

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*  
55 (2) :134 - 139; 4 February 2015  
ISSN 0001 - 6209; CN 11 - 1995/Q  
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn  
doi: 10.13343/j.cnki.wsxb.20140311

## 母体与外界环境影响新生儿肠道微生物区系建立的研究进展

马守庆, 慕春龙, 朱伟云\*

南京农业大学消化道微生物实验室, 江苏 南京 210095

**摘要:** 肠道微生物在宿主营养吸收、器官发育、抵抗病原菌入侵以及调节免疫应答等方面是不可或缺的。新生儿早期建立的微生物区系与成年人的微生物区系有很大的不同, 容易受到母体和外界环境因素的影响, 经历由少到多, 从简单到复杂和从不稳定到稳定的过程。本文对影响新生儿早期肠道微生物区系建立的因素进行综述, 系统阐述分娩时间、分娩方式、喂养方式以及抗生素这几种重要因素对微生物区系变化所产生的作用。

**关键词:** 新生儿, 微生物区系, 早期定植, 外界影响因素

**中图分类号:** Q938.1      **文章编号:** 0001-6209(2015)02-0134-06

新生儿出生后, 肠道微生物的逐渐定植和机体的发育过程同时发生, 而肠道微生物与机体的互作对健康的肠道发育及免疫稳定具有重要作用。大量研究表明, 肠道微生物基因能够编码宿主不具有碳水化合物代谢酶, 如糖苷水解酶和多糖裂解酶, 能够降解机体不能代谢的物质。这些酶类对新生儿的肠道发育尤其重要, 母乳中含有的乳寡糖容易被双歧杆菌属细菌(如: *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*) 代谢<sup>[1]</sup>, 益于双歧杆菌在肠道中的定植。微生物代谢多糖产生短链脂肪酸类营养物质(如丁酸)。研究表明, 丁酸可以被肠上皮细胞 GPR43 受体识别, 转运至上皮细胞或脂肪组织, 参与三羧酸循环过程产生能量; 丁酸还可以上调结肠上皮细胞紧密连接蛋白表达, 下调粘附分子表达, 具有抗炎功能, 促进免疫平衡<sup>[2]</sup>。随着微生物的定植和多样性增加, 肠道共生菌作为内在的免疫原, 可以通过细菌中保守的病原相关分子模式, 如脂多

糖、肽聚糖、磷壁酸等成分, 调节肠上皮细胞的模式识别受体(Toll 样受体, NOD 样受体)的表达, 促进固有免疫和免疫耐受的建立。

新生儿肠道微生物区系的形成是一个复杂的动态变化的过程。研究发现, 新生儿在出生到 400 天内肠道微生物区系处于不稳定状态, 极易受到各种因素影响而发生改变, 而在 400 天后其肠道微生物区系和成年人相似, 并具有较高稳定性<sup>[3]</sup>。本实验室对仔猪出生后粪样进行变性梯度凝胶电泳(DGGE)分析, 从已发表数据发现, 随着日龄的增长, 初生仔猪体内微生物经历由少到多, 由单一到复杂的过程。成年猪消化道内的微生物区系稳定性更高<sup>[4]</sup>。本文主要对母体和外界环境对新生儿肠道微生物区系的影响进行综述, 从分娩时间、分娩方式、分娩环境、喂养方式以及抗生素和疾病等方面进行探讨。

基金项目: 欧盟第 7 框架项目(FP7-KBBE-2008-2B); 国际合作项目(China-EU project 1008)

