

# 早产儿肠道菌群失调与相关疾病的研究进展

邱雁青, 梁玉美

右江民族医学院附属医院, 广西 百色

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

## 摘要

随着围产医学和新生儿重症监护室(Neonatal intensive care unit, NICU)技术迅速发展, 早产儿存活率明显提高, 早产带来的各种不良结局是目前迫切需要解决的问题。近年来, 肠道菌群失调对早产儿不良结局的研究越来越多。早产儿因肠道发育尚未完善, 肠道微生物定植落后, 不成熟的免疫系统抵御有害细菌和耐受共生细菌的能力有限, 易发生肠道菌群失调, 早产儿早期肠道菌群失调可影响各系统疾病的发生, 本文主要阐述目前早产儿肠道菌群失调与相关疾病的研究进展。

## 关键词

早产儿, 肠道菌群失调, 疾病

# Research Progress on Intestinal Flora Dysbiosis and Related Diseases in Premature Infants

Yanqing Qiu, Yumei Liang

Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Sep. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Oct. 9<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

With the rapid development of perinatal medicine and neonatal intensive care unit (NICU) technology, the survival rate of premature infants has been significantly improved. Various adverse outcomes caused by premature birth are currently urgent problems to be solved. In recent years, there have been more and more studies on the adverse outcomes of premature infants due to intestinal flora dysbiosis. Premature infants are prone to intestinal dysbiosis due to incomplete in-

testinal development, backward intestinal microbial colonization, and the immature immune system's limited ability to resist harmful bacteria and tolerate commensal bacteria. Early intestinal dysbiosis in premature infants can affect the occurrence of various system diseases. This article mainly expounds on the current research progress of intestinal dysbiosis and related diseases in premature infants.

## Keywords

Premature Infants, Dysbiosis of Intestinal Flora, Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

早产是新生儿出生后第一个月最重要的死亡原因。早产作为五岁以下儿童的重要死因[1], 仍然是一个全球性的健康问题。根据 2019 年的调查数据显示, 早产儿在全球的发生率约为 11%, 每年约有 1500 万名早产儿出生。我国的早产儿出生率不容乐观, 我国每年有 200 万早产儿出生, 出生率为 10%, 是世界第二大。因此, 改善早产儿的预后成为了迫切需要解决的问题。近年来, 越来越多的研究表明早产儿肠道菌群失调可通过肠脑轴[2] [3]、肠肺轴[4] [5]、细菌易位等途径影响各系统疾病的发生, 这让通过调节肠道菌群来预防疾病的发生成为了可能。本文基于此, 现就近年来早产儿肠道菌群失调对坏死性小肠结肠炎(NEC)、神经系统发育、支气管肺发育不良(BPD)及迟发型败血症(LOS)影响的研究进展作一综述。

## 2. 早产儿肠道菌群的影响因素

早产儿肠道发育尚未完善, 导致其肠道菌群定植滞后、菌群多样性低。与足月儿相比, 早产儿肠道菌群在种类及数量上均有显著差异, 除受胎龄影响外, 还有很多因素干扰早产儿肠道菌群的定植, 导致肠道菌群失调。近年来很多研究已发现分娩方式[6]、喂养方式[7] [8]及抗生素使用[9]对早产儿肠道菌群有较大的影响。其中对喂养方式的研究多为间歇鼻饲喂养, 但针对持续鼻饲输注法喂养的研究较少, 杨珊珊[10]等人通过对比早产儿间歇鼻饲喂养与持续鼻饲输注法喂养肠道菌群的变化发现持续鼻饲输注法喂养可以调节肠道菌群紊乱状态, 改善胃肠道功能并促进生长发育。近年来还有研究发现输血也可影响早产儿肠道菌群, 他们的研究结果提示输血组肠道菌群中双歧杆菌、肠球菌及阿克曼氏菌较非输血组减少, 葡萄球菌及寡养单胞菌增多, 并认为输血肠道菌群的这种变化可能是输血相关性喂养不耐受的重要原因[11]。

