

综述

营养不良儿童肠道菌群状况研究进展

王慧慧 综述 文飞球 魏菊荣 审校

(深圳市儿童医院临床营养科, 广东 深圳 518000)

[摘要] 儿童营养不良是威胁全球儿童健康的重要疾病。肠道菌群状况与食物的消化、吸收以及肠道功能有着密切的关系, 目前研究认为肠道菌群的改变在很大程度上影响着营养不良的发生发展。该文从肠道菌群与机体营养状况的相互关系、肠道菌群在不同类型营养不良中的变化及其对营养不良治疗及预防的影响等方面, 将最近研究进展综述如下, 从微生态角度深入对儿童营养不良的认识。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1188-1193]

[关键词] 营养不良; 肠道菌群; 营养治疗; 儿童

Research advances in the relationship between childhood malnutrition and gut microbiota

WANG Hui-Hui, WEN Fei-Qiu, WEI Ju-Rong. Department of Clinical Nutrition, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China (Email: vwanghuihui@163.com)

Abstract: Objective Childhood malnutrition is an important disease threatening healthy growth of children worldwide. Gut microbiota has close links to food digestion, absorption and intestinal function. Current research considers that alterations in gut microbiota have been strongly implicated in childhood malnutrition. This review article addresses the latest understanding and evidence of interrelationship between gut microbiota and individual nutrition status, the changes of gut microbiota in different types of malnutrition, and the attribution of gut microbiota in the treatment and prognosis of malnutrition. It provides in depth understanding of childhood malnutrition from the perspective of microbiome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1188-1193]

Key words: Malnutrition; Gutmicrobiota; Nutrition treatment; Child

营养不良主要指因营养物质摄入不足、吸收不良或消耗及丢失过多引起的机体生长发育落后及功能障碍等营养低下状态。儿童期处于生长发育的快速及关键时期, 儿童营养不良将引起生长发育迟滞、认知功能损伤、免疫功能异常及导致成人期多种疾病罹患风险增加^[1-2]。据统计, 全球有将近45%的5岁以下儿童死亡(约310万)与营养不良有关^[3]。然而纵观不同国家与地区的营养不良问题, 其病因远比单一的食物短缺问题复杂多变, 还同时与环境、遗传、感染、免疫等因素息息相关, 并且相互作用形成恶性循环^[4]。新近的研究表明, 肠道菌群的变化参与了这一恶性循环过程并在一定程度上影响儿童营养不良的发生发

展^[5]。本文就儿童营养不良与肠道菌群相互关系的最新研究进展综述如下。

1 营养不良诊断及分类

根据WHO的标准^[6], 通常运用体格测量指标如年龄别体重(weigh-for-age)、年龄别身高(height-for-age)以及身高别体重(weight-for-height)按照Z评分法对儿童营养状况进行评估及分类。分别将低年龄别体重、低年龄别身高及低身高别体重分为体重低下(underweight)、生长迟缓(stunting)及消瘦(wasting)。按照严重程度分类, Z评分法将测量值低于均值2SD至3SD之

[收稿日期] 2016-05-14; [接受日期] 2016-06-30

[作者简介] 王慧慧, 女, 硕士研究生, 主治医师。

间者定为中度，将低于 3SD 者定为重度。按病程分类则分为急性及慢性营养不良。重度急性营养不良 (severe acute malnutrition, SAM) 表现为干瘦型 (marasmus)、水肿型 (kwashiorkor) 及混合型 (marasmic kwashiorkor)^[7]。而慢性营养不良则表现为生长迟缓，其病因更复杂并且影响范围更大，全球约有一千五百万 5 岁以下儿童存在慢性营养不良^[3]。

2 肠道菌群与宿主营养状况的关系

人类肠道中含有多达 500~1000 种不同类别细菌，并且在肠道微生态系统中占据着支配地位。越来越多的研究证据表明肠道菌群在营养物质的吸收、微量营养素的合成、药物代谢、肠道系统的发育及成熟等方面均有重要的作用，并且通过调节机体代谢通路及免疫功能影响营养不良的发生发展。

