

论著·临床研究

## 妊娠期糖尿病孕妇与健康孕妇的肠道菌群差异

王蕾蕾<sup>1</sup>, 陶晔璇<sup>2</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院儿科, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院学科规划处, 上海 200025

**【摘要】目的**·探讨妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 孕妇与健康孕妇之间肠道菌群的差异。**方法**·招募 2017 年 8 月—2019 年 1 月于上海交通大学医学院附属新华医院产科产检孕妇 74 例, 其中 GDM 孕妇 (GDM 组) 51 例、健康孕妇 (健康组) 23 例, 留取所有孕妇的新鲜粪便样本。利用 Illumina MiSeq 平台对 2 组样本细菌的基因序列进行高通量测序, 再采用线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA)、组间群落差异分析 (LDA EffectSize, LEfSe) 分别对 2 组粪便样本的菌群进行肠道菌群  $\alpha$  多样性及表达丰度差异检验。**结果**·与健康组相比, GDM 组孕妇的肠道菌群丰度更高 ( $P=0.027$ ), 在科级别上紫单胞菌科 (Porphyromonadaceae)、产碱菌科 (Alcaligenaceae) 丰度更高, 在属级别上拟杆菌属 (*Bacteroides*) 丰度更高 (均  $P<0.05$ )。而与 GDM 组相比, 健康组孕妇的肠道菌群中, 在目级别上伯克氏菌目 (Burkholderiales)、乳杆菌目 (Lactobacillales)、芽孢杆菌目 (Bacillales) 丰度更高, 在科级别上毛罗菌科 (Lachnospirace) 丰度更高, 在属级别上奈瑟菌属 (*Neisseria*)、链球菌属 (*Streptococcus*)、产丁酸菌 (*Butyricoccus*)、加德纳菌属 (*Gardnerella*)、奇异菌属 (*Atopobium*) 丰度更高 (均  $P<0.05$ )。**结论**·GDM 孕妇的肠道菌群与健康孕妇间存在较为明显的差异。

**【关键词】**妊娠期糖尿病; 肠道菌群; 高通量测序;  $\alpha$  多样性

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.11.013 **【中图分类号】** R714.7 **【文献标志码】** A

### Differences of intestinal flora between gestational diabetes mellitus pregnant women and healthy pregnant women

WANG Lei-lei<sup>1</sup>, TAO Ye-xuan<sup>2</sup>

1. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Discipline Planning Department, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**【Abstract】Objective**·To investigate the differences of intestinal flora between gestational diabetes mellitus (GDM) pregnant women and healthy pregnant women. **Methods**·In this study, 74 pregnant women from the Department of Obstetrics in Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from Aug. 2017 to Jan. 2019 were recruited, including 51 GDM pregnant women (GDM group) and 23 healthy pregnant women (healthy group). High-throughput sequencing was performed on bacterial gene sequences from the fresh feces of all pregnant women by using Illumina MiSeq platform. Linear discriminant analysis (LDA) and LDA EffectSize (LEfSe) were used to detect the  $\alpha$  diversity and expression abundance of intestinal flora of the two groups. **Results**·Compared with the healthy group, the intestinal flora richness of pregnant women in the GDM group was significantly higher ( $P=0.027$ ). Porphyromonadaceae and Alcaligenaceae in Family, and *Bacteroides* in Genus of microbiota in the GDM group were significantly higher (all  $P<0.05$ ). Compared with the GDM group, Burkholderiales, Lactobacillales and Bacillales in Order, Lachnospirace in Family, and *Neisseria*, *Streptococcus*, *Butyricoccus*, *Gardnerella* and *Atopobium* in Genus of microbiota in the healthy group were significantly higher (all  $P<0.05$ ). **Conclusion**·There are significant differences of intestinal flora between GDM pregnant women and healthy pregnant women.

