·调查报告与分析·

学龄儿童肠道直肠真杆菌和乳酸杆菌分布特征分析

张文文[1], 孙海翔[1], 张凤云[2], 刘辉[3], 来亦超[4], 郑霞[4], 柴立君[5], 洪芳兰[1], 沈孝兵[1]

【摘　要】**目的** 探讨正常体重、超重和肥胖学龄儿童肠道直肠真杆菌和乳酸杆菌的分布特征, 分析超重和肥胖儿童肠道微生态失衡特点, 为通过调节肠道微生态防治肥胖提供理论依据。**方法** 2017 年 11 — 12 月以江苏省南京市某小学全体学生为调查对象, 应用实时荧光定量 PCR 法测定 166 份儿童粪便样本, 分析正常体重、超重和肥胖学龄儿童肠道中直肠真杆菌和乳酸杆菌的分布。**结果** 直肠真杆菌数量在正常体重组、超重组和肥胖组呈逐渐升高的趋势, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。乳酸杆菌数量在正常体重组、超重组和肥胖组呈逐渐降低的趋势, 且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。正常体重、超重和肥胖儿童肠道中直肠真杆菌和乳酸杆菌的分布与性别无关, 除正常体重组乳酸杆菌随年龄的增加而降低外($P < 0.05$), 其余组差异均不具有统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 直肠真杆菌数量的增加与乳酸杆菌数量的减少可能与超重和肥胖的发生发展有关, 正常体重、超重和肥胖学龄儿童肠道中直肠真杆菌和乳酸杆菌的分布受性别和年龄影响较小。

【关键词】超重; 肥胖; 直肠真杆菌; 乳酸杆菌; 肠道菌群

中图分类号:R 153.2　**文献标志码:**A　**文章编号:**1001-0580(2019)02-0215-05　**DOI:**10.11847/zgggws1120083

Intestinal distribution of *Eubacterium rectale* and *Lactobacillus* among school-age children

ZHANG Wen-wen*, SUN Hai-xiang, ZHANG Feng-yun, et al (**Key Laboratory of Environmental Medicine and Engineering of Ministry of Education*, *School of Public Health*, *Southeast University*, *Nanjing*, *Jiangsu Province* 210009, China)

【**Abstract**】 **Objective** To analyze intestinal distribution of *Eubacterium rectale* and *Lactobacillus* in normal-weight, overweight and obese school-age children and the characteristics of intestinal flora imbalance in overweight and obese children and to provide a theoretical basis for the prevention and control of obesity through intestinal microecological regulation. **Methods** We collected 166 feces samples from all pupils in a primary school in Nanjing city of Jiangsu province for detections of *Eubacterium rectale* and *Lactobacillus* with real-time quantitative PCR method. **Results** Significant differences in the number of *Eubacterium rectale* and *Lactobacillus* were observed among the three groups of children, with a higher number in the obese children and a lower number in the normal-weight children for *Eubacterium rectale* ($P < 0.05$) but a higher number in the normal-weight children and a lower number in the obese children for *Lactobacillus* ($P < 0.05$), respectively. No significant gender difference in the number of intestinal *Eubacterium rectale* and *Lactobacillus* was observed among all the three groups of children. The number of *Lactobacillus* decreased significantly with the increment of age only in the normal-weight children ($P < 0.05$) but no age difference was observed in the number of intestinal *Eubacterium rectale* among the three groups and in *Lactobacillus* number in overweight and obese children. **Conclusion** The increase in the number of *Eubacterium rectale* and the decrease in the number of intestinal *Lactobacillus* may be related to the occurrence and development of overweight and obesity in school age children. The distribution of *Eubacterium rectale* and *Lactobacillus* in the intestine of normal weight, overweight and obese children are less affected by children′s gender and age.

