XXXX DOI:

肠道菌群及其代谢产物在妊娠期糖尿病研究进展

李晓燕[1],吴召宇[1],李 敏[2],赵 云[2]
(1.武汉科技大学湖北省妇幼保健院联合培养基地,武汉 430070;2.湖北省妇幼保健院产科,武汉 430070)

【摘 要】妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)是一种高发的妊娠期代谢性疾病,其发病与肠道菌群失调密切相关。研究表明,GDM孕妇肠道菌群中厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值异常升高、产短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)菌群减少,可能导致能量代谢失衡和胰岛素抵抗。益生菌和膳食干预或可改善代谢紊乱,但菌群与GDM的因果关系及地域差异机制仍需深入研究。本文系统检索PubMed、CNKI等数据库,综述肠道菌群如何通过SCFAs代谢、胆汁酸代谢、炎症调节等途径影响糖脂代谢,为GDM的早期筛查和个体化干预提供理论依据。

【关键词】妊娠期糖尿病;肠道菌群;代谢组学
【中图分类号】R714.256 【文献标志码】A

Research progress on gut microbiota and their metabolites in gestational diabetes mellitus

Li Xiaoyan[1], Wu Zhaoyu[1], Li Min[2], Zhao Yun[2]
(1.Joint Training Base of Wuhan University of Science and Technology and Hubei Maternal and Child Health Hospital; 2.Department of Obstetrics, Hubei Maternal and Child Health Hospital)

【**Abstract**】Gestational diabetes mellitus(GDM) is a common metabolic disorder during pregnancy, and its occurrence is closely associated with gut microbiota dysbiosis. Studies have shown that the abnormally increased ratio of Firmicutes/Bacteroidetes in the gut microbiota and the reduced short-chain fatty acid(SCFA)-producing flora may lead to energy metabolism imbalance and insulin resistance in pregnant women with GDM. Probiotics and dietary interventions may improve metabolic disorders, but the causal relationship between the flora and GDM as well as the mechanism of regional differences still need to be further studied. Based on a systematic retrieval of databases such as PubMed and CNKI, this article reviews how the gut microbiota affect glucose and lipid metabolism through pathways such as SCFA metabolism, bile acid metabolism, and inflammatory regulation. Thus, it provides a theoretical basis for the early screening and individualized intervention of GDM.

【**Key words**】gestational diabetes mellitus; gut microbiota; metabolomics

妊娠合并糖尿病包括糖尿病合并妊娠及妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM),妊娠期糖尿病被定义为妊娠期女性首次发生的糖耐量异常状态,是近年来常见的妊娠并发症之一,且发病率逐年递增的趋势[1-2]。我国GDM发病率为8.6%,占妊娠合并糖尿病的75%~90%[3]。患有GDM的女性更容易出现其他妊娠并发症,包括先兆子痫、早产和代谢综合征。此外,GDM不仅会增加巨大儿、新生儿低血糖及低钙血症等新生儿期并发症的风险,亦会提升子代远期发生肥胖和代谢综合征的潜在风险[4]。流行病学研究已经确定了GDM的部分危险因素,如母亲高龄、母亲超重和肥胖、种族、既往GDM史和2型糖尿病家族史等[5]。尽管当前临床指南推荐以饮食控制、运动干预及胰岛素治疗为主要管理手段,但约30%患者仍面临血糖控制不佳的困境,且胰岛素使用可能引发低血糖与体重过度增长等副作用[6]。因此,探索GDM的新型发病机制及干预靶点已成为围产医学领域的迫切需求。

近年来,肠道菌群作为人体"第二基因组"的生理功能逐渐被揭示。研究指出,肠道菌群在适应饮食习惯变化后可达到相对稳定状态,其功能涉及合成机体生长发育必需的维生素、介导糖脂代谢过程,并与血液代谢物水平、肠黏膜屏障完整性及宿主免疫防御功能密切相关[7]。越来越多的研究表

作者介绍:李晓燕,Email:2713961680@qq.com,
研究方向:妊娠期糖尿病与肠道菌群相关性研究。
通信作者:李 敏,423611361@qq.com。
基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2018YFC1004304);湖北省妇幼保健院院内课题资助项目(编号:2023SFYM005)。

明，肠道微生物群在葡萄糖代谢的稳态调节中起着至关重要的作用，如肠道菌群可通过多种机制介导2型糖尿病患者发生葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗[8]，妊娠期的肠道微生物群可能是血糖控制的治疗靶点，并作为抗糖尿病药物治疗的关键中介[9]。此外，不同的肠道菌群在妊娠各个阶段丰度会产生变化，这种菌群动态平衡的失调是否直接驱动GDM的病理进程，仍是待阐明的关键问题[10]。本综述旨在系统梳理肠道菌群及其代谢产物在GDM发生发展中的分子机制，或许可通过肠道菌群筛查对GDM孕妇进行早期识别和尽早干预，改善母婴结局。

1 肠道菌群失调与妊娠期糖尿病的关联

1.1 妊娠期糖尿病患者肠道菌群特征

妊娠期糖尿病患者肠道菌群的组成和功能与健康孕妇存在明显差异。多项研究表明，GDM患者的肠道菌群α多样性（物种丰度与均匀度）普遍低于健康孕妇。例如，1项针对中国人群的研究发现，GDM组肠道菌群的Shannon指数和Chao1指数分别降低约15%和20%[11]。这种多样性下降可能削弱菌群的代谢灵活性，导致宿主-微生物互作失调。

