

- [2] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013) [J]. Circulation journal, 2014, 78(10): 2521-2562.
- [3] TACKE C E, TACKE C E, BURGNER D, et al. Management of acute and refractory Kawasaki disease [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2012, 10(10): 1203-1215.
- [4] OHARASEKI T, YOKOUCHI Y, YAMADA H, et al. The role of TNF-alpha in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a Candida albicans cell wall polysaccharide [J]. Mod Rheumatol, 2014, 24(1): 120-128.
- [5] HUI-YUEN J S, DUONG T T, YEUNG R S. TNF-alpha is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease [J]. J Immunol, 2006, 176(10): 6294-6301.
- [6] JUNI P, STERNE J A C, GROUP C B M G, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. British medical journal, 2011, 343(7829): 889-893.
- [7] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [8] BURNS J C, BEST B M, MEJIAS A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. J Pediatr, 2008, 153(6): 833-838.
- [9] YOUN Y, KIM J, HONG Y M, et al. Infliximab as the first retreatment in patients with Kawasaki disease resistant to initial intravenous immunoglobulin [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(4): 457-459.
- [10] MORI M, HARA T, KIKUCHI M, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1994.
- [11] SON M B, GAUVREAU K, BURNS J C, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study [J]. J Pediatr, 2011, 158(4): 644-649.
- [12] 张鹏宇, 汤楚中, 潘绪, 等. 英夫利西单抗与 IVIG 治疗 IVIG 初治无效川崎病效果比较[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(5): 60-63.
- [13] SPRAGUE A H, KHALIL R A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease [J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(6): 539-552.
- [14] ZHANG H, PARK Y, WU J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(3): 219-230.
- [15] 闫辉, 杜军保. 抗肿瘤坏死因子 α 治疗川崎病的研究进展 [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(01): 73-75.
- [16] MORI M, IMAGAWA T, HARA R, et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series [J]. J Rheumatol, 2012, 39(4): 864-867.
- [17] MATSUBARA T, FURUKAWA S, YABUTA K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1990, 56(1): 29-36.
- [18] NEWBURGER J W, TAKAHASHI M, BURNS J C. Kawasaki Disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(14): 1738-1749.
- [19] WEISS J E, EBERHARD B A, CHOWDHURY D, et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease [J]. J Rheumatol, 2004, 31(4): 808-810.
- [20] MASUDA H, KOBAYASHI T, HACHIYA A, et al. Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan [J]. J Pediatr, 2018, 195: 115-120.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-10-10 修回日期:2021-01-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.01.012

• 论著 •

添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉对有牛奶过敏史幼儿肠道症状及菌群的影响

王艳霞, 钱梦瑶, 冯雪英, 刘伟, 杨召川, 刘小梅, 马良, 傅芃, 冉霓, 单延春, 卢嫦娥, 张泽, 衣明纪 (青岛大学附属医院, 山东青岛 266000)

[摘要]目的:探讨对有牛奶蛋白过敏史幼儿采用添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养的可行性。方法:收集我院 2019 年 12 月至 2021 年 1 月治疗的有轻度胃肠道症状、有轻度牛奶蛋白过敏史且已痊愈的幼儿,以添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养干预 3 个月。随访记录干预前后幼儿的肠道症状、肠道菌群(采集粪便,16srDNA 测序)等情况。结果:本研究共纳入 1~2 岁幼儿 38 例,以添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养干预 3 个月后,幼儿的身高和体质量增加,功能性便秘症状改善,肠道耐受性良好;肠道菌群多样性增加,个体差异减小;双歧杆菌百分比上升,假单胞菌目、莫拉菌科等有害菌群百分比下降。结论:喂养添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉有利于有牛奶蛋白过敏史幼儿的肠道菌群结构改善及便秘症状缓解。

