

妊娠期糖尿病患者肠道菌群与新生儿免疫及肺炎易感性的关系

张莉, 邹良, 安静

(四川省绵阳市人民医院新生儿科, 四川 绵阳 621000)

[摘要] 目的 探讨妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能及对新生儿感染性肺炎易感性的关系。方法 选取我院收治的孕晚期 GDM 患者 245 例, 根据新生儿感染性肺炎发生情况分为感染组($n=27$)、无感染组($n=218$), 比较 2 组基线资料、产妇产孕晚期肠道菌群(Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离)、新生儿免疫功能[CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)], 应用 Pearson 分析孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能的相关性, 应用多因素 Logistic 回归方程分析新生儿感染性肺炎的相关影响因素, 应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线及 ROC 下面积(area under the curve, AUC) 分析各指标预测新生儿感染性肺炎的价值。结果 感染组与无感染组分娩前血糖达标情况比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 感染组 Chao1 指数、Shannon 指数、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 低于无感染组, Bray Curtis 距离大于无感染组($P<0.05$); 将分娩前血糖达标情况控制后, Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 仍与新生儿感染性肺炎的易感性相关($P<0.05$); Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 预测新生儿感染性肺炎的 AUC 依次为 0.754、0.814、0.771、0.779、0.817、0.775、0.840($P<0.05$)。结论 GDM 患者孕晚期肠道菌群可影响新生儿细胞免疫和体液免疫功能, 均与新生儿感染性肺炎易感性有关, 可作为预测新生儿感染性肺炎的一种新方法。

[关键词] 糖尿病, 妊娠; 肺炎; 婴儿, 新生; 免疫功能 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.008

[中图分类号] R714.256 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)05-0537-06

The relationship of GDM intestinal flora with neonatal immunity and pneumonia susceptibility

ZHANG Li, ZOU Liang, AN Jing

(Department of Neonatology, Mianyang People's Hospital, Sichuan Province, Mianyang 621000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the intestinal flora in the third trimester of pregnancy and the immune function of neonates in patients with gestational diabetes mellitus (GDM), and its impact on the susceptibility of neonates to infectious pneumonia. **Methods** A total of 245 patients with GDM in the third trimester of pregnancy admitted to our hospital were selected, and divided into infection group ($n=27$) and non-infection group ($n=218$) according to the incidence of neonatal infectious pneumonia. Baseline data, maternal intestinal flora in the third trimester of pregnancy (Chao1 index, Shannon index, Bray Curtis distance), and neonatal immune function [CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM)] of the two groups were compared. Pearson analysis was used to analyze the correlation between the

[收稿日期] 2023-03-20

[基金项目] 四川省卫生和计划生育科研课题资助项目
(18PJ026)

[作者简介] 张莉(1985-), 女, 四川盐亭人, 四川省绵阳市人民医院主治医师, 医学学士, 从事新生儿疾病诊治研究。

intestinal flora in the third trimester of pregnancy and the neonatal immune function, and the multivariate Logistic regression equation was used to analyze the influencing factors related to neonatal infectious pneumonia. The receiver operating characteristic curve (ROC) and area under the ROC curve (AUC) were used to analyze the value of each index in predicting neonatal infectious pneumonia. **Results** There was a significant difference in blood glucose levels between the infection group and the non-infection group before delivery ($P < 0.05$). Chao1 index, Shannon index, $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells, and IgG were lower in the infection group than in the non-infection group, while Bray Curtis distance was greater than that of the non-infection group ($P < 0.05$). After controlling the blood glucose level before delivery, the Chao1 index, Shannon index, Bray Curtis distance, $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells, and IgG were still associated with the susceptibility to neonatal infectious pneumonia ($P < 0.05$). The AUC of Chao1 index, Shannon index, Bray Curtis distance, $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells, and IgG in predicting neonatal infectious pneumonia was 0.754, 0.814, 0.771, 0.779, 0.817, 0.775, and 0.840, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The intestinal flora of patients with GDM in the third trimester of pregnancy can affect the cellular and humoral immune functions of neonates, which are related to the susceptibility to neonatal infectious pneumonia, and can be used as a new method to predict neonatal infectious pneumonia.

