

成都地区中老年人血糖、血脂水平与 肠道双歧杆菌关系探究

王柯^{1,2}, 崔佳³, 陆秋娴³, 陈书巧⁴, 彭天宇³, 李鸣^{3△}, 郭云⁵,
江丽⁵, 何方³, 于晓红⁶, 吴熙⁷, 刘晓容⁷

1. 四川大学华西第二医院 临床营养科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041);
3. 四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院 营养与食品卫生学系(成都 610041);
4. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院 营养科(成都 610041); 5. 四川天府新区华阳社区卫生服务中心(成都 610213);
6. 成都市龙泉驿区妇幼保健院(成都 610100); 7. 成都爱康国宾体检医院有限公司医疗管理部(成都 610041)

【摘要】目的 探索成都地区中老年人肠道双歧杆菌在不同血糖血脂水平下种群结构的特征,为双歧杆菌在高血糖、血脂异常防治中的应用提供研究基础。**方法** 于2018年4-8月征集289名成都地区45岁及以上中老年人,分为健康组、血脂异常组、高血糖组和双高组(同时患有血脂异常及高血糖),检测其空腹血糖(GLU)、血清胆固醇(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)水平,并收集粪便样本采用实时荧光定量PCR对其中双歧杆菌属及8种人体肠道内常见的双歧杆菌进行定量检测,分析检出情况及其与血糖血脂的相关性。**结果** 共收集289例样本,组间双歧杆菌菌种结构分析:①双歧杆菌菌种的检出情况:检出率和检出种数在组间无明显差异;在数量上,角双歧杆菌在血脂异常组中高于健康组,且高于双高组,链状双歧杆菌在高血糖组中高于健康组,齿双歧杆菌在血脂异常组中高于双高组。②双歧杆菌数量和血糖血脂的相关性:在属水平上,仅在血脂异常组中双歧杆菌与TC呈负相关($r=-0.346$)。在种水平上,健康组两歧双歧杆菌与TG呈负相关($r=-0.761$),短双歧杆菌与GLU、TC、LDL-C呈负相关($r=-0.256, r=-0.261, r=-0.362$),齿双歧杆菌与GLU呈正相关($r=0.206$),婴儿双歧杆菌与TC呈负相关($r=-0.334$)。高血糖组链状双歧杆菌、婴儿双歧杆菌均与HDL-C呈正相关($r=0.307, r=0.525$);双高组两歧双歧杆菌与HDL-C呈负相关($r=-0.828$),短双歧杆菌与TG、HDL-C呈正相关($r=0.427, r=0.375$)。**结论** 血脂异常、高血糖的中老年人在双歧杆菌检出情况上与健康人出现差异。相比双歧杆菌菌种的结构组成,肠道中双歧杆菌菌种数量变化与血糖、血脂水平的关联性更强,且在不同情况下表现出其独特的特征,或可成为反映糖脂代谢的指标。

【关键词】 中老年人 高血糖 血脂异常 肠道菌群 双歧杆菌

Relationship between Blood Glucose and Lipid Levels and Intestinal Bifidobacterium in Middle-Aged and Older Adults in Chengdu WANG Ke^{1,2}, CUI Jia³, LU Qiu-xian³, CHEN Shu-qiao⁴, PENG Tian-yu³, LI Ming^{3△}, GUO Yun⁵, JIANG Li⁵, HE Fang³, YU Xiao-hong⁶, WU Xi⁷, LIU Xiao-rong⁷. 1. Department of Clinical Nutrition, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of the Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Nutrition and Food Safety, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Department of Nutrition, Hospital of Chengdu Office of People's Government of Tibetan Autonomous Region, Chengdu 610041, China; 5. Huayang Community Health Center, Sichuan Tianfu New Area, Chengdu 610213, China; 6. Longquanyi District Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610100, China; 7. Medical Management Department, Chengdu Ikang Healthcare Group Examination Hospital Limited Company, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: iliman@126.com

