

# 学龄前阻塞性睡眠呼吸暂停儿童肠道菌群结构变化初步研究

潘朋, 梅金玉\*

安徽医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月9日

## 摘要

目的: 本研究旨在探讨学龄前阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)儿童肠道菌群结构特征及其与疾病发生发展的相关性。方法: 本研究采用病例对照研究设计, 共纳入60例3~6岁学龄前儿童, 其中OSA组30例, 健康对照组30例。所有研究对象均接受多导睡眠监测(PSG)检查, 采集符合条件受试者新鲜粪便样本(共18例), 采用16S rRNA基因测序技术分析肠道菌群结构, 并通过生物信息学方法进行多样性分析和差异菌群鉴定。结果: OSA组儿童的肠道菌群结构组成与健康儿童存在差异, 表现为多种菌群失调, 主要表现为双歧杆菌(Bifidobacterium)、放线菌门(Actinobacteriota)、变形菌门(Proteobacteria)、肠杆菌科(Enterobacteriaceae)等7种菌群。结论: 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)会导致学龄前儿童肠道菌群多样性发生改变, 参与多种疾病的发生发展。

## 关键词

肠道菌群, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 学龄前儿童, 多样性改变

# Preliminary Study of Gut Microbiota Alterations in Preschool Children with Obstructive Sleep Apnea

Peng Pan, Jinyu Mei\*

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 9, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 潘朋, 梅金玉. 学龄前阻塞性睡眠呼吸暂停儿童肠道菌群结构变化初步研究[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 421-428. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52142

## Abstract

**Objective:** The purpose of this study is to explore the structural characteristics of intestinal flora in preschool children with obstructive sleep apnea (OSA) and its correlation with the occurrence and development of the disease. **Methods:** A case-control study design was adopted in this study, and 60 preschool children aged 3~6 years were included, including 30 OSA group and 30 healthy control group. All the subjects were diagnosed by polysomnography (PSG), and fresh fecal samples (18 cases in total) were collected. The structure of intestinal flora was analyzed by 16S rRNA gene sequencing technology, and the diversity analysis and differential flora identification were carried out by bioinformatics methods. **Results:** There were differences in the composition of intestinal flora between children in OSA group and healthy children, showing a variety of flora imbalance, mainly including seven kinds of flora such as Bifidobacterium, Actinobacteriota, Proteobacteria and Enterobacteriaceae. **Conclusion:** Obstructive sleep apnea (OSA) will lead to changes in the diversity of intestinal flora in preschool children and participate in the occurrence and development of many diseases.

## Keywords

Gut Microbiota, Obstructive Sleep Apnea, Preschool Children, Diversity Changes

Copyright © 2026 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

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种常见的睡眠呼吸障碍,以睡眠期间反复发生的上气道完全或部分阻塞为特征,导致呼吸暂停和低通气。在学龄前儿童中,OSA 的患病率约为 1%~5%,是儿童期最常见的睡眠呼吸障碍疾病之一[1]。OSA 不仅影响儿童的睡眠质量,还可能导致一系列严重的健康问题,包括生长发育迟缓、认知功能障碍、行为异常以及心血管系统并发症等。近年来,随着生活方式的改变和环境因素的影响,儿童 OSA 的发病率呈上升趋势,已成为儿童保健领域的重要公共卫生问题。肠道菌群作为人体最大的微生物生态系统,其与宿主健康的关系受到广泛关注。肠道菌群参与人体多种生理功能的调节,包括营养代谢、免疫系统发育和功能维持、神经系统发育等。越来越多的研究表明,肠道菌群失调与多种疾病的发生发展密切相关,如肥胖、糖尿病、炎症性肠病、神经发育障碍等。肠道菌群与宿主之间通过肠-脑轴、肠-肺轴等双向沟通途径形成复杂的相互作用网络[2]。在儿童 OSA 与肠道菌群关系方面,现有动物实验表明,慢性间歇性低氧(chronic intermittent hypoxia, CIH),作为 OSA 的主要病理生理特征,可显著改变肠道菌群的组成和多样性。临床研究也发现,成人 OSA 患者存在肠道菌群失调,表现为有益菌减少,致病菌增加。学龄前期是儿童生长发育的关键阶段,也是肠道菌群定植和成熟的重要时期[3]。OSA 导致的间歇性低氧、睡眠碎片化以及可能的微觉醒反应,可能通过多种途径影响肠道菌群的平衡。探讨学龄前 OSA 儿童肠道菌群结构变化,不仅有助于揭示 OSA 在儿童期的发病机制,也可能为疾病诊断提供新的生物标志物。例如,特定菌群的丰度变化可能作为 OSA 严重程度评估的无创指标。此外,针对肠道菌群的干预措施,如益生菌、益生元或饮食调整,可能成为 OSA 辅助治疗的新策略。本研究聚焦于学龄前 OSA 儿童肠道菌群结构变化,通过高通量测序技术和生物信息学分析方法,