[关键词] 幼儿;便秘;肠道菌群;乳蛋白部分水解配方奶粉;共生元

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)01-0038-05

作者简介:王艳霞(1974.02-),女,博士,副主任医师,主要从事儿童营养、心理疾病及过敏性疾病研究,E-mail: wangyx@qduhospital.cn。

通讯作者:冯雪英(1977.11-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童营养及心理疾病研究,E-mail: fengxueying1980@126.com。

Effects of Partially Hydrolyzed Formula with Synbiotics on the Gastrointestinal Symptoms and Gut Microbiota of Toddlers with Cow's Milk Allergy History

Wang Yanxia, Qian Mengyao, Feng Xueying, Liu Wei, Yang Zhaochuan, Liu Xiaomei, Ma Liang, Fu Peng, Ran Ni, Shan Yanchun, Lu Change, Zhang Ze, Yi Mingji (The Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266000, China)

[Abstract] Objective: To explore the effects of partially hydrolyzed formula with synbiotics on the gastrointestinal symptoms and gut microbiota of toddlers with cow's milk allergy history. **Methods:** We included toddlers with cow's milk allergy who were treated in our hospital from December 2019 to January 2021, and recovered but have mild gastrointestinal symptoms. The participants were fed with partially hydrolyzed formula with synbiotics and followed up for three months. The toddlers' gastrointestinal symptoms and feces were collected before and after the intervention, and the gut microbiota was tested by 16srDNA sequencing. **Results:** Thirty-eight toddlers aged 1-2 years old were included in the study, whose height and weight were significantly increased and symptom of functional constipation were significantly reduced after 3-month intervention. Other intestinal symptoms were not significantly changed and the formula was well tolerated. The proportion of *Bifidobacterium* was obviously increased, and the increase of *Bifidobacterium* was correlated with the improvement of constipation symptoms. Meanwhile, *Pseudomonas* and *Moraxellaceae* were significantly decreased after the intervention. **Conclusion:** Partially hydrolyzed formula with synbiotics could improve the gut microbiota composition and relieve functional constipation symptoms in toddlers with cow's milk allergy history.

[Keywords] toddlers; constipation; gut microbiota; partially hydrolyzed formula; synbiotics

近年来越来越多的研究开始关注儿童过敏性疾病,而食物过敏是儿童过敏的主要原因^[1]。牛奶蛋白是婴幼儿食物过敏的主要过敏原之一,且牛奶蛋白过敏婴幼儿常出现胃肠道症状,即使通过治疗后过敏症状得到缓解,胃肠道功能可能依旧不佳且可能存在肠道菌群紊乱、功能性胃肠病等。婴幼儿肠道菌群尚未成熟,期间肠道菌群的改变不仅影响胃肠健康,也影响免疫功能发育,对婴幼儿有长远的影响。国外已有研究^[2-3]证实,添加共生元的配方奶有助于改善婴幼儿的肠道菌群及过敏症状。共生元是益生菌和益生元的混合制剂,其中益生菌是指通过摄取适量对宿主身体健康有益的活菌;而益生元是指能被肠道有益菌选择性发酵、促进肠道有益菌增殖,从而为宿主带来健康获益的物质^[4]。已有研究^[3]发现,共生元[短链低聚半乳糖/长链多聚果糖(scGOS/lcFOS)和短双歧杆菌 M-16V]通过增加双歧杆菌比例,对调节幼儿肠道菌群产生积极影响,降低肠道 pH,软化大便。同时,部分水解蛋白分子更小,更易于消化。部分水解蛋白配方奶粉可作为对于牛奶蛋白过敏缓解的婴幼儿,从深度水解/氨基酸配方向完整牛奶蛋白配方过渡的桥梁^[5]。然而尚缺乏部分水解配方奶和共生元对中国幼儿影响的研究。因此,本研究通过跟踪有牛奶蛋白过敏史幼儿在使用添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养后的肠道症状及肠道菌群改变情况,明确添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉是否适用于中国有牛奶蛋白过敏史的幼儿。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本方案经青岛大学附属医院医学研究伦理委员会审批,同时获得儿童监护人知情并签订同意书。本临床试验注册编号 ChiCTR2100046909。招募我院 2019 年 12

