

· 论 著 ·

超重肥胖和正常体重人群肠道菌群的差异分析

刘莹, 谭寅凤, 张金月, 于苗, 李明蔚, 孙菲, 张迎, 祁薇

吉林市人民医院临床营养与老年医学科, 吉林 吉林 132000

摘要: **目的** 探讨超重肥胖和正常体重人群肠道菌群的差异, 为临床防治超重和肥胖提供参考。**方法** 选择 2018 年 9 月至 2020 年 5 月在吉林市人民医院营养科就诊的 122 例患者, 根据体质指数 (BMI) 分为超重肥胖组 ($n=57$) 和正常体重组 ($n=65$)。检测两组患者肠道菌群含量和相关血生化指标。**结果** 超重肥胖组空腹血糖 (Glu)、血清三酰甘油 (TG)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、谷氨酰转肽酶 (GGT)、尿素 (Ur) 和尿酸 (UA) 水平均高于正常体重组 ($P<0.01$, $P<0.05$), 而高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平低于正常体重组 ($P<0.01$)。超重肥胖组的拟杆菌门和普雷沃菌属高于正常体重组, 而厚壁菌门、双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属低于正常体重组 ($P<0.01$)。拟杆菌门和普雷沃菌属与 BMI 呈正相关 ($r=0.403$, $P<0.01$; $r=0.420$, $P<0.01$); 放线菌门和双歧杆菌属与 BMI 呈负相关 ($r=-0.251$, $P<0.01$; $r=-0.436$, $P<0.01$)。Logistic 回归分析显示, 调整年龄、性别、Glu、TG、HDL-C、ALT、GGT、Ur、UA 后, 双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属为减轻体重的保护因素 ($P<0.01$)。**结论** 超重肥胖和正常体重人群肠道菌群存在差异, 双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属为减轻体重的保护因素, 改善肠道菌群或可为防治超重和肥胖提供新策略。

关键词: 超重肥胖; 体质指数; 肠道菌群; 生化指标

中图分类号: R589.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)01-0021-04

Difference of gut microbiota in people with overweight/obese and normal weight

LIU Ying, TAN Yin-feng, ZHANG Jin-yue, YU Miao, LI Ming-wei, SUN Fei, ZHANG Ying, QI Wei

Department of Clinical Nutrition and Geriatrics, Jilin People's Hospital, Jilin, Jilin 132000, China

Abstract: **Objective** To explore the difference of gut microbiota between overweight/obese and normal weight people, and to provide reference for clinical prevention and treatment of overweight and obesity. **Methods** A total of 122 patients in Jilin People's Hospital from September 2018 to May 2020 were divided into overweight /obesity group ($n=57$) and normal body weight group ($n=65$) according to body mass index (BMI). The content of gut microbiota and related blood biochemical indexes were detected in two groups. **Results** The levels of fasting blood glucose (Glu), TG, ALT, GGT, urea (Ur) and uric acid (UA) in overweight /obesity group were higher than those in normal weight group ($P<0.01$, $P<0.05$), while the level of HDL-C was lower than that in normal weight group ($P<0.01$). The content of *Bacteroidetes* and *Prevotella* in overweight/obese group were higher than those in normal weight group, however, the content of *Firmicutes*, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* and *Streptococcus* were lower than those in normal weight group ($P<0.01$). The *Bacteroides* and *Prevotella* were positively correlated with BMI ($r=0.403$, $P<0.01$; $r=0.420$, $P<0.01$), the *Actinobacteria* and *Bifidobacteria* were negatively correlated with BMI ($r=-0.251$, $P<0.01$; $r=-0.436$, $P<0.01$). Logistic regression analysis showed that *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* and *Streptococcus* were protective factors for weight loss after adjusting for age, gender, Glu, TG, HDL-C, ALT, GGT, Ur and UA ($P<0.01$). **Conclusions** The gut microbiota are difference between overweight/obese people and normal body weight people, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* and *Streptococcus* are protective factors for weight loss. Improving gut microbiota may be a new strategy for the prevention and treatment of overweight and obesity.