【Abstract】 Objective To explore characteristics of the species structure of the genus *Bifidobacterium* at different levels of blood glucose and lipid in middle-aged and older adults in Chengdu so as to provide research basis for applying bifidobacteria in the prevention and treatment of hyperglycemia and dyslipidemia. **Methods** A total of 289 middle-aged and older adults of 45 and older were recruited in Chengdu between April and August 2018. They were divided into the healthy group, the dyslipidemia group, the hyperglycemia group, and the combination group (of subjects with both dyslipidemia and hyperglycemia). The levels of their fasting blood glucose (GLU), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were examined. In addition, stool samples were collected and real-time fluorescence quantitative PCR was used for quantitative analysis of the genus *Bifidobacterium* and the 8 bifidobacteria most commonly found in human intestines, the results of which were then examined to identify their correlation to blood glucose and lipid levels. **Results** A total of 289 samples

were collected and findings of inter-group comparison of the species structure of *Bifidobacterium* were as follows: 1) findings regarding the *Bifidobacterium* species examined--there was no significant difference between groups in the detection rate and the number of species detected; the quantity of *B. angulatum* was significantly higher in the dyslipidemia group than that in the healthy group and that in the combination group, the quantity of *B. catenulatum* was significantly higher in the hyperglycemia group than that in the healthy group, and the quantity of *B. dentium* was significantly higher in the dyslipidemia group than that in the combination group. 2) Findings regarding the correlation between the quantity of bifidobacteria and blood glucose and lipid--at the genus level, only the dyslipidemia group showed negative correlation ($r=-0.346$) between *Bifidobacterium* and TC. At the species level, *B. bifidum* was negatively correlated with TG ($r=-0.761$), *B. breve* was negatively correlated with GLU, TC, and LDL-C ($r=-0.256$, $r=-0.261$, and $r=-0.362$), *B. dentium* was positively correlated with GLU ($r=0.206$), and *B. infantis* was negatively correlated with TC ($r=-0.334$) in the healthy group. In the hyperglycemia group, *B. catenulatum* and *B. infantis* were both positively correlated with HDL-C ($r=0.307$ and $r=0.525$). In the combination group, *B. bifidum* was negatively correlated with HDL-C ($r=-0.828$), while *B. breve* was positively correlated with TG and HDL-C ($r=0.427$ and $r=0.375$). **Conclusion** Middle-aged and older adults with dyslipidemia and/or hyperglycemia were significantly different from healthy subjects in their testing results for *Bifidobacterium*. Compared with the structure of *Bifidobacterium* species, the changes in the number of *Bifidobacterium* species detected were more closely correlated to the levels of blood glucose and blood lipid, showing unique characteristics in different situations, which may indicate potential application as indicators for glucose and lipid metabolism.

【Key words】 Middle-aged and older adults Hyperglycemia Dyslipidemia Intestinal microbiota
Bifidobacterium

糖尿病、高血脂这两种疾病已成为目前常见的慢性疾病^[1-2]。长期的血糖、血脂异常易造成代谢综合征、心脑血管意外等一系列严重疾病及并发症的发生,伴随着我国人口老龄化的进程,这一现象也加重了我国疾病和医疗负担。

双歧杆菌作为广泛存在于人体的一种重要有益菌,其含量在老年期逐渐下降^[3]。在针对成都地区健康中老年人肠道双歧杆菌的初步探索中也发现,随着年龄的增高角双歧杆菌和青春双歧杆菌的数量会减少^[4]。研究表明双歧杆菌与多种疾病的发生发展有关^[5-6],也参与了人体血糖、血脂的代谢过程^[7-9]。

目前对于我国中老年人肠道菌群的特点及其与血糖、血脂之间关系的研究尚且不足。因此,本研究针对成都地区的中老年人,通过收集并分析人体血液生化数据及粪便菌群状况,从肠道双歧杆菌菌种的组成结构解析处于不同健康状态的中老年人肠道菌群特点与血糖、血脂的关系,为促进中老年人健康、进行健康管理等方面提供新的理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象及样本采集

本研究采用病例-对照方法,研究对象为于2018年4-8月间居住在成都市区,符合纳入、排除标准的中老年人。

以《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[1]以及《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[10]为参考依