2.1 肠道菌群在营养物质吸收及能量调节中的作用

膳食中不被消化的碳水化合物及蛋白质可经过肠道细菌的发酵产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 及气体 (CO₂、CH₄)，进一步被结肠吸收或排出，并占据总食物供能的 10%~30%，因此，肠道菌群对增强人类肠道消化能力以及调节能量平衡均有重要作用，肠道细菌丰富的酶类也是多种维生素合成的必要物质，并且对矿物质的吸收有重要作用。SCFAs 主要由醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐组成，不仅是结肠细胞重要的供能物质，还可以通过血流运送至外周组织进一步发挥代谢作用。肠道菌群中 *Eubacterium rectale* (厚壁菌门) 富含编码醋酸盐、丁酸盐的水解酶类及营养物质转运载体基因，最近的研究发现，肥胖者的肠道中此类菌的数量明显高于正常人及消瘦者^[8]。另外一个对同卵及异卵双胞胎的研究同样发现厚壁菌门在肥胖者中含量丰富，而消瘦者肠道菌群中则以富含编码碳水化合物代谢酶基因的拟杆菌门为主^[9]。食物经肠道细菌代谢产生的单糖及 SCFAs 还可以通过一系列复杂的机制调节基因表达进而影响机体能量平衡。肠道细菌可促进细胞对单糖的吸收并激活转录因子、碳水化合物反应元件结合蛋白、固醇反应元件结合蛋白诱导

肝脏甘油三酯生成，并通过极低密度脂蛋白及乳糜微粒形式释放入血进而影响机体营养素的平衡及调节胰岛素抵抗^[10]。SCFAs 还可以作为信号分子与位于脂肪细胞及肠上皮细胞的 G 蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptors, Gpr) 相互作用。SCFAs 通过与 Gpr41 结合可刺激瘦素表达，而与 Gpr43 结合则不仅可使瘦素表达增加及促进脂肪生成，还具有抑制炎症反应的作用^[11-13]。

2.2 肠道菌群变化对营养状况的影响

肠道微生态系统的失调或肠道菌群的变化与营养性疾病发生发展密切相关。如与食物消化及维生素生成过程息息相关的菌种的减少或缺失，可导致即便在食物摄入充足的状况下亦发生营养不良。肠道菌群中如缺乏具有减轻黏膜炎症反应或诱发抗菌肽生成作用的细菌可影响肠道慢性炎症继而影响营养物质的吸收。另一方面，炎症反应可促进致病性肠杆菌的生长，进一步加重肠道上皮损伤及引起反复腹泻，加剧吸收障碍；而部分具有除氢作用的细菌则可产生对肠道上皮有毒性作用的硫化氢，此类细菌增多可损伤肠道功能^[14-15]。大量研究表明食物是决定肠道菌群组成的主导因素，而这些菌群反过来影响食物对宿主的产能效应及营养价值，此外，食物与肠道菌群相互作用所产生的代谢作用对人体有更为广泛的生物学效应^[16]。多种多样的菌群系统各司其职，可确保即便在资源有限的情况下也能最大程度消化不同的营养物质，并且菌群间的功能的重叠可保障整体消化功能不受部分菌种消涨的影响，从而也更有力的抵抗病原的侵袭^[17-18]。营养不良的患儿细菌数量包括数种厌氧菌明显减少，而毛螺菌科细菌 (*Lachnospiraceae*) 数量则在健康患儿中较丰富，并且与肉类饮食、肠道菌群成熟、肥胖及糖尿病均呈正相关^[19-20]。

目前普遍认为孕期至生后 2 岁是儿童生长发育最为关键时期，也是人体肠道菌群建立的关键时期，极易受饮食差异及机体营养状况影响，及时修复发展不良的肠道菌群对促进儿童的健康成长具有重要的积极意义^[21]。母乳喂养可促进合理有益的菌群建立，并且有利于婴儿遵循正确的轨迹成长。健康母亲的乳汁含有人体不能消化利用但可促进肠道菌群生长的唾液酸寡糖^[22]，而营养不良的母亲的乳汁中这种寡糖的含量则减少。