与血糖正常的孕妇相比，GDM患者粪杆菌和厌氧杆菌浓度升高，梭菌和韦荣氏球菌浓度降低[12]。值得注意的是，GDM作为一种妊娠期发生、产后多可恢复的一过性代谢异常，其菌群失调特征与糖尿病合并妊娠存在本质差异[13-14]。糖尿病合并妊娠的孕妇在孕前已存在的严重菌群紊乱及较为严重的系统性炎症，而GDM的孕妇菌群失调以妊娠中后期多样性下降及丁酸盐减少为特征[13]。此外，与2型糖尿病相比，GDM患者的菌群变化虽与2型糖尿病有重叠（如F/B比值升高、SCFAs减少），但其动态性和可逆性更强，提示GDM的菌群紊乱可能更多受到妊娠激素和胎盘因子的调控，而非长期的代谢记忆效应[15]。

在门水平上，GDM患者常呈现厚壁菌门（Firmicutes）与拟杆菌门（Bacteroidetes）比值（F/B比值）可呈现先上升后下降的趋势[16]。此外，GDM孕妇的肠道菌群中，变栖克雷伯氏菌、瘤胃球菌、普雷沃氏菌、脱硫弧菌、罗氏菌、梭杆菌、布劳特氏菌、霍氏真杆菌群较正常孕妇更为丰富，而双歧杆菌属、真杆菌属，拟杆菌属、副拟杆菌属、小类杆菌属、阿克曼氏菌属、厌氧孢子菌属和粪杆菌属相对减少[17-19]。

1.2 孕期肠道菌群的动态变化

孕期各个阶段的肠道菌群相比对丰度也存在差异。孕早期肠道菌群在门水平主要由拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门构成，其中拟杆菌门占据优势地位，其相对丰度显著高于血糖正常孕妇[20]；而在属水平上，厚壁菌门下的毛螺菌科下的菌属如艾森伯格菌属、泰泽氏菌属4和毛螺菌科NK4A136的相对丰度明显高于血糖正常的孕妇[21]。孕早期GDM孕妇中，变形菌门的副沙门氏菌、拟杆菌门的狄氏副拟杆菌及厚壁菌门的巨球型菌等丰度显著降低；其中，副沙门氏菌与狄氏副拟杆菌的水平与空腹血糖（FBG）呈负相关。此外，GDM孕妇的肠道菌群中与赖氨酸代谢、氮素代谢相关的菌群较血糖正常人群少，功能代谢分析发现GDM组肠道菌群膜转运和能量代谢途径丰富，而氨基酸代谢途径物质含量较低[22]。研究发现，孕中期GDM孕妇的肠道菌群在门水平主要由厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门构成。与血糖正常孕妇相比，GDM孕妇通常表现出更高的厚壁菌门丰度，而后者则以拟杆菌门丰度较高为特征[22]。然而，针对我国人群的另一项研究则指出，孕中期GDM孕妇的拟杆菌门丰度较高，而厚壁菌门和放线菌门丰度相对较低；该研究进一步将拟杆菌属、小杆菌属及弯曲杆菌属识别为潜在的GDM生物标志物[5]。这些差异性的研究结果，与不同地域环境的影响有一定关联。总之，厚壁菌门与拟杆菌门比值的失衡是肠道微生态失调的关键因素之一，进而干扰机体的正常代谢功能。与机体慢性低度炎症相关的变性菌门和放线菌门等，其相对丰度在孕晚期明显增加，而柔嫩梭菌属和优杆菌属的相对丰度则出现一定的下降[23]。同时，孕晚期个体间菌群组成的差异（β多样性）显著升高。

目前关于GDM的研究存在明显的地域差异，中国人群数据显示孕中期拟杆菌门丰度升高，而西方研究多报道厚壁菌门主导，关于饮食、遗传等混杂因素仍需深度解析。此外，孕期菌群随妊娠阶段波动，但纵向数据匮乏，难以区分生理性适应与病理性失调，所以菌群失衡与GDM之间存在一定的因果性争议。

2 肠道菌群及代谢产物的作用机制

肠道微生物通过代谢产生丁酸盐、次级胆汁酸、细菌素及SCFAs等抑菌性物质，调节肠道内菌群平衡，抑制致病菌生长繁殖，在调节宿主的生理过程中起着重要的作用[24]。

2.1 短链脂肪酸（short-chain fatty acids SCFAs）

SCFAs作为结肠细菌的主要发酵产物，能够激发G蛋白偶联受体，促进肠道激素的分泌，降低食欲，增加胰岛素敏感性，这是其改善糖代谢的核心机制之一[25]。丁酸盐是短链脂肪酸（SCFAs）的核心组分，对维持肠道健康与代谢稳态具有关键作用。丁酸盐通过增强肠道上皮细胞间紧密连接维持屏障功能，并作为结肠细胞的主要能量来源。此外，在代谢性疾病中，它以游离脂肪酸受体配体的身份，直接作用于脂肪、肌肉和肝脏组织，促进葡萄糖摄取、抑制肝脏糖异生，从而有助于稳定血糖水平。丁酸盐还具有强大的抗炎作用，通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性，下调促炎因子（如TNF-α，IL-6）的表达，减轻慢性低度炎症，而炎症是导致胰岛素抵抗的关键因素[26]。