[Key words] diabetes, gestational; pneumonia; infant, neonates; immune function

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期常见一种并发症, 可导致妊娠期羊水过多、巨大儿、早产等不良妊娠事件^[1]。肠道是机体重要的消化器官和免疫器官, 定植着大量微生物, 形成肠道菌群, 参与母体饮食营养吸收、胎儿免疫系统和组织器官发育、微量元素合成等^[2]。由于孕期内分泌变化、机体内环境变化、GDM 血糖代谢异常等, GDM 孕妇常伴有肠道菌群异常, 并进一步影响母体免疫功能、妊娠结局等^[3-4]。且妊娠期肠道菌群与胎儿各个系统发育有关, 一般认为新生儿及儿童免疫系统的发育和成熟不仅与遗传相关, 产前、产后各种环境因素亦发挥巨大作用。随着临床对肠道菌群认识的不断加深, GDM 患者产前母体肠道菌群与新生儿免疫系统发育关系引起研究人员的重视。目前大量研究证实, GDM 患者血糖水平可影响孕妇肠道菌群^[5-6]。而根据 Eskenazi 等^[7]研究, GDM 患者血糖控制情况与新生儿免疫功能有关, 血糖控制不达标时, 可增加新生儿感染发生风险。因此推测 GDM 肠道菌群可能与新生儿免疫功能有关, 并可能有助于新生儿感染性肺炎的预测。基于此本研究创新性探讨 GDM 患者孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能关系及对新生儿感染性肺炎易感性的影响, 旨在为临床深入认识肠道菌群功能、改善新生儿免疫功能、预防新生儿感染性肺炎的发生提供参考, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月—2020 年 10 月四川省绵阳市人民医院收治的孕晚期 GDM 患者 245 例, 根据新生儿感染性肺炎发生情况分为感染组 ($n=27$)、无感染组 ($n=218$)。①纳入标准: 符合 GDM 诊断标准^[8]; 年龄 >18 岁; 孕晚期患者; 单胎妊娠。②排除标准: 标本采集前有抗生素、益生菌等应用史者; 合并恶性肿瘤者; 孕妇分娩前合并急性感染类疾病者。

本研究获医院伦理委员会审核通过, 患者及家属知情且自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 产妇年龄、产妇体重指数、分娩方式、是否足月、分娩前血糖达标情况、产史、新生儿性别、新生儿体重、羊水过多、妊娠期高血压、胎膜早破情况, 其中空腹血糖 ≤ 5.1 mmol/L、餐后 2 h 血糖 ≤ 8.5 mmol/L、糖化血红蛋白 $< 6\%$ 为血糖达标, 否则为血糖不达标。

1.2.2 肠道菌群检测 于分娩前应用无菌 EP 管和无菌棉签留取新鲜粪便 2 g, 利用 QIIME 软件 (Quantitative Insights Into Microbial Ecology) 检测分析 Alpha 多样性和 Beta 多样性, 记录 Chao1 指数 (评估菌群丰度)、Shannon 指数 (评估菌群多样性和均一性)、Bray Curtis 距离。

1.2.3 新生儿免疫功能检测 胎儿娩出后, 留取脐

带血 5 mL,采用流式细胞仪(美国贝克曼,Quanta SC)检测 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞,采用酶联免疫吸附法检测免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)水平。

1.3 观察指标 ①比较 2 组基线资料。②比较 2 组孕妇孕晚期肠道菌群(Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离)、新生儿免疫功能(CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgA、IgG、IgM)。③分析孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能关系。④分析新生儿感染性肺炎易感性的相关影响因素。⑤分析孕晚期肠道菌群、新生儿免疫功能预测感染性肺炎的价值。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件处理数据,计量资料采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用