\* 通信作者。E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

作者简介: 马守庆(1989-), 男, 江苏南京市人, 硕士研究生, 主要从事消化道微生物的研究。E-mail: 2013105048@niau.edu.cn

收稿日期: 2014-06-18; 修回日期: 2014-10-04

## 1 新生儿肠道微生物区系形成特点

肠道微生物区系的形成有以下特点: (1) 出生后, 母体和环境中的微生物立即附着于新生儿的皮肤、口腔和呼吸道粘膜和整个消化道。数天后, 可在每克新生儿粪便中检测到  $10^8 - 10^{10}$  个细菌<sup>[5]</sup>; (2) 兼性厌氧菌(多为变形杆菌属), 是最先定植在宿主肠道中的微生物, 但是在数天或数周之后会被更加丰富的严格厌氧菌(双歧杆菌属、梭菌属和瘤胃球菌属)所替代<sup>[6]</sup>; (3) 后期定植在宿主肠道中的微生物的种类受最初定植的细菌种类的影响<sup>[7]</sup>。在有 *Clostridium difficile* 感染的个体, 拟杆菌属、毛螺旋菌科和瘤胃球菌科的细菌受其影响而难以定植<sup>[8]</sup>; (4) 母体和外界环境影响微生物区系。例如, 母乳喂养的婴儿与配方奶粉喂养的相比, 双歧杆菌的数量明显多于后者, 有害细菌如致病性大肠杆菌的数量也大大减少; (5) 早期肠道内细菌的定植会对婴儿以后的生长发育产生巨大影响<sup>[9]</sup>。

## 2 分娩方式影响新生儿肠道微生物区系建立

分娩方式对新生儿微生物区系的建立具有重要作用。自然分娩的新生儿最初的肠道菌群是母亲产道和外阴周围的细菌, 这些细菌以乳酸杆菌、普雷沃氏菌属等对机体有益的细菌为主; 而剖腹产胎儿最初的肠道菌群是其优先接触到的母体皮肤上的微生物, 包括葡萄球菌、棒状杆菌属和丙酸杆菌属等<sup>[10]</sup>。金黄色葡萄球菌是导致新生儿出生后患败血症的主要原因之一, 其基因组中的某些基因容易发生突变而耐受多种药物, 并且减弱肠道对营养物质吸收与合成以及肠上皮细胞代谢的能力<sup>[11]</sup>。Biasucci 等对自然分娩和剖腹产分娩 3 天的胎儿的粪样进行检测, 发现自然分娩的胎儿粪样中存在双歧杆菌, 而剖腹产分娩的胎儿中都未检测到双歧杆菌<sup>[12]</sup>。分娩方式影响新生儿最早期的肠道微生物, 同时, 对后期一段时间内也能产生影响。有研究显示, 自然分娩的婴儿在 12 周龄时粪样中的双歧杆菌属和乳酸杆菌属数量显著高于剖腹产婴儿 ( $P < 0.05$ )<sup>[13]</sup>。在一项以 14 个剖腹产或自然分娩的新生儿为对象的研究表明, 粪样的微生物区系早期受分娩方式的影

响较大, 但在分娩一年后, 微生物区系在门的水平上差异已不显著 ( $P > 0.05$ )<sup>[14]</sup>。虽然微生物区系在门的水平上差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 但是由于剖腹产婴儿早期血中嘌呤碱含量的下降会减弱体内 DNA 合成过程(核酸合成原料不足)以及体内能量代谢(ATP 合成原料不足)过程, 这样也会造成后期乃至成年和代谢相关疾病的发生<sup>[15]</sup>。研究发现, 自然分娩的婴儿总菌的数目上极显著高于剖腹产出生的婴儿 ( $P < 0.01$ ), 这说明自然分娩的婴儿在微生物增殖上具有显著优势, 但其大肠杆菌的数量却与自然分娩婴儿非常接近<sup>[16-17]</sup>。大肠杆菌作为潜在致病菌, 产生的代谢产物以及裂解释放的 LPS 等有害物质可能通过 TLR4 受体介导的信号途径级联激活细胞内炎症应答同时大肠杆菌分泌的抑菌肽也会对其他微生物的定植产生抑制作用。在自然分娩的婴儿血液中, IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 和 TNF- $\alpha$  在自然分娩的婴儿血液中的含量显著高于剖腹产出生的婴儿, 其中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  作为促炎症因子可以刺激新生儿免疫系统的发育, 从而释放抗炎症因子, 如细胞因子和免疫球蛋白, 另外 sIL-2R 作为 IL-2 的受体具有调节免疫的功能, 这 3 种因子联合作用使肠道微生物健康定植<sup>[18]</sup>。

