

综述

肠道菌群及其代谢产物与妊娠期糖尿病相关性的研究进展

刘芊若^{1,2}, 方子晨^{1,2}, 吴宇涵³, 钟羨欣⁴, 国沐禾^{1,2}, 贾洁^{1,2,5}

1. 上海交通大学医学院附属新华医院临床营养科, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院医学技术学院临床营养系, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院儿科学院, 上海 200025; 4. 上海交通大学医学院附属第九人民医院临床医学院, 上海 200011; 5. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市小儿消化与营养重点实验室, 上海 200092

[摘要] 近年来, 妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 在全球的发病率持续攀升。研究显示, GDM可增加孕妇不良妊娠结局的发生风险, 并导致恶性代际循环。该疾病成因复杂且发病机制尚未被完全阐明, 孕期膳食评估和指导是目前临床上管理GDM的一线方法。孕期合理饮食对肠道菌群及其代谢产物有重要作用, 而肠道菌群功能的紊乱则与代谢性疾病的发生密切相关。已有研究显示, 短链脂肪酸、氧化三甲胺、胆汁酸等肠道菌群代谢产物可受到饮食的强烈影响, 并在与胰岛素抵抗相关的代谢紊乱 (如GDM) 中发挥重要作用。目前, 医学营养疗法改善肠道菌群以防治代谢性疾病取得了一定进展, 这为控制GDM提供了新的方向。该文针对GDM的现状、GDM孕妇肠道菌群的变化特征、GDM相关肠道菌群代谢产物、调控肠道菌群及其代谢产物防治GDM的方式进行综述。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 肠道菌群; 肠道菌群代谢产物; 膳食评估

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.05.016 **[中图分类号]** R714.2 **[文献标志码]** A

Research progress in the relationship between gut microbiota and its metabolites and gestational diabetes mellitus

LIU Qianru^{1,2}, FANG Zichen^{1,2}, WU Yuhan³, ZHONG Xianxin⁴, GUO Muhe^{1,2}, JIA Jie^{1,2,5}

1. Department of Clinical Nutrition, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Department of Clinical Nutrition, College of Health Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3. School of Pediatrics, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 4. College of Clinical Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 5. Shanghai Key Laboratory of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] The global incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) continues to rise in recent years. Research has shown that GDM can increase the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women and lead to malignant intergenerational circulation. The etiology of GDM is complex and the pathogenesis has not been fully elucidated. Maternal dietary assessment and guidance is the first-line method for managing GDM in clinical practice. Reasonable diet plays an important role in gut microbiota and its metabolites during pregnancy, and the dysfunction of gut microbiota is closely related to the occurrence of metabolic diseases. It has been shown that gut microbial metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs), trimethylamine oxide (TMAO) and bile acids are strongly influenced by diet and play an important role in metabolic disorders related to insulin resistance (such as GDM). Progress has been made in the prevention and treatment of metabolic diseases by improving gut microbiota through medical nutrition therapy, which provides a new direction for the control of GDM. The status quo of GDM, the characteristics and alteration of gut microbiota in pregnant women with GDM, the GDM-related gut microbial metabolites, and the feasible prevention and treatment of GDM by targeting gut microbiota and its metabolites are reviewed.

[Key words] gestational diabetes mellitus (GDM); gut microbiota; gut microbiota metabolite; dietary estimation

[基金项目] 国家自然科学基金 (81501338); 上海交通大学医学院大学生创新训练计划 (S202210248311)。

[作者简介] 刘芊若 (2001—), 女, 本科生; 电子信箱: kinnal@163.com。

[通信作者] 贾洁, 电子信箱: jie.jia@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81501338); Undergraduate Innovation Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (S202210248311).

[Corresponding Author] JIA Jie, E-mail: jie.jia@shsmu.edu.cn.



妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 与母婴健康密切相关。临床上, GDM可增加妊娠不良结局的发生风险, 并影响母婴未来患代谢相关疾病的风险。研究^[1]表明, 肠道菌群在增强宿主免疫力、调节代谢、影响肠道细胞内分泌等方面发挥着重要作用, 且其代谢产物可在胰岛素相关代谢紊乱 [如肥胖、2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 等] 中发挥促进或抑制疾病的作用。与健康孕妇相比, GDM患者的肠道菌群 α 多样性较低、有益菌和有害菌群丰度失衡, 这些变化均可能导致GDM孕妇的代谢发生紊乱; 同时, 肠道菌群又可受到食物成分、营养素和益生菌的影响, 因此通过饮食调节肠道菌群及其代谢产物可能成为防治GDM的有效方式。本文就GDM与肠道菌群及其代谢产物的关联进行综述, 并针对饮食、运动、益生元 (菌) 等对GDM的防治作用进行分析。

1 GDM的概述

GDM指在孕期发生或发现的任何程度的葡萄糖不耐受, 是妊娠期常见的代谢紊乱疾病之一, 可加剧孕妇不良妊娠结局风险, 其危险因素包含高龄妊娠、糖尿病家族史、肥胖、吸烟等^[2-3]。GDM的成因较为复杂, 目前有关其发病机制的研究多集中在胰岛素抵抗、胰岛素分泌减少等, 也有研究认为GDM的发生可能受孕前和/或孕期脂肪组织数量的影响^[4]。当前, 我国GDM发生率逐年攀升, 有文献显示2010—2017年我国GDM的平均发生率约为14.8%^[5]。因此, 对GDM的研究和防治具有重大公共卫生意义。多国膳食指南^[6]建议, 在妊娠期保持健康饮食、合理控制体质量增长可降低孕妇不良妊娠结局的风险; 目前, 孕期膳食评估和指导是管理GDM的一线方法。随着相关研究的不断深入, 妊娠过程中肠道菌群及其代谢产物的改变逐渐引起广泛关注, 这种改变可能与GDM发生存在一定的关联。

2 GDM孕妇肠道菌群的变化特征

肠道菌群在人类健康中发挥着重要作用, 包括能够调节肠黏膜通透性, 产生抗菌物质, 参与胆汁酸、脂肪等营养物质合成及药物代谢, 刺激免疫系统发育等^[7]; 而由致病菌产生的肠毒素则会诱导炎症因子

的升高, 继而引发感染和肠道菌群失衡^[8]。大量的动物和人群研究^[9]表明, 肠道菌群在代谢紊乱的发生中扮演了重要角色, 同时也会受饮食的影响而发生改变。

研究^[10]发现, 从孕早期到孕晚期, 健康孕妇肠道内变形菌门 (Proteobacteria)、放线菌门 (Actinobacteria)、肠道罗氏菌属 (*Roseburia intestinalis*) 和普拉梭菌属 (*Faecalibacterium prausnitzii*) 等的丰度均发生了变化; 将健康孕妇不同孕周的粪便移植到无菌小鼠后发现, 和在孕早期接受粪菌移植的小鼠相比, 接受孕晚期粪菌移植的小鼠口服葡萄糖耐量有所下降, 炎症和肥胖程度均有上升。该研究还发现, 上述变化可增加健康人群 (未怀孕) T2DM的发生风险, 但对胎儿可能有一定益处, 即孕妇的脂肪组织中能量储存的增加可为胎儿生长提供更好的宫内环境。与正常孕妇相比, GDM孕妇的肠道菌群 α 多样性较低, 双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 和真杆菌属 (*Eubacterium*) 等的丰度亦较低, 而痢疾副杆菌属 (*Shigella parashigae*) 等的丰度较高^[11]。整个妊娠周期中, 艾森伯格菌属 (*Eisenbergiella*)、泰泽菌属 (*Tyzzzeria 4*) 和毛螺菌 NK4A136 (*Lachnospiraceae* NK4A136) 在孕早期GDM患者的肠道中富集, 其中艾森伯格菌属、泰泽菌属与空腹血糖水平呈正相关^[12]; 而在孕晚期GDM患者中, 放线菌门、柯林斯菌属 (*Collinsella*) 和罗斯菌属 (*Rothia*) 的丰度均较高, 且在子代出生8个月后, GDM患者肠道菌群的变化仍然存在^[13]。同时, 与健康孕妇的子代相比, GDM孕妇的子代的肠道菌群 α 多样性较低, 厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidetes)、普氏菌属 (*Prevotella*) 和乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*) 等的丰度亦均较低^[14]。有研究显示, 子代肠道菌群多样性的下降会导致其免疫调节紊乱, 也会增加其儿童期患过敏性疾病的风险^[15]; 而普氏菌属丰度明显下降提示子代已出现黏蛋白缺乏、肠道通透性增加等, 这将不利于其消化道的发育^[16]。