## 3. 早产儿肠道菌群失调与相关疾病

### 3.1. 坏死性小肠结肠炎

NEC 是指因各种原因引起肠道感染而发生的肠管坏死性疾病, 以腹胀、呕吐、血便为特征性表现, 其起病隐匿, 进展迅速, 致死率高。虽然 NEC 与改变的肠道微生物群之间的因果关系和机制尚未完全确定, 但已有很多研究表明肠道菌群失调可促进早产儿 NEC 的发生。随着测序技术的进步, NEC 被证明与特定微生物的过度繁殖或缺乏有关[12] [13]。Morrow 等人[14]的研究显示早产儿发生 NEC 之前有两种

不同形式的肠道微生物失调, 一种是在出生后第 4 至 9 天, 早期 NEC 病例发病前的微生物群落主要由 ( $\geq 98\%$ ) 厚壁菌组成, 特别是杆菌类, 其中优势属是葡萄球菌和肠球菌。另一种是在晚发 NEC 病例发病前的 10 至 16 天, 微生物群主要由革兰氏阴性变形杆菌组成, 特别是肠杆菌科, 其中优势属是肠杆菌和埃希里氏菌。Pammi 等人[15]在 2017 年对 14 项关于早产儿肠道微生态失调的研究进行的 Meta 分析中也证实了这一事实, 早产儿发生 NEC 之前的微生物生态失调的特征是变形杆菌的相对丰度增加, 厚壁菌和拟杆菌的相对丰度降低[16] [17]。王超[18]等人的研究也发现在早产儿发生 NEC 之前 21 日龄及 28 日龄变形菌门和  $\gamma$ -变形菌纲丰度增加, 厚壁菌门及梭菌纲丰度降低。这些研究均表明菌群特定微生物的相对丰度增加或降低可能是早产儿发生 NEC 的促成因素。但相对丰度指标本身具有误导性, 因为一个生物体的相对丰度可以仅仅由于其他生物体相对丰度的下降而增加相对丰度。但 Olm 等人的研究通过对早产儿 NEC 发生前 2 天肠道菌群的复制率的研究也显示, 与足月儿相比, 早产儿通常含有更多的变形杆菌门, 尤其是肠杆菌科, 并且肠道微生物群的这种特征与 NEC 的发生有关[19]。这与对肠道菌群相对丰度的研究结果相一致。以上研究提示微生物组优化可能为预防 NEC 提供一种新的策略。已有研究者对肠道微生物在 NEC 的治疗中的作用进行了研究, 但如何更好地应用肠道微生物预防及治疗 NCE 还需要进一步及更多的研究。

### 3.2. 神经系统疾病

与足月儿相比, 早产儿的短期和长期不良神经影响的风险更高[20] [21] [22]。早产儿, 甚至晚期早产儿, 很容易受到各种伤害, 包括脑损伤, 而且神经系统发育不良的发生率很高。肠道微生物群及其代谢产物可通过肠脑轴影响大脑功能和发育, 肠脑轴是一种通信系统, 它整合了肠道和大脑之间的神经、激素和免疫信号。J. Lu 等人[23]通过对无菌怀孕母猪定植具有特定微生物群落并评估其繁衍的后代的神经发育的模型证明, 接受神经系统发育不良的人类婴儿的微生物群定植的母体会导致其繁衍的后代神经元发育改变, 这表现为神经元发育标志物 NeuN 的表达减少, 并通过髓鞘碱性蛋白(髓鞘形成标志物)的表达降低来证明髓鞘形成过程的改变。最近, 有研究者发现源自共生肠道微生物群的细菌肽聚糖(PGN)可以易位到大脑中, 并通过 PGN 受体(如 TLR2 和 PGN 识别蛋白 2-4)被先天免疫系统的特定模式识别并影响大脑[24]。以上研究揭示了肠道菌群对早产儿神经系统影响的某些机制, 但肠道微生物群与大脑沟通的确切机制还需进一步探索。

