

# 儿童青少年肥胖与母亲孕期邻苯二甲酸酯暴露

谢阳, 朱元多, 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/人口健康与优生安徽省重点实验室, 合肥 230032

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 723.14 R 174

【文章编号】 1000-9817(2019)09-1434-04

【关键词】 肥胖症; 儿童; 青少年

世界卫生组织定义肥胖为一种具有潜在不良健康后果的全球性疾病,且异常或过度的脂肪积累对健康构成威胁。在美国、英国和澳大利亚等高收入国家,儿童超重和肥胖的比例为 20%~35%,且儿童肥胖与成年后的心血管疾病、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停等多种不良结局密切相关<sup>[1]</sup>。在中低收入国家,儿童青少年超重的总体患病率为 17.3%,肥胖患病率为 8.6%<sup>[2]</sup>。中国儿童青少年肥胖在 20 世纪呈现低流行状况,但 2014 年 7~18 岁儿童青少年的超重和肥胖患病率达 19.4%<sup>[3]</sup>。肥胖的病因复杂,近年来有研究发现,环境内分泌干扰物邻苯二甲酸酯(phthalic acid esters, PAEs)是一种新的致肥因子(obesogen),而母亲孕期 PAEs 暴露是儿童童年期肥胖的危险因素<sup>[4]</sup>,丰富了人们对肥胖病因的新认识。

## 1 孕期邻苯二甲酸酯暴露现状

PAEs 是邻苯二甲酸形成的酯类统称,是人类接触最普遍的环境内分泌化学干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs)之一。邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(DEHP)是人们接触最多、市场用量最大的 PAEs,主要用于生活用品中。人群接触 DEHP 的主要途径是食物摄入和一般的环境暴露<sup>[5]</sup>。

瑞典妊娠队列(swedish pregnant women)收集了 1 651 名孕妇孕 10 周的尿样,分析发现,超过 99% 的尿样中可检测出 14 种邻苯二甲酸酯代谢物<sup>[6]</sup>。2010 年法国人类生物监测项目(HBM)选择 4 145 名孕妇检测体内生物标志物含量,结果显示,几乎所有孕妇体

内都有双酚 A(BPA)、DEHP 暴露<sup>[7]</sup>。生命早期是个体生长发育的重要窗口期,在该阶段,PAEs 暴露特别令人担忧。Martínez 等<sup>[8]</sup>通过集成的外部和内部剂量测定建模,评估孕妇产前 EDCs 暴露情况,结果表明,孕妇血浆中游离 BPA 和 DEHP 代谢物邻苯二甲酸单乙基己基酯(MEHP)的浓度以瞬时峰值和短半衰期为特征;反之,由于胎儿缺乏代谢活动,体内 BPA 和 MEHP 浓度低而持久。Gao 等<sup>[9]</sup>评估了多种 PAEs 低剂量暴露对妊娠期孕妇的累积健康风险,结果表明,在妊娠第 1, 2, 3 个月中,分别有 3.43%, 14.63% 和 17.28% 的女性多种 PAEs 每日摄入量超过 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,该结果超过了欧洲食品安全局推荐的每日耐受量,而且多种 PAEs 累积暴露的风险相当大。另一项研究发现,PAEs 暴露在中国孕妇中普遍存在,且更易发生于夏季<sup>[10]</sup>。

