

· 综述 ·

益生菌与妊娠糖尿病的相关性

周晓聪 张晓黎

【摘要】 妊娠糖尿病是当前影响母婴健康结局的重要因素之一,其发病率日渐上升,对母婴健康产生深远影响。目前治疗主要为饮食控制、运动疗法和胰岛素治疗。研究表明,肠道菌群可调节母体免疫、代谢、发挥抗炎作用,并可改善肠道微环境,其有望成为防治妊娠糖尿病的新手段。了解与妊娠糖尿病发展相关的肠道菌群变化、益生菌对妊娠期糖、脂代谢的影响及益生菌对抗妊娠糖尿病的病理生理机制,有助于将益生菌作为防治妊娠糖尿病的新策略。

【关键词】 肠道菌群;益生菌;妊娠糖尿病

Relationship between probiotics and gestational diabetes mellitus Zhou Xiaocong, Zhang Xiaoli. Department of Endocrinology, Qilu Hospital of Shandong University, Institute of Endocrine and Metabolic Diseases of Shandong University, Key Laboratory of Endocrine and Metabolic Diseases, Shandong Province Medicine & Health, Jinan 250012, China

Corresponding author: Zhang Xiaoli, Email: sallyzh66@sina.com

【Abstract】 Gestational diabetes mellitus is one of the important factors affecting the maternal and child health outcomes at present. The incidence of gestational diabetes mellitus is increasing day by day and has a profound impact on maternal and child health. At present, the treatment mainly includes diet control, exercise therapy and insulin therapy. Studies have shown that the intestinal flora could regulate maternal immunity, metabolism, exert anti-inflammatory effects and improve the intestinal micro-environment, which was expected to become a new means of preventing and treating gestational diabetes mellitus. Understanding the changes of intestinal flora associated with the development of gestational diabetes mellitus, the effect of probiotics on glucose and lipid metabolism during pregnancy and the pathophysiological mechanisms of probiotics against gestational diabetes mellitus can help us to use probiotics as a new strategy for the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus.

【Key words】 Intestinal flora; Probiotics; Gestational diabetes mellitus

妊娠糖尿病(GDM)指妊娠期发生的糖代谢异常,其两个主要特点是胰岛素抵抗和低度慢性炎症反应。GDM是目前最常发生的妊娠期并发症之一,可能造成围产期母婴不良结局增加,并可能引起母婴健康远期危害。近年来,作为人体内环境主要成员的微生物菌群引起了研究者的关注,有益菌群已被确定为维持人体健康的关键因素。益生菌及其代谢产物在调节血糖、胰岛素抵抗及肥胖相关低度慢性炎症反应中发挥重要作用,并可能有助于防治GDM^[1]。

1 肠道菌群与益生菌

肠道菌群由 1 000 多种细菌组成,达 10⁴ 数量

级,是人体最庞大的微生物群体,构成人体最重要的微生态系统。有研究显示,这些菌群所携带的基因信息是除去先天遗传基因以外影响人体健康的“第二基因组”^[2]。按菌株在宿主体内反应及对宿主的影响可将肠道菌群分为 3 类:一是有益菌群,常见有双歧杆菌、乳酸杆菌等,可维持肠道 pH 值处于较低水平,抑制致病菌的生长。二是条件致病菌,最常见的是肠杆菌、肠球菌。三是致病菌,属于过路菌。按照肠道菌群菌属分类,通常主要由 3 种菌门的菌群组成,包括拟杆菌属、厚壁菌门及放线菌属,前两者占据了肠道菌群的 98%^[3]。拟杆菌属是革兰阴性菌,富含脂多糖,而这与胰岛素抵抗的产生密切相关;厚壁菌门则包含主要的革兰阳性菌;放线菌是具有高鸟嘌呤和胞嘧啶含量的革兰阳性菌,常见的双歧杆菌就隶属其内^[4-5]。正常情况下,这些菌群各司其职,相互制约,共同构成肠道防御屏障,但当菌群失调时,某些代谢相关性疾病如 2 型糖尿病、肥

