12] 刘学敏, 周平, 马丽亚, 等. 极低出生体重儿生后6个月内肠道菌群构成的动态变化[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(7): 472-478. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2018.07.007.

[13] 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.

[14] 马丽亚, 王小琴, 刘卓娅, 等. 早产极低出生体重儿肠道克雷伯菌属定植与肺炎克雷伯菌感染的相关性研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(5): 326-330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2020.05.002.

[15] Mills S, Yang B, Smith GJ, et al. Efficacy of *Bifidobacterium longum* alone or in multi-strain probiotic formulations during early life and beyond[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2186098. PMID: 36896934. PMCID: PMC10012958. DOI: 10.1080/19490976.2023.2186098.

[16] Huang R, Wu F, Zhou Q, et al. *Lactobacillus* and intestinal diseases: mechanisms of action and clinical applications[J]. Microbiol Res, 2022, 260: 127019. PMID: 35421680. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127019.

[17] Wu H, Xie S, Miao J, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains intestinal epithelial regeneration and repairs damaged intestinal mucosa[J]. Gut Microbes, 2020, 11(4): 997-1014. PMID: 32138622. PMCID: PMC7524370. DOI: 10.1080/19490976.2020.1734423.

[18] Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2017, 81(4): e00036-17. PMID: 29118049. PMCID: PMC5706746. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.

[19] van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(5): 948-955.e1. PMID: 21872915. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.027.

[20] Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(3): 601-607.e8. PMID: 23900058. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.043.

[21] Pijnenburg MW, Frey U, De Jongste JC, et al. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes[J]. Eur Respir J, 2022, 59(6): 2100731. PMID: 34711541. DOI: 10.1183/13993003.00731-2021.

[22] Fernández-Bravo A, Figueras MJ. An update on the genus *Aeromonas*: taxonomy, epidemiology, and pathogenicity[J]. Microorganisms, 2020, 8(1): 129. PMID: 31963469. PMCID: PMC7022790. DOI: 10.3390/microorganisms8010129.

（本文编辑：邓芳明）

（©《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）