

中国营养学会儿童营养项目（三）

肠道菌群与儿童肥胖 关系进展研究

中国营养学会儿童营养项目工作组

安利公益基金会 支持

肠道菌群与儿童肥胖关系进展研究

摘要

儿童肥胖发病率在世界范围内与日俱增，2016年，5-19岁儿童和青少年超重或肥胖人数超过3.4亿人次，5岁以下儿童超重或肥胖人数约为4100万。儿童肥胖是许多疾病的危险因素，不仅影响身体健康，而且对儿童的心理健康也有负面影响。近年来，研究发现肠道菌群可能在肥胖的发展过程中起着重要的作用，新生儿如果一开始便使用正确的营养策略来改善菌群的构成并发展一个有益的细菌环境，可以预防今后糖尿病、肥胖的发生。

肠道菌群干预儿童代谢性疾病方面取得了许多成果，具体机制也逐渐明确。肠道菌群平衡已经被认为是儿童健康的基石。目前研究已经证明影响儿童肠道菌群的因素有：新生儿的出生方式、怀孕以及生命早期的营养环境、饮食和运动、抗生素的使用、以及地理位置和文化等。目前对儿童代谢性疾病最有效而安全的干预措施仍然是饮食及行为干预，因此，我们建议：

（1）坚持母乳喂养

母乳除了满足婴儿的营养和生理需求，还含有一些特殊生物活性物质。

（2）保持良好的膳食模式

均衡的膳食结构可以刺激肠道内发挥不同生理功能的优势菌群的生长，肠道菌群的多样性是维持肠道微生态平衡的重要驱动因素。多吃水果和蔬菜，适量摄入粗粮等富含纤维的食物，增加富含复杂的碳水化合物和膳食纤维食物的摄入，限制精制糖摄入，增加某些维生素及微量元素如维生素D的摄入，适量蛋白质和脂肪摄入。

（3）必要时补充益生菌和益生元

益生菌可以维持肠道内菌群平衡，通过竞争底物、抢占位点等方式抑制有害菌的繁殖。益生元可以改变肠道微生物的组成，促进有益菌的增殖。

（4）严格控制抗生素的使用

抗生素也可以改变肠道微生态的构成，短期的抗生素治疗后肠道微生态可以快速恢复，但是反复使用抗生素则会对机体产生长远的影响。

（5）养成良好运动习惯，减少久坐

肥胖与久坐的生活习惯有关,进行科学规律的身体活动以及控制在数码产品上耗费的时间对肥胖的预防是有益的。

肠道菌群与儿童肥胖关系进展研究

儿童肥胖发病率在世界范围内发展迅速，2016年，5-19岁儿童和青少年超重或肥胖人数超过3.4亿人次，5岁以下儿童超重或肥胖人数约为4100万。我国儿童肥胖、超重现象也呈上升趋势，2015年中国居民营养与慢性病状况报告结果显示，我国6岁以下儿童超重率和肥胖率分别为8.4%和3.1%，6~17岁儿童青少年为9.6%和6.4%。研究表明，儿童时期肥胖是成年期肥胖以及多种慢性疾病和死亡率的重要影响因素。肥胖是一种复杂的代谢紊乱疾病，它是由多种遗传和非遗传因素（如环境因素等）共同作用的结果。近些年来，研究发现肠道菌群可能在肥胖的发展过程中起着重要的作用，由于生命早期肠道菌群在预防肥胖方面的潜在应用，肠道菌群对肥胖的影响受到越来越多的关注。

一、肠道菌群平衡是儿童健康的基石

肠道菌群的稳态以多种共生微生物的共存为特征，“健康”状态表现为肠道微生物丰度较高，多种炎症和自身免疫性疾病中可观察到肠道微生物种类大量减少。生态学理论预测，丰度较高的微生物群落能够更加有效的利用有限的资源，不太容易受到外来菌群的入侵。过量的营养负荷或富营养化常常会导致少数菌种过度生长，使生态系统多样性降低，并与其他菌种相竞争，从而导致复原力下降。生物多样性创造了一个能够抵抗来自外部环境影响的生态系统，微生物物种之间的竞争作用也有助于维持肠道菌群的稳态。肠道菌群和宿主之间微生态的失衡可能会引发肥胖、营养不良、炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)、神经紊乱和癌症等疾病。

1. 肠道菌群促进代谢平衡的原理

菌群—肥胖—信号轴：肠道菌群通过独特的机制参与调控脂肪的形成。肠道细菌细胞外壁的脂多糖（Lipopolysaccharide, LPS）促进伴随炎症和免疫细胞渗透的免疫反应。短链脂肪酸（Short-Chain Fatty Acids, SCFAs）也在脂肪细胞中通过激活它们的受体GPR43和GPR41参与胰岛素调控的脂肪堆积，抑制了脂类分解并促进脂肪细胞的分化。

肠—肝轴：外界病原菌入侵肠道时，微生物组失调会导致肠道渗透性增加，破坏屏障作用，影响LPS和乙醇等进入血液。在肝脏中，LPS通过刺激免疫细胞导

致炎症。肠道内特定的代谢物，比如胆汁酸、SCFAs和氧化三甲胺(Trimethylamine oxide, TMAO)，进入血液后对非酒精性脂肪肝 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的病理生理发展过程起作用。