【**Key words**】 overweight; obesity; *Eubacterium rectale*; *Lactobacillus*; intestinal flora

目前中国肥胖人数已跃居全球之首, 严重肥胖人口也高居全球第 2 位[1]。2017 年版《中国儿童肥胖报告》[2]指出, 我国超重与肥胖学龄儿童在 2014 — 2030 年将增加 1 500 万。由于脂肪细胞的适应性反应使得减肥后的维持成为难以实现的问题[3], 儿童肥胖极易导致终身的超重和肥胖[4], 儿童时期的超重或肥胖所造成的相关慢性疾病与整个生命过程相关, 如 2 型糖尿病, 癌症和死亡[5 – 6]。一般认为肥胖是能量摄入和消耗不平衡的结果, 并受遗传、环境以及个人行为等多种因素的影响。近年来越来越多的研究表明, 肠道菌群与肥胖的发生、发展密切相关[7 – 11]。本研究于 2017 年 11 — 12 月以江苏省南京市某小学全体学生为调查对象, 应用实时荧光定量 PCR 法测定 166 份儿童粪便样本, 分析正常体重、超重和肥胖学龄儿童肠道中直肠真杆菌和乳酸杆菌的分布, 现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象　2017 年 11 — 12 月以江苏省南京市某

作者单位: 1. 东南大学公共卫生学院环境医学工程教育部重点实验室, 江苏 南京 210009; 2. 江苏省疾病预防控制中心; 3. 江苏省南京市疾病预防控制中心; 4. 江苏省南京市秦淮区疾病预防控制中心; 5. 南京市小西湖小学

作者简介: 张文文(1993 –), 女, 安徽宿州人, 硕士在读; 研究方向: 环境流行病学。

通信作者: 沈孝兵, E-mail: xb.shen@seu.edu.cn

数字出版日期: 2018 - 08 - 31 12:11

数字出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180831.1211.012.html

小学全体学生为调查对象。严格按照纳入和排除标准筛选出正常体重儿童、超重和肥胖儿童，用一次性大便收集管采集新鲜粪便共 166 份，– 80℃ 保存。研究对象纳入标准：(1)年龄在 6 ~ 11 岁；(2)符合儿童正常体重、超重和肥胖确定标准[12]；(3)同意并征得监护人同意参加研究，自愿成为受试对象，均签署知情同意书。研究对象排除标准：(1)过去的 4 周内使用过抗生素；(2)肠胃功能紊乱，近 4 周内腹泻或既往胃肠道疾病史；(3)创伤、严重感染、传染病；(4)遗传性肥胖；(5)药物性肥胖；(6)内分泌紊乱、代谢障碍性疾病。

1.2 主要试剂与仪器 粪便基因组 DNA 提取试剂盒(中国天根公司)、普通琼脂糖凝胶 DNA 回收试剂盒(中国天根公司)、异丙醇(中国国药集团化学试剂)、琼脂糖粉(西班牙 BIOWEST 公司)、Tris – 硼酸缓冲液(Tris boric acid buffer, TBE)(50 ×)(中国诺唯赞公司)、DNA loading buffer(6 ×)(中国诺唯赞公司)、2 000 bp DNA ladder(中国诺唯赞公司)、GelRed 核酸染料(德国 Biotium 公司)、2 × Real Star Green Fast Mixture (with Rox)(中国康润生物公司)。StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)、Mastercycler 梯度 PCR 仪(德国 Eppendorf 公司)、ND-1000 微量紫外分光光度计(美国 Thermo 公司)、低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司)、涡旋混合仪(中国其林贝儿公司)、恒温水浴箱(中国精宏公司)、超低温冰箱(中国海尔公司)、自动电泳凝胶成像分析仪(美国 Alphainnotech Chemilmager 公司)、电泳仪(中国君意东方公司)。

1.3 方法

1.3.1 粪便基因组总 DNA 检测 根据粪便基因组 DNA 提取试剂盒的使用说明书进行粪便中总 DNA 提取操作。所提取的 DNA 样品利用紫外分光光度法检测 DNA 浓度和 OD260/OD280 值。OD260/OD280 比值为 1.7 ~ 1.9 之间表明 DNA 样本纯度较高。利用琼脂糖凝胶电泳观察其完整性。最后将提取的 166 份 DNA 保存于 – 20℃ 冰箱。

1.3.2 实时荧光定量 PCR(表 1) 参考国内外文献设计与合成引物，选取直肠真杆菌和乳酸杆菌特异性引物，经 Blast 基因库在线核对以验证引物特异性，再交由上海生工生物工程技术服务有限公司合成。

