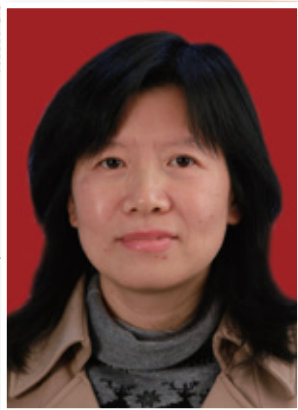


上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction



赖东梅 博士

主任医师、博士生导师

ORCID ID: 0000-0003-3810-2136

LAI Dong-mei

M.D, Ph.D

Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-3810-2136

赖东梅 (1970—), 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院主任医师。1998 年获上海医科大学 (现复旦大学上海医学院) 附属妇产科医院妇产科学博士学位。2004—2006 年于美国耶鲁大学医学院妇产科实验室从事博士后研究工作。

• 从事妇产科临床医疗、教学、科研工作 25 年, 熟练掌握妇科常见病、多发病及疑难杂症的诊治。致力于干细胞移植治疗卵巢早衰、妇科恶性肿瘤的诊治以及细胞免疫治疗晚期卵巢癌等。科研方向主要为干细胞与生殖健康相关研究, 包括干细胞移植治疗卵巢早衰的基础与临床研究、卵巢癌干细胞研究等。在国际上首次提出采用人羊膜上皮细胞移植治疗卵巢早衰, 目前正在进行临床研究。先后以第一作者或通信作者发表论文 60 余篇, 其中 SCI 收录论著 40 篇; 承担包括国家自然科学基金在内课题 10 余项; 入选上海市浦江人才计划、上海市卫生系统优秀学科带头人以及上海市教育委员会高峰高原学科建设项目; 以第一发明人申报国家发明专利 9 项, 获美国发明专利授权 1 项, 国家发明专利授权 5 项; “人羊膜上皮细胞促进人胚胎干细胞生长的研究” 荣获上海市第 29 届优秀发明选拔赛优秀发明金奖。

LAI Dong-mei

born in 1970, chief physician of International Peace Maternity and Child Healthcare Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She obtained her doctor's degree in Shanghai Medical University (Shanghai Medical College, Fudan University at present) in 1998. Then she was a postdoctoral fellow in Yale School of Medicine during 2004—2006.

• Engaged in clinics, teaching and scientific research work for 25 years, she is qualified at diagnosis and treatment of the gynecological diseases. At present, she works on stem cell transplantation in the treatment of premature ovarian failure patients, the diagnosis and treatment of gynecological malignant tumor, and cellular immunotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. Her research focuses on stem cell and reproductive health, including the basic and clinical researches on stem cell transplantation in the treatment of premature ovarian failure and ovarian cancer stem cell studies. She is the first to use human amniotic epithelial cell transplantation to treat the disease of premature ovarian failure, which is currently undergoing clinical trial. As the first author or corresponding author, she has published more than 60 papers, including 40 SCI-Indexed articles. She has undertaken 10 research projects, including projects from National Natural Science Foundation of China. She was enrolled in “Shanghai Pujiang Plan” “Shanghai Health Bureau Outstanding Scientist Grant” and “Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support”. As the first inventor, she applied 9 national invention patents, and got 1 patent license from United States and 5 national patents from China. In addition, the project of using human amniotic epithelial cells to support human embryo stem cells was honored with the Gold Award by 29th Shanghai Outstanding Invention Competition in 2017.