胖、心血管疾病往往随之发生。

广义的益生菌即好的细菌,可由单个或多个活菌种组成。WHO 将益生菌定义为“活的微生物,当以足够的量施用,对宿主具有健康益处”^[6]。最常见的益生菌有双歧杆菌、副干酪乳杆菌、嗜热链球菌及鼠李糖乳杆菌等,它们也是正常人类微生物群落的一部分。研究表明,每日口服益生菌可以使肥胖小鼠的肠道菌群结构发生改变^[3]。益生菌通常以发酵乳制品或者膳食中的补充剂形式供给,益生菌能够从多方面操纵胃肠道和泌尿生殖道的微生物群的组成及功能,并减少致病微生物群体对代谢的不良影响,为调节代谢健康提供了一个全新的可行性策略^[7-8]。

2 妊娠期肠道微生物群变化及其对代谢的影响

妊娠期女性激素水平改变,肠道发生系列重构,肠道菌群组成也随之改变,与多种代谢性及炎症性疾病,如 2 型糖尿病、肥胖等患者肠道菌群构成具有相似性^[9]。在正常妊娠过程中,肠道微生物群落组成随着妊娠各阶段逐渐发生变化。将来自妊娠晚期的孕妇肠道菌群移植给无菌小鼠后,小鼠出现了胰岛素抵抗及体脂量的增加,表明妊娠末期孕妇肠道菌群的多样性总体下降,对调节代谢有益的菌群数量减少,放线菌、变形菌数量增加,与炎症肠病患者肠道菌群相似,而这一变化在肥胖孕妇中尤为明显^[10]。此外,孕期妇女肠道中参与胆汁酸、酮体及脂肪酸合成的菌群丰度显著增加^[11]。

已知肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病与肠道微生物发生变化有关,肠道菌群的组成决定了糖尿病及肥胖等炎症反应诱导的代谢性疾病的程度,特别是致病微生物增加以及产丁酸盐细菌数量的减少^[12]。双歧杆菌的丰度与血浆脂多糖及炎症细胞因子浓度呈负相关,而孕期妇女肠道内双歧杆菌等益生菌较健康非孕期女性明显减少,故更易出现与 2 型糖尿病类似的胰岛素抵抗和脂代谢的改变^[13-14]。Le Chatelier 等^[15]对肥胖人群和非肥胖人群的肠道微生物基因组成进行了分析,结果表明,肥胖人群的肠道微生物群基因丰富程度明显低于非肥胖人群,而妊娠期肥胖人群也具有此类特征,这又会加剧胰岛素抵抗,使甘油三酯及某些炎症指标升高,使起保护作用的高密度脂蛋白-胆固醇浓度下降^[16]。另外,妊娠期肥胖患者肠道中产丁酸盐有益细菌数减少,富含脂多糖的细菌数量明显增多,从而导致血浆脂多糖增多,其所涉及的炎症信号通路又与胰岛素抵抗相关^[17]。

3 益生菌对妊娠期糖、脂代谢的影响

研究表明,口服益生菌可减少脂类物质的吸收,从而降低 2 型糖尿病患者肥胖的发生率,同时益生菌还可以使失衡的肠道菌群恢复正常,降低肠上皮

细胞通透性,有效提高肠黏膜屏障功能,从而提高外周组织对胰岛素的敏感性,达到改善糖代谢及临床症状的目的^[18]。另外,益生菌可通过调节肠道菌群,提高血糖利用度,增加糖代谢相关神经活性,抑制交感神经活性,达到降糖目的。

由于 GDM 患者具有与 2 型糖尿病患者相似的肠道内环境及糖代谢特点,故许多研究学者提出,益生菌对血糖、血脂等代谢指标的调节作用也可延伸至 GDM 患者。当前 GDM 的治疗手段包括饮食治疗、运动疗法和胰岛素治疗,随着肠道菌群与 2 型糖尿病发生、发展关系的深入研究,越来越多的证据表明,益生菌可能成为某些代谢性疾病的新的治疗选择。

