

real-time PCR[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1105-1111.

[16] 邹淑慧,应颖,周艳,等. 基于基因序列的乙型肝炎病毒基因分型方法的比较[J]. 南昌大学学报(理科版), 2013, 37(2): 179-184.

[17] Guirgis BS, Abbas RO, Azzazy HM. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(11): e941-e953.

[18] Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease[J]. Hepatology, 2003, 37(1): 19-26.

[19] 顾锡炳,杨小娟,王栋,等. 乙型肝炎病毒 B、C 基因型引起的慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫比较[J]. 中国科学(生命科学), 2010, 40(5): 428-432.

[20] Toan NL, Song le H, Kremsner PG, et al. Impact of the hepatitis B virus genotype and genotype mixtures on the course of liver disease in Vietnam[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1375-1384.

[21] Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy[J]. J Hepatol, 2000, 33(6): 998-1002.

[22] 方军伟,顾美芬. 拉米夫定治疗 B、B+C、C 基因型慢性病毒性乙型肝炎患者的临床疗效观察[J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(6): 532-533.

[23] Yin J, Zhang H, Li C, et al. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(9): 1685-1691.

[24] Karimi A, Moezzi M, Imani R. Sequence-based genotyping of hepatitis B virus in general population[J]. Med J Islam Repub Iran, 2015, 29: 165-168.

[25] Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance[J]. World J Hepatol, 2015, 7(3): 289-303.

[26] Bissinger AL, Fehrle C, Werner CR, et al. Epidemiology and genotyping of patients with chronic hepatitis B: genotype shifting observed in patients from central Europe [J]. Pol J Microbiol, 2015, 64(1): 15-21.

[27] Coppola N, Alessio L, Pisaturo M, et al. Hepatitis B virus infection in immigrant populations[J]. World J Hepatol, 2015, 7(30): 2955-2961.

[28] Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaei S, Kurbanov F, et al. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23): 7152-7168.

(收稿日期:2016-01-29 修回日期:2016-05-06)

• 综 述 •

儿童脓毒症实验室检查的若干进展*

肖 婷 综述, 吴定昌[△] 审校

(福建省龙岩市第一医院/福建医科大学附属龙岩第一医院检验科 364000)

关键词: 脓毒症; 儿童; 实验室检查
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 15. 034 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2016)15-2139-03

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是儿科常见的危重病,系由于儿童期细菌等侵入血液循环并在其中生长繁殖产生毒素引起的全身性感染。各种不同的儿童基础病引起的脓毒症临床表现呈非特异性、且发病年龄小,具有发病率逐年上升和致死高等特点^[1],可进一步发展为严重脓毒症、脓毒性休克,是当今儿科危重病医学所面临的棘手问题。据统计,在国外儿科重症监护病房,儿童 SIRS 的发病率为 82%(其中脓毒症的发病率为 23%),严重脓毒症患儿的病死率高达 10.3%。每年有 600 万新生儿和儿童死于脓毒症。由于儿童(特别是新生儿)免疫功能尚未发育成熟、临床抗生素的滥用等等,仅借助“SIRS 诊断标准”两项同时伴有明确感染诊断患儿易出现误诊和漏诊。早年临床对儿童危急重症的病情评估已经进行了较为广泛而深入的研究,使用了一系列的评估

系统。针对儿童脓毒症的评分系统研究也有报告,Elebute 等就提出了脓毒症评分等级, Bumgartner 提出了脓毒症休克评分模型,但这些评分系统均因样本量太小、指标检测技术未普及等问题而未推广应用^[2-3]。因此,人们在努力探索寻找脓毒症的实验室指标,目前用于诊断儿童脓毒症的实验室理想标志物并不多,主要包括降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、血培养、sCD14-ST、血常规等。在此,笔者对儿童脓毒症的实验室诊断标志物近年来的进展做以下综述。

1 CRP

CRP 在健康人群血清含量极低,是最经典的炎症生物标志物,为急性时相反应蛋白。1930 年被提出,是最早应用于感染诊断的生物标志物之一,目前作为一种相对非特异性的炎症标志物已经被广泛应用。主要由肝细胞在白细胞介素(IL)-1、