然而，当产丁酸盐菌群丰度下降时，肠道通透性随之增加。这导致有害微生物（如拟杆菌门中的拟杆菌属、变形菌门中的脱硫弧菌属）及其代谢产物（例如脂多糖，LPS）大量易位进入血液循环。LPS随后与免疫细胞（如单核细胞、巨

噬细胞）表面的Toll样受体4（TLR4）结合[27]，激活下游NF-κB等炎症信号通路，诱导大量炎症因子释放。这些炎症因子（如TNF-α，IL-1β）可干扰胰岛素信号通路的关键节点（如抑制胰岛素受体底物-1的酪氨酸磷酸化），损害胰岛素敏感性，最终诱发和加剧全身性胰岛素抵抗[28]。在妊娠小鼠模型中，补充丁酸盐可降低血糖水平并减轻母体炎症[29]。1项前瞻性队列研究，在GDM孕妇中，SCFAs产生细菌（包括阿克曼氏菌和粪杆菌）的丰度降低[30]。此外，高脂肪饮食会破坏肠道菌群的组成和减少SCFAs水平，削弱了SCFAs介导的胰岛素增敏和抗炎作用，以促进吸收以及输送脂质进入血液循环。此后，血液中游离脂肪酸和甘油三酯的水平升高进而阻碍胰岛素分泌靶器官的敏感性[31]，形成SCFAs减少→肠道屏障破坏→炎症/内毒素血症→胰岛素抵抗→高血糖的恶性循环，这正是SCFAs缺乏与GDM发病紧密关联的核心路径[32]。SCFAs与GDM中的葡萄糖代谢和胰岛素抵抗的关系较为复杂，需要进一步的研究来确定SCFAs对GDM中脂肪组织炎症的影响。

2.2 胆汁酸代谢

目前的研究表明，胆汁酸浓度与孕妇的葡萄糖代谢之间存在潜在关系，对瑞典医学出生队列的1项大型回顾性分析发现，妊娠期肝内胆汁淤积症的女性（定义为空腹血清胆汁酸水平≥ 10 μmol/L），患妊娠期糖尿病的风险比未患妊娠期肝内胆汁淤积症的孕妇高出近3倍[33]。我国的前瞻性队列研究发现，虽然妊娠期肝内胆汁淤积症通常在妊娠中期或晚期诊断，但妊娠早期的胆汁酸水平偏高也会增加GDM的风险[34]。也有部分研究持相反的结论，西班牙的1项前瞻性研究未发现妊娠期糖尿病风险与妊娠期肝内胆汁淤积症之间存在相关性[35-36]。此外，胆汁酸代谢物的水平和组成似乎也随着妊娠的进展而变化[37]。针对中国人群的1项巢式病例对照研究妊娠早期和中期的15种血清胆汁酸代谢物水平，发现血清甘氨熊去氧胆酸≤0.07 nmol/mL和去氧胆酸≤0.28 nmol/mL的孕妇患GDM风险增加[38]。然而，胆汁酸代谢物水平不会独立变化，而是作为相互关联的途径的一部分发生变化。胆汁酸作为信号分子，可通过激活核法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）及膜结合的武田G蛋白偶联受体5（takeda G-protein coupled receptor 5，TGR 5）介导关键信号通路，从多个层面（抑制肝糖输出、促进胰岛素分泌、增强外周胰岛素敏感性、抑制炎症等）调节葡萄糖代谢和胰岛素敏感性[2]。当胆汁酸谱异常（如疏水性胆汁酸比例过高）或FXR信号受损时，糖异生增加和肝糖合成减少，共同导致空腹血糖升高和胰岛素抵抗[39]。在巨噬细胞中，TGR5激活可抑制NF-κB信号通路，减少促炎因子（如TNF-α，IL-1β）的产生，减轻慢性低度炎症，从而改善胰岛素抵抗[40]。妊娠期胆汁酸代谢异常（如总胆汁酸升高、特定胆汁酸比例失调或信号通路功能障碍）会破坏这两大核心通路的调控过程，导致肝糖输出增加、胰岛素分泌受损和外周胰岛素抵抗加剧，从而增加GDM的发病风险。

2.3 其他代谢产物

支链氨基酸（branched-chain amino acids，BCAAs）是哺乳动物的必需氨基酸，除了构建蛋白质外，还在调节细胞生长和代谢方面发挥着重要的生理作用[41]。同时，最近的研究表明，BCAAs与多种病理状态密切相关，如代谢性疾病、心血管疾病、BCAAs作为糖尿病的生物标志物和胰岛素抵抗和糖尿病的潜在因果关系已经引起了广泛的关注[42-44]。GDM患者的母体循环BCAAs水平是否发生变化仍存在争议。有研究表明，GDM和非GDM患者的循环BCAAs浓度无明显差异[45]。还有研究表明，GDM患者的血液BCAAs浓度明显低于正常妊娠患者，而亮氨酸和异亮氨酸水平与胰岛素抵抗相关[45]。也有报道GDM患者的循环BCAAs水平高于正常葡萄糖耐量的患者[46]。

