

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.03.001

论著·临床研究

## 婴儿早期肠道双歧杆菌构建规律的初探

张玲琳<sup>1</sup> 苗俊杰<sup>1</sup> 李鸣<sup>2</sup> 余倩<sup>1</sup> 姚建蓉<sup>3</sup> 黄承钰<sup>2</sup> 何方<sup>2</sup>

(四川大学华西公共卫生学院 1. 卫生检验与检疫系;  
2. 营养与食品卫生学及毒理学系, 四川 成都 610041;  
3. 四川大学华西第二医院产科, 四川 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 通过系统分析婴儿早期肠道双歧杆菌种群动态变化, 初步探索婴儿肠道 8 种双歧杆菌构建的规律。**方法** 收集 2013 年 3~4 月间 16 例正常足月新生儿第 1 次、第 2、4、7、10、14、28、90 天的粪便, 培养分离粪便中双歧杆菌; 使用 PCR 对分离菌株进行双歧杆菌属及其 8 个种水平的鉴定。**结果** 从受试婴儿粪便中共检出优势双歧杆菌 152 株, 以 *B. breve* 的检出率 (22.4%) 最高; 第 4 天开始在新生儿肠道检出双歧杆菌, 定植率为 8%; 第 7 天后双歧杆菌定植率迅速上升, 至第 28 天和 3 月龄时定植率分别达到 54% 和 60%, 均显著高于生后第 4 天 (均  $P < 0.05$ )。第 10 天时婴儿肠道已有成人型双歧杆菌 *B. catenulatum* 定植, 第 14 天时检测到婴儿型双歧杆菌 *B. infantis* 定植; 至 3 月龄时才在婴儿粪便中检测到高水平的婴儿型双歧杆菌 *B. infantis*, 且大部分婴儿肠道双歧杆菌种类总数不超过 2 种。**结论** 本研究受试婴儿早期肠道双歧杆菌的多样性偏低, 婴儿型双歧杆菌出现偏迟, 相反成人型双歧杆菌发现较早。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 207-212]

**[关键词]** 双歧杆菌; 定植; 婴儿

### Colonization and development of intestinal bifidobacteria in early infancy

ZHANG Ling-Lin, MIAO Jun-Jie, LI Ming, YU Qian, YAO Jian-Rong, HUANG Cheng-Yu, HE Fang. Department of Public Health Laboratory Sciences, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Li M, Email: iliman@126.com)

**Abstract: Objective** To study the characteristics of the colonization of 8 species of bifidobacteria by systematically profiling fecal bifidobacterial community in the early life of infants. **Methods** Fresh fecal samples including meconium samples were collected for culture and isolation of fecal bifidobacteria from 16 cases of full-term newborn infants born between March and April 2013 at their life of 2, 4, 7, 10, 14, 28, and 90 days. The isolated fecal bifidobacteria were taxonomically identified to genus and 8 species with PCR analysis. **Results** One hundred and fifty-two predominant bifidobacteria strains were detected in the fecal samples, the detection rate of *B. breve* (22.4%) were the highest. Bifidobacteria were found in the feces of 8% infants 4 days after birth. The colonization rates increased to 54% and 60% at 28 days and 3 months respectively, significantly exceeding the colonization rate at 4 days after birth ( $P < 0.05$ ). Adult-type bifidobacteria *B. catenulatum* were found in the infants 10 days after birth, and infant-type bifidobacteria *B. infantis* were found at 14 days after birth, but infant-type bifidobacteria *B. infantis* were detected at a high level until 3 months after birth. The most tested infants had 2 species or less of bifidobacteria. **Conclusions** Intestinal bifidobacteria in infants might have less diversity in early infancy. Infant-type bifidobacteria appear late, while adult-type bifidobacteria colonize earlier. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 207-212]

**Key words:** *Bifidobacterium*; Colonization; Infant

双歧杆菌是人体肠道里最早出现的肠道微生物之一<sup>[1]</sup>, 是婴儿肠道微生物的优势菌, 也是人体

肠道内最主要的有益菌之一, 对维持人体健康有着极其重要的作用。双歧杆菌不仅具有营养功能,

[收稿日期] 2014-10-30; [接受日期] 2015-01-04  
[基金项目] 国家自然科学基金 (81372982)。  
[作者简介] 张玲琳, 女, 硕士研究生。  
[通信作者] 李鸣, 女, 副教授。