3 与GDM相关的肠道菌群代谢产物

3.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 是指含有6个碳原子以下的饱和脂肪酸, 包括乙酸、丙酸和丁酸等, 主要由膳食纤维、抗性淀粉经肠道菌群

发酵产生^[17]。肠道中, SCFAs主要通过刺激G蛋白偶联受体41 (G-protein coupled receptor 41, GPR41)、GPR43的信号通路来增加胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌,达到抑制食欲、调节肠道蠕动等作用,从而影响电解质和营养素的代谢吸收。上述信号通路涉及丝裂原活化蛋白磷酸化级联反应,具体为SCFAs通过激活肠道L细胞内的GPR41受体[即游离脂肪酸受体3 (free fatty acid receptor 3, FFAR3)]和GPR43受体(即FFAR2),引起该细胞钙离子释放增加、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平下降;此外,Gpr43和Gpr41缺陷小鼠经SCFAs激活后,会出现GLP-1分泌减少及葡萄糖耐量受损等^[18]。当前,有关妊娠期孕妇肠道菌群及其代谢产物SCFAs对自身和子代影响的研究相对有限。最近的一项研究^[19]发现,母亲肠道菌群产生的SCFAs(特别是丙酸)可通过GPR41和GPR43调控胚胎神经细胞、肠道细胞和胰腺细胞的分化,从而有助于维持出生后子代的能量稳态,防止其发生代谢紊乱。另一项研究^[20]发现,在肥胖母鼠及其子代中补充菊粉(一类膳食纤维)能够改变二者肠道菌群的组成,提高拟杆菌门的丰度;且与高脂饮食相比,进行高膳食纤维饮食的母鼠及其子代粪便中SCFAs水平较高;而向高脂饮食母鼠的子代给予SCFAs补充后,子代小鼠的神经突触损伤会得到改善,小胶质细胞缺陷也可得到修复,从而有助于其恢复因母体代谢紊乱导致的行为认知缺陷;同时,口服乙酸、丙酸也可显著改善肥胖母鼠后代的认知能力,继而证实孕期补充膳食纤维或SCFAs均可改善由母代肥胖带来的子代行为认知能力的下降。

3.2 氧化三甲胺

氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)是人体肠道菌群代谢甲胺类物质的重要产物。富含胆碱、甜菜碱、左旋肉碱的食物被哺乳动物摄入后,经消化进入肠道并由肠道菌群(主要是厌氧菌)将其代谢为三甲胺(trimethylamine, TMA)^[21];在生成的TMA中,少部分可留在肠道被氧化为TMAO,大部分则经门静脉循环至肝脏,再由黄素单加氧酶(flavin-containing monooxygenases, FMOs)氧化为TMAO后,由血液进入机体循环。鸡蛋、红肉和海产品等食物中均富含磷脂酰胆碱、甜菜碱和肉碱,但不同种类的食物可能会带来TMAO生成率的差异。

一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[22]发现,与食用蛋类、牛肉或水果相比,食用鱼类的健康成年人血液中TMAO浓度显著升高了45~61倍。另一项RCT^[23]就3种蛋白质来源(红肉、白肉或非肉类)的等热量饮食(蛋白质提供25%的总能量)对健康成年人体内TMAO代谢的影响进行研究,结合同位素示踪法发现,长期食用红肉可显著增加受试者血浆和尿液中TMA和TMAO水平,而当受试者停止红肉饮食并转变为白肉或非肉类饮食后,其血浆中的TMAO含量有显著降低,这一变化提示TMAO水平的改变更大程度上是由肠道菌群代谢红肉(肉碱)导致。