菌群—大脑—肠轴：肠道传入神经元和肠道荷尔蒙是涉及肠—脑交流和宿主代谢的重要信号分子。参与这个过程生物活性分子包括LPS、肠道多肽、SCFAs和乳酸。

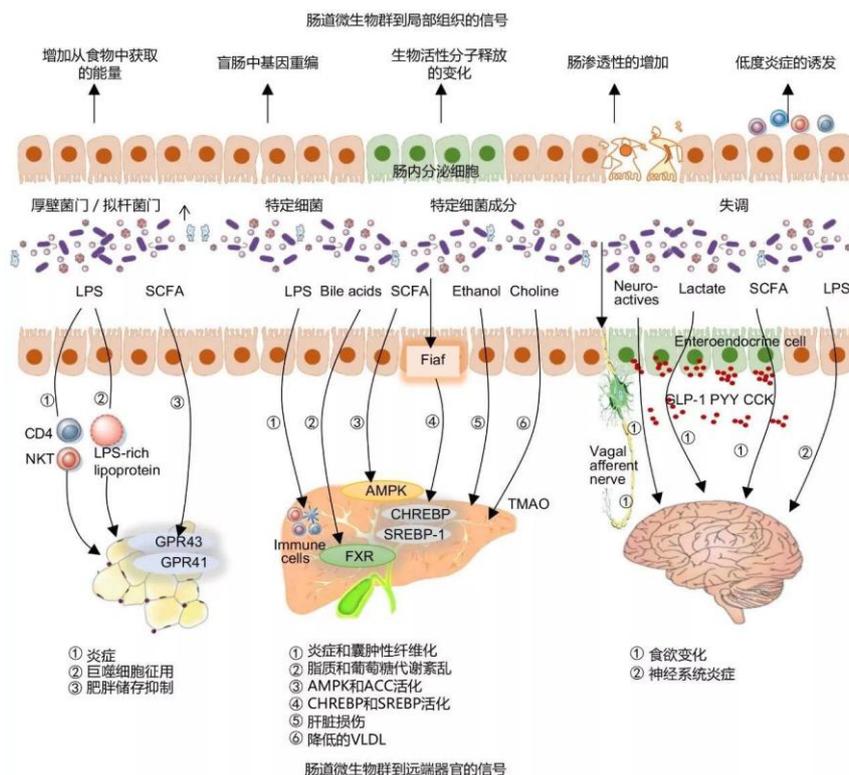


图 1 肠道菌群促进代谢平衡的原理

2. 肠道菌群稳态与肥胖密切相关

近年来研究发现，肠道菌群是影响人体代谢稳态，增加肥胖相关代谢并发症风险的一个重要新兴因素。越来越多的证据表明，菌群稳态失衡可能是导致饮食相关肥胖的一个因素。肥胖人群肠道菌群结构的改变被认为是由于菌群对高脂肪高糖饮食的反应，从而造成微生物-宿主共生关系的极端偏离，导致肠道菌从一种互利共生的结构转变为一种与疾病相关的结构。

肥胖人群肠道菌群的一般特征是菌群多样性较低，肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)、丹毒丝菌科 (Erysipelotrichaceae) 和硫酸盐还原菌沃氏嗜胆菌 (sulphate reducer species *Bilophila wadsworthia*) 等病原菌富集，以及菌群基因表达和代谢途径的改变。菌群的失衡结构可能从多条途径影响着肥胖的发生。

肥胖个体的肠道菌群在从饮食中获取能量方面似乎具有更高的效率，能为宿主提供额外的能量供应。一项纳入 165 名挪威新生儿的前瞻性队列研究分析了婴儿出生后第 4、10、30、120、365、730 天的肠道菌群构成，以及菌群与 12 岁时 BMI 的关联，结果表明，在出生后第 10 天及第 730 天（2 岁时）的肠道菌群与 12 岁时的 BMI 显著相关，2 岁时的肠道菌群分类群可解释超过 50% 的 BMI 差异，并预测 12 岁时的 BMI 的肠道菌群分类群集合。2017 年 6 月，《Nature》子刊《Nature Medicine》刊登了上海交通大学瑞金医院和华大基因共同完成的一项研究，研究以中国汉族年轻人为研究对象，并确定了多形拟杆菌抑制肥胖的作用。

肥胖儿童肠道菌群的变化特征。肥胖与厚壁菌门和拟杆菌门相对丰度的变化有关。与正常/瘦体重儿童相比，肥胖儿童体内放线菌门（Actinobacteria）和厚壁菌门（Firmicutes）富集，而正常/瘦体重儿童体内富含拟杆菌门（Bacteroidetes），这些菌群多与碳水化合物、脂质和氨基酸代谢有关。关于墨西哥超重/肥胖儿童和正常儿童肠道菌群的研究发现，超重和肥胖儿童体内氏菌属、布劳特氏菌属、粪球菌属、粪杆菌属等菌属以及毛螺菌科、大肠菌科等的相对丰度明显高于正常儿童。这些细菌与肥胖人群的高能量吸收能力有关，肠道厌氧菌群通过发酵膳食纤维，产生醋酸、丙酸、丁酸等 SCFAs，从而调节宿主的能量代谢。肥胖儿童粪便中 SCFAs 浓度低于正常体重儿童，这是由于 SCFAs 的黏膜吸收增加所致。