χ^2 检验,应用 Pearson 分析孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能的相关性,应用多因素 Logistic 回归方程分析新生儿感染性肺炎的相关影响因素,应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及 ROC 下面积(area under the curve, AUC)分析各指标预测新生儿感染性肺炎的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线资料比较 2 组产妇年龄、产妇体重指数、分娩方式、是否足月、产妇产史、新生儿性别、新生儿体重、羊水过多、妊娠期高血压、胎膜早破比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);感染组与无感染组分娩前血糖达标情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	例数	产妇年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	产妇体重指数 ($\bar{x} \pm s$)	分娩方式(例数, %)		是否足月(例数, %)		分娩前血糖达标情况(例数, %)	
				顺产	剖宫产	是	否	达标	不达标
感染组	27	30.26 ± 4.17	24.35 ± 1.39	17(62.96)	10(37.04)	14(51.85)	13(48.15)	8(29.63)	19(70.37)
无感染组	218	28.98 ± 4.56	24.19 ± 1.60	131(60.09)	87(39.91)	120(55.05)	98(44.95)	128(58.72)	90(41.28)
<i>t</i> / χ^2 值		1.388	0.497	0.083		0.099		8.230	
<i>P</i> 值		0.166	0.620	0.774		0.753		0.004	
组别	例数	产妇产史(例数, %)		新生儿性别(例数, %)		新生儿体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	羊水过多 (例数, %)	妊娠期高血压 (例数, %)	胎膜早破 (例数, %)
		初产妇	经产妇	男性	女性				
感染组	27	18(66.67)	9(33.33)	16(59.26)	11(40.74)	3261.15 ± 218.39	3(11.11)	1(3.70)	2(7.41)
无感染组	218	152(69.72)	66(30.28)	122(55.96)	96(44.04)	3197.84 ± 223.57	17(7.80)	8(3.67)	11(5.05)
<i>t</i> / χ^2 值		0.106		0.106		1.391	0.049	—	0.004
<i>P</i> 值		0.745		0.745		0.165	0.826	1.000	0.951

2.2 2 组产妇孕晚期肠道菌群、新生儿免疫功能比较 感染组 Chao1 指数、Shannon 指数、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 低于无感染

组,Bray Curtis 距离大于无感染组($P < 0.05$);2 组粪便标本采集时间、IgA、IgM 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组产妇孕晚期肠道菌群、新生儿免疫功能比较

Table 2 Comparison of maternal intestinal flora and neonatal immune function in the third trimester of pregnancy between the two groups

组别	例数	粪便标本采集 时间(周)	产妇孕晚期肠道菌群				
			Chao1 指数	Shannon 指数	Bray Curtis 距离		
感染组	27	38.58 ± 1.17	435.59 ± 50.88	4.11 ± 0.42	0.78 ± 0.12		
无感染组	218	38.91 ± 1.22	476.19 ± 42.28	6.05 ± 0.57	0.71 ± 0.10		
<i>t</i> 值		1.332	4.598	17.106	3.353		
<i>P</i> 值		0.184	<0.001	<0.001	0.001		
组别	例数	新生儿免疫功能					
		CD3 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ T 细胞(%)	CD8 ⁺ T 细胞(%)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
感染组	27	48.52 ± 6.74	25.18 ± 5.03	16.34 ± 4.92	0.49 ± 0.16	6.62 ± 1.27	0.25 ± 0.10
无感染组	218	55.03 ± 8.29	39.67 ± 13.84	26.28 ± 8.54	0.50 ± 0.17	10.25 ± 1.34	0.26 ± 0.11
<i>t</i> 值		3.921	5.388	5.921	0.290	13.351	0.450
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.772	<0.001	0.653

2.3 孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能关系 以2组各指标作为源数据,应用 Pearson 进行相关性分析,结果显示,Chao1 指数、Shannon 指数与 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 呈正相关

($P < 0.05$), Bray Curtis 距离与 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能关系

Table 3 The relationship between the intestinal flora in the third trimester of pregnancy and the neonatal immune function