3.1 益生菌对 GDM 的预防作用 芬兰的研究将 256 名妊娠前 3 个月孕妇随机分配到膳食/益生菌、膳食/安慰剂、对照组,从孕早期干预至母乳喂养 6 个月,结果显示,补充乳酸双歧杆菌 Bb12 及鼠李糖乳杆菌 GG 两种益生菌能降低血糖、胰岛素抵抗程度、GDM 发病率^[19]。同时该研究还表明,补充益生菌后孕妇产后发生腹型肥胖(腰围 ≥ 80 cm)的风险也降低^[20]。此外,在新西兰进行的妊娠期益生菌研究(PiP 研究),采用双盲、随机、对照试验,将 400 名妊娠 14~16 周的孕妇,随机分为接受鼠李糖乳杆菌 HN001(每天 6×10^9 菌落形成单位)及接受同等剂量的安慰剂两组,持续到产后 6 个月,结果显示,母亲在孕期和哺乳期补充鼠李糖乳杆菌 HN001 可以减少婴儿湿疹发生率并降低母亲 GDM、细菌性阴道炎患病率^[21]。由此可见,孕期应用益生菌可起到预防 GDM 作用。大多数的益生菌干预是在妊娠中期实施的,且联合使用多种益生菌,疗效大于单一益生菌补充剂^[22]。具体妊娠期益生菌干预时机的选择、菌种及用量等问题也是未来医学领域的研究重点。

3.2 益生菌对 GDM 患者的治疗作用 一项随机对照临床试验将 82 例 GDM 患者随机分配至 8 株混合益生菌制剂干预组($n=41$)及等剂量安慰剂($n=41$)对照组中,结果显示,补充 8 周后,两组空腹血糖和 HbA1c 差异无统计学意义,但稳态模型评估-胰岛素抵抗指数[分别为 (3.7 ± 1.5) 、 (4.9 ± 1.2) , $P=0.03$]及胰岛素水平[分别为 (16.6 ± 5.9) mIU/L、 (22.3 ± 4.9) mIU/L, $P=0.04$]差异有统计学意义,且干预组白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 及超敏 C 反应蛋白水平显著降低,表明益生菌可能有助于 GDM 患者血糖控制及炎症因子的调节^[23]。Asemi 等^[24]研究表明,在妊娠末期的 9 周内,饮用含有嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌的益生菌酸奶,与饮用常规酸奶相比,饮用益生菌酸奶不能影响空腹血糖。新近对 149 例 GDM 患者进行的研究检测到,补充益生菌亚种唾液乳杆菌 UCC118 后,干预组和安慰剂组空腹

血糖没有差异^[23]。上述研究表明,益生菌对 GDM 患者血糖的调节作用尚不明确,可能是由于各类益生菌的菌株特异性及其独特的全身代谢调节作用所致。因此对于 GDM 患者,益生菌的血糖调节作用仍有待进一步研究^[23]。

此外,Yeganegi等^[25]研究证实,鼠李糖乳杆菌可影响脂多糖的表达,改善炎症状态。Asemi等^[24]提出,益生菌酸奶可显著降低孕妇血清超敏 C 反应蛋白水平,并能改善胰岛素抵抗,降低总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇及甘油三酯水平。

4 益生菌对 GDM 患者糖、脂代谢的调节机制

4.1 益生菌对 GDM 患者血糖的影响 肠道菌群发酵的主要代谢产物之一是短链脂肪酸(SCFA),包括丁酸盐、丙酸盐及乙酸盐。SCFA 以被动扩散和单羧酸转运体形式从肠腔进入肠细胞继而进入宿主循环。其中丁酸盐及丙酸盐能阻止高脂喂养小鼠体重增加,对改善胰岛素抵抗产生有益影响。益生菌摄入所产生的 SCFA 能维持肠壁功能完整,防止炎症反应,并可以使肠道内产丁酸盐菌群数明显增加^[6]。胰岛素敏感性葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 水平降低是糖尿病和胰岛素抵抗的特征,胰岛素抵抗是由于脂肪组织中 GLUT4 的下调和分子易位障碍,对葡萄糖转运的选择作用减弱,在 GDM 患者中发现的 GLUT4 水平降低部分归因于游离脂肪酸通过过氧化物酶体增殖物活化受体 γ , 抑制 GLUT4 的表达^[26]。而 SCFA 可通过下调 GLUT4 的被抑制作用来提高胰岛素敏感性,改善葡萄糖的稳态参数^[6]。另有研究报道,在 GDM 女性中炎症标志物水平升高,益生菌补充剂可能由于其抗氧化作用而减少 GDM 患者与氧化应激有关的并发症,其通过产生 SCFA 上调白细胞介素-18 的基因表达,且在摄入益生菌制剂之后,结肠内甲基酮家族的产量增加,从而证明其具有抗炎作用^[27]。