**【Key words】** gestational diabetes mellitus (GDM); intestinal flora; high-throughput sequencing;  $\alpha$  diversity

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期最常见的合并症之一。根据国际糖尿病与妊娠研究组 (the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) 的诊断标准统计显示, 中国大陆地区 GDM 的患病率为 14.8%<sup>[1]</sup>。多项研究<sup>[2]</sup>证实, 一旦被确诊为 GDM, 孕妇需立即行医学营养治疗并接受运动

指导。然而, 仅有部分研究显示上述干预有效。另外, 即使 GDM 孕妇经过治疗后血糖已被控制在理想范围, 但其子代仍有发生巨大儿的风险, 继而提示可能存在除孕期高血糖水平之外的其他因素影响胎儿宫内过度生长及其出生后肥胖。近年来随着宏基因组、代谢组学的出现<sup>[3-5]</sup>, 越来越多的疾病被证明与肠道菌群相关, 如消化系统疾病<sup>[6-8]</sup>。

**【作者简介】** 王蕾蕾 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: leileiwangyi@163.com。

**【通信作者】** 陶晔璇, 电子信箱: taoyx@shsmu.edu.cn。

除此之外, 肠道菌群还与机体的糖、脂及营养物质的代谢密切相关, 如肥胖症、胰岛素抵抗等<sup>[9-11]</sup>; 同时有研究<sup>[12-13]</sup>表明, 混合益生菌有益于血糖的控制。因此, 我们推测肠道菌群可能在 GDM 中扮演重要的角色。基于此, 本研究采用观察性病例对照设计, 探讨 GDM 孕妇与健康孕妇之间肠道菌群的差异, 以期为后续 GDM 孕妇肠道菌群的干预研究提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象及分组

选择 2017 年 8 月—2019 年 1 月于上海交通大学医学院附属新华医院产科产检的健康孕妇 (健康组) 23 例以及被诊断患有 GDM 的孕妇 (GDM 组) 51 例。

GDM 组入组标准: ①符合《妊娠合并糖尿病诊治指南 (2014)》对 GDM 的诊断标准。②汉族且年龄为 20 ~ 45 岁。③单胎妊娠。④自然受孕。⑤孕 24 ~ 28 周。排除标准: ①孕前有糖尿病史或高血压史。②患有生长激素缺乏症或其他重要的内分泌疾病, 如甲状腺疾病。③患有严重威胁母胎生命的疾病, 如艾滋病或携带有人免疫缺陷病毒、癌症、严重的胃肠道疾病、严重的器官功能障碍。④胎儿有已知的先天性畸形或遗传缺陷。⑤患有活动性肝炎、结核病、梅毒等传染病。⑥吸食毒品。⑦已接受过营养干预。

健康组入组标准: ①汉族且年龄为 20 ~ 45 岁。②单胎妊娠。③自然受孕。④孕 24 ~ 28 周。排除标准: 同 GDM 组孕妇的排除标准。

本研究为观察性病例对照研究, 已通过上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会的审批 (审批号为 XHEC-C-2016-097), 并在 <https://clinicaltrials.gov/> 上注册 (注册号为 NCT03569501)。所有研究对象均签署了知情同意书。

### 1.2 研究方法

为尽可能全面地了解孕妇的相关情况, 排除混杂因素对实验结果的影响, 本研究采用调查派软件自行设计调查问卷, 包括一般情况、饮食习惯、生活习惯、孕期活动情况、粪便情况等。在所有孕妇入组后, 研究人员向其提供调查问卷网址, 并要求孕妇们尽快填写。

**1.2.1 一般情况调查** 一般情况包括个人信息, 如年龄、职业、经济收入、体质量指数 (body mass index, BMI), 以及妊娠情况, 如孕周、孕前 BMI、孕 24 ~ 28 周 BMI、孕期前 3 个月体质量增长等。其中,  $BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2$ 。