Keywords: Overweight and obesity; Body mass index; Gut microbiota; Biochemical index

Fund program: Scientific Research Fund Project of Jilin Provincial Health Commission (2019G010); Science and Technology Development Plan Project of Jilin City (2019001009)

超重和肥胖是罹患慢性非传染性疾病的重要因素(如心脏病、中风、糖尿病、骨关节炎和某些癌症等),给个人、社会和医疗带来严重的经济负担^[1-2]。近年来,肠道菌群的改善可能预防超重和肥胖的发生愈来愈受到人们的关注^[3],肠道菌群可以调节机体新陈代谢、内环境稳态、能量平衡以及食物奖励信号等,这些对预防超重和肥胖的发生发展起着至关重要的作用^[4]。目前关于中国超重肥胖和正常体重人群肠道菌群的分布特征鲜有报道^[5],并且尚未见既在门水平上又在属水平上进行对比分析的研究。本研究旨在探讨超重肥胖和正常体重人群肠道菌群的差异,并分析可能影响超重和肥胖的菌门及菌属,为改善肠道菌群、防治超重和肥胖提供有效的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为 2018 年 9 月至 2020 年 5 月在吉林市人民医院营养科就诊的 122 例汉族患者,按体质指数(BMI)分为超重肥胖组和正常体重组^[6],本研究通过吉林市人民医院医学伦理委员会审核批准(2018 伦函审[01]号),所有入组患者均已签署知情同意书。纳入标准:(1)年龄 ≥ 20 周岁;(2)未患有严重胃肠道疾病;(3)符合超重肥胖的诊断标准^[6], $18.5 \leq \text{BMI} \leq 23.9$ 为正常, $24.0 \leq \text{BMI} \leq 27.9$ 为超重, $\text{BMI} \geq 28.0$ 为肥胖。排除标准:(1)3 个月内应用过抗生素或益生菌;(2)孕产妇;(3)晚期恶性肿瘤;(4)伴有内分泌代谢性系统疾病。

1.2 人体理化指标的测量 测量患者的体重(WT)、身高(HT)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),并计算 BMI。使用一次性真空采血管采集清晨空腹静脉血 5 ml,检测空腹血糖(Glu)、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、尿素(Ur)、肌酐(Cr)和尿酸(UA),采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)进行测定。

1.3 样品收集和准备 用无菌小勺收集患者自然排出的新鲜粪便 1.00 g 左右,放入无菌粪便标本采集盒,低温密封 1 h 内送检。接收样本后立即精确

称取 200 mg 样品于离心管中,加入 0.9% 无菌生理盐水振荡摇匀,然后进行梯度稀释,以备接种。

1.4 样品接种 将稀释后的样品分别接种到不同培养基中,应用哥伦比亚血琼脂培养基(郑州安图生物工程股份有限公司)培养需氧菌;应用岐阜氏培养基(日本制药株式会社)培养厌氧菌。

1.5 菌落计数和鉴定 参考 Gotoh 等^[7] 检测方法,并加以优化。将培养后的菌落应用全自动菌落计数器(Smartcount-1,广东环凯微生物科技)计数。应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS,德国布鲁克道尔顿公司)进行菌种鉴定。参考《伯杰细菌鉴定手册》将鉴定出的菌种分为不同菌门和菌属。每克粪便中的菌落数(CFU)经对数转换,以 $\log_{10}(\text{CFU/g})$ (湿重)表示。

1.6 指标分析 按前述标准将 $18.5 \leq \text{BMI} \leq 23.9$ 归为正常体重组 64 例,将 $\text{BMI} \geq 24.0$ 和 $\text{BMI} \geq 28.0$ 归为超重肥胖组 57 例。对两组对象的生化指标水平和肠道菌群门水平和属水平进行比较;对肠道菌群与 BMI 的关系进行相关性分析;对肠道菌群对超重肥胖的影响进行多因素分析。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。当连续变量为正态分布时,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用两独立样本 t 检验;当不满足正态分布时,数据以中位数(下四分位数,上四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,应用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;应用 Spearman 进行相关性分析;采用 Logistic 回归模型分析肠道菌群对超重肥胖的影响。检验标准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 超重肥胖组与正常体重组生化指标水平的比较 超重肥胖组血液中 Glu、TG、ALT、GGT、Ur 和 UA 水平均高于正常体重组,而 HDL-C 水平低于正常体重组,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 超重肥胖组与正常体重组肠道菌群在门水平上的比较 超重肥胖组的拟杆菌门含量高于正常体重组,而厚壁菌门的含量低于正常体重组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。