2 岁以下（尤其是 2 岁）婴幼儿的肠道菌群组成与儿童期体质指数（Body mass index, BMI）有很强的相关性，肥胖和 BMI 较高的婴儿体内链球菌属（Streptococcus）丰度较高，而双歧杆菌属（Bifidobacterium）和长双歧杆菌与低 BMI 相关。在双歧杆菌和 Collinsella 富集的 18 月龄婴儿中，肥胖的发生率较低。2 岁时普拉梭菌（*F. prausnitzii*）的富集预示着儿童期较低的 BMI，该现象同样出现在成年人中。与正常体重儿童相比，肥胖前期和肥胖儿童肠道菌群多样性较低。

3. 代谢失常改善后肠道菌群发生改变

肥胖儿童在减肥过程中双歧杆菌和乳酸菌的数量有所增加。随着体重增加程度以及血清胆固醇、甘油三酯、葡萄糖和胰岛素水平的降低，双歧杆菌可以通过降低 B 细胞、巨噬细胞，以及白细胞介素-6（Interleukin 6, IL-6）、单核细胞趋化蛋白-1（Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1）、肿瘤坏死因子- α （Tumor

Necrosis Factor α , TNF- α)、白细胞介素-17A (Interleukin 17A, IL-17A) 等细胞因子水平, 降低厚壁菌门和变形菌门 (Proteobacteria) 丰度, 从而缓解肥胖相关炎症, 改善肥胖患者的口服葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。此外, 乳酸菌在预防高脂饮食诱发的肥胖方面具有双重作用, 包括直接降低胆固醇水平和增加脂肪组织中过氧化物酶体增植物激活受体 α (Peroxisome Proliferators-activated Receptors α , PPAR- α) 的表达, 调节肉碱棕榈酰转移酶1 (Carnitine Palmitoyl Transferase 1, CPT1) 和脂肪酸结合蛋白4 (Fatty Acid-binding Protein 4, FABP4) 的表达。因此, 调节肠道菌群可能在预防和治疗肥胖方面发挥重要作用。双歧杆菌和乳酸菌似乎可以作为评判肥胖儿童和青少年健康状况的指标, 在饮食中添加益生菌或益生菌补充剂可以用来辅助肥胖的治疗。

与正常体重人群相比, 肥胖人群肠道内拟杆菌门的相对比例有所下降, 而摄入低热量的饮食后, 这一比例随着体重的降低而增加。为了研究肠道菌群与人体脂肪之间的关系, 对肥胖患者分别进行限制脂肪摄入和限制碳水化合物摄入的低能量饮食干预, 结果表明, 干预前肥胖患者体内拟杆菌门菌群数量少于正常对照组, 厚壁菌门丰度较高, 随着饮食的干预, 无论饮食类型如何, 厚壁菌门的丰度降低, 而拟杆菌门的丰度增加, 其增加程度与体重下降的百分比相关。因此, 肠道菌群可能在治疗肥胖方面发挥潜在作用。一项对比正常体重、肥胖和胃旁路术后受试者的研究表明, 随着体重的降低, 经过胃旁路手术后的受试者体内厚壁菌门显著降低, γ -变形菌含量增加。富含全麦、中国传统药食同源食物和益生元的饮食除了可以改善胰岛素敏感性、血脂和血压水平外, 还可以降低肠杆菌科 (Enterobacteriaceae) 和脱硫弧菌科 (Desulfovibrionaceae) 含量以及内毒素的产生机会, 增加与肠道屏障保护相关的双歧杆菌的富集程度, 从而改善肠道屏障功能, 降低血浆内毒素含量以及-TNF- α -、-IL-6 水平, 增加脂联素水平。因此, 通过饮食干预调节肠道微生物群可以增强肠道屏障的完整性, 降低循环抗原负荷, 最终改善炎症和代谢表型。通过将健康人群肠道菌群移植至肥胖志愿者体内也被证明可以改善胰岛素抵抗。

二、生命早期是肠道菌群形成的关键时期

人体胃肠道中微生物数量大约为 10^{14} , 是人体细胞总数的 10 倍。栖息于人类胃肠道的 500 余种细菌从属于 4 个主要门类, 包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形

菌门和放线菌门，其中厚壁菌门和拟杆菌门约占 80-90%，10-20%为变形菌门和放线菌门。此外，胃肠道中还有一小部分产甲烷古菌（主要是史氏甲烷短杆菌）、真核生物(尤其是酵母)和病毒(例如噬菌体)。肠道菌群在人体宿主中起着重要的作用，包括与肠道病原体的定植竞争、能量底物的代谢以及肠道免疫的发育等。

肠道菌群在生命的最初几年会历经一个动态的定植和发育过程，此时期是影响肠道菌群形成的关键时期。肠道菌群的定殖受多种因素影响，包括遗传学、孕龄、出生方式、喂养方式（如母乳或配方奶）以及环境因素（如卫生和抗生素治疗）等。新生儿刚出生时的肠道菌群结构简单，包括埃希氏菌属与志贺氏菌属（*Escherichia-Shigella*）、肠球菌属（*Enterococcus*）、明串珠菌属（*Leuconostoc*）、乳球菌属（*Lactococcus*）、葡萄球菌属（*staphylococci*）、链球菌属等。

