

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.014

❖ 临床研究 ❖

妊娠期糖尿病与高脂血症孕妇肠道菌群构成特征比较

邱鸿晖, 张东耀, 苏尧, 陈莉, 曹艳楠, 徐先明

(上海交通大学医学院附属第一人民医院妇产科, 上海 201620)

【摘要】目的: 探讨妊娠期糖尿病与妊娠合并高脂血症的肠道菌群构成特点, 寻找两种妊娠代谢性疾病的肠道菌群相关的潜在致病机制。**方法:** 收集妊娠期糖尿病孕妇 24 例、妊娠合并高脂血症孕妇 23 例、健康产检孕妇 17 名, 采集粪便并借助 16S rDNA 扩增子测序技术进行测序, 借助 QIIME 及 R 语言软件平台, 分析三类样本中肠道的菌群在 Alpha 多样性、Beta 多样性、LEfSe 的差异性方面的生物学信息。**结果:** 妊娠期糖尿病组 Alpha 多样性较妊娠合并高脂血症组偏低 (Shannon 的指数值为 3.78 ± 0.73 , 4.38 ± 0.75 , $t = 3.001$, $P = 0.005$; Chao1 指数为 815.38 ± 376.43 , 1107.56 ± 489.52 , $t = 2.676$, $P = 0.008$); 妊娠期糖尿病组的 Alpha 多样性低于对照组 ($P < 0.05$), 高脂血症组与对照组的 Alpha 多样性比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。妊娠期糖尿病组与高脂血症组的 Beta 多样性比较, 差异有统计学意义 ($R^2 = 0.03$, $P = 0.001$), 妊娠期糖尿病组与对照组的 Beta 多样性比较, 差异有统计学意义 ($R^2 = 0.04$, $P = 0.034$), 高脂血症组与对照组相比 Beta 多样性比较, 差异有统计学意义 ($R^2 = 0.04$, $P = 0.018$)。妊娠期糖尿病组、高脂血症组在属水平的肠道菌群差异: Firmicutes、Bacteroidetes、Proteobacteria 是相对丰度最高的三大菌群, 两组间的相对丰度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在属水平, Blautia、Dorea、Akkermansia、Bifidobacterium 的相对丰度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 与妊娠期糖尿病组相比, 高脂血症组与正常对照组的菌群组成和构成更相似, 而妊娠期糖尿病患者与妊娠中期高脂血症患者在菌属构成和相对丰度有关键菌群的重合, 预示着二者可能存在共同的菌群代谢机制, 参与介导糖代谢、脂代谢及胰岛素抵抗。

【关键词】 糖尿病; 高脂血症; 肠道菌群; 妊娠; 代谢综合征

【中图分类号】 R714.2; R714.7 **【文献标志码】** A

Composition and differences between gestational diabetes mellitus and hyperlipidemia during pregnancy

QIU Hong-hui, ZHANG Dong-yao, SU Yao, CHEN Li, CAO Yan-nan, XU Xian-ming

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201620, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the characteristics of gut microbiome composition between GDM and gestational combined hyperlipidemia, and to search for potential pathogenic mechanisms related to gut microbiota in two metabolic diseases of pregnancy. **Methods:** Based on 16SrDNA amplicon sequencing technology, 24 pregnant women with GDM, 23 pregnant women with combined hyperlipidemia of pregnancy and 17 healthy pregnant women were subjected to stool collection and sequencing, and the QIIME software platform was used to perform Alpha diversity, Beta diversity and LEfSe differences of gutmicrobiota in the three groups of samples. **Results:** Alpha diversity of the gestational diabetes group was lower than that of the gestational combined hyperlipidemia group (Shannon index was 3.78 ± 0.73 , 4.38 ± 0.75 , $t = 3.001$, $P = 0.005$, Chao1 index was 815.38 ± 376.43 , 1107.56 ± 489.52 , $t = 2.676$, $P = 0.008$), Alpha diversity of the GDM was lower than that of the control group, and there was no significant difference between the hyperlipidemia group and the control group. Beta diversity was statistically different between GDM group and hyperlipidemia group ($R^2 = 0.03$, $P = 0.001$), Beta diversity was statistically different between GDM group and control group ($R^2 = 0.04$, $P = 0.034$), Beta diversity was statistically different between hyperlipidemia group compared with control group ($R^2 = 0.04$, $p = 0.018$). At the genus level, Firmicutes, Bacteroidetes, and Proteobacteria were the three groups with the highest relative abundance both in the GDM and hyperlipidemia groups, and the relative abundance was not statistically different between the two groups ($P > 0.05$), at the genus level, Blautia, Dorea, Akkermansia, and Bifidobacterium were not statistically different in relative abundance ($P > 0.05$). **Conclusion:** The composition of the microbiota are more similar between the hyperlipidemic group and the normal control group compared to the GDM group, while there is an overlap in the genus composition and relative abundance of key microbiota between patients with GDM and those with