系统比较 OSA 患儿与健康儿童的菌群特征差异, 探讨菌群变化与发生发展的关系, 并分析其潜在的临床应用价值[4]。

## 2. 对象和方法

### 2.1. 研究对象

选取 2025 年 6 月至 2025 年 9 月在安徽医科大学第二附属医院就诊的 3~6 岁中重度阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患儿作为观察组; 同期收集 3~6 岁健康儿童作为对照组。符合粪便采集及测序质控要求者 18 例。纳入标准: 1) 年龄 3~6 周岁, 性别不限; 2) 观察组符合《中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020)》中 OSA 诊断标准, 经多导睡眠监测(polysomnography, PSG)确诊为中重度, 即呼吸暂停低通气指数(AHI)  $\geq 5$  次/h; 3) 对照组无睡眠呼吸异常表现, PSG 检查示 AHI  $< 1$  次/h, 生长发育及营养状况良好; 4) 监护人均能配合完成研究相关调查、样本采集及随访工作。排除标准: 1) 合并先天性气道畸形、腺样体/扁桃体术后、肥胖症、心血管疾病、消化系统器质性疾病(如炎症性肠病、先天性巨结肠等)者; 2) 近 1 个月内使用过抗生素、益生菌、抑酸剂、糖皮质激素等影响肠道菌群的药物者; 3) 近 1 个月内有急性感染、腹泻、呕吐等消化道症状者; 4) 存在食物过敏、营养不良、免疫功能低下者; 5) 依从性差, 无法完成样本采集或相关检查者。

### 2.2. 方法

#### 1) PSG 监测

采用 EMBLA S4500 多导睡眠监测系统, 监测时间  $\geq 7$  h。记录受试者 AHI、微觉醒指数、最低血氧饱和度及平均血氧饱和度。

2) 于入组时收集两组患者的一般临床资料, 包括年龄、性别、BMI z-score、分娩方式及喂养方式等。年龄、性别、身高及体重资料来源于病历记录, BMI z-score 依据年龄、性别、身高和体重进行标准化计算。分娩方式及喂养方式等早期生命资料通过监护人问卷调查获得。对上述基线资料进行比较, 以评估组间在人口学特征及早期生命因素等潜在混杂因素方面的均衡性。

3) PSG 监测结束后当日清晨收集 2 组患者的粪便, 将检测合格样本对其指定区域进行 PCR 扩增、文库制备、文库质检、定量, 使用设定的 TAG 序列进行样本区分。采用 Illumina Hiseq 2500 高通量测序平台对检测合格的文库进行测序。将相似度  $> 97\%$  的序列归为同一个分类操作单元(operational taxonomic unit, OTU), 共得到 612 个 OTU, 采用韦恩图分析 2 组患者 OTU 的差异。本研究采用多种  $\alpha$  多样性指数进行综合评估, 包括 Chao1 指数、Observed species 指数、Shannon 指数和 Simpson 指数, 评估菌群的丰度和多样性,  $\beta$  多样性分析用于评估不同样本间物种组成的差异程度, 反映肠道微生物群落的群落结构相似性。通过 LEfSe 分析和主坐标分析(Principal Coordinate Analysis, PCoA)分析在不同水平上比较 2 组患者菌群的差异[5]-[7]。

