

肠道菌群和DNA甲基化在生命早期运动对成年期糖脂代谢影响中的作用

李舜华¹, 周丽媛², 任婧¹, 张茜¹, 肖新华¹

(1. 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院内分泌科/国家卫生健康委员会内分泌重点实验室/中国医学科学院糖尿病研究中心, 北京 100730; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科, 北京 100020)

【摘要】糖尿病和肥胖等慢性代谢性疾病目前已成为全球健康的巨大挑战。生命早期不良宫内环境明显增加成年期代谢性疾病的易感性。母代运动干预是改善后代糖脂代谢健康的有效措施, 但具体机制不明。肠道菌群是该领域的研究热点。新近证据表明, 肠菌源代谢物可通过提供甲基供体等方式参与宿主DNA甲基化。本综述旨在以“肠道菌群-肠菌源代谢物-DNA甲基化”视角解析生命早期运动干预的代际代谢保护效应, 以期为在生命早期水平上阻断糖脂代谢紊乱的代际传递提供新的理论依据和潜在的干预靶点。

【关键词】生命早期运动; 肠道菌群; DNA甲基化; 肠菌源代谢物; 糖脂代谢

【中图分类号】R589

【文献标志码】A

The role of gut microbiota and DNA methylation in the effect of early-life exercise on glucolipid metabolism in adulthood

Li Shunhua¹, Zhou Liyuan², Ren Jing¹, Zhang Qian¹, Xiao Xinhua¹

(1. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Diabetes Research Center of Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; 2. Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University)

【Abstract】Chronic metabolic disorders such as diabetes and obesity have emerged as major global health challenges. Adverse intra-uterine environment during early life significantly increases the susceptibility to metabolic diseases in adulthood. Maternal exercise intervention has been recognized as an effective measure to improve glucolipid metabolic health in offspring; however, the underlying mechanism remains unclear. Gut microbiota has become a research hotspot in this field. Recent evidence has shown that gut microbiota-derived metabolites may influence host DNA methylation by providing methyl donors. This article aims to clarify the protective effect of early-life exercise intervention on intergenerational metabolism from the perspective of the “gut microbiota-gut microbiota-derived metabolites-DNA methylation” axis, in order to provide new theoretical bases and potential intervention targets for disrupting the intergenerational transmission of glucolipid metabolic disorders.

【Key words】early-life exercise; gut microbiota; DNA methylation; gut microbiota-derived metabolites; glucolipid metabolism

据国际糖尿病联盟最新发布的糖尿病地图显示, 当前全球约 5.37 亿糖尿病患者, 预计到 2050 年将激增近 1.5 倍^[1]。与此同时, 世界肥胖联盟《2024 年世界肥胖报告》揭示, 2020 年全球超重/肥胖的成年患者已达 22 亿, 这一数字在 2035 年将攀升至 33 亿, 意味着世界范围内半数以上人群将面临体

重超标问题^[2]。传统的遗传和环境因素(高热量饮食及久坐不动的不良生活方式等)不足以解释如此严峻的流行趋势, 随着“健康与疾病的发育起源”(developmental origins of health and disease, DOHaD)理论的提出和相关研究开展, 现有证据已证实, 生命早期宫内营养过剩(母体高血糖和肥胖等)明显增加成年期代谢异常的发病风险^[3-4]。具体而言, 目前超过 40% 的育龄女性患有肥胖症^[5], 而母体肥胖程度与子代脂肪质量及体脂比之间呈正相关^[6]; 与此同时, 每 6 个活产儿中便有 1 个受妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 影响^[1], GDM 母亲的子代更易发生胰岛素抵抗、糖耐量受损和 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[7]。子代成年期糖脂代谢紊乱可再次造成不良宫内环境, 通过多种机制导致

作者简介: 李舜华, Email: lishunhua@126.com,

研究方向: 生命早期运动和饮食干预编程成年期糖脂代谢的机制研究。

通信作者: 肖新华, Email: xiaoxh2014@vip.163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 82170854)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251020.1420.004>

(2025-10-21)

下一代代谢失调,如此形成代际代谢异常的恶性循环。

基于这一背景,这种不良宫内环境所产生的持久影响是否可通过早期干预得到有效预防甚至逆转,目前已成为国内外学术界关注的热点问题。鉴于孕期的特殊性和用药的局限性,制定适宜开展、安全且有效的干预措施尤为关键。相关指南一致推荐规律运动应贯穿整个孕期,尤其针对肥胖和 GDM 患者^[8-9]。流行病学证据和啮齿类动物模型均提示,母体孕期规律运动不仅带来自身获益,还对子代具代谢保护效应^[10-11]。然而,其潜在机制目前仍不十分清楚。本综述就生命早期运动干预改善成年期糖脂代谢健康的肠道菌群及 DNA 甲基化机制进行总结和概述。