据,纳入标准为:①中年人45~64岁,老年人65~80岁;②体质质量正常或超重。排除标准:①近1个月内服用抗生素或益生菌制剂;②患有严重器质性疾病;③虽有糖尿病、血脂异常病史但血糖、血脂控制较好,本次检测结果无异常者;④信息不全或不配合者。分组标准:①健康组:无糖尿病、血脂异常病史,且本次检查各项指标正常者;②高血糖组:糖尿病病史且本次检测空腹血糖(GLU)≥6.1 mmol/L,或本次空腹GLU≥7.0 mmol/L;③血脂异常组(本次检测4个血脂指标至少一项异常):总胆固醇(TC)≥6.2 mmol/L、三酰甘油(TG)≥2.3 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<1.0 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥4.1 mmol/L;④双高组:同时满足高血糖组及血脂异常组标准。

抽取参加筛查对象的清晨空腹静脉血,检测血常规、空腹血糖、血脂四项(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、肝功、肾功等各项指标;同时进行基础问卷调查,收集基本信息包括人口学信息、疾病史、药物(抗生素)使用情况等。根据血液检查结果、问卷信息及纳入、排除标准确定进入本次研究的受试者,进行具体分组。采用无菌粪便采集管收集纳入受试者粪便样品,采集后2 h内放入-20℃冰箱冻存,之后用采样箱在冷冻状态下转入-80℃冰箱保存,未满足采集及储存要求的样品则放弃或重新采集。

本研究通过四川大学华西公共卫生学院伦理委员会审查,且已在中国临床试验注册中心注册,注册号为ChiCTR-OOC-16010271。研究中严格遵循Helsinki宣言

精神,所有志愿者在参与研究前均被告知整个研究流程、其中可能存在的风险并签署知情同意书。

1.2 实时荧光定量PCR (Real-time qPCR) 检测双歧杆菌

1.2.1 主要仪器及试剂 实验使用材料和试剂参考张玲琳等^[11]的研究。主要有粪便基因组DNA提取试剂盒TIANamp Stool DNA Kit(北京天根生化科技有限公司),TOS培养基,双歧杆菌标准菌株(Japan Collection of Microorganism, JCM): 短双歧杆菌*B.breve* ATCC15700、婴儿双歧杆菌*B.infantis* ATCC15697、两歧双歧杆菌*B.bifidum* ATCC29521、青春双歧杆菌*B.adolescentis* ATCC15703、链状双歧杆菌*B.catenulatum* ATCC27539、角双歧杆菌*B.angulatum* ATCC27535、长双歧杆菌*B.longum* ATCC15707、齿双歧杆菌*B.dentium* ATCC27534, 2×Taq MasterMix CW0682(北京康为世纪科技有限公司),PCR仪(BIO-RAD My Cyclcr),引物合成由大连TaKaRa公司完成。

1.2.2 粪便中细菌总DNA提取 将收集到的符合检测标准的粪便样品自然解冻,使用分析天平从每个样品中称取(0.200±0.002) g粪便,严格按照TIANamp Stool DNA Kit试剂盒操作步骤进行粪便基因组DNA的提取,最终每个样品提取到粪便基因组DNA 50 μL。

1.2.3 实时荧光定量PCR检测双歧杆菌 双歧杆菌引物序列见表1。将各标准菌株分别在TOS培养基中37 ℃厌氧培养48 h,制备成菌悬液。之后将菌悬液按体积比1 : 10的比例10倍梯度稀释,选择适宜稀释度进行TOS培养基平板涂布,48 h 37 ℃厌氧培养后进行活菌计数,测定其菌落数。

同时,用TIANamp Stool DNA Kit试剂盒对各标准菌株的DNA进行提取,并10倍梯度稀释。以各稀释度的DNA溶液作为模板,分别用对应的特异性引物进行Real-time qPCR扩增(参考MATSUKI等^[12]所述方法)。将各稀释度DNA模板扩增后得到的荧光信号的Ct值作为纵坐标、其对应菌落数的对数值为横坐标,绘制双歧杆菌属及8种双歧杆菌的标准曲线,得到标准曲线方程。

使用同样的方法进行Real-time qPCR测定样品DNA中双歧杆菌属和8个菌种的Ct值,采用标准曲线方程进行样品中双歧杆菌的定量。

1.3 统计学方法

定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,定性资料用率、构成比表示。多组比较采用方差分析,多个样本均数的两两比较采用SNK法,关联性分析采用偏相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况及分组