基金项目: 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划重大临床研究项目 (SHDC2020CR2060B)

作者简介: 邱鸿晖 (1994 -), 男, 住院医师。E-mail: qiuhh865@163.com

通讯作者: 徐先明。E-mail: xuxm11@163.com

hyperlipidemia in mid-pregnancy, predicting that there may be a common microbiota metabolism involved in mediating glucose metabolism, lipid metabolism and insulin resistance between the two.

[Key words] Diabetes; Hyperlipidemia; Gut microbiome; Gestation; Metabolic diseases

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是一种被定义为妊娠期潜在糖耐量受损、在妊娠期被首次发现和确认的以胰岛功能受损为主要特征的妊娠代谢性疾病^[1], 发病率逐年增长, 在孕妇中的发病率 5% ~ 20%^[2]。GDM 常并发其他代谢性疾病, 并相互联系, 如血脂代谢异常所表现的高脂血症、高胆固醇血症等。妊娠期甘油三酯轻度升高通常被认为是正常的生理改变, 目前国内外对妊娠合并高脂血症的诊断标准尚无明确定论^[3]。本研究参考 2016 版的中国成人在血脂异常方面的防治指导, 借鉴应春妹等^[4-6]研究成果, 将妊娠中期检测的甘油三酯 (TG) ≥ 2.46 mmol/L 和 (或) 血清的总胆固醇 (TC) ≥ 6.2 mmol/L 作为诊断妊娠合并高脂血症的标准。

近年来, 研究肠道菌群作为新的研究领域日渐热门。肠道菌群参与了代谢性疾病的产生和发展, 参与了慢性炎症的调控、胰岛素抵抗、脂代谢等机制^[7]。既往研究^[8-9]尝试描述妊娠期糖尿病与正常妊娠个体之间的肠道菌群差异, 并试图挖掘潜在的可能机制。本研究以肠道菌群差异为切入点, 拟探讨妊娠期糖尿病与血脂异常之间的潜在关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2019 年 2 月至 2020 年 2 月于上海市第一人民医院进行产检并分娩的孕妇为研究对象, 消除年龄、体质量指数 (BMI) 的系统误差, 最终选择 24 例 GDM 孕妇、23 例妊娠合并高脂血症的孕妇。纳入标准: (1) GDM 组与我国妊娠期合并糖尿病的诊治指南中诊断标准相符合^[1]; (2) 妊娠合并高脂血症组的参考诊断标准为妊娠中期 (孕 20 ~ 28 周) TG ≥ 2.46 mmol/L 和 (或) TC ≥ 6.2 mmol/L; (3) 妊娠周期 24 ~ 28 周单胎妊娠; (4) 所有研究对象均规律产前检查, 临床及妊娠结局资料完整, 所有受试者在孕 24 ~ 28 周于本院完成口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT); (5) 所有孕妇及家属知情同意; (6) 孕妇血脂血清学指标于 OGTT 检测当天共同采血测定。排除标准: (1) 既往有糖尿病、高脂血症、高血压及其他代谢性疾病者; (2) 合并有妊娠期高血压、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期甲状腺功能异常等其他妊娠合并症及并发症; (3) 孕期内有腹泻等其他消化道疾病史; (4) 孕前 3 个月及孕期有抗生素使用史; (5) 孕前 BMI > 24 kg/m² 或