## 3 分娩时间影响新生儿肠道微生物区系建立

有关分娩时间影响肠道微生物区系的研究多以早产胎儿为研究对象, 早产胎儿在免疫器官、肠道组织发育以及固有免疫等方面还不完善, 难以形成健康稳定的微生物区系, 在出生后容易受到外界病原菌的侵袭而发生坏死性肠炎、哮喘以及败血症等严重疾病<sup>[19-20]</sup>。通过对婴儿 1 月龄粪样中的微生物种类分析表明, 早产胎儿的肠道微生物区系的形成时间要比足月产胎儿延迟, 这可能是因为早产胎儿微生物区系含有比例较多的变形菌门细菌(致病性大肠杆菌)和肠道组织较足月产胎儿比较幼稚, 肠道有益菌群的定植耐受能力(colonization resistance)差, 造成早产胎儿微生物区系多样性降低<sup>[21]</sup>。当摄入母乳等含有益生物物质以及免疫因子的食物时, 免疫系统和器官进一步发育会使早产胎儿肠道微生物区系趋向稳定。Sangild 等以早产仔猪为模式动物, 发现喂食配方奶粉的新生仔猪其容易受 *Clostridium*

*perfringens* 的感染发生坏死性肠炎,肠道绒毛高度、酶活性以及营养物质吸收能力等各项指标都要比喂食初乳的仔猪要显著降低( $P < 0.05$ )<sup>[22]</sup>。

Carole Rougé 等研究发现,早产儿肠道内微生物数量明显少于足月产胎儿,而其梭菌数量则显著高于足月产婴儿( $P < 0.05$ ),双歧杆菌属数量显著低于足月产婴儿( $P < 0.05$ );早产儿发生腹泻率的概率显著高于足月产婴儿。此外,足月产胎儿在出生后的2周内,肠道微生物区系以双歧杆菌为主,早产胎儿微生物区系则会以链球菌为主<sup>[23]</sup>。梭菌属细菌数量的增多并不必然对健康造成危害,其中梭菌 XIV 群中的 *Roseburia/Eubacterium rectale group* 以及 *Eubacterium hallii* 和梭菌 IV 群的 *Faecalibacterium prausnitzii* 是主要的产丁酸菌,梭菌 IV 群的布氏瘤胃球菌,黄化瘤胃球菌是主要的纤维降解菌,这些都对宿主的营养和健康有重要的意义。

#### 4 喂养方式影响新生儿肠道微生物区系建立

母乳或配方奶粉,作为新生儿必需的营养物质来源,对新生儿生长发育和生理健康起着至关重要的作用,也影响其肠道微生物区系建立。现在的配方奶粉还不能完全复制母乳,研究发现母乳中含有超过 415 种蛋白质,400 种脂肪酸,200 种寡聚糖以及各种促生长物质和免疫因子等<sup>[24-25]</sup>。许多生物活性物质在配方奶粉中含量很少或缺失。这种减少或缺失不仅使肠道在抑制有害微生物的定植和促进有益微生物的生长等方面的能力下降,而且在促进肠道发育及肠道生物活性肽的产生上也有抑制作用<sup>[26]</sup>。短期甚至无母乳而给新生儿较早地喂食牛奶、乳粉等母乳的替代品,会使新生儿以后患 1 型糖尿病、肥胖和自身免疫病的几率大大增加,这种现象和新生儿摄入的食物是密切相关的<sup>[27]</sup>。通过对食用母乳和配方奶粉的婴儿的粪样微生物检测发现,在 5 日龄时,双歧杆菌属的细菌数量在母乳喂养的婴儿体内显著高于非母乳喂养( $P < 0.05$ );非母乳喂养的婴儿肠道中大肠杆菌和梭状芽胞杆菌的数量极显著高于母乳喂养的婴儿( $P < 0.05$ ),但总菌数量比母乳喂养的婴儿少,这可能是影响婴儿早期腹泻发生率高的重要因素<sup>[28]</sup>。2005 年, Penders 对 50 名母乳喂养的和 50 名奶粉喂养的婴儿肠道微生物

