

# 微生物组学在新生儿临床照护的应用研究进展

陈利<sup>1</sup>, 杨又<sup>2</sup>

(1. 绍兴文理学院 医学院, 浙江 绍兴 312000; 2. 绍兴文理学院 心理健康教育中心)

美国国立卫生研究院人类微生物组项目已经开展了十多年,旨在提供资源、方法和发现,将人类及其微生物组之间的相互作用与健康相关结果联系起来<sup>[1]</sup>。其中,新生儿健康是人类微生物群落研究项目的重要领域和关注焦点。近年来,高通量测序技术的发展提供了一种可以详细描述复杂微生物动力学的办法。微生物组研究已经获得了高通量测序技术进步的优势,特别是 16S rRNA 基因扩增子和鸟枪测序,这极大地增加了我们对人类早期生命微生物群发育的了解。微生物组的组成和多样性被认为会影响新生儿关键的健康结果,包括坏死性小肠结肠炎的发展、迟发性败血症、身体生长改变等。而使用微生物组学方法探索新生儿微生物组有助于更好地了解微生物组与新生儿疾病之间的联系,以改善新生儿群体的最佳健康结果。

## 1 微生物组学的发展及其界定

微生物群是居住在人体中的数万亿种细菌、真菌、病毒和原生动物的复杂生态系统<sup>[2]</sup>。微生物组研究领域起源于微生物学,并始于七十世纪。微生物组学(microbiomics)是研究在特定环境或生态系统中所有微生物及其遗传信息的组合,探寻微生物与微生物、微生物与宿主以及微生物与环境之间相互关系<sup>[3]</sup>,其研究成果广泛应用于不同领域。在医学领域,新生儿微生物组研究是一个重要课题。目前可用的高通量测序技术用于以不依赖培养的方式分析微生物群落的基因组组成,可细分为两种不同的方法——16S rRNA 基因测序和鸟枪法宏基因组学。相关研究正在利用微生物组学技术探索影响新生儿体内微生物的因素<sup>[3]</sup>、相关疾病预防与治疗以及健康改善等方面<sup>[4]</sup>,关于理解微生物群在新生儿健康和疾病中的独特贡献方面的进展为临床护理人员提供了优化照护新生儿的依据。

## 2 新生儿体内微生物组的影响因素

2.1 内在因素 (1) 出生方式: 阴道出生婴儿的微生物主要受母体阴道和粪便微生物的影响,而剖腹产婴儿的微生物更可能由母体皮肤微生物决定<sup>[5]</sup>。

在经阴道分娩的新生儿,来自双歧杆菌属和乳杆菌属的细菌是出生后第 1 个月的主要肠道微生物群。相比之下,剖腹产新生儿缺乏接触母体阴道微生物群,以葡萄球菌属、棒状杆菌属和丙酸杆菌属为主。(2) 胎龄: 出生时的胎龄影响微生物组多样性,是描述肠道微生物群概况的主要因素之一。在 28 孕周前分娩的极早产儿体内细菌多样性较低,34~37 孕周组和大于 37 孕周组的新生儿肠道微生物群中双歧杆菌的数量占比不同,34~37 孕周组新生儿的双歧杆菌定植延迟<sup>[6]</sup>。

2.2 外在因素 (1) 喂养方式: 母乳喂养的婴儿与配方奶粉喂养的婴儿相比,肠道微生物群存在差异<sup>[7]</sup>。母乳喂养婴儿的微生物毒力因子(microbial virulence factors)表达较高,肠道微生物群在保护性肠道细菌中占主导地位,而配方奶粉喂养导致婴儿胃肠道微生物群的生物多样性较高,并增加了潜在病原体的存在,如大肠杆菌和梭状芽孢杆菌。(2) 环境暴露: 新的环境暴露能导致新生儿肠道细菌的紊乱和失调。抗生素、仪器操作、延迟的肠内喂养等环境暴露就会导致重症监护室的早产儿具有更多大肠杆菌、肠球菌、克雷伯氏菌等潜在致病性细菌,以及较少数量的有益细菌<sup>[8]</sup>。

## 3 微生物组学在新生儿中的应用

3.1 健康监测 新生儿微生物组受到越来越多的关注,对新生儿的健康和疾病产生了重大影响。Navalón 等<sup>[9]</sup>开发了一个肠道微生物群变化的动态模型,有利于监测和鉴定早期微生物的生物标志物,从而调节早产儿自闭症谱系障碍风险的环境因素。Pammi 等<sup>[10]</sup>使用 Illumina MiSeq 测序平台分析新生儿导管生物膜的微生物组。结果发现在中心静脉导管中,血流感染新生儿的导管生物膜微生物 DNA 载量更高。早期监测导管生物膜中的微生物 DNA 载量有助于监测导管相关感染。因此,微生物表征可以作为与常规临床实验室检测和临床病史一起使用的辅助诊断,这些评估对于新生儿的健康监测非常有用。

