



乌鲁木齐市3~5岁不同体质量指数儿童口腔及肠道微生物组成的差异分析*

马婷^{1,2,3}, 吴泽钰^{1,2,3}, 连冰洁^{1,2,3}, 赵今^{1,2,3}△

1. 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)牙体牙髓病科(乌鲁木齐 830000); 2. 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所(乌鲁木齐 830000); 3. 新疆维吾尔自治区口腔疾病临床医学研究中心(乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的 探讨乌鲁木齐市3~5岁不同体质量指数(body mass index, BMI)儿童的口腔及肠道微生物组成差异,为儿童肥胖的早期微生物学预警和干预提供科学依据。**方法** 选取40名3~5岁儿童,按BMI百分位数分为低体质量、正常体质量、超重和肥胖四组,每组10人。采集唾液及粪便样本共80份,采用16S rRNA基因测序技术分析微生物群落结构,并进行生物信息学与统计学分析。**结果** 口腔菌群丰富度(Chao1指数和Observed_species指数)在四组间的差异有统计学意义($P=0.0047$, $P=0.0054$),而肠道菌群多样性无明显差异($P>0.05$);口腔菌群β多样性在正常体质量组与其他组间分离明显;肥胖儿童口腔中纤毛菌属(*Leptotrichia*)丰度升高,低体质量儿童肠道中拟杆菌属(*Bacteroides*)富集,超重儿童肠道中粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和布劳特菌属(*Blautia*)丰度升高;LefSe分析鉴定出多个生物标志物,如正常体质量儿童口腔中的普雷沃菌科(Prevotellaceae)和肥胖儿童口腔中的卡氏菌属(*Catonella*)、低体质量儿童肠道中的梭菌目(Clostridiales)、毛螺菌科(Lachnospiraceae)和梭菌属(*Hungatella*)等。肥胖组及超重组儿童菌群代谢在脂多糖合成及氨基酸代谢等通路上显著上调。**结论** 乌鲁木齐市3~5岁儿童不同BMI儿童的口腔和肠道微生物组成存在差异。口腔微生物群对BMI变化更敏感,特定菌属(如卡氏菌、纤毛菌属、普雷沃菌科)可能参与肥胖发生,高BMI儿童菌群代谢通路以炎症激活及脂质代谢紊乱为核心特征。

【关键词】 体质量指数 儿童肥胖 口腔菌群 肠道菌群 16S rRNA

Comparative Analysis of Oral and Gut Microbiota Composition in Children Aged 3-5 Years With Different Body Mass Indexes in Urumqi

MA Ting^{1,2,3}, WU Zeyu^{1,2,3}, LIAN Bingjie^{1,2,3}, ZHAO Jin^{1,2,3}△. 1. Department of Endodontics, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatology Hospital), Urumqi 830000, China; 2. Stomatology Disease Institute of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 3. Xinjiang Uyghur Autonomous Region Clinical Research Center for Oral Diseases, Urumqi 830000, China

△ Corresponding author, E-mail: merryjin@sina.com

[Abstract] Objective To investigate the differences in oral and gut microbiota composition among children aged 3-5 years with varying body mass index (BMI) levels in Urumqi, and to provide a scientific basis for early microbiological warning and intervention strategies for childhood obesity. **Methods** A total of 40 children aged 3-5 years were enrolled. Based on their BMI percentiles, the participants were divided into 4 groups, including the underweight, normal weight, overweight, and obesity groups ($n = 10$ per group). A total of 80 saliva and fecal samples were collected. Microbial community structures were analyzed using 16S rRNA gene sequencing, followed by bioinformatics and statistical analyses. **Results** Oral microbiota richness, as measured by Chao1 and observed-species indices, differed significantly among the four groups ($P = 0.0047$ and $P = 0.0054$, respectively), whereas no significant difference in gut microbiota diversity was observed ($P > 0.05$). Beta diversity analysis revealed a distinct separation in oral microbiota between the normal-weight weight and other groups. At the genus level, obese children exhibited increased abundance in oral *Leptotrichia*, underweight children showed enrichment of gut *Bacteroides*, and overweight children showed increased abundance in gut *Faecalibacterium* and *Blautia*. Linear discriminant analysis effect size (LEfSe) analysis identified multiple biomarkers, including Prevotellaceae in the oral microbiota of normal-weight children, *Catonella* in the oral microbiota of obese children, and Clostridiales, Lachnospiraceae, and *Hungatella* in the gut microbiota of underweight children. Metabolic pathways related to lipopolysaccharide synthesis and amino acid metabolism were significantly upregulated in the

* 国家自然科学基金(No. 81760194)和新疆医科大学校级自然科学基金青年研究资助项目(No. 2024XYZR27)资助

△ 通信作者, E-mail: merryjin@sina.com

出版日期: 2025-07-20

microbiota of overweight and obese children. **Conclusion** Significant differences are observed in the oral and gut microbiota composition among children aged 3-5 years of different BMI levels in Urumqi. Oral microbiota show greater sensitivity to BMI changes. Specific genera, such as *Catonella*, *Leptotrichia*, and *Prevotellaceae*, may be involved in the development of obesity. The microbiota metabolic pathways in children with high BMI are characterized by the core features of inflammation activation and lipid metabolism dysregulation.

[Key words] Body mass index Childhood obesity Oral microbiota Gut microbiota 16S rRNA

全球肥胖患病率逐年上升,并呈现低龄化趋势。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新数据显示^[1],截至2022年,全球5~19岁儿童和青少年中超重人数已超过3.9亿,5岁以下超重或肥胖儿童数量已超过3800万,其中发展中国家增长尤为迅速^[2]。中国的儿童肥胖问题同样严峻,《中国居民营养与慢性病状况报告(2020)》^[3]显示,我国6岁以下儿童超重率和肥胖率分别达到6.8%和3.6%,较10年前增长近50%。肥胖的流行显著增加了其他并发症的发病风险,如2型糖尿病^[4]、高血压^[5]、非酒精性脂肪肝病^[6]和心血管疾病^[7]。肥胖对儿童的健康危害除了代谢紊乱,还会增加患儿成年后患心血管疾病风险、骨骼发育异常以及引发心理问题(如自卑、抑郁等)^[8]。因此,探索儿童肥胖的早期预警机制和干预靶点,对于遏制肥胖的代际传递具有重要意义。

尽管遗传及生活方式直接影响肥胖的发病和进展,但近期的研究均证实,微生物菌群在肥胖的进展中起着至关重要的作用^[9]。例如,在肥胖儿童口腔中,变形链球菌和乳酸杆菌丰度与儿童肥胖程度呈正相关,而高丰度普雷沃菌则被认为是导致口腔菌群失调的标志,可增加患儿全身炎症和代谢性疾病发生风险^[10]。肥胖个体肠道菌群中厚壁菌门(Firmicutes)与拟杆菌门(Bacteroidetes)的比例(F/B比)显著升高,与能量摄取效率密切相关^[11]。国外研究表明,肥胖儿童的肠道微生物多样性降低,且特定菌群(如阿克曼菌)的丰度与体质量指数(body mass index, BMI)呈负相关^[12]。国内学者也发现,肥胖儿童的肠道菌群中短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs)产生菌显著增多,可能通过促进能量吸收加剧肥胖^[13]。