目前,除上述饮食对TMAO影响的研究外,有关TMAO和各类代谢性疾病的相关性研究也日益增多,其中TMAO和GDM的研究数量较少且结论尚不一致。一项巢式病例对照研究^[24]发现,在纳入的243名GDM孕妇中,其孕早期血清TMA水平和GDM的发生呈线性正相关,而TMAO、左旋肉碱和甜菜碱的水平与GDM的发生呈负相关且有显著的阈值效应;继而推测,TMA/TMAO的转化率可影响GDM的发生。而另一项病例对照研究^[25]显示,孕妇妊娠早期和/或中期的血浆中的TMAO浓度与GDM的发生率呈显著正相关。此外,有研究^[26]发现,GDM母鼠体内的高糖环境可激活中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),其浓度的失衡会在胎盘形成过程中损害绒毛滋养层细胞,不利于胎盘发育;而TMAO可通过抑制NETs相关蛋白的表达来减少NETs的形成,从而显著增强绒毛滋养层细胞的活性并促进胎儿血管生成,利于胎儿体质量和胎盘重量的增加,有助于胎儿的生长发育。

目前,有关TMA及TMAO参与GDM发生的作用机制尚不明确,已有研究从引起机体炎症发生、自身免疫途径激活、肠道肽分泌异常和胰岛素信号传导受损^[27]等方面进行实验,未来仍需就TMA、TMAO和GDM之间的信号通路和分子作用机制进行更加深入的探索。

3.3 胆汁酸

胆汁酸包括初级胆汁酸和次级胆汁酸,可参与体内的脂肪消化,是细胞和肠道菌群的能量来源。初级胆汁酸的合成在肝脏中进行,包括经典途径和替代途

径,均需要胆固醇的参与。经典途径中,在胆固醇羟化酶细胞色素 P450 家族成员 7A1 (cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, CYP7A1)、CYP 8B1 和 CYP 27A1 的作用下,胆固醇可转变为 7-羟基胆固醇,进一步被催化为初级胆汁酸,包括胆酸 (cholic acid, CA) 和鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)。旁路途径中,胆固醇的羟基化需要依赖肠道梭菌 (*Fusobacterium*) 和真杆菌属的羟化酶来进行^[28]。经典途径和旁路途径均需辅酶 A 合成酶、胆汁酸辅酶 A 将游离态的初级胆汁酸结合到甘氨酸中,形成结合型初级胆汁酸,随后其被分泌入胆汁^[29]。待结合型初级胆汁酸进入肠腔后,由拟杆菌门、真杆菌属和大肠埃希菌属 (*Escherichia coli*) 等肠道菌群将其分解为游离型次级胆汁酸,如熊脱氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 以及脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA)。在完成食物中的脂肪代谢后,游离型胆汁酸会被重吸收入血液循环,在肝细胞中重新合成为结合型胆汁酸,以此完成胆汁酸的肠肝循环^[28]。

胆汁酸的种类繁多,构成复杂,且不同形态的胆汁酸对 GDM 的影响亦存在差异。人体中常见的游离型胆汁酸包括 UDCA、DCA、CA 等。已有研究^[30]发现 GDM 孕妇体内的甘氨酸熊脱氧胆酸 (glycoursodeoxycholic acid, GUDCA)、DCA 水平显著低于正常孕妇,而低水平的 GUDCA 和 DCA 是 GDM 发生的独立危险因素。相关实验^[31]表明,GUDCA 与 GDM 的发生有明显的阈值作用,即随着 GUDCA 水平的下降 GDM 的发生风险呈上升趋势,且 DCA 对 GDM 的发生亦具有阈值作用,继而表明 GUDCA、DCA 水平的降低可能与 GDM 的发生存在关联。而另有研究^[32-33]表明,血清总胆汁酸浓度的升高与 GDM 的发生风险呈正相关,且会增加产巨大儿、胎膜早破等不良妊娠结局的发生风险,因此高浓度的总胆汁酸也被认为是 GDM 的危险因素。