1 肠道菌群在生命早期运动干预改善成年期糖脂代谢中的作用

哺乳动物的肠道菌群作为高度复杂的微生态系统,定植着数万亿共生微生物(包括细菌、真菌、古菌和病毒等),其动态平衡受宿主生理状态、生活方式、身体活动和膳食结构等多因素调控,进而影响机体整体健康^[12-13]。肠道菌群在宿主代谢稳态中扮演重要角色,其失调已被证实为糖尿病和肥胖等慢性代谢性疾病的机制之一^[14],而肠菌源代谢物被报道为菌群与宿主对话的关键媒介^[15]。规律性体育锻炼可重塑肠道微生物群落结构,进而改变肠道代谢物谱^[16]。

在肠道菌群的代际作用方面,研究发现妊娠期母体肠道菌群谱的改变可通过肠菌源代谢物及炎性细胞因子介导的分子信号通路或肠道屏障等机制对自身和子代代谢产生持久影响^[17]。无菌(germ free, GF)小鼠模型的应用使母体肠道菌群对子代代谢编程的因果关系得以验证。Kimura I 等^[18]的开创性研究揭示,缺乏肠道菌群的 GF 母鼠的子代,即便在出生后立即转入了无特殊病原体(specific pathogen free, SPF)环境,相较 SPF 母鼠的子代仍更难以抵抗断奶后高脂饮食诱导的代谢紊乱,包括体质量增加和糖耐量受损。进一步研究发现,GF 母子代外周循环的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)水平较 SPF 组下降,而给妊娠期 GF 母鼠回补 SCFAs 后则降低了其子代对肥胖的易感性,提示肠菌源代谢物 SCFAs 可能是介导母体肠道菌群编程子代代谢健康的关键媒介。相似地,高脂饮食诱导的肥胖母体粪便中产 SCFAs 菌属的丰度明显下降,伴随 SCFAs 和抗菌肽(参与肠道免疫防御的关键分子)水平的降低,而母体肠道菌群谱的紊乱可能诱导胎盘的不良适应,进而影响胎儿肝脏葡萄糖代谢,增加子代发生糖代谢功能障碍的风险^[19]。除产 SCFAs 菌外的肠道微生物,如促进脂肪酸、酮体、维生素和胆汁酸合成的代谢途径相关的菌群,亦被报道在高脂饮食喂养的妊娠小鼠肠道中显著富集^[20]。

重要的是,母体产前运动也可以重塑母子代肠道菌群并改变肠道代谢物谱,从而影响子代成年期代谢。Duan X 等^[21]研究表明,孕期游泳干预明显降低了妊娠小鼠的肠道中厚壁菌门/拟杆菌门比值,增加了益生菌的丰度,并降低了条件致病菌的水平。进一步在生命早期运动干预的跨代大鼠模型中发现,母代孕前和孕期自愿轮跑运动的子鼠的肠道菌群组成与对照组相比发生明显变化^[22]。随后 Zheng L 等^[23]研

究揭示,生命早期自愿轮跑干预逆转了宫内营养过剩对成年期糖脂代谢的不利影响,并伴随着子代肠道菌群组成(产 SCFAs 菌富集)和粪便代谢物谱(丁酸代谢信号加强)的改变。一致地,本团队在生命早期高脂饮食及运动干预的小鼠模型中发现了产 SCFAs 菌从运动母体到成年期子代的持续富集,提示其可能是母代产前运动改善子代远期代谢的关键因素之一^[24]。然而,不同研究在小鼠品系、运动方式、干预时程、子代性别与年龄等方面存在差异,报道的响应运动干预而改变的菌群亦不尽一致。未来研究应通过菌群移植的跨代模型,并结合宏基因组学及代谢组学等多组学技术,进一步识别“运动响应菌”及其关键代谢产物。

2 DNA 甲基化在生命早期运动干预改善成年期糖脂代谢中的作用

基因和环境的相互作用共同塑造了个体的表型特征。尽管同卵双胞胎拥有完全相同的基因组,但大量研究发现,在不同的环境暴露条件下,其表观遗传修饰模式存在明显差异,最终导致表型的不同^[25]。表观遗传学是指在 DNA 碱基序列不发生改变的前提下,通过调控基因表达从而影响生物学功能。表观遗传修饰可响应环境的刺激而发生改变,这些变化具有可遗传性,并能在细胞增殖过程中稳定维持,进而影响子代健康^[26]。运动作为一种强环境刺激因素,母代运动改善子代糖脂代谢很可能受到表观遗传调控。