≤ 16 kg/m²。纳入同期正常孕妇共 17 名作为对照组。妊娠期糖尿病组、高脂血症组和对对照组年龄、孕周、孕次、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集 对所有符合入选标准的受试者, 于孕 24 ~ 28 周行 OGTT, 并当天采集粪便标本约 5 g, 由研究者收集后于 -80 °C 保存。

1.2.2 对粪便中的 DNA 进行提取、扩增、高通量测序 采用德国 QIAGEN 公司 QIAamp 51604 型 DNA Stool Mini Kit 试剂盒, 参照说明书对标本中总体 DNA 进行提取, 特异性扩增 16S rRNA 基因中的可变区 V3-V4, 引物为 338F/806R, 具体的序列是 338F-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG, 806R-GGACTA CHVGGGTWCTAAT。扩增产物采用 AxyPrepDNA 型琼脂糖凝胶回收试剂盒展开 DNA 浓度的定量。以电泳的初步定量结果作为参照, 对 PCR 的产物使用 Promega 公司 QuantiFluor-ST 的蓝色荧光型定量系统进行定量检测, 随后依据各样本要求的测序量以对应的比例进行混合。最后应用 Illumina MiSeq PE300 展开测序。此模块的工作委托上海柏豪生物技术有限公司完成。

1.2.3 生物信息分析 QIIME 软件 (Quantitative Insights Into Microbial Ecology) 分析样本的生物学信息。(1) OTU 聚类及注释 (Operational Taxonomic Unit): 按照 97% 相似度进行自身聚类; (2) Alpha 多样性: 反映单个个体肠道菌群的菌落丰度和多样性, 本研究主要通过展示组间 Shannon 指数、Chao1 指数对 Alpha 多样性进行评估, 并进行独立样本 t 检验统计分析; (3) Beta 的多样性: 对不同组间的肠道菌群数量、分布的差异, 借助主成分分析 (principal component analysis, PCA) 分析法获得图示距离, 图示距离的远近反映了菌群的差异程度, 距离近代表差异程度低, 距离远则代表差异程度高; (4) 菌群的丰度差异采用线性判别分析 (linear discriminant analysis effect size, LEfSe) 法, 获得各组样本中门、属水平的菌群相对丰度。

1.2.4 血清生化指标的测定 全部受试者都符合标准 OGTT 规范测定临床生化指标, 本院检验科采用 Beckman AU5800 型全自动生化分析仪。

1.3 统计学分析

利用 R 语言 4.0.3 对数据进行统计学分析。采用 Wilcoxon 秩和检验对 3 大样本内的肠道菌群结构进行差异显著性分析; 临床资料数据中, 服从正

态分布的计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,各组间的比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量所得资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 来表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕妇的临床资料比较

各组孕妇年龄、孕前 BMI、怀孕次数、分娩次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。GDM 组 75 g OGTT 下的空腹血糖值、服糖后 1 h(OGTT 1h)、2 h(OGTT 2h)对应的血糖的水平,空腹胰岛素数值、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR 取 ln 对数)均比高脂血症组及对照组高。高脂血症组的 TG、TC、低密度胆固醇(LDL-C)、高密度胆固醇(HDL-C)与 GDM 组及对照组相比增加($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组孕妇肠道菌群的组成和结构比较

2.2.1 Alpha 多样性比较 GDM 组的肠道菌群显示的 Chao1 的指数、Shannon 的指数比高脂血症组和对照组低,差异具有统计学意义。高脂血症组、对照组两组间的上述的指数比较,差异无统计学意义。见表 2。

2.2.2 Beta 多样性比较 GDM 组肠道菌群结构与高脂血症组肠道菌群结构有统计学差异(Anosim 分析 $R^2 = 0.03, P = 0.001$);GDM 组与对照组间的肠道菌群比较,差异有统计学意义($R^2 = 0.04, P = 0.034$);高脂血症组与对照组间的肠道菌群比较,差异有统计学意义($R^2 = 0.04, P = 0.018$)。见图 1。

2.2.3 分析各组中孕妇在肠道的菌群的构成方面的差异 各组别在门水平上构成数量最多的菌群分别是厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria),各组中的研究的对象在门水平的菌群构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。而考虑菌属的水平,比较 GDM 组与