## 2 孕期 PAEs 暴露与儿童青少年肥胖关联的出生队列研究

多项出生队列研究表明,孕期 PAEs 暴露与子代肥胖之间具有密切联系。北海道环境与儿童健康的出生队列研究发现,BPA 和 DEHP 在子代肥胖中发挥作用<sup>[11]</sup>。该研究纳入 365 名孕妇,在妊娠早期测定母体血清确定 BPA 和 DEHP 暴露,测定脐带血中代谢相关生物标志物的水平,使用线性回归模型进行统计分析,调整母亲年龄、孕前体质量指数、胎次、教育程度和儿童性别后发现,BPA 水平与胎儿瘦素水平呈负相关,与高分子脂联素水平呈正相关,DEHP 代谢物水平与胎儿瘦素水平呈负相关。厄瓜多尔纵向出生队列研究了生命早期环境暴露对儿童生长、健康和发育的影响<sup>[12]</sup>,该队列在 1999—2012 年期间从萨利纳斯母婴健康评估中心招募符合条件的孕妇 601 名,其中 537 人通过分娩进行尿液 PAEs 暴露研究,有 345 名儿童在 5~12 岁时完成了人体测量,结果发现,产前尿液 DEHP 代谢物浓度与 5, 7, 9, 10.5, 12 岁时儿童超重或肥胖呈正相关。1998—2006 年在曼哈顿北部进行的纵向肥胖出生队列研究,采用线性回归分析 424 位母亲产前尿中 PAEs 代谢物的浓度与儿童 5, 7 岁时的体质量指数(BMI)Z 值、腰围和脂肪量之间的关系,结果表明,19% 的 5 岁儿童患有肥胖, 25% 的 7 岁儿童患

【基金项目】 国家自然科学基金重点项目(81330068)。

【作者简介】 谢阳(1995-),女,江西宜春人,在读硕士,主要研究方向为孕期环境暴露母婴健康效应。

【通讯作者】 陶芳标, E-mail: fbtao@ahmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.09.046

有肥胖,而产前 DEHP 代谢物浓度与 5,7 岁时儿童人体测量结果之间无显著相关性<sup>[13]</sup>,该研究仅支持了 PAEs 会干扰脂肪生成和脂肪代谢过程的假说。Cock 等<sup>[14]</sup>在荷兰进行了前瞻性队列研究,该队列共纳入 91 对母婴进行分析,记录了胎儿体重及脐带血中内分泌干扰物代谢物含量,结果表明,产前暴露于内分泌干扰物与该人群的出生体重变化有关,调整混杂因素后发现,DEHP 代谢物单(2-乙基-5-羧基戊基)邻苯二甲酸酯标准品(MECP)与男童低出生体重有关,单(2-乙基-5-羟基己基)邻苯二甲酸酯标准品(MEHP)与男童高出生体重有关,单(2-乙基-5-氧己基)邻苯二甲酸酯标准品(MEOHP)与出生体重无统计学关联。2005—2006 年中国上海出生队列纳入 201 对母婴,探讨孕期 PAEs 暴露与出生体重之间的关系,结果发现,DEHP 暴露与出生身长呈负相关、与低出生体重的风险增加有关<sup>[15]</sup>。还有一些研究表明孕期 PAEs 暴露与儿童肥胖之间无统计学关联。Buckley 等<sup>[16]</sup>研究发现,妊娠期孕妇 PAEs 暴露与儿童 BMI Z 值的关联不存在统计学意义。同样,Botton 等<sup>[17]</sup>对 520 名妊娠期孕妇尿样中的 PAEs 代谢物进行定量分析,通过重复超声测量和出生时测量评估胎儿生长,结果发现高分子量 PAEs 代谢物与估计的胎儿体重呈负相关。对于孕期 PAEs 暴露与子代肥胖之间的关系,目前的研究仍存在很大的争议。

### 3 孕期 PAEs 暴露致子代肥胖的动物研究

现阶段动物实验研究发现,PAEs 暴露与子代肥胖也可能存在关联性。研究显示,妊娠第 12 d 至产后第 7 d 的 C57BL/6J 小鼠经过 DEHP 染毒处理,子代在出生后的 60 d,出生体重、脂肪组织沉积、血清脂质和葡萄糖水平明显提高<sup>[18]</sup>。说明孕期暴露于 DEHP 可能增加子代肥胖的可能性,DEHP 可能是肥胖和肥胖相关疾病的潜在化学应激源。同类实验证明,孕期暴露于低剂量 MEHP 会增加子代雄性小鼠体重和脂肪重量,血清胆固醇、三酰甘油和葡萄糖水平也显著升高,提示孕期暴露于 MEHP 可能会增加子代的肥胖发生率<sup>[19]</sup>。另一项动物实验研究了 C57BL/6 野生型雌鼠 DEHP 暴露对子代肥胖、胆固醇的影响,在持续 DEHP 染毒处理,收集子代白色脂肪组织、棕色脂肪组织、肝脏等材料分析后的结果显示,子代体重增加、白色脂肪大小增加、棕色脂肪细胞数目增多,血液中胆固醇水平升高<sup>[20]</sup>。越来越多的动物实验表明,生命早期暴露于 DEHP 与啮齿动物的脂肪增多有关<sup>[21]</sup>。