**1.2.2 饮食习惯调查** 饮食习惯, 如对粗粮的摄入频率。除此之外, 孕妇入组时需连续记录 3 d 的饮食情况, 包括食物的名称及质量。研究人员通过孕妇拍摄的食物照片估算其质量, 并对孕妇的膳食结构进行统计与分析, 包括饮食摄入热量、蛋白质摄入占比、碳水化合物摄入占比、脂肪摄入占比和蔬菜摄入量。

**1.2.3 生活习惯调查** 生活习惯包括孕前及孕中是否吸烟、饮酒、饮用含咖啡因的饮品 (如茶、咖啡、饮料等)。

**1.2.4 孕期活动情况调查** 通过调查问卷中的孕期身体活动问卷 (pregnancy physical activity questionnaire, PPAQ)<sup>[14]</sup> 部分记录孕妇在孕期运动中的持续时间、频率及强度。该部分涉及家务及照护活动、职业活动、运动和锻炼等方面, 共计 32 个条目; 根据能量消耗值将其分为 4 类, 包括静坐活动、低强度活动、中等强度活动及高强度活动。

**1.2.5 粪便情况调查** 粪便情况包括粪便性状及排便频率, 其中粪便性状包括正常 (黄色软便) 及异常 (腹泻、血便、干结)。入组后, 所有孕妇需在 1 周内于家中留取新鲜晨便, 用采便勺在大便中部采集 4 ~ 5 勺后装入大便管中, 与冰袋一并置于泡沫盒中并尽快交与研究人员。研究人员需贴好写有孕妇姓名、日期、年龄的标签送入实验室 -80 °C 冰箱储存, 后续再利用 Illumina MiSeq 平台检测 2 组孕妇的肠道菌群情况。具体如下: ①提取 DNA, 利用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测抽提的基因组 DNA。②PCR 扩增, 从 DNA 中获得 16S rRNA 基因片段, 产生 DNA 簇。③对基因片段进行测序, 通过激光扫描反应板表面读取每条模板序列反应所聚合上去的核苷酸种类, 统计每轮收集到的荧光信号, 获知模板 DNA 片段的序列。

**1.2.6 肠道菌群指数分析** 在肠道菌群  $\alpha$  多样性研究<sup>[15-16]</sup> 中, 常采用 Mothur 软件计算获得丰度 (richness, S)、多样性指数 (Shannon-Winner, H)、均匀度 (evenness, E)<sup>[17]</sup>。其中, S 用来评估群落的丰度, 表示不同物种的数目, 指数越大则代表物种丰度越高; H 用来评估群落的多样性, 表示不同物种的种类数, 指数越大则代表群落多样性越高; E 用来评估群落的均匀度, 表示各物种个体数目分配的均匀程度, 指数越大则代表物种均匀度越高。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对研究数据进行统计分析。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 等级资料以频数 (百分率) 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA)、组间群落差异分析 (LDA EffectSize, LEfSe)、Kruskal-Wallis

检验对组间肠道菌群的菌种差异进行分析。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 混杂因素分析

本研究共计回收调查问卷 73 份 (回收率 98.6%), 其中 22 份为健康组, 51 份为 GDM 组。3 d 饮食情况的记录表共计回收 61 份 (回收率 82.4%), 其中健康组 12 份、GDM 组 49 份。

本研究通过对健康组和 GDM 组孕妇的一般情况、饮食习惯、生活习惯、孕期活动情况、粪便情况及 3 d 饮食情况进行比较分析, 结果显示: ①一般情况。与健康组相比, GDM 组孕妇的孕 24 ~ 28 周 BMI 和孕前 BMI 均较高 ( $P=0.012$ ,  $P=0.015$ )。②饮食习惯。2 组孕妇在饮食结构间差异无统计学意义。③生活习惯。2 组孕妇在孕期均无饮酒、吸烟行为。④孕期活动情况。2 组孕妇在孕期活动 (总能耗、静坐活动、低强度活动、中强度活动、高强度活动、居家、职业、运动方面) 间的差异均无统计学意义。⑤粪便情况。2 组孕妇在粪便性状及排便频率间差异均无统计学意义 (表 1, 表 2)。