当研究人员将从乳清中提纯的寡糖添加至移植了严重营养不良患儿大便的小鼠中，发现这种小鼠的肌肉含量增加、骨骼更强壮，以及明显的肝脏及大脑代谢的改变，并且应用至无菌小猪上也同样观察到类似的改变。斯坦福大学的微生物学家 Relman 教授认为这些发现有着深远的意义，儿童的营养状况可能可以通过控制肠道菌群得以改变，然而这些基于动物实验的推测还需进一步的临床研究印证。

3 肠道菌群与急性营养不良

重度急性营养不良是威胁全球数以百万计儿童生命的严重疾病，虽然食物短缺是主要病因，但其在不同个体及地区的临床表现及预后差异性的原因仍不清楚。目前研究认为肠道菌群与重度营养不良发展及治疗反应有一定的相关性。

3.1 急性营养不良患儿肠道菌群组成变化

Monira 等^[23]在孟加拉的研究指出，2~3 岁重度急性营养不良患儿肠道细菌的种系组成明显不同于健康儿童。营养不良儿童的饮食仅由米饭、水果及蔬菜组成，而健康儿童的饮食中含有多种蛋白质食物，在他们的肠道菌群差异中，营养不良者肠道变形菌的数量高出 9.2 倍之多，并且占可检测到的总细菌的 32%，其菌群多样化程度明显低于健康儿童。印度的一项对照研究则显示营养不良婴幼儿肠道菌群中弯曲菌的数量明显升高^[24]。长期低蛋白饮食可导致肠道菌群对硫的代谢异常、多种三羧酸循环酶系的活性受抑制、肠道屏障及免疫功能受损。目前研究认为短期饮食改变对肠道菌群无明显影响，而长期饮食模式则对塑造个体的肠道微生物系统类型——“肠型”（enterotypes）有深远影响。富含蛋白及脂肪的饮食倾向于形成以拟杆菌（*Bacteroides*）为主导的“肠型”，而以碳水化合物为主的饮食则易于形成普氏菌（*Prevotella*）主导的“肠型”^[25]。

Smith 等^[26]对营养不良高发的非洲马拉维地区的 317 对双胞胎进行研究，分析他们 3 岁前的营养状况及肠道菌群组成，发现 43% 双胞胎的营养状态有明显差异，只有 7% 双胞胎均发生水肿型 SAM。营养不良者的肠道菌群成熟显著落后于其健康同胞。研究者们进一步给予水肿型 SAM 发生

不一致的双胞胎同样可即食的治疗食物（ready-to-use therapeutic food, RUTF），并对他们的大便标本按时间序列进行宏基因组分析，结果显示食物治疗可暂时促进水肿型 SAM 患者肠道菌群的成熟并改善其代谢功能，但这种作用在治疗停止后则逐渐减退。他们随后将这些营养不良发生不一致的双胞胎的大便标本分别移植到无菌小鼠肠道，发现接受了水肿型 SAM 患儿大便的小鼠缺乏具有抗炎作用的细菌种类，而具有促炎作用的细菌种类则明显增加。经过食物治疗后，具有抗炎作用的乳酸杆菌及普拉梭菌（*Faecalibacterium prausnitzii*）数量明显上升并且代谢功能也显著改善，但停止治疗后则同样难以维持。另一项关于抗生素在水肿型 SAM 患儿中运用的对照研究指出，抗生素联合 RUTF 治疗较之单纯使用 RUTF 加安慰剂治疗可更为有效促进疾病恢复以及减少病死率^[27]。这些研究结果不仅揭示了肠道菌群与营养不良发生发展之间存在重要因果关系，还提示我们营养干预必须能够对肠道菌群产生持续影响，使之恢复为健康的生态系统才能真正改善营养不良的远期预后。