对照组,GDM 组中的普拉梭菌(Faecalibacterium)、布特劳氏菌(Blautia)、多尔氏菌(Dorea)、Ruminococcus-1、Sutterella 相对丰度增加($P < 0.05$),而阿克曼氏菌(Akkermansia)、双歧杆菌属(Bifidobacterium)相对丰度降低($P < 0.05$)。同时,对比高脂血症组及对照组,Ruminococcus_2、Dialister、布特劳氏菌、多尔氏菌相对丰度提高($P < 0.05$),双歧杆菌属(Bifidobacterium)、阿克曼氏菌(Akkermansia)相对丰度降低($P < 0.05$)。对比 GDM 组及高脂血症组,布特劳氏菌、多尔氏菌、阿克曼氏菌、双歧杆菌相对丰度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、表 4 及图 2。

表 1 各组孕妇的临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

| 资料 | 对照组($n=17$) | GDM 组($n=24$) | 高脂血症组($n=23$) |
|-----------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 年龄(岁) | 29.5 ± 1.87 | 30.48 ± 4.11 | 30.04 ± 3.24 |
| 孕前 BMI (kg/m ²) | 21.44 ± 1.16 | 21.69 ± 1.79 | 22.08 ± 1.51 |
| 孕次(次) | 2(1,2) | 2(1,3) | 2(1,2) |
| 产次(次) | 1(1,2) | 1(1,2) | 1(1,2) |
| HbA1c (%) | 4.78 ± 0.18 | 5.02 ± 0.28 | 4.81 ± 0.34 |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 4.72 ± 0.31 | 5.06 ± 0.59*# | 4.67 ± 0.17 |
| OGTT 1h 血糖 (mmol/L) | 7.70 ± 0.48 | 9.11 ± 1.57*# | 7.45 ± 1.46 |
| OGTT 2h 血糖 (mmol/L) | 6.37 ± 1.51 | 7.70 ± 1.37*# | 6.66 ± 0.71 |
| 空腹胰岛素 (pmol/L) | 37.02 ± 5.36 | 54.46 ± 27.66*# | 48.76 ± 20.88* |
| HOMA-IR 指数 | 1.12 ± 0.19 | 1.77 ± 0.98*# | 1.46 ± 0.63 |
| TG (mmol/L) | 1.94 ± 0.17 | 2.15 ± 0.31# | 3.86 ± 0.37* |
| TC (mmol/L) | 5.23 ± 0.70 | 5.87 ± 0.67# | 6.92 ± 0.98* |
| LDL-C (mmol/L) | 2.43 ± 0.21 | 2.56 ± 0.39# | 3.81 ± 0.44* |
| HDL-C (mmol/L) | 1.65 ± 0.23 | 1.88 ± 0.16# | 3.32 ± 0.32* |

* $P < 0.05$,与对照组比较;# $P < 0.05$,与高脂血症组比较。

表 2 对比各组中孕妇的肠道的菌群在 Alpha 多样性的表现($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Chao1 指数 | Shannon 指数 |
|-----------------|-------------------|---------------|
| 对照组($n=17$) | 1341.08 ± 428.94 | 4.66 ± 0.64 |
| GDM 组($n=24$) | 815.38 ± 376.43*# | 3.78 ± 0.73*# |
| 高脂血症组($n=23$) | 1107.56 ± 489.52 | 4.38 ± 0.75 |