如产生维生素,同时还具有抗感染、抗癌作用;双歧杆菌通过促进肠道黏膜 SIgA 系统的成熟等机制促进婴儿免疫系统的发育和成熟<sup>[2-4]</sup>。因此,双歧杆菌的正常发育,即在合适的时间定植合适的双歧杆菌,对婴儿的健康成长有着重要的意义。

双歧杆菌的定植受很多因素的影响,如生产方式、喂养方式、孕周、抗生素的使用、环境地域等<sup>[5]</sup>。国内对婴儿早期肠道双歧杆菌的定植情况及动态变化的相关研究很少,且双歧杆菌检测种类少、检测时间点选择代表性不够,在婴儿双歧杆菌的定植方式及特点上还存在许多不明的地方。为了解婴儿肠道双歧杆菌群构建的规律,本研究首次采用分离培养法结合分子生物学方法,对婴儿早期肠道中双歧杆菌种群构造进行了全面系统的分析,拟为进一步深入探讨双歧杆菌对婴儿健康的影响提供有益的基础数据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 3~4 月间于四川大学华西第二医院出生的正常足月新生儿为观察对象。纳入标准:居住在成都市五城区;胎龄 37~42 周;出生体重 2500~4000 g;无先天性异常或出生缺陷。排除标准:母亲产前 1 个月内使用过抗生素;父母有结核病、乙肝、艾滋病等传染性疾病;母亲有胃肠道疾病;母亲患有重大疾病;新生儿因病理性黄疸,新生儿肺炎等疾病服用抗生素或微生态制剂。本研究遵循 Helsinki 原则,由纳入研究的新生儿父亲或母亲签署知情同意书。共募集到 28 名孕妇生产的 30 例新生儿(包括两对双胞胎),其中 16 例完成 3 个月追踪调查纳入本研究:包括男 7 例,女 9 例;剖腹产 13 例,顺产 3 例;母乳喂养 7 例,混合喂养 9 例。另外 14 例新生儿(包括两对双胞胎)因新生儿疾病或其他原因退出调查。

### 1.2 材料和试剂

粪便稀释液的配制:将 4.5 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、6.0 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、0.5 g L-半胱氨酸盐酸盐、0.5 g Tween-80 和 1.0 g 琼脂混合于 1000 mL 蒸馏水中,121 °C 20 min 高压灭菌;BL 培养基(BL agar)和 TOS 培养基(TOS Propionate agar)为日本荣研化学株式会社产品;MRS 培养基为北京陆桥公

司产品;厌氧产气袋为日本三菱化学株式会社产品;双歧杆菌标准菌株购于日本理化学研究所微生物保存施設(Japan Collection of Microorganism, JCM):青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*, *B. adolescentis*) ATCC15703、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*, *B. longum*) ATCC15707、短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*, *B. breve*) ATCC15700、婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*, *B. infantis*) ATCC15697、两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*, *B. bifidum*) ATCC29521、链状双歧杆菌(*Bifidobacterium catenulatum*, *B. catenulatum*) ATCC27539、角双歧杆菌(*Bifidobacterium angulatum*, *B. angulatum*) ATCC27535、齿双歧杆菌(*Bifidobacterium dentium*, *B. dentium*) ATCC27534;2×Taq MasterMix(含染料)为北京康为世纪科技有限公司产品;引物合成由大连 TaKaRa 公司完成;PCR 仪、电泳仪及紫外凝胶成像系统均购自美国 BIO-RAD 公司。

### 1.3 一般资料及样本采集

对纳入的对象进行问卷调查(包括分娩方式、喂养方式、婴儿性别、婴儿健康状况及用药情况等)。分别收集婴儿出生后第 1 次、第 2、4、7、10、14、28、90 天共 8 次粪便于单独灭菌的螺旋式粪便盒。采样后立即送检,如不能立即检测,则厌氧 4 °C 保存,当日检测。

### 1.4 双歧杆菌的分离

采用文献<sup>[6]</sup>的方法,对采集的粪便中双歧杆菌进行分离培养。称取粪便 0.5 g,加入 4.5 mL 的粪便稀释液,振荡混匀,并作 10 倍系列稀释。取适宜浓度的混合液各 100  $\mu\text{L}$ ,均用 L 型玻璃棒均匀涂布于 BL 平板(含 5% 马血),37 °C 厌氧培养 48~72 h。根据双歧杆菌在非选择性培养基 BL 平板上生长的独有特征(中央棕色且边缘部分呈棕红色,圆形,隆起,边缘整齐,表面光滑湿润,直径 3~5 mm),从最高稀释倍数的 BL 平板上,分别挑取具有不同特征的可疑菌落接种于双歧杆菌选择性培养基 TOS 平板,置于 37 °C 厌氧培养 48 h。挑取 TOS 平板上的细菌进行革兰染色并在显微镜下观察细菌形态,镜检为革兰阳性杆菌,着色不均,弯曲,一端或两端膨大、分叉,无芽孢且接种于 MRS 平板,37 °C 需氧培养 48 h 后