指标	Chao1 指数		Shannon 指数		Bray Curtis 距离	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
CD3 ⁺ T 细胞	0.426	<0.001	0.451	<0.001	-0.492	<0.001
CD4 ⁺ T 细胞	0.503	<0.001	0.492	<0.001	-0.501	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞	0.483	<0.001	0.467	<0.001	-0.475	<0.001
IgG	0.526	<0.001	0.578	<0.001	-0.611	<0.001

2.4 新生儿感染性肺炎易感性的多因素分析 将2组比较筛查出差异有统计学意义的指标:Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 作为自变量,以新生儿感染性肺炎情况为因变量,应用多因素 Logistic 回归方程分析,结果显示,将分娩前血糖达标情况控制后,Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 仍与新生儿感染性肺炎的易感性相关($P < 0.05$)。见表 4~5。

表 4 多因素 Logistic 回归方程分析赋值表

Table 4 Assignment table for multivariate Logistic regression equation analysis

变量	赋值
Chao1 指数	低于均值=1,高于均值=2
Shannon 指数	低于均值=1,高于均值=2
Bray Curtis 距离	低于均值=1,高于均值=2
CD3 ⁺ T 细胞	低于均值=1,高于均值=2
CD4 ⁺ T 细胞	低于均值=1,高于均值=2
CD8 ⁺ T 细胞	低于均值=1,高于均值=2
IgG	低于均值=1,高于均值=2
新生儿感染性肺炎	无=0,有=1

表 5 新生儿感染性肺炎易感性影响因素的多因素 Logistic 回归方程分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting the susceptibility to neonatal infectious pneumonia

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
Chao1 指数	-0.954	0.271	12.405	<0.001	0.385	0.226~0.655
Shannon 指数	-0.676	0.172	15.447	<0.001	0.509	0.363~0.713
Bray Curtis 距离	0.422	0.138	9.364	0.002	1.525	1.164~1.999
CD3 ⁺ T 细胞	-0.673	0.197	11.659	0.001	0.510	0.347~0.751
CD4 ⁺ T 细胞	-1.099	0.360	9.324	0.002	0.333	0.165~0.675
CD8 ⁺ T 细胞	-0.818	0.271	9.116	0.003	0.441	0.259~0.751
IgG	-1.034	0.274	14.247	<0.001	0.356	0.208~0.608

2.5 孕晚期肠道菌群与新生儿免疫功能对感染性肺炎的预测价值 以感染组为阳性样本,以未感染组作为阴性样本,绘制各指标预测新生儿感染性肺炎的 ROC 曲线,结果显示,Chao1 指数、Shannon 指

数、Bray Curtis 距离、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 预测新生儿感染性肺炎的 AUC 依次为 0.754、0.814、0.771、0.779、0.817、0.775、0.840($P < 0.05$)。见图 1~2,表 6。

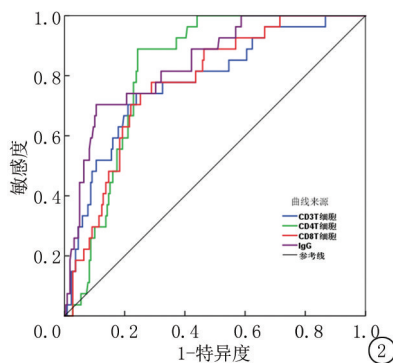
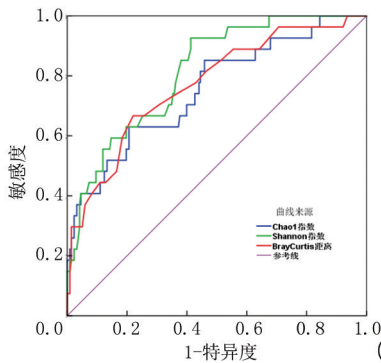


图 1 孕晚期肠道菌群预测感染性肺炎的 ROC

Figure 1 ROC of the intestinal flora in the third trimester in predicting infectious pneumonia