* 基金项目:福建省卫生厅青年科研资助课题(2013-2-149)。
[△] 通讯作者, E-mail: 2658720712@qq. com。

IL-6、IL-13 等刺激下合成,炎症反应中局部巨噬细胞也可以产生,在某些感染刺激下,炎症开始 6~12 h 后血液中能检测到^[4],敏感度较高,但是它会随炎症刺激消失而迅速下降,若要提高诊断价值,最好能对其进行动态检测分析。以往一直认为 CRP 反应最灵敏,在感染后 12~18 h 开始上升,12~60 h 达到峰值,但作为早发型败血症早期诊断指标并不理想。作为一种急性期反应蛋白,CPR 水平升高几乎在所有炎症相关反应中都能出现,如风湿性关节炎、急性心肌梗死和胰腺炎等^[5],是一种特异性非常低的脓毒症标志物。尽管如此,由于 CRP 的检测经济、实惠、方便并且在大部分医疗机构都能实现(无论是乡镇还是三级医院),CRP 仍作为细菌感染和使用抗生素的指标在临床得到广泛应用。

2 PCT

PCT 是一种在健康个体中的低浓度($<0.1 \mu\text{g/mL}$)的糖蛋白,位于人类第 11 号染色体上的单拷贝基因^[6]。临床常用简单易行的半定量检测方法,当寄生虫感染,严重的真菌、细菌感染,脓毒症以及多脏器功能受损时,在内毒素等细胞因子诱导下,2~3 h 开始增加,6~8 h 体内浓度快速升高,12~48 h 到达峰值,2~3 d 后恢复正常。在儿童细菌感染/脓毒症状态下,PCT 在各个组织、器官大量形成并释放进入血液循环系统。血浆中水平明显上升。但这种上升易受系统性炎症反应、神经内分泌肿瘤、创伤等多种因素的影响。有研究发现病毒感染、过敏以及自身免疫时,机体会产生干扰素,PCT 不会上升^[7],反而出现低表达或不表达。还有研究显示 PCT $<10 \mu\text{g/L}$ 时,其临床意义仅仅是可能存在感染,应在 6~24 h 后继续评估^[8]。PCT 是目前应用较多的一个脓毒症生物学标志物,但是还是存在争议,有学者认为在儿科脓毒症中的诊断和预测价值优于 CRP、IL-6、IL-8 和白细胞计数等^[9-10];也有学者研究显示 PCT 在脓毒症早期诊断方面并没有太大优势,对儿童脓毒症的严重程度评估仍不够理想^[11-13]。

3 血培养

血培养耗时较长,需 48 h 以上,虽被认为是传统的“金标准”,但仍然存在许多不足,如:护士标本采集时经验不足导致的操作不熟练、皮肤菌污染以及医院感染等原因引起的假阳性,况且儿童采血量少(特别是新生儿)以及血培养次数不够、采血时间的错误选择等均可导致培养阳性率低,再者各儿童生活环境的不同可能是引起细菌物种的不一致,临床抗生素的干扰,均容易导致漏诊和误诊,这给临床对疾病诊断和病情的分期带来一定的难度^[14]。

4 sCD14-ST

sCD14-ST 是当今的热门脓毒症标志物之一,它是白细胞分化抗原-14(CD14)的片段,1990 年,Wright 等^[15]发现 CD14 可作为 LPS/LPS 结合蛋白(LBP)复合物受体,介导 LPS 性细胞反应。在细菌感染过程中发挥重要作用,特别是在革兰阴性菌引起的 SIRS 过程中,是 LPS 的主要受体之一,它包括可溶性 CD14(sCD14)和膜结合性 CD14(mCD14)^[16]。研究显示脓症患者血浆中 sCD14-ST 水平显著升高,mCD14-ST 水平明显下降,且这种变化与疾病的严重程度及预后相关^[17]。新近国内外已有大量研究显示:血清 sCD14-ST 水平升高是 SIRS 的一种潜在生物标志物。其检测方法为荧光酶免疫法,国外有学者研究发现全血 sCD14-ST 水平与脓毒症的分期和 A-

PACHE-II 评分有关^[18],并且能区分儿童革兰阳性菌和革兰阴性菌细菌感染的脓毒症^[19-20],与疾病严重程度及预后明显相关。已有学者用 ROC 曲线分析研究证实新生儿脓毒症中 sCD14-ST 的检测效能优于 PCT、WBC、CRP 等其他常规指标^[21]。研究显示 sCD14-ST 是脓毒症实验室诊断中的重要敏感指标,具有较高的敏感性和特异性。