### 2.3. 统计学处理

本研究所有数据均采用 SPSS 27、R 4.4.1 及 GraphPad Prism 5.0 统计学软件进行整理与分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较进行 SNK-q 检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 当理论频数小于 5 时采用 Fisher 确切概率法校正。多样性指数为非正态分布资料, 其组间差异采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. 两组患儿一般资料及基线特征比较

两组患儿在年龄、性别构成、BMI z-score、分娩方式及喂养方式等基线特征方面比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 提示两组在上述关键混杂因素方面匹配良好, 具有可比性。

#### 3.2. 两组患儿 PSG 监测结果的比较

两组患儿在 AHI、最低血氧饱和度及平均血氧饱和度方面比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中, OSA 组 AHI 高于对照组, 最低血氧饱和度及平均血氧饱和度低于对照组。

#### 3.3. 两组患儿 OTU 的差异

两组患儿的 16S rRNA 测序结果显示共有 612 个 OTU, 单纯 OSA 组与对照组共 524 个 OTU, OSA 组特有 58 个 OTU, 对照组特有 30 个 OTU, 见图 1。

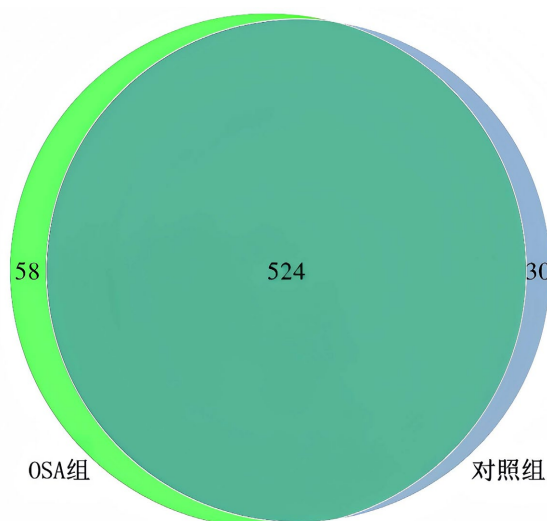


Figure 1. Venn diagram analysis of OTU differences between the two groups of children