3.2 营养干预 生命早期的营养是新生儿生长和长期健康的一个关键因素。Younge 等<sup>[11]</sup>对接受了小肠造口术后需要进行肠内喂养的早产儿进行了一项肠内鱼油和红花油补充剂与标准营养疗法相对比

【收稿日期】 2023-12-18 【修回日期】 2024-05-03

【作者简介】 陈利,本科在读,电话:0575-88341201

【通信作者】 杨又,电话:0575-88341201

的随机对照试验,结果表明此项营养干预与与较低的结合胆红素水平、更少的疑似脓毒症发作以及肠道再吻合术后的生长改善有关。Grier 等<sup>[12]</sup>开发了两个模型来测试微生物群、营养和生长之间的关联,发现早产儿生长对营养的阶段依赖性影响以及阶段特异性代谢功能表明,通过根据微生物群阶段调整营养摄入量来改善生长结果具有开创性的潜力。

**3.3 实现抗生素使用的个体化管理** 抗生素暴露,即使是短期疗程,也会改变新生儿正常的胃肠道微生物群组成。Reyman 等<sup>[13]</sup>发现,不同抗生素组合对新生儿的微生物群生态损害不同,可通过监测微生物群来选择更有针对性的抗生素治疗。此外,Bossung 等<sup>[14]</sup>发现,在剖宫产脐带钳夹前给新生儿注射抗生素,会导致新生儿胎粪中痤疮丙酸杆菌的数量更多,对肠道微生物群利用牛奶饮食营养的能力有很大影响,因此需要对抗生素使用的时机进行个体化管理。

**3.4 特殊照护** 新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)的新生儿护理是复杂的,在实施照护中需要考虑对新生儿有益和有害的微生物群落。Rozé 等<sup>[15]</sup>通过 16S 核糖体 RNA 基因测序分析肠道微生物群,结果发现如促进肠内营养、减少镇静使用、促进早期拔管或皮肤实践等影响微生物改变的照护策略与早产儿的良好结局相关。D'Agata 等<sup>[16]</sup>研究发现,早期生活应激(亲子分离,医疗护理程序带来的痛苦)会让早产儿体内的变形杆菌和细孔菌显著增加,改变早产儿未来的健康轨迹。这有利于护士在临床工作中为早产新生儿提供特殊的照护,减少早期生活应激,从而促进菌群正常发展,减少疾病风险。

## 4 微生物组对新生儿照护的重要意义

**4.1 有助于免疫系统发育调节** 新生儿期是免疫系统发育的决定性时期,对个人健康有终身影响。微生物组在新生儿免疫反应的成熟中起着催化作用。在出生后第 1 天至第 7 天之间,肠道微生物组迅速而有组织地增殖,以建立一个相对成熟的微生物生态系统。肠道微生物群具有独特的免疫调节能力,降低自身免疫性疾病的风险。在一项涉及 110 名健康足月婴儿的试验中,发现给婴儿补充双歧杆菌可以增加乙酸和 IgA 水平,通过促进肠道微生物群的发育,对维持婴儿健康有益<sup>[17]</sup>。因此,新生儿护士需要更好地理解微生物在新生儿免疫系统的生理作用,以增强新生儿的免疫力,促进新生儿的长期健康。

**4.2 有助于体内食物吸收代谢** 新生儿肠道微生物组的首次获得和其生长情况对新生儿的营养代谢具有重要作用。肠道微生物群的代谢功能包括胆汁酸生物转化,以及生产维生素和合成短链脂肪酸。双歧杆菌能够代谢不同形式的人乳低聚糖。人乳低

聚糖可以充当共生细菌的碳源,共生细菌反过来也会产生有益的代谢物,如微生物短链脂肪酸和叶酸<sup>[18]</sup>,促进新生儿的肠道营养吸收。因此,鉴于肠道微生物群和新生儿营养之间存在重要的相互作用,未来可以优化肠道微生物组的组成以确保新生儿在生命早期的正常发育。