此外,SCFA 还可以调节结肠近端的酸碱度,使结肠近端处于一个偏酸的环境,并影响微生物的组成,刺激肠道血流,调节肠道运动和上皮细胞增殖。GDM 患者肠道 L 细胞分泌胰高血糖素样肽 (GLP)-1 明显受损,GLP-1 抑制胃排空、减少肠蠕动和胃液分泌、促进胰岛素分泌等降糖作用减弱。益生菌摄入可以刺激 L 细胞分泌更多的 GLP-1,促进胰岛 β 细胞再生和修复,并增加靶细胞对胰岛素的敏感性^[4]。另有研究表明,将有肥胖倾向的正常小鼠肠道微生物群移植到无菌小鼠中导致空腹诱导的脂肪细胞因子 (Fiaf) 的表达降低,从而导致其对脂蛋白脂肪酶的抑制作用大大降低,使脂肪酸含量增加,进而导致胰岛素分泌减少,促进胰岛素抵抗^[28]。而补充副干酪乳杆菌后的高脂肪饮食小鼠,循环 Fiaf 水平升高,这可能是益生菌对抗胰岛素抵抗的

另一潜在机制^[29]。

从肠道菌群变化上来看,GDM 患者肠道中产丁酸盐有益细菌数减少,富含脂多糖的细菌数量明显增多。已知 Toll 样受体 4 (TLR4) 是定位于各种细胞表面的先天性免疫受体,该受体活化可通过分泌促炎细胞因子和趋化因子而导致炎症反应,而脂多糖是 TLR4 的诱导物,它被吸收到人体血液中后诱导免疫细胞反应,刺激促炎细胞因子的产生、胰岛素抵抗及高血糖的发生^[30]。益生菌摄入可以使富含脂多糖的细菌数减少,并下调肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子浓度,改善低度慢性炎症反应所导致的胰岛素抵抗^[23]。

4.2 益生菌对 GDM 患者脂代谢的影响 益生菌可影响脂质水平,一项随机安慰剂对照试验在 35 d 内,给予高胆固醇血症大鼠双歧杆菌 bb-46 喂养,结果显示,与对照组相比,实验组总血浆胆固醇 (50.3%) 和甘油三酯 (51.2%) 显著降低^[4]。乳杆菌菌株可以通过将胆固醇黏附到乳杆菌膜上,去除少量胆固醇,解离胆汁盐^[31]。益生菌还可以促进胆固醇转化为不可吸收的粪醇^[4]。此外,益生菌能增强脂肪酸的氧化,减少甘油三酯的合成^[6]。

5 益生菌应用的安全性

基于目前有限的资料显示,益生菌是相对安全的制剂,常用于食品加工。目前尚无孕期补充益生菌引起不良事件的报道,补充益生菌对孕妇及哺乳期妇女产生不利影响的概率较小,且不会导致不良妊娠结局^[32]。

综上所述,益生菌在改善孕妇糖代谢、胰岛素抵抗、体重管理及脂代谢等方面发挥不容忽视的作用,有望成为一种易于获得、耐受良好、安全性高的预防及治疗 GDM 的替代方法。孕期补充益生菌的剂型、剂量及 GDM 降糖药物治疗与益生菌补充剂之间的关系仍有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Halkjaer SI, Nilas L, Carlsen EM, et al. Effects of probiotics (Vivomixx) in obese pregnant women and their newborn: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17 (1): 491. DOI: 10.1186/s13063-016-1617-5.
- [2] 葛才保, 陈六生. 肠道菌群在 2 型糖尿病发病机理中的作用及对无菌小鼠试验探讨 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2015, 11 (1): 62-64.
- [3] 张旭光, 才绍江, 王岚, 等. 不同膳食模式对个体代谢和肠道菌群影响的研究进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32 (2): 165-170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.02.020.
- [4] Barrett HL, Callaway LK, Nitert MD. Probiotics: a potential role in the prevention of gestational diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49 (Suppl 1): S1-S13. DOI: 10.1007/s00592-012-0444-8.