2.3 超重肥胖组与正常体重组肠道菌群在属水平上的比较 超重肥胖组的普雷沃菌属含量高于正常体

重组,而双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属含量均低于正常体重组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 2。

2.4 肠道菌群与人体 BMI 的相关性分析 拟杆菌门和普雷沃菌属与 BMI 呈正相关($r = 0.403, P < 0.01; r = 0.420, P < 0.01$);放线菌门和双歧杆菌属与 BMI 呈负相关($r = -0.251, P < 0.01; r = -0.436, P < 0.01$)。

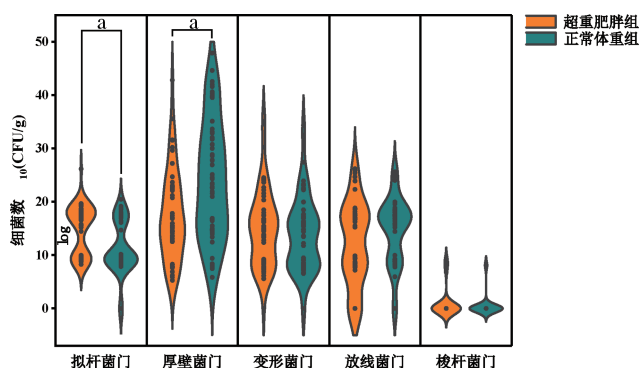
2.5 超重肥胖影响因素的 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析显示,调整年龄、性别、Glu、TG、HDL-C、ALT、GGT、Ur、UA 后,双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属为减轻体重的保护因素($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 超重肥胖组与正常体重组生化指标水平的比较

Tab. 1 Comparison of biochemical indexes between overweight-obesity group and normal weight group

变量	超重肥胖组 ($n = 57$)	正常体重组 ($n = 65$)	$t/\chi^2/z$ 值	P 值
年龄(岁) ^a	54.91±13.58	58.37±16.77	1.240	0.217
男/女(例) ^b	31/26	28/37	1.555	0.212
BMI ^c	27.30(26.30, 29.35)	21.50(20.30, 22.80)	9.508	<0.001
SBP(mm Hg) ^a	131.75± 4.87	130.26± 4.48	1.752	0.082
DBP(mm Hg) ^a	89.06±11.02	86.90±10.46	1.110	0.269
Glu(mmol/L) ^c	5.83(5.40, 6.77)	5.30(4.96, 5.92)	3.005	0.003
TC(mmol/L) ^a	5.00±1.39	4.98±0.89	0.127	0.899
TG(mmol/L) ^c	1.83(1.41, 3.04)	1.10(0.88, 1.98)	4.190	<0.001
HDL-C(mmol/L) ^a	1.23±0.32	1.58±0.52	4.441	<0.001
LDL-C(mmol/L) ^a	3.23±1.29	3.08±0.84	0.786	0.434
ALT(U/L) ^c	20.90(15.70, 28.00)	18.00(12.40, 21.40)	2.610	0.009
AST(U/L) ^c	24.00(19.50, 26.45)	22.60(19.75, 27.20)	0.039	0.969
GGT(U/L) ^c	24.30(17.80, 35.50)	18.40(13.35, 28.70)	2.532	0.011
ALP(U/L) ^c	73.00(64.50, 89.00)	81.00(65.50, 97.50)	1.460	0.144
TBIL(μ mol/L) ^a	10.50±4.30	11.12±4.60	0.765	0.446
DBIL(μ mol/L) ^a	3.53±1.60	4.10±1.84	1.794	0.075
Ur(mmol/L) ^c	5.90(4.80, 6.80)	5.20(4.35, 6.45)	2.287	0.022
Cr(μ mol/L) ^c	73.00(62.00, 90.00)	69.00(59.50, 78.50)	1.946	0.052
UA(μ mol/L) ^a	365.72±85.54	294.74±77.59	4.806	<0.001