综述

肠道菌群与妇产科疾病的相关性研究进展

谷婷婷, 赖东梅

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇科, 上海 200030

[摘要] 机体中肠道菌群的总细菌数约为 100 万亿, 远超人体细胞总数, 在人类的进化、发育、代谢和免疫防御等过程中起着关键作用, 甚至还可进一步影响各种疾病的转归。目前, 越来越多的研究表明, 肠道生态系统与多种妇产科疾病的转归有着密不可分的关系。研究发现, 多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、妊娠期糖尿病和早产的孕妇中确实存在肠道菌群紊乱的症状。正常肠道微生态的建立不仅对妇产科疾病的治疗具有一定的临床意义, 还对子代的健康有积极的促进作用。该文就目前肠道菌群与妇产科疾病之间的相关性研究进行综述。

[关键词] 肠道菌群; 多囊卵巢综合征; 子宫内膜异位症; 妊娠期糖尿病; 早产; 益生菌; 粪菌移植

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.08.018 **[中图分类号]** R574; R711 **[文献标志码]** A

Research progress on the correlation between gut microbiota and obstetrics and gynecology diseases

GU Ting-ting, LAI Dong-mei

Department of Gynecology, The International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] The human gastrointestinal tract is colonized by 100 trillion microbes which is called the gut microbiome, whose number vastly outnumbers our bodies'. The gut microbiota plays an important role in the process of human health involved with evolution, development, metabolism and immune defense. However, it also has been found to be related with many human diseases. In recent years, an increasing number of studies have begun to reveal how these inhabitants played a role for obstetrics and gynecology related diseases. As discussed in this review, some imbalance of the microbiota ecosystem occurs in several diseases, such as polycystic ovarian syndrome, endometriosis, gestational diabetes mellitus and premature birth. Moreover, the reestablishment of the intestinal homeostasis has shown great effects on women related diseases as well as neonatal/childhood outcomes. This paper reviewed the correlation between gut microbiota and obstetrics and gynecology related diseases.

[Key words] gut microbiota; polycystic ovary syndrome (PCOS); endometriosis; gestational diabetes mellitus (GDM); premature birth; probiotics; fecal microbiota transplantation

近年来, 人体肠道菌群的研究受到了国内外学者的广泛关注。肠道菌群与宿主相伴终生, 两者是互利共生的关系。数以亿万计的细菌疏密有致地分布在人体的各段消化道, 在营养物质代谢、免疫调节、维生素合成等生命活动中具有不可替代的作用^[1-2]。然而, 各种内外界因素的改变都有可能对肠道菌群的种类、数量、比例、定位和生物学特性等发生改变, 打破肠道菌群与机体之间的相对稳态, 进而引发一系列疾病^[3-5]。研究^[4]发现肠内细菌的稳态失衡与多种疾病有关, 如炎症性肠病、代谢综合征、肥胖、2 型糖尿病、肝脏疾病、慢性心脏病、自闭症、癌症等。目前, 越来越多的研究表明肠道生态系统与多种妇产科疾病的转归也有着密不可分的关系。

1 肠道菌群与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期妇女常见的一种内分泌代谢异常疾病, 主要特征为稀发排卵或无排卵、高雄激素血症及卵巢多囊样改变, 临床上可表现为月经稀发、不孕、多毛、痤疮、胰岛素抵抗及肥胖等。目前, PCOS 的确切病因及发病机制尚不明确, 可能是由遗传因素与环境因素相互作用引起。PCOS 是代谢综合征的高危人群, 可表现为胰岛素抵抗、糖耐量异常、2 型糖尿病患病风险增高等。

Kelley 等^[6]发现, 来曲唑诱导的高雄激素血症 PCOS 小鼠, 其肠道菌群在不受饮食影响的条件下发生了改变,

[基金项目] 国家自然科学基金 (81370678, 81741013); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152236) (National Natural Science Foundation of China, 81370678, 81741013; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152236)。