物区系研究发现,有的婴儿肠道中在种的分类水平上都有双歧杆菌的存在并且在数量上接近<sup>[29]</sup>。随后在 2006 年,其对 1000 多名 1 月龄婴儿的粪便样品进行检测发现,母乳喂养和奶粉喂养的婴儿双歧杆菌数量也不存在显著性差异( $P > 0.05$ ),但是奶粉喂养的婴儿肠道内更容易被埃希氏菌属、梭菌属和拟杆菌属中的某些有害细菌定植<sup>[19]</sup>。造成这种结果的最主要原因可能是母乳本身含有双歧杆菌属和乳酸杆菌属细菌并且母乳中含有多种寡糖等含量丰富的益生元,这些细菌和益生物质通过母乳传递给婴儿,可以刺激肠道中益生菌的生长<sup>[30]</sup>。同时母乳中含有 sIgA、IgM 和 IgG 等免疫球蛋白以及细胞因子(白介素、干扰素以及肿瘤坏死因子等)都可以调节微生物定植。

#### 5 抗生素影响新生儿肠道微生物区系建立

抗生素作为广谱性抗菌药物现已广泛应用于临床疾病治疗,它可以预防某些疾病的发生,虽然抗生素会对靶微生物有杀灭作用,但同时也可能减少肠道有益微生物的定植导致机体肠道微生物区系紊乱<sup>[31]</sup>,危害新生儿肠道健康,导致新生儿腹泻或其他疾病的发生<sup>[32]</sup>。影响新生儿早期肠道微生物建立的抗生素来源有两种,一是在妊娠期从母体摄入的抗生素,另一是胎儿出生后通过母乳或自身为了抵抗疾病而摄入的抗生素。前一种摄入后通过血液进入胎盘再到胎儿体内影响羊水内的微生物种类,在胎儿出生后,胎粪里的微生物的数量或种类就发生了改变<sup>[33]</sup>;后一种则对婴儿微生物的形成影响较大,其会引起肠道微生物区系的剧烈变化<sup>[34]</sup>。研究表明,在新生儿腹泻中,与抗生素使用相关的腹泻数占 5% - 35%,尤其是在使用阿莫西林和氯洁霉素后。使用氯洁霉素后 7 天,双歧杆菌从未使用时的  $8.0 \times 10^7$  CFU/g 下降到  $10^2$  CFU/g,梭状芽胞杆菌从  $1.5 \times 10^5$  CFU/g 下降到小于  $10^2$  CFU/g;在使用阿莫西林后 1 个月,总菌的数量无明显变化,双歧杆菌数量显著降低<sup>[35]</sup>。从中看出,抗生素在减少潜在有害微生物的同时也会造成有益微生物的减少。但是在为什么会造成这种现象,有关抗生素的很多具体作用机制我们还不得而知。

给小鼠饲喂亚治疗剂量的抗生素时,和对照组

小鼠相比, 体脂含量发生了显著性升高。造成这种现象的原因概括为以下几种: 微生物区系变化使与脂肪合成相关的激素水平显著升高 ( $P < 0.05$ ); 结肠中代谢碳水化合物为短链脂肪酸的关键基因发生变化; 肝脏中和脂代谢、胆固醇代谢相关途径发生了变化; 结肠中和脂肪代谢相关的微生物区系发生了显著性变化 ( $P < 0.05$ )。在肠道微生物总量和种类没有发生显著性变化的情况下, 厚壁菌门在实验组小鼠中含量显著升高, 而拟杆菌门含量显著降低 ( $P < 0.05$ ), 这种微生物区系的变化使实验组小鼠更有效地利用诸如纤维素等机体本身不能消化的物质生成短链脂肪酸以提供能量或转化成脂类物质<sup>[36]</sup>。该研究表明, 早期抗生素的使用, 可能影响后期肠道微生物的组成及机体的脂肪代谢。