* $P < 0.05$,与对照组比较;# $P < 0.05$,与高脂血症组比较。

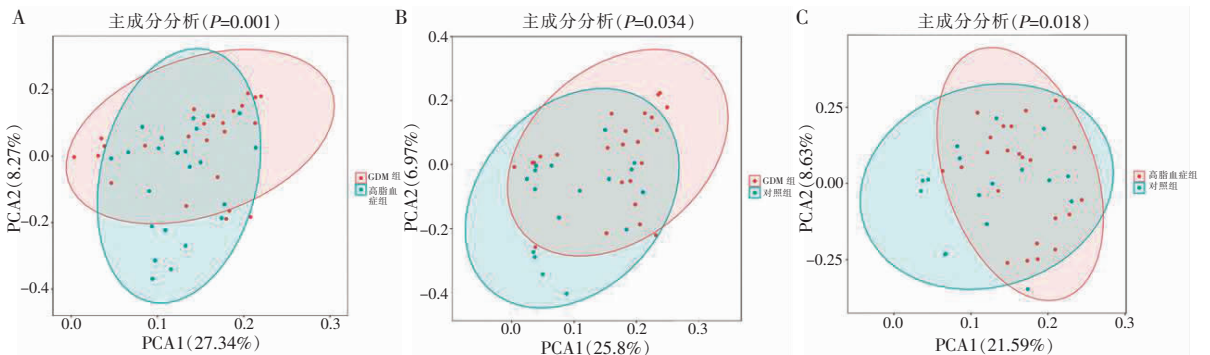


图 1 各组肠道菌群的 Beta 多样性比较

A. GDM 组与高脂血症组比较;B. GDM 组与对照组比较;C. 高脂血症组与对照组比较。

表 3 GDM 组与高脂血症组在门水平部分肠道菌群的相对丰度比较 [$\bar{x} \pm s, \%$]

| 菌群 | 对照组 (n=17) | GDM 组 (n=24) | 高脂血症组 (n=23) |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| Firmicutes (厚壁菌门) | 48.73 ± 17.57 | 58.68221 ± 15.86 | 54.48 ± 20.93 |
| Bacteroidetes (拟杆菌门) | 32.94 ± 18.4 | 31.00 ± 17.66 | 38.23 ± 19.22 |
| Proteobacteria (变形菌门) | 11.27 ± 12.89 | 7.38 ± 10.91 | 4.34 ± 5.9 |
| Actinobacteria | 3.67 ± 7.29 [#] | 1.00 ± 1.28 [*] | 1.04 ± 1.19 |
| Verrucomicrobia | 1.07 ± 3.63 [#] | 0.36 ± 1.24 [*] | 0.44 ± 1.11 |
| Fusobacteria | 0.79 ± 2.05 | 0.08 ± 0.34 | 0.37 ± 1.63 |

* P < 0.05, 与对照组比较; #P < 0.05, 与高脂血症组比较。

表 4 GDM 组与高脂血症组属水平部分肠道菌群的相对丰度比较 [$M (P_{25}, P_{75}), \%$]

| 菌群 | 对照组 (n=17) | GDM 组 (n=24) | 高脂血症组 (n=23) |
|------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Faecalibacterium | 13.13(8.23, 17.37) | 21.1(14.59, 25.97) [*] | 14.19(6.59, 19.73) |
| Bacteroides | 27.47(13.65, 34.67) | 20.76(5.72, 37.41) | 31.13(11.88, 46.62) |
| Akkermansia | 1.07(0.00, 1.77) | 0.36(0.00, 0.58) [*] | 0.23(0.00, 0.23) [*] |
| Bifidobacterium | 2.51(1.01, 5.40) | 0.57(0.04, 0.69) [*] | 0.57(0.10, 0.97) [*] |
| Blautia | 0.23(0.04, 0.34) | 0.45(0.00, 0.80) [*] | 0.64(0.11, 0.70) [*] |
| Dorea | 0.28(0.11, 0.44) | 0.59(0.00, 0.63) [*] | 1.73(0.09, 1.88) [*] |
| Ruminococcus_1 | 1.38(1.01, 1.56) | 1.63(0.21, 1.83) [*] | 1.11(0.01, 2.16) |
| Sutterella | 0.23(0.09, 0.43) | 0.36(0.00, 0.67) [*] | 0.78(0.00, 0.37) [*] |
| Ruminococcus_2 | 0.51(0.00, 0.90) | 0.42(0.00, 0.45) [#] | 1.19(0.00, 0.53) [*] |
| Dialister | 1.11(0.75, 1.45) | 0.99(0.00, 1.21) | 2.95(0.67, 4.85) [*] |