5 血管内皮素 1 前体(Pro-ET1)

Pro-ET1 是内皮素(ET)前体的一个异构体,与其他异构体之间仅有 2~6 个氨基酸不同,常用的检测方法为酶联免疫法。对脓毒症早期诊断有一定的预警性^[22],但迄今为止还没有报道阐述在脓毒症早期诊断中的具体截止值及诊断敏感性和特异性。

6 和肽素

和肽素由 39 种氨基酸组成,起源于精氨酸加压素前体^[23],常用的检测方法为酶联免疫法,有关和肽素的具体功能目前尚无明确定论,然而有学者研究表明其与多种急危重症的严重程度及预后具有一定的相关性,为重症感染、心脏疾病等疾病的危险分层以及预后评估提供重要信息^[24]。还有学者研究发现血浆和肽素水平与 APACHE-II 评分均呈正相关,动态监测血浆和肽素水平比单一检测更有意义,有助于发现病情的转折。血浆和肽素检测具有快捷、简单、易重复操作的特点,可作为评估脓症患者病情严重程度及判断预后的良好指标。

7 可溶性髓样细胞触发受体(sTREM-1)

sTREM-1 是一种免疫球蛋白超家族成员,主要表达于中性粒细胞、单核/巨噬细胞等髓系细胞的促炎因子,其表达及调节与细菌或真菌感染、炎症反应有关^[25-26]。感染过程中(特别是脓毒症),在中性粒细胞或巨噬细胞表面脱落的 sTREM-1 可以释放到人体液或血液中通过酶联免疫法被检测出,而在非感染性疾病并不升高^[27-28]。研究表明,sTREM-1 表达水平对脓毒症诊断具有较高的灵敏度和特异度,与感染的严重程度相关,且与序贯器官衰竭评分(SOFA)的关联程度高于 CRP 和 PCT^[29]。一项 Meta 分析结果显示,sTREM-1 诊断脓毒症的灵敏度和特异度分别为 69% 和 71%,ROC 曲线下面积为 0.875,认为 sTREM-1 作为单独指标对脓毒症的早期诊断准确性为中等,临床上需联合其他指标应用^[30]。已有国内外学者研究认为其是新生儿感染的标志物^[31]。但作为新的感染相关指标,在儿科的应用价值还有待研究。

8 血常规白细胞计数

白细胞计数是最经典的实验室检查,操作简单、检测迅速,却缺乏敏感性和特异性,与其他实验室炎症指标进行 ROC 曲线下面积比较,AUC 总是较小,但是有研究发现 50% 脓毒症新生儿的 WBC 在正常范围内,而且在其他病理条件下也可能升高^[32]。

9 结 语

脓毒症是儿科重症监护室的常见病,寻找快速、准确、科学的实验室方法是急待解决的问题。机体对感染免疫应答的复杂性、宿主个体差异、病原体种类及感染程度差异,导致在机体内发生一系列病理生理改变的动态过程。脓毒症的临床病理生理过程复杂而多样,涉及机体炎症、免疫、凝血及组织损伤等众多环节。现阶段将脓毒症分为脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克。尽管生物标志物对诊断和评估儿童脓毒症都有很高的

价值,但是单独应用时敏感性和特异性均不够高。采取连续、动态和组合生物标志物的检测方法并结合临床特点,可能更有助于临床对儿童脓毒症诊断、病情评估和预后的判断。相信在我们的共同努力下,随着医疗水平的不断发展和提高,对脓毒症的免疫和生化特性的深入研究和蛋白质组学、基因组学的研究发展,为儿童脓毒症的早期诊断和病情严重程度评估寻找最合适的实验室检验方法指日可待。

