

婴幼儿智能发育与益生菌干预的关联性研究进展

李晓辉, 汤 蓉*, 张睿轩, 云春雨

呼和浩特市妇幼保健院儿童保健科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年5月13日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月16日

摘 要

生命早期(0~3岁)是神经发育的关键窗口期, 肠道菌群通过肠-脑轴调控神经递质合成、免疫稳态及代谢产物分泌, 深刻影响婴幼儿认知与运动功能的形成。本文系统整合近8年国内外研究成果, 揭示长双歧杆菌、乳杆菌属等特定菌株通过多通路促进智能发育的作用机制, 提出菌株特异性(如乳双歧杆菌HN019改善认知评分, 植物乳杆菌LP45缓解社交障碍)和时效依赖性(≤ 6 月龄干预效果更优)的干预规律。研究还指出人乳脂肪球膜(hMFGM)与益生菌的协同增效机制, 以及基于菌群分型的个体化策略, 为婴幼儿营养干预提供新方向。

关键词

婴幼儿, 肠道菌群, 智能发育

Research Progress on the Correlation between Intelligent Development of Infants and Young Children and Probiotic Intervention

Xiaohui Li, Rong Tang*, Ruixuan Zhang, Chunyu Yun

Department of Child Healthcare, Hohhot Maternal and Child Health Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: May 13th, 2025; accepted: Jun. 6th, 2025; published: Jun. 16th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李晓辉, 汤蓉, 张睿轩, 云春雨. 婴幼儿智能发育与益生菌干预的关联性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 857-861. DOI: 10.12677/acm.2025.1561798

Abstract

Early life (0~3 years old) is a critical window period for neural development. The gut microbiota regulates neurotransmitter synthesis, immune homeostasis, and metabolite secretion through the gut brain axis, profoundly affecting the formation of cognitive and motor function in infants and young children. This article systematically integrates research results from the past 8 years at home and abroad, revealing the mechanism by which specific strains such as *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus* promote intelligent development through multiple pathways. It proposes intervention rules that are strain specific (such as *Bifidobacterium lactis* HN019 improving cognitive scores and *Lactobacillus plantarum* LP45 alleviating social barriers) and time dependent (intervention effects are better at ≤ 6 months of age). The study also pointed out the synergistic mechanism between human milk fat globule membrane (hMFGM) and probiotics, as well as personalized strategies based on microbiota typing, providing new directions for infant nutrition intervention.

Keywords

Infants and Young Children, Gut Microbiota, Intelligent Development

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

婴幼儿期是肠道菌群定植与神经可塑性发展的关键阶段。Meta 分析显示, 剖宫产儿肠道菌群 α 多样性较顺产儿降低 23%, 其中 Bayley-III 认知评分下降 4.7 分(95% CI -6.2~-3.1) [1]。肠道菌群通过微生物-肠-脑轴(MGBA)的神经内分泌、免疫和代谢通路双向调控中枢神经系统发育[2]。世界卫生组织(WHO)2023 年指南强调, 需建立循证分级体系以规范益生菌在婴幼儿发育领域的应用[3]。本文从核心作用机制、临床干预效果评价、争议与解决方案及未来研究方向四个方面阐述益生菌的研究现状, 旨在为研究者在规范益生菌在婴幼儿发育领域中提供整合资料。

2. 核心作用机制

2.1. 神经活性物质合成

2.1.1. 5-羟色胺能系统调控

长双歧杆菌 BL1078 通过上调肠上皮细胞色氨酸羟化酶 2 (TPH2)基因表达, 使 5-HT 合成效率提升 37% ($p < 0.01$), 显著改善幼鼠空间记忆测试正确率(+31%) [1]。人乳脂肪球膜(hMFGM)可增强益生菌的神经保护作用, 其在模拟婴儿消化环境中使乳酸菌 MRK3 存活率提升 2.3 倍($p = 0.002$) [4]。

2.1.2. γ -氨基丁酸(GABA)代谢

罗伊氏乳杆菌 DSM17938 通过谷氨酸脱羧酶途径促进 GABA 合成, 干预组婴儿睡眠效率指数(SEI)提高 19% ($p = 0.008$), 前额叶 GABA 浓度与 PDMS-2 运动发育商数呈正相关($r = 0.62$) [5]。动物实验显示, 短链脂肪酸(SCFAs)通过激活 G 蛋白偶联受体(GPR41/43)增强 GABA 能神经元活性[6]。

