

抗生素疗程对早产儿日龄28 d时肠道菌群及免疫功能的影响

李莹¹, 黄玉焕², 张红阳², 张靖³¹南阳市第一人民医院新生儿重症监护科, 河南南阳 473000; ²南阳市第一人民医院新生儿科, 河南南阳 473000;³南阳市中心医院新生儿科, 河南南阳 473000

[中图分类号] R722.6

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0914.2025.0209

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李莹, 黄玉焕, 张红阳, 等. 抗生素疗程对早产儿日龄28 d肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(6): 716-720.

[收稿日期] 2024-07-01

[录用日期] 2024-11-12

[上线日期] 2025-02-09

[摘要] **目的** 探讨抗生素疗程对早产儿日龄28 d时肠道菌群及免疫功能的影响。**方法** 选取2021年3月—2024年3月在南阳市第一人民医院住院的120例早产儿进行回顾性分析。根据抗生素使用疗程分为短疗程组($n=82$, 使用抗生素时间 ≤ 3 d)与长疗程组($n=38$, 使用抗生素时间 ≥ 7 d)。收集两组患儿的一般资料, 对两组早产儿日龄28 d时的肠道菌群及免疫功能进行检测, 比较两组早产儿日龄28 d时的肠道微生物 α 多样性Shannon、Simpson指数, 肠道微生物的菌门和菌属分布情况, 外周血CD8⁺、CD4⁺T细胞百分比及CD4⁺/CD8⁺T细胞比值; 采用Pearson相关分析探讨肠道菌群与免疫功能的关系; 并记录两组早产儿不良结局发生情况。**结果** 长疗程组早产儿日龄28 d时肠道微生物 α 多样性Shannon、Simpson指数均低于短疗程组($P<0.05$)。两组早产儿日龄28 d时肠道菌群中放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门及拟杆菌属、肠杆菌属、韦荣氏球菌属分布情况差异无统计学意义($P>0.05$), 而长疗程组克罗斯特菌属、梭状芽孢杆菌属、埃希氏杆菌属、克雷伯氏菌属比例低于短疗程组, 肠球菌属、罗氏菌属、链球菌属比例高于短疗程组($P<0.05$)。两组早产儿日龄28 d时外周血CD4⁺T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值低于抗生素使用前($P<0.05$), CD8⁺T细胞百分比高于抗生素使用前($P<0.05$); 但与短疗程组相比, 长疗程组仍可维持较低的CD4⁺T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值及较高的CD8⁺T细胞百分比($P<0.05$)。Pearson相关分析显示, 早产儿日龄28 d时肠道菌群中克罗斯特菌属、梭状芽孢杆菌属、埃希氏杆菌属、克雷伯氏菌属比例与CD4⁺T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值呈正相关, 与CD8⁺T细胞百分比呈负相关($P<0.05$), 而肠球菌属、罗氏菌属、链球菌属比例与CD4⁺T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值呈负相关, 与CD8⁺T细胞百分比呈正相关($P<0.05$)。两组早产儿均未出现不良结局。**结论** 与短疗程使用抗生素相比, 长疗程使用抗生素可影响早产儿肠道菌群的定植及多样性, 导致肠道菌群紊乱, 可能会降低早产儿的免疫功能。

[关键词] 抗生素; 疗程; 早产儿; 肠道菌群; 免疫功能**Effects of different courses of antibiotics on intestinal floras and immune function in 28-day-old premature infants**Li Ying¹, Huang Yu-Huan², Zhang Hong-Yang², Zhang Jing³¹Department of Neonatal Intensive Care, ²Department of Neonatology, the First People's Hospital of Nanyang City, Nanyang, Henan 473000, China³Department of Neonatology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

This work was supported by the Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project (LHGJ20191453)

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of different antibiotic courses on intestinal floras and immune function in 28-day-old premature infants. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 120 premature infants admitted to the First People's Hospital of Nanyang City between March 2021 and March 2024. According to different courses of antibiotics, they were divided into short-course group ($n=82$, antibiotics use ≤ 3 d) and long-course group ($n=38$, antibiotics use ≥ 7 d). General data were collected, and intestinal floras and immune function were assessed at 28 days of age. Shannon and Simpson indexes of intestinal flora α