- [5] Greer RL, Morgun A, Shulzhenko N. Bridging immunity and lipid metabolism by gut microbiota [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132 (2) : 253-262; quiz 263. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2013. 06. 025.
- [6] Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42 (4) : 234-241. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2016. 04. 009.
- [7] Nitert MD, Barrett HL, Foxcroft K, et al. SPRING: an RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13 : 50. DOI: 10. 1186/1471-2393-13-50.
- [8] Lindsay KL, Brennan L, Kennelly MA, et al. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health; a randomized controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212 (4) : 496. e1-e11. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2015. 02. 008.
- [9] Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 [J]. *Science*, 2010, 328 (5975) : 228-231. DOI: 10. 1126/science. 1179721.
- [10] Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy [J]. *Cell*, 2012, 150 (3) : 470-480. DOI: 10. 1016/j. cell. 2012. 07. 008.
- [11] 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. DOI: 10. 1080/19490976. 2015. 1086056.
- [12] Dolatkhan N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, et al. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial [J]. *J Health Popul Nutr*, 2015, 33 : 25. DOI: 10. 1186/s41043-015-0034-9.
- [13] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia [J]. *Diabetologia*, 2007, 50 (11) : 2374-2383. DOI: 10. 1007/s00125-007-0791-0.
- [14] Facchinetti F, Dante G, Petrella E, et al. Dietary interventions, lifestyle changes, and dietary supplements in preventing gestational diabetes mellitus; a literature review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2014, 69 (11) : 669-680. DOI: 10. 1097/OGX. 0000000000000121.
- [15] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500 (7464) : 541-546. DOI: 10. 1038/nature12506.
- [16] Kuang YS, Lu JH, Li SH, et al. Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus [J]. *Gigascience*, 2017, 6 (8) : 1-12. DOI: 10. 1093/gigascience/gix058.
- [17] Cani PD, Geurts L, Matamoros S, et al. Glucose metabolism; focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond [J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40 (4) : 246-257. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2014. 02. 004.
- [18] Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (Suppl 2) : S108-S121. DOI: 10. 1093/cid/civ177.
- [19] Laitinen K, Poussa T, Isolauri E, et al. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101 (11) : 1679-1687. DOI: 10. 1017/S0007114508111461.
- [20] Ilmonen J, Isolauri E, Poussa T, et al. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Clin Nutr*, 2011, 30 (2) : 156-164. DOI: 10. 1016/j. clnu. 2010. 09. 009.
- [21] Barthow C, Wickens K, Stanley T, et al. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16 (1) : 133. DOI: 10. 1186/s12884-016-0923-y.
- [22] Vande Vusse L, Hanson L, Safdar N. Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration: an integrative review [J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2013, 27 (4) : 288-301; quiz E1-2. DOI: 10. 1097/JPN. 0b013e3182a1e15d.
- [23] Jafarnejad S, Saremi S, Jafarnejad F, et al. Effects of a multispecies probiotic mixture on glycemic control and inflammatory status in women with gestational diabetes: a randomized controlled clinical trial [J]. *J Nutr Metab*, 2016, 2016 : 5190846. DOI: 10. 1155/2016/5190846.
- [24] Asemi Z, Jazayeri S, Najafi M, et al. Effect of daily consumption of probiotic yogurt on oxidative stress in pregnant women: a randomized controlled clinical trial [J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60 (1) : 62-68. DOI: 10. 1159/000335468.
- [25] Yeganegi M, Watson CS, Martins A, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus GR-1 supernatant and fetal sex on lipopolysaccharide-induced cytokine and prostaglandin-regulating enzymes in human placental trophoblast cells: implications for treatment of bacterial vaginosis and prevention of preterm labor [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200 (5) : 532. e1-e8. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2008. 12. 032.
- [26] Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: mechanistic insights [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2012, 9 (1) : 60. DOI: 10. 1186/1743-7075-9-60.
- [27] Karamali M, Nasiri N, Taghavi Shavazi N, et al. The effects of synbiotic supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, 10 (3) : 496-503. DOI: 10. 1007/s12602-017-9313-7.
- [28] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (44) : 15718-15723. DOI: 10. 1073/pnas. 0407076101.
- [29] Aronsson L, Huang Y, Parini P, et al. Decreased fat storage by Lactobacillus paracasei is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4) [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (9) : pii: e13087. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0013087.
- [30] Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (5) : pii: E461. DOI: 10. 3390/nu9050461.
- [31] Gomez Arango LF, Barrett HL, Callaway LK, et al. Probiotics and pregnancy [J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15 (1) : 567. DOI: 10. 1007/s11892-014-0567-0.
- [32] Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? [J]. *Can Fam Physician*, 2011, 57 (3) : 299-301.

(收稿日期:2018-04-15)