1.3.3 标准品制备 常规 PCR 反应：以正常体重儿童粪便提取的基因组 DNA 为模板，以 2 种目的菌的引物分别进行常规 PCR 反应，反应体系为 25 μL：DNA 模板(100 ng/μL)1 μL，前后引物各 1 μL，2 × RealStar Green Fast Mixture(with Rox)12.5 μL，ddH2O 9.5 μL。反应条件：95 ℃ 预变性 2 min；95 ℃ 变性 15 s，Tm 退火 30 s，72 ℃ 延伸 30 s，40 个循环；72 ℃ 延伸 10 min。取 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳，120 V，30 min。电泳完成后用凝胶成像分析仪进行摄像，于紫外灯下将目的 DNA 条带切下，根据普通琼脂糖凝胶 DNA 回收试剂盒说明书进行切胶回收，收集 DNA 溶液。将上述切胶回收后的 DNA 作为标准品，紫外分光光度计检测其浓度，根据公式换算成相应的拷贝数：拷贝数 = 浓度(ng/g L) × 10^{-9} × 6.02 × 10^{23}/(660 × 目的基因碱基数)。

表 1 PCR 引物名称及序列

肠道菌群	引物序列(5′ ~ 3′)	退火温度(℃)	产物长度(bp)
直肠真杆菌	F: AAGGGAAGCAAAGCTGTGAA	55	200
	R: CGGTTAGGTCACTGGCTTC		
乳酸杆菌	F: GCAGCAGTAGGGAATCTTCCA	60	349
	R: GCATTYCACCGSTACACATG		

1.3.4 标准曲线制作 将各标准品进行 10 倍系列稀释，使其形成 10^9 ~ 10^2 copies/μL，进行实时荧光定量 PCR 反应。为避免系统和人工误差，每个浓度的标准品模板均做 3 个复孔。实时荧光定量 PCR 反应体系 20 μL：DNA 模板 1 μL，上下游引物各 1 μL，2 × Real Star Green Fast Mixture (with Rox) 10 μL，ddH_2O 7 μL。实时荧光定量 PCR 反应扩增条件为：95 ℃ 预变性 2min；95 ℃ 变性 15 s，Tm 退火 30 s，72 ℃ 延伸 30 s，40 个循环；熔解曲线：60 ℃ 至 95 ℃ 每升温 0.3 ℃ 收集荧光。反应结束后，绘制标准曲线，为待测样品的定量提供参照标准。

1.3.5 粪便样本中肠道细菌的定量 将 166 份粪便样本 DNA 进行实时荧光定量 PCR 反应，反应体系和条件与标准曲线制备时相同。反应结束后根据 StepOne Software 自动得出待测样本中各细菌的拷贝数，与标准曲线进行比较，以此作为定量依据。

1.3.6 统计分析 实验数据采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。计数资料用例数表示，用 χ^2 检验比较差异。计量资料若服从正态分布，并且各组之间的方差齐，数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用单因素方差分析比较组间差异，如果样本数据不满足上述几个条件，则数据用中位数(median)/四分位数间距(quartile, QR)($P25$ ~ $P75$)表示，组间比较使用多个独立样本的秩和检验(Kruskal-Wallis H 检验)。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

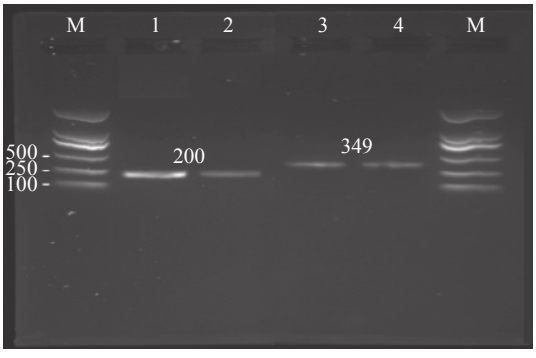
2 结 果

2.1 一般资料(表 2) 本次实验共 166 份样本，正常体重组 54 份(其中男童 29 份，女童 25 份)，超重组 53 份(其中男童 30 份，女童 23 份)，肥胖组 59 份(其中男童 35 份，女童 24 份)。3 组间年龄和性别的分布差异均无统计学意义，体质指数(body mass index, BMI)的分布差异有统计学意义。