当前共识的主要表观遗传调控形式包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA。其中 DNA 甲基化为最早发现且目前研究得最为广泛的一种表观遗传修饰。该过程是一种酶促的共价修饰反应,在 DNA 甲基转移酶的催化下,以 S-腺苷基甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)为甲基供体,将甲基转移至胞嘧啶的第 5 位碳原子上。DNA 甲基化在许多生物学过程中发挥极其重要的作用,其主要发生在 CpG 岛内或 CpG 岛岸,通过阻碍转录因子和靶 DNA 序列结合,从而直接抑制基因表达;或通过甲基化 CpG 结合域蛋白识别并结合至甲基化位点,招募染色质失活复合物,致使染色质结构致密化和基因沉默。同时, DNA 甲基化是一种具有动态可逆性的修饰。去甲基化过程主要由 10-11 易位酶(Ten-eleven-translocation proteins, TETs)家族介导,去甲基化酶可将基因组 DNA 上 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)转化为 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)^[27]。

生命早期宫内环境的暴露能够编程子代各组织器官的发育,而 DNA 甲基化/去甲基化动态平衡的改变在其中起重要作用^[28]。1 项英国随机对照队列研究报道, GDM 母体的子代脐血 DNA 甲基化谱较对照组发生明显改变,而这些差异甲基化 CpG 位点对母体营养与运动干预具有高度敏感性,提示母代生活方式干预可能通过表观基因组的持续性调控对子代健康产生跨代影响^[29]。Yan J 等^[30]进一步追踪了妊娠母体外周血 DNA 甲基化的动态改变,并揭示母体妊娠期运动干预改变了胎儿脐血中的 DNA 甲基化模式,差异基因富集在“醛固酮合成和分泌”等途径上。瑞典 1 项针对肥胖孕妇的随机对照队列研究表明,生活方式干预改变了婴儿脐血 379 个位点的 DNA 甲基化水平,这些差异位点基因富集在

“对脂肪酸的响应”“脂肪组织发育”和“胰岛素分泌调节”等通路上,其中部分关键位点与子代出生时的瘦体质量及出生后生长密切相关^[31]。此外,从围孕期至孕期的身体活动同样影响了胎盘甲基化水平,差异基因显著富集在“心血管系统发育和功能”“细胞发育”以及“骨骼和肌肉系统发育和功能”相关途径,并且因运动时长而异^[32]。动物研究方面,有研究提示,母代运动干预可能通过持续逆转子代自出生至成年期骨骼肌中宫内营养过剩诱导的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (Peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator- 1α , Pgc- 1α) 基因启动子区域高甲基化,提高 Pgc- 1α mRNA 的转录水平,进而改善不良“代谢记忆”^[33-34]。一致地, Son JS 等^[35]也报道了相同结果并表明 Pgc- 1α 在生命早期运动的成年期小鼠肌肉中的表达升高与其肌肉线粒体密度和氧化能力增强一致,这可能与母体运动诱导胎盘分泌的一种脂-肌因子 Apelin 在胎儿循环中的水平升高有关。该团队还报道称, Apelin 可能通过影响胎儿棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) PR 结构域 16 基因启动子区域 DNA 去甲基化,介导母体运动对胎儿 BAT 发育的有益影响^[36]。此外,另一响应母代运动而分泌增加的胎盘因子超氧化物歧化酶 3, 也被揭示可通过诱导胎儿肝脏糖代谢相关基因启动子区域 DNA 去甲基化,进而重编程子代代谢健康^[37]。

3 肠道菌群可能通过其代谢产物来调控宿主甲基化过程,介导宫内发育环境的跨代代谢编程效应

与肠道菌群一样,高度动态化的表观遗传修饰,会受营养成分的可用性等因素影响而改变^[38]。已有研究表明,肠道菌群可以合成大量包括表观遗传修饰过程所需的底物、辅助因子或表观遗传酶活性调节因子的代谢产物,可能在表观遗传

修饰中发挥着重要的作用(图 1)。叶酸是肠道菌群的代谢产物之一,可通过参与一碳代谢促进 SAM 合成,为 DNA 及组蛋白甲基化提供甲基供体。叶酸缺乏不仅会明显增加神经管缺陷、心血管疾病、癌症和认知功能障碍等疾病的风险,还会导致肝脏促炎因子分泌增加和脂质代谢受损,从而增加非酒精性脂肪肝等代谢性疾病的发生发展^[39]。1 项前瞻性队列研究表明,与叶酸水平不足的孕妇相比,叶酸水平充足的孕妇有助于减少孕期肥胖对儿童代谢健康的负面影响^[40]。1 项动物研究也报告称,为孕期高脂饮食的大鼠补充叶酸可明显改善其雄性后代的肝脂肪变性^[41]。值得注意的是,生命早期规律运动可通过影响成年期一碳代谢通路,减轻宫内营养过剩对血管功能的不良影响^[42]。胆碱是另一种参与一碳代谢的人体必需营养素,肠道菌群可以通过代谢胆碱影响甲基供体的生成进而调控宿主的甲基化过程。研究表明,定植高丰度胆碱消耗菌的小鼠在高脂饮食挑战下更易出现代谢紊乱^[43],而低水平的胆碱已被证明与 T2DM 的风险生物标志物——高同型半胱氨酸血症相关^[44]。妊娠期间,母胎对胆碱的需求很高。在跨代小鼠模型中,母代孕前及孕期补充胆碱可以部分逆转宫内营养过剩对子代的不良“代谢记忆”,防止胎儿过度生长并改善其成年期的糖脂代谢稳态^[45-46]。