氧化三甲胺也是肠道菌群产生的一种重要代谢产物，其能通过介导肝脏内胰岛素信号通路而导致糖耐量受损[47]，研究表明在GDM患者中，血清微小RNA（microRNA）-26b表达降低，而氧化三甲胺表达增加，与产后糖代谢异常关系密切[48]。

肠道微生物构成微生物屏障，抵抗并排斥病原菌定植、入侵，以维护机体内环境稳定[49]。肠道菌群通过代谢产物（SCFAs、胆汁酸、BCAAs等）调控GDM的核心机制已较为明晰，由于代谢网络的复杂性和人群的异质性，目前仍存在一些矛盾性结论，如BCAAs在GDM患者中浓度变化方向不一致。未来应聚焦于多组学整合，结合地域饮食模式解析菌群-宿主互作的动态网络，推动精准干预。

3 研究进展与证据支持

3.1 动物模型研究

妊娠期肠道菌群失调可能与GDM的发病机制和GDM后2型糖尿病的风险有关，提示肠道菌群是2型糖尿病的预测生物标志物，而宿主和肠道微生物群可能的相互作用可能会通过补充益生菌来调节肠道微生物群组成，这为预防GDM的2型糖尿病提供更好的解决方案。动物模型研究表明，特定益生菌（如双歧杆菌和乳杆菌属菌株）通过调节肠道菌群结构、抑制炎症、修复胰岛素信号通路和改善能量代谢，有效缓解GDM相关代谢紊乱。在高脂饮食（HFD）诱导的肥胖小鼠模型中，联合补充益生菌（鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌和双歧杆菌）5周后，肠道内拟杆菌门的丰度明显升高，而致病性梭菌属减少[50]。有研究表明，益生菌通过代谢膳食纤维产生SCFAs（如丁酸），直接激活肠道L细胞分泌胰高血糖素样肽-1（GLP-1），改善胰岛素敏感性。例如，一种名为VSL#3的益生菌（含8种菌株）明显增加肥胖小鼠粪便中丁酸水平，并促进GLP-1释放，从而改善糖耐量[15]。益生菌还能通过分泌抗菌肽或与致病菌共聚集减少后者对肠黏膜的黏附。1项动物研究表明，鼠李糖乳杆菌和嗜酸乳杆菌明显降低拟杆菌属、梭菌属和葡萄球菌属在肠黏膜的定植[51]。有研究表

明,联合有氧-抗阻运动可能通过增加肠道菌群有益菌的数量、丰度及多样性,降低氧化三甲胺水平及氧化应激反应,从而改善2型糖尿病小鼠内皮组细胞的功能[52]。但当前GDM与肠道菌群的相关研究多基于动物模型,而人体实验数据显著缺乏,这构成了该领域向临床过渡的主要挑战,亦是未来研究的重点方向。

3.2 临床研究-代谢组学

代谢组学作为一种高通量分析技术,可全面解析GDM患者体内代谢物变化,为早期诊断和病理机制研究提供新视角。在GDM代谢组学研究中,常用标本涵盖血液、尿液、粪便、乳汁、毛发、羊水、胎盘、脐带血及胎粪等类型,其中血液应用最为广泛[53]。目前与妊娠期糖尿病相关的代谢组学和蛋白质组学研究正处于蓬勃发展时期,尿中氨基酸代谢产物、脂质代谢产物、嘌呤代谢产物、关键蛋白和肽在预测和诊断GDM中显示出良好的潜力,并与GDM的病因学相关[54]。目前研究已发现多类潜在生物标志物,涉及氨基酸、碳水化合物、脂质等代谢通路。在氨基酸代谢方面,支链氨基酸(如缬氨酸、丙氨酸)和谷胱甘肽是关键标志物。缬氨酸水平在GDM确诊前即升高,与糖酵解和三羧酸循环异常相关;谷胱甘肽在羊水中的增加可能反映氧化应激和脂质过氧化[46]。此外,色氨酸代谢的犬尿氨酸通路激活早于胎盘激素影响,提示GDM可能源于孕前代谢异常状态的显性表达[55]。碳水化合物代谢中,1,5-脱水葡萄糖醇和2-羟基丁酸是重要指标。1,5-脱水葡萄糖醇因与葡萄糖竞争性重吸收,其血清水平降低可反映短期血糖控制不佳[56],虽在孕期应用存在争议,但有望辅助早期诊断;2-羟基丁酸升高与线粒体功能障碍和脂质过氧化相关,可作为胰岛素抵抗的早期信号[57]。脂质代谢异常在GDM中表现为磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱及中长链甘油酯的升高。磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰胆碱与糖调节机制紊乱直接相关,而中长链甘油酯的变化与孕周密切相关,提示脂质结构随孕期进展的动态变化可能影响GDM风险[58]。此外,产后进展为2型糖尿病的风险与鞘脂类、酰基肉碱等脂质标志物相关,如短链酰基肉碱可损害β细胞功能,预测产后糖代谢异常[59]。代谢组学研究还显示,多变量模型结合临床参数(如体质指数、年龄)可提高GDM预测效能。例如,基于血清代谢物和临床数据的联合模型通过ROC分析明显提升诊断准确性[60]。然而,当前研究面临样本异质性、检测技术标准化不足等挑战,需进一步通过大样本队列和多组学整合验证标志物的临床价值,推动代谢组学向临床应用转化。

