

益生菌在婴幼儿功能性胃肠病中的研究现状及展望

潘云凤 吴敏婵 综述 林茜 审校

(中南大学湘雅公共卫生学院营养与食品卫生学系, 湖南长沙 410013)

[摘要] 功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 是儿科常见的消化系统疾病, 严重时会影响婴幼儿的生长发育。益生菌治疗作为一种安全性较高的治疗手段, 备受研究者的关注, 但其在治疗婴幼儿FGIDs中的效果目前尚不清楚。该文综述了益生菌治疗婴幼儿FGIDs的机制及其相关研究, 并探索各研究效果不一致的原因, 以期为婴幼儿FGIDs的临床治疗和未来研究提供帮助。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 529-534]

[关键词] 功能性胃肠病; 益生菌; 婴幼儿

Research status and prospects of probiotics in functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers

PAN Yun-Feng, WU Min-Chan, LIN Qian. Department of Nutrition and Food Hygiene, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410013, China (Lin Q, Email: linqian@csu.edu.cn)

Abstract: Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are common digestive system diseases in children, which can severely affect the growth and development of infants and toddlers. Probiotics therapy, as a relatively safe treatment method, have attracted the attention of researchers. However, their effectiveness in treating FGIDs in infants and toddlers is still unclear. This article reviews the mechanisms of probiotics in treating FGIDs in infants and toddlers, explores the reasons for the inconsistency in various research results, and aims to provide assistance for the clinical treatment of FGIDs in infants and toddlers and future research.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 529-534]

Key words: Functional gastrointestinal disorder; Probiotics; Infant and toddler

功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 是指与年龄相关的、慢性或反复发作的, 无法用器质性病变或生化异常来解释的一类胃肠道功能性疾病^[1]。研究显示, 婴幼儿FGIDs的全球患病率为22.0%^[2], 我国的患病率为19.7%^[3]。FGIDs给婴幼儿带来的不仅是腹痛、食欲减退、大便异常等短期影响; 有2/3的患儿还会反复发作, 导致儿童出现营养不良及免疫力低下等问题^[4]。婴幼儿FGIDs的发生机制尚未完全清楚, 与婴幼儿消化系统结构和功能尚未成熟、摄入食物不断变化及家长喂养不当等因素有关^[5]。上述因素可能会导致婴幼儿肠道菌群紊乱, 肠道

菌群可通过自身代谢或肠-脑轴影响胃肠道功能^[6], 这为益生菌防治婴幼儿FGIDs提供了理论基础。现将目前的相关研究综述如下, 为婴幼儿FGIDs的防治和益生菌的合理应用与开发提供依据。

1 益生菌防治FGIDs的机制

随着FGIDs发病机制的研究不断深入, 人们逐渐认识到人体的胃肠道及大脑之间存在着一种互通机制——肠-脑轴。肠-脑轴是一个神经解剖的概念, 这种肠-脑之间的“硬接线”作为一个复合

[收稿日期] 2023-10-16; [接受日期] 2024-03-07

[基金项目] 湖南省卫生健康委卫生科研课题资助 (202112021409); 中南大学研究生科研创新项目基金 (1053320221272)。

[作者简介] 潘云凤, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 林茜, 女, 教授。Email: linqian@csu.edu.cn。

体整合整个环路中的交通信号，从脑部的情感中枢到认知中枢，经由神经递质传递至胃肠道调节其功能；另外，肠道内含有丰富的微生物群，具有强大的物质合成和代谢功能，其代谢产生的多种物质可以作为重要的信号分子，自下而上的向脑部传输信号以调节大脑的认知及情绪^[7]，这种胃肠道及大脑之间存在的双向反馈环路即肠-脑轴。益生菌可通过释放免疫活性物质和神经递质、调节基因表达、维持肠道完整性和竞争性、消除病原体等多种机制来维持肠道稳态和防治胃肠道疾病^[8]。因此，益生菌有可能成为防治某些婴幼儿 FGIDs 的有效手段。

2 益生菌在婴幼儿 FGIDs 中的研究现状

2.1 益生菌与婴儿胃食管反流

胃食管反流 (gastroesophageal reflux, GER)，是指已咽下的食物成分或分泌物不自主的反流至食管、口腔和/或鼻腔。当胃内容物反流引起组织损伤或导致并发症时，则称为胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD)^[1]。GER 是婴幼儿最常见的 FGIDs，我国婴儿 GER 的患病率为 19.2%，0~2 月龄时为 29.8%^[3]。婴儿 GER 是一种正常的生理现象，但如果频繁发生也会引起 GERD，出现早饱、拒食、过度哭闹和生长发育迟缓等问题^[5]。