3.4 其他肠道菌群代谢产物

B 族维生素也是一类重要的肠道菌群代谢产物。近年来,针对维生素 B12 (vitamin B12, VB12) 的研究均指出其与 GDM 的发生密切相关^[34-36]。VB12 主要由双歧杆菌属等细菌代谢生成,在体内可调控细胞的增殖;孕早期时,联合使用较高量的叶酸和较低量的 VB12 可增加 GDM 的发生风险^[37]。脂多糖

(lipopolysaccharide, LPS) 是革兰阴性菌细胞壁的重要组成部分,同时也是一种促炎标志物,可介导微生物与宿主间的相互作用^[38]。有研究^[39]发现,GDM 孕妇粪便中萨特菌属 (*Sutterella*) 等变形菌门的丰度较高,萨特菌属与孕期血清 C 反应蛋白浓度升高、LPS 的生物合成有相关性,提示革兰阴性细菌可能产生炎症性 LPS 从而引发促炎状态,而这一状态也是 T2DM 的特征。从上述肠道菌群及其代谢产物与 GDM 的关系研究中我们发现,对肠道菌群及其代谢产物进行调节或可影响孕妇及其子代的代谢健康,减少其未来罹患代谢性疾病的风险。

4 调控肠道菌群及其代谢产物防治 GDM 的方式

肠道菌群及其代谢产物对维持人体健康和代谢稳态发挥着至关重要的作用。目前,通过特定的饮食与运动、益生菌和益生元来改善肠道菌群以治疗代谢性疾病的研究已有广泛报道。由于 GDM 患者与正常孕妇的肠道菌群存在差异,调控 GDM 相关肠道菌群及其代谢产物或将为 GDM 的预防和治疗提供新的思路。如下,我们以饮食与运动、益生菌和益生元为主要探讨方向,以调控肠道菌群及代谢产物为侧重途径进行介绍,希望能够为 GDM 患者提供更有效的生活干预方式。

4.1 饮食与运动

维持良好的生活方式 (包括健康饮食和适当运动) 是 GDM 孕妇健康管理的重要策略。高脂饮食会改变大鼠肠道梭菌目 (*Clostridiales*) 和拟杆菌门的丰度,从而使厚壁菌门与拟杆菌门的比率 (F : B) 升高^[40],这一升高被证实与肥胖、其他代谢综合征有关^[41-42]。另一项研究^[43]采用隔日禁食 (every-other-day fasting, EODF) 法饲养小鼠发现,EODF 可通过调节小鼠的肠道菌群增加其血清中的乙酸和乳酸水平,并选择性地刺激白色脂肪组织向米色脂肪转化,从而显著改善小鼠的肥胖和胰岛素抵抗状况。

除饮食干预外,运动管理也被证实是控制孕期血糖、预防 GDM 发生的有效措施之一。动物实验^[40]发现,孕前和孕期锻炼能够降低正常饮食大鼠体内炎症菌群的丰度。一项临床研究^[44]发现,为期 2 周的间歇冲刺训练和中等强度持续训练也能够降低血糖控

制不佳人群的肠道中的F:B,显著降低脂多糖结合蛋白(LPS binding protein, LBP)的水平。有研究显示,中等强度的运动可缩短食物消化时间^[45],进而影响肠道菌群的组成^[46]。

4.2 益生菌

既往研究显示,双歧杆菌属、乳酸杆菌属等益生菌在防治糖尿病中已取得了良好效果^[47]。该类益生菌或将为GDM的治疗提供新的思路。动物实验^[48]发现,补充鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG)和动物双歧杆菌乳亚种Bb-12(*Bifidobacterium animalis* subsp. lactis Bb-12)混合剂可恢复GDM大鼠的肠道菌群多样性,并激活碳水化合物代谢和膜转运通路。同时,益生菌还可通过影响肠道菌群的代谢产物,降低GDM的发生率。一项为期10周的RCT研究^[49]显示,与对照组相比,在孕14~16周补充乳酸杆菌HN001菌株(*Lactobacillus rhamnosus* HN001)的GDM患者的血浆中结合型胆汁酸水平较低,由此推测该菌株可能在改善妊娠妇女的糖代谢中发挥重要作用。有meta分析显示,补充益生菌可有效降低空腹血糖水平及血清炎症标志物水平,继而表明益生菌对GDM孕妇的代谢、炎症、氧化应激等均有积极的影响^[50]。而在一项纳入了542名孕14周女性的双盲RCT研究^[51]中,益生菌组服用10周的嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)与双歧杆菌属,对照组则服用安慰剂;结果显示2组间的GDM发生率和妊娠结局均无显著差异。而针对上述研究结果的差异分析后发现,其可能与益生菌种类、剂量和干预时间有关;因此,益生菌对GDM管理的疗效和时效性仍需行进一步验证,且益生菌的输送途径、在肠道内定植的有效性等也应被纳入考虑范围。