3.3 干预策略探索

人体肠道菌群维持着动态稳态,该稳态受多重因素调控,如环境、饮食、运动、抗生素暴露、遗传背景及妊娠状态等。近年来,人们开始质疑传统的饮食管理,提出了个性化营养。

膳食结构对肠道菌群具有直接或间接的调控作用。一方面,食物中的营养物质能选择性促进或抑制特定微生物的生长繁殖;另一方面,饮食所含的小分子化合物可通过影响宿主的内分泌、代谢及免疫系统,进而作用于菌群[61]。因此,个体间显著的菌群差异主要源于膳食模式的不同,而饮食作为关键调节因素,可在短期内有效重塑肠道微生态。针对妊娠期糖尿病孕妇的研究发现,虽然饮食干预后菌群多样性未发生显著改变,但其组成发生了明显变化:厚壁菌门丰度上升,变形菌门与拟杆菌门丰度降低,同时拟杆菌属的丰度有所增加[62]。长期膳食纤维摄入不足会显著损害菌群多样性与丰度。动物研究显示,该饮食模式不仅诱导菌群过度降解黏液层,同时上调肠上皮连蛋白(zonulin)的表达。这些变化共同削弱了肠道黏膜屏障的完整性:一方面加剧了肠道通透性,提升了病原体入侵的易感性;另一方面,也促进了肠腔内的脂多糖、炎症因子及葡萄糖等小分子物质向血液循环的易位,最终诱发代谢紊乱[63]。相较于传统高脂饮食,西式饮食脂肪占比更高而单糖含量更低。研究表明,西式饮食喂养小鼠的肠道菌群中,拟杆菌科(Bacteroidaceae)、紫单胞菌科及普氏菌科的丰度显著下降,降幅可达碳水饮食对照组的3倍。与此同时,柔嫩梭菌科的相对丰度则显著扩增;该菌能通过降解纤维素产生短链脂肪酸(SCFAs),并促进胆汁酸的转化[57]。膳食来源的甲胺(如磷脂酸胆碱、左旋肉碱等)可经厚壁菌门、放线菌门及变形菌门等肠道微生物代谢生成三甲胺(trimethylamine,TMA)。随后,TMA在肝脏酶促作用下被氧化为氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide,TMAO)[64]。现有研究已证实,TMAO是2型糖尿病与心血管疾病的独立风险因子。

肠道微生态调节剂主要包括益生菌、益生元及合生元三大类。其中,益生菌的代表菌属为双歧杆菌和乳酸杆菌,常作为膳食补充剂使用;益生元本质是一类不可消化的膳食纤维;而合生元则为益生菌与益生元的复方制剂,通过两者的协同效应调节肠道代谢功能[65]。目前关于益生菌及肠道菌群相关性的研究中,小鼠模型研究占多数。多数研究认为,益生菌通过多种途径调控GDM发展:其在肠道定植后竞争性抑制有害菌,优化菌群结构;产生短链脂肪酸、细菌素等代谢物,发挥抗炎、抗氧化作用,改善肠道微环境与代谢状态;并调节肠道免疫,增强防御能力[66]。益生元和益生菌对肠道菌群的调节作用被认为有助于预防和治疗GDM,其作用机制包括调节肠道黏膜及系统免疫功能、维持菌群稳态,进而促进营养物质吸收、维护肠道健康[67]。益生菌干预虽在动物模型中有效,但临床结果波动大(菌株特异性、宿主基线菌群差异),个体化方案设计是未来关键(肠道菌群-代谢产物-妊娠期糖尿病关系及干预机制图见图1)。

4 总 结

综上所述,肠道菌群及其代谢产物(如SCFAs、TMAO)可通过影响胰岛素抵抗、炎症反应和能量代谢参与GDM发病。可通过补充膳食纤维、益生菌等以防治GDM,具体机制