目前还有研究揭示了某一特定肠道微生物对早产儿神经系统发育的影响。有实验研究表明在大鼠中补充长双歧杆菌可诱导外周血细胞分泌 IL-6 并改善抑郁样行为[25]。Seki, D 等人[26]的研究发现早产儿无脑损伤组在出生后 1 周时克雷伯氏菌的平均丰度比出生时高出 7.4 倍, 但在严重脑损伤组克雷伯氏菌的丰度较低, 表明肠道中的克雷伯氏菌属参与肠道微生物群 - 免疫 - 脑轴的失调, 并可能加剧白质损伤。周林娟等人[27]也通过观察早产儿智能发育指数(MDI)及中国 20 项新生儿行为神经测定(NBNA)评分, 发现早期应用鼠李糖乳杆菌溶液可以促进早产儿智能快速发育。这些研究表明, 肠道微生物群具有调节大脑发育和行为的能力, 并为以后研究如何通过调节肠道微生物来改善早产儿不良神经系统结局打下坚实的基础。

### 3.3. 支气管肺发育不良

支气管肺发育不良是早产儿慢性肺病和死亡的主要原因, 其特征是肺泡和血管发育受损, 由遗传因素、产前暴露和产后损伤共同决定[28], 炎症起核心作用。有人提出了肠道菌群失调是全身炎症的重要驱动因素的假设[29]。尽管 BPD 与肠道菌群之间的因果关系尚未明确, 但越来越多的研究表明, 肠道菌群失调可以改变肠道屏障, 激发炎症, 触发代谢紊乱并影响生长, 这些结果可能会改变肠 - 肺轴来影响 BPD

的发生及进展。有研究发现肠道菌群产生的代谢产物, 如脂多糖, TLR4 通过致病相关分子模式途径识别, 导致白细胞介素-1 $\beta$  增加, 进一步激活核因子- $\kappa$ b 并形成炎症级联反应导致过度免疫, 从而导致肺损伤[30][31]。Willis 等人[32]也发现肠道微生物差异会对肺组织产生影响, 并且肠道微生物群失调会促进 BPD 发展。还有研究发现肠道菌群失调会增加肠通透性, 从而促进细菌直接向肺移位[33][34]。

肠道菌群失调影响早产儿 BPD 的确切机制并对提出的假设进行验证还需要更多的研究。以下是研究者对比 BPD 早产儿及非 BPD 早产儿肠道菌群差异进行的研究。Chen 等人[35]研究发现 BPD 组早产儿出生后第 28 天的肠道菌群多样性显著低于无 BPD 组早产儿。另一项研究发现, 与没有 BPD 的早产儿相比, 患有 BPD 的早产儿的肠道微生物群中大肠杆菌和志贺氏菌的相对丰度增加, 而克雷伯菌和沙门氏菌的相对丰度下降[36]。这些研究表明 BPD 早产儿的肠道菌群有特征性变化, 目前根据已有的研究结果尚不能得出一致的结果。现在对 BPD 早产儿肠道菌群的特征及变化的研究仍处于初步探索阶段, 未来实现对肠道菌群的调控来预防 BPD 还需要更多的研究。