4.3 益生元及合生元

益生元是能够被宿主微生物选择性利用的、对健康有益的物质,包括能选择性促进乳酸杆菌属和双歧杆菌属生长的低聚果糖、低聚半乳糖、菊粉、母乳寡糖等^[52]。目前,尚未有单独使用益生元干预GDM人群的研究发表。一项与益生菌联合进行合生元(synbiotics)干预的RCT^[53]发现,通过6周的嗜酸乳杆菌、双歧杆菌属和菊粉干预后,GDM孕妇的血清胰岛素水平有显著下降,胰岛素敏感性水平有所增

加。动物实验^[54]表明,菊粉的摄入能够显著降低高脂饮食GDM小鼠的F:B,减少条件致病菌的数量,并改善小鼠肠道菌群结构和紊乱的状态。相关研究^[55]显示,合生元的作用机制主要是通过刺激有益细菌的生长、促进SCFAs生成及下调炎症因子基因的表达来改善胰岛素抵抗与抗炎作用。而另有研究^[56]发现,补充了乳酸杆菌属和低聚果糖的GDM孕妇与对照组相比,其胰岛素抵抗水平和空腹血糖水平并没有明显的变化,但可能会影响其血脂水平和体内脂质的分布情况。因此,补充合生元是否能够预防及治疗GDM仍存在争议,未来尚需更深入的研究加以证实。

5 总结与展望

肠道菌群及其代谢产物参与了人体生理代谢,在GDM发病机制中可能发挥关键作用。然而目前,GDM的发病机制尚未被完全阐明,关于肠道菌群各代谢产物对GDM影响的分子机制亦需更深入的研究,且现有的临床妊娠队列的异质性与干预方法的差异性使得部分研究结果(如TMAO与GDM的关联、益生菌对GDM的作用)存在争议。因此,后续还需开展更多设计严谨、合理的高质量临床随机对照实验来明确孕期饮食/营养素、益生菌、益生元和合生元等干预方式对调控关键肠道菌群及代谢产物、防治GDM的疗效,为推动孕期营养管理,促进良好的宫内生长环境(包括肠道微生态环境)提供科学依据。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。
All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

贾洁参与了文章的选题设计和写作指导,刘芊若、方子晨、吴宇涵、钟羨欣、国沐禾参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The topic design and writing guidance were performed by JIA Jie. The manuscript was drafted and revised by LIU Qianruo, FANG Zichen, WU Yuhuan, ZHONG Xianxin and GUO Muhe. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-12-12
- Accepted: 2023-02-21
- Published online: 2023-05-28