婴儿 GER 的发生机制：一方面，是婴儿上消化道运动功能不成熟，当胃底充盈时下食管括约肌易出现一过性松弛；另一方面，也与看护人焦虑、抑郁、婴儿性格急躁、环境压力等因素有关^[1]。目前，针对无并发症的婴儿 GER 主要是调整体位、给予稠的食物和抗反胃配方进行喂养；抑酸药物也被推荐用于治疗 GER 引起的婴儿糜烂性食管炎^[9]；对于危及生命的 GERD 需要进行手术治疗^[1]。上述非药物治疗手段尚不能证明其有效性^[10]，而抑酸药物会增加婴幼儿呼吸道和胃肠道感染的风险^[9]。益生菌因不良反应小、安全性较高且可以调节结肠感觉神经元，尤其是钙依赖的钾离子通道，继而改善肠道蠕动、胃排空时间和内脏不适带来的影响而被应用于改善婴儿 GER^[11]。D'Souza 等^[12]指出益生菌不仅可以通过促进胃肠道蠕动、抑制胃酸反流改善上消化道症状，还可以通过参与炎症级联反应来抑制胃肠道黏膜损伤。Indrio 等^[13]研究发现，早产儿在使用罗伊氏乳杆

菌 ATCC 55730 30 d 后，其 GER 发生次数显著减少 (益生菌组与安慰剂组分别为 2.1 次/d、4.2 次/d)，胃排空率显著增加；应用罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 治疗足月人工喂养患儿也得到相似的结果^[14]；给予足月产新生儿 3 个月的罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 并且评估其 1 个月和 3 个月时的 GER 发生次数，结果显示 1 个月时益生菌组和安慰剂组 GER 发生次数无显著差异 (2.7 次/d vs 3.3 次/d)，但 3 个月时益生菌组的 GER 发生次数显著少于安慰剂组 (2.9 次/d vs 4.6 次/d)^[15]；使用含罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 的配方奶改善足月产婴儿的 GER，也发现干预组 GER 发生次数显著减少且胃排空率显著改善^[16]。上述研究表明，罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 能够有效改善婴儿 GER^[17]。除罗伊氏乳杆菌外，Baldassarre 等^[18]的研究也表明含 7 种益生菌菌株的复合益生菌可显著降低婴儿 GER 的发生风险 (OR=2.43)。

综上，益生菌在预防和改善婴儿 GER 方面具有良好的效果，但目前研究的菌株主要是罗伊氏乳杆菌，不同研究之间结果也存在异质性^[19]。因此，未来还需要加强其他益生菌菌株与婴儿 GER 及 GERD 的相关研究。

2.2 益生菌与婴儿绞痛

婴儿绞痛 (infant colic, IC) 是指婴儿早期出现的长时间哭闹和难以安抚的一种行为综合征^[1]。国外 IC 的总体患病率为 17%~25%^[20]，我国 5 月龄以下 IC 儿童的患病率为 7.3%^[3]。IC 是一种良性自限性疾病，却是看护人带患儿就诊的常见原因，也是困扰父母和家庭的重要因素^[5]。

IC 的发病机制复杂，病因尚不完全明确。Zeevenhooven 等^[21]指出 IC 可能与神经发育、肠道微生物组、喂养方式和社会心理等因素有关，且肠道微生物在 IC 的发生发展中可能发挥着重要作用。研究显示，IC 患儿的肠道微生物多样性、稳定性和定植方式均发生了变化且与健康婴幼儿不同，而肠道微生物的这些改变可以通过神经、内分泌、免疫等信号通路作用于患儿的肠道和大脑，引起肠道炎症、肠胀气、胃肠功能紊乱和内脏超敏反应等^[21]。Skonieczna-Żydecka 等^[22]发现，绞痛患儿的肠道菌群中变形菌门的丰度显著增高而菌群多样性显著降低，且发现双歧杆菌和乳杆菌的丰度与患儿哭闹和易激惹的症状呈负相关。在另一项研究中也显示革兰氏阴性菌 (沙雷氏菌、弧菌、耶尔森菌、变形菌) 与哭闹次数呈正相关，拟杆菌、放线菌 (双歧杆菌) 和厚壁菌 (乳酸杆