* P < 0.05, 与对照组比较; #P < 0.05, 与高脂血症组比较。

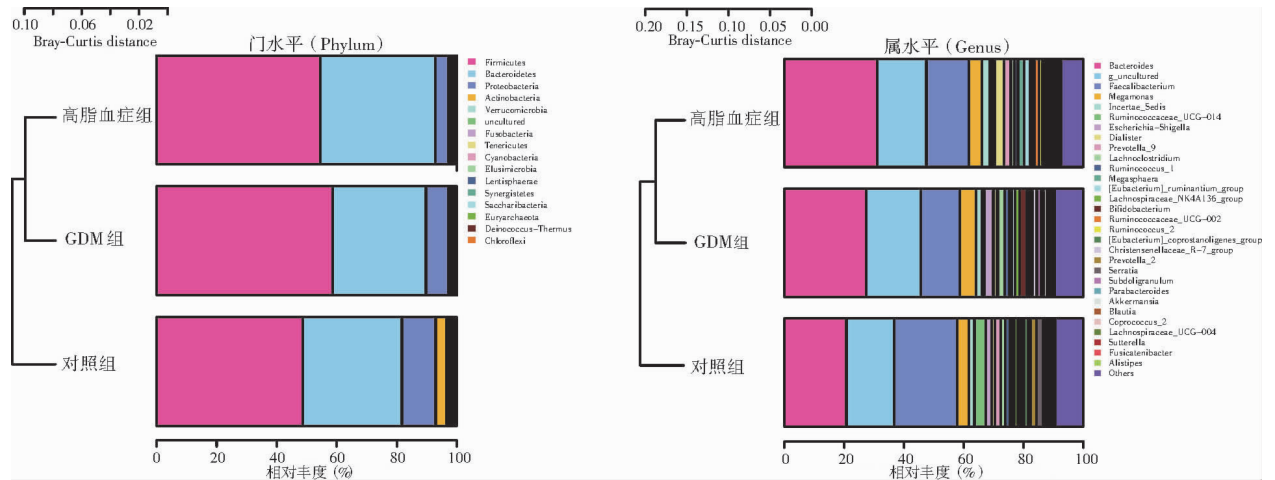


图 2 各组孕妇在门、属水平肠道菌群相对丰度图

3 讨论

肠道菌群与非妊娠期女性的代谢综合征的产生、发展关系密切^[10],且妊娠期糖尿病与高脂血症联系紧密。GDM 孕妇中血脂异常与否同剖宫产的发生率相关^[11],妊娠早期及中期合理控制血脂水平可能会降低 GDM 的发病率,并改善临床结局;而合理的控制血脂水平依赖于妊娠期良好的体重管理,包括合理的孕期饮食与运动计划^[12]。一项针对亚洲人的研究^[13]显示,妊娠中孕期血脂水平与新生儿的肥胖率相关,但妊娠中孕期血脂水平对新生儿的胰岛素抵抗指数的直接影响尚未定论。肠道菌群与宿主代谢的相互作用由多种因素介导,包括肠道屏障缺陷、胆汁酸代谢、抗生素暴露以及微生物代谢物等。高血糖介导的肠道屏障破坏可导致微生物代谢产物全身性涌入机体组织并增加肠道感染的概率^[14]。

本研究中,GDM 组与高脂血症组及对照组对比 Alpha 多样性均下降,可能与妊娠期糖尿病患者孕早期碳水化合物摄入水平升高相关^[8]。然而高脂血症组与对照组间的 Alpha 多样性无显著差异,考

虑与高脂血症组与对照组之间在孕早期饮食结构相似有关。各组之间的 Beta 多样性存在差异,即组间微生物构成具有统计学差异。对比各组的在菌属水平的菌群相对丰度,GDM 组与高脂血症组比较,布特劳氏菌、多尔氏菌、双歧杆菌属、阿克曼氏菌的相对丰度无统计学差异,而这四个属的菌群相对丰度在 GDM 组与对照组之间存在统计学差异。究其原因可能为:(1)糖代谢和脂代谢共同改变菌群的分布;(2)菌群参与介导糖代谢与脂代谢调控^[15-16]。Zouiouich 等^[17]指出,布特劳氏菌属的相对丰度与胰岛素抵抗指数呈正相关;非妊娠期多尔氏菌的相对丰度较正常人群增加^[18];多尔氏菌代谢产物可能通过改变相关转移酶使肠道丁酸水平增加,参与 2 型糖尿病的形成过程^[16]。本研究中,多尔氏菌相对丰度的下降,可能也是通过该机制使得血糖或血脂水平升高。