新疆乌鲁木齐市地处祖国西北,其多民族聚居的特点和独特的饮食结构使得该地区的肥胖症成为高发病^[14]。3~5岁儿童正处于菌群多样性和稳定性的关键塑造期,但针对本地区该年龄段儿童的微生物-肥胖相关研究数据仍较匮乏。作为评估肥胖的核心指标, BMI被广泛应用于肥胖的临床诊断。因此,本研究拟对乌鲁木齐市3~5岁不同BMI儿童的口腔及肠道微生物组成的差异进行16S rRNA基因测序分析,以期补充该地区低龄儿童肥胖与微生物群关系的研究数据,为早期预警儿童肥胖风险提供新型生物标志物,制定区域性肥胖防控策略,也为

今后探究微生物群落发育与代谢健康的关联提供重要理论支撑。

1 资料与方法

1.1 样本来源

在本团队前期流行病学调查^[15]的3~5岁儿童中随机抽取低体质量儿童(underweight, UW)、正常体质量儿童(normal weight, NW)、超重儿童(overweight, OW)、肥胖儿童(obesity, OB)各10名,共计40名。每人分别留取唾液及粪便样本,样本共计80份,分为UW-oral组、NW-oral组、OW-oral组、OB-oral组以及UW-gut组、NW-gut组、OW-gut组、OB-gut组。纳入标准:①年龄3~5岁;②口腔内无正畸装置;③无应激状态(如严重感染、创伤等),无便秘、腹泻等胃肠道症状;④体质量分类依据美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)及《中国2~18岁儿童青少年超重和肥胖筛查BMI临界值》^[16],采用百分位法(P_5 、 P_{85} 、 P_{95})进行判定。具体分组标准为:以同年龄、同性别儿童的BMI百分位数为依据, BMI值位于第95百分位及以上者归为肥胖组,第85~94百分位者为超重组,第6~84百分位者为正常体质量组,第5百分位及以下者为低体质量组。排除标准:①无法配合研究的对象;②DNA检测结果不合格者。本项目研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审查批准(审批号:20170214-162),所有研究对象监护人均签署知情同意书。

1.2 样本采集

唾液样本采集参考人类微生物组计划中的标准流程^[17]:所有受试儿童在幼儿园集体早餐前采集唾液(至少8 h未进食水),采集至少10 mL非刺激性全唾液,收集于无菌离心管中,样本在采集后2 h内放入-80 °C冰箱保存。

粪便样本取自儿童成型晨便尾,使用粪便微生物基因组保护液套装(Microeco公司)进行采集和保存,在采集完成后由实验人员送往实验室-80 °C冰箱中保存。

1.3 DNA提取及测序分析

1.3.1 DNA提取

对总微生物进行DNA提取(Omega Mag-bind soil DNA kit,货号:M5635-02),通过0.8%琼脂糖凝胶电泳检测DNA提取质量,同时采用紫外分光光度计对DNA进行

定量。DNA质量合格者采用NEB Q5高保真酶(货号: M0491L)对细菌rRNA 16S区进行PCR扩增,测序引物F: 5'-AGAGTTTGATCMTGGCTCAG-3'; R: 5'-ACCTTGTTA CGACTT-3'。对PCR扩增产物目标片段进行切胶回收,回收采用AXYGEN公司的凝胶回收试剂盒。随后利用Quant-iT PicoGreen dsDNA Assay Kit试剂,在Microplate Reader(BioTek, FLx800)上进行荧光定量检测。按照每个样本的测序量需求,对各样本按相应比例进行混合。

1.3.2 文库制备及测序分析

Template Prep Kit 1.0试剂制备测序文库, PacBio平台对群落DNA片段进行双端(Paired-end)测序。测序原始数据以FASTQ格式保存。生物组生物信息学使用QIIME 2 (2019.4)进行分析。具体步骤:分解原始序列数据,切除引物序列,并进行质量过滤、去噪、合并以及嵌合体去除。使用DADA2质控后产生的每个去重的序列称为扩增子序列变异(amplicon sequence variants, ASVs)。以上步骤针对每个文库分别进行分析。完成对所有文库的去噪后,对非单例ASVs进行比对,并以100%相似度聚类为ASVs特征序列(对应可操作性分类单元, OTUs),并去除单例ASVs(即序列数为1的ASV)。对全部样本所包含的高质量序列长度分布进行统计,并采用fasttree2构建系统发育树。这部分实验及分析由上海派森诺公司完成。

1.3.3 生物信息学分析

去除单例ASVs后,使用QIIME2对所有4个分类水平(门、科、属和种)的样本组成进行可视化。计算了 α 多样性指标(Chao1、Observed_species、Shannon、Simpson)。为了可视化组间 β 多样性,使用主坐标分析(principal coordinate analysis, PCoA)计算并绘制未加权的UniFrac距离,结果使用R软件展示。同时对所有分类水平进行一致性和差异性分析,进行了线性判别分析(LDA)和效应大小(LEfSe)分析。

1.4 统计学方法

1.4.1 基本特征分析

分类变量(如性别、族别)以例数(%)进行描述,组间

比较采用卡方检验;若存在期望频数小于5的情况,则使用Fisher精确检验。定量资料[年龄、BMI、龋失补指数(decayed, missing, filled teeth, DMFT)]如符合正态分布,采用单因素方差分析进行组间比较,否则采用Mann-Whitney *U*或Kruskal-Wallis *H*秩和检验。所有统计检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4.2 物种组成差异检验

采用Wilcoxon秩和检验识别在各组中丰度最高的物种,并比较该组与其余样本之间的差异显著性。显著性阈值设定为经FDR校正(Benjamini-Hochberg方法)的 $P < 0.05$ 。

1.4.3 α 多样性分析

使用Chao1、Shannon等4个指数评价 α 多样性,组间差异通过Kruskal-Wallis *H*秩和检验和Dunn's检验作为事后检验。

1.4.4 β 多样性分析

基于未加权(unweighted)和加权(weighted)UniFrac距离矩阵,进行PCoA,以可视化评估样本间微生物群落结构的差异。

1.4.5 标志物种识别

采用LEfSe(LDA Effect Size)分析在所有分类水平上识别组间有差异的物种。LDA得分阈值设定为2,以筛选具有稳健统计学意义的生物标志物。

2 结果

2.1 人口统计学及临床参数

纳入的儿童年龄、性别、族别、DMFT等在四组间无明显差异($P > 0.05$)。BMI的组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表1。

2.2 测序结果

本研究40名儿童共80份样本的原始序列经质量过滤、去噪后,获得332586条有效序列。Rarefaction曲线最终趋于平缓(图1),表明继续增加测序深度已无法检测到大量新的ASVs,表明当前测序结果已足够反映样本所包

表1 研究对象基本信息

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the participants

Item	Underweight ($n = 10$)	Normal weight ($n = 10$)	Overweight ($n = 10$)	Obesity ($n = 10$)	F/χ^2	P
Age/month	49.5 ± 4.1	49.8 ± 3.2	50.5 ± 3.8	51.2 ± 4.5	2.84	0.48
BMI/(kg/m ²)	13.5 ± 0.8	15.5 ± 0.6	19.2 ± 1.5	21.8 ± 2.3	67.91	< 0.001
DMFT	2.2 ± 1.9	3.4 ± 2.8	4.1 ± 3.2	2.5 ± 2.1	1.12	0.351
Ethnicity (Han/Ethnic minorities)/case	7/3	7/3	3/7	6/4	1.23	0.745
Sex (male/female)/case	4/6	7/3	6/4	5/5	0.89	0.637

BMI: body mass index; DMFT: decayed, missing, and filled teeth.