新生儿的出生方式是影响其肠道菌群最初形成的关键因素，如顺产或剖腹产。通过统计孕妇分娩方式，并随访婴儿的成长，发现剖宫产出生后代的肥胖风险显著高于顺产后代。2016年发表在《JAMA》子刊的一项研究发现剖宫产与后代较高的肥胖风险相关，该研究选取1996–2012年15271名孕妇及对应的22068名后代，其中4921名婴儿是剖宫产出生的，从后代的9~14岁开始，跟踪随访至20~28岁；在随访期间，后代的总体肥胖率为13%，剖宫产后代的肥胖风险显著高于顺产后代；曾经进行过剖宫产的产妇，其通过顺产出生的后代患肥胖的风险，相对于连续剖宫产的产妇的后代降低31%；在家庭内的分析中，剖宫产后代的肥胖风险比顺产后代高出64%。国内学者在华东地区进行了一项横断面研究，通过整群抽样的方法选取4个城市（芜湖、铜陵、安庆、扬州），35所幼儿园共计9103名儿童进行调查，收集并分析数据发现，剖宫产与儿童超重以及肥胖具有显著相关性。顺产新生儿的肠道菌群与母体阴道中的相似，以乳酸杆菌（*Lactobacilli*）、普氏菌属（*Prevotella*）或纤毛菌属（*Sneathia*）为主；而剖腹产的新生儿肠道微生物生态系统中以葡萄球菌属、棒状杆菌属（*Corynebacterium*）和丙酸杆菌属（*Propionibacterium*）为主，与母体皮肤上的微生物群落相一致。

新生儿出生后不久，肠道高度需氧的环境促使需氧菌和兼性厌氧菌(如肠球菌属、链球菌属和乳酸杆菌属)的生长，氧气水平的降低有利于专性厌氧菌(如双歧杆菌属、梭菌属（*Clostridium*）和拟杆菌属（*Bacteroides*）)的生长。因此，新生儿在出生后的最初几个月，肠道菌群呈现低丰度的特征，以放线菌门和变形菌

门为主。随后，由于肠道中厚壁菌门和拟杆菌门细菌数量的增加，菌群复杂性和生物多样性随之增加。

在哺乳期，配方奶喂养的婴儿肠道内主要以肠球菌、肠杆菌、拟杆菌、梭状芽胞杆菌以及其他厌氧链球菌为主，而母乳喂养的婴儿肠道内则是双歧杆菌和乳酸菌占主导地位，双歧杆菌随着固体食物的引入而减少。除了满足婴儿的营养和生理需求，母乳中还含有一些生物活性物质，在营养消化和吸收、免疫保护和抗菌防御等方面发挥着重要作用，如分泌型的 IgA、乳铁蛋白、溶菌酶、补体及其他细胞成分。母乳低聚糖(Human milk oligosaccharides, HMOs) 在小肠中只能被部分消化，大部分到达结肠，经双歧杆菌发酵，产生短链脂肪酸，可为婴儿结肠内细菌提供营养，从而为双歧杆菌提供了选择性生长优势。

断奶和固体食物的引入进一步改变了婴儿肠道菌群的结构。在断奶期间，随着固体食物的引入，肠道菌群发生了巨大的转变，从以双歧杆菌为主变为以拟杆菌门和厚壁菌门为主。大约三岁时，菌群的构成和多样性即接近成人。断奶前后肠道菌群在功能方面也发生了很大的变化，断奶前肠道以富含促进乳酸利用基因的细菌为主，而固体食物的摄入则可促使具有碳水化合物利用、维生素合成和异型生物质降解基因的细菌生长。

与婴儿相比，儿童肠道菌群的构成变得更加稳定，存在多种拟杆菌门细菌。随着食物摄入种类和环境暴露的增加，菌群的复杂程度及生物多样性进一步增加。研究表明，3 岁儿童的肠道菌群与成年人呈现 40%~60%的相似性，至青少年时期则可堪比成年人。尽管儿童和青少年肠道中包含很多与成年人相同的菌群，但拟杆菌属和双歧杆菌属，以及梭状芽胞杆菌的比例却存在显著的差异。

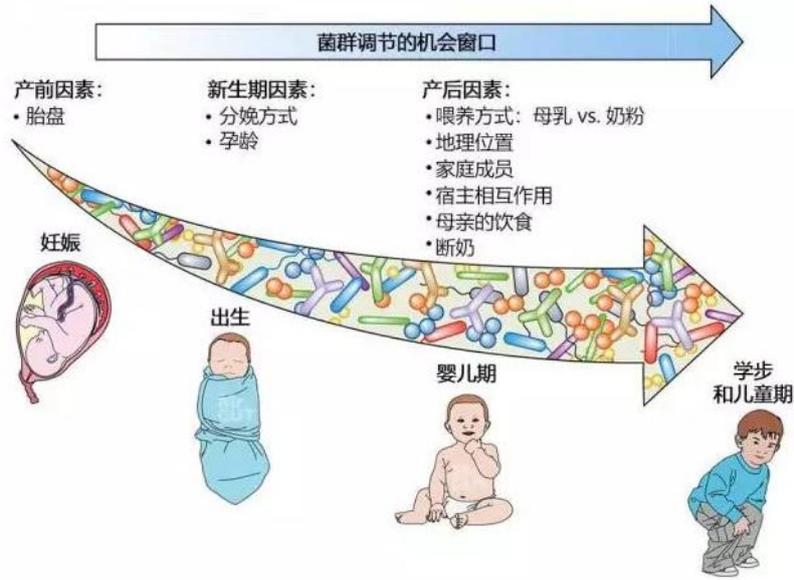


图 2 肠道菌群形成的关键时期

三、调节儿童肠道菌群平衡的方式

1. 健康饮食最重要

2016 年《Science》同时刊登了荷兰格罗宁根大学的 Life Lines-DEEP project 和比利时鲁汶大学的 Flemish Gut Flora Project 两个大型的人体肠道微生物研究，分析了不同影响因子对肠道微生物多样性的影响。研究表明对于大多数人而言，水果、蔬菜、咖啡、绿茶、酸奶和红酒是有利于保持肠道微生物多样性的；高脂、高糖食物和全脂牛奶则不利于肠道微生物的平衡发展。另外久坐的生活方式即运动量过少被认为是重要危险因素。