**4.3 有助于疾病早期预防与诊断治疗** 微生物组的变化情况对于新生儿的早期疾病预防和诊断治疗提供了重要的参考标准。例如,对新生儿插管后的痰样本分析显示,克雷伯氏菌、不动杆菌和链球菌在痰样本中数量占比更高,该结果可作为插管初期 3 d 新生儿机械通气常见并发症相关性肺炎的早期预测因素<sup>[19]</sup>。在治疗方面,单一细菌菌株的微生物干预被证明在改变新生儿肠道低复杂性微生物组的疾病风险方面是有效的<sup>[20]</sup>。例如,一种特定的益生菌株(罗伊乳酸杆菌 DSM 17938)能减少纯母乳喂养新生儿的肠绞痛<sup>[21]</sup>。因此,护理人员更好地了解微生物在新生儿身体中的动态变化过程及其作用,有利于发展护理干预措施,从而降低新生儿早期的疾病风险和改善预后。

**4.4 有助于早产儿肠道发育和保护** 肠道微生物群对新生儿的胃肠道发育以及维持黏膜表面的完整性有着深远的影响。改变初始定植和微生物群的发育可以潜在地为增强成熟和抵消与早产相关的不良疾病提供益处<sup>[22]</sup>。同时,发展中的共生微生物群可以改变肠道的显微解剖和功能,促进上皮更新和粘液合成的基因表达增加,分泌各种抗菌化合物到粘液中,这提供了防止病原微生物渗透到黏膜和黏膜下层的屏障<sup>[23]</sup>。因此,微生物在保护新生儿肠道的发育和保护具有直接和重要的作用,对这些作用机制的更好理解将有助于确定改善新生儿胃肠道成熟发育和健康保护的护理措施。

## 5 微生物组在新生儿照护应用存在的困境和挑战

**5.1 技术复杂性导致微生物组数据分析获取困难** 新测序技术和方案的引入导致了新方法的大量涌现,这也对微生物组数据分析结果产生了直接影响。来自 WGS 的原始序列数据的数量明显更高,提出了重大的数据分析挑战。基于 16S 的宏基因组方法测序得来的数据独特复杂,尤其是数据的稀疏性,也给统计分析和解释带来了挑战。

**5.2 缺乏标准化的实验和分析流程** 在实验过程中,不同实验室之间使用的方案标准缺乏一致性,导致低重现性。例如,处理微生物组数据时要解决的第 1 个问题是测序读数深度因样品而异,这主要是由于样品收集、储存、DNA 提取和文库制备的差异。此外,来自每种组学技术的数据通常是孤立地研究的,

而忽略了多种数据类型之间可能存在的相关结构<sup>[24]</sup>。

5.3 人工干预的安全性有待科学评估 稳定性、抗性和恢复力是肠道微生物组的基本生态特性<sup>[25]</sup>。人工过度干预会破坏宿主与肠道菌群原有的共生平衡关系,有待科学评估。目前某些药物的安全性和有效性的现有监管框架没有为益生菌、益生元和抗生素对人类微生物组的影响提供量身定制的指导<sup>[26]</sup>。由于肠道生态系统的复杂性,临床医生对这些干预措施的有效性和安全性缺乏统一的共识。

5.4 治疗护理效果需要长期跟踪研究 新生儿微生物组是一个复杂的生物体群落,对短期和长期健康都很重要。但目前临床研究较少关注到医疗干预、预防策略对新生儿健康产生的长期影响。例如,相关研究<sup>[24]</sup>只调查了抗生素干预前后的微生物多样性,没有检查随后的微生物代谢特征和更长时间内的分子反应。抗生素暴露可能会激活基因表达的长期变化,从而影响免疫系统或新陈代谢,进而可能最终导致慢性疾病<sup>[27]</sup>。

5.5 医护人员相关知识技能不足 关于微生物基因组结构的信息的扩展为微生物系统知识的真正革命性进步奠定了基础。目前,关于微生物群在影响新生儿发育和成年后健康的过程以及作用方面,医护人员对这块的知识和理解仍然不足<sup>[28]</sup>。例如,卫生保健提供者可能缺乏必要的基础知识从而可能不会认识到常规的产时操作会不利地改变阴道微生物环境的组成和功能。

## 6 微生物组学应用于新生儿照护的对策

6.1 推进微生物组检测技术及其分析工具研发 微生物组研究受到技术方法进步的强烈推动,未来可以从以下几个方面改进:一是创新检测技术。牛津纳米孔技术测序以及第二代短读长测序(Illumina)具有检测新生儿病原体的潜力,这两者被证明在临床环境中有用<sup>[29]</sup>。二是利用多组学案例研究框架。这种方法的应用可以在特定的数据集(例如,婴儿肠道微生物群发展研究)中识别相似的表达谱,也可以在异质数据类型中识别相似的表达谱,从而有利于护士解决微生物组衍生数据的一些分析挑战,能更全面的分析数据。