SCFAs 如乙酸、丙酸、丁酸等,是另一组重要的与表观遗传修饰相关的肠道菌群代谢产物,主要由肠道菌群发酵难以消化的纤维和碳水化合物产生。SCFAs 通过抑制组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylases, HDACs) 的活性,提高组蛋白乙酰化水平进而促进染色质的脱缩和松弛,导致靶基因表达增加的报道现已大量披露^[47-48]。值得注意的是,被宿主细胞吸收的 SCFAs 可转化为乙酰辅酶 A 并进入三羧酸 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 循环,调节其中间产物 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 的水平。 α -KG 是去甲基化酶 TETs 家族催化

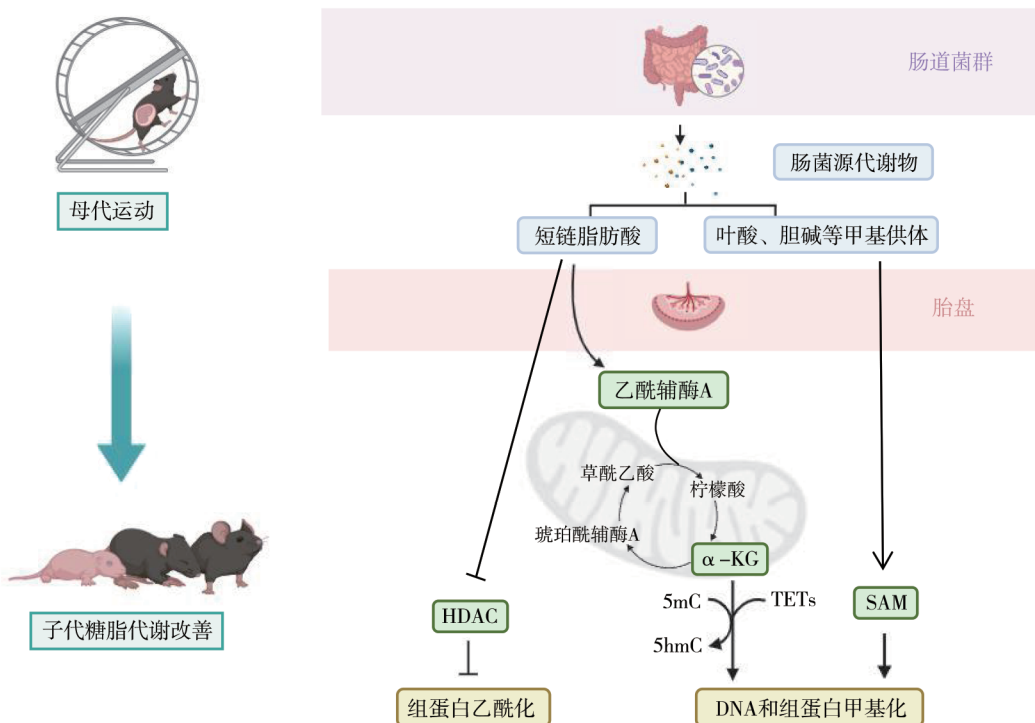


图 1 “肠道菌群-肠菌源代谢物-DNA 甲基化”轴在母代运动调控子代糖脂代谢中的作用

5mC 转化为 5hmC 的必需共底物,其在细胞内的含量决定了 TETs 的催化效率与 DNA 去甲基化水平^[49]。已有体外研究显示,补充丁酸可上调乙酰辅酶 A 和 α -KG 的水平,同时增强 DNA 错配修复基因启动子中的组蛋白乙酰化和 DNA 去甲基化^[50]。多项动物实验亦发现,外源性补充 α -KG 能改善肠黏膜炎症、屏障功能受损及肠道菌群紊乱^[51-54]。然而,肠道菌群的生态失调导致其代谢产物 SCFAs 水平改变,是否可以通过调节宿主外周组织中的 α -KG 水平,进而影响 DNA 甲基化/去甲基化的动态平衡来调节基因表达,目前尚缺乏直接实验证据,亟需进一步研究以弥补空白。