[作者简介] 谷婷婷 (1991—), 女, 硕士生; 电子信箱: tyra21@163.com。

[通信作者] 赖东梅, 电子信箱: laidongmei@hotmail.com。

说明高雄激素血症可能是引起小鼠肠道菌群生态失调的独立因素之一。Guo 等^[7]也发现在来曲唑诱导的 PCOS 大鼠中, PCOS 组肠道菌群的结构与对照组相比发生了明显的变化, 其中乳杆菌属、瘤胃球菌属和梭菌属的水平较对照组降低, 而普氏菌属较对照组升高。另外, 分别将乳杆菌属和健康大鼠的粪菌移植到 PCOS 大鼠进行治疗后出现, 粪菌移植组 8 只大鼠的动情周期紊乱均得到了改善, 乳杆菌属组 8 只大鼠中的 6 只出现了雄激素水平下调; 同时, 这 2 组大鼠的卵巢形态均恢复了正常, 肠道乳杆菌属和梭菌属丰度较前升高, 普氏菌属较前下降; 继而说明, 大鼠的粪菌移植治疗可能在一定程度上恢复了 PCOS 导致的肠道菌群紊乱, 并改善了 PCOS 症状。Lindheim 等^[8]对 PCOS 患者的研究发现, PCOS 患者与对照组相比, 其软壁菌门 ML615J-28 目及拟杆菌门 S24-7 科的相对丰度均较低。另外一项临床病例对照研究^[9]发现, PCOS 患者(包括肥胖与非肥胖)的肠道细菌结构与正常非肥胖组相比差异具有统计学意义, 即肠道菌群失调, 并且该变化与正常肥胖组人群相似。而在 PCOS 合并肥胖组中, 一些革兰阴性细菌相对丰度显著增加, 这些细菌所产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)能够引发小鼠的慢性炎症、肥胖和胰岛素抵抗等变化。另一些在 PCOS 合并肥胖组中相对丰度降低的细菌种属, 如嗜黏蛋白阿克曼菌, 可以修复黏液层和抑制代谢性内毒素血症。虽然粪便中的菌群不能完全反映出肠道菌群的实际变化, 但该临床研究在一定程度上反映了人群中肠道菌群与 PCOS 临床表型之间的相关性。可见, PCOS 的发病可能与肠道菌群失调有一定相关性, 这也为 PCOS 临床诊疗提供了新的治疗策略, 即通过改变生活方式来改善患者肠道菌群, 可能有助于 PCOS 的治疗。当然, 肠道菌群在 PCOS 中确切的作用机制还需进一步证据的支持。

2 肠道菌群与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是育龄妇女常见的疾病, 以子宫内膜以外的组织或器官出现内膜组织样物为特征, 临床上表现为伴随月经周期的规律性盆腔疼痛和不孕^[10]。经典的经血逆流学说认为, 子宫内膜异位症的发生与连通宫腔与盆腔的输卵管经血逆流有关。但研究指出约 90% 的健康女性存在经血逆流现象, 却只有 10% 发生子宫内膜异位症^[11]。近 10 年来, 越来越多的研究^[12]结果表明, 子宫内膜异位症是与炎症相关的雌激素依赖性疾病; 这提示经血逆流现象可能只是诱因, 盆腔外环境的改变或许是子宫内膜异位症的内在机制。研究^[4, 13-14]表明, 肠道菌群紊乱参与了多

种炎症相关疾病的发生, 如炎症性肠病、关节炎、银屑病, 甚至肿瘤, 尤其是在炎症性肠病的发病机制中占有重要地位。一项关于恒河猴的研究^[15]发现, 患有子宫内膜异位症的恒河猴的粪便细菌较未患病组有明显差异(双歧杆菌减少, 革兰阴性细菌增多), 而且患病组中肠道炎症发生率较未患病组高; 进而说明, 子宫内膜异位症猴子的肠道菌群谱确实发生了改变。中国的一个研究团队通过更加准确的 16S rRNA 基因测序技术分别对患有子宫内膜异位症小鼠和对照组小鼠的粪菌进行对比分析, 发现了子宫内膜异位症小鼠在各个分类水平上均有异于对照组, 总体上表现为拟杆菌水平的降低^[16]; 从而进一步证实, 子宫内膜异位症与肠道菌群之间存在相关性。另外, 肠道微生物还被证实参与了机体雌激素的调节, 肠道稳态的失衡会使血液中雌激素水平升高, 继而可能会刺激内膜异位病灶生长, 参与周期性出血的病理过程^[17-18]。以上研究均提示, 肠道菌群可能通过影响机体的炎症或激素水平的变化引起盆腔外环境的改变, 与子宫内膜异位症的发生与发展有关。