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191453)**[作者简介]** 李莹, 主治医师, 主要从事新生儿肺动脉高压、早产儿培育、新生儿呼吸窘迫综合征方面的研究

-diversity, bacterial phylum and genus distribution of intestinal floras, and peripheral blood CD8⁺, CD4⁺ T cell percentages, and CD4⁺/CD8⁺ ratio were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between intestinal floras and immune function, and adverse outcomes were recorded. **Results** The Shannon and Simpson indexes of intestinal flora α -diversity in long-course group were lower than those in short-course group ($P<0.05$). No significant differences were found between the two groups in the distribution of *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* or *Proteobacteria* at the bacterial phylum level and *Bacteroides*, *Enterococcus*, or *Veillonella* at genus distribution level ($P>0.05$). However, the long-course group had lower proportions of *Clostridioides*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Escherichia* and *Klebsiella*, and higher proportions of *Enterococcus*, *Robinsoniella* and *Streptococcus* than those in short-course group ($P<0.05$). After antibiotics use, levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were decreased ($P<0.05$), while CD8⁺ was increased in both groups ($P<0.05$). Compared with short-course group, levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were lower, while CD8⁺ was higher in short-course group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis revealed that *Clostridioides*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Escherichia*, *Klebsiella* were positively correlated with CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺, while negatively correlated with CD8⁺ ($P<0.05$). Conversely, *Enterococcus*, *Robinsoniella* and *Streptococcus* were negatively correlated with CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺, while positively correlated with CD8⁺ ($P<0.05$). No adverse outcomes occurred in two groups. **Conclusion** Compared with short-term antibiotic use, long-term use affects the colonization and diversity of intestinal floras in premature infants, and cause intestinal flora disturbance, potentially impairing immune function.

[**Key words**] antibiotic; course of treatment; premature infant; intestinal flora; immune function

肠道微生态由肠道微生物群、肠黏膜和肠道免疫系统组成，是人体微生态最重要的组成部分^[1]；肠道微生态环境中含有较多种类和数量的微生物，对婴幼儿的生长发育具有重要意义^[2-3]。肠道微生态失调可诱导免疫和代谢紊乱，导致肠道屏障功能受损，还可诱发全身性的低度炎症反应^[4-5]。对肠道微生态进行深入研究发现，生命早期1000 d是肠道菌群发育的关键时期，对其初始定植和发展具有重要意义^[6]。早产儿发生感染后其症状为非特异性的，易与其他病症混淆，但新生儿感染病死风险极高，因此多数早产儿出现疑似感染症状后，医师会依据既往经验使用抗生素治疗；虽然早期接受短期经验性抗生素治疗可使新生儿感染相关疾病的发病率降低^[7]，但过多的抗生素治疗对新生儿尤其是早产儿的肠道菌群发育不利。有研究发现，抗生素可能会破坏肠道微生态平衡，导致消化系统紊乱、免疫力下降等问题，并进一步影响全身的健康状态^[8-9]。国外有研究发现，在控制疾病的严重程度后，生后1周内使用抗生素治疗的早产儿中，抗生素使用时间每增加1 d，其坏死性小肠结肠炎或死亡的发生风险增加14%^[10]。但上述研究多以日龄14 d内的早产儿为主，而日龄14 d后的新生儿可能更容易出现坏死性小肠结肠炎或死亡。因此，本研究探讨抗生素疗程对早产儿日龄28 d时肠道菌群及免疫功能的影响，以期临床决策提供科学依据，在保障早产儿生命安全的同时，尽量减少对其健康的不利影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年3月—2024年3月在南阳市第一人民医院住院的183例早产儿为研究对象进行回顾性分析。纳入标准：(1)胎龄为28~37周，