4 肠道菌群及其代谢产物的代际传递及应用

生命早期肠道微生物群的首次定植被认为是机体发育及远期健康的关键窗口期,在免疫系统成熟与代谢功能建立中发挥着重要作用^[55]。长期以来,人们普遍认为母体肠道菌群主要通过垂直传播(如分娩、哺乳等)影响后代肠道菌群的定植和建立。然而,最新证据提示,这一过程远比传统认知更为复杂。1 项近期研究揭示了母婴肠道微生物组之间的水平基因转移现象。该研究通过纵向多组学分析 70 对母婴,从孕晚期到婴儿出生 1 岁时追踪其与母亲体内的微生物组和代谢组的共同发育情况,发现了母体菌群中的移动遗传元件(尤其与饮食相关的适应性基因)可以水平转移至婴儿,从而塑造其菌群结构、重塑代谢潜能并影响免疫系统的早期发育^[56]。

此外,针对母源性菌群代谢物跨越胎盘进入胎儿系统的研究也在不断积累。1 项利用非靶向代谢组学分析了胎儿肠道、胎盘和母体蜕膜等组织的研究发现,母体来源的菌群代谢物(尤其是 SCFAs 和次级胆汁酸)能够通过垂直传递进入胎儿肠道,并参与免疫系统发育及肠道功能准备^[57]。相似地,对比 GF 和 SPF 小鼠胎盘、胎鼠肠道和大脑的代谢物谱发现,101 种注释代谢物在 SPF 胎组织中的丰度明显高于 GF^[58],在动物模型层面证明了母体菌群对胎儿代谢组具有深远影响。在队列研究中,多组学联合分析也提供了关键证据:我国研究者发现 GDM 孕妇的粪便代谢谱与先天性代谢缺陷新生儿血液的代谢谱高度相关,提示母体菌群代谢产物可能进入胎儿循环并影响新生儿代谢特征^[59]。Qin XY 等^[60]在综述中指出,母体 SCFAs 主要来源于肠道菌群,胎儿体内的 SCFAs 水平则依赖于其胎盘转运效率,因此母体代谢紊乱可能通过“SCFAs-胎盘-胎儿”轴来重编程后代的代谢性疾病轨迹。综上,现有动物模型和人类研究共同揭示了母体肠道菌群及其代谢产物通过多种机制——包括垂直传播、水平基因转移及跨胎盘代谢物递送——影响子代的代谢健康。

母源性菌群代谢物可通过胎盘转运机制进入胎儿循环,并作为关键的信号分子介导胎儿表观遗传调控过程。动物实验发现,妊娠期间母体膳食胆碱摄入不足会降低胎儿海马体全基因组 DNA 甲基化,并影响参与学习、记忆和注意力的胆碱能神经元的发育和功能。在另一项研究中,携带高水平胆碱消耗菌群的小鼠在高脂饮食条件下表现出更高的代谢性疾病易感性;细菌诱导的甲基供体可利用性降低影响了其子代大脑的 DNA 甲基化模式,并引发行为学改变^[43]。1 项

列研究发现,孕期母体及脐带血胆碱水平与胎盘类视黄醇 X 受体 A 基因启动子甲基化呈正相关,与出生体质量及体质指数呈负相关^[61]。此外,丁酸盐也被报道通过下调 DNA 甲基转移酶的表达来参与 DNA 甲基化^[60]。

针对肠菌源代谢物的治疗策略主要有 3 种,包括补充代谢物本身(甲基供体和 SCFAs 等)、代谢物的底物(如膳食纤维)和益生菌。在动物模型中,孕期补充甲基供体(包括叶酸、胆碱、甜菜碱、维生素 B12、甲硫氨酸等)可有效调节子代 DNA 甲基化状态和相关基因表达,从而编程成年期的代谢健康,但相关临床研究仍有限,最佳补充剂量尚需进一步探讨^[62]。类似地,尽管已有大量动物研究表明孕期直接补充 SCFAs 可改善代谢状态^[63-65],但目前仍缺乏足够证据支持 SCFAs 在妊娠期人体内应用的安全性和有效性。部分临床试验探索了益生菌或高纤维饮食疗法:例如,在接受益生菌干预的孕妇及其新生儿中,双歧杆菌丰度及乙酸水平明显升高^[66];而高纤维饮食可增加毛螺菌丰度及丁酸水平,通过增强肠屏障功能、抑制细菌源性脂多糖的转移和改善胰岛素抵抗,从而减轻胎盘炎症^[67]。尽管不同研究所涉菌群有所差异,但类似效果亦在动物模型中得到验证^[68]。然而,当前益生菌/益生元干预研究仍存在菌株特异性强、个体响应异质性大等局限。此外,要全面评估直接或间接补充 SCFAs 的长期效应及潜在风险,仍需开展大规模临床试验加以阐明。