图 2 新生儿免疫功能预测感染性肺炎的 ROC

Figure 2 ROC of immune function of neonates in predicting infectious pneumonia

表6 ROC分析结果
Table 6 ROC analysis results

指标	AUC	95%CI	P值	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)
Chao1 指数	0.754	0.695~0.807	<0.001	≤449.93	62.96	79.36
Shannon 指数	0.814	0.759~0.860	<0.001	≤5.43	92.59	58.72
Bray Curtis 距离	0.771	0.713~0.822	<0.001	>0.74	66.67	77.98
CD3 ⁺ T 细胞	0.779	0.722~0.830	<0.001	≤50.04%	74.07	76.15
CD4 ⁺ T 细胞	0.817	0.763~0.864	<0.001	≤30.58%	88.89	75.69
CD8 ⁺ T 细胞	0.775	0.718~0.826	<0.001	≤21.64%	77.78	71.10
IgG	0.840	0.788~0.884	<0.001	≤7.83 g/L	70.37	89.45

3 讨 论

人体肠道是一个存在大量微生物的生态系统,各种肠道微生物与宿主之间相互影响、相互作用,形成肠道菌群,参与营养吸收、感染防御、免疫系统等的调节^[9]。受年龄、生活方式、药物使用、疾病等因素影响,不同个体肠道菌群可能存在差异性。Chao1 指数可评估菌群丰度,Shannon 指数可评估菌群的多样性和均一性,数值越大,说明群落多样性越高^[10]。Bray Curtis 距离可反映菌群差异性,距离越大,表示菌群差异性越大^[11]。本研究对象均为孕妇,且采集粪便标本时间等基线资料相似,结果显示,与无新生儿感染性肺炎者相比,发生新生儿感染性肺炎者 Chao1 指数、Shannon 指数较低,Bray Curtis 距离较大,表明感染者与无感染者肠道菌群丰度、多样性存在显著差异。Gou 等^[12]、Zhang 等^[13]研究显示,GDM 孕妇肠道菌群丰度、多样性与正常孕妇明显不同,提示 GDM 可影响肠道菌群,本研究观点与之相似。目前已明确肠道菌群与宿主免疫系统关系密切,可影响母体自身的免疫系统及相关疾病的发生^[14],而母体与胎儿之间存在具有物质交换作用的胎盘,母体肠道菌群的这种变化是否会影响到胎儿免疫系统,并进一步参与感染等疾病发生尚不明确。

本研究对此进行探讨,结果显示,感染组新生儿 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 低于无感染组新生儿,与 Gandechea 等^[15]报道相符,提示新生儿感染性肺炎者的细胞免疫和体液免疫功能降低。Chao1 指数、Shannon 指数与 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 呈正相关,Bray Curtis 距离与 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 呈负相关,表明 GDM 母体孕晚期肠道菌群情况可影响新生儿细胞免疫和体液免疫功能。结合资料^[16]分析其原因,首先母体正常的肠道菌群可保证摄入食物能量的产出和母体良好的营养状况,为胎儿免疫系统发育提供基本条件,所以可对新生

儿免疫功能造成直接影响;其次妊娠晚期和胎儿出生后短时间内,肠道微生物迁移增加,这可导致肠道微生物出现在胎盘中,有证据^[17]显示,这些少量的微生物在胎儿免疫系统发育过程中发挥重要作用,并会对新生儿微生物菌群定植产生影响,从而影响新生儿免疫功能。另妊娠期间肠道菌群变化可影响母体免疫系统,介导母体相关免疫抗体和免疫分子浓度变化,通过胎盘进入胎儿体内后,影响了胎儿器官发育和免疫系统的建立,引起新生儿体液免疫和细胞免疫的变化^[18-19]。