且出生体重 ≤ 2500 g；(2)有经验性抗生素治疗的指征；(3)抗生素使用时间 ≤ 3 d或 ≥ 7 d。排除标准：(1)中途转院；(2)存在严重的先天性异常，如先天性消化道畸形、先天性心脏病、先天性颅脑畸形；(3)生后3个月内死亡；(4)母亲妊娠期使用抗生素；(5)抗生素使用时间超过14 d。未达研究终点签字出院或因其他原因死亡9例，排除抗生素使用疗程不在本研究范围54例，最终纳入120例早产儿的病历资料进行研究，根据抗生素使用疗程分为短疗程组($n=82$ ，使用抗生素时间 ≤ 3 d)与长疗程组($n=38$ ，使用抗生素时间 ≥ 7 d)。短疗程组男52例，女30例；胎龄28~37(32.19 \pm 3.94)周；出生体重1463~2493(2059.13 \pm 371.51) g；剖宫产55例，顺产27例；母亲绒毛膜羊膜炎1例；胎膜早破 >18 h者2例；母乳喂养13例，配方奶喂养69例。长疗程组男24例，女14例；胎龄28~34(30.05 \pm 4.69)周；出生体重1400~2496(2021.26 \pm 485.06) g；剖宫产25例，顺产13例；母亲绒毛膜羊膜炎2例；胎膜早破 >18 h者3例；母乳喂养6例，配方奶喂养32例。两组上述一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获南阳市第一人民医院伦理委员会审批(NY202403022)。

1.2 经验性抗生素用药指征、选择及时间^[11] (1)用药指征：存在感染危险因素(母亲绒毛膜羊膜炎及早产儿胎膜早破 >18 h)，出生后白细胞计数、血小板计数、C反应蛋白、降钙素原等炎症指标异常，胸部X线片怀疑肺炎，临床表现怀疑早期感染。(2)用药选择：选择青霉素联合头孢唑肟钠。(3)用药持续时间：短疗程组患儿出生48 h内无感染症状，炎症指标连续检测2次，阳性指标少于2项，血培养阴性，则抗生素使用时间不超过3 d；长疗程组患儿出生48 h内仍存在感染症状，炎症指标阳性超过2项，且

血培养呈阳性,则抗生素使用时间 ≥ 7 d,最长时间不超过14 d。

1.3 肠道菌群检测 采集所有新生儿日龄28 d时的粪便样本(≥ 5 g)于 -80 °C冰箱中保存待测。取样本置于冰上防止冻融,加入1 ml Inhibit Ex Buffer后震荡1 min,置于70 °C干式恒温箱5 min,漩涡震荡15 s,然后以14 000 r/min离心1 min,使用QLAamp DNA Stool Mini Kit试剂盒(德国Qiagen公司)进行粪便细菌DNA提取。利用338F和806R引物(338F: 5'-ACTCC-TACGGGAGGCAGCAG-3'; 806R: 5'-GGACTACHV-GGGTWTCTAAT-3')(上海美吉生物有限公司合成)扩增16S rRNA基因V3~V4高变区,对细菌群落进行分析。PCR扩增反应条件:95 °C 3 min,95 °C 30 s,55 °C 30 s 27个循环,72 °C 45 s,72 °C 10 min。取3 μ l PCR扩增产物,用琼脂糖凝胶提取并纯化后进行检测;使用Axy Prep DNA试剂盒回收PCR产物,并采用Quanti Fluor™-ST蓝色荧光定量系统(美国Promega公司)进行定量检测,按比例混合;按照Illumina Miseq平台相关流程建库并上机测序。优化MiSeq测序所得序列,按照97%的相似性阈值将序列划分为不同的操作分类单元(operational taxonomic units, OUT),根据OTU分类学结果,可得到菌落结构组成。各样本中菌群的 α 多样性指数采用Shannon、Simpson指数来评估。