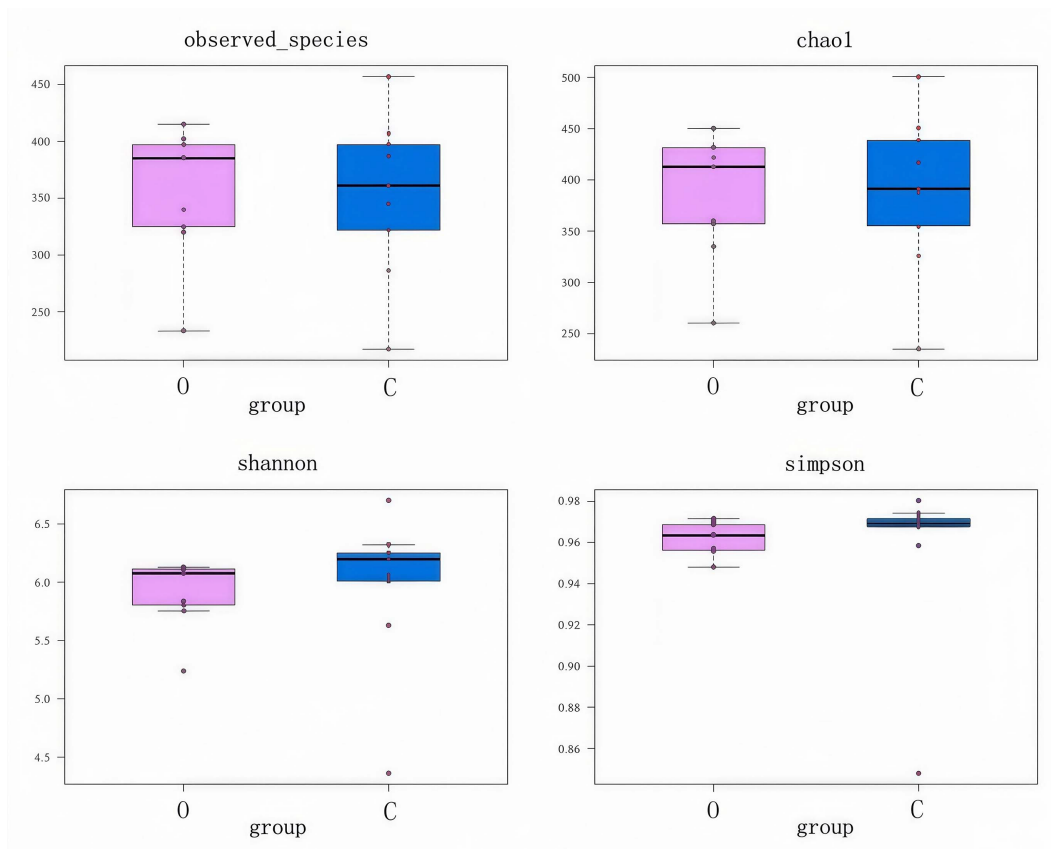
图 1. 韦恩图分析 2 组患儿 OTU 差异

#### 3.4. 菌群积累情况与菌群多样性分析

根据样本数量和菌群,  $\alpha$  多样性分析(Rank 丰度分布曲线、样本稀疏曲线、香农曲线和菌群积累曲线)提示随着样本数量的增加, 菌群的多样性和丰度并没有明显地增加, 表明目前的样本量能够反映菌群多样性丰富程度。两组患者肠道微生物菌群的多样性和丰度(主要包括 Observed 指数、Chao1 指数、Shannon 指数和 Simpson 指数), 见图 2。结果发现, 与对照组相比, OSA 组 Shannon 指数下降, Chao1 指数改变, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 说明 OSA 组患者肠道菌群的多样性和丰度发生了改变。

#### 3.5. 菌群差异分析

对 2 组患儿所有样本进行分类, 取丰度最高的 15 个菌群, 分析 OSA 组儿童肠道菌群结构特征。两组都是以厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(actinobacteria)为主。OSA 组的变形菌门的丰度比对照组更高, 而拟杆菌门的丰度却明显低于对照组, OSA 组厚壁菌门与拟杆菌门(F/B)比值



**Figure 2.** Analysis of gut microbiota diversity and abundance in the two groups of children  
**图 2.2** 组患儿肠道微生物的多样性和丰度分析

明显高于对照组, F/B 比值通常被用来评价肠道菌群失调的严重程度。通过 LEfSe 分析进一步鉴定两组间存在差异的菌群标志物。在 OSA 组中, 共发现 29 个肠道微生物鉴别群落富集差异( $p < 0.05$ ), 见图 3。通过  $\beta$  多样性分析: 基于 Unweighted unifrac 距离和 Weighted unifrac 距离矩阵的 OSA 组和对照组间主坐标分析(Principal Coordinate Analysis, PCoA)分析显示 OTU 水平肠道菌群在 OSA 组与对照组两组人群之间有明显差异, 见图 4(a), 图 4(b)。结果表明 OSA 组儿童的肠道菌群结构组成与健康儿童存在差异, 表现为多种菌群失调, 主要涉及双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、放线菌门(*Actinobacteriota*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)等 7 种菌群, 见图 5。

#### 4. 结论

通过对学龄前阻塞性睡眠呼吸暂停患儿与健康儿童的肠道菌群结构进行对比分析, 初步揭示了 OSA 儿童肠道菌群特征性变化及其与疾病发生发展的相关性。研究结果表明, OSA 患儿肠道菌群在多样性、组成及功能上均存在显著异常, 这些变化可能与 OSA 的发生发展及并发症风险增加密切相关[8] [9]。本研究显示两组儿童肠道菌群均以厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和放线菌门(*Actinobacteriota*)为优势菌群, 这与既往儿童肠道菌群结构报道基本一致。然而, OSA 组儿童在菌群丰度分布及整体结构方面存在差异, 提示 OSA 可能与肠道微生态失衡密切相关[10]。首先, 在门水平上, OSA 组变形菌门相对丰度显著升高, 而拟杆菌门显著降低, 导致厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值明显升高。F/B 比值通常被认为是评价肠道菌群失调程度的重要指标, 其升高常与代谢紊乱、慢性炎症状态