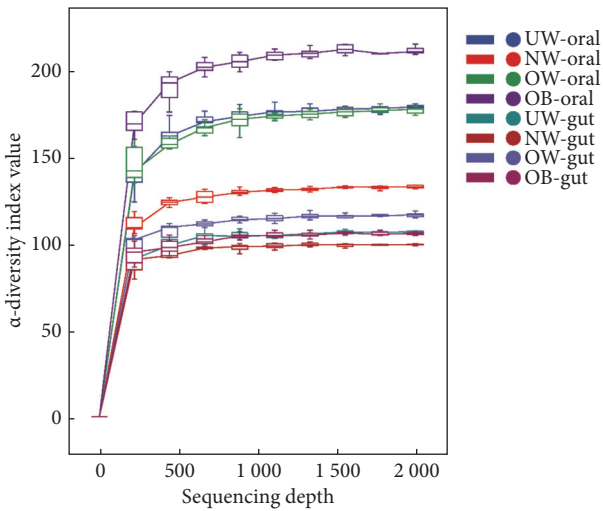


图 1 稀疏曲线

Fig 1 Rarefaction curves

UW: underweight; NW: normal weight; OW: overweight; OB: obesity.

含的多样性。

2.3 α多样性分析

为全面评估微生物群落的α多样性,本研究以Chao1和Observed_species指数表征丰富度,以Shannon和Simpson指数表征多样性。分析结果(图2)显示,口腔菌群Chao1指数和Observed_species指数在四组儿童之间差

异有统计学意义($P=0.0047, P=0.0054$)。其中,在正常体质儿童组唾液菌群的丰富度最低,而肥胖儿童组最高,提示BMI较高的儿童口腔菌群丰富度升高。口腔唾液菌群的Shannon和Simpson指数以及肠道菌群的所有α多样性指数均未呈现明显差异。提示不同BMI儿童的口腔及肠道菌群多样性无明显差别。

2.4 β多样性分析

β多样性被称为生境间多样性,用于衡量不同生境之间微生物组成的差异,反映样本组间群落结构的变异。基于Unweighted-unifrac的PCoA分析显示(图3),正常体质儿童的口腔菌群与其他三组明显分离,而肠道菌群在四组儿童中大面积重叠,提示BMI正常和异常的儿童口腔菌群构成具有差异,但肠道菌群物种构成较为相似。另一方面说明口腔菌群对BMI变化敏感性较高,菌群的构成分布与定植部位相关性也较强。

2.5 物种组成分析

本研究共测得11397条ASVs,特征序列ASVs在各组的数目见图4A,8组共有的ASVs仅1条,不足总数的0.1%,提示四组间共有菌种类少。但在口腔样本中,四组不同BMI儿童共有ASVs有70条(图4B),肠道样本中有33条(图4C)。提示物种种类与定植部分有关。

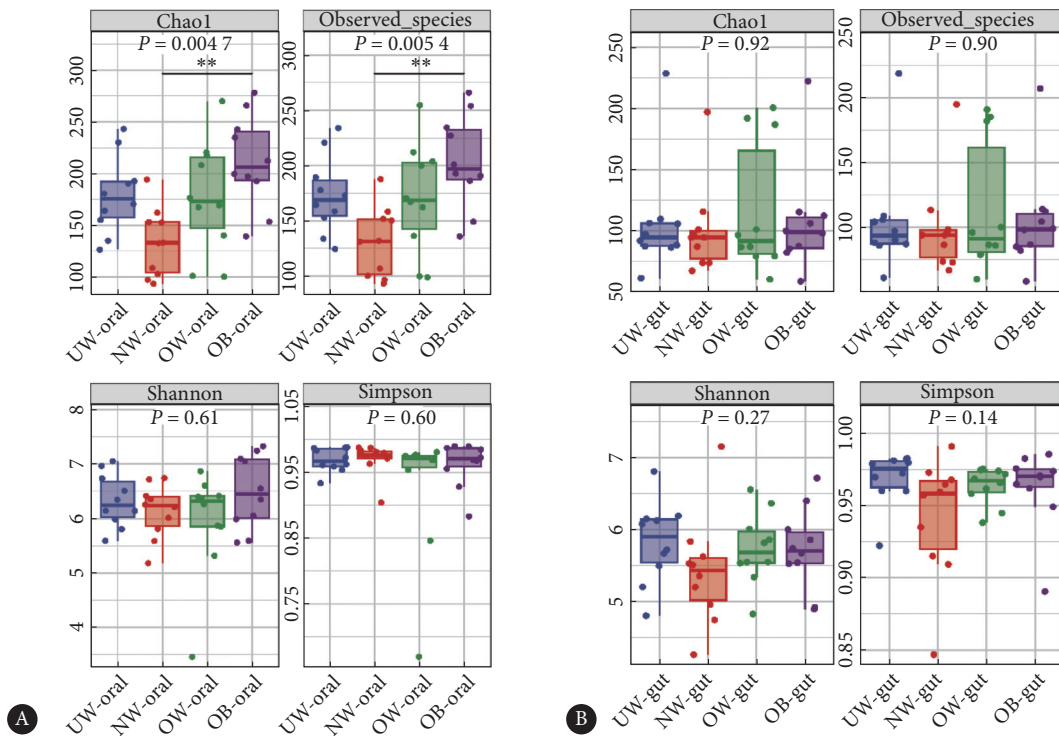


图 2 α多样性分析结果

Fig 2 Analysis of alpha diversity

The abbreviations are explained in the note to Fig 1. A, Oral group; B, gut group. In the box plot, the horizontal line represents the median, the points indicate observed values, the box edges represent the interquartile range (50% of observed values), and the whiskers extend to 1.5 times the interquartile range. ** $P < 0.01$.

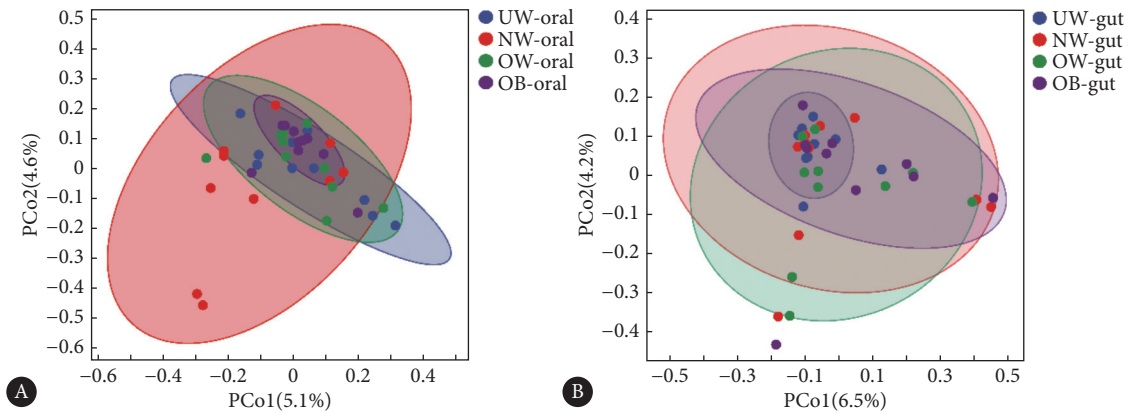


图 3 β 多样性分析

Fig 3 Beta diversity analysis

The abbreviations are explained in the note to Fig 1. A, Oral group; B, gut group.