表 1 2 组孕妇混杂因素的方差分析  
Tab 1 Analysis of variance of Healthy and diabetes factors between the two groups

项目	健康组 (N=22)	GDM 组 (N=51)	P 值
年龄 / 岁	30.18 ± 4.61	31.42 ± 4.89	0.698
职业 / n (%)			0.252
轻体力	16 (72.73)	43 (84.31)	
中体力	6 (27.27)	8 (15.69)	
经济收入 / n (%)			0.376
<5 万 / 年	3 (13.64)	5 (9.80)	
≥ 5 万 / 年且 <10 万 / 年	1 (4.55)	6 (11.76)	
≥ 10 万 / 年且 <15 万 / 年	4 (18.18)	12 (23.53)	
≥ 15 万 / 年且 <30 万 / 年	10 (45.45)	21 (41.18)	
≥ 30 万 / 年且 <100 万 / 年	4 (18.18)	7 (13.73)	
≥ 100 万 / 年	0 (0)	0 (0)	
孕周 / 周	25.18 ± 1.53	24.53 ± 2.94	0.433
孕 24 ~ 28 周 BMI / (kg/m <sup>2</sup> )	23.87 ± 2.52	26.43 ± 4.44	0.012
孕前 BMI / (kg/m <sup>2</sup> )	20.60 ± 2.69	23.77 ± 4.14	0.015
孕期前 3 个月体重质量增长 / g	1.41 ± 2.51	1.26 ± 3.31	0.867
孕期粗粮摄入频率 / n (%)			0.665
经常吃	7 (31.82)	11 (21.57)	
有时吃	10 (45.45)	30 (58.82)	

(续表 1)

项目	健康组 (N=22)	GDM 组 (N=51)	P 值
基本不吃	5 (22.73)	10 (19.61)	
孕期饮用咖啡 / n (%)			0.372
否	11 (50.00)	29 (56.86)	
偶尔	7 (31.82)	19 (37.25)	
经常	4 (18.18)	3 (5.88)	
孕期吸烟 / n (%)			1.000
否	22 (100.00)	51 (100.00)	
偶尔	0 (0)	0 (0)	
经常	0 (0)	0 (0)	
孕期饮酒 / n (%)			1.000
否	22 (100.00)	51 (100.00)	
偶尔	0 (0)	0 (0)	
经常	0 (0)	0 (0)	
孕期总能耗 (MET · h / 周)	215.21 ± 129.67	197.64 ± 97.18	0.422
孕期静坐活动占比 / %	47.74 ± 24.20	49.67 ± 20.74	0.936
孕期低强度活动占比 / %	31.42 ± 17.94	29.31 ± 13.77	0.501
孕期中强度活动占比 / %	23.66 ± 17.94	21.01 ± 15.11	0.215
孕期高强度活动占比 / %	0.11 ± 0.41	0.09 ± 0.28	0.980
孕期居家活动占比 / %	30.76 ± 23.58	27.87 ± 20.29	0.824
孕期职业活动占比 / %	24.71 ± 23.54	25.31 ± 22.18	0.938
孕期运动占比 / %	1.34 ± 1.69	1.59 ± 1.59	0.381
孕期排便频率 / n (%)			0.273
≤ 2 次 / 周	2 (9.09)	0 (0)	
3 ~ 5 次 / 周	4 (18.18)	14 (27.45)	
6 ~ 7 次 / 周	8 (36.36)	31 (60.78)	
≥ 8 次 / 周	8 (36.36)	6 (11.76)	
孕期粪便性状 / n (%)			0.674
正常	19 (86.36)	42 (82.35)	
异常	3 (13.64)	9 (17.65)	