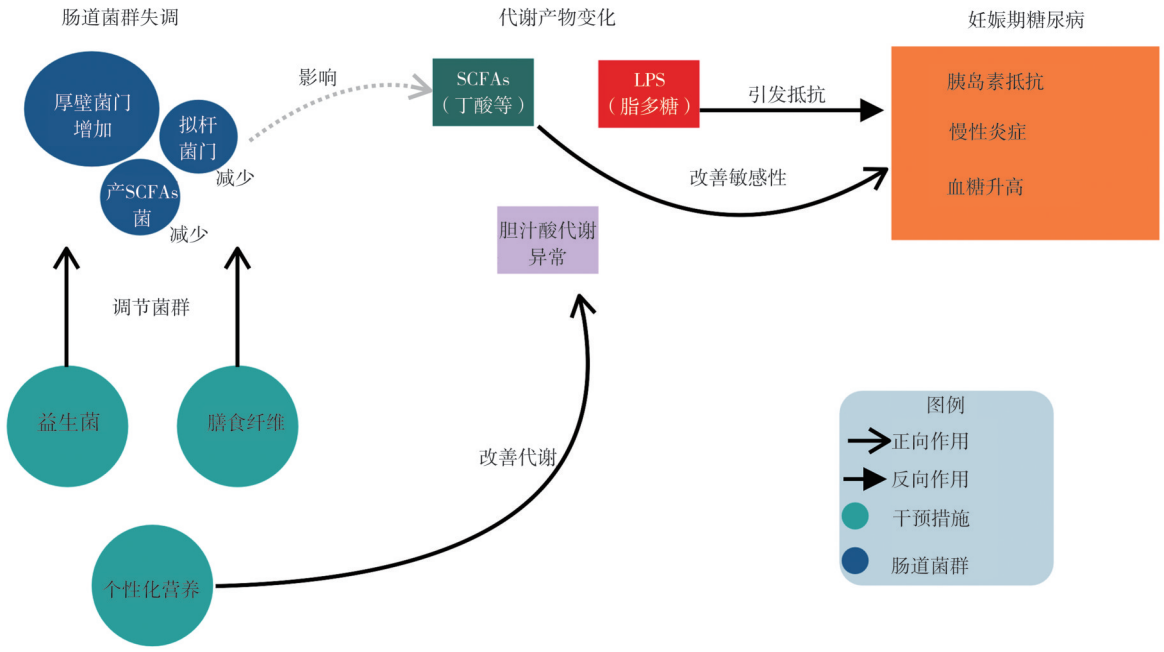


图 1　肠道菌群–代谢产物–妊娠期糖尿病关系及干预机制

仍需深入研究。

目前肠道菌群分析技术（如 16S rRNA 测序、宏基因组学）的灵敏度和分辨率不同，可能影响菌群分类的准确性。同时现有研究多集中于孕中期或晚期的横断面分析，缺乏从孕早期至产后的纵向追踪数据，难以揭示肠道菌群动态变化与 GDM 发展的时序关系。因此，对于妊娠期糖尿病患者的肠道菌群相关研究，仍具有较多挑战，如扩大研究样本与多样性，纳入多中心、多族群队列，结合纵向设计与统一检测标准，通过宏基因组、代谢组与宿主组学联合分析，揭示菌群–宿主互作网络。阐明孕期肠道菌群的动态演变，不仅能为深入理解其在 GDM 发生发展中的作用奠定数据基础，也有助于辨析自然孕程与 GDM 在整个妊娠期与肠道菌群关联性的差异。未来，对于防治 GDM 可聚焦个体化菌群干预，如靶向益生菌、膳食调整（如高纤维饮食）及代谢产物调控。结合地域饮食差异与宿主代谢特征，开发个性化方案，联合代谢标志物与临床参数，有望实现 GDM 早期筛查和精准干预，改善母婴结局。

参　考　文　献

[1]　钟　静，吴和明，张　华，等. 肠道菌群及其代谢产物与妊娠期糖尿病的关系研究进展[J]. 转化医学杂志，2024，13(3)：495–498.
Zhong J，Wu HM，Zhang H，et al. Research on the relationship between intestinal flora and its metabolites and gestational diabetes mellitus[J]. Transl Med J，2024，13(3)：495–498.

[2]　Wu YW，Wang Z，Zhao Z，et al. Bile acid metabolites in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus：Results from a prospective cohort study[J]. Diabetes Obes Metab，2023，25(8)：2255–2267.

[3]　郝泽锦，徐积兄. 肠道菌群与妊娠期糖尿病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志，2024，32(6)：468–470.
Hao ZJ，Xu JX. Research progress on the relationship between intestinal flora and gestational diabetes mellitus[J]. Chin J Diabetes，2024，32(6)：468–470.

[4]　Asbury MR，Butcher J，Copeland JK，et al. Mothers of preterm infants have individualized breast milk microbiota that changes temporally based on maternal characteristics[J]. Cell Host Microbe，2020，28(5)：669–682. e4.

[5]　Fan Y，Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol，2021，19(1)：55–71.

[6]　Ponzo V，Fedele D，Goitre I，et al. Diet–gut microbiota interactions and gestational diabetes mellitus(GDM)[J]. Nutrients，2019，11(2)：330.

[7]　Martin–Gallausiaux C，Marinelli L，Blottière HM，et al. SCFA：mechanisms and functional importance in the gut[J]. Proc Nutr Soc，2021，80(1)：37–49.

[8]　Canfora EE，Meex RCR，Venema K，et al. Gut microbial metabolites in obesity，NAFLD and T2DM[J]. Nat Rev Endocrinol，2019，15(5)：261–273.

[9]　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.

[10]　Huang YN，Liu JX，Tun HM，et al. Gut microbiota insights into human adaption to high–plateau diet[J]. Imeta，2022，1(1)：e6.

[11]　Crusell MKW，Hansen TH，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.

[12]　Kampmann U，Knorr S，Fuglsang J，et al. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy：an updated overview[J]. J Diabetes Res，2019，2019：5320156.

[13] Garcia-Gutierrez E, O'Mahony AK, Dos Santos RS, et al. Gut microbial metabolic signatures in diabetes mellitus and potential preventive and therapeutic applications[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2401654.

[14] Wang YT, Shu X, Zhou Q, et al. Selenite reduction and the biogenesis of selenium nanoparticles by alcaligenesfaecalis Se03 isolated from the gut of *Monochamus alternatus* (Coleoptera: Cerambycidae)[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2799.