参·考·文·献

- [1] DENG K, SHUAI M, ZHANG Z, et al. Temporal relationship among adiposity, gut microbiota, and insulin resistance in a longitudinal human cohort[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 171.
- [2] ASSOCIATION A D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): S67-S74.
- [3] JOHNS E C, DENISON F C, NORMAN J E, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11): 743-754.
- [4] DE GENNARO G, PALLA G, BATTINI L, et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(9): 737-751.
- [5] GAO C H, 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.
- [6] KAPUR K, KAPUR A, HOD M. Nutrition management of gestational diabetes mellitus[J]. *Ann Nutr Metab*, 2021: 1-13.
- [7] 韩睿盈, 姜志深, 高灿宇, 等. 常见肠道菌群代谢产物作为疾病诊断的指针的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2021, 48(11): 4261-4274.
- HAN R Y, JIANG Z S, GAO C Y, et al. Research progress of intestinal flora metabolites as indicators for disease diagnosis [J]. *Microbiology China*, 2021, 48(11): 4261-4274.
- [8] REN W K, YIN J, XIAO H, et al. Intestinal microbiota-derived GABA mediates interleukin-17 expression during enterotoxigenic *Escherichia coli* infection[J]. *Front Immunol*, 2017, 7: 685.
- [9] AGUS A, CLÉMENT K, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1174-1182.
- [10] KOREN O, GOODRICH J K, CULLENDER T C, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy[J]. *Cell*, 2012, 150(3): 470-480.
- [11] KUANG Y S, LU J H, LI S H, et al. Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus[J]. *Gigascience*, 2017, 6(8): 1-12.
- [12] MA S J, YOU Y P, HUANG L T, et al. Alterations in gut microbiota of gestational diabetes patients during the first trimester of pregnancy[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 58.
- [13] CRUSELL M K W, HANSEN T H, NIELSEN T, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 89.
- [14] SU M L, NIE Y Y, SHAO R C, et al. Diversified gut microbiota in newborns of mothers with gestational diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205695.
- [15] GHOLIZADEH P, MAHALLEI M, PORMOHAMMAD A, et al. Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease[J]. *Microb Pathog*, 2019, 127: 48-55.
- [16] KUMBHARE S V, PATANGIA D V V, PATIL R H, et al. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood[J]. *J Biosci*, 2019, 44(2): 49.
- [17] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91-119.
- [18] TOLHURST G, HEFFRON H, LAM Y S, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364-371.
- [19] 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.
- [20] LIU X N, LI X, XIA B, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 923-938. e6.
- [21] CHITTIM C L, MARTÍNEZ DEL CAMPO A, BALSUKUS E P. Gut bacterial phospholipase Ds support disease-associated metabolism by generating choline[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(1): 155-163.
- [22] CHO C E, TAESUWAN S, MALYSHEVA O V, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: a randomized controlled trial[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1). doi: 10.1002/mnfr.201600324.
- [23] WANG Z N, BERGERON N, LEVISON B S, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(7): 583-594.
- [24] HUO X X, LI J, CAO Y F, et al. Trimethylamine N-oxide metabolites in early pregnancy and risk of gestational diabetes: a nested case-control study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5529-5539.
- [25] LI P Y, ZHONG C R, LI S Z, et al. Plasma concentration of trimethylamine-N-oxide and risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(3): 603-610.
- [26] LIN X J, ZHANG Y Q, HE X L, et al. The choline metabolite TMAO inhibits NETosis and promotes placental development in GDM of humans and mice[J]. *Diabetes*, 2021, 70(10): 2250-2263.
- [27] LIU J N, LI J, YANG K, et al. Ceramides and their interactive effects with trimethylamine-N-oxide metabolites on risk of gestational diabetes: a nested case-control study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171: 108606.
- [28] JIA W, XIE G X, JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [29] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Bile acid metabolism in liver pathobiology[J]. *Gene Expr*, 2018, 18(2): 71-87.
- [30] 李婧. 肠道菌群相关代谢产物与妊娠糖尿病及巨大儿的关联研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- LI J. Gut microbiota-related metabolites and risks of gestational diabetes and macrosomia[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2019.
- [31] MCINTYRE H D, SACKS D A, BARBOUR L A, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 53-54.
- [32] LIU Y, SUN R, LI Y, et al. Changes in serum total bile acid concentrations are associated with the risk of developing adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant Chinese women[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 520: 160-167.
- [33] KONG M, LU Z, ZHONG C, et al. A higher level of total bile acid in early mid-pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Wuhan, China[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(8): 1097-1103.
- [34] HE J, JIANG D M, CUI X W, et al. Vitamin B12 status and folic acid/vitamin B12 related to the risk of gestational diabetes mellitus in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 587.
- [35] KANWAL A, BASHIR A. Vitamin B12 in pregnancy and its relationship with maternal BMI and gestational diabetes mellitus: a study from Pakistan[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(4Part-II): 807-810.
- [36] CHEN X T, ZHANG Y, CHEN H Y, et al. Association of maternal folate and vitamin B₁₂ in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): 217-223.
- [37] SARAVANAN P, SUKUMAR N, ADAIKALAKOTESWARI A, et al. Association of maternal vitamin B₁₂ and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: a prospective UK cohort study (PRiDE study)[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(10): 2170-2182.
- [38] JACOBSON A N, CHOUDHURY B P, FISCHBACH M A. The biosynthesis of lipooligosaccharide from *Bacteroides thetaiotaomicron*[J]. *mBio*, 2018, 9(2): e02289-e02217.
- [39] FERROCINO I, PONZO V, GAMBINO R, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational

- diabetes mellitus (GDM)[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12216.
- [40] MAHIZIR D, BRIFFA J F, WOOD J L, et al. Exercise improves metabolic function and alters the microbiome in rats with gestational diabetes[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1728-1744.
- [41] WU N, ZHOU J W, MO H, et al. The gut microbial signature of gestational diabetes mellitus and the association with diet intervention[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 800865.
- [42] MAGNE F, GOTTELAND M, GAUTHIER L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1474.
- [43] LI G L, XIE C, LU S Y, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(5): 801.
- [44] MOTIANI K K, COLLADO M C, ESKELINEN J J, et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52(1): 94-104.
- [45] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [46] RAJILIĆ-STOJANOVIĆ M, DE VOS W M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2014, 38(5): 996-1047.
- [47] TONUCCI L B, OLBRIK DOS SANTOS K M, 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.
- [48] ZHENG Q X, JIANG X M, WANG H W, et al. Probiotic supplements alleviate gestational diabetes mellitus by restoring the diversity of gut microbiota: a study based on 16S rRNA sequencing[J]. *J Microbiol*, 2021, 59(9): 827-839.
- [49] CHEN Y T, LU J, WICKENS K, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* probiotic in early pregnancy on plasma conjugated bile acids in a randomised controlled trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 209.
- [50] HASAIN Z, CHE ROOS N A, RAHMAT F, et al. Diet and pre-intervention washout modifies the effects of probiotics on gestational diabetes mellitus: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3045.
- [51] SHAHRIARI A, KARIMI E, SHAHRIARI M, et al. The effect of probiotic supplementation on the risk of gestational diabetes mellitus among high-risk pregnant women: a parallel double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 141: 111915.
- [52] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491-502.
- [53] AHMADI S, JAMILIAN M, TAJABADI-EBRAHIMI M, et al. The effects of synbiotic supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial-Expression of concern[J]. *Br J Nutr*, 2022, 127(1): 153.
- [54] 苗苗. 菊粉对妊娠期糖尿病小鼠糖脂代谢及妊娠结局的影响研究[D]. 南京: 东南大学, 2020.
- MIAO M. Effect of inulin on glycolipid metabolism and pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus[D]. Nanjing: Dongnan University, 2020.
- [55] VITALI B, NDAGIJIMANA M, CRUCIANI F, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles[J]. *BMC Microbiol*, 2010, 10: 4.
- [56] NABHANI Z, HEZAVEH S J G, RAZMPOOSH E, et al. The effects of synbiotic supplementation on insulin resistance/sensitivity, lipid profile and total antioxidant capacity in women with gestational diabetes mellitus: a randomized double blind placebo controlled clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 149-157.

[本文编辑] 邢宇洋

学术快讯

上海交通大学医学院附属瑞金医院完成全球首个单孔机器人胰腺手术临床实验

2023年5月17日, 上海交通大学医学院附属瑞金医院胰腺外科沈柏用教授团队, 在附属瑞金海南医院成功为74岁患者实施单孔达芬奇机器人胰腺手术。这是单孔机器人手术技术在全球的首例临床入组案例。该院后续还计划开展包括结直肠外科、妇科、泌尿外科、乳腺外科、五官科等外科手术, 以验证单孔达芬奇机器人系统的应用价值, 以期让患者获得更高的生活质量。