共纳入研究对象330人,排除粪便样品不符合检测标准者41人,最终纳入对象289人,其中男性 : 女性=143 : 146,中年 : 老年=148 : 141。根据血液生化检查结果,样本的分组情况如下: ①健康组(G1)120人;②血脂异常组(G2)59人;③高血糖组(G3)57人;④双高组(G4)即血脂异常且高血糖者53人。研究对象年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)情况见表2,各组间差异无统计学意义,具有可比性;各组间血液生化指标统计见表3。

表 1 双歧杆菌引物序列
Table 1 Specific primers of *Bifidobacterium*

Target	Primer	Sequence (5'-3')	Product size/bp
<i>Bifidobacterium</i>	g-Bifid-F	CTCCTGGAAACGGGTGG	549-563
	g-Bifid-R	GGTGTCTCTCCCGATATCTACA	
<i>B. adolescentis</i> group	BiADOg-1a	CTCCAGTTGGATGCATGTC	279
	BiADOg-1b	TCCAGTTGACCGCATGGT	
	BiADOg-2	CGAAGGCTTGCTCCCACT	
<i>B. angulatum</i>	BiANG-1	CAGTCCATCGCATGGTGGT	275
	BiANG-2	GAAGGCTTGCTCCCAAC	
<i>B. bifidum</i>	BiBIF-1	CCACATGATCGCATGTGATTG	278
	BiBIF-2	CCGAAGGCTTGCTCCCAAA	
<i>B. breve</i>	BiBRE-1	CCGGATGCTCCATCACAC	288
	BiBRE-2	ACAAAGTGCCTTGCTCCCT	
<i>B. catenulatum</i> group	BiCATg-1	CGGATGCTCCGACTCCT	285
	BiCATg-2	CGAAGGCTTGCTCCCGAT	
<i>B. dentium</i>	BiDEN-1	ATCCCGGGGGTTTCGCCT	387
	BiDEN-2	GAAGGGCTTGCTCCCGA	
<i>B. infantis</i>	BiINF-1	TTCCAGTTGATCGCATGGTC	828
	BiINF-2	GGAAACCCCATCTCTGGGAT	
<i>B. longum</i>	BiLON-1	TTCCAGTTGATCGCATGGTC	831
	BiLON-2	GGGAAGCCGTATCTCTACGA	

表 2 研究对象基本身体信息
Table 2 Characteristics of the subjects

Characteristic	G1 (n=120)	G2 (n=59)	G3 (n=57)	G4 (n=53)	Total (n=289)
Age/yr.	62.70±7.46	62.58±6.93	64.14±7.81	62.26±7.38	62.88±7.40
Height/cm	161.34±8.15	160.45±9.22	159.49±7.35	159.07±6.79	160.38±8.02
Body mass/kg	62.25±9.15	60.67±9.37	62.18±9.52	63.00±9.37	62.05±9.29
BMI/(kg/m ²)	23.87±2.72	23.50±2.51	24.41±3.17	24.88±3.35	24.09±2.92

BMI: Body mass index. G1: Healthy group; G2: Dyslipidemia group; G3: Hyperglycemia group; G4: Combination group (with dyslipidemia and hyperglycemia).

表 3 研究对象血糖、血脂指标
Table 3 The blood glucose and lipid levels of the subjects

Biochemical criterion	G1 (n=120)	G2 (n=59)	G3 (n=57)	G4 (n=53)
GLU/(mmol/L)	5.20±0.56	5.37±0.49	7.97±2.20	7.61±1.53
TC/(mmol/L)	4.87±0.79	5.69±1.02	4.66±0.81	5.64±1.50
TG/(mmol/L)	1.22±0.49	2.23±1.83	1.15±0.46	2.53±2.90
HDL-C/(mmol/L)	1.51±0.38	1.39±0.38	1.45±0.44	1.33±0.41
LDL-C/(mmol/L)	2.53±0.61	3.50±1.07	2.51±0.59	3.18±0.96

G1-G4: The same denotation as those in table 2. GLU: Glucose; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol.