[15] Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, et al. Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 188.

[16] Lu XW, Shi Z, Jiang LL, et al. Maternal gut microbiota in the health of mothers and offspring: from the perspective of immunology[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1362784.

[17] Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, et al. Advances in ovarian cancer therapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(1): 17-38.

[18] Ye GY, Zhang L, Wang M, et al. The gut microbiota in women suffering from gestational diabetes mellitus with the failure of glycemic control by lifestyle modification[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 6081248.

[19] Wang JF, Zheng JY, Shi WY, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus[J]. Gut, 2018, 67(9): 1614-1625.

[20] Huang LL, Thonusin C, Chattipakorn N, et al. Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review[J]. Eur J Nutr, 2021, 60(5): 2343-2360.

[21] Pervjakova N, Moen GH, Borges MC, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes[J]. Hum Mol Genet, 2022, 31(19): 3377-3391.

[22] Wang XL, Huang J, Zheng YX, et al. Study on the relationship between DNA methylation of target CpG sites in peripheral blood and gestational diabetes during early pregnancy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20455.

[23] Ecklu-Mensah G, Choo-Kang C, Maseng MG, et al. Gut microbiota and fecal short chain fatty acids differ with adiposity and country of origin: the METS-microbiome study[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5160.

[24] 王 山, 倪 艳, 傅君芬. 肠道屏障在肥胖相关代谢性疾病发生发展中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(2): 226-234.
Wang S, Ni Y, Fu JF. Role of intestinal barrier in the occurrence and development of obesity related metabolic diseases[J]. J Chongqing Med Univ, 2023, 48(2): 226-234.

[25] Li HL, Liu SQ, Chen H, et al. Gut dysbiosis contributes to SCFAs reduction-associated adipose tissue macrophage polarization in gestational diabetes mellitus[J]. Life Sci, 2024, 350: 122744.

[26] Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, et al. Gestational diabetes mellitus-recent literature review[J]. J Clin Med, 2022, 11(19): 5736.

[27] Liu Y, Qin ST, Feng Y, et al. Perturbations of gut microbiota in gestational diabetes mellitus patients induce hyperglycemia in germ-free mice[J]. J Dev Orig Health Dis, 2020, 11(6): 580-588.

[28] Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus-A metabolic and reproductive disorder[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112183.

[29] Chen H, Wang SH, Li HL, et al. The attenuation of gut microbiota-derived short-chain fatty acids elevates lipid transportation through suppression of the intestinal HDAC3-H3K27ac-PPAR-γ axis in gestational diabetes mellitus[J]. J Nutr Biochem, 2024, 133: 109708.

[30] Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study[J]. BJOG, 2013, 120(6): 717-723.

[31] 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.

[32] Nayak SS, Kuriyakose D, Polisetty LD, et al. Diagnostic and prognostic value of triglyceride glucose index: a comprehensive evaluation of meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 310.

[33] Hou WL, Meng XY, Zhao WJ, et al. Elevated first-trimester total bile acid is associated with the risk of subsequent gestational diabetes [J]. Sci Rep, 2016, 6: 34070.

[34] Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, et al. Clinical value of maternal bile Acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor[J]. Gynecol Obstet Invest, 2015, 79(4): 222-228.

[35] Gurung M, Li ZP, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590.

[36] Gomez Ribot D, Diaz E, Fazio MV, et al. An extra virgin olive oil-enriched diet improves maternal, placental, and cord blood parameters in GDM pregnancies[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36(8): e3349.

[37] Zhu B, Yin PY, Ma ZX, et al. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy[J]. Metabolism, 2019, 95: 77-83.

[38] Li J, Huo XX, Cao YF, et al. Bile acid metabolites in early pregnancy and risk of gestational diabetes in Chinese women: A nested case-control study[J]. EBioMedicine, 2018, 35: 317-324.

[39] Fan HM, Mitchell AL, Williamson C. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Metabolic impact of bile acids in gestation[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(3): R69-R83.

[40] Lu CX, Li CY, Lei XP. Bile acids and gestational diabetes mellitus: exploring the link and implications - a review[J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1574228.

[41] Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids [J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 139-164.

[42] Mangogna A, Di Girolamo FG, Fiotti N, et al. High-protein diet with excess leucine prevents inactivity-induced insulin resistance in women[J]. Clin Nutr, 2023, 42(12): 2578-2587.

[43] De Bandt JP, Coumoul X, Barouki R. Branched-chain amino ac-

ids and insulin resistance, from protein supply to diet-induced obesity [J]. Nutrients, 2022, 15(1): 68.

[44] Ramzan I, Ardavani A, Vanweert F, et al. The association between circulating branched chain amino acids and the temporal risk of developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review & meta-analysis[J]. Nutrients, 2022, 14(20): 4411.

[45] Allman BR, Diaz EC, Andres A, et al. Divergent changes in serum branched-chain amino acid concentrations and estimates of insulin resistance throughout gestation in healthy women[J]. J Nutr, 2020, 150(7): 1757-1764.

[46] Hou WL, Meng XY, Zhao AH, et al. Development of multimarker diagnostic models from metabolomics analysis for gestational diabetes mellitus (GDM)[J]. Mol Cell Proteomics, 2018, 17(3): 431-441.