6.2 推进微生物组数据统计和实验操作标准化 推进微生物组学技术的标准创新可采取以下方法:一是采用统一标准。扩增子及其他测序的最小信息标准和测序规范等标准可以促进不同医疗机构的微生物组学数据交换共享。二是建立标准化的实验操作流程。Bharti等<sup>[30]</sup>提供了一套针对16S rRNA和宏基因组测序数据的最佳实践工作流程。护理人员在工作时应该遵循此流程,有利于规范自身操作以及实现微生物数据的实际呈现。

6.3 以自然方式促进新生儿体内微生物组培育 长期以来,护理一直被认为是调节婴儿肠道菌群的重要手段<sup>[31]</sup>。在新生儿照护中:一是促进孕妇健康分娩。促进足月和早产儿的阴道分娩是在婴儿期建立多样化肠道微生物群的一个重要因素。二是谨慎使用抗生素。护士需要根据微生物数据,掌握抗生素疗程的使用时间、不同种类的风险控制等标准,减少不必要的使用,提高治疗的有效性。

6.4 做好微生物组数据的持续监测和科学研究 在人类健康和疾病的背景下,新生儿微生物组的特征已经成为越来越多的护理研究的主题。护士需要做好持续监测和科学研究,包括:一是重点研究微生物组与其宿主之间的紧密共生关系和微生物生态失调的特征,这将是开发可用于实践的评估和监测技术的前提条件<sup>[32]</sup>。二是应用多组学方法。例如,使用靶向和非靶向代谢组学来对特定细菌代谢物进行分析和调节,可以提供一种非侵入性的护理监测和干预策略,以改善新生儿不良预后和缓解其临床症状。

6.5 加强医护人员的知识技能培训 微生物测序技术的进步增强了新生儿微生物组相关知识的快速积累。与此同时也要提高对人类微生物组研发价值的认识:一是加强继续教育与合作交流。医护人员需要接受遗传学和基因组学等方面的知识学习,可以使他们很好地提高微生物组研究与促进临床护理和患者结果改善的能力。二是护士和护理科研人员也可以参与全球卫生研究和倡议,在世界范围内建立伙伴关系,以促进护理服务。

## 7 小结

微生物组学研究是一个新兴领域,测序技术的进步为新生儿的临床照护提供了一个新的视角,并提供了指导最佳护理实践的新证据。有关微生物的相关数据不仅应用在新生儿健康监测、营养干预等多个领域,而且对新生儿的免疫系统发育调节,疾病的早期预防以及诊断治疗等意义。虽然目前还存在数据分析困难、人工干预安全性等困境,但是本文针对这些困境一系列相应的对策。此外,围产期和新生儿健康中的人类微生物组是未来研究议程上的一个重要项目。考虑到每个宿主独特的微生物组特征,未来研究还可以转向新生儿微生物组的个性化应用。随着微生物组学的不断发展,将进一步有助于开发新生儿微生物组调节的新策略。