目前,医学领域、微生物界对双歧杆菌、阿克曼氏菌的研究逐渐深化,二者通过产生特异性的短链脂肪酸、降低血脂水平,提高胰岛素敏感性,改善肠道屏障功能。双歧杆菌等益生菌产品治疗肥胖临床试验已推行^[19]。既往研究^[20]将非糖尿病肥胖群

体、正常体重糖尿病群体以及肥胖合并糖尿病群体进行各组间的肠道菌群比较,结果显示各组间的肠道菌群功能和组成有较大的差异,而本研究缺乏类似的分组方式。关于妊娠期糖尿病与高脂血症的肠道菌群关联研究,仍需更大样本以及更多维度的探索,需要深入挖掘微生物组学、代谢组学的空白领域。

综上,与妊娠期糖尿病组相比,高脂血症组与正常对照组的菌群组成和构成更相似,而妊娠期糖尿病患者与妊娠中期高脂血症患者在菌属构成和相对丰度有关键菌群的重合,预示着二者可能存在共同的菌群代谢机制,可能参与介导糖代谢、脂代谢及胰岛素抵抗。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会科学组,中华医学会妇产科学分会妊娠期合并糖尿病协作组. 妊娠期合并糖尿病的诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科学杂志,2014,49(8):9-12.
- [2] Ma HH, Yang SY, Wang P, *et al.* Evaluation of the value of plasma concentration of copeptin in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetologica*, 2017, 54(12): 1123-1129.
- [3] Kaaja, Risto J. Manifestations of chronic disease during pregnancy[J]. *JAMA*, 2005, 26(21): 2751-2757.
- [4] 应春妹,岳朝艳,张淳义. 妊娠中、晚期孕妇血脂水平的检测及其正常参考值区间的建立[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 5-10.
- [5] 诸骏仁,高润霖,赵水平. 中国成人血脂异常的防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 17-19.
- [6] 宋云端,吕涛,常东,等. 3040例妊娠期孕妇血脂检验结果的回顾性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(7): 3-5.
- [7] Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(2): 69-70.
- [8] Ilario F, Valentina P, Roberto G, *et al.* Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM)[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 216-223.
- [9] Crusell M, Hansen TH, Nielsen T. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 89-95.
- [10] Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(5): 261-273.
- [11] Samsuddin S, Arumugam PA, Amin M, *et al.* Maternal lipids are associated with newborn adiposity independent of GDM status, obesity and insulin resistance: A prospective observational cohort study[J]. *BJOG - An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2019, 127(4): 231-237.
- [12] Wu N, Zhou J, Mo H, *et al.* The gut microbial signature of gestational diabetes mellitus and the association with diet intervention[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 11(9): 865-853.
- [13] Ponzio V, Ferrocino I, Zarovska A, *et al.* The microbiota composition of the offspring of patients with gestational diabetes mellitus (GDM)[J]. *PLoS ONE*, 2019, 14(12): 545-549.
- [14] Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, *et al.* Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection[J]. *Science*, 2018, 35(6): 1376-1383.
- [15] Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, *et al.* Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 810-820.
- [16] Li Q, Chang Y, Zhang K, *et al.* Implication of the gut microbiome composition of type 2 diabetic patients from northern China[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 5450.
- [17] Zouiouich S, Lofffield E, Huybrechts I, *et al.* Markers of metabolic health and gut microbiome diversity: Findings from two population-based cohort studies[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(8): 1749-1759.
- [18] Chen W, Li Y, Gao B. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in relation to lipids and clinical outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus: An observational cohort study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(11): 905-913.
- [19] Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: A randomized controlled trial[J]. *International Journal of Obesity*, 2019, 43(9): 1863-1868.
- [20] Thingholm LB, Rühlemann MC, Manja K, *et al.* Obese Individuals with and without type 2 diabetes show different gut microbial functional capacity and composition[J]. *Cell Host & Microbe*, 2020, 33(7): 252-264.

(收稿日期:2022-09-05

修回日期:2022-11-07)