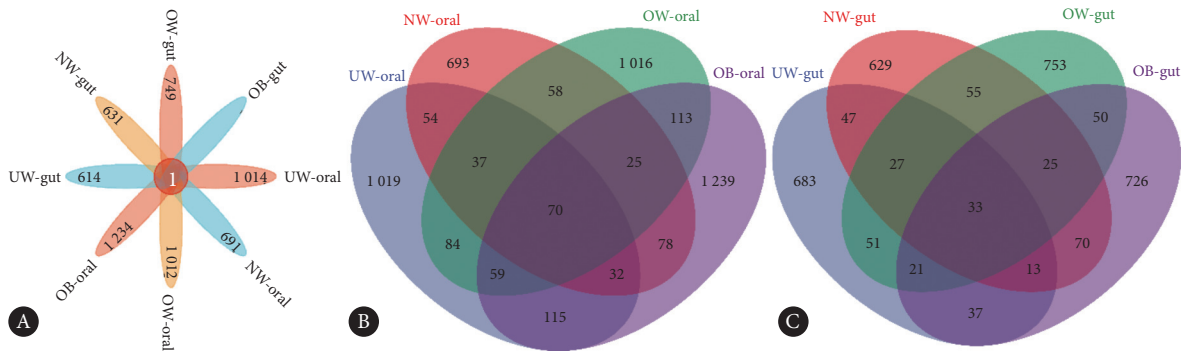


图 4 Venn图

Fig 4 Venn diagram

The abbreviations are explained in the note to Fig 1. A, Petal Venn diagram of all groups; B, classical Venn diagram of oral groups; C, classical Venn diagram of gut groups.

根据微生物物种组成分析(图5)可见,不同BMI儿童的口腔与肠道菌群组成存在差异。在门水平,口腔和肠道样本中三大优势菌门为厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)和变形菌门(Proteobacteria),其相对丰度合计超过90%。与肠道相比,口腔中梭杆菌门(Fusobacteria)的丰度较高。在属水平,口腔中的优势菌属为奈瑟菌属(*Neisseria*)、链球菌属(*Streptococcus*)普雷沃氏菌属(*Prevotella*)和嗜血杆菌属(*Haemophilus*);而在肠道中,丰度较高的菌属为拟杆菌属(*Bacteroides*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和普雷沃氏菌属(*Prevotella*)。在种水平,口腔与肠道菌种差异较大。口腔中的高丰度菌种为脑膜炎奈瑟球菌(*Neisseria meningitidis*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)和副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*);而肠道中的优势菌种为普氏菌(*Prevotella copri*)、普通拟杆菌(*Bacteroides vulgatus*)和多雷拟杆菌(*Bacteroides dorei*)。其中,低体质量组儿童肠道的优势菌种丰度较其他组低。

对丰度排名前10的菌属进行组间差异分析发现,不同BMI儿童口腔及肠道菌群具有差异。其中组内丰度高且与其他组比较差异有统计学意义的菌包括:正常体质量组儿童口腔中的拟普雷沃菌属(*Prevotella*)、链球菌属(*Streptococcus*)和韦荣球菌属(*Veillonella*);超重儿童口腔中的嗜血杆菌属(*Haemophilus*)和奈瑟菌属(*Neisseria*);肥胖儿童口腔中纤毛菌属(*Leptotrichia*)和低体质量儿童肠道中拟杆菌属(*Bacteroides*)以及超重儿童肠道中的粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和布劳特菌属(*Blautia*)。使用LEfSe分析在所有分类水平同时进行差异分析,寻找分组之间稳健的差异物种,并将差异物种进行LDA分析,来评估这些物种的丰度造成的组间差异的效应量。本研究将LDA阈值设置为2,只有通过该阈值的差异物种才认为是标志物种(biomarker)。由物种分类学分枝图及LDA条形图(图6)显示:正常体质量儿童口腔中标志菌为普雷沃氏菌科(*f_Prevotellaceae*, LDA= 4.76, $P < 0.001$)和普雷沃氏菌属(*g_Prevotella*, LDA= 4.75, $P < 0.001$);肥胖儿童口腔

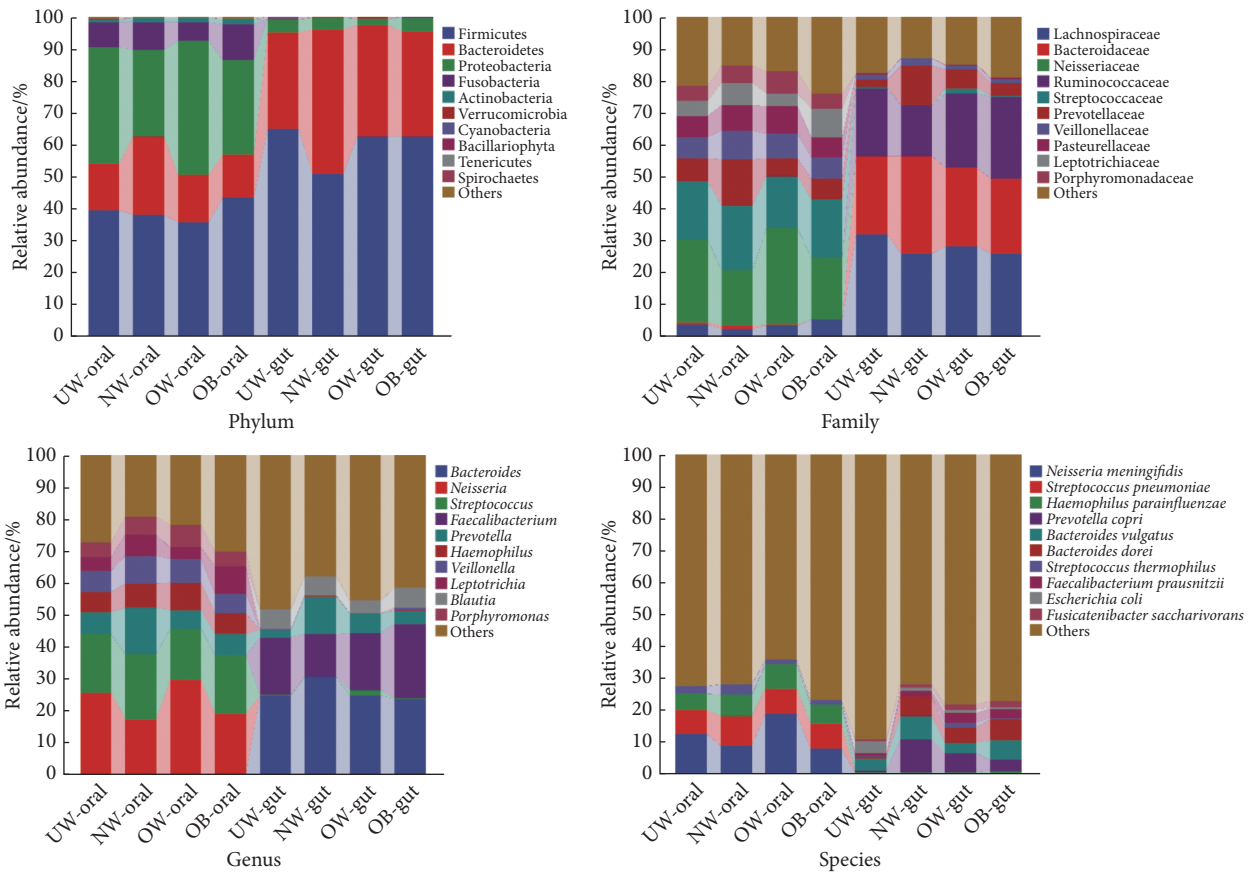


图 5 门、科、属、种水平下各分类单元的相对丰度

Fig 5 Taxonomic composition and abundance distribution at phylum, family, genus, and species levels

The abbreviations are explained in the note to Fig 1.