1.4 免疫功能检测 所有早产儿于抗生素使用前和日龄28 d时分别采集空腹外周静脉血3 ml,对待测标本行抗凝处理后分为两管,加入红细胞裂解液溶解红细胞,1000 r/min离心5 min,弃上清,加PBS重悬细胞;分别加入5 μ l荧光标记抗体anti-human CD4 APC、anti-human CD8 PE,分别以APC和PE作为同型对照,振荡混匀,室温避光孵育15~20 min,加入PBS 2 ml,1000 r/min离心5 min,弃上清;加PBS重悬细胞,取200 μ l置于贝克曼库尔特(美国)流式细胞仪检测CD8⁺、CD4⁺ T细胞百分比,并计算CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值。

1.5 观察指标 (1)肠道菌群多样性:比较两组早产儿日龄28 d时肠道微生物 α 多样性Shannon、Simpson指数。(2)肠道菌群结构组成:比较两组早产儿日龄28 d时肠道微生物的菌门和菌属分布情况。(3)免疫功能:比较两组早产儿抗生素使用前、后CD8⁺、CD4⁺ T细胞百分比及CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值。(4)不良结局:记录两组早产儿使用抗生素后的感染风险、生长发育风险,以及对消化系统的影响。

1.6 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关分析探讨两变量之间的

关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肠道菌群多样性比较 长疗程组早产儿日龄28 d时肠道微生物 α 多样性Shannon、Simpson指数[分别为(0.48 \pm 0.12)、(0.36 \pm 0.10)]均低于短疗程组[分别为(0.56 \pm 0.14)、(0.49 \pm 0.11)],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组肠道菌群结构组成比较 菌门分布情况:长疗程组与短疗程组早产儿日龄28 d时肠道菌群中放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门分布情况差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。菌属分布情况:两组早产儿日龄28 d时肠道菌群中拟杆菌属、肠杆菌属、韦荣氏球菌属分布情况差异无统计学意义($P>0.05$),而长疗程组克罗斯特菌属、梭状芽孢杆菌属、埃希氏杆菌属、克雷伯氏菌属比例低于短疗程组,肠球菌属、罗氏菌属、链球菌属比例高于短疗程组($P<0.05$)(表1)。

表1 两组早产儿肠道菌群的菌门和菌属分布情况比较($\bar{x}\pm s$, %)

Tab.1 Comparison of phylum and genus distribution of intestinal floras between the two groups of premature infants ($\bar{x}\pm s$, %)

指标	短疗程组 (n=82)	长疗程组 (n=38)	t	P
菌门				
放线菌门	0.19 \pm 0.05	0.21 \pm 0.07	1.787	0.077
拟杆菌门	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	1.529	0.129
厚壁菌门	65.54 \pm 8.19	66.60 \pm 8.33	0.656	0.513
变形菌门	30.97 \pm 7.91	34.11 \pm 8.53	1.973	0.051
菌属				
拟杆菌属	0.029 \pm 0.007	0.016 \pm 0.004	0.942	0.348
克罗斯特菌属	0.47 \pm 0.06	0.36 \pm 0.05	9.825	<0.001
梭状芽孢杆菌属	1.06 \pm 0.13	0.97 \pm 0.12	3.613	<0.001
肠杆菌属	0.35 \pm 0.05	0.33 \pm 0.07	1.610	0.110
肠球菌属	1.34 \pm 0.34	2.06 \pm 0.52	9.056	<0.001
埃希氏杆菌属	1.38 \pm 0.35	0.57 \pm 0.07	14.106	<0.001
克雷伯氏菌属	2.06 \pm 0.52	0.42 \pm 0.10	19.236	<0.001
罗氏菌属	0.48 \pm 0.11	0.91 \pm 0.23	13.888	<0.001
链球菌属	0.41 \pm 0.10	1.04 \pm 0.26	19.164	<0.001
韦荣氏球菌属	0.011 \pm 0.003	0.013 \pm 0.004	1.523	0.130

2.3 两组抗生素使用前后免疫功能比较 日龄28 d时两组早产儿外周血CD4⁺ T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值低于抗生素使用前($P<0.05$),而CD8⁺ T细胞百分比高于抗生素使用前($P<0.05$);但与短疗程组比较,长疗程组仍可维持较低的CD4⁺ T细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值及较高的CD8⁺ T细胞百分比($P<0.05$)(表2)。