1.1 保持良好的膳食模式

均衡的膳食结构可以刺激肠道内发挥不同生理功能的优势菌群的生长，肠道菌群的多样性是维持肠道微生态平衡的重要驱动因素。健康均衡的饮食可以改善肠道微生物的结构和功能，增加双歧杆菌、乳杆菌、普氏菌属等有益菌的繁殖。而高脂高动物蛋白的西方饮食则会扰乱菌群结构、破坏肠屏障功能，导致菌群总量和双歧杆菌、乳杆菌等有益菌数量的降低，诱发炎症和代谢失调。使用小鼠模型研究表明，高脂肪饮食(72%的能量)可以导致革兰氏阴性菌的比例增加，同时降低一些革兰氏阳性菌的丰度，如直肠真杆菌、拟球梭菌和双歧杆菌。这可能是由于革兰氏阴性菌通常比革兰氏阳性菌对胆汁的耐受性更强。

地中海饮食被认为是一个健康均衡的膳食模式，传统地中海饮食的饮食特点

包括：以各种加工程度最低的全谷物和豆类作为主食，每天食用丰富多样的新鲜蔬菜和新鲜水果，以坚果、橄榄油和蜂蜜为主要原料的糖果只在喜庆场合食用，冷榨特级初榨橄榄油、坚果和种子为主要脂肪来源，适量食用鱼类，低摄入量的乳制品(主要是本地奶酪和酸奶)，食用频率极低和极少量的红肉和加工肉类(每一两周一次)，只有在进餐时才少量或适量饮用葡萄酒。随机临床试验的结果表明，使用地中海饮食进行的干预试验在治疗肥胖、代谢综合征等方面具有一些的有益效果。

一项探讨来自两组不同地理位置(埃及和美国)的青少年在微生物结构、功能及代谢产物等方面差异的横断面研究结果表明，以摄入地中海饮食为主的埃及青少年肠道优势菌群为普氏菌属，肠道环境具有较高的短链脂肪酸水平和微生物多糖降解编码基因，及几种多糖降解菌属。而摄入西方饮食的美国青少年肠型属于拟杆菌型，肠道环境富含氨基酸和脂质代谢相关化合物，蛋白质降解、维生素合成和铁获取通路等的编码基因，以及几种蛋白质、淀粉降解菌属。

关于肠道菌群恢复力的研究发现，地中海饮食和低脂饮食可以将代谢综合征肥胖患者的肠道菌群恢复至健康人群菌群水平，代谢综合征肥胖患者体内糖分解活性降低，拟杆菌属、普氏菌属、粪杆菌属、氏菌属、瘤胃球菌属、狄氏副拟杆菌、普拉梭菌水平增加，厚壁菌门/拟杆菌门比例下降，而链球菌属和梭菌属丰度无影响。糖分解活性的恢复与短链脂肪酸发酵能力的增强有关。

1.2 多吃水果和蔬菜

水果、蔬菜富含的膳食纤维不能被小肠所消化，它们会进入大肠并被菌群发酵分解，促进啮齿类动物和人类肠道菌群结构的改变，导致厚壁菌门减少，拟杆菌门增多(尤其是产酸拟杆菌)，产生丁酸、乙酸、丙酸等短链脂肪酸，从而降低肠道pH值，刺激肠道蠕动，缩短肠转运时间，抑制病原菌的生长繁殖。短链脂肪酸还可以经肠道上皮细胞快速吸收，参与一系列代谢过程，并为宿主提供能量。宿主结肠上皮细胞每日所需能量的10%和细胞呼吸所需能量的70%以上来自于短链脂肪酸。然而，持续从短链脂肪酸中获取能量会导致体内额外的脂肪沉积，增加肥胖的发生风险。而饮食中膳食纤维摄入量减少会导致双歧杆菌和乳杆菌等有益菌数量降低。

研究表明，布基纳法索城市和农村儿童的肠道菌群存在显著差异，表现为布

基纳法索农村儿童体内富含普氏菌属和Xylanibacter，与粪便中短链脂肪酸水平相关，从而反映其降解复杂碳水化合物的能力。这是由于城市儿童暴露于西方化的生活方式，摄入较少的膳食纤维以及较多的能量、及富含脂肪和单糖的食物，城市儿童肠道菌群以代谢富含动物蛋白、脂肪和糖类的食物为主，而农村儿童体内富含可以发酵植物性食物中纤维和碳水化合物的菌群，如普氏菌属、密螺旋体属、琥珀酸弧菌属。

1.3 适量摄入粗粮等富含纤维的食物

膳食纤维的摄入通过改变细菌发酵、菌落大小和菌群构成来影响肠道微生物群。不可消化的碳水化合物是大多数肠道微生物的主要能量来源，因此，可以直接影响那些严重依赖底物的菌种。交叉喂养也可能产生间接影响，一些微生物依赖于其他微生物的副产品或代谢物。