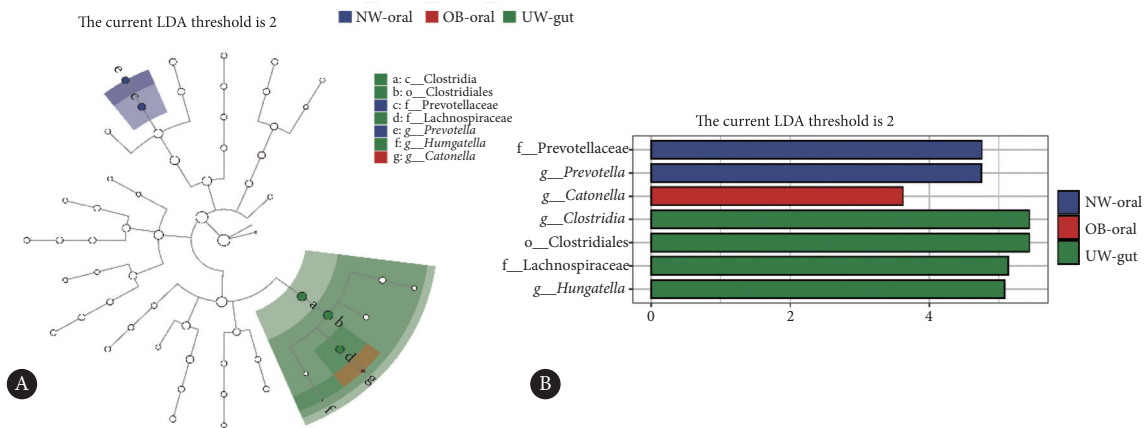


图 6 组间具有显著差异的分类单元分支图及柱状图

Fig 6 Linear discriminant analysis (LDA) effect size (LEfSe) analysis identifies taxa with significant differences between groups

The abbreviations are explained in the note to Fig 1. A, LEfSe analysis branch diagram; B, LEfSe analysis bar chart.

中标志菌为卡氏菌属(*g_Catonella*, LDA= 3.62, $P < 0.05$); 低体质量儿童肠道中标志菌包括梭菌目(*o_Clostridiales*, LDA= 5.44, $P < 0.001$)、毛螺菌科(*f_Lachnospiraceae*, LDA= 5.13, $P < 0.05$)和梭菌属(*g_Hungatella*, LDA= 5.09, $P < 0.05$)。

2.6 基于PICRUST2功能潜能预测分析

PICRUST2分析能将16S rRNA基因序列在多个功能数据库中进行对比预测,进行菌群基因或功能单元组成的预测。本研究选用微生物基因组数据库KEGG进行。由组间差异菌群所造成的代谢功能差异预测结果

(图7)可见,在KEGG的6大代谢通路中,儿童口腔及肠道菌群的功能潜在在代谢(metabolism)类别丰度占比最高,达60%以上,在氨基酸代谢(amino acid metabolism)、脂质代谢(lipid metabolism)、碳水化合物代谢(carbohydrate metabolism)、能量代谢(energy metabolism)等次级代谢分支上相对丰度较高。其次菌群功能潜在在初级代谢途径遗传信息处理(genetic information processing)类别表现出较高丰度,核心高丰度分支为复制与修复(replication and repair)、降解(folding)以及翻译(translation)。在四组儿童菌群代谢途径中,共有53条上调和18条下调通路存在显著差异。

选取差异最大的代谢途径(表2)(筛选标准: $|\log FC| > 3, P < 0.05$)进行评价:在肥胖以及超重儿童组,差异菌群造成的与肥胖密切相关的显著上调的代谢通路包括:

①脂多糖生物合成(KO00540: Lipopolysaccharide biosynthesis):与肠道菌群炎症反应相关,提示肥胖可能激活免疫应答;②色氨酸代谢(KO00380: Tryptophan metabolism):参与血清素和褪黑素合成;③细菌侵袭上皮细胞(KO05100: Bacterial invasion of epithelial cells),提示BMI较高的儿童屏障功能可能受损;④系统性红斑狼疮(KO05322: Systemic lupus erythematosus),提示免疫压力增加。在正常体质量儿童组,显著上调通路包括类胡萝卜素生物合成(KO00906: Carotenoid biosynthesis):该通路抗氧化作用相关。在低体质量儿童组,显著上调的代谢通路有戊糖醛酸互变(KO00040: Pentose and glucuronate interconversions),可能与糖代谢紊乱相关。值得注意的是,类胡萝卜素生物合成(KO00906: Carotenoid biosynthesis)在四组中均显著上调(在正常体质量组儿童