在以上研究基础上,本研究还发现,将分娩前血糖达标情况控制后,Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 仍与新生儿感染性肺炎的易感性相关。结合以上分析可知,GDM 患者孕晚期肠道菌群可影响新生儿细胞免疫和体液免疫功能,并进一步参与新生儿感染性肺炎的发生。若母体肠道菌群异常,可导致营养吸收、能量代谢障碍,孕期母体慢性营养不良,降低供胎儿摄取的母体免疫球蛋白的可用性,增加母体机会性感染和显性感染的风险,并通过母体间接对新生儿感染性疾病的发生造成影响;同时母体肠道菌群异常还能通过影响新生儿免疫功能,降低其对外界病原微生物的抵抗作用,直接增加新生儿感染性肺炎发生风险。因此重视孕妇肠道菌群管理,改善其肠道菌群,有助于增强新生儿免疫功能,减少或避免新生儿感染性肺炎的发生。同时 Chao1 指数、Shannon 指数、Bray Curtis 距离、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、IgG 预测新生儿感染性肺炎的 AUC 依次为 0.754、0.814、0.771、0.779、0.817、0.775、0.840,提示检测以上指标可预测新生儿感染性肺炎的发生,能为临床预防性干预提供重要的参考依据。本研究加深了人们对肠道菌群功能的认识,并为新生儿免疫功能的改善和感染性肺炎的防治提供了一个新思路,但不足之处在于,孕晚期肠道菌群检测对医疗中心硬件设备和人员具有一定要求,基层医院可能无法开展,需送上

级单位协助检测,导致研究成果适用范围缩小,有待优化检测方法,以进一步扩大适用范围。

综上所述,GDM患者孕晚期肠道菌群可影响新生儿细胞免疫和体液免疫功能,均与新生儿感染性肺炎易感性有关,可作为预测新生儿感染性肺炎的一种新方法。

[参考文献]

- [1] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5): 763—793.
- [2] Singh P, Elhaj DAI, Ibrahim I, et al. Maternal microbiota and gestational diabetes: impact on infant health[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 364.
- [3] Zhu Q, Yang X, Zhang Y, et al. Role of the gut microbiota in the increased infant body mass index induced by gestational diabetes mellitus[J]. *mSystems*, 2022, 7(5): e0046522.
- [4] Koerner R, Groer M, Prescott S. Scoping review of the relationship between gestational diabetes mellitus and the neonatal and infant gut microbiome[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2022, 51(5): 502—516.
- [5] Xie D, Zhao X, Chen M. Prevention and treatment strategies for type 2 diabetes based on regulating intestinal flora[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(5): 313—320.
- [6] Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health—pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 573—599.
- [7] Eskenazi B, Rauch S, Iurlaro E, et al. Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulin-dependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(1): 74.e1—74.e16.
- [8] Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, et al. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: an overview of national and international guidelines[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2021, 76(6): 367—381.
- [9] Deng X, Niu L, Xiao J, et al. Involvement of intestinal flora and miRNA into the mechanism of coarse grains improving type 2 diabetes: an overview[J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(9): 4257—4267.
- [10] Wu J, Wang K, Wang X, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 360—373.
- [11] Lau WL, Tran T, Rhee CM, et al. Diabetes and the gut microbiome[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(2): 104—113.
- [12] Gou W, Ling CW, He Y, et al. Interpretable machine learning framework reveals robust gut microbiome features associated with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2): 358—366.
- [13] Zhang L, Wang Z, Zhang X, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with diabetic nephropathy [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0032422.
- [14] Sbierski-Kind J, Grenkowitz S, Schlickeiser S, et al. Effects of caloric restriction on the gut microbiome are linked with immune senescence[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 57.
- [15] Gandecha H, Kaur A, Sanghera R, et al. Nutrition and immunity in perinatal hypoxic-ischemic injury[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2747.
- [16] 程功梅, 樊蕊, 雷蕾, 等. 急性呼吸窘迫综合征新生儿肠道菌群特征及其对免疫功能的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(7): 840—845.
- [17] 屠文骆, 陈先俊, 徐建萍, 等. 孕晚期孕妇肠道菌群对子代婴儿免疫系统发育的影响[J]. *广东医学*, 2021, 42(10): 1207—1210.
- [18] Panzer JJ, Romero R, Greenberg JM, et al. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 76.
- [19] Xiao L, Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy[J]. *Gut*, 2023, 72(4): 772—786.

(本文编辑:刘斯静)