【关键词】 微生物组学;新生儿;影响因素;肠道菌群;免疫调节

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2024.08.024

【中图分类号】 R473.72 【文献标识码】 A

【文章编号】 2097-1826(2024)08-0102-04

【参考文献】

- [1] The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project[J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 641-648.
- [2] JOSEPH P V, WRIGHT M L. The microbiome, metabolomics, and nursing science: part 1[J]. *Biol Res Nurs*, 2020, 22(4): 434-435.
- [3] 董彩霞, 王晖, 蒯士安. 人乳微生物组学[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(8): 989-995.
- [4] UCHIDA-FUKUHARA Y, HATTORI T, FU S, et al. Maternal gut microbiome decelerates fetal endochondral bone formation by inducing inflammatory reaction[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(5): 1000-1109.
- [5] TUN H M, BRIDGMAN S L, CHARI R, et al. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(4): 368-377.
- [6] CHERNIKOVA D A, MADAN J C, HOUSMAN M L, et al. The premature infant gut microbiome during the first 6 weeks of life differs based on gestational maturity at birth[J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(1): 71-79.
- [7] OUALD CHAIB A, LEVY E I, OUALD CHAIB M, et al. The influence of the gastrointestinal microbiome on infant colic[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(10): 919-932.
- [8] SINGH A, MITTAL M. Neonatal microbiome—a brief review[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(22): 3841-3848.
- [9] NAVALÓN P, GHOSN F, ALMANSA B, et al. Study Protocol: Gut microbiota profiles implicated in the onset of autism spectrum disorders in preterm infants: a two-year follow-up study [J]. *Eur Psychiatry*, 2022, 65(S1): S276-S276.
- [10] PAMMI M, THAPA S, BALDERAS M, et al. Microbiome signatures in neonatal central line associated bloodstream infections[J/OL]. [2023-11-16]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0227967>. DOI: 10.1371/journal.pone.0227967.
- [11] YOUNGE N, YANG Q, SEED P C. Enteral high fat-polyunsaturated fatty acid blend alters the pathogen composition of the intestinal microbiome in premature infants with an enterostomy [J]. *J Pediatr*, 2017(181): 93-101.
- [12] GRIER A, QIU X, BANDYOPADHYAY S, et al. Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 158-177.
- [13] REYMAN M, VAN HOUTEN M A, WATSON R L, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistance: a randomized trial[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 893-904.
- [14] BOSSUNG V, LUPATSII M, DASHDORJ L, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis for cesarean section is critical for gut microbiome development in term born infants[J/OL]. [2023-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8865290/>. DOI: 10.1080/19490976.2022.2038855.
- [15] ROZÉ J C, ANCEL P Y, MARCHAND-MARTIN L, et al. Assessment of neonatal intensive care unit practices and preterm newborn gut microbiota and 2-year neurodevelopmental outcomes[J/OL]. [2023-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7512059/>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18119.
- [16] D'AGATA A L, WU J, WELANDAWA M K V, et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome[J]. *Dev Psychobiol*, 2019, 61(5): 650-660.
- [17] HIRAKU A, NAKATA S, MURATA M, et al. Early probiotic supplementation of healthy term infants with bifidobacterium longum subsp. infantis M-63 is safe and leads to the development of bifidobacterium-predominant gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1402-1420.
- [18] MATTERN J, MARIN T. Neonatal Microbiome and its relationship to necrotizing enterocolitis: a review of the science[J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2020, 34(3): 276-282.
- [19] PERMALL D L, PASHA A B, CHEN X, et al. The lung microbiome in neonates[J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(6): 821-830.
- [20] HARKINS C P, KONG H H, SEGRE J A. Manipulating the human microbiome to manage disease[J]. *JAMA*, 2020, 323(4): 303-304.
- [21] OUALD CHAIB A, LEVY E I, OUALD CHAIB M, et al. The influence of the gastrointestinal microbiome on infant colic[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(10): 919-932.
- [22] LU J, CLAUD E C. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants[J]. *Dev Psychobiol*, 2019, 61(5): 739-751.
- [23] GROER M W, LUCIANO A A, DISHAW L J, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority [J/OL]. [2023-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4203464/>. DOI: 10.1186/2049-2618-2-38.
- [24] MANGIN I, SUAUA A, GOTTELAND M, et al. Amoxicillin treatment modifies the composition of Bifidobacterium species in infant intestinal microbiota[J]. *Anaerobe*, 2010, 16(4): 433-438.
- [25] FASSARELLA M, BLAAK E E, PENDERS J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health[J]. *Gut*, 2021, 70(3): 595-605.
- [26] AHMED E, HENS K. Microbiome in precision psychiatry: an overview of the ethical challenges regarding microbiome big data and microbiome-based interventions[J]. *AJOB Neurosci*, 2022, 13(4): 270-286.
- [27] NOBEL Y R, COX L M, KIRIGIN F F, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment [J/OL]. [2023-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491183/>. DOI: 10.1038/ncomms8486.
- [28] WILCZYŃSKA P, SKARZYŃSKA E, LISOWSKA-MYJAK B. Meconium microbiome as a new source of information about long-term health and disease: questions and answers[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(4): 681-686.
- [29] CHA T, KIM H H, KEUM J, et al. Gut microbiome profiling of neonates using Nanopore MinION and Illumina MiSeq sequencing[J/OL]. [2023-11-16]. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1148466/full>. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1148466.
- [30] BHARTI R, GRIMM D G. Current challenges and best-practice protocols for microbiome analysis[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(1): 178-193.
- [31] LI N, XIE Q, ZHAO L, et al. Human milk and infant formula modulate the intestinal microbiota and immune systems of human microbiota-associated mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(6): 2784-2798.
- [32] SEIB C. The lifelong impact of the neonatal microbiome[J]. *JCCC Honors Journal*, 2018, 9(2): 1-12.

(本文编辑: 王园园)