菌)与哭闹次数呈负相关^[23]。目前并没有改善IC的有效措施,因此,益生菌被提议作为IC有前景的治疗选择。研究显示罗伊氏乳杆菌DSM 17938对改善IC有效^[24],另一项研究结果却显示其无效^[25]。结果不一致的原因可能与研究人群不同有关,前者只纳入了以母乳喂养为主的婴儿,后者除了纳入母乳喂养为主的婴儿外,还纳入了人工喂养为主的婴儿。喂养方式不同,使得肠道微生态存在差异。一项荟萃分析也证实了罗伊氏乳杆菌DSM 17938对母乳喂养的IC更有效,发现使用21 d的罗伊氏乳杆菌DSM 17938治疗母乳喂养婴儿的IC,治疗成功率是安慰剂组的2.07倍,而对于人工喂养婴儿的IC,罗伊氏乳杆菌DSM 17938的治疗成功率并不优于安慰剂^[26]。一项包含了589名新生儿的研究发现,从出生起预防性补充罗伊氏乳杆菌DSM 17938可以有效缩短婴幼儿1个月和3个月时的哭闹时长^[15]。此外,一项研究评估了鼠李糖乳杆菌GG对IC的疗效,发现益生菌组与安慰剂组的每日哭闹时长没有差别^[27]。另一项研究探究一种复合益生菌(包含干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜热链球菌、短双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、长双歧杆菌婴儿亚种、德布吕氏乳杆菌、保加利亚杆菌)对IC的疗效,发现治疗7 d和30 d后,益生菌组的治疗成功率显著高于对照组(分别为82.6% vs 35.7%, 87% vs 46%)^[28]。

综上,罗伊氏乳杆菌DSM 17938可以有效防治母乳喂养婴儿出现的绞痛,但对其他方式喂养的婴幼儿还需要进一步探索新的益生菌干预方案。

2.3 益生菌与功能性腹泻

功能性腹泻(functional diarrhea, FD)是指开始于婴儿期或学龄前期的复发性、无痛性、每日排大量不成形粪便的现象^[1]。在无其他疾病的儿童中,FD是慢性腹泻最主要的原因,研究显示1岁以下婴儿的FD患病率为2.4%,1~3岁幼儿的FD患病率为6.4%^[30]。

FD的发生主要与肠腔内果糖、低聚糖和高渗液体过多及肠道移行性复合运动有关^[29],而诱因包括既往肠道感染、轻泻剂、抗生素应用及饮食因素。FD一般不会影响患儿的生长发育,且症状在学龄期即可缓解,故罗马IV标准指出无需对其进行特殊治疗^[1]。因此,目前关于益生菌与婴幼儿FD的相关研究也较少,益生菌与婴幼儿腹泻的研究主要集中于感染性腹泻及抗生素相关性腹泻等方面^[30]。但是在成人研究中发现,FD患者存在

肠道菌群失调和肠道微炎症^[31],这不仅会加重腹泻症状也可能是危害健康的潜在因素。这提示未来还应关注FD患儿的肠道炎症、肠道微生态及一些与疾病有关的生物标志物的变化情况,也需开展前瞻性的研究了解FD的远期结局,为疾病的早发现、早诊断、早治疗提供科学依据。

2.4 益生菌与婴儿排便困难

婴儿排便困难(infant dyschezia, ID)是指每次努力排便时用力时间长、尖叫、哭闹以及因用力排便而面色发红或发紫,症状通常持续10~20 min^[1]。国外ID的患病率为3.1%~4.9%^[32],我国ID患病率为3.5%~16.7%^[33-35]。ID是常见的FGIDs,会引起患儿不适及家长担忧,增加患儿就诊频率。目前对ID并无特效治疗药物,治疗手段主要是对患儿看护人进行喂养指导和心理疏导,减轻看护人焦虑并建议其采取恰当的喂养方式,少对患儿使用直肠刺激药物^[1]。