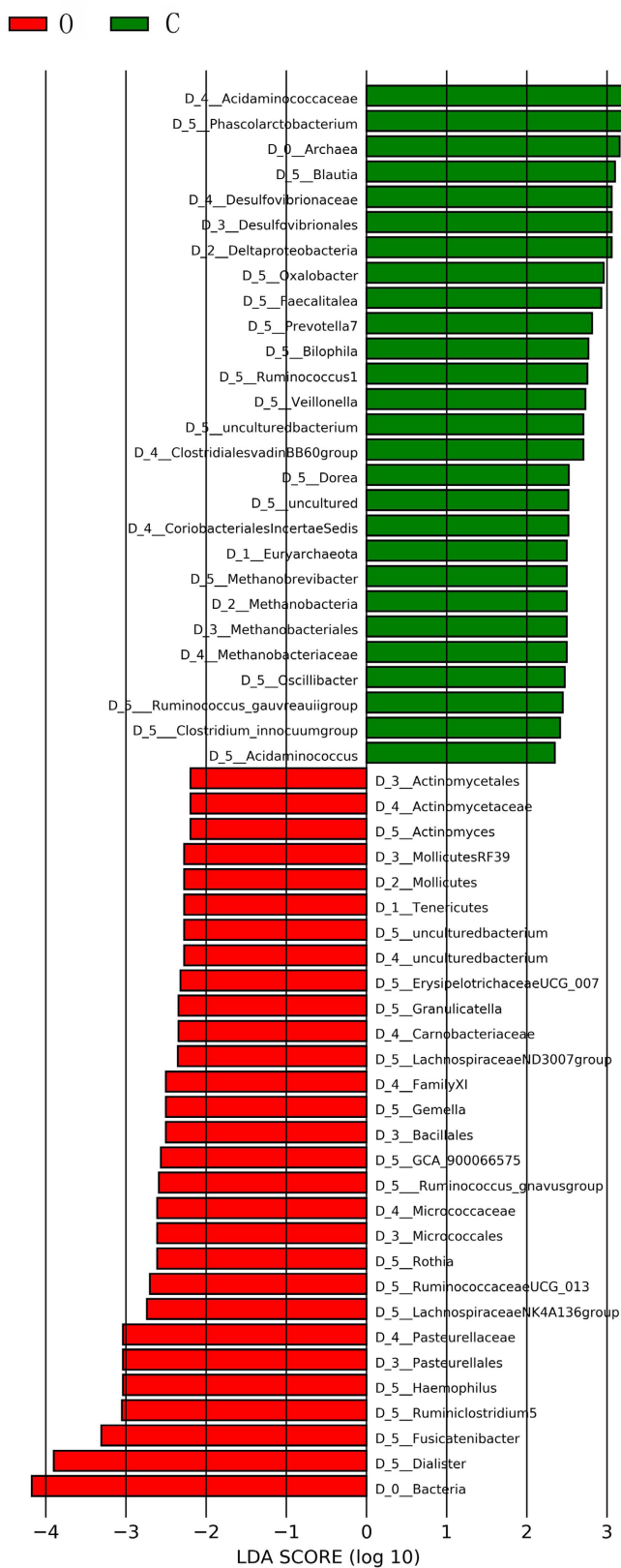


Figure 3. Distribution of LDA scores  
图 3. LDA 分值分布图

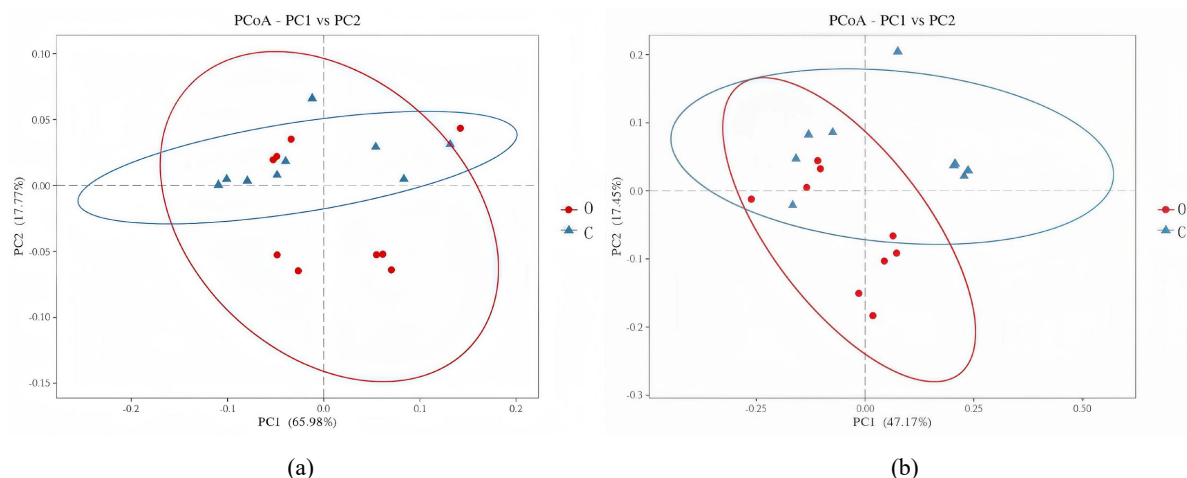


Figure 4. Principal coordinates analysis (PCoA) plot

图 4. 主坐标分析(PCoA)图

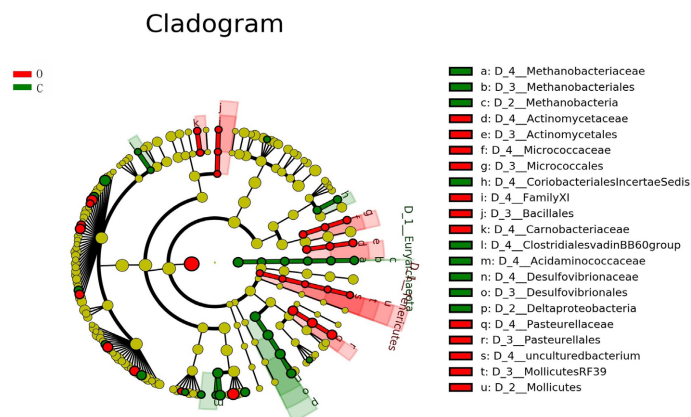


Figure 5. Species clustering tree

图 5. 物种聚类树图

及免疫功能异常有关。本研究中 OSA 组 F/B 比值升高, 提示患儿肠道微生态稳态被打破, 可能处于低度慢性炎症或代谢异常状态。变形菌门中包含大量条件致病菌, 其丰度增加常被视为肠道菌群紊乱的重要标志, 可能与 OSA 患儿长期间歇性低氧和睡眠结构破坏导致的全身炎症反应有关。LEfSe 分析共鉴定出 29 个具有统计学意义的差异菌群标志物( $p < 0.05$ ), 进一步证实两组之间存在显著的微生态差异。其中, 双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和放线菌门(*Actinobacteriota*)等益生相关菌群发生改变, 而变形菌门及肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)等潜在致病菌群丰度异常。双歧杆菌在维持肠道屏障功能、调节免疫反应及抑制炎症方面具有重要作用, 其改变可能削弱肠道屏障稳定性, 促进炎症因子释放。肠杆菌科菌群增多则可能导致内毒素(如脂多糖)水平升高, 从而通过“肠-肺轴”或“肠-脑轴”机制参与 OSA 相关炎症和代谢异常的发生发展[11]。这种菌群比例失调与既往报道的肥胖、代谢性疾病及炎症性肠病等疾病中的菌群变化模式相似, 提示 OSA 可能通过肠道菌群紊乱参与了全身炎症反应和代谢异常的病理过程。肠道菌群特征可能成为 OSA 诊断和分型的无创生物标志物, 通过粪便样本分析即可评估疾病状态[12]。其次, 针对肠道菌群紊乱的干预措施, 如益生菌、益生元或饮食调整, 可能成为 OSA 辅助治疗的新策略, 特别是对于不能耐受 CPAP 治疗或手术效果不佳的患儿[13]。此外, 本研究为理解 OSA 的发病机制提供了新的视角,