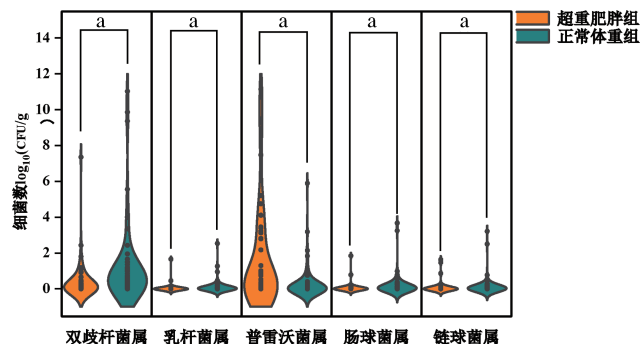
注:^a代表数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;^b代表数据以例表示;^c代表数据以 $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示。



注:组间比较,^a $P < 0.01$ 。

图 1 超重肥胖组与正常体重组不同肠道菌门的比较

Fig. 1 Comparison of different phyla of gut microbiota between overweight-obese group and normal weight group



注:组间比较,^a $P < 0.01$ 。

图 2 超重肥胖组与正常体重组不同肠道菌属的比较

Fig. 2 Comparison of different genus of gut microbiota between overweight-obese group and normal weight group

表 2 超重肥胖影响因素的 Logistic 回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of influencing factors of overweight and obesity

变量	β	S.E	Wald/ χ^2	P 值	OR(95%CI)
拟杆菌门	0.152	0.209	0.529	0.467	1.164(0.773~1.752)
厚壁菌门	0.078	0.045	3.020	0.082	1.081(0.990~1.180)
双歧杆菌属	-0.361	0.109	10.982	0.001	0.697(0.563~0.863)
乳杆菌属	-0.369	0.127	8.426	0.004	0.691(0.539~0.887)
普雷沃菌属	0.184	0.210	0.766	0.382	1.202(0.796~1.815)
肠球菌属	-0.362	0.117	9.600	0.002	0.696(0.554~0.875)
链球菌属	-0.352	0.134	6.961	0.008	0.703(0.541~0.913)

3 讨论

超重和肥胖主要指体重与身高不成比例,体内脂肪组织过度堆积所致。传统上,其被归因于能量摄入过多和久坐不动的生活方式,其他因素包括遗传易感性、睡眠不足、内分泌紊乱、药物诱发和表观遗传等,最近研究发现,肠道菌群失调被认为是超重和肥胖发病机制的核心环节^[8]。本研究从门以及属两个水平上对超重肥胖和正常体重人群的肠道菌群进行对比分析,因此更加全面反映两组人群肠道菌群的分布构成特征,对未来改善人体肠道菌群可能预防和治疗超重及肥胖具有指导意义。

在门水平上,超重肥胖人群的拟杆菌门含量高于正常体重人群,而厚壁菌门的情况却相反,与以往研究报道相一致^[9]。但 Turnbaugh 等^[10]研究表明,超重肥胖人群肠道菌群中厚壁菌门高于正常体重人群,当超重肥胖人群体重减轻时,厚壁菌门的含量接近正常人群。而 Duncan 等^[11]研究未发现体重变化与肠道菌群具有相关性,其可能原因是由于肠道菌群易受个体因素和检测方法等多方面的影响^[12]。

在属水平上,超重肥胖人群肠道菌群中的双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属含量低于正常体重人群,而普雷沃菌属含量高于正常体重人群,其

可能因为双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属为有益菌,普雷沃菌属为条件致病菌,而肥胖人群常常伴随肠道菌群紊乱,可能导致有益菌数量减少,而条件致病菌过度生长^[13]。

本研究发现,拟杆菌门和普雷沃菌属与 BMI 呈正相关,吴桐等^[14]研究发现,肥胖人群的肠道菌群中拟杆菌门丰度高于对照组,另一项对 43 名 HIV 患者的研究表明,普雷沃菌属与 BMI 呈正相关^[15],本研究结果与其相似;且显示,放线菌门和双歧杆菌属与 BMI 呈负相关,与 Da Silva 等^[16]研究结果一致,但 Koliada 等^[17]研究表明,随 BMI 的增加肠道菌群中放线菌门含量逐渐增加($r=0.12$, $P<0.001$),可能由于检测方法及纳入的样本量不同所致,因此还需开展大样本多中心的队列研究,以验证二者间的相关性。