全麦面包摄入量较高的儿童，其肠道中普氏菌属水平较高，而火腿和香肠摄入量较高的儿童，其肠道则拟杆菌属和颤螺旋菌属（Oscillospira）较多，而在消费牛奶更多的儿童中观察到了更多的嗜胆菌属（Bilophila）。来源于植物和牛奶中的膳食寡糖可以刺激双歧杆菌的生长，双歧杆菌与正常体重增加有关，在肥胖个体中浓度较低。有研究表明，4周内限制精制糖、谷物、豆类、酒精、咖啡因、奶制品，足量（每天7杯）且多样（每周20~30种）蔬果，适量蛋白，适量橄榄油等脂类，干预后体重明显下降。消化、认知和身心健康相关负面症状显著下降，类肠易激综合征症状减少，焦虑、抑郁等也显著减少。相反有些会破坏肠道微生态的食物应少摄取。研究表明肥胖人群中谷氨酸含量很高，谷氨酸是味精的主要成分，可以抑制脂肪分解和扩大脂肪细胞体积，诱导肥胖。脂肪肉类也可以通过微生物对我们的健康产生负面影响，因为它们会产生一种叫做TMAO（氧化三甲胺）的代谢物，严重威胁人体健康。限制对味精的摄入或许也是防止肥胖的方法，限制日常饮食中高脂高糖的摄入是减轻体重最为方便快捷的方法。

1.4 多摄入植物化学物

大量食用植物性食物还可以提供丰富的植物化学物，这些植物化学物质还会影响胃肠道微生物群、炎症和代谢性疾病的发展。未能在小肠近端消化吸收的植物化学物可以被小肠远端微生物群转化，增加其可用性，改变菌群结构。如茶叶中酚类化合物对致病菌如产气荚膜梭菌、艰难梭菌和拟杆菌等产生抑制作用，而

对共生菌如梭菌、双歧杆菌和乳酸菌等的浓度没有显著影响。原花青素可以刺激乳酸菌、双歧杆菌和一些产丁酸盐的细菌的生长，同时降低结肠炎症。

1.5 必要时补充益生菌和益生元

益生菌可以维持肠道内菌群平衡，通过竞争底物、抢占位点等方式抑制有害菌的繁殖。正常、平衡的肠道菌群结构包括菌群种类多样，有益菌数量丰富。此外，益生菌还可以改善肠道功能，维持肠道酸碱度和渗透压，缩短肠转运时间，改善便秘现象；合成多种维生素、酶类，调节能量平衡，促进胆酸分解代谢，中和致癌物；以及调节免疫和内分泌系统功能。含有益生菌的食品包括酸奶、开菲尔、泡菜、康普茶、豆豉和味噌等发酵食品。

益生元可以改变肠道微生物的组成，促进有益菌的增殖，可能与体重体脂以及脂肪细胞规模降低有关。用益生元来改变肠道微生物促进肠道神经系统的正常反应，从而减少肠道的通透性和代谢内毒素的增加。在人体模型试验中，益生元对血糖和胰岛素血症的影响已经基本证明，但是对体重脂肪含量关系存在一些争议。Hume在最新的研究中发现益生元制品还可以抑制食欲。另外益生元可能具有抗炎作用，一些研究表明肠道微生物可以通过与代谢紊乱相关的炎症反应与肥胖相关联，益生元还可能通过调节肠道微生物来降低食物的摄入量和食欲使体重下降。

一项评估围产期益生菌补给对儿童生长和发育模式的10年随访研究结果表明，早期补给鼠李糖乳杆菌可以调节儿童肠道菌群，从而通过抑制体重的过度增加的方式改变生长模式。在随后的临床试验中研究了唾液乳杆菌Ls-33补充剂对肥胖青少年粪便微生物群的影响，补充剂的摄入显著的增加了乳杆菌属和双歧杆菌属的丰度，以及拟杆菌属-普氏菌属-卟啉单胞菌属与厚壁菌门细菌的比例。肥胖儿童在补给干酪乳杆菌代田株6个月后体重明显降低，粪便中双歧杆菌和脆弱拟杆菌浓度显著降低，高密度脂蛋白胆固醇（HDL）升高。

当给患有代谢综合征的患者使用双歧杆菌HN019时，整体效果是有益的，包括降低肥胖、血脂和一些炎症标志物。与对照组相比，每日摄入益生菌可显著降低BMI、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇（LDL）。将嗜热链球菌、嗜酸乳杆菌、婴儿双歧杆菌、短双歧杆菌和粪肠球菌作为益生菌酸奶中的混合益生菌喂养8周可显著降低体重和BMI。摄入另一种益生菌组合（加氏乳杆菌KS-13、两歧双歧

杆菌G9-1、长双歧杆菌MM2)每天两次,连续三周,可以显著增加乳酸菌和双歧杆菌的数量。

2. 养成良好运动习惯,减少久坐

肥胖与久坐的生活习惯有关,进行科学规律的体育运动对肥胖的预防是有益的。对于儿童而言,由于缺乏强自控力,父母日常生活中对孩子的影响与肥胖的发生发展密切相关。研究证明父母的教育方式、对孩子饮食的干预、控制孩子在数码产品上耗费的时间以及对孩子体育运动的鼓励等都对肥胖的预防控制起作用。