### 3.4. 迟发型败血症

LOS 是一种威胁生命的器官功能障碍, 由宿主对感染的反应障碍引起。早产儿, 特别是极低出生体重儿的 LOS 发生率明显高于足月儿[37]。近年来研究发现肠道微生物组与新生儿 LOS 的发展有关[38]。一项队列研究分析了 LOS 早产儿的粪便样本, 使用联合组学来评估微生物组与代谢组之间的关联, 发现 LOS 早产儿肠道中的优势细菌也可以从他们的血液中分离出来, 这支持细菌从肠道移位发展为 LOS [38][39]。Stewart 等人[40]指出, 败血症期间从血液培养中分离的细菌对应于肠道微生物组中的主要细菌属, 并且在未发生败血症的早产儿中观察到双歧杆菌丰度较高, 同样的, Korpela 等人[41]将败血症的风险与早产儿肠道微生物失调相关联, 其特征是需氧球菌占主导地位, 双歧杆菌减少。这些研究提示双歧杆菌减少可能成为早产儿发生败血症前的特征性表现, 且双歧杆菌的存在可能直接保护早产儿或作为保护标志物, 防止肠道上皮移位。但 Graspeuntner 等人[42]发现早产儿发生 LOS 前的肠道生态失调的特征是杆菌及其发酵产物的积累和厌氧菌的缺乏。这与胡男非等人[43]的研究也不一致, 研究者发现 LOS 早产儿的肠道菌群在门水平上是以厚壁菌门、变形菌门为优势菌群, 在属水平上以肠球菌属、埃希菌属等兼性厌氧菌属为优势菌群。但该研究是以确诊时的粪便来分析并且没有与健康早产儿作对照, 不能确定这些优势菌是否与 LOS 直接相关联。早产儿发生 LOS 之前肠道菌群的特征性变化可能预测及预防 LOS 的发生, 而早产儿 LOS 时的肠道菌群变化可为用优化微生物组来治疗 LOS 提供依据, 希望能有更多的研究来使通过调节肠道菌群来预防及治疗 LOS 成为现实。

## 4. 结论

肠道菌群失调可通过各种途径影响各系统疾病的发生, 但对于早产儿肠道微生物失调对各系统疾病的发病机制方面的研究目前还存在较多空白。早产儿的关键特征是发育不全, 不成熟的肠道发育可能会给早产儿带来特定的挑战, 因为发育不足的肠道屏障可能会失去抵御肠道致病细菌的前线战斗, 导致未成熟的免疫系统再次做出失调的反应。还需要更多的研究了解早产生态失调及其相关的发育缺陷, 以开发更有前途的基于微生物群调节的治疗各种疾病的干预措施。

## 参考文献

- [1] World Health Organization (2012) March of Dimes; The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health; Save the Children. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva.
- [2] 宋东力, 王来栓. 肠道-微生物群-脑轴在新生儿医学研究中的意义和进展[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(7): 435-441. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2018.07.002>