5 小结与展望

生命早期的宫内营养环境对后代代谢健康具有深远影响。宫内营养过剩已被证明明显增加成年期糖脂代谢异常的易感性,而母体适度运动则可改善后代糖脂代谢稳态,但具体机制不明。本文将该领域前沿热点机制——肠道菌群和 DNA 甲基化相结合,从全新视角提出了“肠道菌群-肠菌源代谢物-DNA 甲基化”轴,阐述了母体运动对子代成年期代谢稳态的潜在调控机制:母体运动改变其肠道菌群组成及其代谢产物水平,肠菌源代谢物(叶酸、胆碱及 SCFAs 等)跨越胎盘传递至子代,影响其甲基供体可及性或去甲基化酶的催化效率,通过 DNA 甲基化重编程宿主各组织器官的生长发育和代谢调节功能,进而调控后代成年期代谢健康。然而,目前相关研究仍处于初始阶段,具体作用机制尚未完全厘清。

现有证据主要来自动物模型,临床试验数量有限,未来研究应开展因果关系验证与临床转化探索:一方面,需结合粪菌移植、无菌动物模型及抗生素清扫等策略,确认母体运动引发的肠道菌群和代谢物变化是否为子代代谢获益的直接驱动因素;另一方面,应设计更高质量的大规模随机对照临床试验来系统评估孕期补充益生菌及其代谢产物(甲基供体及 SCFAs 等)对子代的长期效应及最佳干预方案。同时,深入解析“运动响应菌”及其代谢物的分子靶点,将有助于发掘新的糖脂代谢性疾病干预策略,并为其防控提供前移至生命早期阶段的契机。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李舜华:综述概念构思与设计,文献检索与分析,综述撰写,插图制作;周丽媛:综述框架构建,编辑与修订;任婧:辅助文献收集及插图制作;张茜:项目的进度管理、团队协作和沟通;肖新华:资助获取,关键问题指导,综述最终审核