[47] 苑莉莉,何 峥. 氧化三甲胺在糖尿病中的研究进展[J]. 实用老年医学,2022,36(1):2-5.

Yuan LL, He Z. Research progress of trimethylamine oxide in diabetes mellitus[J]. Pract Geriatr, 2022, 36(1): 2-5.

[48] 韩慧明,陈绵平,程 虹,等. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-26b、TMAO 表达变化及与产后糖代谢异常的相关性[J]. 中国性科学,2024,33(6):106-110.

Han HM, Chen MP, Cheng H, et al. Changes of serum microRNA-26b and trimethylamine oxide expression in patients with gestational diabetes mellitus and their correlation with postpartum glucose metabolic abnormalities[J]. Chin J Hum Sex, 2024, 33(6): 106-110.

[49] 罗芳丽,孙路强,王司琦,等. 肠道屏障功能评估技术的研究进展[J]. 重庆医科大学学报,2025,50(1):23-29.

Luo FL, Sun LQ, Wang SQ, et al. Research progress on assessment techniques for intestinal barrier function[J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50(1): 23-29.

[50] Bagarolli RA, Tobar N, Oliveira AG, et al. Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice[J]. J Nutr Biochem, 2017, 50: 16-25.

[51] Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus[J]. Lett Appl Microbiol, 2007, 45(4): 454-460.

[52] 陈海燕,戴 霞,张迷磊,等. 基于肠道菌群探讨运动改善2型糖尿病小鼠骨髓内皮组细胞功能的影响研究[J]. 重庆医科大学学报,2024,49(3):254-263.

Chen HY, Dai X, Zhang ML, et al. To investigate the effect of exercise on the function of bone marrow endothelial cells in type 2 diabetic mice based on intestinal flora[J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49(3): 254-263.

[53] 江志发,叶湘云,曹丹丹,等. 代谢组学在妊娠期糖尿病中的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2023,15(6):21-25.

Jiang ZF, Ye XY, Cao DD, et al. Research progress of metabolomics in gestational diabetes mellitus[J]. Chin J Fam Plan Gynecotokology, 2023, 15(6): 21-25.

[54] Yu J, Ren J, Ren YL, et al. Using metabolomics and proteomics to identify the potential urine biomarkers for prediction and diagnosis of gestational diabetes[J]. EBioMedicine, 2024, 101: 105008.

[55] Adachi Y, De Sousa-Coelho AL, Harata I, et al. L-Alanine activates hepatic AMP-activated protein kinase and modulates systemic glucose metabolism[J]. Mol Metab, 2018, 17: 61-70.

[56] Alesi S, Ghelani D, Rassie K, et al. Metabolomic biomarkers in gestational diabetes mellitus: a review of the evidence[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5512.

[57] Ye DW, Huang JT, Wu JM, et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal gut microbiota-derived multiple hits connected to development of gestational diabetes mellitus in humans[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2154552.

[58] Chen T, Qin YF, Chen MJ, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with the neonatal gut microbiota and metabolome[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 120.

[59] Xie JW, Li L, Xing HY. Metabolomics in gestational diabetes mellitus: A review[J]. Clin Chim Acta, 2023, 539: 134-143.

[60] Zhang MQ, Yang HX. Perspectives from metabolomics in the early diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 967191.

[61] Christensen L, Roager HM, Astrup A, et al. Microbial enterotypes in personalized nutrition and obesity management[J]. Am J Clin Nutr, 2018, 108(4): 645-651.

[62] Tanaka K, Harata G, Miyazawa K, et al. The gut microbiota of non-obese Japanese pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. Biosci Microbiota Food Health, 2022, 41(1): 4-11.

[63] 苏 尧,陈 莉,徐先明. 超重孕妇的肠道菌群与妊娠期糖尿病的关系[J]. 现代妇产科进展,2021,30(12):881-886.

Su Y, Chen L, Xu XM. The relationship between Gut microbiota of overweight pregnant women and gestational diabetes mellitus[J]. Prog Obstet Gynecol, 2021, 30(12): 881-886.

[64] Mokkala K, Paulin N, Houttu N, et al. Metagenomics analysis of gut microbiota in response to diet intervention and gestational diabetes in overweight and obese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Gut, 2021, 70(2): 309-318.

[65] Chen T, Zhang YQ, Zhang YY, et al. Relationships between gut microbiota, plasma glucose and gestational diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(4): 641-650.

[66] 滑丽美,胡丽叶,李丽君,等. 不同剂量益生菌对妊娠糖尿病患者糖脂代谢指标的影响[J]. 临床误诊误治,2025,38(10):73-80.

Hua LM, Hu LY, Li LJ, et al. Effect of different doses of probiotics on glucose and lipid metabolism indicators in gestational diabetes mellitus [J]. Clin Misdiagnosis Mistherapy, 2025, 38(10): 73-80.

[67] Yang X, Zhang MZ, Zhang YQ, et al. Ecological change of the gut microbiota during pregnancy and progression to dyslipidemia[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2023, 9(1): 14.

(收稿:2025-07-09;修回:2025-09-08;录用:2025-10-27)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

李晓燕,吴召宇,李敏,等. 肠道菌群及其代谢产物在妊娠期糖尿病研究进展[J]. 重庆医科大学学报,DOI:10.13406/j.cnki.cyxb..