细菌严格厌氧的菌株，初步判定为双歧杆菌，用11%~12% 灭菌的脱脂奶对菌株进行保存。

### 1.5 双歧杆菌的 PCR 鉴定

用煮沸法提取细菌 DNA：从平板培养基上挑取适量细菌于 100 μL TE Buffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH=8.0)，95 °C 加热 5 min，

10000 r/min 离心 3 min，吸取上清液，即为细菌 DNA。根据文献<sup>[7]</sup>，合成双歧杆菌属及 8 种不同的双歧杆菌种引物 (表 1)。PCR 扩增条件：94 °C 预变性 2 min；94 °C 变性 30 s，55 °C 退火 30 s，72 °C 延伸 30 s，35 个循环；72 °C 终延伸 2 min。PCR 扩增产物的检测采用琼脂糖凝胶电泳法。

表 1 双歧杆菌属 / 种 PCR 特异性引物

双歧杆菌属 / 种	引物	序列 (5' → 3')	扩增长度 (bp)
<i>Bifidobacterium</i>	g-Bifid-F	CTCCTGGAAACGGGTGG	549~563
	g-Bifid-R	GGTGTCTCTCCCGATATCTACA	
<i>B.adolescentis</i>	BiADog-1a	CTCCAGTTGGATGCATGTC	279
	BiADog-1b	TCCAGTTGACCGCATGGT	
	BiADog-2	CGAAGGCTTGCTCCAGT	
<i>B. longum</i>	BiLON-1	TTCCAGTTGATCGCATGGTC	831
	BiLON-2	GGGAAGCCGTATCTCTACGA	
<i>B. breve</i>	BiBRE-1	CCGGATGCTCCATCACAC	288
	BiBRE-2	ACAAAGTGCCTTGCTCCCT	
<i>B. infantis</i>	BiINF-1	TTCCAGTTGATCGCATGGTC	828
	BiINF-2	GGAAACCCCATCTCTGGGAT	
<i>B. bifidum</i>	BiBIF-1	CCACATGATCGCATGTGATTTG	278
	BiBIF-2	CCGAAGGCTTGCTCCCAAA	
<i>B. catenulatum</i>	BiCATg-1	CGGATGCTCCGACTCCT	285
	BiCATg-2	CGAAGGCTTGCTCCCGAT	
<i>B. angulatum</i>	BiANG-1	CAGTCCATCGCATGGTGGT	275
	BiANG-2	GAAGGCTTGCTCCCAAC	
<i>B. dentium</i>	BiDEN-1	ATCCCGGGGTTTCGCCT	387
	BiDEN-2	GAAGGCTTGCTCCCGA	

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析，计数资料用百分率表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 婴儿双歧杆菌的定植时间

16 例新生儿的第 1 次、第 2 天粪便中均未检出双歧杆菌；第 4、7 天分别采集到 13 例新生儿粪便，双歧杆菌定植率均为 8% (1/13)；随即双歧杆菌迅速定植，第 28 天时共采集到 13 例新生儿粪便，双歧杆菌定植率增至 54% (7/13)，与第

4 天定植率相比，差异有统计学意义 ( $P=0.03$ )；3 月龄时共采集到 15 例婴儿粪便，双歧杆菌定植率达到 60% (9/15)，明显高于第 4 天定植率 ( $P=0.006$ )。检出双歧杆菌的粪便里，双歧杆菌的数量为  $1.0 \times 10^9 \sim 2.0 \times 10^{11}$  CFU/g 粪便 (双歧杆菌检出限  $\geq 10^5$  CFU/g 粪便)。

### 2.2 婴儿双歧杆菌菌种的变化

16 例婴儿的双歧杆菌菌种构成及变化分析结果如图 1 所示。婴儿肠道内双歧杆菌菌种由最开始单一的 *B. bifidum* 逐步演变为多个菌种并存，随着时间推移逐渐检出 *B. catenulatum*、*B. breve*、*B. infantis*、*B. longum*、*B. dentium* 及 *B. angulatum*，未检出 *B. adolescentis*。成人型双歧杆菌 *B. catenulatum* 定植时间早于婴儿型双歧杆菌 *B. infantis*。第 14 天时首次出现 *B. infantis*，数量