### 4 孕期 PAEs 暴露致儿童青少年肥胖的潜在机制

研究表明,PAEs 暴露可能会增加肥胖的易感性<sup>[22]</sup>,关于 PAEs 对动物子代肥胖的作用机制也受到

广泛关注。现有证据表明,PAEs 可干扰脂肪生成和脂肪代谢<sup>[13]</sup>。PAEs 可能通过抗雄性激素作用和/或抗甲状腺激素作用激活过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs),影响脂肪酸氧化和分解代谢,从而促进肥胖<sup>[23]</sup>。

4.1 激活 PPARs PPARs 是核激素受体家族中的配体激活受体,具有调节脂质生成和代谢的作用<sup>[24]</sup>,在不同的物种中已经发现了 3 种亚型( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  和  $\gamma$ ),在脂质和葡萄糖体内平衡中起着重要作用,被称为脂质和胰岛素传感器<sup>[25]</sup>。PPAR  $\alpha$  在脂肪组织的新陈代谢过程中高度表达;PPAR  $\gamma$  在脂肪组织中高度表达促进脂肪形成及储存;PPAR  $\beta/\delta$  在所有组织中广泛分布,呈低水平表达,可促进葡萄糖分解代谢<sup>[26]</sup>。实验表明,DEHP 的代谢物 MEHP 可激活 PPAR  $\gamma$  诱导脂肪细胞分化,从而使 3T3-L1 前体脂肪细胞变为成熟脂肪细胞<sup>[27]</sup>;同时通过体外培养人皮下脂肪细胞发现,MEHP 可刺激甘油生成过程中涉及到的基因表达,增强胞质磷酸烯醇丙酮酸激酶的表达,增加甘油生成和脂肪酸酯化,最终导致三酰甘油增加<sup>[28]</sup>。Manteiga 等<sup>[29]</sup>的实验也证明,重复多次暴露于 MEHP 可改变由 PPAR  $\gamma$  调控的小鼠脂肪细胞的代谢通路,从而导致脂质生成和脂肪氧化。越来越多的证据表明,DEHP 暴露可激活 PPAR  $\gamma$ ,影响脂肪因子分泌,导致游离甘油堆积<sup>[30]</sup>。

4.2 表观遗传调控 与 DNA 排列顺序变化无关的,由生物体的基因和环境相互作用,调节基因表达的频率、速度或表达度的过程为表观遗传调节。表观遗传的主要调控蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA。动物实验研究发现,围生期暴露于 PAEs 及其混合物中会对断奶时体重、器官重量和小鼠脑池内 A-颗粒(IAP)DNA 甲基化产生特定的性别影响,暴露于 DEHP 的雄性小鼠体重增加明显超过对照组,而在雌性小鼠中肝脏、性腺脂肪量显著高于对照组,DEHP 暴露导致雌性 A-颗粒 DNA 甲基化改变,而 DBP 暴露则导致雄性 DNA 甲基化改变<sup>[31]</sup>。美国一项出生队列研究发现,产前 PAEs 暴露与新生儿脐带血中的 DNA 甲基化模式改变有关,在较高浓度 PAEs 暴露的新生儿中,肾上腺髓质素(ADM)区域的 TSS1500CpG 位点过度甲基化,51%的甲基化与 DEHP 代谢物有关<sup>[32]</sup>。与宫内 PAEs 暴露浓度相关的 CpGs 基因编码蛋白质肾上腺素,涉及各种疾病与健康结局,包括肥胖<sup>[33]</sup>。研究表明,JAK/STAT 通路在脂质代谢的不同阶段具有重要作用,DEHP 暴露可以激活小鼠肝脏和脂肪组织中的 JAK/STAT 通路,促进三酰甘油积累,从而导致脂质代谢紊乱和肥胖<sup>[34]</sup>。