ID的发病机制尚不明确,早期研究认为,ID的发生与腹腔内压力增加和盆底肌松弛不协调有关,但这种不协调运动会随着年龄的增长而自然消失^[1]。随后越来越多的研究发现,肠道菌群与ID密切相关。王伟^[36]发现排便困难婴儿的肠道中,丙酸比例显著高于对照组,这提示ID患儿肠道菌群发生了代谢改变,引起肠道动力紊乱,进一步导致排便动作不协调。曾凡菲^[37]发现,ID患儿的肠道菌群结构和组成与正常对照组之间存在差异且新生儿期预防性使用抗生素会增加ID的发生风险。目前国内外关于ID与益生菌的研究仍不足,可能是因为人们经常将ID与功能性便秘(functional constipation, FC)相混淆,将排便障碍笼统理解为排不出大便,进而简单划归为便秘问题。这提示未来的研究应该更加准确地区分ID和FC,分析益生菌在两个人群中的疗效。

2.5 益生菌与FC

FC是指排除器质性病变后出现的排便次数减少和/或排便疼痛,年长的儿童可能还伴有大便失禁和抑制排便行为^[1]。国外3岁以下儿童FC的患病率为8.9%~29.5%^[38]。我国婴幼儿FC的患病率为3.6%~13.7%^[2]。FC患儿由于存在大便干硬、排便疼痛、大便失禁等症状,对患儿身心健康及看护人生活质量都有不良影响^[39]。

目前FC的发病机制尚未不清楚,越来越多的证据显示肠道微生物与FC之间存在着密切关联。胡根彪等^[40]的研究发现FC的婴幼儿其肠道菌群的

物种丰富度要低于健康婴幼儿，菌群的变化主要表现为梭杆菌、肠球菌及肠杆菌丰度增高，类杆菌、双歧杆菌及乳酸杆菌丰度降低。2022年的综述探索了肠道菌群参与FC的机制，指出肠道菌群可以通过直接刺激肠道神经元或释放5-羟色胺、芳香烃、胆汁酸等物质来调节肠道的蠕动和分泌，当肠道菌群紊乱时会导致肠道蠕动和分泌异常；此外，在菌群紊乱时，宿主会激活肠道免疫系统抵抗病原体^[41]。这也会引起肠道的轻度炎症反应，而炎症也会影响肠道的蠕动功能^[41]。目前，FC患儿的治疗主要采用聚乙二醇或乳果糖，但其治疗时间长，易复发且依从性较差^[42]。大量益生菌改善FC的相关研究主要集中在成人。2020年一项包含15项随机对照研究的荟萃分析结果显示，食用益生菌特别是多物种益生菌，可显著降低肠道通过时间，增加排便频率，改善粪便硬度^[43]；2023年一项随机对照研究显示，含动物双歧杆菌、乳酸菌亚种HN019和鼠李糖乳杆菌HN001的益生菌可以调节成年FC患者的肠道菌群，改善其便秘症状^[44]。但是，目前益生菌对婴幼儿FC的治疗效果尚存争议。Wojtyniak等^[45]的研究显示鼠李糖乳杆菌不能改善FC患儿的便秘症状；而Bu等^[46]的研究结果却与之相反。同样，Coccorullo等^[47]的研究结果显示，罗伊氏乳杆菌DSM 17938能够增加患儿的每周排便频次；而Jung等^[48]的研究发现罗伊氏乳杆菌DSM 17938对法国FC婴幼儿的治疗效果并不显著。系统综述也指出尚不能认为益生菌在改善儿童FC方面存在疗效^[49]。由于目前相关随机对照研究数量较少，且婴幼儿群体的肠道菌群与其他群体差异较大，所以未来还需要更多研究来探讨益生菌治疗婴幼儿FC的效果。

3 总结与展望

FGIDs是婴幼儿常见的消化系统疾病，肠道菌群在其中扮演着重要作用。益生菌可通过多种途径调节肠道菌群，对维持肠道微生态的健康具有重要意义，但这也取决于益生菌的种类、数量及肠道菌群的变化特征。从已有证据看，益生菌在防治婴幼儿FGIDs方面有很大的应用前景，未来应加强相关机制研究，探索适用于不同年龄段及不同疾病的益生菌菌株。此外，针对已被批准应用于婴幼儿的菌株，也可以开展随机对照研究来探索其对婴幼儿FGIDs防治的有效性。目前的研究只

关注益生菌的近期效果，这可能会弱化益生菌的潜在益处，在未来的研究中需开展前瞻性研究以了解益生菌治疗的远期效果。此外，研究指出益生菌在治疗患FC的老年人时，若其肠道或免疫屏障受损，益生菌治疗可能会增加肠道条件致病菌感染、乳酸酸中毒及抗微生物和抗真菌制剂失活的风险^[50]。因此，未来还需关注益生菌是否存在潜在的致病风险。