为  $1.0 \times 10^8$  CFU/g 粪便，而3个月时 *B. infantis* 则增长到  $1.0 \times 10^9 \sim 1.1 \times 10^{11}$  CFU/g 粪便。

婴儿个体之间双歧杆菌定植的种类差异较大。至3月龄时，除了3例婴儿未检出双歧杆菌外，10例婴儿肠道中定植的双歧杆菌种类总数不超过2种，仅3例婴儿双歧杆菌种类总数超过2种，最多为4种。因婴儿双歧杆菌定植不稳定，个别婴儿肠道双歧杆菌在不同的时间点出现种类交替，16例婴儿中，6例出现过2种及以上双歧杆菌定植，最早1例发生在生后第14天，有4例在生后第28天被检出，1例在3月龄时被检出。

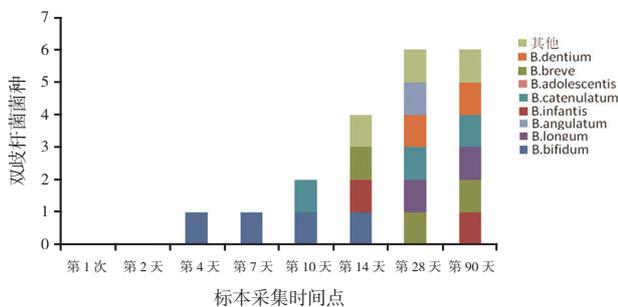


图1 婴儿肠道双歧杆菌定植种类随时间的变化

### 2.3 双歧杆菌菌种组成

从婴儿肠道分离鉴定的双歧杆菌共152株，除 *B. adolescentis* 未检出外，双歧杆菌菌种为 *B. breve* 34株 (22.4%)、*B. longum* 31株 (20.4%)、*B. bifidum* 21株 (13.8%)、*B. catenulatum* 19株 (12.5%)、*B. infantis* 15株 (9.9%)、*B. dentium* 15株 (9.9%)、*B. angulatum* 2株 (1.3%)，其他15株 (9.9%)。

### 2.4 喂养方式和生产方式对婴儿双歧杆菌定植的影响

生后第10天时9例混合喂养新生儿中只有1例 (11%) 检出双歧杆菌，而同期7例母乳喂养新生儿中有3例 (43%) 检出双歧杆菌定植；到3个月时，混合喂养儿中已有5例 (56%) 婴儿定植双歧杆菌，母乳喂养儿有4例 (57%) 检出双歧杆菌。3例顺产婴儿中，有1例 (33%) 至3月龄仍未检出双歧杆菌，2例 (67%) 仅检出一种双歧杆菌，分别为 *B. bifidum* 和 *B. infantis*；13例剖腹产婴儿中，在生后10d时已有4例 (31%) 检出双歧杆菌，28d时有7例 (54%) 检出双歧杆菌定植，并由单一的 *B. bifidum* 演变为多个菌种并存，仅1例 (8%) 剖腹产婴儿至3月龄仍未检出双歧杆菌。

## 3 讨论

双歧杆菌是婴儿 (尤其是母乳喂养儿) 肠道菌群中的优势菌群，可合成维生素，减缓过敏性皮炎的症状，减少腹泻、病毒性感染并减轻乳糖不耐受，尤其在婴儿免疫功能发育方面起着不容忽视的作用<sup>[2]</sup>。目前为止的研究表明，双歧杆菌作为婴儿肠道首批定植的细菌之一，紧随在葡萄球菌、链球菌和肠杆菌等需氧菌或兼性厌氧菌定植之后，是婴儿肠道内定植最早的专性厌氧菌之一。婴儿出生后数小时内，双歧杆菌即开始在肠道内定植，并迅速增殖 (尤其是母乳喂养儿)；出生一周后双歧杆菌大量增殖；出生一个月左右婴儿肠道菌群结构发生显著变化，3月龄时双歧杆菌成为婴儿肠道优势菌群<sup>[8]</sup>。

而国内对婴儿早期肠道双歧杆菌定植和发展的研究很少，检测的种类也局限于 *B. breve*、*B. longum* 等亚种<sup>[9]</sup>，且双歧杆菌检测时间点不够系统<sup>[9-10]</sup>。本研究通过对受试婴儿粪便中分离培养到的双歧杆菌进行菌种水平的鉴定，首次对婴儿早期肠道中双歧杆菌种群构造进行了全面系统的分析。