调整年龄、性别、Glu、TG、HDL-C、ALT、GGT、Ur、UA 后,Logistic 回归分析结果显示,双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属保护效果仍然存在,因此表明其均为减轻体重的保护因素,可能因为上述菌属以益生菌(青春双歧杆菌、植物乳杆菌、粪肠球菌和唾液链球菌等)占主导地位,益生菌可通过发酵肠道中膳食纤维而产生大量的短链脂肪酸,如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐可激活肠道上皮细胞中与 G 蛋白偶联的受体(GPR41 和 GPR43),从而刺激酪酪肽和胰高血糖素样肽的分泌,后者可以抑制肠道蠕动和延缓胃排空,进而达到减轻体重的作用^[18]。

综上所述,超重肥胖与正常体重人群肠道菌群存在差异,双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属和链球菌属为减轻体重的保护因素,调节肠道菌群可为超重肥胖的预防和治疗提供新策略。

参考文献

- [1] Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge[J]. *Obes Facts*, 2018, 11(4): 294-305.
- [2] 严开斌, 石巍. 肥胖糖尿病酮症酸中毒患者血清 IL-6、CRP 和 Hcy 变化及意义[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1533-1536.
Yan KB, Shi W. Changes and significance of serum IL-6, CRP and Hcy in obese patients with diabetic ketoacidosis [J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(11): 1533-1536.
- [3] Gholizadeh P, Mahallei M, Pormohammad A, et al. Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease[J]. *Microb Pathog*, 2019, 127: 48-55.
- [4] Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, et al. The microbiota-gut-brain axis in obesity[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(10): 747-756.
- [5] 孙海翔. 正常体重、超重和肥胖儿童肠道菌群差异研究[D]. 南京: 东南大学, 2018.
- [6] Sun HX. Study on the difference of intestinal flora in children with normal weight, overweight and obesity [D]. Nanjing: Southeast University, 2018.
- [7] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 49.
Department of Disease Control, Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines for the prevention and control of overweight and obesity in Chinese adults [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2006: 49.
- [8] Gotoh A, Nara M, Sugiyama Y, et al. Use of Gifu Anaerobic Medium for culturing 32 dominant species of human gut microbes and its evaluation based on short-chain fatty acids fermentation profiles[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(10): 2009-2017.
- [9] Guazzelli Marques C, de Piano Ganen A, Zaccaro de Barros A, et al. Weight loss probiotic supplementation effect in overweight and obesity subjects: a review[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3): 694-704.
- [10] Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(1): 190-195.
- [11] 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.
- [12] Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(11): 1720-1724.
- [13] 宦徽, 涂庆丽, 魏清, 等. 16S rDNA 测序探讨藏族和汉族肠易激综合征患者肠道菌群的差异[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(12): 1601-1606.
Huan H, Tu QL, Wei Q, et al. 16S rDNA sequencing in exploring the difference of intestinal flora between Tibetan and Han patients with irritable bowel syndrome[J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(12): 1601-1606.
- [14] Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1716-1725.
- [15] 吴桐, 王鸿超, 陆文伟, 等. 肥胖人群肠道菌群特征分析及机器学习模型[J]. *微生物学通报*, 2020, 47(12): 4328-4337.
Wu T, Wang HC, Lu WW, et al. Characteristics of gut microbiota of obese people and machine learning model[J]. *Microbiology China*, 2020, 47(12): 4328-4337.
- [16] Pinto-Cardoso S, Lozupone C, Briceño O, et al. Fecal Bacterial Communities in treated HIV infected individuals on two antiretroviral regimens[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43741.
- [17] Da Silva CC, Monteil MA, Davis EM. Overweight and obesity in children are associated with an abundance of firmicutes and reduction of *Bifidobacterium* in their gastrointestinal microbiota[J]. *Child Obes*, 2020, 16(3): 204-210.
- [18] Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population[J]. *BMC Microbiol*, 2017, 17(1): 120.
- [19] Guazzelli Marques C, de Piano Ganen A, Zaccaro de Barros A, et al. Weight loss probiotic supplementation effect in overweight and obesity subjects: a review[J]. *Clin Nutr*, 2020 39(3): 694-704.

收稿日期: 2021-06-18 修回日期: 2021-08-13 编辑: 石嘉莹