月至 2021 年 1 月治疗的有轻度胃肠道症状、有轻度牛奶蛋白过敏史且已痊愈的幼儿。纳入标准:(1)年龄 1~2 岁。(2)有轻度牛奶蛋白过敏史(医师诊断),当前已恢复(回避牛奶蛋白 6 个月或到 12 月龄,同时最近 1 个月未出现牛奶蛋白过敏相关症状,如湿疹等);轻度牛奶蛋白过敏指牛奶蛋白食物激发试验呈阳性,且 IgE(+),有轻度湿疹,伴或不伴轻度胃肠道症状。(3)伴有不明原因功能性腹泻(每日排 3 次或以上不成形大便,无痛性,持续 ≥ 4 周)、功能性便秘(符合以下条件 2 项及以上,持续时间达 1 个月:每周排便 ≤ 2 次;大量粪便滞留史;有排便疼痛和排便困难史;排粗大粪便史;直肠内存在有大量粪便团块)。(4)监护人签署知情同意书,同意配合临床试验全过程。(5)生长发育正常。排除标准:(1)严重多种食物过敏或不耐受、乳糖不耐受;(2)有明确脑外伤、脑瘫、脑炎等脑部器质性疾病史;(3)确诊其他疾病;(4)存在肠道器质性病变如先天性巨结肠、肠梗阻、肠套叠等;(5)正在使用抗过敏药物及精神类药物;(6)已食用部分水解配方奶粉;(7)近 3 个月内使用益生菌、益生元、抗生素、抑酸剂等影响肠道菌群药物。

1.2 方法

采用添加共生元[短链低聚半乳糖/长链多聚果糖(0.8 g/100 mL)和短双歧杆菌 M-16V]的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养幼儿,持续干预随访 3 个月。监测并记录干预前后幼儿的胃肠道功能、生长发育情况,并采集幼儿干预前、干预 3 个月后的粪便进行 16s rDNA 测序。功能性腹泻、功能性便秘由医师根据儿童功能性胃肠病罗马 IV 标准进行诊断;腹痛、大便恶臭、饮食障碍由家长自报。生长发育情况包括幼儿的身高和体质量,并采用世界卫生组织(WHO)生长标准^[6]计算治疗前后儿童生长发育情况位于第 25~75 百分位数($P_{25} \sim P_{75}$)和第 3~97 百分位数($P_3 \sim P_{97}$)的比例。

1.3 样本采集

采用问卷调查和访谈的形式选取符合纳入标准的研究对象,并执行知情同意制度。以问卷调查的形式收集研究对象的相关信息(在研究人员的监督下填写并与知情同意书等文件统一保存。准备含 DNA 稳定剂标记关键信息,包括姓名、性别、组别、编号、采样日期等。粪便样本采集:用含 DNA 稳定剂的采样管采集粪便中段部位 1 勺约花生米大小粪便样本,混匀以彻底溶解粪便,样本采集完成后于现场立即置入冰盒转运, -80 °C 冰箱冻存。

1.4 16S rDNA 测序及分析

本研究的测序分析是基于 I-Sanger 生信云平台的二代测序分析技术。主要步骤:(1)提取粪便细菌总 DNA;(2)使用通用引物进行 PCR 扩增;(3)构建 16S rDNA 克隆文库;(4)上机 MiSeq 测序;(5)匹配 barcode 序列;(6)信息样本区分/拼接;(7)序列质控与过滤以获得有效数据;(8)应用 UPARSE 软件 (version 7.1) 按照 97% 的相似性对质控后的数据进行 OTU 聚类;(9)使用 I-Sanger 云-平台进行肠道菌群的多样性及差异物种分析。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入幼儿的基本信息及生长发育情况