参考文献

- [1] Carvalho PR, Feldens L, Seitz EE, et al. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit[J]. J Pediatr (Rio J), 2005, 81(2): 143-148.
- [2] Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis[J]. Br J Surg, 1983, 70(1): 29-31.
- [3] Baumgartner JC. A novel score for predicting the mortality of septic shock patients[J]. Crit Care Med, 1992, 20(7): 953-955.
- [4] Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality[J]. J Glob Health, 2012, 2(1): 10404-10407.
- [5] Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 241-251.
- [6] Assicot M, Gendrel D, Carssin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
- [7] 王凯飞, 沈定霞, 刘朝军. 血清降钙素原定量检测与血培养结果的比较[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(3): 244.
- [8] Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maaciolek MA, et al. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents[J]. Neonatology, 2010, 97(1): 22-28.
- [9] Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, et al. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin[J]. Arch Dis Child, 2009, 94(7): 501-505.
- [10] Vasilcan G, Avasiloaiei A, Moscalu M, et al. Procalcitonin—early marker of neonatal infection[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi, 2012, 115(4): 1243-1250.
- [11] Wang H, Meng K, Chen Wj, et al. Serum miR-574-5p: a prognostic predictor of sepsis patients[J]. Shock, 2012, 37(3): 263-267.
- [12] Wang H, Zhang P, Chen W, et al. Serum microRNA signatures identified by Solexa sequencing predict sepsis patients' mortality: a prospective observational study[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38885.
- [13] Zhang J, She D, Feng D, et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 53-56.
- [14] Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury[J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49(8): 720-728.
- [15] Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al. CD14, a receptor for complex of lipopolysaccharide and LPS binding protein[J]. Science, 1990, 249(4975): 1431-1433.
- [16] Glück T, Silver J, Epstein M, et al. Parameters influencing membrane CD14 expression and soluble CD14 levels in sepsis[J]. Eur J Med Res, 2001, 6(8): 351-358.
- [17] Aalto H, Takala A, Kautiainen H, et al. Monocyte CD14 and soluble CD14 in predicting mortality of patients with severe community acquired infection[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(6/7): 596-603.
- [18] Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(6): 764-769.
- [19] Mussap M, Noto A, Fravega M, et al. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(Suppl 2): 12-14.
- [20] Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(1): 12-20.
- [21] Kweon OJ, Choi JH, Park SK, et al. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population[J]. J Crit Care, 2014, 29(6): 965-970.
- [22] 闫素英. 脓毒症早期诊断的预警指标[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(3): 185-188.
- [23] 祝建勇. 和肽素在急危重症中的临床应用进展[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2012, 5(1): 53-56.
- [24] 梅俊辉. 感染可能性评分对血液系统肿瘤患者血流感染的预测作用[J]. 海南医学, 2013, 24(23): 3539-3541.
- [25] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. J Immunol, 2000, 164(10): 4991-4995.
- [26] Brent AJ, Lakhanpaul M, Thompson M, et al. Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study[J]. Arch Dis Child, 2011, 96(4): 361-367.
- [27] 杨芳, 涂芳芳, 项文娜, 等. 血清可溶性髓样细胞触发受体-1 和 CD64 指数测定在新生儿脓毒症早期诊断中的临

床意义[J]. 中国医刊, 2014, 49(6): 64-66.

[28] Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection[J]. Clin Med Res, 2004, 2(3): 181-187.

[29] Casserly B, Read R, Levy MM. Multimarker panels in sepsis[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 391-405.

[30] Gibot S. Clinical review: role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during sepsis[J]. Crit Care, 2005, 9(5): 485-489.

[31] Sarafidis K, Soubasi-Griva V, Piretzi K, et al. Diagnostic utility of elevated serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in infected neonates [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(5): 864-868.

[32] Oncel MY, Dilmen U, Erdeve O, et al. Proadrenomedullin as a prognostic marker in neonatal sepsis[J]. Pediatr Res, 2012, 72(5): 507-512.

(收稿日期: 2016-01-12 修回日期: 2016-05-13)

• 综 述 •

2 型糖尿病患者肠道菌群特异性生物标志物研究进展^{*}

曾艺鹏¹, 胡凌红²综述, 冯新格¹审校

(上海市浦东医院: 1. 中医科; 2. 检验科 201399)

关键词: 2 型糖尿病; 肠道菌群; 生物标志物

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 15. 035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)15-2142-04

2 型糖尿病(T2DM)是一种受遗传和环境双重影响的综合性疾病,而后者被认为是导致发病率增加的主要原因。近年来已有报道肠道菌群与肥胖存在关联^[1],同时有诸多研究报道胰岛素抵抗也是一种低级的炎症反应^[2],而胃肠道菌群兼具基因及环境双重因素。假设肠道菌群对宿主的肥胖表型、代谢及炎症状况具有预测性意义,肠道菌群的分布、基因及代谢产物等可以作为研究人体代谢性疾病的生物性标志物。