作者贡献声明：潘云凤负责文献检索、文章构思和初稿撰写；吴敏婵负责文献检索、修改文章；林茜负责指导和审核文章。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257-1261. PMID: 27147121. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- [2] Velasco-Benitez CA, Collazos-Saa LI, Garcia-Perdomo HA. Functional gastrointestinal disorders in neonates and toddlers according to the Rome IV criteria: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2022, 25(5): 376-386. PMID: 36148289. PMCID: PMC9482830. DOI: 10.5223/pghn.2022.25.5.376.
- [3] 纪文静, 梁爱民, 曲成毅, 等. 中国7个城市婴幼儿常见胃肠道不适症状流行病学特征现况调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(9): 1179-1183. PMID: 30293306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.09.007.
- [4] Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664-1674. PMID: 33049221. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
- [5] 中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会消化组, 中华医学会儿科学分会消化组, 中华儿科杂志编辑委员会. 婴幼儿功能性消化不良综合征诊断共识[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(7): 618-620. PMID: 35768346. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220129-00097.
- [6] Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1443-1455.e2. PMID: 27144631. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- [7] 王长毅, 王猛, 江洪. 肠脑轴在高血压中的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(9): 994-996. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.09.026.
- [8] 刘真真, 彭楠. 益生菌的应用现状和发展前景[J]. *微生物学报*, 2023, 63(5): 1863-1887. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20230118.
- [9] 邓紫薇, 仇成凤, 王宏强, 等. 质子泵抑制剂治疗婴儿胃食管反

- 流性疾病安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37 (10): 962-967.
DOI: 10.13286/j.cnki.chinosp pharmacy.2017.10.15.
- [10] Bell JC, Schneuer FJ, Harrison C, et al. Acid suppressants for managing gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux disease in infants: a national survey[J]. Arch Dis Child, 2018, 103(7): 660-664. PMID: 29472195.
DOI: 10.1136/archdischild-2017-314161.
- [11] Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease[J]. Gastroenterology, 2009, 136(6): 2003-2014. PMID: 19457424.
DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.075.
- [12] D'Souza SM, Houston K, Keenan L, et al. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: a paradigm shift from acid to bacteria?[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(18): 2054-2072. PMID: 34025064. PMCID: PMC8117736. DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2054.
- [13] Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns[J]. J Pediatr, 2008, 152(6): 801-806. PMID: 18492520. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.11.005.
- [14] Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(4): 417-422. PMID: 21114493. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
- [15] Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(3): 228-233. PMID: 24424513.
DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
- [16] Indrio F, Riezzo G, Giordano P, et al. Effect of a partially hydrolysed whey infant formula supplemented with starch and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on regurgitation and gastric motility[J]. Nutrients, 2017, 9(11): 1181. PMID: 29143799. PMCID: PMC5707653. DOI: 10.3390/nu9111181.
- [17] Dargenio VN, Cristofori F, Dargenio C, et al. Use of *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 in paediatric gastrointestinal disorders: an updated review[J]. Benef Microbes, 2022, 13(3): 221-242. PMID: 35212258.
DOI: 10.3920/BM2021.0151.
- [18] Baldassarre ME, Di Mauro A, Mastromarino P, et al. Administration of a multi-strain probiotic product to women in the perinatal period differentially affects the breast milk cytokine profile and may have beneficial effects on neonatal gastrointestinal functional symptoms. A randomized clinical trial[J]. Nutrients, 2016, 8(11): 677. PMID: 27801789. PMCID: PMC5133065. DOI: 10.3390/nu8110677.
- [19] Foster JP, Dahlen HG, Fijan S, et al. Probiotics for preventing and treating infant regurgitation: a systematic review and meta-analysis[J]. Matern Child Nutr, 2022, 18(1): e13290. PMID: 34908230. PMCID: PMC8710121. DOI: 10.1111/mcn.13290.
- [20] Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants[J]. J Pediatr, 2017, 185: 55-61. e4. PMID: 28385295. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.020.
- [21] Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, et al. Infant colic: mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(8): 479-496. PMID: 29760502.
DOI: 10.1038/s41575-018-0008-7.
- [22] Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, et al. The effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 999. PMID: 32252419. PMCID: PMC7231167. DOI: 10.3390/jcm9040999.
- [23] de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, et al. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures[J]. Pediatrics, 2013, 131(2): e550-e558. PMID: 23319531.
DOI: 10.1542/peds.2012-1449.
- [24] Szajewska H, Gyrezyk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Pediatr, 2013, 162(2): 257-262. PMID: 22981952.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
- [25] Sung V, Hiscock H, Tang ML, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial[J]. BMJ, 2014, 348: g2107. PMID: 24690625. PMCID: PMC3972414. DOI: 10.1136/bmj.g2107.
- [26] Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2018, 141(1): e20171811. PMID: 29279326. DOI: 10.1542/peds.2017-1811.
- [27] Pärty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial[J]. Pediatr Res, 2015, 78(4): 470-475. PMID: 26151493.
DOI: 10.1038/pr.2015.127.
- [28] Kianifar H, Ahanchian H, Grover Z, et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial[J]. J Paediatr Child Health, 2014, 50(10): 801-805. PMID: 24962875.
DOI: 10.1111/jpc.12640.
- [29] Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2023, 76(2): 232-247. PMID: 36219218.
DOI: 10.1097/MPG.0000000000003633.
- [30] Fenton TR, Harries JT, Milla PJ. Disordered small intestinal motility: a rational basis for toddlers' diarrhoea[J]. Gut, 1983, 24 (10): 897-903. PMID: 6618269. PMCID: PMC1420140.
DOI: 10.1136/gut.24.10.897.
- [31] Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, et al. A technical review on the evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D) [J]. Gastroenterology, 2019, 157(3): 859-880. PMID: 31351880.
DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.014.