本研究初始招募幼儿 41 例,失访 2 例,中途退出 1 例(牛奶蛋白过敏复发),最终纳入 38 例。其中男 26 例,女 12 例,年龄 12~24 (15.29 $\pm$ 2.84) 月,身高 (79.1 $\pm$ 4.0) cm,体质量 (10.0 $\pm$ 1.2) kg。干预 3 个月后身高 (82.4 $\pm$ 4.6) cm,较干预前增加 ($P < 0.01$),在 $P_{25} \sim P_{75}$ 和 $P_3 \sim P_{97}$ 的比例分别为 42.1% 和 94.7%,与干预前比较差异无统计学意义。干预 3 个月后体质量 (10.7 $\pm$ 1.4) kg,较干预前增加 ($P < 0.01$),在 $P_{25} \sim P_{75}$ (55.3% vs 60.5%) 和 $P_3 \sim P_{97}$ (100% vs 100%) 的比例与干预前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 肠道症状改善情况

干预 3 个月后,幼儿功能性便秘发生率降低 ($P < 0.05$),功能性腹泻、腹痛、大便恶臭、饮食障碍发生率与干预前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 干预前后幼儿肠道症状发生率比较 例 (%)

时间	例数	功能性便秘	功能性腹泻	腹痛	大便恶臭	饮食障碍
干预前	38	10(26.32)	8(21.05)	6(15.79)	5(13.16)	21(55.26)
干预3个月后	38	3(7.89)	10(26.32)	11(28.95)	9(23.68)	20(52.63)
χ^2		4.523	0.289	1.880	1.393	0.052
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 干预后肠道菌群多样性及一致性变化情况

干预后幼儿肠道菌群 Shannon 指数由 2.339 提高至 2.858 ($t = 2.429$, $P < 0.05$),多样性上调,更趋于平衡和

稳态。使用 PCoA 分析干预前后幼儿肠道菌群 β 多样性结果显示,PC1 干预前 0.062 4,干预后 -0.046 6 ($t = 2.051$, $P < 0.05$);PC2 干预前 -0.060 9,干预后 0.054 1 ($t = 2.757$, $P < 0.01$)。提示干预后幼儿肠道菌群个体差异减小。见图 1。

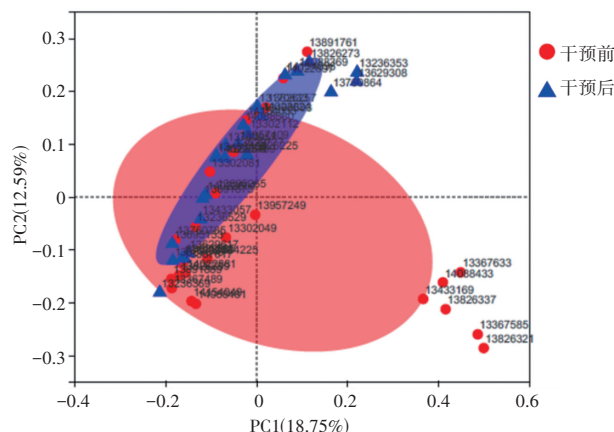


图 1 干预前后幼儿肠道菌群 PCoA 分布 (β 多样性)