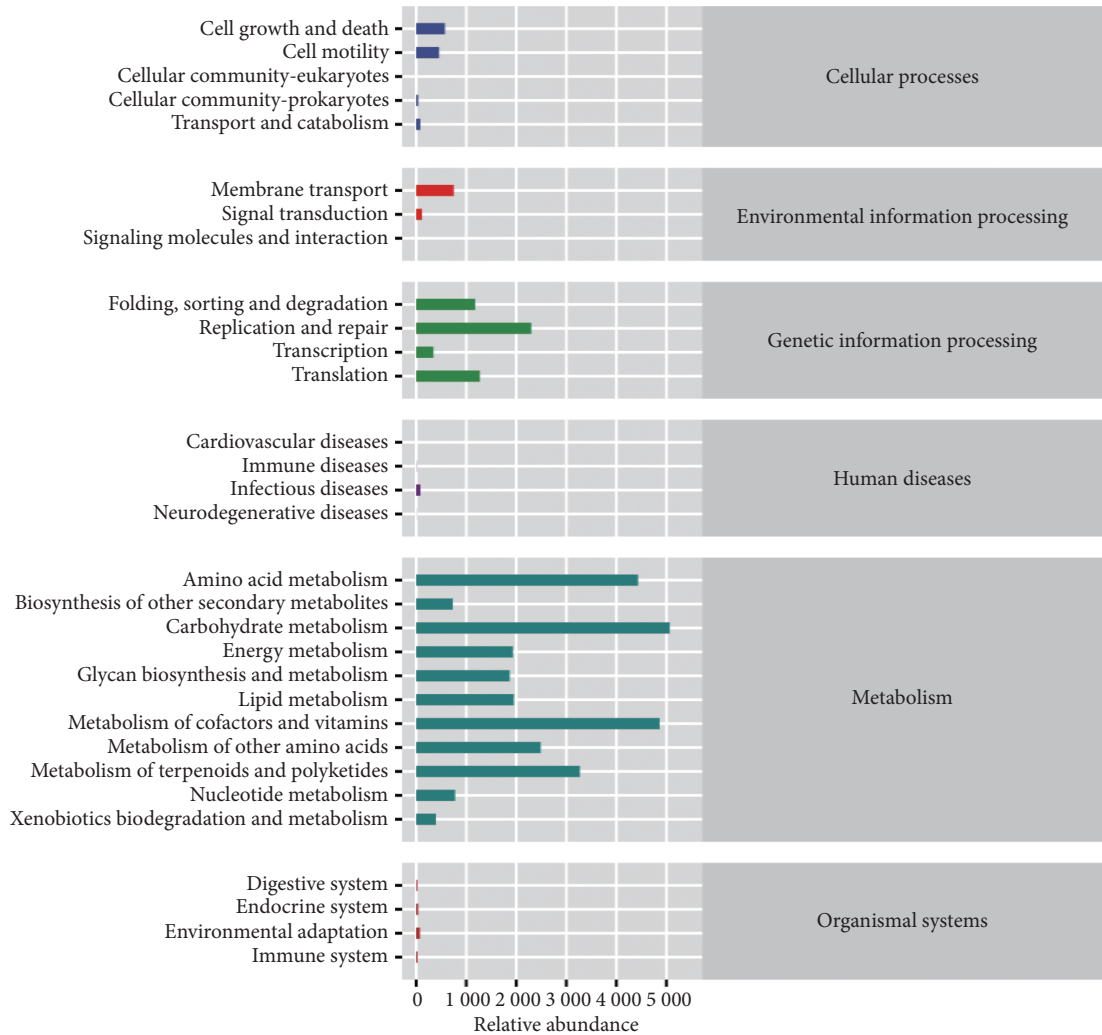


图 7 基于KEGG代谢通路的PICRUSt2功能潜能预测总丰度图

Fig 7 Total abundance plot of PICRUSt2 functional potential prediction based on KEGG metabolic pathway database

In the figure, the horizontal axis represents the abundance of functional pathways/classifications (in units of KO per million), the vertical axis shows the functional pathway classifications at the second level of KEGG hierarchy, and the rightmost column indicates the first-level pathway/classification to which each pathway belongs. The values shown represent the average abundance across all selected samples.

表 2 菌群高丰度代谢通路的差异分析

Table 2 Differential analysis of the high-abundance metabolic pathways in microbiota

ID	Pathway	logFC	P	FDR	Type	Group
KO00540	Lipopolysaccharide biosynthesis	5.747	1.61E-05	0.000 133	Up	OB
KO00380	Tryptophan metabolism	4.354	0.000 435	0.001 67	Up	OB
KO00906	Carotenoid biosynthesis	3.642	2.66E-11	4.39E-09	Up	OB
KO03040	Spliceosome	3.226	0.020 72	0.049 54	Up	OB
KO05100	Bacterial invasion of epithelial cells	3.098	3.64E-09	1.50E-07	Up	OB
KO05322	Systemic lupus erythematosus	5.424	0	0	Up	OW
KO00906	Carotenoid biosynthesis	4.185	7.89E-09	1.63E-07	Up	OW
KO05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	3.592	7.55E-15	3.11E-13	Up	OW
KO00960	Tropane, piperidine and pyridine alkaloid biosynthesis	3.573	1.52E-05	0.000 114	Up	OW
KO05150	Staphylococcus aureus infection	3.352	0.001 821	0.006 01	Up	OW
KO00906	Carotenoid biosynthesis	4.749	5.51E-12	4.55E-10	Up	NW
KO00960	Tropane, piperidine and pyridine alkaloid biosynthesis	4.302	1.01E-07	2.38E-06	Up	NW
KO05150	Staphylococcus aureus infection	3.922	5.24E-06	6.18E-05	Up	NW
KO00040	Pentose and glucuronate interconversions	3.705	8.86E-09	2.44E-07	Up	NW
KO00906	Carotenoid biosynthesis	4.057	3.18E-07	8.74E-06	Up	UW
KO05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	3.964	1.34E-05	0.000 247	Up	UW
KO05150	Staphylococcus aureus infection	3.523	0.000 176	0.001 629	Up	UW
KO00830	Retinol metabolism	3.37	0	0	Up	UW
KO00140	Steroid hormone biosynthesis	-3.952	1.43E-08	3.92E-07	Down	OB
KO00621	Dioxin degradation	-3.99	0.004 388	0.012 35	Down	OB
KO00120	Primary bile acid biosynthesis	-3.077	1.47E-07	2.21E-06	Down	OW
KO00121	Secondary bile acid biosynthesis	-3.092	1.45E-07	2.21E-06	Down	OW
KO00140	Steroid hormone biosynthesis	-3.544	0.005 228	0.014 38	Down	OW
KO00312	beta-Lactam resistance	-4.426	0	0	Down	OW
KO00121	Secondary bile acid biosynthesis	-3.157	1.45E-07	2.65E-06	Down	NW
KO00120	Primary bile acid biosynthesis	-3.158	1.44E-07	2.65E-06	Down	NW
KO00312	beta-Lactam resistance	-4.083	0	0	Down	NW
KO00410	beta-Alanine metabolism	-3.9	8.36E-05	0.000 985	Down	UW
KO00312	beta-Lactam resistance	-4.315	0	0	Down	UW

FC: fold change; FDR: false discovery rate; UW: under weight; NW: normal weight; OW: over weight; OB: obesity.

中更加显著, logFC值最大), 提示该通路可能与儿童菌群的基础功能相关。

显著下调的代谢通路在肥胖以及超重儿童组中有固醇激素生物合成(KO00140: Steroid hormone biosynthesis), 超重儿童组显著下调的通路还包括初级、次级胆汁酸生物合成(KO00120: Primary bile acid biosynthesis以及KO00121: Secondary bile acid biosynthesis), 这些通路的下调, 可能与激素代谢紊乱相关。在低体质量儿童组中, 显著下调的通路有β-内酰胺类抗生素耐药性(KO00312: beta-Lactam resistance)。

综上所述可知, BMI较高的儿童(肥胖组和超重组)其菌群代谢通路以炎症激活和脂质代谢紊乱为核心特征, 而低体质量儿童则表现出糖代谢和膜稳定性相关通路异常。这些结果表明慢性炎症和脂质吸收异常是高BMI以及与其相关的代谢疾病的共同特征。

3 讨论

3.1 不同BMI儿童口腔与肠道微生物群落结构差异

本研究首次揭示乌鲁木齐市3~5岁儿童口腔与肠道

微生物群落组成与BMI指数的关联性。α多样性分析显示, 肥胖组儿童口腔菌群丰富度(Chao1指数)高于正常体质量组($P=0.0047$), 而肠道菌群多样性差异无统计学意义。这一发现与成人肥胖研究存在差异: TURNBAUGH等^[18]发现肥胖人群肠F/B比升高, 但本研究中该比例在儿童群体未表现出明显差异。这可能源于儿童处于生长发育阶段, 肠道菌群尚未完全成熟, 对体质量变化的响应机制不同于成人。本研究中口腔菌群的丰富度与BMI呈正相关, 这与HOU等^[19]在中国肥胖儿童中的发现一致。口腔作为微生物进入人体的首要门户, 其微生态易受饮食、口腔卫生等外部因素影响。乌鲁木齐地区高糖乳制品摄入较多的饮食习惯可能促进口腔微生物增殖, 尤其是链球菌属(*Streptococcus*)和普雷沃菌属(*Prevotella*)等产酸菌的富集, 进而影响口腔健康并间接参与肥胖进程^[15]。

β多样性分析进一步表明, 正常体质量儿童的口腔菌群与其他三组存在明显分离。这提示口腔微生物可能对体质量变化更为敏感, 黏膜免疫系统的区域性差异可能是重要原因: 口腔黏膜直接暴露于食物抗原和口腔微生物, 其免疫调节机制可能比肠道更快速响应环境变化^[20],