本研究中，受试婴儿出生4d粪便开始有双歧杆菌定植，且数量可达到  $6.0 \times 10^9$  CFU/g 粪便，定植率为8%。一周后定植率由8%增至生后28d时的54%，至生后3个月时达到60%，且双歧杆菌数量维持在较高水平 ( $1.0 \times 10^9 \sim 2.0 \times 10^{11}$  CFU/g 粪便)。但是婴儿个体之间双歧杆菌开始定植的时间差异较大，且双歧杆菌定植不稳定，而且肠道内已定植双歧杆菌的婴儿个体之间双歧杆菌数量也存在较大差异。本研究中有3名婴儿 (包括1名顺产婴儿) 至3月龄时均未检出双歧杆菌，这同Azad等<sup>[11]</sup>的研究结果相似，个别婴儿4个月时粪便中仍未检出双歧杆菌，包括纯母乳喂养的顺产婴儿。

大量研究已证明，双歧杆菌是肠道内微生物里对人体健康有益的代表性菌群之一，维持及提高双歧杆菌在人体肠道内的数量已被广泛认为是促进人体健康的重要手段之一。近年来，人体肠道双歧杆菌除了其数量以外，双歧杆菌的菌种构成及其多样性对人体健康的影响同样受到关注。研究表明，双歧杆菌的生理机能具有显著的菌种

特异性, 双歧杆菌的菌种构成及多样性上的差异被发现是过敏症等疾患的病理学特征之一<sup>[12]</sup>。本研究中, 首先出现在受试婴儿粪便中的肠道双歧杆菌是 *B. bifidum*, 随着时间变化双歧杆菌的菌种组成多样性明显增加。出生 10 d 后, 受试婴儿肠道双歧杆菌由单一的 *B. bifidum* 优势菌种发展为 *B. catenulatum*、*B. breve*、*B. longum*、*B. dentium*、*B. angulatum* 以及 *B. infantis*。本研究结果再度表明 *B. bifidum* 是研究受试婴儿早期最常分离到的双歧杆菌优势菌种之一。

喂养方式是影响婴儿肠道菌群早期构建的重要因素<sup>[5]</sup>。已有研究表明和母乳喂养儿相比, 人工喂养儿双歧杆菌的定植时间延迟<sup>[13]</sup>。本研究中婴儿均为母乳喂养或者混合喂养, 研究结果提示母乳喂养婴儿双歧杆菌的定植可能比混合喂养儿早, 但至 3 月龄时基本相平。因受试婴儿较少, 特别是本研究此时还没有纯人工喂养的婴儿参加, 因此还不能就喂养方式对婴儿双歧杆菌定植的影响进行统计分析, 将在后续研究中不断完善。

分娩方式是影响婴儿肠道菌群定植的重要因素之一<sup>[5]</sup>。和顺产婴儿相比, 剖腹产婴儿肠道双歧杆菌的数量较低, 且双歧杆菌定植的种类更少<sup>[14]</sup>; 剖腹产婴儿双歧杆菌定植延迟, 双歧杆菌在 1 月时定植率才达到顺产水平<sup>[15]</sup>。本研究中, 因顺产婴儿较少, 还不能对顺产和剖腹产婴儿双歧杆菌数量及种类进行统计分析, 但考虑到受试婴儿多数是剖腹产婴儿, 因此推测剖腹产可能是造成受试婴儿双歧杆菌定植延迟的因子之一, 但仍需进一步研究以证实。

Avershina 等<sup>[16]</sup>研究表明, 婴儿出生 10 d 内的双歧杆菌是由 *B. longum* 和 *B. breve* 为优势菌种的多菌种所组成。相比之下, 本研究的受试婴儿肠道双歧杆菌的早期多样性显著低于目前为止的研究报道。考虑到本研究的受试对象多数是剖腹产婴儿, 推测剖腹产可能是造成肠道双歧杆菌早期多样性减少的原因之一。但是, 本研究的受试婴儿数量整体偏少, 今后还要继续观察。本研究结果和 Tsuji 等<sup>[17]</sup>的研究基本一致, 即在 3 个月时本研究受试婴儿肠道双歧杆菌为肠道优势菌群, 包括 *B. longum*、*B. breve*、*B. infantis* 和 *B. catenulatum*。*B. breve*、*B. infantis* 及 *B. longum* 是婴儿肠道最常见的双歧杆菌, 而 *B. catenulatum*、*B. adolescentis*