表 4 各组双歧杆菌数量
Table 4 Amount of *Bifidobacterium* in each group

Species	G1 (n=120)	G2 (n=59)	G3 (n=57)	G4 (n=53)	P
<i>Bifidobacterium</i>	8.55±0.85	8.56±1.02	8.78±0.95	8.60±1.10	0.485
<i>B. adolescentis</i>	6.01±0.91	6.04±0.96	6.00±1.04	5.79±0.88	0.589
<i>B. angulatum</i>	5.41±0.36	5.75±0.61	5.55±0.44	5.43±0.39	0.021
<i>B. bifidum</i>	7.72±0.57	8.02±0.64	7.51±0.58	7.87±0.90	0.440
<i>B. breve</i>	5.80±0.59	5.93±0.90	5.97±0.85	5.91±0.74	0.684
<i>B. catenulatum</i>	7.47±1.19	7.65±1.25	8.06±1.17	7.66±1.19	0.029
<i>B. dentium</i>	5.55±0.87	5.87±0.80	5.57±0.84	5.38±0.76	0.025
<i>B. infantis</i>	5.40±0.43	5.57±0.55	5.51±0.43	5.57±0.61	0.526
<i>B. longum</i>	6.96±1.14	7.44±1.16	7.10±1.31	7.19±1.22	0.140

G1-G4: The same denotation as those in table 2. The bacteria count data are in log10 units.

2.2 双歧杆菌分布情况检测结果

2.2.1 双歧杆菌检出率 双歧杆菌属检出率100%; 8种双歧杆菌中链双歧杆菌在各组受试者粪便中的检出率最高, 为100.00%; 两歧双歧杆菌在各组中检出率均为最低, 在10.00%~15.09%之间。G1组、G3组与G4组8种双歧杆菌检出率由高到低均为: 链状双歧杆菌, 齿双歧杆菌, 长双歧杆菌, 青春双歧杆菌, 短双歧杆菌, 角双歧杆菌, 婴儿双歧杆菌, 两歧双歧杆菌。而G2组中青春双歧杆菌检出率高于长双歧杆菌。经统计分析, 各组间各双歧杆菌菌种检出率差异均无统计学意义。

2.2.2 双歧杆菌菌种数的检出 各组检出结果基本服从正态分布, 平均能够检出5种左右双歧杆菌菌种, 平均检出菌种数分别为: G1组5.04种, G2组4.78种, G3组5.13种, G4组4.95种。经检验, 各组检出菌种数分布情况的差异无统计学意义。

2.2.3 双歧杆菌数量 经荧光定量PCR检测, 各组双歧杆菌属的数量级在10⁸以上, 两歧双歧杆菌、链状双歧杆菌及长双歧杆菌数量级在10⁷左右, 青春双歧杆菌数量级在10⁶左右, 其余4种双歧杆菌数量级为10⁵。对受试中老年人粪便样品中双歧杆菌菌量的检测结果见表4。

4组间双歧杆菌属及8种双歧杆菌的数量进行卡方检验。双歧杆菌属、青春双歧杆菌、两歧双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌和长双歧杆菌在各组间数量差异无

统计学意义。而角双歧杆菌、链状双歧杆菌和齿双歧杆菌数量在各组间的差异有统计学意义($P=0.021$, $P=0.029$, $P=0.025$)。进一步两两比较结果提示: 角双歧杆菌在血脂异常组中明显高于健康组, 且明显高于双高组, 链状双歧杆菌在高血糖组中明显高于健康组, 齿双歧杆菌在血脂异常组中明显高于双高组。

2.3 各组双歧杆菌属、菌种数量与血糖、血脂的相关性

为剔除年龄因素的影响, 故对各组双歧杆菌属、菌种数量与血糖、血脂指标的关联性进行偏相关分析。

在属水平上, 仅在G2组中, 双歧杆菌属数量与TC呈负相关($r=-0.346$, $P=0.008$), 其余3组血糖、血脂指标与双歧杆菌属数量无相关性(图1)。

在种水平上, 除G2组血糖、血脂指标与双歧杆菌种数量无相关性外, 其余3组均表现出一定的相关性。G1组两歧双歧杆菌与TG呈负相关($r=-0.761$, $P=0.007$), 短双歧杆菌与GLU、TC、LDL-C呈负相关($r=-0.256$, $P=0.033$; $r=-0.261$, $P=0.029$; $r=-0.362$, $P=0.002$), 齿双歧杆菌与GLU呈正相关($r=0.206$, $P=0.031$), 婴儿双歧杆菌与TC呈负相关($r=-0.334$, $P=0.029$)。G3组链状双歧杆菌、