注: MET (metabolic equivalent of energy) 的定义为每千克体重从事 1 min 活动消耗 3.5 mL 的氧气, 该活动的强度为 1 MET。即 1 MET=3.5 mL O<sub>2</sub> / (kg · min); MET 值越大说明该项目的运动强度越大; 1 MET 的活动强度大约相当于成年人基础代谢水平

表 2 2 组孕妇饮食结构的比较  
Tab 2 Comparison of dietary structure between the two groups

项目	健康组 (N=12)	GDM 组 (N=49)	P 值
饮食摄入热量 (× 10 <sup>6</sup> J/d)	6.48 ± 4.75	4.97 ± 3.60	0.872
蛋白质摄入占比 / %	17.78 ± 2.51	19.03 ± 2.50	0.946
碳水化合物摄入占比 / %	47.61 ± 7.08	44.76 ± 6.44	0.236
脂肪摄入占比 / %	35.88 ± 6.15	36.13 ± 6.28	0.219
蔬菜摄入量 / (g/d)	181.91 ± 82.69	352.26 ± 183.51	0.570

2.2 群落的 α 多样性分析

在本研究中, 粪便样本共计回收 64 份 (回收率 86.5%), 其中健康组 23 份、GDM 组 41 份。随后, 针对样本中的肠道菌群 α 多样性进行比较分析, 结果显示: 与健康组相比, GDM 组孕妇的 S 较高 ( $P=0.027$ ), 而 H 和 E 在 2 组孕妇间的差异均无统计学意义 (表 3)。

表 3 2 组孕妇肠道菌群 α 多样性分析  
Tab 3 α Diversity analysis of intestinal flora in pregnant women of the two groups

α 多样性指数	健康组 (N=23)	GDM 组 (N=41)	P 值
S	338.34 ± 82.27	390.1 ± 93.41	0.027
H	3.33 ± 0.69	3.52 ± 0.57	0.271
E	0.57 ± 0.10	0.60 ± 0.08	0.481

2.3 肠道菌群差异分析

本研究采用 LDA、LEfSe、Kruskal-Wallis 检验的方

法对 2 组孕妇的肠道菌群丰度差异进行分析。其中, 采用 LDA、LEfSe 分析菌种差异, LDA 值越大代表菌种丰度对差异效果的影响越大, 以此判断差异菌种的重要性; 而后利用 Kruskal-Wallis 检验获取 P 值, 以比较组间差异。结果显示: 在目级别上, 与健康组相比, 健康组孕妇肠道菌群变形菌门中的 1 个目及厚壁菌门中的 2 个目丰度较高 (均  $P<0.05$ )。在科级别上, 与健康组相比, 健康组孕妇肠道菌群厚壁菌门中的 1 个科丰度较高 ( $P=0.038$ ); 而与健康组相比, GDM 组孕妇肠道菌群拟杆菌门及变形菌门中各有 1 个科丰度较高 (均  $P<0.05$ )。在属级别上, 与健康组相比, 健康组孕妇肠道菌群变形菌门中的 1 个属、厚壁菌门及放线菌门中各有 2 个属丰度较高 (均  $P<0.05$ ); 而与健康组相比, GDM 组孕妇肠道菌群拟杆菌门中的 1 个属丰度较高 ( $P=0.001$ ) (表 4 ~ 表 6)。

表 4 2 组孕妇肠道菌群在目级别上的差异菌种分析  
Tab 4 Analysis of different intestinal flora in Order between the two groups

门	纲	目	LDA 值	LEfSe 分析丰度对应 P 值
变形菌门 (Proteobacteria)	乙型变形菌纲 (Betaproteobacteria)	伯克氏菌目 (Burkholderiales)	4.359 <sup>①</sup>	0.015
厚壁菌门 (Firmicutes)	杆菌纲 (Bacilli)	乳杆菌目 (Lactobacillales)	4.182 <sup>②</sup>	0.005
厚壁菌门 (Firmicutes)	杆菌纲 (Bacilli)	芽孢杆菌目 (Bacillales)	3.019 <sup>①</sup>	0.022