4.3 其他 动物实验显示,在小鼠脂肪生成和高脂饮

食引起的肥胖中,增殖细胞核抗原(PCNA)的磷酸化是必需的,体外 DEHP 暴露时可诱导 PCNA 磷酸化,PCNA 磷酸化的雌性子代体重明显增加<sup>[35]</sup>。DEHP 暴露 5 周的 C3H/He 小鼠体重和脂肪含量明显增加,促食欲神经元表达刺豚鼠相关蛋白(AgRP)水平显著提高,体温明显下降,高暴露剂量组小鼠出现食欲减退和神经元(POMC)水平显著下降,表明慢性 DEHP 暴露可能会破坏体内能量平衡而导致肥胖,提示 DEHP 可能影响甲状腺功能和下丘脑内瘦素神经肽表达<sup>[36]</sup>。

## 5 小结

肥胖对个体身心健康、社会发展都有着不可忽视的影响,大量研究数据显示,早期暴露于 PAEs 可促进肥胖发生发展。孕期 PAEs 暴露与子代肥胖的关联研究是一个全新的领域,流行病学证据表明其对儿童青少年的生长发育产生有害影响,但对于 PAEs 引起肥胖的具体作用机制仍有待更进一步的探索研究。

## 6 参考文献

- [1] CHUNG S T, ONUZURUIKE A U, MAGGE S N. Cardiometabolic risk in obese children[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411(1): 166-183.
- [2] YANG L, BOVET P, MA C, et al. Prevalence of underweight and overweight among young adolescents aged 12-15 years in 58 low-income and middle-income countries[J]. *Pediatr Obes*, 2018, 14(3): 1-8.
- [3] WANG S, DONG Y H, WANG Z H, et al. Trends in overweight and obesity among Chinese children of 7-18 years old during 1985-2014[J]. *Chinese J Prev Med*, 2017, 51(4): 300-305.
- [4] LIU B, LEHMLER H J, SUN Y, et al. Association of Bisphenol A and its substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents[J]. *Diabet Metab J*, 2019, 43(1): 59-75.
- [5] ERYTHROPEL H C, MARIC M, NICELL J A, et al. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(24): 9967-9981.
- [6] SHU H, JONSSON B A, GENNINGS C, et al. Temporal trends of phthalate exposures during 2007-2010 in Swedish pregnant women[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2018, 28(5): 437-447.
- [7] DEREUMEUX C, FILLOL C, CHARLES M, et al. The French human biomonitoring program: first lessons from the perinatal component and future needs[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, 220(2): 64-70.
- [8] MARTINEZ M A, ROVIRA J, SHARMA R P, et al. Prenatal exposure estimation of BPA and DEHP using integrated external and internal dosimetry: a case study[J]. *Environ Res*, 2017, 158: 566-575.
- [9] GAO H, ZHU B, TAO X, et al. Temporal variability of cumulative risk assessment on phthalates in Chinese pregnant women: repeated measurement analysis[J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52(11): 6585-6591.
- [10] GAO H, ZHU Y, XU Y, et al. Season-dependent concentrations of urinary phthalate metabolites among Chinese pregnant women: repeated measures analysis[J]. *Environ Int*, 2017, 104: 110-117. doi: 10.1016/j.envint.2017.03.021.
- [11] MINATOYA M, ARAKI A, MIYASHITA C, et al. Association between prenatal bisphenol A and phthalate exposures and fetal metabolic related biomarkers: the hokkaido study on environment and children's health[J]. *Environ Res*, 2018, 161: 505-511. doi: 10.1016/j.envres.2017.11.052.
- [12] HARLEY K G, BERGER K, RAUCH S, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity[J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(3): 405-415.
- [13] MARESCA M M, HOEPNER L A, HASSOUN A, et al. Prenatal exposure to phthalates and childhood body size in an urban cohort[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(4): 514-520.
- [14] DE COCK M, DE BOER M R, LAMOREE M, et al. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and birth weight—a prospective cohort study[J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2016, 51(2): 178-185.
- [15] ZHANG Y, LIN L, CAO Y, et al. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(4): 500-504.
- [16] BUCKLEY J P, ENGEL S M, BRAUN J M, et al. Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4-to 7-Year-old children: a pooled analysis[J]. *Epidemiology*, 2016, 27(3): 449-458.
- [17] BOTTON J, PHILIPPAT C, CALAFAT AM, et al. The edenmother-child cohort study g 2016 phthalate pregnancy exposure and male offspring growth from the intra-uterine period to five years of age[J]. *Environ Res*, 2016, 151: 601-609.