表 2 正常体重、超重和肥胖 3 组间一般资料的比较

特征	正常体重（$n=54$）	超重（$n=53$）	肥胖（$n=59$）	F 值	P 值
年龄（岁）	8.96 ± 1.58	8.73 ± 1.53	8.59 ± 1.48	0.826	0.440
BMI（kg/m²）	15.22 ± 0.44	20.09 ± 1.73	24.82 ± 3.21	276.26	0.000

2.2 PCR 产物电泳检测（图 1） 目标菌 PCR 扩增产物经 1 % 琼脂糖凝胶电泳，结果显示均在相应位置出现清晰条带，且无非特异性条带出现。与 marker 比对，大小与目的片段相符，说明引物特异性较好。



注: M Marker (bp); 1、2: 直肠真杆菌; 3、4: 乳酸杆菌。

图 1 PCR 产物电泳结果

2.3 实时荧光定量 PCR 结果（图 2、3） 标准曲线的纵坐标为 C_T 值：反应体系中出现荧光信号的初始循环数；横坐标为 logCO：不同拷贝数的标准品的对数。直肠真杆菌标准曲线及 R^2 值为 Y = – 3.486X + 43.946 R^2 = 0.985（见图 2），乳酸杆菌的标准曲线及 R^2 值为 Y = – 3.964X + 47.261 R^2 = 0.993（图 3）。可见标准直线对观测样本值的拟合程度较好。

2.4 组间菌种量的差异（表 3） 直肠真杆菌在 3 组间的差异均有显著性（$P<0.01$）（表 3）。直肠真杆菌在正常体重、超重和肥胖组中呈逐渐增加的趋势，且进行两两比较时，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。乳酸杆菌在正常体重、超重和肥胖组中呈逐渐减少的趋势，且进行两两比较时，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

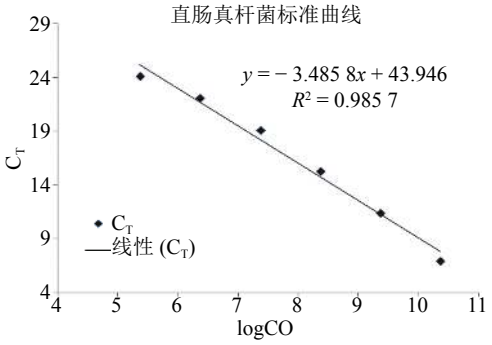


图 2 直肠真杆菌标准曲线

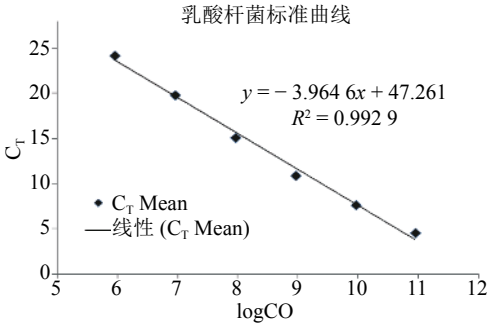


图 3 乳酸杆菌标准曲线

表 3 正常体重、超重和肥胖组中各菌属水平比较

细菌种属	正常体重（$n=54$）		超重（$n=53$）		肥胖（$n=59$）		*Kruskal-Wallis H* 值
	$\bar{x}$	QR	$\bar{x}$	QR	$\bar{x}$	QR	
直肠真杆菌	6.50	5.83 ~ 7.02	6.79	6.28 ~ 7.38	7.34	6.91 ~ 7.78	0.000
乳酸杆菌	6.12	5.90 ~ 6.32	5.85	5.70 ~ 5.97	5.29	5.01 ~ 5.63	0.000

2.5 不同性别间肠道菌群分布特征（表 4） 对 3 组间的直肠真杆菌和乳酸杆菌进行性别分层分析，差异均不具有统计学意义（$P>0.05$）。

2.6 不同年龄间肠道菌群分布特征（表 5） 对 3 组间的直肠真杆菌和乳酸杆菌进行年龄分层，发现正常体重组乳酸杆菌随年龄的增加而降低，且差异具有统计学意义（$P<0.05$），其余各组差异均不具有统计学意义（$P>0.05$）。