3. 关注早期营养环境及喂养方式

有证据表明,怀孕以及生命早期的营养环境对微生物、代谢系统和免疫系统的发展至关重要,新生儿期是微生物在婴儿体内定植的关键时期。一开始便使用正确的营养策略来改善菌群的构成并发展一个有益的细菌环境,可以预防今后糖尿病、肥胖的发生。人类早期(从受孕到2岁)喂养环境发展的三个不同阶段分别是:产前阶段(0~280天),母乳喂养或配方奶的喂养(280天~6个月),辅食添加阶段(6个月~2岁)。产前阶段的主要危险因素是孕产妇孕前高BMI。怀孕时体重超重母亲的孩子要比怀孕时体重正常的母亲的孩子BMI高。已有多项研究证实体重超重或者肥胖者肠道菌群的环境与正常体重者有所差别,而体重超重或肥胖的母亲是否通过肠道菌群对孩子BMI产生影响还有待研究。母乳或配方奶喂养阶段的危险因素是配方奶喂养、高能量摄入、高蛋白摄入等。辅食添加阶段的危险因素是早期添加固态辅食和高蛋白摄入。其中肠道菌群起到的作用是不容忽视的,不同的观察性研究和干预性研究表明,微生物群的构成在孕期和婴幼儿时期影响人体的代谢和免疫系统,并进一步影响生命后期的生活质量和后代发生疾病的风险。最近有研究从母亲的乳汁中检测到了乳杆菌和双歧杆菌,一定程度上说明了母乳在婴幼儿肠道菌群定植中的作用。另外,Laursen等通过研究发现,早期喂养向辅食添加过渡的过程是婴幼儿肠道微生物群发展的主要决定时期。

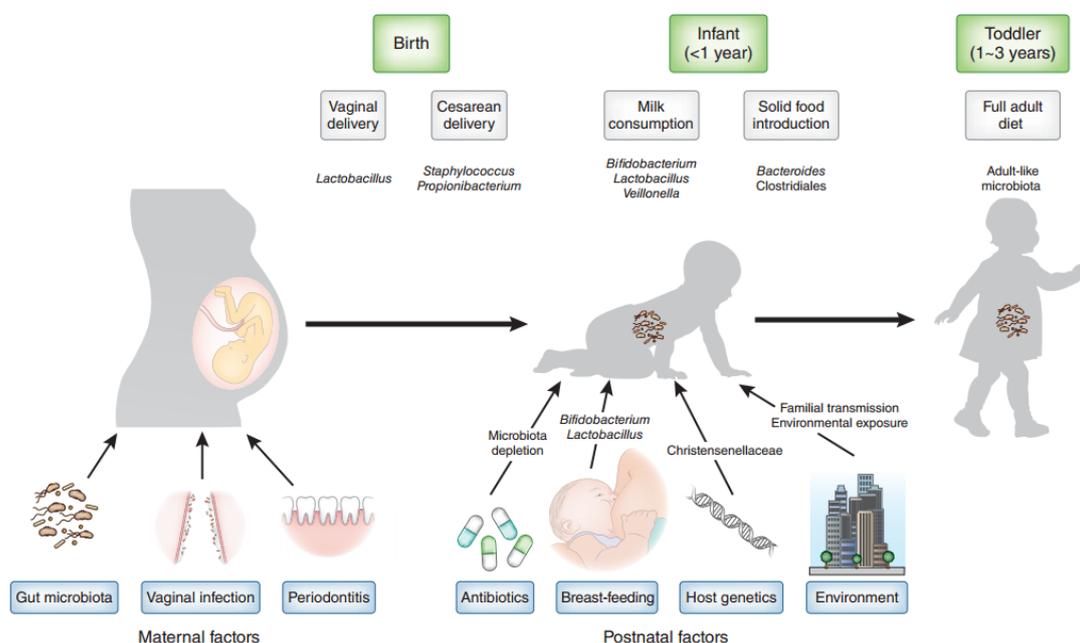
4. 严格控制抗生素的使用

抗生素也可以改变肠道微生态的构成,短期的抗生素治疗后肠道微生态可以快速恢复,但是反复使用抗生素则会对机体产生长远的影响。出生时接触低剂量青霉素的小鼠较断奶的未接触抗生素对照组体重增长更多,值得注意的是,这种

效应在停止抗生素接触后仍然持续直至成年后数周。而且进一步有小鼠实验证实，仅当抗生素暴露在生命早期时才会引发肥胖。将低剂量青霉素干预的老鼠中的细菌定植到无菌鼠中，受体脂肪量比对照组增多，也证明了肠道微生物的转移可以引发肥胖。抗生素的剂量在抗生素暴露引发肥胖发展过程中起到决定性作用，高剂量的抗生素导致大鼠脂肪量减少，以及胰岛素抵抗的发生。有人群研究表明，生命早期抗生素暴露与儿童早期BMI的升高有关。过去几十年抗生素的大量使用与西方国家高肥胖发病率成平行关系，也提示两者有相关关系。

5. 环境及遗传因素也是近年研究热点

儿童肠道菌群结构也受地理位置和文化的的影响。研究发现，发达国家儿童肠道菌群富含拟杆菌属和厚壁菌门，而发展中国家儿童肠道多以普氏菌属为主。以拟杆菌属-双歧杆菌属为主的菌群结构在东亚地区十分常见，而以普氏菌属为主的菌群结构则在中亚和东南亚占主导地位。还有研究比较分析了德国和芬兰两个国家儿童肠道微生物，发现芬兰婴儿肠道中双歧杆菌的数量较德国婴儿多。而对双胞胎的研究显示，其肠道菌群定植及结构相似，同卵双胞胎高异卵双胞胎。这些都表明婴儿肠道菌群结构的形成会受到环境因素和遗传因素的影响。