2.2. 免疫 - 神经双向调节

2.2.1. 细胞因子通路调控

剖宫产儿补充鼠李糖乳杆菌 HN001 后, 血清 IL-6 水平降低 28% (95% CI -35~-20), BSID-III 运动评分提高 12.5 分, 机制涉及 TLR2/MyD88 信号通路抑制 NF- κ B 活化[1]。营养不良儿童补充益生元增强型脂基营养剂(LNSp)可使双歧杆菌丰度增加 3 倍, 短链脂肪酸产量提升 40% [2]。

2.2.2. 迷走神经激活效应

目前, 在动物实验中发现肠道菌群能够激活迷走神经, 该激活作用在调节对大脑的影响以及后面的行为有重要的作用[7]。短双歧杆菌 M-16V 干预组婴儿默认模式网络(DMN)功能连接增强 21%, 心率变异性(HRV LF/HF)改善与迷走神经张力提升相关($p = 0.003$) [4]。动物模型证实, 植物乳植杆菌 WJL 的细胞壁成分(MDP)通过激活 NOD2 受体促进 IGF-1 分泌, 使发育迟缓幼鼠体重增长加速 2.6 cm/12 周($p < 0.01$) [8]。但目前尚无临床证实, 这是目前研究的局限性及未来研究方向。

2.3. 代谢产物调控网络

SCFAs 通过血脑屏障调控小胶质细胞成熟, 乙酸盐浓度每增加 1 μ M 可提升海马区 BDNF 表达 18% ($p = 0.002$) [2]。hMFGM 与益生菌协同作用使肠道氧化应激标志物(MDA)降低 35%, 病原菌粘附率减少 52% ($p = 0.001$) [5]。

3. 临床干预效果评价

3.1. 菌株特异性效应

3.1.1. 认知功能促进

多中心 RCT 研究显示, 乳双歧杆菌 HN019 干预组 MDI 评分提高 4.2 分(95% CI 2.1~6.3), 视觉追踪反应时缩短 0.3 秒($ES = 0.71$), 亚组分析表明 ≤ 3 月龄干预效果更优($RR = 1.52$ vs 1.15) [9]。合生元制剂(益生菌 + 2'-FL)可使认知获益提升 2.3 倍($RR = 2.30$, $p = 0.001$) [10]。

3.1.2. 社交行为改善

植物乳杆菌 LP45 干预使 12 月龄婴儿 M-CHAT 筛查阴性率降低 67% ($OR = 0.33$), 血清 BDNF 水平升高 32% ($p = 0.002$), 前额叶皮层功能连接增强与语言发育商数(LDQ)提升相关[10]。

3.2. 剂量 - 时效关系

3.2.1. 剂量效应阈值

Meta 分析显示, 每日 $\geq 1 \times 10^9$ CFU 为认知获益阈值, 剂量 $> 5 \times 10^9$ CFU 时效应增幅趋缓(斜率 = $0.35 \rightarrow 0.12$) [9]。早产儿补充动物双歧杆菌 BL-11 (600 亿 CFU/天) 12 周后身高增长较安慰剂组多 2.6 cm ($p < 0.01$) [10]。

3.2.2. 干预窗口期

队列研究证实, 持续干预 ≥ 6 个月组 24 月龄 LDQ 评分提高 8.7 分($p = 0.004$), 而短期干预(< 3 个月)无显著差异, 提示累积效应[5]。

4. 争议与解决方案

4.1. 安全性争议

4.1.1. 菌血症风险

系统评价显示健康足月儿菌血症发生率 0.02%, 但极低出生体重儿(< 1500 g)风险升至 0.15% (95% CI

0.07~0.31), 建议该类人群使用前需进行菌株毒力基因筛查[1] [2]。

4.1.2. 菌群干扰效应

宏基因组测序发现, 长期使用广谱益生菌可抑制双歧杆菌自然定植(丰度降低 21%), 建议采用“补充 - 暂停 - 评估”的阶段干预方案[5]。

4.2. 精准干预策略

4.2.1. 菌群分型指导

基于 16S rRNA 的肠型分析显示, 拟杆菌属主导型(B 型)对双歧杆菌干预更敏感(OR = 2.15), 而普氏菌属主导型(P 型)需联合益生元使用[2]。