- [3] 孙瑾, 于盼盼, 宋施仪, 等. 早产儿肠道菌群与大脑发育的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(17): 1358-1360.
- [4] Tang, J., Xu, L.Q., Zeng, Y.W. and Gong, F. (2021) Effect of Gut Microbiota on LPS-Induced Acute Lung Injury by Regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **91**, Article ID: 107272. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107272>
- [5] 王丹虹, 逯军. 肠肺轴对早产儿支气管肺发育不良的影响机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(9): 620-624.
- [6] 陆斯良, 黄清梅, 韦冰梅, 等. 不同分娩方式对晚期早产儿肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(6): 624-627.
- [7] 李喻, 陈婷. 不同喂养方式对早产儿肠道微生态发育的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(5): 997-1001.
- [8] 袁方, 胡润芳, 吴良霞, 等. 喂养方式对早产儿在新生儿期肠道菌群分布特征的影响[J]. 教育生物学杂志, 2023, 11(3): 200-206.
- [9] 周瑞, 张雪芬, 张宁, 等. 抗生素对早产儿肠道菌群影响的研究[J]. 医学信息, 2023, 36(3): 177-180.
- [10] 杨珊珊, 牛春燕, 朱玉瑶. 持续鼻饲输注法喂养对极低出生体重早产儿体格发育及肠道菌群的影响[J]. 全科护理, 2022, 20(30): 4251-4253.
- [11] 曾超, 吴迪, 丘文, 等. 输血对早产儿喂养不耐受及肠道菌群的影响[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(8): 561-565.
- [12] Healy, D.B., Ryan, C.A., Ross, R.P., Stanton, C. and Dempsey, E.M. (2022) Clinical Implications of Preterm Infant Gut Microbiome Development. *Nature Microbiology*, **7**, 22-33. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-01025-4>
- [13] Aziz, M., Prince, J.M. and Wang, P. (2022) Gut Microbiome and Necrotizing Enterocolitis: Understanding the Connection to Find a Cure. *Cell Host Microbe*, **30**, 612-616. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.003>
- [14] Morrow, A.L., Lagomarcino, A.J., Schibler, K.R., *et al.* (2013) Early Microbial and Metabolomic Signatures Predict Later Onset of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Microbiome*, **1**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-13>
- [15] Pammi, M., Cope, J., Tarr, P., *et al.* (2017) Intestinal Dysbiosis in Preterm Infants Preceding Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiome*, **5**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>
- [16] Lu, C.Y. and Ni, Y.H. (2015) Gutmicrobiota and the Development of Pediatric Diseases. *Journal of Gastroenterology*, **50**, 720-726. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1082-z>
- [17] Gritz, E.C. and Bhandari, V. (2015) The Human Neonatal Gut Microbiome: A Brief Review. *Frontiers in Pediatrics*, **3**, Article 17. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00017>
- [18] 王超, 朱雪萍. 早产极低出生体重儿肠道菌群变化与坏死性小肠结肠炎的相关研究[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(9): 620-624.
- [19] Olm, M.R., Bhattacharya, N., Crits-Christoph, A., *et al.* (2019) Necrotizing Enterocolitis Is Preceded by Increased Gut Bacterial Replication, *Klebsiella*, and Fimbriae-Encoding Bacteria. *Science Advances*, **5**, eaax5727. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5727>
- [20] Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Arnaud, C., *et al.* (2017) Neurodevelopmental Outcome at 2 Years for Preterm Children Born at 22 to 34 Weeks' Gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 Cohort Study. *The BMJ*, **358**, j3448. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3448>
- [21] Maisonneuve, E., Lorthe, E., Torchin, H., *et al.* (2020) Association of Chorioamnionitis with Cerebral Palsy at Two Years after Spontaneous Very Preterm Birth: The EPIPAGE-2 Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, **222**, 71-78.E6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.021>
- [22] Hirschberger, R.G., Kuban, K.C.K., O'Shea, T.M., *et al.* (2018) Co-Occurrence and Severity of Neurodevelopmental Burden (Cognitive Impairment, Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorder, and Epilepsy) at Age Ten Years in Children Born Extremely Preterm. *Pediatric Neurology*, **79**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.002>
- [23] Lu, J., Yu, Y., Cluette-Brown, J., Martin, C.R. and Claud, E.C. (2018) Effects of Intestinal Microbiota on Brain Development in Humanized Gnotobiotic Mice. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 5443. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23692-w>
- [24] Arentsen, T., Qian, Y., Gkatzis, S., *et al.* (2017) The Bacterial Peptidoglycan-Sensing Molecule Pglyrp2 Modulates Brain Development and Behavior. *Molecular Psychiatry*, **22**, 257-266. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.182>
- [25] Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J.F. and Dinan, T.G. (2010) Effects of the Probiotic *Bifidobacterium infantis* in the Maternal Separation Model of Depression. *Neuroscience*, **170**, 1179-1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>
- [26] Seki, D., Mayer, M., Hausmann, B., *et al.* (2021) Aberrant Gut-Microbiota-Immune-Brain Axis Development in Pre-