Nat Med, 2016, 22(7): 713-22

图 3 新生儿肠道微生物菌群的影响因素

6. 其他

微生物制剂、粪菌移植、胃旁路手术、基因治疗等方法近年取得很大进展，

但是这些成果的机制并没有完全明确，在人群中的高等级证据还较缺乏；对预防儿童肥胖作用还存在很多不确定性。

四、小结

儿童肥胖是许多疾病的危险因素，不仅影响身体健康，而且对儿童的心理健
康也有负面影响。肠道微生态被认为是影响儿童肥胖的新因素，也是当下研究的
热点。新生儿期是微生物在婴儿体内定植的关键时期，一开始便使用正确的营养
策略来改善菌群的构成并发展一个有益的细菌环境，可以预防今后糖尿病、肥胖
的发生。尽管近年来在肠道菌群干预儿童代谢性疾病方面取得了很多的成果，但
是这些成果的机制并没有完全明确，如：（1）截止到目前，还不清楚哪些微生物
群落主要为肥胖的发生负责。在一些研究中的阳性结果，会被另一些阴性结果推
翻，具体原因需要探索（2）探索饮食的合适剂量，是否适用于各个年龄组。目
前还没有研究对比不同菌株之间减肥效应的能力差异（3）安全性问题：一些益
生菌也会导致胃肠功能紊乱，还可能导致菌血症；微生态制剂被称为是供人类安
全食用的，但是不可否认的是它们可能会传播耐药性；基因疗法，虽然有多个研
究证明其对肥胖的治疗和保持新陈代谢平衡是有效果的，但是仅仅局限于动物实
验。所以，目前对儿童代谢性疾病有效而安全的干预措施仍然是饮食及行为干预，
如：

（1）坚持母乳喂养

母乳除了满足婴儿的营养和生理需求,还含有一些特殊生物活性物质。

（2）保持良好的膳食模式

增加富含复杂的碳水化合物和膳食纤维食物的摄入，如全谷类、水果和蔬菜；
限制精制糖摄入；某些维生素及微量元素如维生素D的摄入；适量蛋白质和脂肪
摄入，且饱和脂肪和不饱和脂肪比例适宜；

（3）必要时补充益生菌和益生元

益生菌可以维持肠道内菌群平衡，通过竞争底物、抢占位点等方式抑制有害
菌的繁殖。益生元可以改变肠道微生物的组成，促进有益菌的增殖。

（4）严格控制抗生素的使用

抗生素也可以改变肠道微生态的构成，短期的抗生素治疗后肠道微生态可以

快速恢复，但是反复使用抗生素则会对机体产生长远的影响。

(5) 养成良好运动习惯，减少久坐

肥胖与久坐的生活习惯有关，进行科学规律的体育运动以及控制在数码产品上耗费的时间对肥胖的预防是有益的。

参考文献

1. 国家卫生计生委疾病预防控制局编著，中国居民营养与慢性病状况报告(2015年) [R]。北京：人民卫生出版社，2016。
2. De Filippo C, Di Paola M, Giani T, et al. Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2019, 01: 001.
3. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section[J]. *Gut*, 2014, 63:559-566.
4. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 2010, 107:11971-11975.
5. Yuan C , Gaskins A J , Blaine A I , et al. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood[J]. *JAMA Pediatrics*, 2016, 170(11):e162385.
6. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH)[J]. *Anaerobe*, 2011, 17:478-482.
7. Backhed F, Ros Collado MC, Laitinen K, Salminen S, et al. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72:77-85.
8. Wall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17:690-703.
9. Zaura E, Brandt BW, Mattos MJTD, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces[J]. *mBio*, 2015, 6(6):e01693-15-e01693-15.
10. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(343):343ra81-343ra81.
11. Ajslev T A , Andersen C S , Gamborg M , et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics[J]. *International Journal of Obesity*, 2011, 35(4):522-529.
12. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations[J]. *Nature*, 2016, 529(7585):212-215.
13. [9] Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its

- impact on health in later life[J]. *Allergology International*, 2017, 66(4):515-522.
14. Lozupone C A, Stombaugh J I, Gordon J I , et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2012, 489(7415):220-230.
 15. Rampelli S, Guenther K, Turrone S, et al. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity[J]. *Commun Biol*. 2018, 1: 222.
 16. Zhang C, Yin A, Li H, et al. Dietary Modulation of Gut Microbiota Contributes to Alleviation of Both Genetic and Simple Obesity in Children[J]. *EBioMedicine*. 2015, 2(8): 968-84.
 17. Stanislowski MA, Dabelea D, Wagner BD, et al. Gut Microbiota in the First 2 Years of Life and the Association with Body Mass Index at Age 12 in a Norwegian Birth Cohort[J]. *MBio*. 2018, 9(5): 1-14.
 18. Ya-Ping H , Qing-Qing H , Hai-Mei O , et al. Human Gut Microbiota Associated with Obesity in Chinese Children and Adolescents[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017:1-8.
 19. Turnbaugh P J , Gordon J I . The core gut microbiome, energy balance and obesity[J]. *The Journal of Physiology*, 2009, 587(17).