及 *B. longum* 是成人粪便中最常分离到的双歧杆菌<sup>[18]</sup>。本研究受试婴儿肠道中 *B. infantis* 出现较晚, 在 3 个月时才在婴儿粪便中检测到高水平的 *B. infantis*, 显著迟于其他报道<sup>[19]</sup>。研究报告指出, 患过过敏性疾病的婴儿肠道里会出现 *B. adolescentis* 为代表的成人型双歧杆菌<sup>[11]</sup>。本研究中, 虽然未检出 *B. adolescentis*, 但是婴儿肠道第 10 天就开始检出成人型双歧杆菌 *B. catenulatum*, 且之后检出率也较高, 这是否和剖腹产有关联, 还需要进一步研究。

本研究通过对婴儿肠道双歧杆菌进行连续全面的追踪分析, 发现受试婴儿早期肠道双歧杆菌多样性偏低, 婴儿型双歧杆菌出现偏迟, 相反成人型双歧杆菌发现较早。上述结果对发现婴儿肠道双歧杆菌定植的特点和规律奠定了基础, 有利于进一步深入探讨双歧杆菌与婴儿健康的关系。

#### [参 考 文 献]

- [1] Rautava S, Luoto R, Salminen S, et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(10): 565-576.
- [2] Sjogren YM, Tomcic S, Lundberg A, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(12): 1842-1851.
- [3] Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, et al. Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(1 Suppl): 106S-117S.
- [4] 朱海娟, 蔡燕. 口服双歧杆菌对极低出生体重儿免疫功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 944-946.
- [5] Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 511-521.
- [6] Mitsuoka T. A color atlas of anaerobic bacteria[M]. Tokyo: Sobunsha, 1980: 341.
- [7] Matsuki T, Watanabe K, Fujimoto J, et al. Quantitative PCR with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers for analysis of human intestinal bifidobacteria[J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(1): 167-173.
- [8] Roberts AK, Chierici R, Sawatzki G, et al. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 1. Effect on the infant faecal flora[J]. Acta Paediatrica, 1992, 81(2): 119-124.
- [9] 张红波, 陆薇, 黄娟, 等. 不同分娩方式对母乳喂养婴儿肠道菌群的影响[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(3): 251-254.
- [10] 黄永坤, 曹志琅, 杨武, 等. 出生早期新生儿肠道双歧杆菌动态检测[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(10): 938-941.
- [11] Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and

- infant diet at 4 months[J]. CMAJ, 2013, 185(5): 385-394.
- [12] He F, Ouwehand AC, Isolauri E, et al. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2001, 30(1): 43-47.
- [13] Favier CF, de Vos WM, Akkermans ADL. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies[J]. Anaerobe, 2003, 9(5): 219-229.
- [14] Biasucci G, Benenati B, Morelli L, et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria[J]. J Nutr, 2008, 138(9): 1796S-1800S.
- [15] Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999, 28(1): 19-25.
- [16] Avershina E, Storro O, Oien T, et al. Bifidobacterial succession and correlation networks in a large unselected cohort of mothers and their children[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(2): 497-507.
- [17] Tsuji H, Oozeer R, Matsuda K, et al. Molecular monitoring of the development of intestinal microbiota in Japanese infants[J]. Benef Microbes, 2012, 3(2): 113-125.
- [18] Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, et al. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers[J]. Appl Environ Microbiol, 1999, 65(10): 4506.
- [19] Mullie C, Romond MB, Izard D. Establishment and follow-up of bifidobacterial species in the gut of healthy bottle-fed infants of 1-4 months age[J]. Folia Microbiol, 2006, 51(5): 473-477.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

## 新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于2015年8月25日至8月29日举办为期5天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予10学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;新生儿不同颅脑疾病超声诊断;胎儿中枢神经系统的超声诊断;鉴别诊断。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,超声专业医师及技师。学费:1300元。报名截止日期2015年8月8日(上课前2周)。

网上报名方法:

1. 登录北医继教管理系统 <http://jjgl.bjmu.edu.cn> 点击“项目报名”进入网站报名项目列表。
2. 选择“新生儿颅脑超声诊断学习班”项目,点击右侧“报名入口”,进入报名界面。
3. 逐项填写完个人信息后,点击“保存”。

网上报名同时联系北京大学第一医院,索要正式通知。

联系方式:北京大学第一医院儿科(邮编100034)王红梅、刘黎黎。电话:010-83573461或83573213。  
Email: bdy2002@163.com。我们将在开班前2个月寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科  
2015年2月11日