表2 两组早产儿抗生素使用前后免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)Tab.2 Comparison of immune function between the two groups of premature infants before and after antibiotics use ($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ T细胞百分比(%)		CD8 ⁺ T细胞百分比(%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T细胞比值	
	使用前	日龄 28 d	使用前	日龄 28 d	使用前	日龄 28 d
短疗程组(n=82)	35.23±4.40	32.53±4.07 ⁽¹⁾	24.34±3.04	25.71±3.21 ⁽¹⁾	1.45±0.19	1.27±0.16 ⁽¹⁾
长疗程组(n=38)	34.87±4.36	30.39±3.80 ⁽¹⁾	23.85±2.98	27.86±3.48 ⁽¹⁾	1.46±0.18	1.09±0.14 ⁽¹⁾
t	0.418	2.735	0.826	3.323	0.273	5.956
P	0.677	0.007	0.410	0.001	0.786	<0.001

与使用前比较, (1) $P<0.05$

2.4 早产儿日龄 28 d 时肠道菌群与免疫功能的关系 早产儿日龄 28 d 时肠道菌群中克罗斯特菌属、梭状芽孢杆菌属、埃希氏杆菌属、克雷伯氏菌属比例与 CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈正相关, 与 CD8⁺ T 细胞百分比呈负相关($P<0.05$), 而肠球菌属、罗氏菌属、链球菌属比例与 CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈负相关, 与 CD8⁺ T 细胞百分比呈正相关($P<0.05$)(表 3)。

表3 早产儿日龄 28 d 时肠道菌群与免疫功能的关系

Tab.3 Relationship between intestinal floras and immune function in 28-day-old premature infants

菌属	CD4 ⁺ T细胞百分比		CD8 ⁺ T细胞百分比		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T细胞比值	
	r	P	r	P	r	P
克罗斯特菌属	0.436	<0.001	-0.553	<0.001	0.365	<0.001
梭状芽孢杆菌属	0.401	<0.001	-0.330	<0.001	0.493	<0.001
肠球菌属	-0.470	<0.001	0.504	<0.001	-0.551	<0.001
埃希氏杆菌属	0.661	<0.001	-0.702	<0.001	0.349	<0.001
克雷伯氏菌属	0.473	<0.001	-0.394	<0.001	0.366	<0.001
罗氏菌属	-0.481	<0.001	0.461	<0.001	-0.355	<0.001
链球菌属	-0.327	<0.001	0.487	<0.001	-0.508	<0.001

2.5 两组抗生素使用后不良结局比较 两组早产儿均未出现因使用抗生素导致的再感染或生长发育迟缓, 长疗程组患儿出现腹泻、便秘各 2 例, 感染症状消失停用抗生素后症状缓解。

3 讨论

3.1 不同抗生素疗程早产儿日龄 28 d 时肠道菌群的多样性和菌种结构 由于早产儿抵抗力下降和器官发育不完善易发生感染, 且发生感染后死亡的风险较高, 因此早产儿出现疑似感染症状后多数临床医师会经验性使用抗生素治疗。目前多项研究发现, 新生儿使用抗生素治疗可能会对其肠道微生态环境造成一定影响, 尤其会使肠道微生物多样性降低^[12-13]。研究发现, 肠道菌群多样性对维持肠道的健康至关重要^[14]。本研究中, 长疗程组早产儿日龄 28 d 时肠道微生物 α 多样性 Shannon、Simpson 指数均

低于短疗程组, 提示长时间的抗生素暴露可能会影响早产儿肠道菌群的多样性, 且影响时间可能持续到日龄 28 d。多项研究证实, 较长时间使用抗生素会导致肠道菌群种类和数量的改变, 且无法恢复到原来的水平^[15-17]。本研究对菌属分布情况进行比较发现, 长疗程组早产儿日龄 28 d 时克罗斯特菌属、梭状芽孢杆菌属、埃希氏杆菌属、克雷伯氏菌属比例低于短疗程组, 肠球菌属、罗氏菌属、链球菌属比例高于短疗程组。肠球菌对多种抗生素具有先天耐药性, 主要是由于其细胞壁坚韧; 抗生素的长疗程使用可将肠道微生态中的耐药菌及机会致病菌的共生菌杀死, 从而引发肠道菌群失调^[18], 提示长疗程使用抗生素可使早产儿的肠道专性厌氧菌定植延迟, 兼性厌氧菌过度生长。综上, 抗生素使用可影响早产儿肠道菌群的分布, 且长疗程使用对肠道菌群的影响更严重。