而肠道菌群可能需长期的代谢干扰才会出现结构性改变。物种组成的差异分析中,在门水平上,厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)在口腔和肠道均占主导地位(>90%),但口腔中梭杆菌门(Fusobacteria)丰度显著高于肠道。这与呼吸道微生物群特征相似,提示口腔可能是呼吸道与消化道微生物交流的重要枢纽^[21]。在属水平,奈瑟菌属(*Neisseria*)和嗜血杆菌属(*Haemophilus*)在肥胖儿童口腔中富集,这些兼性厌氧菌可能与局部炎症反应相关。肥胖状态下促炎细胞因子IL-6、TNF- α 的升高可能为这些病原菌的定植创造条件^[22]。肠道中拟杆菌属(*Bacteroides*)和粪杆菌属(*Faecalibacterium*)的差异表达值得关注。拟杆菌属作为主要的碳水化合物降解菌,其丰度降低可能导致短链脂肪酸合成减少,影响宿主能量代谢^[23]。而粪杆菌属作为抗炎共生菌,其减少可能削弱肠道屏障功能,加剧代谢内毒素血症^[24]。本研究还发现低体质量儿童肠道中拟杆菌属丰度反而较高,这可能与营养不良导致的菌群“饥饿适应”有关,提示体质量过轻与超重可能共享某些微生物失调机制^[25]。

3.2 微生物标志物的临床转化潜力

LEfSe分析鉴定了多个具有潜在诊断价值的微生物标志物。正常体质量儿童口腔中高丰度的普雷沃菌科(Prevotellaceae)具有纤维发酵能力,可能通过产生丁酸盐维持黏膜稳态^[26]。而肥胖儿童口腔中特异性富集的卡氏菌属(*Catonella*)已被证实与龋病相关^[27],其致病机制可能涉及脂多糖介导的慢性炎症通路。这些发现为开发基于口腔微生物的无创肥胖筛查工具提供了新思路。肠道标志微生物方面,低体质量儿童中升高的毛螺菌科(Lachnospiraceae)和梭菌属(*Hungatella*)具有胆汁酸代谢功能,可能通过FXR受体调控脂质代谢^[28]。这些菌属丰度的升高可能影响能量消耗,形成“低体质量-代谢抑制”的恶性循环。值得注意的是,肥胖儿童肠道中未发现显著差异菌属,提示肠道菌群对儿童肥胖的响应可能存在滞后性,需长期追踪观察。

菌群功能潜能预测分析结果显示高BMI儿童中脂多糖通路上调,提示肥胖和超重的潜在机制可能与脂多糖激活TLR4/NF- κ B信号通路加剧慢性炎症,驱动胰岛素抵抗有关。而次级代谢产物合成(如类胡萝卜素、铁载体肽)在正常体质量组儿童中上调,提示代谢平衡状态下,菌群的功能也相对稳定。

3.3 区域特异性与公共卫生启示

乌鲁木齐作为多民族聚居区,维吾尔族、哈萨克族等少数民族儿童的饮食结构(如高脂肪乳制品、烧烤食品)和口腔卫生习惯可能塑造独特的微生物群落^[15]。例如,哈萨

克族儿童喜食的发酵乳制品可能促进双歧杆菌等益生菌的定植,但本研究中未发现显著族群差异,可能与样本量较小有关。但研究结果依旧能为当地儿童肥胖防控提供一定理论基础。口腔微生物的早期检测可作为肥胖预警指标,建议在幼儿园常规体检中增加口腔菌群检测项目。针对高危儿童实施口腔清洁干预(如含氟牙膏使用)和饮食管理(减少精制糖摄入),可能通过物理干预和饮食调节影响微生物群落,延缓肥胖发展。同时,在社区、幼儿园、学校等区域可以对相关人群进行口腔和体格健康宣教,提高大众意识,关注自身口腔及肠道健康,监测菌群的动态变化,探索益生元/益生菌干预的潜在窗口期。

3.4 研究局限性及展望

本研究存在以下局限:前期流行病学调查了乌鲁木齐市8个区838名3~5岁儿童的体格及口腔健康状况,但低体质量儿童的患病率较低,导致课题组在提取研究对象时,每组的样本量具有一定局限性。小样本量可能造成部分组间差异未能达到统计学意义,导致统计功效不足,影响研究结论的代表性,特别是组间差异菌群的外推需谨慎。后期还需进行多中心、大样本的实验对当前结论进行进一步的验证,以提高结果的可靠性和普适性。此外,本研究为横向研究,未来可在此理论上,采用纵向研究以及唾液菌群移植、粪菌移植等手段,用动物实验结合代谢组学,全面解析微生物功能通路的机制研究。尽管存在一定局限性,但本研究仍然具有一定临床应用前景,例如口腔卡氏菌、纤毛菌可能与肥胖关联,可为无创筛查提供依据^[29];肠道毛螺菌和梭菌属的代谢功能提示今后可能通过益生元/益生菌调节胆汁酸代谢调控肥胖的发生发展^[30]。此外,结合当地低龄儿童代表性菌群结果,开发针对性益生菌制剂例如乳酸杆菌等为区域化防控提供理论基础^[31]。最后,在本研究微生物结构研究的基础上,开发基于机器学习的预测模型^[32],整合微生物标志物与临床指标,提高肥胖风险评估的准确性。

* * *

作者贡献声明 马婷负责论文构思、正式分析、研究方法、初稿写作和审读与编辑写作,吴泽钰负责数据审编、软件、可视化和审读与编辑写作,连冰洁负责调查研究和研究项目管理,赵今负责经费获取、提供资源和监督指导。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution MA Ting is responsible for conceptualization, formal analysis, methodology, writing--original draft, and writing--review and editing. WU Zeyu is responsible for data curation, software, visualization, and writing--review and editing. LIAN Bingjie is responsible for investigation and project administration. ZHAO Jin is responsible for funding acquisition, resources, and supervision. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final