表 4 3 组儿童不同性别间直肠真杆菌和乳酸杆菌分布特征（$\bar{x} \pm s$）

组别	菌种	男童	女童	P 值
正常体重	直肠真杆菌	6.37 ± 1.10	6.32 ± 0.98	0.87
	乳酸杆菌	6.12 ± 0.36	6.22 ± 0.40	0.33
超重	直肠真杆菌	6.83 ± 0.73	6.94 ± 0.79	0.60
	乳酸杆菌	5.88 ± 0.34	5.86 ± 0.24	0.82
肥胖	直肠真杆菌	7.16 ± 0.69	7.38 ± 0.63	0.21
	乳酸杆菌	5.34 ± 0.50	5.29 ± 0.32	0.71

表 5 3 组儿童不同年龄(岁)直肠真杆菌和乳酸杆菌分布特征($\bar{x} \pm s$)

儿童体重组别	菌种	6	7	8	9	10	11	*P* 值
正常体重	直肠真杆菌	5.96 ± 0.45	5.56 ± 0.50	6.58 ± 0.25	6.18 ± 0.42	6.85 ± 0.23	6.35 ± 0.25	0.237
	乳酸杆菌	6.54 ± 0.43	6.38 ± 0.48	6.29 ± 0.34	6.03 ± 0.41	6.07 ± 0.33	6.03 ± 0.22	0.043
超重	直肠真杆菌	6.32 ± 0.90	6.98 ± 0.72	6.70 ± 0.54	6.80 ± 0.93	6.96 ± 0.79	7.19 ± 0.75	0.513
	乳酸杆菌	5.97 ± 0.20	5.93 ± 0.27	5.89 ± 0.34	5.69 ± 0.16	5.86 ± 0.22	5.96 ± 0.43	0.385
肥胖	直肠真杆菌	6.96 ± 0.75	7.31 ± 0.69	7.22 ± 0.62	7.24 ± 0.56	7.22 ± 0.86	7.47 ± 0.69	0.881
	乳酸杆菌	5.25 ± 0.35	5.35 ± 0.28	5.25 ± 0.50	5.31 ± 0.47	5.35 ± 0.59	5.42 ± 0.44	0.974

3 讨 论

随着研究的深入，人们已经意识到肠道菌群与人体健康密切相关，肠道菌群在人体的能量摄取、转化、存储等过程中起到了重要的作用。越来越多的研究[7－11]发现肠道菌群与肥胖的发生发展有一定的关系，因此深入探讨肠道菌群数量变化与肥胖的关系，可为肥胖的预防和治疗提供新思路。

关于肠道菌群与肥胖关系的研究目前主要集中在门水平，针对动物和人类的研究都发现，与正常的对照组相比，肥胖者的肠道菌群中厚壁菌门细菌增加而拟杆菌门细菌下降或厚壁菌门/拟杆菌门细菌比例升高[13－15]。直肠真杆菌是厚壁菌门的代表菌，Sonnenburg 等[16]研究发现其含有超过 40 种与抗性淀粉降解酶有关的基因，可以降解人体不能降解的多糖，从而为人体提供能量。直肠真杆菌也是肠道中主要的产丁酸菌之一[17]，能够通过分解碳水化合物产生丁酸、乙酸、甲酸等短链脂肪酸，其中丁酸盐具有重要的抗炎和抗肿瘤的作用。薛平燕等[18]研究发现非酒精性脂肪肝组直肠真杆菌数量较正常对照组显著增加，推测其可能通过增加能量的吸收，引起肝脏脂肪蓄积，发生非酒精性脂肪肝。刘蕊等[19]研究发现直肠真杆菌数量在高血压组显著高于正常对照组，推测可能是其代谢产物短链脂肪酸作用于短链脂肪酸受体调节血压的升高。刘晶等[20]证实了在 2 型糖尿病组中直肠真杆菌数量高于正常对照组。而在溃疡性结肠炎、胃癌、结直肠癌组，直肠真杆菌数量却低于正常对照组[21－22]，推测在炎症和癌症中，直肠真杆菌及其代谢产物主要发挥抗炎和抗肿瘤的作用。