3.2 急性营养不良患儿肠道菌群成熟度变化

基于上述研究中对营养不良儿童肠道菌群成熟障碍的认识，Subramanian 等^[28]进一步制定了一种全新的用于衡量肠道菌群成熟度的指标。他们在孟加拉地区选取了 12 例健康状况持续良好的婴幼儿，从他们出生至生后 2 岁，每月收集大便标本并运用 16S rRNA 测序法检测肠道菌群组成，进一步归纳分析得出 24 种最具有年龄差异性的细菌种系，以此为基础制定“菌群年龄”（microbiota age），并由此衍生出“相对菌群成熟度”（relative microbiota age）以及“年龄别菌群的 Z 评分”（microbiota-for-age Z-score, MAZ）。比如一个 18 个月的幼儿其肠道菌群组成相当于 6 个月婴儿的水平，则考虑其肠道菌群“不成熟”。为了核实其通用性，研究者们进一步运用这两项指标对马拉维地区两组健康儿童（ $n_1=13$ 、 $n_2=25$ ）每一月份的大便标本进行检测，发现这些儿童肠道菌群谱及成熟度与前述研究一致，支持上述指标推广应用的可行性。接着他们评估了 64 例 6~20 月龄重度营养不良的患儿，发现他们的肠道菌群成熟度明显低于同龄健康儿童，中度营养不良的儿童也同样存在肠道菌群不成熟的情况。值得注意的

是,在治疗进行了 2~3 月时他们肠道菌群成熟度评分显著改善,然而治疗结束后这种成熟追赶趋势则难以保持。这一变化过程与前述 Smith 等^[26]的研究如出一辙。研究人员还观察了健康组儿童不同情况下这些指标的变化,发现当发生腹泻时肠道菌群成熟度出现下降,当给予这些儿童配方奶喂养时成熟度升高,而短期的抗生素应用则不会对成熟度产生变化。最近 Blanton 等^[29]的研究同样发现马拉维地区营养不良儿童存在肠道菌群不成熟,并且移植了营养不良患儿粪便的无菌小鼠不仅出现生长迟缓,还出现骨形态改变以及肝、脑、肌肉的代谢异常。此外,小鼠的生长速率与所移植的粪便的“菌群年龄”密切相关,如 6 月龄儿童的菌群对小鼠生长的促进作用高于 18 月龄者。这些基于无菌小鼠、人体肠道菌群以及饮食因素的临床前研究加深了我们对食物-菌群间相互作用与健康生长、免疫系统发展、神经系统发育及宿主-微生物代谢作用间因果关系的认识^[30]。

对肠道菌群成熟度指标的应用可以帮助我们进一步明确不同形式营养不良的肠道生态失调情况。Prentice 等^[7]认为干瘦型和水肿型营养不良分别是对营养物质匮乏状况下机体代谢反应的“适应”及“适应不良”。干瘦型水肿不良的患者消耗肌肉及脂肪作为能量来源以代偿营养不足,从而保障血浆蛋白水平;而水肿型营养不良表现为脂肪泻、肝脏脂肪的异常堆积,继而引起血浆蛋白低下出现水肿,是一种病态的代谢反应。通过比较不同类型营养不良肠道菌群组成及肠道菌群成熟度的差异,有助于深入探索不同地区和个体营养不良表现形式差异的机制,以及为制定个体化的治疗方案提供依据。Subramanian 等^[28]制定的这种测定肠道菌群成熟度的指标可推广用于监测幼年肠道菌群的定植状况,及时发现及干预菌群的成熟异常,并且可以作为除常规体格测量之外的更全面评估营养状况的指标。

4 肠道菌群与慢性营养不良

目前大多数关于儿童营养不良的研究都集中在急性营养不良,事实上慢性营养不良在全球的发病率更高、影响范围更广^[3]。最新的研究观点认为肠道菌群是影响生长迟缓的因素之一,并且正