2.4 肠道菌群组成分布及改变

1~2 岁幼儿肠道菌群主要由厚壁菌门、变形菌门和拟杆菌门等组成,与一般儿童不同的是幼儿变形菌门百分比高于拟杆菌门。干预后,幼儿变形杆菌门百分比上调 (32.21% $\rightarrow$ 39.94%),拟杆菌门百分比下调 (22.32% $\rightarrow$ 13.69%)。从属水平来看,1~2 岁幼儿肠道菌群中双歧杆菌百分比最高,这与一般儿童和成人差异较大,且未发生功能性便秘的幼儿肠道双歧杆菌百分比比较高。干预后,幼儿粪便内双歧杆菌 (24.60% $\rightarrow$ 49.52%)、粪杆菌 (5.07% $\rightarrow$ 8.36%) 百分比上升,拟杆菌 (18.55% $\rightarrow$ 11.11%)、普雷沃菌 (3.28% $\rightarrow$ 1.35%) 百分比下调。LefSe 分析提示,干预后幼儿肠道中双歧杆菌水平显著升高, Wilcoxon 检验结果提示双歧杆菌百分比升高明显 (24.60% $\rightarrow$ 49.52%, $t = 3.448$, $P < 0.05$),拟杆菌目显著下调 (19.15% $\rightarrow$ 7.98%, $t = 4.810$, $P < 0.05$),部分有害菌属(假单胞菌目、莫拉菌科)比例降低。见图 2。

3 讨论

牛奶蛋白过敏是功能性胃肠病发生的危险因素。既往研究^[7-9]显示,在有牛奶过敏史的儿童中,44.2% 依然存在胃肠道症状,19.2% 确诊为功能性胃肠病,严重影响患儿生活质量,增加家庭及社会医疗负担。肠道菌群与幼儿的肠道疾病和喂养息息相关^[10-11]。肠道菌群失调一方面会改变肠道功能,是诱发功能性胃肠病的重要病因;另一方面,功能性胃肠病的发生也可能进一步促进肠道菌群失调^[12]。既往研究^[13]显示,幼儿喂养添加益生菌和益生元的配方奶 4 周即可观察到与对照组在肠道菌群组成上的差异。另外一项研究^[14]为乳糜泻儿童补充益生菌口服剂,3 个月后观察到患儿的肠道菌群与健康儿童相似,恢复了一些有益菌种的丰度。

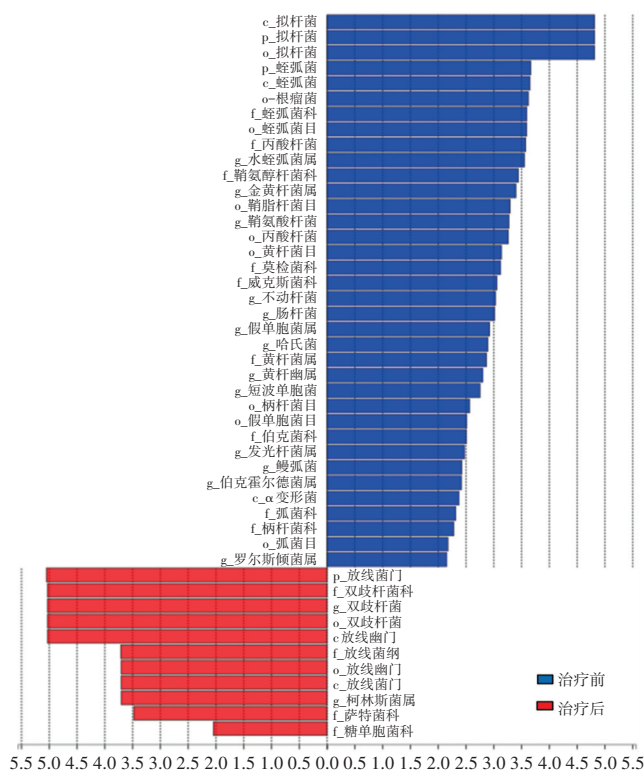


图2 LefSe 分析干预前后幼儿肠道主要菌群组成差异

本研究发现,以添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉喂养 3 个月,幼儿的身高和体质量明显增加,说明干预配方能够支持幼儿正常的生长发育。添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉可通过改善幼儿肠道菌群多样性、一致性及肠道菌群组成,有效缓解有牛奶过敏史幼儿的功能性便秘症状,且具有良好的安全性和耐受性。使用添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉干预后,幼儿肠道菌群 Shannon 指数升高。Shannon 指数可定量描述幼儿肠道菌群多样性,反映幼儿肠道菌群的丰富度和均匀度^[15]。Shannon 指数越高,表示幼儿肠道菌群多样性越高,提示添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉可以丰富幼儿肠道菌群多样性。肠道菌群多样性的上调与肠道菌群的健康发展密切相关,多样的肠道菌群环境有利于肠道菌群的平衡和稳定,帮助幼儿抵御外界刺激对肠道菌群的干扰。