参 考 文 献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024[EB/OL]. (2024-03-01) [2025-07-08]. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2024>.
- [3] Xiang AH. Diabetes in pregnancy for mothers and offspring: reflection on 30 years of clinical and translational research: the 2022 norbert freinkel award lecture[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(3): 482-489.
- [4] Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(1): 53-64.
- [5] Schon SB, Cabre HE, Redman LM. The impact of obesity on reproductive health and metabolism in reproductive-age females[J]. *Fertil Steril*, 2024, 122(2): 194-203.
- [6] Yang ZY, Feng GC, Gao XY, et al. Maternal adiposity and perinatal and offspring outcomes: an umbrella review[J]. *Nat Hum Behav*, 2024, 8(12): 2406-2422.
- [7] 隽娟, 高迪, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病对母亲及其子代近远期健康的影响[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2024, 16(4): 1-7.
- Juan J, Gao D, Yang HX. Effects of gestational diabetes mellitus on the short and long term health of mothers and their offspring[J/OL]. *Chin J Front Med Sci Electron Version*, 2024, 16(4): 1-7.
- [8] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会. 中国妊娠期糖尿病母儿共同管理指南(2024版)[J]. *中国研究型医院*, 2024, 11(6): 11-31.
- Diabetology Committee Of Chinese Research Hospital Association. Guidelines for the co-management of gestational diabetes mellitus in mothers and their offspring(2024 edition)[J]. *J Chin Res Hosp*, 2024, 11(6): 11-31.
- [9] Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period: ACOG committee opinion, number 804[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(4): 178-188.
- [10] Kusuyama J, Alves-Wagner AB, Makarewicz NS, et al. Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(9): 858-872.
- [11] Zheng J, Zhou LY, Xiao XH. Maternal exercise and its beneficial effects on glucose metabolism in offspring[J]. *Chin Med J*, 2020, 133(7): 863-867.
- [12] Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 461-472.
- [13] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(1): 35-56.
- [14] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71.
- [15] Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2022407.
- [16] Recharla N, Geesala R, Shi XZ. Gut microbial metabolite butyrate and its therapeutic role in inflammatory bowel disease: a literature review[J]. *Nutrients*, 2023, 15(10): 2275.
- [17] Dreisbach C, Morgan H, Cochran C, et al. Metabolic and microbial changes associated with diet and obesity during pregnancy: what can we learn from animal studies?[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 795924.
- [18] Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice[J]. *Science*, 2020, 367(6481): eaaw8429.
- [19] Wallace JG, Bellissimo CJ, Yeo E, et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17621.
- [20] Gohir W, Whelan FJ, Surette MG, et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet[J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(5): 310-320.
- [21] Duan X, Xu JJ, Yang P, et al. The effects of a set amount of regular maternal exercise during pregnancy on gut microbiota are diet-dependent in mice and do not cause significant diversity changes[J]. *Peer J*, 2022, 10: e14459.
- [22] Bhagavata Srinivasan SP, Raipuria M, Bahari H, et al. Impacts of diet and exercise on maternal gut microbiota are transferred to offspring[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 716.
- [23] Zhang L, Zou WY, Hu YY, et al. Maternal voluntary wheel running modulates glucose homeostasis, the gut microbiota and its derived fecal metabolites in offspring[J]. *Clin Sci*, 2023, 137(15): 1151-1166.
- [24] Zhou LY, Xiao XH, Li M, et al. Maternal exercise improves high-fat diet-induced metabolic abnormalities and gut microbiota profiles in mouse dams and offspring[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 292.
- [25] Pietiläinen KH, Rissanen A, Laamanen M, et al. Growth patterns in young adult monozygotic twin pairs discordant and concordant for obesity[J]. *Twin Res*, 2004, 7(5): 421-429.
- [26] Radford EJ. Exploring the extent and scope of epigenetic inheritance[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(6): 345-355.
- [27] Wu XJ, Zhang Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(9): 517-534.
- [28] Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, et al. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(10): 1789-1801.
- [29] Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, et al. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(11): e1003229.
- [30] Yan J, Wang C, Wei YM, et al. Exercise intervention during pregnancy induces DNA methylation alterations in maternal blood and cord blood[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(13): 1624-1626.
- [31] Jönsson J, Renault KM, García-Calzón S, et al. Lifestyle intervention in pregnant women with obesity impacts cord blood DNA methylation, which associates with body composition in the offspring[J]. *Diabetes*, 2021, 70(4): 854-866.
- [32] Zhao SK, Yeung EH, Ouidir M, et al. Recreational physical activity before and during pregnancy and placental DNA methylation—an epigenome-wide association study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116(4): 1168-1183.
- [33] Laker RC, Lillard TS, Okutsu M, et al. Exercise prevents maternal high-fat diet-induced hypermethylation of the Pgc-1 α gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring[J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1605-1611.
- [34] Laker RC, Altıntaş A, Lillard TS, et al. Exercise during pregnancy mitigates negative effects of parental obesity on metabolic function in adult mouse offspring[J]. *J Appl Physiol*, 2021, 130(3): 605-616.
- [35] Son JS, Chae SA, Wang HY, et al. Maternal inactivity programs