## 6 总结与展望

新生儿由子宫无菌环境到外界有菌环境, 肠道微生物区系的建立是多种因素相互协同作用的结果, 受到分娩时间、分娩方式等的影响, 在生长发育过程中又会受到饮食的改变、抗生素的使用以及病原菌入侵的影响。微生物作为免疫原进入机体, 在定植过程中会触发各种受体 (Toll 样受体、NOD 受体) 刺激免疫系统, 并通过 NF- $\kappa$ B 信号传导途径激活辅助性 T 细胞 (Th 细胞)、细胞毒性 T 细胞 (CTL) 以及 B 细胞、树突状细胞的发育。同时, 最先定植的细菌会释放对自身无害的抑菌物质来干预其他菌的定植, 如大肠杆菌释放的抑菌素、乳酸杆菌释放的可以降低 pH 的酸性物质乳酸等等。总之, 新生儿肠道微生物区系的形成过程极为复杂, 很多内在机制还需深入探究。例如, 环境、宿主和微生物之间的互作关系, 机体识别有害、有益微生物的机制等。微生物, 不论是肠道共生微生物还是外界入侵微生物, 都可能引起肠上皮细胞转录组的改变, 其中 miRNA (miR-146、miR-155、miR-125、let-7 和 miR-21 等) 作为调控上皮细胞基因表达的重要物质, 受微生物影响很大, 它们通过结合 mRNA 的 3'-UTR 区域下调或上调蛋白表达水平的而影响肠道代谢<sup>[37]</sup>。新兴快速发展的微生物组学、蛋白质组学等技术会有助于系统研究肠道微生物区系及功能。同时, 通过高通量测序技术发掘肠道微生物区系的功能基因, 进而使人们在未来可通过调节肠道微生物区系促进肠道

健康和机体健康。

## 参考文献

- [1] Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 2012, 10(5): 323-335.
- [2] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267.
- [3] Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(Suppl 1): 4578-4585.
- [4] Yao W ZW-Y, Smidt H, Versteegen MWA. Cultivation-independent analysis of the development of the *Lactobacillus* spp. community in the intestinal tract of newborn piglets. *Agricultural Sciences in China*, 2011, 10(3): 5.
- [5] Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006, 124(4): 837-848.
- [6] Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 2007, 5(7): e177.
- [7] van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 128(5): 948-955. e943.
- [8] Schubert AM, Rogers MA, Ring C, Mogle J, Petrosino JP, Young VB, Aronoff DM, Schloss PD. Microbiome data distinguish patients with *Clostridium difficile* infection and Non-*C. difficile*-Associated diarrhea from healthy controls. *mBio*, 2014, 5(3): e01021-01014.
- [9] Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Human Development*, 2012, 88: S41-S49.
- [10] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(26): 11971-11975.
- [11] Köser CU, Holden MT, Ellington MJ, Cartwright EJ,