本研究评估了幼儿肠道菌群之间的 β 多样性差异,发现使用添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉可以缩小幼儿肠道菌群个体差异,使其趋于一致。由于在干预期间,幼儿没有使用其他微生物制剂,且肠道菌群变化最明显的时间段是出生后第 1 年,1 年后肠道菌群的变化已不明显^[16],通常情况下仅通过常规饮食已很难改变幼儿的肠道菌群组成。而本研究中干预前后幼儿肠道菌群 β 多样性出现明显差异,提示使用添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉对幼儿肠道菌群产生了实质性影响,可上调幼儿肠道双歧杆菌比例,下调拟杆菌和部分有害菌(假单胞菌目、莫拉菌科)比例,优化幼儿肠道菌群组成,有助于降低过敏^[17]和感染性疾病^[18-19]的发生风险。双歧杆菌能够刺激肠道蠕动,软化粪便,起到

润肠通便的作用,改善功能性便秘。既往国外临床研究^[3]也发现,特定共生元(scGOS/lcFOS+短双歧杆菌M-16V)通过增加双歧杆菌比例,对调节幼儿肠道菌群产生积极影响,降低肠道pH值,软化大便,与本研究结果一致。

根据国际益生菌和益生元科学学会 2017 年共识,低聚半乳糖(GOS)和多聚果糖(FOS)是目前研究得最充分的益生元^[20]。scGOS/lcFOS 是指短链低聚半乳糖(scGOS)和长链多聚果糖(lcFOS)的混合物,其分子大小、分布类似于人乳低聚糖,有助于调节肠道菌群^[21-22],改善肠道动力和粪便性状^[23-24],减少食物过敏和感染相关症状^[25],其效益已被多项研究证实。本研究中所使用的短双歧杆菌 M-16V 是 2016 年国家卫生和计划生育委员会批准列入《可用于婴幼儿食品的菌种名单》中的菌种之一。研究显示,短双歧杆菌 M-16V 可以有效增加皮炎和牛奶蛋白过敏婴儿大便中双歧杆菌比例,显著改善过敏症状^[26]。

同时,有研究发现部分水解乳清蛋白配方有助于降低牛奶蛋白的致敏性。对于牛奶蛋白过敏缓解的婴幼儿,可将其作为从深度水解/氨基酸配方向完整牛奶蛋白配方过渡的中间桥梁^[5]。此外,与完整牛奶蛋白相比,部分水解配方引起便秘的可能性更低,推荐用于缓解功能性便秘^[27]。对于非牛奶蛋白过敏的肠绞痛婴儿,部分水解配方也是一个有益的选择^[28]。

综上所述,添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉对有牛奶蛋白过敏史幼儿是个可推荐的选择。本研究仅为前后对照,未设立平行对照组,其结果可能具有一定的局限性。为了研究添加共生元的乳蛋白部分水解配方奶粉对儿童的长期作用,并明确肠道菌群是否可以成为预防及治疗功能性胃肠病的靶点,仍需要进一步更长时间跟踪、更大样本量的随机对照研究。

参考文献:

- [1] ZEIGER R S. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children [J]. *Pediatrics*, 2003, 111(S3): 1662-1671.
- [2] VAN DER AA L B, HEYMANS H S, VAN AALDEREN W M, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants; a randomized-controlled trial [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(5): 795-804.
- [3] KOSUWON P, LAO-ARAYA M, UTHAISANGSOOK S, et al. A synbiotic mixture of scGOS/lcFOS and *Bifidobacterium breve* M-16V increases faecal *Bifidobacterium* in healthy young children [J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(4): 541-552.
- [4] KOLIDA S, GIBSON G R. Synbiotics in health and disease [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2011, 2: 373-393. doi: 10.1146/annurev-food-022510-133739.
- [5] VANDENPLAS Y, AL-HUSSAINI B, AL-MANNAEI K, et al. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle-east step-down consensus [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1444.
- [6] 世界卫生组织. 生长标准[S/OL]. <https://www.who.int/>