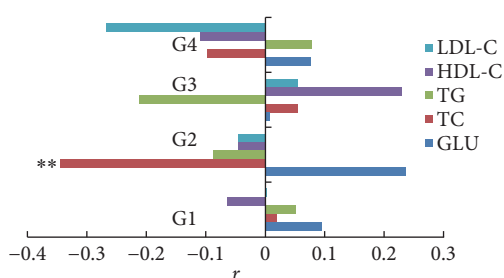


图1 各组双歧杆菌属数量与血糖、血脂指标的相关性

Fig 1 Correlation between the amount of *Bifidobacterium* and the blood glucose and lipid levels in each group

G1-G4: The same denotation as those in table 2; LDL-C, HDL-C, TG, TC, GLU: The same denotation as those in table 3. ** $P < 0.01$.

婴儿双歧杆菌均与HDL-C呈正相关($r=0.307$, $P=0.023$; $r=0.525$, $P=0.025$)。G4组两歧双歧杆菌与HDL-C呈负相关($r=-0.828$, $P=0.022$)，短双歧杆菌与TG、HDL-C呈正相关($r=0.427$, $P=0.009$; $r=0.375$, $P=0.024$)。

3 讨论

在以往针对60名成都健康中老年人肠道双歧杆菌的Real-time qPCR分析中发现^[4]，健康中老年人肠道双歧杆菌的数量约 10^8 CFU/g湿便，与儿童、青年人群相比较少，且随着年龄增加，肠道内双歧杆菌数量随之降低；但菌种数却维持在较高水平，这与本研究中对健康中老年人组的分析结果基本一致。

3.1 不同血糖、血脂水平对肠道双歧杆菌分布的影响

双歧杆菌的分布通过检出率、检出种数及菌量3个指标进行描述。本研究中双歧杆菌种、属的检出率和检出种数在组间无明显差异，说明血糖、血脂水平并不会影响人体肠道中双歧杆菌菌种构成的多样性。

菌量可反映出双歧杆菌的数量变化情况。各组双歧杆菌属数量级为 10^8 ，菌种水平上两歧双歧杆菌、链状双歧杆菌、长双歧杆菌及青春双歧杆菌数量在各组中均较高，这与KATO等^[13]的研究结果一致。以往的研究中常认为在代谢异常者肠道中双歧杆菌数量会发生变化，且往往是向减少的方向变化^[14-15]，但本次通过对各组间双歧杆菌数量差异进行比较分析，发现患一种疾病和同时患有两种疾病者肠道双歧杆菌数量变化不尽相同，这其中双歧杆菌正在发挥积极的抗炎作用或是处于被疾病抑制状态还不得而知。

双歧杆菌种、属的检出率和检出种数在组间没有差异，而部分菌种的数量在组间分布有差异，说明相比双歧杆菌菌种的结构组成，肠道中双歧杆菌菌种在数量上的变化可能与血糖、血脂水平的联系更为密切。

3.2 肠道双歧杆菌数量与代谢指标的相关性

在属水平上，仅在血脂异常组中发现：随着TC升高，双歧杆菌属数量减少，在国内一项对老年血脂异常患者的研究中同样发现双歧杆菌数量与TC呈负相关^[16]。

在种水平上，疾病组中血糖、血脂与双歧杆菌菌种数量表现出的关联性完全不同于健康组：如本次研究仅在健康组内发现了与血糖、血脂均有相关关系的双歧杆菌菌种，在高血糖组及双高组仅发现与血脂有相关性的双歧杆菌菌种，但在高血脂组本研究未发现与血糖、血脂有相关的双歧杆菌菌种。另外，在健康组中随着指标的升高不同的双歧杆菌菌种数量可能会向着不同方向变化：如GLU与短双歧杆菌呈负相关，与齿双歧杆菌呈正相关。除此之外，同一种指标在不同疾病或健康状态下可能会与不同的菌种有相关关系，且变化方向不尽相同：如TG在健康组与两歧双歧杆菌呈负相关，而在双高组中与短双歧杆菌呈正相关。