3.2 不同抗生素疗程早产儿日龄 28 d 时的免疫功能 早产儿的免疫力较差: 一方面由于早产儿的免疫器官和免疫细胞发育不完全, 导致其先天免疫力较差; 另一方面由于在母体中的时间缩短, 从母体获得的抗体较少, 导致其获得性免疫力也较差。本研究中, 日龄 28 d 时两组早产儿 CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值低于抗生素使用前, CD8⁺ T 细胞百分比高于抗生素使用前; 但相较于短疗程组, 长疗程组仍可维持较低的 CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值及较高的 CD8⁺ T 细胞百分比, 提示抗生素使用可能会降低早产儿的免疫力, 且长疗程使用抗生素对患儿的影响更严重。分析原因可能是抗生素破坏了早产儿肠道微生态的稳定性, 在肠道菌群失衡的情况下, 机会致病菌过度增长可能导致肠道屏障功能受损, 使细菌及其代谢产物更容易穿过肠黏膜进入血液循环, 触发全身性的免疫反应^[19]。在这种情况下, 免疫系统可能对这些原本不应该出现在血液中的物质作出过激反应, 从而引发或加剧炎症和自身免疫反应。

3.3 早产儿日龄 28 d 时肠道菌群与免疫功能的关系 本研究发现, 早产儿日龄 28 d 时肠道菌群中克

罗斯特菌属、梭状芽孢杆菌属、埃希氏杆菌属、克雷伯氏菌属的比例与 CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈正相关,与 CD8⁺ T 细胞百分比呈负相关,肠球菌属、罗氏菌属、链球菌属比例与 CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈负相关,与 CD8⁺ T 细胞百分比呈正相关,进一步表明肠道菌群失调可使致病菌过度增长,影响早产儿免疫系统的完善,导致免疫功能下降。研究发现,肠道菌群对婴儿免疫系统调节及肠道系统发育有着不可替代的作用,出生后,母体产道及环境微生物开始在婴儿肠道内定植,形成简单的微生物群落,从而诱导肠道免疫细胞的大量产生及免疫组织的建立,以维持肠道生态环境的稳态^[20]。

3.4 抗生素使用对肠道微生态平衡的影响 本研究发现,两组早产儿均未出现因使用抗生素导致的再感染或生长发育迟缓,仅长疗程组患儿出现腹泻、便秘各2例,停用抗生素后症状缓解。既往研究发现,与未接受或短期接受抗生素治疗的早产儿相比,接受长疗程经验性抗生素治疗的早产儿坏死性小肠结肠炎的发病率增高^[21]。此外,虽然本研究随访时间较短,无法探究是否存在远期影响,但仍建议在新生儿重症监护病房内,即使是早产儿也应严格控制抗生素的使用;确需使用者,应尽量缩短使用时间。

综上所述,本研究结果显示,与短疗程相比,长疗程应用抗生素可影响早产儿肠道菌群的定植及多样性,导致肠道菌群紊乱,可能会降低早产儿的免疫功能。但本研究仍存在一些不足:(1)样本量较小,这可能限制了结果的普适性和可靠性;(2)未对不同抗生素种类和剂量进行详细分类及比较,不同抗生素对肠道菌群和免疫功能的影响可能存在差异。因此,未来的研究应考虑扩大样本量,以更全面地评估不同抗生素疗程对早产儿肠道菌群及免疫功能的影响;还应考虑进一步细分抗生素的种类和剂量,以便更精确地评估其对早产儿健康的影响。