- [32] Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in European infants and toddlers[J]. *J Pediatr*, 2020, 221: 107-114. PMID: 32446468. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.02.076.
- [33] 邹毅. 重庆地区儿科消化门诊功能性胃肠病的流行病学特征[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [34] 黄俊杰. 西安市婴儿排便困难流行病学调查及其危险因素分析[D]. 西安: 空军军医大学, 2023.
- [35] 王彩云. 婴儿功能性胃肠病流行病学及相关因素分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2020.
- [36] 王伟. 排便困难婴儿肠道菌群代谢改变的探讨[D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [37] 曾凡菲. 婴儿排便困难相关因素分析及其胎粪肠道菌群探究[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [38] Vernon-Roberts A, Alexander I, Day AS. Systematic review of pediatric functional gastrointestinal disorders (Rome IV criteria)[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5087. PMID: 34768604. PMCID: PMC8585107. DOI: 10.3390/jcm10215087.
- [39] Lazarus G, Junaidi MC, Oswari H. Relationship of functional constipation and growth status: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 75(6): 702-708. PMID: 36053122. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003600.
- [40] 胡根彪, 尹燕, 王红丽. 婴幼儿功能性便秘肠道菌群特征及影响因素 Logistic 回归分析[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(16): 54-57.
- [41] Yang L, Wang Y, Zhang Y, et al. Gut microbiota: a new avenue to reveal pathological mechanisms of constipation[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(21): 6899-6913. PMID: 36190540. DOI: 10.1007/s00253-022-12197-2.
- [42] van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, et al. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 357-363. PMID: 12891536. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00888-6.
- [43] Zhang C, Jiang J, Tian F, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(10): 2960-2969. PMID: 32005532. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005.
- [44] Lai H, Li Y, He Y, et al. Effects of dietary fibers or probiotics on functional constipation symptoms and roles of gut microbiota: a double-blinded randomized placebo trial[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2197837. PMID: 37078654. PMCID: PMC10120550. DOI: 10.1080/19490976.2023.2197837.
- [45] Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, et al. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in the management of functional constipation in children: a randomized trial[J]. *J Pediatr*, 2017, 184: 101-105.e1. PMID: 28284477. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.068.
- [46] Bu LN, Chang MH, Ni YH, et al. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in children with chronic constipation[J]. *Pediatr Int*, 2007, 49(4): 485-490. PMID: 17587273. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02397.x.
- [47] Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *J Pediatr*, 2010, 157(4): 598-602. PMID: 20542295. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
- [48] Jung C, Kalach N, Degas V, et al. Effect of *L. reuteri* on bowel movements in children aged 6 months to 4 years: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 997104. PMID: 36389355. PMCID: PMC9643683. DOI: 10.3389/fped.2022.997104.
- [49] Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(9): 1155-1162. PMID: 28762070. PMCID: PMC5563334. DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2.
- [50] Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 716-729. PMID: 31061539. DOI: 10.1038/s41591-019-0439-x.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)