1 人体肠道菌群的组成

人肠道中至少存在 1 014 个微生物,这些微生物基因有数百个人类不具备的基因^[3]。这样一个复杂的肠道微生物群,主要由细菌组成,其中大部分不能培养。肠道菌群能增加能量吸收和储存,增加酵解和吸收不消化的糖类^[4]。同时肠道菌群参与免疫反应维持肠道免疫系统的动态平衡,如它们在肠道对 T 细胞亚群分化和 B 细胞分化成 IgA 分泌细胞起重要作用^[5-6]。肠道菌群主要由 3 个门的细菌组成,分别是革兰阳性的厚壁菌门和放线菌门,以及革兰阴性的拟杆菌门。目前主要通过 16S rRNA 技术进行肠道菌群多样性的分析,厚壁菌是最大的菌门,而放线菌门虽然也是一个主要的菌门,但是通过 RNA 测序通常被遗漏,只能通过荧光原位杂交检测^[7]。新生儿肠道菌群的建立起初是通过母亲的产道或皮肤,肠道菌群一开始是定植的兼性需氧菌,随后是厌氧菌。肠道菌群在组成上会保持一种相对的稳定,直至老年,但是只有在许多变量保持不变的情况下才能保持暂时的稳定。如饮食改变能明显影响肠道菌群,在动物实验中,老鼠从高脂肪、高糖饮食转向低脂肪、富含植物多聚糖饮食,在 24 h 后就能改变肠道微生物菌群结构。一些研究甚至发现,环境与肠道菌群分布更密切,有时甚至超过基因遗传。如,异卵双胞胎和同卵双胞胎的肠道菌群分布都相似^[4],不同小鼠共同生活后肠道菌群结构趋于相似^[8]。抗生素的使用是改变肠道菌群的另一个环境因素。一些研究显示采用抗菌药物治疗后,导致肠道菌群大的改变。肠道抗细菌定植

作用下降,使得一些外来菌生长,可能导致肠道菌群结构的长期性改变,这种改变可能导致疾病。尽管这些改变的菌种存在个体差异,其中一些不能在治疗后的数月内恢复,事实上大多数个体存在菌种多样性的下降。动物试验发现,研究组小鼠经低剂量的抗菌药物治疗后,会导致代谢活动增加,消化复杂的糖类摄取更多卡路里^[9]。这种方式也增加了代谢活动的产物——短链脂肪酸的产量,同时伴随增加了向肝脏门静脉循环的输出量,促进了脂肪合成。

2 肠道菌群与肥胖、胰岛素抵抗及 T2DM 的关系研究

生活方式的改变和高能量食物的摄取,无疑是世界范围内肥胖病流行的重要因素之一。同时,肠道内菌群通过从食物中摄取能量对新陈代谢活动也会产生影响。而后者被认为是导致肥胖及肥胖并发症(如胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病)的重要外界环境因素。肠道微生物移植入这些无菌小鼠体内后,可以起到调节其骨质密度、促进脂肪的囤积、促进肠血管生成及促进免疫应答发育的作用^[10]。通过宏基因组学和无菌动物模型等技术方法为研究肠道菌群在能量代谢中的作用及其与代谢性疾病之间的联系奠定基础。

肥胖患者肠道内的菌群组成会发生改变,并且可能随着体质量的变化而变化。在人类肥胖病患者的粪便排泄物中,相比对照,厚壁菌门细菌相对较多,而拟杆菌门细菌相对较少。通过限制脂肪或糖类的摄入,体质量减少伴随拟杆菌水平相应提高^[1]。在胃旁路手术后体质量降低的肥胖患者身上也出现了类似的情况,这些患者体内拟杆菌和普氏菌的数量与能量和脂肪的摄入量呈负相关^[11]。但也有研究并未发现类似现象,甚至有相反的结论,原因可能是因为使用了不同的临床标准(如肥胖的程度、年龄、减肥的强度和热量限制持续的时间)、地理位置、人口规模和微生物分析方法。尽管肥胖和能量摄取可以影响微生物菌群的组成比例,但是否会影响人类肥胖病的机制还不甚清楚。

^{*} 基金项目:上海市浦东新区区科委项目(PKJ2012-Y20)。