version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] World Health Organization (WHO). Obesity and overweight: Key facts. 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] ZHANG X, LIU J, NI Y, *et al.* Global prevalence of overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2024, 178(8): 800-813. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.1576.
- [3] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [4] LINGVAY I, SUMITHRAN P, COHEN R V, *et al.* Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*, 2022, 399(10322): 394-405. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01919-X.
- [5] EL MEOUCHY P, WAHOUD M, ALLAM S, *et al.* Hypertension related to obesity: pathogenesis, characteristics and factors for control. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12305. doi: 10.3390/ijms232012305.
- [6] HAGSTRÖM H, SIMON T G, ROELSTRAETE B, *et al.* Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring. *J Hepatol*, 2021, 75(5): 1042-1048. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.045.
- [7] HARIHARAN R, ODJIDJA E N, SCOTT D, *et al.* The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases. *Obes Rev*, 2022, 23(1): e13349. doi: 10.1111/obr.13349.
- [8] 王森甲, 郑翔, 毕文杰, 等. 肥胖伴慢性束缚应激小鼠血压升高与孤束核去甲肾上腺素能神经损伤的关系研究. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(1): 77-82. doi: 10.12182/20220160505.
- [9] WANG S J, ZHENG X, BI W J, *et al.* Obesity combined with chronic restraint stress-induced hypertension in mice is associated with the damage of noradrenergic neurons in nucleus tractus solitarius. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(1): 77-82. doi: 10.12182/20220160505.
- [9] IQBAL M, YU Q, TANG J, *et al.* Unraveling the gut microbiota's role in obesity: key metabolites, microbial species, and therapeutic insights. *J Bacteriol*, 2025, 207(5): e0047924. doi: 10.1128/jb.00479-24.
- [10] 蒲倩, 唐露, 彭鹏飞, 等. 心脏磁共振评估左心室射血分数保留肥胖者减重术后左心室结构和功能的改变. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(6): 1410-1417. doi: 10.12182/20241160503.
- [10] PU Q, TANG L, PENG P F, *et al.* Left ventricular structural and functional changes in obese subjects with preserved left ventricular ejection fraction after bariatric surgery: assessment with cardiac magnetic resonance imaging. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2024, 55(6): 1410-1417. doi: 10.12182/20241160503.
- [11] 常洋, 李佳蔚, 吴功华, 等. 不同类型的肥胖在体力活动水平与代谢功能障碍相关脂肪肝关联中的修饰作用. *四川大学学报(医学版)*, 2025, 56(1): 149-155. doi: 10.12182/20250160108.
- [11] CHANG Y, LI J W, WU G H, *et al.* Different types of obesity play a modifying role in the association between physical activity and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2025, 56(1): 149-155. doi: 10.12182/20250160108.
- [12] DI W, BAI X, TIAN S, *et al.* Engineered *Lactococcus lactis* secreting a glucagon-like peptide-1-inducing protein P9 for amelioration of obesity in mice. *3 Biotech*, 2025, 15(9): 299. doi: 10.1007/s13205-025-04465-5.
- [13] MAMUN M A A, RAKIB A, MANDAL M, *et al.* Impact of a high-fat diet on the gut microbiome: a comprehensive study of microbial and metabolite shifts during obesity. *Cells*, 2025, 14(6): 463. doi: 10.3390/cells14060463.
- [14] 王雯雷, 张俊, 厚磊, 等. 新疆7~17岁儿童青少年超重肥胖和血压关系的关联研究. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32(9): 953-957. doi: 10.11852/zgztbjzz2023-0996.
- [14] WANG W L, ZHANG J, HOU L. Association between overweight/obesity and blood pressure among children and adolescents aged 7-17 years in Xinjiang. *Chin J Child Health Care*, 2024, 32(9): 953-957. doi: 10.11852/zgztbjzz2023-0996.
- [15] 郭发健, 韩婧, 马婷, 等. 乌鲁木齐市3~5岁儿童龋病与肥胖的相关性研究. *临床口腔医学杂志*, 2019, 35(12): 739-744. doi: 10.3969/j.issn.1003-1634.2019.12.010.
- [15] GUO F J, HAN J, MA T, *et al.* Correlation between dental caries and obesity among children aged 3-5 years in Urumqi. *J Clin Stomatol*, 2019, 35(12): 739-744. doi: 10.3969/j.issn.1003-1634.2019.12.010.
- [16] 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. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(6): 617-622. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.06.004.

- LI H, ZONG X N, JI C Y, *et al.* Body mass index cut-off points for screening overweight and obesity in Chinese children and adolescents aged 2-18 years. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(6): 617-622. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.06.004.
- [17] P. M, M. C. Core microbiome sampling protocol A HMP Protocol 07-001. *Hum Microbiome Proj*, 2010, 11(6380): 1-109. (2010-03-22) [2025-03-20]. <https://www.hmpdacc.org/resources/protocols.php>.
- [18] TURNBAUGH P J, HAMADY M, YATSUNENKO T, *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484. doi: 10.1038/nature07540.
- [19] HOU Y P, HE Q Q, OUYANG H M, *et al.* Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9890758. doi: 10.1155/2017/7585989.
- [20] 项青青, 赖凤, 肖虹, 等. 大柴胡汤缓解葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎及肝损伤并与其对小鼠肠道菌群的调控作用相关. *重庆医科大学学报*, 2025, 50(8): 1084-1095. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003894.
- [20] XIANG Q Q, LAI F, XIAO H, *et al.* Dachihou Decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis and liver injury by modulating the gut microbiota in mice. *J Chongqing Med Univ*, 2025, 50(8): 1084-1095. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003894.
- [21] ZHU C, LI L Y, LI C, *et al.* Profiles of oral microbiota and metabolites in periodontitis and benign prostatic hyperplasia patients: a pilot study. *Microbiol Spectr*, 2025: e0337624. doi: 10.1128/spectrum.03376-24.
- [22] ARAÚJO J D C, De OLIVEIRA D C F F, SOUZA L G, *et al.* Association of dietary inflammatory potential with inflammatory biomarkers in Brazilian children: the role of obesity status in the South American Youth/Child Cardiovascular and Environmental (SAYCARE) Study. *Child Obes*, 2025, 21(6): 534-543. doi: 10.1089/chi.2024.0324.
- [23] TIAN S, LEI Y, ZHAO F, *et al.* Improving insulin resistance by sulforaphane via activating the *Bacteroides* and *Lactobacillus* SCFAs-GPR-GLP1 signal axis. *Food Funct*, 2024, 15(17): 8644-8660. doi: 10.1039/d4fo01059k.
- [24] LI P, CHANG X, CHEN X, *et al.* Early-life antibiotic exposure increases the risk of childhood overweight and obesity in relation to dysbiosis of gut microbiota: a birth cohort study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2022, 21(1): 46. doi: 10.1186/s12941-022-00535-1.
- [25] HE J, LIU Y, CHEN W, *et al.* The role of short-chain fatty acids in modulating gut-brain axis in pediatric obesity. *Nutrients*, 2022, 14(3): 567. doi: 10.3390/nu14030567.
- [26] LU S, ZHOU Y, HU Y, *et al.* Metatranscriptomic analysis revealed *Prevotella* as a potential biomarker of oropharyngeal microbiomes in SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1161763. doi: 10.3389/fcimb.2023.1161763.
- [27] LIU M, SHI Y, WU K, *et al.* From mouth to brain: distinct supragingival plaque microbiota composition in cerebral palsy children with caries. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 814473. doi: 10.3389/fcimb.2022.814473.
- [28] HU H, SU X, DONG Q, *et al.* Metal-organic framework-remodeled gut microbiota alleviates colonic inflammation via selective modulation of *roseburia intestinalis*. *ACS Nano*, 2025, 19(34): 31107-31125. doi: 10.1021/acsnano.5c09530.
- [29] ONDEEM T, PONGPIRUL K, WONGSAROJ L, *et al.* Lactiplantibacillus plantarum dfa1 reduces obesity caused by a high carbohydrate diet by modulating inflammation and gut microbiota. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 24801. doi: 10.1038/s41598-025-10435-x.
- [30] KASSAB A, AYED Y, ELSAYED S A, *et al.* Glycated hemoglobin influence on periodontal status, pathogens and salivary interleukins in type II diabetic Tunisian subjects with chronic periodontitis. *J Dent Sci*, 2021, 16(2): 614-620. doi: 10.1016/j.jds.2020.09.018.
- [31] LARSEN I S, CHOI B S, FÖH B, *et al.* Experimental diets dictate the metabolic benefits of probiotics in obesity. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2192547. doi: 10.1080/19490976.2023.2192547.
- [32] YUAN B, MA B, YU J, *et al.* Fecal bacteria as non-invasive biomarkers for colorectal adenocarcinoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 664321. doi: 10.3389/fonc.2021.664321.

(2025-04-15收稿, 2025-06-20修回)

编辑 刘华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Sciences)