确合理的菌群组合可更有效利用有限资源以及有助于促进生长迟缓儿童的健康成长^[31]。印度 5 岁以下生长迟缓的发生率高达 48%,为全球之最^[32],低出生体重被认为是其主要的高危因素^[33]。无论是宫内还是产后生长关键期的营养不良均与胰岛素样生长因子 I (IGF- I) 的分泌及生长因子的调节密切相关,“编程”受限的生长发育模式以适应营养不足的环境,目前认为这很可能是后期再对已发生生长迟缓者进行营养干预奏效甚微的重要原因^[34-35]。无菌小鼠的生长激素水平接近于正常小鼠,但其 IGF- I 在血液、肝脏以及肌肉中的活性菌降低,给无菌小鼠注射 IGF- I 或给予它们特定菌株的乳酸杆菌均可促进生长发育,虽然具体机制仍不清楚,但目前研究认为肠道微生态可影响这些激素的作用。Ghosh 等^[36]对印度营养不良患儿的研究发现营养不良患儿存在肠道菌群的改变,部分患儿表现为生长迟缓。低出生体重合并持续生长迟缓的患儿其肠道菌群富含变形菌门中具有促炎作用的菌种,而出生体重正常并且生长发育正常儿童的肠道中则富含双歧杆菌类细菌。最近一项研究表明使用小剂量青霉素干预断奶前小鼠肠道菌群组成,可增加其后期易体重增长的倾向,这也揭示了深入研究婴幼儿期不同肠道菌群定植模式对远期代谢功能影响的重要性^[37]。Gough 等^[38]最近的研究指出肠道菌群多样化减少及其相互分布密度的改变与生长迟缓的严重度相关,他们还发现营养不良患者肠道氨基酸球菌属的菌种 (*Acidaminococcus sp.*) 存在过度生长并与患者远期生长受限有一定相关性,这类菌种的突出特点为消耗谷氨酸作为其唯一碳源及能量来源^[39]。谷氨酸是肠道氨基酸代谢以及氮循环的重要中介,对维持肠道上皮的完整性及其屏障功能有重要作用^[40]。目前认为反映肠道损伤及修复的生物学指标与低身高别体重评分相关^[41],故而推测肠道中能发酵产生谷氨酸的菌群可能与远期生长呈负相关关系。

在卫生条件较差的地区,环境性肠病 (environmental enteropathy, EE) 是引起儿童生长迟缓的重要因素^[42]。EE 患儿因反复显性或隐性感染引起肠道绒毛钝化、肠道上皮表面积减少、肠道黏膜屏障完整性受损以及免疫功能改变,继而对营养治疗的效果欠佳,导致营养不良难以逆转^[43]。

然而暴露于相同环境的个体其 EE 发病情况却并不一致,提示有环境外的因素参与了疾病的发生发展^[44]。肠道菌群与营养物质的生物活性及代谢过程息息相关,有学者们认为在易感个体基础上发生具有促炎作用的菌群的定植促进了肠道功能紊乱并导致 EE 发病,环境因素与肠道菌群组成的差异共同影响了肠道免疫功能^[4]。

综上所述,营养不良的发生发展是一个囊括环境因素、病原以及非病原微生物、炎症反应、免疫机制等多因素共同参与的过程。肠道微生态系统的健康建立及菌群的多样化与人体的营养状态密切相关,部分菌种在营养不良的发生发展中扮演着重要的角色。Subramanian 等^[28]提出的肠道菌群成熟度指标为我们深入认识肠道菌群与营养不良的关系提供了全新的视野及研究方式。逐渐阐明与营养不良发生发展密切相关的菌群组成将有助于营养不良的预防,以及为治疗提供新的靶向。未来包含转录组学及代谢组学的全面微生物组研究将更为深入揭示肠道微生态系统失衡发生发展的机制及其对健康的影响。

[参 考 文 献]