3 肠道菌群与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指孕期出现的糖耐量异常, 是最常见的孕期并发症。随着 2 型糖尿病危险因素(如肥胖和年龄)的增加, GDM 的发病率在全球范围内呈现逐年升高的趋势, 其不良结局严重威胁着母婴的健康^[19-20]。女性在妊娠阶段, 体内激素、免疫和代谢都会发生类似代谢综合征的改变。有研究^[21-22]发现, 女性进入妊娠阶段后肠道菌落的丰富性相应降低。一项动物实验^[23]通过控制饮食观察雌性大鼠妊娠前后肠道菌群结构的变化, 结果发现妊娠和高脂饮食对大鼠肠道菌群的影响与女性人群近似, 并且高脂饮食对妊娠大鼠肠道菌群的改变有显著的放大效应。GDM 作为一种代谢相关疾病, 肠道菌群在该时期的作用不容忽视。Mokkala 等^[24]对 75 名超重或肥胖孕妇的孕 16 周粪便细菌进行分析鉴定, 并记录其 GDM 的发病情况; 结果发现, 在后来发展为 GDM 的孕早期孕妇中瘤胃球菌科的相对丰度明显高于未发展为 GDM 的孕妇, 并且跟孕前体质质量指数(body mass index, BMI)无关; 继而从肠道菌群与 GDM 启动之间的相关性推测, 肠道瘤胃球菌科可能是参与 GDM 发病的独立因素。Gomez-Arango 等^[25]的研究也证实了肠道菌群结构的变化会引起孕期机体能量代谢的改变, 从而引发 GDM。虽然肠道菌群与 GDM 的发生、发展密切相关, 但在一项 138 名肥胖孕妇(BMI 30.0 ~ 39.9 kg/m²)



参与的口服含唾液乳酸菌益生菌胶囊的随机双盲对照临床研究中则有不同发现:其中,63名和75名孕妇于孕24~28周分别被随机分配到益生菌组和不含益生菌的安慰剂组,2组在干预前后的空腹血糖值并没有表现出明显差异,发生GDM的概率以及妊娠结局均没有受到影响,甚至在调整了可能的影响因素(如抗生素的使用)之后还是如此^[26];这说明通过口服益生菌改变孕期肠道菌群的结构并不能降低GDM的发生率。不过也有研究^[27]认为孕24~28周是血糖波动最敏感的时期,这期间进行益生菌干预为时太晚,其可能与益生菌的种类有关。因此,尚需更深入的研究来评估肠道菌群与GDM的关系,为后续的治疗提供理论支持。也许未来,研究者可以将特定细菌在粪便中或者其特异代谢产物在血液中的含量变化作为孕早期预测GDM和胰岛素抵抗等妊娠期代谢障碍疾病的生物标志物。

4 肠道菌群与早产

早产被定义为妊娠28~37周的新生儿分娩。据统计,2010年间全球有将近1 500万名早产儿出生^[28]。在新生儿总体死亡人数中,早产儿死亡人数占35%,位列5岁以下儿童死亡原因的第二位。早产也增加了早产儿其他疾病致死的风险,特别是新生儿感染^[29]。存活下来的早产儿往往因其各方面器官未成熟,引起许多特定的急性并发症,如呼吸窘迫综合征、颅内出血、坏死性小肠结肠炎和早产儿视网膜病等,并且有近7.1%的早产儿被诊断有伴随终生的不同程度的神经发育损害^[28,30]。因此,预防早产是公共卫生事业的重要内容。