【参考文献】

- [1] 吴金春,刘彦民,苏晓灵.肠道菌群/肠道微生态与心血管疾病发生的关系研究进展[J].解放军医学杂志,2023,48(7):851-855.
- [2] Mu J, Lin Q, Liang Y. An update on the effects of food-derived active peptides on the intestinal microecology[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, 63(33): 11625-11639.
- [3] 孙新,郑跃杰.肠道微生态与儿童过敏[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(6):460-463.
- [4] 李陶,刘雁冰,靳晓宇.肠道微生态调节在炎症性肠病中的应用进展[J].解放军预防医学杂志,2020,38(11):101-103.
- [5] 李彤,王宁,王新.粪菌移植在难治性腹泻中的应用进展[J].解放军医学杂志,2024,49(2):229-235.
- [6] 刘奔,陈琳双,余正杰,等.生命早期肠道菌群的形成及影响因素[J].中国病原生物学杂志,2023,18(3):358-363.
- [7] Li Y, Shen RL, Ayede AI, et al. Early use of antibiotics is associated with a lower incidence of necrotizing enterocolitis in preterm, very low birth weight infants: the NEOMUNE-NeoNutriNet cohort study[J]. J Pediatr, 2020, 227: 128-134.e2.
- [8] 迟湘胤,林媛,蒋建东.抗生素引起肠道微生态紊乱及其治疗的研究进展[J].药学报,2023,58(8):1981-1987.
- [9] 何帅,刘铎,杜斌,等.肠道菌群变化对大鼠激素性股骨头坏死造模效果的影响[J].解放军医学杂志,2023,48(5):552-559.
- [10] Vatne A, Hapnes N, Stensvold HJ, et al. Early empirical antibiotics and adverse clinical outcomes in infants born very preterm: a population-based cohort[J]. J Pediatr, 2023, 253: 107-114.e5.
- [11] 湖南省新生儿医疗质量控制中心,湖南省医学会围产医学专业委员会新生儿学组.早产儿早发型败血症的诊断与抗生素使用建议:湖南省新生儿科专家共识[J].中国当代儿科杂志,2020,22(1):1-6.
- [12] 应文跃,徐慧松.抗生素暴露对早产儿肠道菌群及2岁时过敏性疾病的影响[J].中国微生态学杂志,2020,32(12):1386-1390,1396.
- [13] Ainonen S, Tejesvi MV, Mahmud MR, et al. Antibiotics at birth and later antibiotic courses: effects on gut microbiota[J]. Pediatr Res, 2022, 91(1): 154-162.
- [14] Álvarez J, Fernández Real JM, Guarnier F, et al. Gut microbes and health[J]. Gastroenterol Y Hepatol Engl Ed, 2021, 44(7): 519-535.
- [15] 齐琪,朱中海,王良,等.产时抗菌药物预防对6月龄内婴儿肠道菌群组成的影响[J].中国妇幼健康研究,2023,34(7):1-9.
- [16] 杨夏,吕自力,肖娟,等.抗生素暴露对小鼠肠道菌群的改变及结肠黏膜屏障功能的影响[J].广西医科大学学报,2022,39(6):866-873.
- [17] Chang HY, Chiang Chiau JS, Ho YH, et al. Impact of early empiric antibiotic regimens on the gut microbiota in very low birth weight preterm infants: an observational study[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 651713.
- [18] Chang RYK, Nang SC, Chan HK, et al. Novel antimicrobial agents for combating antibiotic-resistant bacteria[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 187: 114378.
- [19] Amoroso C, Perillo F, Strati F, et al. The role of gut microbiota biomodulators on mucosal immunity and intestinal inflammation[J]. Cells, 2020, 9(5): 1234.
- [20] 管坤玉,胡勇.肠道微生态与"新生儿机会时间窗"免疫发育及免疫相关性疾病[J].国际儿科学杂志,2021,48(12):818-822.
- [21] Raba AA, O'Sullivan A, Miletin J. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: the impact of the altered gut microbiota and antibiotic exposure in preterm infants[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(2): 433-440.

(责任编辑:张小利)