- [18] HAO C, CHENG X, GUO J, et al. Perinatal exposure to diethyl-hexyl-phthalate induces obesity in mice[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013, 5: 725-733.
- [19] HAO C, CHENG X, XIA H, et al. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice[J]. *Biosci Rep*, 2012, 32(6): 619-629.
- [20] LEE K, CHIANG C, LIN H, et al. Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure deregulates blood pressure, adiposity, cholesterol metabolism and social interaction in mouse offspring[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(5): 1211-1224.
- [21] WASSENAAR P N H, LEGLER J. Systematic review and meta-analysis of early life exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and obesity related outcomes in rodents[J]. *Chemosphere*, 2017, 188: 174-181. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.165.
- [22] KIM J T, LEE H K. Childhood obesity and endocrine disrupting chemicals[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(4): 219-225.
- [23] KIM S H, PARK M J. Phthalate exposure and childhood obesity[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19(2): 69.
- [24] MA X, WANG D, ZHAO W, et al. Deciphering the roles of PPAR $\gamma$  in adipocytes via dynamic change of transcription complex[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 473.
- [25] GRYGIEL-GORNIK B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications: a review[J]. *Nutr J*, 2014, 13(1): 17.
- [26] 姜潇, 白晓彦, 伍会健. PPARs 在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用[J]. *生理科学进展*, 2015, 46(3): 220-224.
- [27] 郭春红. 邻苯二甲酸酯类对 3T3-L1 前体脂肪细胞诱导分化的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [28] ELLERO-SIMATOS S, CLAUS S P, BENELLI C, et al. Combined transcriptomic-1H NMR metabolomic study reveals that monoethylhexyl phthalate stimulates adipogenesis and glyceroneogenesis in human adi-

- pocytes[J]. J Prot Res, 2011, 10(12):5493-5502.
- [29] MANTEIGA S, LEE K. Monoethylhexyl phthalate elicits an inflammatory response in adipocytes characterized by alterations in lipid and cytokine pathways[J]. Environ Health Perspect, 2017, 125(4):615-622.
- [30] SCHAEDLICH K, GEBAUER S, HUNGER L, et al. DEHP deregulates adipokine levels and impairs fatty acid storage in human SGBS-adipocytes[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):3447.
- [31] NEIER K, CHEATHAM D, BEDROSIAN L D, et al. Perinatal exposures to phthalates and phthalate mixtures result in sex-specific effects on body weight, organ weights and intracisternal A-particle (IAP) DNA methylation in weanling mice[J]. J Dev Orig Health Dis, 2018, 11:1-12.
- [32] SOLOMON O, YOUSEFI P, HUEN K, et al. Prenatal phthalate exposure and altered patterns of DNA methylation in cord blood[J]. Environ Mol Mutagen, 2017, 58(6):398-410.
- [33] NOMURA I, KATO J, TOKASHIKI M, et al. Increased plasma levels of the mature and intermediate forms of adrenomedullin in obesity[J]. Regul Pept, 2009, 158(1/3):127-131.
- [34] JIA Y, LIU T, ZHOU L, et al. Effects of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate on lipid metabolism by the JAK/STAT pathway in rats[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11):1085.
- [35] HUNT B G, WANG Y, CHEN M, et al. Maternal diethylhexyl phthalate exposure affects adiposity and insulin tolerance in offspring in a PCNA-dependent manner[J]. Environ Res, 2017, 159:588-594. doi:10.3390/ijerph13111085.
- [36] LV Z, CHENG J, HUANG S, et al. DEHP induces obesity and hypothyroidism through both central and peripheral pathways in C3H/He mice[J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24(2):368-378.