注: <sup>①</sup>表示健康组孕妇的丰度较高

表 5 2 组孕妇肠道菌群在科级别上的差异菌种分析  
Tab 5 Analysis of different intestinal flora in Family between the two groups

门	纲	目	科	LDA 值	LEfSe 分析丰度对应 P 值
厚壁菌门 (Firmicutes)	梭菌纲 (Clostridia)	梭菌目 (Clostridiales)	毛罗菌科 (Lachnospiraceae)	4.334 <sup>①</sup>	0.038
拟杆菌门 (Bacteroidetes)	拟杆菌纲 (Bacteroidia)	拟杆菌目 (Bacteroidales)	紫单胞菌科 (Porphyromonadaceae)	3.487 <sup>②</sup>	0.007
变形菌门 (Proteobacteria)	乙型变形菌纲 (Betaproteobacteria)	伯克氏菌目 (Burkholderiales)	产碱菌科 (Alcaligenaceae)	3.121 <sup>②</sup>	0.002

注: <sup>①</sup>表示健康组孕妇的丰度较高, <sup>②</sup>表示 GDM 组孕妇的丰度较高

表 6 2 组孕妇肠道菌群在属级别上的差异菌种分析  
Tab 6 Analysis of different intestinal flora in Genus between the two groups

门	纲	目	科	属	LDA 值	LEfSe 分析丰度对应 P 值
变形菌门 (Proteobacteria)	乙型变形菌纲 (Betaproteobacteria)	奈瑟菌目 (Neisseriales)	奈瑟菌科 (Neisseriaceae)	奈瑟菌属 (Neisseria)	3.296 <sup>①</sup>	0.005
厚壁菌门 (Firmicutes)	杆菌纲 (Bacilli)	乳杆菌目 (Lactobacillales)	链球菌科 (Streptococcaceae)	链球菌属 (Streptococcus)	4.239 <sup>②</sup>	0.002



(续表 6)

门	纲	目	科	属	LDA 值	LEfSe 分析丰度对应 P 值
厚壁菌门 (Firmicutes)	梭菌纲 (Clostridia)	梭菌目 (Clostridiales)	瘤胃菌科 (Ruminococcaceae)	产丁酸菌 ( <i>Butyricoccus</i> )	3.068 <sup>①</sup>	0.045
放线菌门 (Actinobacteria)	放线菌纲 (Actinobacteria)	双歧杆菌目 (Bifidobacteriales)	双歧杆菌科 (Bifidobacteriaceae)	加德纳菌属 ( <i>Gardnerella</i> )	3.507 <sup>②</sup>	0.003
放线菌门 (Actinobacteria)	放线菌纲 (Actinobacteria)	红椿菌目 (Coriobacteriales)	红椿菌科 (Coriobacteriaceae)	奇异菌属 ( <i>Atopobium</i> )	3.466 <sup>②</sup>	0.002
拟杆菌门 (Bacteroidetes)	拟杆菌纲 (Bacteroidia)	拟杆菌目 (Bacteroidales)	拟杆菌科 (Bacteroidaceae)	拟杆菌属 ( <i>Bacteroides</i> )	4.608 <sup>②</sup>	0.001

注: ①表示健康组孕妇的丰度较高, ②表示 GDM 组孕妇的丰度较高

3 讨论

积极有效的运动可减轻患者体质量、减少脂肪的囤积、增加能量的消耗、降低机体对胰岛素的抵抗,从而可以提高对胰岛素的敏感性,有效降低患者的血糖水平。本研究调查问卷中所用的 PPAQ 部分由美国学者编制,已在澳大利亚使用并引入到了越南、日本;目前,该问卷被证明具有较好的信度和效度,适用于不同文化背景下的孕期运动监测<sup>[14]</sup>。