- mature Neonates with Brain Damage. *Cell Host & Microbe*, **29**, 1558-1572.E6.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.004>
- [27] 周林娟, 刘婵, 金海菊. 早期应用鼠李糖乳杆菌溶液对早产儿免疫功能及体格和智能发育的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(4): 632-635. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.04.016>
- [28] Hamvas, A., Feng, R., Bi, Y., *et al.* (2018) Exome Sequencing Identifies Gene Variants and Networks Associated with Extreme Respiratory Outcomes Following Preterm Birth. *BMC Genetics*, **19**, Article No. 94.  
<https://doi.org/10.1186/s12863-018-0679-7>
- [29] Budden, K.F., Gellatly, S.L., Wood, D.L., *et al.* (2017) Emerging Pathogenic Links between Microbiota and the Gut-Lung Axis. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
- [30] Willis, K.A., Siefker, D.T., Aziz, M.M., *et al.* (2020) Perinatal Maternal Antibiotic Exposure Augments Lung Injury in Offspring in Experimental Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **318**, L407-L418. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00561.2018>
- [31] Wedgwood, S., Gerard, K., Halloran, K., *et al.* (2020) Intestinal Dysbiosis and the Developing Lung: The Role of Toll-Like Receptor 4 in the Gut-Lungaxis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 357.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00357>
- [32] Willis, K.A., Siefker, D.T., Aziz, M.M., *et al.* (2020) Perinatal Maternal Antibiotic Exposure Augments Lung Injury in Offspring in Experimental Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, **318**, L407-L418. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00561.2018>
- [33] Dickson, R.P., Singer, B.H., Newstead, M.W., *et al.* (2016) Enrichment of the Lung Microbiome with Gut Bacteria in Sepsis and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nature Microbiology*, **1**, Article No. 16113.  
<https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.113>
- [34] Chen, C.M., Chou, H.C., Yang, Y.S.H., *et al.* (2021) Predicting hyperoxia-Induced Lung Injury from Associated Intestinal and Lung dysbiosis in Neonatal Mice. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52280/v1>
- [35] Chen, S., Lin, C. and Jan, M. (2021) Early Gut Microbiota Changes in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: A Pilot Case-Control Study. *American Journal of Perinatology*, **38**, 1142-1149.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1710554>
- [36] Ryan, F.J., Drew, D.P., Douglas, C., *et al.* (2019) Changes in the Composition of the Gut Microbiota and the Blood Transcriptome in Preterm Infants at Less than 29 Weeks Gestation Diagnosed with Bronchopulmonary Dysplasia. *mSystems*, **4**, e00484-e00519. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00484-19>
- [37] Shermadou, E.S. and Mavrogeorgos, G. (2018) Neonatal Sepsis. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island.
- [38] Madan, J.C., Salari, R.C., Saxena, D., *et al.* (2012) Gut Microbial Colonisation in Premature Neonates Predicts Neonatal Sepsis. *ADC Fetal & Neonatal Edition*, **97**, F456-F462. <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-301373>
- [39] Chernikova, D.A., Madan, J.C., Housman, M.L., *et al.* (2018) The Premature Infant Gut Microbiome during the First 6 Weeks of Life Differs Based on Gestational Maturity at Birth. *Pediatric Research*, **84**, 71-79.  
<https://doi.org/10.1038/s41390-018-0022-z>
- [40] Stewart, C.J., *et al.* (2017) Longitudinal Development of the Gut Microbiome and Metabolome in Preterm Neonates with Late Onset Sepsis and Healthy Controls. *Microbiome*, **5**, Article No. 75.  
<https://doi.org/10.1186/s40168-017-0295-1>
- [41] Korpela, K., Blakstad, E.W., Moltu, S.J., *et al.* (2018) Intestinal Microbiota Development and Gestational Age in Preterm Neonates. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2453. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>
- [42] Graspeuntner, S., Waschina, S., Künzel, S., *et al.* (2019) Gut Dysbiosis with Bacilli Dominance and Accumulation of Fermentation Products Precedes Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clinical Infectious Disease*, **69**, 268-277.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy882>
- [43] 胡南非, 谭李红, 廖镇宇, 等. 肠道菌群与早产儿晚发型败血症关系的初步研究[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(7): 1023-1027.