- [1] Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life[J]. *Matern Child Nutr*, 2011, 7 Suppl 3: 5-18.
- [2] Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival[J]. *Lancet*, 2008, 371(9610): 417-440.
- [3] Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries[J]. *Lancet*, 2013, 382(9890): 427-451.
- [4] Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 327-336.
- [5] Gordon JI, Dewey KG, Mills DA, et al. The human gut microbiota and undernutrition[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(137): 137ps12.
- [6] World health organization. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros[EB/OL]. (2011-01)[2016-05-12]. <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
- [7] Prentice AM, Nabwera H, Kwambana B, et al. Microbes and the malnourished child[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(180): 180fs11.
- [8] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [9] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484.
- [10] Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, et al. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation[J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(2): 201-214.
- [11] Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(4): 1045-1050.
- [12] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.
- [13] Hong YH, Nishimura Y, Hishikawa D, et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(12): 5092-5099.
- [14] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5): 313-323.
- [15] Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae[J]. *Cell Host & Microbe*, 2007, 2(3): 204.
- [16] Ahmed T, Auble D, Berkley JA, et al. An evolving perspective about the origins of childhood undernutrition and nutritional interventions that includes the gut microbiome[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1332: 22-38.
- [17] Kane AV, Dinh DM, Ward HD. Childhood malnutrition and the intestinal microbiome[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1-2): 256-262.
- [18] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 220-230.
- [19] Million M, Diallo A, Raoult D. Gut microbiota and malnutrition[J]. *Microb Pathog*, 2016. [Epub ahead of print]
- [20] Kameyama K, Itoh K. Intestinal colonization by a Lachnospiraceae bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice[J]. *Microbes Environ*, 2014, 29(4): 427-430.
- [21] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222-227.
- [22] Gura T. Nature's first functional food[J]. *Science*, 2014, 345(6198): 747-749.
- [23] Monira S, Nakamura S, Gotoh K, et al. Gut microbiota of healthy and malnourished children in bangladesh[J]. *Front Microbiol*, 2011, 2: 228.
- [24] Gupta SS, Mohammed MH, Ghosh TS, et al. Metagenome of the gut of a malnourished child[J]. *Gut Pathog*, 2011, 3: 7.
- [25] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. *Science*, 2011, 334(6052): 105-108.
- [26] Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor[J]. *Science*, 2013, 339(6119): 548-554.
- [27] Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5): 425-435.
- [28] Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children[J]. *Nature*, 2014, 510(7505): 417-421.

- [29] Blanton LV, Charbonneau MR, Salih T, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children[J]. *Science*, 2016, 351(6275): 1-18.
- [30] Subramanian S, Blanton LV, Frese SA, et al. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota[J]. *Cell*, 2015, 161(1): 36-48.
- [31] Pennisi E. Microbiome. The right gut microbes help infants grow[J]. *Science*, 2016, 351(6275): 802.
- [32] Unicef India. Nutrition[EB/OL]. [2016-05-12]. <http://unicef.in/Story/1124/Nutrition>.
- [33] Rehman AM, Gladstone BP, Verghese VP, et al. Chronic growth faltering amongst a birth cohort of Indian children begins prior to weaning and is highly prevalent at three years of age[J]. *Nutr J*, 2009, 8: 44.
- [34] Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15(3): 285-292.
- [35] de Onis M, Blossner M, Borghi E. Prevalence and trends of stunting among pre-school children, 1990-2020[J]. *Public Health Nutr*, 2012, 15(1): 142-148.
- [36] Ghosh TS, Gupta SS, Bhattacharya T, et al. Gut microbiomes of Indian children of varying nutritional status[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95547.
- [37] Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. *Cell*, 2014, 158(4): 705-721.
- [38] Gough EK, Stephens DA, Moodie EE, et al. Linear growth faltering in infants is associated with *Acidaminococcus* sp. and community-level changes in the gut microbiota[J]. *Microbiome*, 2015, 3: 24.
- [39] Jumas-Bilak E, Carlier JP, Jean-Pierre H, et al. *Acidaminococcus intestini* sp. nov., isolated from human clinical samples[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2007, 57(Pt 10): 2314-2319.
- [40] Dai ZL, Li XL, Xi PB, et al. L-Glutamine regulates amino acid utilization by intestinal bacteria[J]. *Amino acids*, 2013, 45(3): 501-512.
- [41] Peterson KM, Buss J, Easley R, et al. REG1B as a predictor of childhood stunting in Bangladesh and Peru[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(5): 1129-1133.
- [42] Korpe PS, Petri WA Jr. Environmental enteropathy: critical implications of a poorly understood condition[J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(6): 328-336.
- [43] Hossain MI, Nahar B, Hamadani JD, et al. Intestinal mucosal permeability of severely underweight and nonmalnourished Bangladeshi children and effects of nutritional rehabilitation[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(5): 638-644.
- [44] Prendergast A, Kelly P. Enteropathies in the developing world: neglected effects on global health[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2012, 86(5): 756-763.

(本文编辑: 万静)