在妊娠期,母体的各项生理变化看似非常复杂但又十分协调。妊娠阶段肠道菌群已证实会发生变化,进而影响代谢水平^[21]。进一步研究认为,母胎之间的微生物也会发生关联^[31];但这种关系是否可以造成不良妊娠结局,目前尚未完全阐明。一项由121名经阴道分娩的产妇所组成的病例对照研究^[32]发现,结局为早产的产妇,其肠道菌群的多样性较足月分娩产妇低;对潜在的干扰因子,如孕期服用抗生素等进行校正后,这种差异性表现更为明显;研究还发现,早产产妇肠道中双歧杆菌属、链球菌属以及梭菌目的相对丰度均明显降低。2014年,Shiozaki等^[33]也对经阴道分娩的早产和足月产孕妇肠道和阴道中的细菌群落结构进行了末端限制性片段长度多态性技术(terminal restriction fragment length polymorphism, T-RFLP)分析,发现早产孕妇肠道中的梭菌目和拟杆菌属较足月产孕妇偏低,乳杆菌目显著偏高;但在阴道菌落中,2组没有表现

出明显的差异。这些研究均说明,肠道菌群与早产存在相关性。研究^[34]表明,孕期小鼠母体肠道菌群多样性的下降会诱发代谢综合征和机体的高炎症水平,而孕期生殖道高炎症水平是比较明确的诱发早产的因素。在由LPS诱导的早产小鼠中,经鼠李糖乳杆菌GR-1上清液预处理(腹腔注射)的小鼠早产概率下降了将近43%,并且该组小鼠血清、胎盘、子宫肌层、羊水炎症因子和趋化因子都显著下降,进一步阐明了调节肠道菌群的状态可以影响孕鼠体内的炎症水平从而改变孕鼠的妊娠结局^[35]。Myhre等^[36]开展了一项纳入18 888名妇女的队列研究,发现孕早中期食用含有高益生菌的食物可降低18%的早产儿出生率。以上研究均表明,肠道菌群紊乱可能通过炎症介质激活免疫系统,进而产生前列腺素刺激子宫收缩、宫颈成熟和胎膜退化,并最终导致早产。这在某一程度上提示,益生菌可能有助于预防由感染和炎症诱发的早产。但一项meta分析指出,孕期口服益生菌并不能降低早产结局的风险^[37]。肠道菌群与早产具有一定的相关性,但还需要更多的安全性和可行性方面的临床研究进一步证实。

5 肠道微生物调节在妇产科的应用

世界卫生组织将益生菌定义为对机体健康产生积极作用的活的足够数量的微生物^[38],目前主要应用在胃肠道和生殖道的相关炎症的治疗^[35]。2015年一项纳入PCOS患者的随机双盲安慰剂对照研究^[39]表明,口服益生菌并没有对PCOS患者的胰腺β细胞和C反应蛋白产生任何影响。但另一项随机双盲安慰剂对照研究^[40]将60例18~40岁患有GDM的初产妇平均分为2组,干预组和对照组分别于同一孕期口服益生菌胶囊和安慰剂共6周;结果发现,干预组较对照组血糖控制得更好,三酰甘油和极低密度脂蛋白胆固醇浓度也较对照组偏低。一项新西兰随机双盲安慰剂平行对照试验给予孕14~16周的妊娠期妇女分别口服鼠李糖乳杆菌HN001(184名)和安慰剂(189名),结果发现若采用国际糖尿病与妊娠研究组GDM诊断标准,HN001组在>35岁和有GDM疾病史的孕妇中似乎有更低的GDM发病率;而在基线更高的新西兰GDM诊断标准(空腹血糖 ≥ 5.5 mmol/L,服糖后2 h血糖 ≥ 9.0 mmol/L)下,HN001组的GDM发生率更低^[41]。目前,益生菌治疗GDM的有效性还不十分明确。

另一种能直接快速改变肠道菌群结构的方法——粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT),是将健