因此，本研究认为在不同组内与血糖、血脂相关的双歧杆菌菌种有所差异，且变化方向不尽相同，各组表现出其独特的特征，这一变化或可成为反映糖脂代谢的指标。

如今，双歧杆菌与健康 and 老龄化之间的关系是不可否认的，这些细菌在维护人类健康中发挥着重要作用，并且在未来可能作为某些疾病重要的生物标志物^[17-19]。然而，正如CANI^[20]强调的相关性与因果性的区别，本研究中发现的相关关系是“因果”型还是“效应”型，目前还无法定论；另外，本研究未探讨饮食、药物等外界因素对双歧杆菌的影响，而BARENGOLTS等^[21]的研究证明，2型糖尿病中二甲双胍和阿片类药物的相互作用会对肠道双歧杆菌产生影响。因此，今后还需结合饮食和药物等因素进行大规模、长时间的纵向研究。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [2] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年). 营养学报, 2020, 42(6): 521.
- [3] ODAMAKI T, KATO K, SUGAHARA H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. BMC Microbiol, 2016, 16: 90[2020-10-30]. <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-016-0708-5>. doi: 10.1186/s12866-016-0708-5.
- [4] 王舒悦, 李鸣, 郭悦, 等. 成都地区中老年人肠道双歧杆菌构成初探. 营养学报, 2016, 38(3): 240-245.
- [5] GAO X, JIA R, XIE L, et al. Obesity in school-aged children and its

- correlation with gut *E. coli* and *Bifidobacteria*: A case-control study. *BMC Pediatr*, 2015, 15: 64[2020-10-30]. <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-015-0384-x>. doi: 10.1186/s12887-015-0384-x.
- [6] HEVIA A, MILANI C, LOPEZ P, *et al.* Allergic patients with long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLoS One*, 2016, 11(2): e147809[2020-10-30]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147809>.
- [7] MOHAMADSHAHI M, VEISSI M, HAIDARI F, *et al.* Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Bioimpacts*, 2014, 4(2): 83-88.
- [8] ZARFESHANI A, KHAZA'AI H, MOHD A R, *et al.* Effect of *Lactobacillus casei* on the production of pro-inflammatory markers in streptozotocin-induced diabetic rats. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2011, 3(3/4): 168-174.
- [9] WANG K, YU X, LI Y, *et al.* *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 can characteristically influence glucose and lipid profile and intestinal microbiota in the middle-aged and elderly. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(4): 1182-1194.
- [10] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版). *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [11] 张玲琳, 苗俊杰, 李鸣, 等. 婴儿早期肠道双歧杆菌构建规律的初探. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(3): 207-212.
- [12] MATSUKI T, WATANABE K, FUJIMOTO J, *et al.* Quantitative PCR with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers for analysis of human intestinal *bifidobacteria*. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(1): 167-173.
- [13] KATO K, ODAMAKI T, MITSUYAMA E, *et al.* Age-related changes in the composition of gut *Bifidobacterium* species. *Curr Microbiol*, 2017, 74(8): 987-995.
- [14] LE K A, LI Y, XU X, *et al.* Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Front Physiol*, 2012, 3: 496[2020-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00496>.
- [15] CANI P D. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(2): 69-70.
- [16] 徐珂莹. 益生菌制剂对老年血脂异常患者肠道微生态的临床研究. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [17] SROKA-OLEKSIK A, MLODZINSKA A, BULANDA M, *et al.* Metagenomic analysis of duodenal microbiota reveals a potential biomarker of dysbiosis in the course of obesity and type 2 diabetes: A pilot study. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 369[2020-10-30]. <https://doi.org/10.3390/jcm9020369>.
- [18] MATSON V, FESSLER J, BAO R, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108.
- [19] HILLS R J, PONTEFRAC T B A, MISHCON H R, *et al.* Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1613[2020-10-30]. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
- [20] CANI P D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*, 2018, 67(9): 1716-1725.
- [21] BARENGOLTS E, GREEN S J, EISENBERG Y, *et al.* Gut microbiota varies by opioid use, circulating leptin and oxytocin in African American men with diabetes and high burden of chronic disease. *PLoS One*, 2018, 13(3): e194171[2020-10-30]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194171>.

(2021-03-24收稿, 2021-12-04修回)

编辑 余琳