本研究发现超重和肥胖组儿童的肠道菌群中直肠真杆菌数量显著高于正常体重组儿童，且肥胖组儿童肠道菌群中直肠真杆菌数量显著高于超重组，推测直肠真杆菌可能是通过增加能量的吸收导致肥胖。Baeckhed 等[23]人发现，与正常鼠相比，无菌鼠虽能吸收膳食葡萄糖，并进行淀粉代谢，但由于无菌鼠缺乏消化复杂的纤维，因此不能从那些无法消化的多糖中获取能量，说明某些肠道菌群可以通过增加从多糖饮食中获取能量从而导致肥胖的发生，本研究结果同样支持直肠真杆菌可能是其中的一种细菌。本研究中正常体重、超重和肥胖儿童肠道中直肠真杆菌的分布与性别及年龄无关，这与在中国其他地方研究得出的学龄儿童肠道菌属分布受儿童性别影响较小的结论相似[24－25]。

乳酸杆菌是一种益生菌，可发酵碳水化合物产生大量的乳酸，是人和动物肠道等处重要的生理性菌群之一。除具有提高免疫、抗炎、抗癌等作用外，在调节肠道菌群方面还有重要的作用。多项流行病学研究发现剖宫产是儿童肥胖的危险因素[25－27]，同时有研究指出顺产的新生儿肠道内以乳酸杆菌为主，而剖宫产的新生儿以葡萄球菌和不动杆菌为主[28]。猜测可能由于顺产的婴儿与母亲阴道及其肠道菌群直接接触，而乳酸杆菌是阴道中占优势的菌群之一，有助于使顺产新生儿肠道内定植的乳酸杆菌高于剖宫产新生儿，低乳酸杆菌可能与肥胖的发生有关。本研究提示在正常体重儿童组中，乳酸杆菌的分布与年龄有关，与性别无关，与中国其他地方研究得出的健康人肠道乳酸杆菌随年龄升高而降低的结论相似[24,29－30]。Sato 等[31]研究发现喂食乳酸杆菌小鼠的体重、脂肪组织重量等相比于对照组显著降低，推测乳酸杆菌可能有控制脂肪细胞生长的作用。Kadooka 等[32]的研究也发现乳酸杆菌可显著降低肥胖小鼠的腹部脂肪、减轻体重，推测可能是通过减少脂肪吸收和影响能量代谢实现的。虽然乳酸杆菌并不会直接与脂肪细胞接触，但 Miyazawa 等[33]研究发现脂质积累与 LGG（*Lactobacillus rhamnosus* GG）乳酸杆菌的剂量有明显的负相关性，推测 LGG 乳酸杆菌通过下调脂肪细胞 PPAR-γ（peroxisome proliterator-activated receptor-γ）mRNA，上调 IL-6（interleukin 6）和 IL-12（interleukin 12）影响脂肪细胞的分化。类似的，石磊等[34]研究发现 LGG 乳酸杆菌通过活化巨噬细胞，ADP（adenosine diphosphate）分泌量下调，TNF-α（tumor necrosis factor-α）的分泌量上调，从而间接地调节小鼠脂肪细胞的分化。

综上所述，根据本次研究结果，直肠真杆菌和乳酸杆菌与肥胖的发生发展过程密切相关。然而，由于本次研究中人群和样本量的局限性，尚不能得到我国学龄期肥胖儿童肠道菌群的变化规律，这一

问题需要多中心研究来解决。目前，高通量测序技术的为微生物多样性多样性研究开启了新的热潮，建议利用 16SrDNA 高通量测序进一步分析 3 组儿童肠道菌群多样性，分析其微生物结构和构成特点，全面探索肠道微生物与超重和肥胖的关系。

参考文献

[1] Cesare MD, Bentham J, Stevens GA, et al. Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1377.

[2] 张娜, 马冠生.《中国儿童肥胖报告》解读[J]. 营养学报, 2017, 6: 530 – 534.

[3] Maclean PS, Higgins JA, Giles ED, et al. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss[J]. Obesity Reviews, 2015, 16(S1): 45 – 54.

[4] Craigie AM, Lake AA, Kelly SA, et al. Tracking of obesity-related behaviours from childhood to adulthood: a systematic review[J]. Maturitas, 2011, 70(3): 266 – 284.