本研究对 2 组孕妇肠道菌群的  $\alpha$  多样性进行统计学分析发现, GDM 组孕妇的肠道菌群丰度高于健康组。以往的文献<sup>[18]</sup>报道显示,肠道菌群的  $\alpha$  多样性与代谢疾病相关,即在患有肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症及常见炎症表型的患者体内均可发现肠道菌群  $\alpha$  多样性下降。由此可见,血糖异常也与肠道菌群  $\alpha$  多样性息息相关。

研究<sup>[19]</sup>发现,在正常人体中厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门为优势菌群,其中厚壁菌门为数量最多的菌门;另外,拟杆菌门是人和其他哺乳动物肠道的优势菌群,在多糖代谢方面,多形拟杆菌具备的较强发酵能力可为人体额外提供 10% ~ 15% 的能量。在小鼠研究<sup>[20]</sup>中发现,多形拟杆菌亦可引起小鼠肥胖,与糖尿病的发生具有一定的相关性。Bäckhed 等<sup>[21]</sup>用多形拟杆菌接种大鼠后发现,大鼠的体脂肪增加了 23% 且出现了胰岛素抵抗,继而说明该菌群可促进脂肪累积,究其原因可能与其能够分解植物多糖以促进宿主的吸收和储存能量相关。Pedersen 等<sup>[22]</sup>用普世菌和拟杆菌感染小鼠发现,小鼠血清中支链氨基酸的循环水平有所升高且葡萄糖耐受不良加重,继而表明该 2 种菌群可驱动支链氨基酸与胰岛素抵抗之间的正相关性。Collado 等<sup>[23]</sup>亦发现,拟杆菌大量存在于超重或肥胖的妊娠者体内,而超重或肥胖是 GDM 的风险因素,由此进一

步表明拟杆菌可能与 GDM 存在一定的相关性。

产丁酸菌与短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 密切相关,而后者则可通过一系列代谢通路诱导代谢综合征 (如肥胖、胰岛素抵抗等) 的发生<sup>[24-26]</sup>,同时 SCFA 还可通过增加饱腹感降低进食量从而达到减重的效果。此外,SCFA 中的醋酸盐是双歧杆菌的代谢产物<sup>[27]</sup>,有研究<sup>[28]</sup>发现双歧杆菌在肥胖人群中的丰度相对较低。本研究发现,双歧杆菌在 GDM 组孕妇中的丰度相对较低,分析其原因可能与 2 组孕妇的 BMI 间差异相关。而另有研究<sup>[29]</sup>发现,在妊娠早期向孕妇提供乳杆菌可降低 GDM 的发病率,继而推测乳杆菌可能为孕期的有益菌种。

本研究发现孕妇的孕期饮食摄入热量间存在一定差异且健康组孕妇较高,究其原因可能与糖尿病患者被诊断为 GDM 后进行饮食控制有关 (其被诊断后的饮食记录与之前存在偏差)。有研究<sup>[30-32]</sup>表明,肠道菌群与性别、肥胖、饮食习惯等多种因素相关,且妊娠早期体质量的增加可同步提升 GDM 的患病风险。本研究针对 2 组孕妇的混杂因素研究发现,有显著差异的孕 24 ~ 28 周 BMI 和孕前 BMI 可能是罹患糖尿病的高风险因素。

此外,本研究还存在一定的局限性:样本量较少且 2 组孕妇的样本数量相差较大,降低了实验的可信度。应继续招募更多符合该研究的 GDM 孕妇和健康孕妇,提升 2 组样本均衡性,增加实验可信度。综上所述,本研究针对菌落的  $\alpha$  多样性分析发现,与健康组孕妇相比, GDM 组孕妇的肠道菌群的丰度较高;在菌群差异方面发现, 2 组孕妇肠道菌群间也存在较大差异。基于此,我们推测血糖与肠道菌群的群落结构及丰度相关。未来,可通过持续跟踪产后孕妇肠道菌群的变化,来探讨新生儿肠道菌群与母亲肠道菌群之间的关系,以及新生儿未来患有代谢性疾病或巨大儿的概率与肠道菌群之间的相关性等。