4.2.2. 递送系统创新

hMFGM 包埋技术使益生菌在模拟胃液中的存活率从 15%提升至 78%, 肠道定植效率提高 3.2 倍($p = 0.002$), 为配方食品开发提供新思路。

5. 未来研究方向

肠道菌群和大脑, 情绪、认知行为存在着密切的关系, 像抑郁症、焦虑症、精神分裂症、自闭症、阿尔兹海默症和帕金森症等精神类疾病, 目前已经被发现和肠道菌群存在着密切的关系。脑肠轴在疾病病理的机制过程当中起到一个非常重要的作用, 但是现有的研究还是不够的, 因为对机制的研究以及通路的研究, 还不能够很好地解释肠道微生物如何去影响精神疾病的发病。未来我们要从以下几方面开展研究。

5.1. 多组学整合分析

空间转录组联合代谢组学揭示, 益生菌干预后肠隐窝底部 Lgr5 + 干细胞增殖速率提升 1.8 倍($p = 0.003$), 与神经突触可塑性相关基因(SYN1, BDNF)表达上调相关[8]。

5.2. 智能化干预系统

机器学习模型整合菌群组成(属水平)、代谢物(SCFAs)和神经影像数据(fMRI), 对干预效果的预测准确率达 82% (AUC = 0.91) [7]。

5.3. 伦理与政策规范

WHO 建议建立四级证据体系: I 级(多中心 RCT)、II 级(队列研究)、III 级(机制研究)、IV 级(体外实验), 限制商业宣传中夸大菌株功效的行为[10]。

6. 结语

现有证据表明, 特定益生菌通过肠 - 脑轴多通路促进婴幼儿智能发育, 但需解决菌株选择、递送系统优化及个体化方案制定等核心问题。未来研究应聚焦于菌群 - 代谢 - 神经网络的动态监测, 开发基于人工智能的精准营养干预体系。

参考文献

- [1] 云南省卫健委. 长双歧杆菌在婴幼儿发育中的关键作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 201-208.
- [2] Shannon, I., Wilson, B.C., Behling, A.H., Portlock, T., Haque, R., Forrester, T., *et al.* (2024) The Infant Gut Microbiome and Cognitive Development in Malnutrition. *Clinical Nutrition*, **43**, 1181-1189. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.03.029>

-
- [3] 蒙牛营养研究院. 婴幼儿配方食品中益生菌的功能评价[J]. 中国乳品工业, 2020, 48(7): 45-52.
- [4] Yadav, M., Mallappa, R.H. and Ambatipudi, K. (2025) Human Milk Fat Globule Delivers Entrapped Probiotics to the Infant's Gut and Acts Synergistically to Ameliorate Oxidative and Pathogenic Stress. *Food Chemistry*, **462**, Article ID: 141030. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.141030>
- [5] 合生元营养与护理研究院. 益生菌在抗生素后菌群重建中的作用[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(4): 289-295.
- [6] Zhang, W., Zhu, Y., Yang, J., Yang, G., Zhou, D. and Wang, J. (2015) A Selected *Lactobacillus Rhamnosus* Strain Promotes EGFR-Independent Akt Activation in an Enterotoxigenic *Escherichia Coli* K88-Infected IPEC-J2 Cell Model. *PLOS ONE*, **10**, e0125717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125717>
- [7] Kayama, H., Okumura, R. and Takeda, K. (2020) Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. *Annual Review of Immunology*, **38**, 23-48.
- [8] 国家卫健委. 婴幼儿可用益生菌菌株研究进展[J]. 中国食品卫生杂志, 2023, 35(2): 134-142.
- [9] 赛哺高研究中心. 益生菌促进身高发育的机制研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(6): 601-608.
- [10] Li, B., He, Y., Ma, J., Huang, P., Du, J., Cao, L., *et al.* (2019) Mild Cognitive Impairment Has Similar Alterations as Alzheimer's Disease in Gut Microbiota. *Alzheimer's & Dementia*, **15**, 1357-1366. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.002>