[5] Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality[J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(4): 985 – 996.

[6] Park MH, Falconer C, Viner RM, et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review[J]. Obesity Reviews, 2012, 13(11): 985 – 1000.

[7] Parekh PJ, Balart LA, Johnson DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2015, 6(6): e91.

[8] Dugas LR, Miles F, Jack G, et al. The obese gut microbiome across the epidemiologic transition[J]. Emerging Themes in Epidemiology, 2016, 13(1): 2.

[9] Alghalith GA, Vangay P, Knights D. The guts of obesity: progress and challenges in linking gut microbes to obesity[J]. Discovery Medicine, 2015, 19(103): 81 – 88.

[10] Graham C, Mullen A, Whelan K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms[J]. Nutrition Reviews, 2015, 73(6): 376 – 385.

[11] Filippo CD, Hartl DL. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(33): 14691 – 14696.

[12] 李辉, 宗心南, 季成叶, 等. 中国 2 ~ 18 岁儿童青少年超重和肥胖筛查体重指数界值点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(6): 616 – 620.

[13] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(31): 11070 – 11075.

[14] 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.

[15] Patrone V, Vajana E, Minuti A, et al. Postoperative changes in fecal bacterial communities and fermentation products in obese patients undergoing bilio-intestinal bypass[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 200.

[16] Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, et al. Glycan foraging *in vivo* by an intestine-adapted bacterial symbiont[J]. Science, 2005, 307(5717): 1955 – 1959.

[17] Louis P, Young P, Holtrop G, et al. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene[J]. Environmental Microbiology, 2010, 12(2): 304 – 314.

[18] 薛平燕. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病的关系[D]. 昆明医科大学, 2013.

[19] 刘蕊. 实时荧光定量 PCR 法对老年高血压患者肠道菌群的初步分析[D]. 吉林大学, 2014.

[20] 刘晶, 王烨, 刘金宝, 等. 新疆维吾尔族、哈萨克族 2 型糖尿患者群肠道菌群中直肠真杆菌与多形拟杆菌的定量研究[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(2): 107 – 111.

[21] 朱燕燕, 温建勋, 任晓萌, 等. 胃癌患者肠道菌群的分布特点分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(6): 655 – 658.

[22] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418): 55.

[23] Bäckhed F. Host responses to the human microbiome[J]. Nutrition Reviews, 2012, 70(s1): S14 – S17.

[24] 杨华. 不同体质量学龄儿童肠道菌属分布特征分析[J]. 转化医学电子杂志, 2015, 9: 80 – 81.

[25] 刘利, 徐佩茹, 李敏, 等. 新疆伊犁地区不同体质量学龄儿童肠道菌属分布特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(7): 502 – 505.

[26] Zhou L, He G, Zhang J, et al. Risk factors of obesity in preschool children in an urban area in China[J]. European Journal of Pediatrics, 2011, 170(11): 1401 – 1406.

[27] 吴洁, 阿达力别克, 葛娟, 等. 母亲剖宫产与儿童肥胖的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(31): 5125 – 5128.

[28] Dominguezbello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(26): 11971 – 11975.

[29] 刘萍, 郭珍红, 董丽娜, 等. 实时荧光定量 PCR 法研究不同年龄段健康人群肠道菌群特点[J]. 中国临床实用医学, 2016, 1: 24 – 27.

[30] 李素军, 徐哲荣, 鲁海峰, 等. 不同年龄健康人群肠道微生态差异比较[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(12): 990 – 993.

[31] Sato M, Uzu K, Yoshida T, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats[J]. British Journal of Nutrition, 2008, 99(5): 1013.

[32] Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2010, 64(6): 636 – 643.

[33] Miyazawa K, He F, Yoda K, et al. Potent effects of, and mechanisms for, modification of crosstalk between macrophages and adipocytes by lactobacilli[J]. Microbiology and Immunology, 2012, 56(12): 847 – 854.

[34] 石磊, 郭悦, 沈曦, 等. 乳酸杆菌对脂肪细胞分化作用的研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(10): 1843 – 1847.

收稿日期: 2018 - 06 - 26　（吴少慧编校）