提示肠道菌群紊乱可能是连接上呼吸道解剖结构异常、间歇性缺氧与全身并发症的关键环节。然而, 本研究也存在一定局限性。首先, 样本量相对有限, 尤其是重度 OSA 患儿数量较少, 可能影响统计效力。其次, 病例对照研究设计难以确定肠道菌群变化与 OSA 之间的因果关系, 未来需要通过前瞻性队列研究或干预研究进一步验证。此外, 本研究仅分析了粪便菌群样本, 未能反映肠道不同部位菌群的空间异质性, 也未考虑口腔、鼻腔等其他部位微生物组的影响。最后, 饮食、药物使用、环境因素等混杂因素可能对结果产生干扰, 需要在后续研究中加以控制。

## 声 明

本研究获得安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准(审批号: YSB2025-169), 入组患儿监护人均签署知情同意书。

## 参考文献

- [1] 倪鑫. 中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020) [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 883-900.
- [2] Marcus, C.L., Brooks, L.J., Ward, S.D., Draper, K.A., Gozal, D., Halbower, A.C., *et al.* (2012) Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*, **130**, e714-e755. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1672>
- [3] Berry, R.B., Brooks, R., Gamaldo, C.E., *et al.* (2017) The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications (Version 2.4). American Academy of Sleep Medicine.
- [4] Valentini, F., Evangelisti, M., Arpinelli, M., Di Nardo, G., Borro, M., Simmaco, M., *et al.* (2020) Gut Microbiota Composition in Children with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: A Pilot Study. *Sleep Medicine*, **76**, 140-147. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.10.017>
- [5] Wu, J., Lu, Y., Cai, X., Chen, Y., Shen, Z. and Lyv, Q. (2022) Gut Microbiota Dysbiosis in 4- to 6-Year-Old Children with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Pediatric Pulmonology*, **57**, 2012-2022. <https://doi.org/10.1002/ppul.25967>
- [6] da Silva, L.M.A.V., Assunção, W.G., Bento, V.A.A., Sachi, V.P., Colombo, F.E., Ique, M.M.A., *et al.* (2024) Assessment of the Gut Microbiota of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review. *Sleep Medicine*, **120**, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.06.002>
- [7] Chuang, H., Huang, C., Chou, S., Li, H., Lee, C. and Lee, L. (2024) Comparative Analysis of Gut Microbiota in Children with Obstructive Sleep Apnea: Assessing the Efficacy of 16S rRNA Gene Sequencing in Metabolic Function Prediction Based on Weight Status. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1344152. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1344152>
- [8] Huang, C., Lin, W., Hsin, L., Huang, Y., Chuang, L., Fang, T., *et al.* (2024) Alterations in Gut Microbiota Composition Are Associated with Changes in Emotional Distress in Children with Obstructive Sleep Apnea. *Microorganisms*, **12**, Article 2626. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12122626>
- [9] Moreno-Indias, I., Torres, M., Montserrat, J.M., Sanchez-Alcoholado, L., Cardona, F., Tinahones, F.J., *et al.* (2015) Intermittent Hypoxia Alters Gut Microbiota Diversity in a Mouse Model of Sleep Apnoea. *European Respiratory Journal*, **45**, 1055-1065. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184314>
- [10] Tripathi, A., Melnik, A.V., Xue, J., Poulsen, O., Meehan, M.J., Humphrey, G., *et al.* (2018) Intermittent Hypoxia and Hypercapnia, a Hallmark of Obstructive Sleep Apnea, Alters the Gut Microbiome and Metabolome. *mSystems*, **3**. <https://doi.org/10.1128/msystems.00020-18>
- [11] Durgan, D.J. (2017) Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension: Role of the Gut Microbiota. *Current Hypertension Reports*, **19**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0732-3>
- [12] Bikov, A., Szabo, H., Piroška, M., Kunos, L., Szily, M., Ligeti, B., *et al.* (2022) Gut Microbiome in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Applied Sciences*, **12**, Article 2007. <https://doi.org/10.3390/app12042007>
- [13] Wang, P., Wang, L., Fan, Y., Dou, Z., Han, J. and Wang, B. (2024) Analysis of the Characteristics of Intestinal Microbiota in Patients with Different Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 72230. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72230-4>