康供体的肠道粪便悬液移至受体内, 从而改善肠道菌群紊乱并对相关疾病进行治疗^[42]。FMT 并非是一种新的治疗手段, 早在东晋时期中国医学家葛洪就记载了使用粪便悬液治疗多种疾病^[43]。1958 年, 现代 FMT 技术应用于伪膜性小肠结肠炎的治疗^[44-45]。研究指出, 结肠菌群的改变是导致复发性艰难梭菌感染 (clostridium difficile infection, CDI) 的主要原因。因此, 目前 FMT 主要应用于治疗 CDI、炎症性肠病、肠易激综合征、慢性便秘以及一些非胃肠道疾病^[46]; 其中, 肠道 FMT 在 CDI 的治疗上获得了广泛的共识。据报道, FMT 治疗复发性 CDI 有效率大于 90%, 且不良反应极少^[47-49]。2016 年在针对常规抗生素治疗反复复发的艰难梭菌感染失败的情况下, CDI 诊治指南建议考虑采用 FMT 的方式进行治疗^[49]。目前, 尚没有相关的妇产科领域 FMT 的实验报道。一项国内研究探讨多形拟杆菌在肠道中对谷氨酸的代谢作用, 给予肥胖模型的小鼠喂食多形拟杆菌, 其血清谷氨酸浓度和肥胖程度均显著下降, 提出多形拟杆菌对肥胖具有潜在的治疗作用^[5]。肠道 FMT 技术在未来是否可应用于妇产科领域与代谢相关疾病, 还需要进一步探索。

6 结语与展望

综上所述, PCOS、子宫内膜异位症、GDM 和早产等一系列妇产科常见病与肠道菌群失调密切相关, 但在各种类型的疾病中肠道菌群的变化有所差异。目前的研究表明, 肠道菌群紊乱可能是妇女相关疾病的重要预测指标, 但通过益生菌等手段调节肠道微生物的有效性非常有限。现阶段的研究还存在以下问题: ①多数研究停留在肠道菌群与疾病的相关性, 未涉及内在机制, 尤其是因果关系尚不明确。②原则上, 每个个体都拥有一群各自“培养”的肠道菌群, 健康肠道菌群的概念需要量化指标, 大样本量的数据有待进一步收集与分析。③现代基因组测序技术迅猛发展, 短时间内转变了研究者对微生物的认知; 但由于肠道菌群数目非常庞大, 构成也极为复杂, 研究者无法准确掌握肠道中所有微生物的数据, 因而可能忽视那些未检测到或者丰度太低的菌种。此外, 调节肠内生态系统的 FMT 治疗策略已经运用于临床医疗中, 是否能用于妇产科疾病的治疗仍需要进一步阐明。因此, 后续研究继续就肠道菌群这一方向深入探索, 不仅有利于进一步加深对妇产科疾病的认识, 也可为其成为该领域新的治疗手段提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [2] Thomas S, Izard J, Walsh E, et al. The host microbiome regulates and maintains human health: a primer and perspective for non-microbiologists[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1783-1812.
- [3] Schirbel A, Kessler S, Rieder F, et al. Pro-angiogenic activity of TLRs and NLRs: a novel link between gut microbiota and intestinal angiogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(3): 613-623.
- [4] Zhang YJ, Li S, Gan RY, et al. Impacts of gut bacteria on human health and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 7493-7519.
- [5] Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 859-868.
- [6] Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146509.
- [7] Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153196.
- [8] Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168390.
- [9] Liu R, Zhang C, Shi Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 324.
- [10] Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 960-974.
- [11] Laschke MW, Menger MD. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis?[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(1): 68.
- [12] Zhang B, Zhou WJ, Gu CJ, et al. The ginsenoside PPD exerts anti-endometriosis effects by suppressing estrogen receptor-mediated inhibition of endometrial stromal cell autophagy and NK cell cytotoxicity[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 574.
- [13] Costello ME, Robinson PC, Benham H, et al. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29(2): 202-212.
- [14] DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(5): 1137-1150.
- [15] Bailey MT, Coe CL. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(7): 1704-1708.
- [16] Yuan M, Li D, Zhang Z, et al. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(4): 607-616.
- [17] Flores R, Shi J, Fuhrman B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 253.
- [18] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications[J]. *Maturitas*, 2017, 103(7): 45-53.
- [19] Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the generation R study[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(3): 445-452.
- [20] Kautzky-Willer A, Harreiter J, Bancher-Todesca D, et al. Gestational diabetes mellitus[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128 Suppl 2: S103-S112.
- [21] Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy[J]. *Cell*, 2012, 150(3): 470-480.
- [22] Fox C, Eichelberger K. The maternal microbiome and pregnancy outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(6): 1358-1363.
- [23] Mann PE, Huynh K, Widmer G. Maternal high fat diet and its consequence on the gut microbiome: a rat model[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(2): 143-154.
- [24] Morkala K, Houttu N, Vahlberg T, et al. Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(12): 1147-1149.
- [25] Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and