- Brown NM, Ogilvy-Stuart AL, Hsu LY, Chewapreecha C, Croucher NJ, Harris SR. Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366 (24) : 2267-2275.
- [12] Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Human Development*, 2010, 86 (1) : 13-15.
- [13] Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery-effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*, 2007, 93 (4) : 236-240.
- [14] Trosvik P, Stenseth NC, Rudi K. Convergent temporal dynamics of the human infant gut microbiota. *The ISME Journal*, 2009, 4 (2) : 151-158.
- [15] Calderon T, Wu W, Rawson R, Sakala E, Sowers L, Boskovic D, Angeles D. Effect of mode of birth on purine and malondialdehyde in umbilical arterial plasma in normal term newborns. *Journal of Perinatology*, 2008, 28 (7) : 475-481.
- [16] Hoy CM, Wood CM, Hawkey PM, Puntis JW. Duodenal microflora in very-low-birth-weight neonates and relation to necrotizing enterocolitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38 (12) : 4539-4547.
- [17] Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, Berger B, Rochat F, Legrand A, Göbel UB, Vodovar M, Voyer M, Rozé J-C. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe*, 2010, 16 (4) : 362-370.
- [18] Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Human Development*, 2005, 81 (4) : 387-392.
- [19] Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006, 118 (2) : 511-521.
- [20] Siggers RH, Siggers J, Thymann T, Boye M, Sangild PT. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22 (6) : 511-521.
- [21] Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, Antonopoulos DA, Chang EB, Claud EC. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *The ISME Journal*, 2009, 3 (8) : 944-954.
- [22] Sangild PT, Siggers RH, Schmidt M, Elnif J, Bjornvad CR, Thymann T, Grondahl ML, Hansen AK, Jensen SK, Boye M. Diet-and colonization-dependent intestinal dysfunction predisposes to necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Gastroenterology*, 2006, 130 (6) : 1776-1792.
- [23] Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 2013, 162 (3) : S17-S25.
- [24] Molinari CE, Casadio YS, Hartmann BT, Livk A, Bringans S, Arthur PG, Hartmann PE. Proteome mapping of human skim milk proteins in term and preterm milk. *Journal of Proteome Research*, 2012, 11 (3) : 1696-1714.
- [25] Petherick A. Development: mother's milk: a rich opportunity. *Nature*, 2010, 468 (7327) : S5-S7.
- [26] Ogawa J, Sasahara A, Yoshida T, Sira MM, Futatani T, Kanegane H, Miyawaki T. Role of transforming growth factor- $\beta$  in breast milk for initiation of IgA production in newborn infants. *Early Human Development*, 2004, 77 (1) : 67-75.
- [27] Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, Kupila A, Virtanen SM, Ilonen J, Simell O, Knip M. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia*, 2001, 44 (1) : 63-69.
- [28] Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Scott JA, Kozylskyj AL. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Canadian Medical Association Journal*, 2013, 185 (5) : 385-394.
- [29] Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiology Letters*, 2005, 243 (1) : 141-147.
- [30] Klatt NR, Funderburg NT, Brechley JM. Microbial translocation, immune activation and HIV disease. *Trends in Microbiology*, 2013, 21 (1) : 6-13.
- [31] Ladirat S, Schols H, Nauta A, Schoterman M, Keijser B, Montijn R, Gruppen H, Schuren F. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human

- intestinal microbiota composition. *Journal of Microbiological Methods*, 2013, 92 (3) : 387-397.
- [32] Pérez-Cobas AE, Artacho A, Knecht H, Ferrús ML, Friedrichs A, Ott SJ, Moya A, Latorre A, Gosalbes MJ. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PLoS One*, 2013, 8 (11) : e80201.
- [33] Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Letters in Applied Microbiology*, 2009, 48 (1) : 8-12.
- [34] Mangin I, Suau A, Gotteland M, Brunser O, Pochart P. Amoxicillin treatment modifies the composition of *Bifidobacterium* species in infant intestinal microbiota. *Anaerobe*, 2010, 16 (4) : 433-438.
- [35] Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 2013, 69 (1) : 87-113.
- [36] Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 2012, 488 (7413) : 621-626.
- [37] Staedel C, Darfeuille F. MicroRNAs and bacterial infection. *Cellular Microbiology*, 2013, 15 (9) : 1496-1507.

## Influences of maternal and external environment on the early establishment of gastrointestinal microflora of neonatal baby – A review

Shouqing Ma, Chunlong Mu, Weiyun Zhu \*

Laboratory of Gastrointestinal Microbiology of Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China

**Abstract:** The human intestinal microbiota is essential in nutrients utilization, organ development, host metabolism, pathogen resistance, and regulation of immune responses. The establishment of early gut microflora in newborn infants experiences periods from less to more, simple to complex and unstable to stable and can be influenced by various factors. This article summarizes the effects of delivery mode, delivery period, rearing methods as well as antibiotics on the development of intestinal bacterial community.

**Keywords:** newborn infants, gut microflora, early colonization, external environment

(本文责编:王晋芳)

---

Supported by the Interplay of Microbiota and Gut Function in the Developing Pig – Innovative Avenues towards Sustainable Animal Production (INTERPLAY: FP7-KBBE-2008-2B) and by the China-EU Project 1008

\* Corresponding author. E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

Received: 18 June 2014/ Revised: 4 October 2014