- skeletal muscle dysfunction in offspring mice by attenuating apelin signaling and mitochondrial biogenesis[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(9): 108461.
- [36] Son JS, Zhao L, Chen YT, et al. Maternal exercise *via* exerkine apelin enhances brown adipogenesis and prevents metabolic dysfunction in offspring mice[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(16): eaa0359.
- [37] Kusuyama J, Alves-Wagner AB, Conlin RH, et al. Placental superoxide dismutase 3 mediates benefits of maternal exercise on offspring health[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 939–956.
- [38] Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, et al. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction I[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(2): 309–320.
- [39] Yang ML, Wang DY, Wang XY, et al. Role of folate in liver diseases[J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1872.
- [40] Wang GY, Hu FB, Mistry KB, et al. Association between maternal prepregnancy body mass index and plasma folate concentrations with child metabolic health[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(8): e160845.
- [41] Zhang HQ, Wang YT, Zhang XY, et al. Maternal folic acid supplementation during pregnancy prevents hepatic steatosis in male offspring of rat dams fed high-fat diet, which is associated with the regulation of gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4726.
- [42] Boonpattawong NP, Golbidi S, Tai DC, et al. Exercise during pregnancy mitigates the adverse effects of maternal obesity on adult male offspring vascular function and alters one-carbon metabolism[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(18): e14582.
- [43] Romano KA, Martinez-Del Campo A, Kasahara K, et al. Metabolic, epigenetic, and transgenerational effects of gut bacterial choline consumption[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(3): 279–290.
- [44] Zhu J, Saikia G, Zhang XT, et al. One-carbon metabolism nutrients, genetic variation, and diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(2): 170–183.
- [45] Korsmo HW, Edwards K, Dave B, et al. Prenatal choline supplementation during high-fat feeding improves long-term blood glucose control in male mouse offspring[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 144.
- [46] Korsmo HW, Kadam I, Reaz A, et al. Prenatal choline supplementation in a maternal obesity model modulates offspring hepatic lipidomes[J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 965.
- [47] Bolduc JF, Hany L, Barat C, et al. Epigenetic metabolite acetate inhibits class I/II histone deacetylases, promotes histone acetylation, and increases HIV-1 integration in CD4⁺ T cells[J]. *J Virol*, 2017, 91(16): e01943–16.
- [48] Maslowski KM, MacKay CR. Diet, gut microbiota and immune responses[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(1): 5–9.
- [49] Miro-Blanch J, Yanes O. Epigenetic regulation at the interplay between gut microbiota and host metabolism[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 638.
- [50] Sun XF, Zhu MJ. Butyrate inhibits indices of colorectal carcinogenesis *via* enhancing α -ketoglutarate-dependent DNA demethylation of mismatch repair genes[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(10): e1700932.
- [51] Kim S, Jang SH, Kim MJ, et al. Hybrid nutraceutical of 2-ketoglutaric acid in improving inflammatory bowel disease: Role of prebiotics and TAK1 inhibitor[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116126.
- [52] Li S, Fu CX, Zhao YR, et al. Intervention with α -ketoglutarate ameliorates colitis-related colorectal carcinoma *via* modulation of the gut microbiome[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8020785.
- [53] Si XM, Jia H, Liu N, et al. Alpha-ketoglutarate attenuates colitis in mice by increasing *Lactobacillus* abundance and regulating stem cell proliferation *via* wnt-hippo signaling[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(10): e2100955.
- [54] Chen S, Bin P, Ren WK, et al. Alpha-ketoglutarate(AKG) lowers body weight and affects intestinal innate immunity through influencing intestinal microbiota[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38184–38192.
- [55] Koleva PT, Kim JS, Scott JA, et al. Microbial programming of health and disease starts during fetal life[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105(4): 265–277.
- [56] Vatanen T, Jabbar KS, Ruohtula T, et al. Mobile genetic elements from the maternal microbiome shape infant gut microbial assembly and metabolism[J]. *Cell*, 2022, 185(26): 4921–4936.
- [57] Wang WJ, Gu WH, Schweitzer R, et al. *In utero* human intestine contains maternally derived bacterial metabolites[J]. *Microbiome*, 2025, 13(1): 116.
- [58] Pessa-Morikawa T, Husso A, Kärkkäinen O, et al. Maternal microbiota-derived metabolic profile in fetal murine intestine, brain and placenta[J]. *BMC Microbiol*, 2022, 22(1): 46.
- [59] Zhao CC, Ge J, Li X, et al. Integrated metabolome analysis reveals novel connections between maternal fecal metabolome and the neonatal blood metabolome in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3660.
- [60] Qin XY, Zhang M, Chen ST, et al. Short-chain fatty acids in fetal development and metabolism[J]. *Trends Mol Med*, 2025, 31(7): 625–639.
- [61] Nakanishi M, Funahashi N, Fukuoka H, et al. Effects of maternal and fetal choline concentrations on the fetal growth and placental DNA methylation of 12 target genes related to fetal growth, adipogenesis, and energy metabolism[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(2): 734–744.
- [62] Ren YL, Zeng Y, Wu YF, et al. Maternal methyl donor supplementation: A potential therapy for metabolic disorder in offspring[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 124: 109533.
- [63] Oyabambi AO, Olaniyi KS, Soladoye AO, et al. Suppression of uric acid and lactate production by sodium acetate ameliorates hepatic triglyceride accumulation in fructose-insulin resistant pregnant rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 80: 103452.
- [64] Roy R, Nguyen-Ngo C, Lappas M. Short-chain fatty acids as novel therapeutics for gestational diabetes[J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 65(2): 21–34.
- [65] Barbian ME, Owens JA, Naudin CR, et al. Butyrate supplementation to pregnant mice elicits cytoprotection against colonic injury in the offspring[J]. *Pediatr Res*, 2022, 92(1): 125–134.
- [66] Jones JM, Reinke SN, Mousavi-Derazmahalleh M, et al. Maternal prebiotic supplementation during pregnancy and lactation modifies the microbiome and short chain fatty acid profile of both mother and infant[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(4): 969–980.
- [67] Rautava S, Selma-Royo M, Oksanen T, et al. Shifting pattern of gut microbiota in pregnant women two decades apart – an observational study[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2234656.
- [68] Sáez-Fuertes L, Kapravelou G, Grases-Pintó B, et al. Early-life supplementation enhances gastrointestinal immunity and microbiota in young rats[J]. *Foods*, 2024, 13(13): 2058.

(收稿: 2025-07-09; 修回: 2025-09-05; 录用: 2025-09-12)

(责任编辑: 曾玲)

本文引用格式:

李舜华, 周丽媛, 任婧, 等. 肠道菌群和 DNA 甲基化在生命早期运动对成年期糖脂代谢影响中的作用, 2026, 51(1): 28–33.