- tools/child-growth-standards/standards.
- [7] PENSABENE L, SALVATORE S, D' AURIA E, et al. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (11): 1716.
- [8] PARK R, MIKAMI S, LECLAIR J, et al. Inpatient burden of childhood functional GI disorders in the USA: an analysis of national trends in the USA from 1997 to 2009 [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(5): 684-692.
- [9] MAHON J, LIFSCHITZ C, LUDWIG T, et al. The costs of functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: a systematic literature review and cost calculation for England [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (11): e015594.
- [10] 祖婷, 王军, 闫俊梅, 等. 高通量测序技术分析喂养不耐受早产儿肠道菌群的动态变化[J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25 (8): 1-4.
- [11] 向广俊, 刘伟. 先天性巨结肠相关性小肠结肠炎发病机制研究进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25(5): 59-62.
- [12] 唐强, 曹海龙, 王邦茂. 肠道菌群: 功能性胃肠病的防治新靶点[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(2): 111-114.
- [13] CASTANET M, COSTALOS C, HAIDEN N, et al. Early effect of supplemented infant formulae on intestinal biomarkers and microbiota: a randomized clinical trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (5): 1481.
- [14] QUAGLIARIELLO A, ALOISIO I, BOZZI CIONCI N, et al. Effect of bifidobacterium breve on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: a pilot study [J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): 660.
- [15] 郑跃杰. 婴幼儿肠道菌群和益生菌新进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 244.
- [16] ROSWALL J, OLSSON L M, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(5): 765-776.
- [17] BUNYAVANICH S, SHEN N, GRISHIN A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 1122-1130.
- [18] PILMIS B, ALBY-LAURENT F, FASOLA M L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections in children: a 9-year retrospective study [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(8): 1247-1254.
- [19] DE STEENHUIJSEN PITERS W A, HEINONEN S, HASRAT R, et al. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome, and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(9): 1104-1115.
- [20] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491-502.
- [21] GIOVANNINI M, VERDUCI E, GREGORI D, et al. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides: randomized multicenter trial [J]. *J Am Coll Nutr*, 2014, 33(5): 385-393.
- [22] MORO G, MINOLI I, MOSCA M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 34(3): 291-295.
- [23] BONGERS M E, DE LORIJN F, REITSMA J B, et al. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial [J]. *Nutr J*, 2007, 6: 8. doi: 10.1186/1475-2891-6-8.
- [24] INDRIO F, RIEZZO G, RAIMONDI F, et al. Prebiotics improve gastric motility and gastric electrical activity in preterm newborns [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49(2): 258-261.
- [25] ARSLANOGLU S, MORO G E, SCHMITT J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life [J]. *J Nutr*, 2008, 138(6): 1091-1095.
- [26] WONG C B, IWABUCHI N, XIAO J Z. Exploring the science behind bifidobacterium breve M-16V in infant health [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1724.
- [27] VANDENPLAS Y, GUTIERREZ-CASTRELLON P, VELASCO-BENITEZ C, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants [J]. *Nutrition*, 2013, 29 (1): 184-194.
- [28] VANDENPLAS Y, SALVATORE S. Infant formula with partially hydrolyzed proteins in functional gastrointestinal disorders [J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2016, 86: 29-37. doi: 10.1159/000442723.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-08-24 修回日期:2021-09-18)

• 编者 • 作者 • 读者 •

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生

的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址: <http://www.ekyzz.com.cn>。