收稿日期:2019-01-03

## 肠道菌群与肥胖及性早熟关系的研究进展

田佳梅, 王锁英

江苏大学附属医院儿科, 镇江 212000

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 723.14 R 179

【文章编号】 1000-9817(2019)09-1437-04

【关键词】 胃肠道; 细菌; 肥胖症; 青春期, 早熟

人体肠道内存在超过 35 000 种微生物, 总重量达 1 271 g, 总数量超过构成人体细胞数量的 10 倍<sup>[1]</sup>。主要有拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和放线菌门 4 个门类。肠道菌群的构成存在个体差异, 从分娩方式、婴幼儿时期喂养习惯到成年后的饮食习惯都对肠道菌群的稳定起至关重要的作用。肠道菌群通过分解发酵膳食纤维, 合成部分维生素及转化胆汁酸等一系列复杂的过程参与到身体的物质和能量代谢<sup>[2]</sup>。因其强大的代谢能力而被称为人体后天获得的额外器官。

随着社会经济的发展及人民生活水平的提高, 肥胖已成为全球性的公共卫生问题, 且肥胖的发生率在逐年上升。据世界卫生组织(WHO)统计, 近 30 年来, 全球的肥胖发生率增加了 75%<sup>[3]</sup>, 有约 4 200 万学龄前儿童为肥胖症。有研究发现, 体质量指数(body mass index, BMI) 达到及超过肥胖数值的儿童, 其肠道内微生物呈特殊表现, 同时在儿童肥胖率不断上升的

过程中发现, 女童的青春期开始显著提前, 而男童情况较为复杂, 且肥胖是促进性腺发育的主要因素之一<sup>[4]</sup>。性早熟严重危害未成熟儿童的身心健康, 会导致如健康青少年冒险行为、成人身材矮小和肥胖等, 且性早熟儿童成年后糖尿病和绝经前乳房癌症发生的风险增加<sup>[5]</sup>。

### 1 肠道菌群与肥胖

一般认为, 能量的过度摄入、代谢水平低下及能量消耗过少致使身体能量蓄积从而导致肥胖的发生。实质上, 肥胖是一个复杂的过程, 涉及到遗传、个体的免疫系统、物质能量代谢能力及生活环境等多种因素<sup>[6]</sup>。儿童期肥胖可延续至成年阶段, 流行病学证据表明肥胖是 2 型糖尿病和心血管疾病等代谢性疾病的重要危险因素之一, 且这类疾病的死亡率在逐年上升<sup>[7]</sup>。因此将体重控制在合适的 BMI 范围内, 可有效降低与肥胖有关代谢性疾病的发生风险。

1.1 肠道菌群紊乱可导致肥胖 1983 年 Wostmann 等<sup>[8]</sup>首次报道, 无菌小鼠需摄入比正常小鼠多 27% 的能量以保持体重, 而将无菌小鼠常规化后, 其体重在 2 周内增加约 60%, 这种现象的出现与小鼠的品系饮食无关, 推测可能与小鼠肠道内微生物有关。2005 年 Ley 等<sup>[9]</sup>的一项动物实验发现, 遗传易患肥胖的小鼠(ob/ob)肠道内厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比例增加, 而 Duca 等<sup>[10]</sup>将肥胖大鼠肠道内高比值的 F/B 菌群移植到无菌小鼠肠道内后成功复制出肥胖表型;

【作者简介】 田佳梅(1993-), 女, 宁夏人, 在读硕士, 主要研究方向为儿童内分泌疾病。

【通讯作者】 王锁英, E-mail: wsy8083@163.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.09.047