- obese women[J]. Diabetes, 2016, 65: 2214-2223.
- [26] Lindsay KL, Kennelly M, Culliton M, et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (probiotics in pregnancy study)[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 99(6): 1432-1439.
- [27] Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible?[J]. Diabetologia, 2016, 59(7): 1385-1390.
- [28] Blencowe H, Lee AC, Cousens S, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010[J]. Pediatr Res, 2013, 74 Suppl 1: 17-34.
- [29] Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2151-2161.
- [30] Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review[J]. Lancet, 2012, 379(9814): 445-452.
- [31] Ardisson AN, de la Cru DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e101399.
- [32] Dahl C, Stanislawski M, Iszatt N, et al. Gut microbiome of mothers delivering prematurely shows reduced diversity and lower relative abundance of bifidobacterium and streptococcus[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0184336.
- [33] Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111374.
- [34] Parnell LA, Briggs CM, Mysorekar IU. Maternal microbiomes in preterm birth: recent progress and analytical pipelines[J]. Semin Perinatol, 2017, 41(7): 392-400.
- [35] Yang S, Li W, Challis JR, et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 supernatant prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(1): 44.
- [36] Myhre R, Brantsaeter AL, Myking S, et al. Intakes of garlic and dried fruits are associated with lower risk of spontaneous preterm delivery[J]. J Nutr, 2013, 143(7): 1100-1108.
- [37] Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 1(1): CD005941.
- [38] Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutrients, 2017, 9(5): E461.
- [39] Shoaie T, Heidari-Beni M, Tehrani HG, et al. Effects of probiotic supplementation on pancreatic β -cell function and C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. Int J Prev Med, 2015, 6(1): 27.
- [40] Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Metab, 2016, 42(4): 234-241.
- [41] Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial[J]. Br J Nutr, 2017, 117(6): 804-813.
- [42] Gupta A, Khanna S. Fecal microbiota transplantation[J]. JAMA, 2017, 318(1): 102.
- [43] Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization[J]. Protein Cell, 2018, 9(5): 462-473.
- [44] van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, et al. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(1): 34-39.
- [45] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. Gut, 2017, 66(4): 569-580.
- [46] Panchal P, Budree S, Scheeler A, et al. Scaling safe access to fecal microbiota transplantation: past, present, and future[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2018, 20(7): 28.
- [47] Kassam ZI, Lee CH, Yuan Y, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 500-508.
- [48] van Beurden YH, de Groot PF, van Nood E, et al. Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(6): 868-879.
- [49] Kociolek LK, Gerding DN. Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(3): 150-160.

[收稿日期] 2018-04-17

[本文编辑] 吴 洋

高峰高原学科建设计划

医学技术

面向国家亟需、重要和重大需求,瞄准国际科技发展前沿,突出医学技术行业特色,将医学检验技术专业、医学影像技术专业、康复治疗技术和听力言语康复学专业建成国内一流专业;聚焦高端应用型人才引进和高水平创新团队建设、学科协同创新体制机制建设和高水平国际化的科研合作,面向国际学科前沿,瞄准国家和上海市重大发展战略需求,最终将本学科部分专业建成国内领先、国际有影响力、制度先进、机制灵活、人才辈出的上海市特色优势学科。通过建设使本学科排名达到全国前二名。



花园雕塑“升华”