## 参·考·文·献

- [1] Gao C, Sun X, Lu L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: a systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 154-162.
- [2] Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, et al. Gestational diabetes mellitus and diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight[J]. Diabetes Care, 2018, 41(7): 1346-1361.
- [3] Marshall DD, Powers R. Beyond the paradigm: combining mass spectrometry and nuclear magnetic resonance for metabolomics[J]. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc, 2017, 100: 1-16.
- [4] Ma QT, Li Y, Wang M, et al. Progress in metabonomics of type 2 diabetes mellitus[J]. Molecules, 2018, 23(7): E1834.
- [5] Wang Z, Zolnik CP, Qiu Y, et al. Comparison of fecal collection methods for microbiome and metabolomics studies[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 301.
- [6] Scott TA, Quintaneiro LM, Norvaisas P, et al. Host-microbe co-metabolism dictates cancer drug efficacy in *C. elegans*[J]. Cell, 2017, 169(3): 442-456.
- [7] García-González AP, Ritter AD, Shrestha S, et al. Bacterial metabolism affects the *C. elegans* response to cancer chemotherapeutics[J]. Cell, 2017, 169(3): 431-441.
- [8] Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 159-165.
- [9] Cao Y, Yao G, Sheng Y, et al. JinQi Jiangtang tablet regulates gut microbiota and improve insulin sensitivity in type 2 diabetes mice[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 1872134.
- [10] Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases[J]. Med Sci (Basel), 2018, 6(2): E32.
- [11] Chaplin A, Carpené C, Mercader J. Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota[J]. Nutrients, 2018, 10(11): E1651.
- [12] 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.
- [13] Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 85-92.
- [14] Xiang M, Konishi M, Hu H, et al. Reliability and validity of a Chinese-translated version of a pregnancy physical activity questionnaire[J]. Matern Child Health J, 2016, 20(9): 1940-1947.
- [15] Jackson MA, Bell JT, Spector TD, et al. A heritability-based comparison of methods used to cluster 16S rRNA gene sequences into operational taxonomic units[J]. Peer J, 2016, 4: E2341.
- [16] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484): 559-563.
- [17] Schloss PD, Gevers D, Westcott SL. Reducing the effects of PCR amplification and sequencing artifacts on 16S rRNA-based studies[J]. PLoS One, 2011, 6(12): E27310.
- [18] Lambeth SM, Carson T, Lowe J, et al. Composition, diversity and abundance of gut microbiome in prediabetes and type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes, 2015, 2(3): 1-7.
- [19] 易金阳, 王焱, 李琳琳. 肠道菌群与2型糖尿病关系的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(6): 725-731.
- [20] 谢婧雯, 王焱, 朱明, 等. 多形拟杆菌对糖尿病模型小鼠的影响[J]. 中国微生物学杂志, 2013, 25(8): 869-873, 881.
- [21] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [22] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity[J]. Nature, 2016, 535(7612): 376-381.
- [23] Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(4): 894-899.
- [24] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(10): 577-591.
- [25] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3611.
- [26] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome[J]. Nature, 2016, 534(7606): 213-217.
- [27] Benus RF, van der Werf TS, Welling GW, et al. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects[J]. Br J Nutr, 2010, 104(5): 693-700.
- [28] Million M, Maraninchi M, Henry M, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii* [J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(6): 817-825.
- [29] 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.
- [30] Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome[J]. PLoS One, 2015, 10(4): E0124599.
- [31] DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(35): 11060-11065.
- [32] MacDonald SC, Bodnar LM, Himes KP, et al. Patterns of gestational weight gain in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus[J]. Epidemiology, 2017, 28(3): 419-427.

[ 收稿日期 ] 2019-03-20

[ 本文编辑 ] 邢宇洋

