

· 综述 ·

益生菌对妊娠期糖尿病的影响及相关机制

詹永颖¹ 黄汉伟²¹广东医科大学研究生学院, 湛江 524000; ²广东医科大学附属中山医院内分泌科, 中山 528415

通信作者: 黄汉伟, Email: huanghw662@163.com

【摘要】 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)可对母体及其后代产生近期和远期的不良影响,GDM 患者的肠道菌群与正常孕妇存在差异,肠道菌群结构及功能的改变影响了其发生发展。近年来,国外研究发现,益生菌可不同程度地影响 GDM 患者糖脂代谢,但具体机制不甚明确,短链脂肪酸、过氧化物酶体增殖物激活受体、肝脏自然杀伤 T 细胞等或在益生菌和这些临床指标之间起到了桥梁作用。合理且适当地补充食用益生菌有望成为妊娠期糖尿病血糖管理的新靶点。

【关键词】 妊娠期糖尿病;肠道菌群;益生菌

基金项目:2020 年度中山市第一批社会公益与基础研究项目(2020B1125)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200821-08037

Effects and mechanism of probiotics on gestational diabetes mellitus Zhan Yongying¹, Huang Hanwei². ¹Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; ²Department of Endocrinology, Affiliated Zhongshan Hospital of Guangdong Medical University, Zhongshan 528415, China
Corresponding author: Huang Hanwei, Email: huanghw662@163.com

【Abstract】 Gestational diabetes mellitus has short-term and long-term adverse effects on mothers and their offspring. The intestinal flora of patients with gestational diabetes mellitus is different from that of normal pregnant women. Changes in the structure and function of the intestinal flora affect its occurrence and development. In recent years, foreign studies have found that probiotics can affect glucose and lipid metabolism in patients with gestational diabetes mellitus to varying degrees, but the specific mechanism has not been fully elucidated. The activation of short-chain fatty acids, peroxisome proliferators-activated receptors and the natural killer T cells of the liver may act as a bridge between probiotics and these indicators. Reasonable and appropriate supplementation of probiotics is expected to become a new target for blood glucose management in gestational diabetes mellitus.

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

Fund program: Social Welfare and Basic Research Program of Zhongshan in 2020(2020B1125)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200821-08037

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)可发生于孕期内的任何时间(主要在孕 24 周后),其发病率持续上升。GDM 的高血糖状态与早产^[1]、巨大胎儿^[1-2]、新生儿低血糖^[2]等不良妊娠结局相关。此外,国际糖尿病联盟指出,GDM 患者(尤其是 GDM 发生后第 3~6 年、年龄小于 40 岁者)及其子代将来发生 2 型糖尿病的风险较高。目前 GDM 的具体发病机制不甚明确。近年来,肠道菌群与 GDM 的关系逐渐成为研究热点。而益生菌作为

营养补充剂,其通过调节肠道菌群等途径而影响 GDM 患者代谢的研究也受到越来越多学者的关注。本文将概述益生菌对 GDM 患者代谢状态的影响及相关机制,以期为益生菌与 GDM 管理的相关研究提供方向。

1 健康孕妇和 GDM 患者妊娠期肠道菌群变化特点

妊娠期妇女的肠道菌群随孕期的进展而发生动态演变。孕早期妇女的主要肠道菌群按比例从高到低依次为拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门及放线菌

门^[3-4]。在孕早期,后期发生 GDM 的孕妇尽管在门水平上的组成比例与健康孕妇无明显差异,但在属水平上,其 *Eisenbergiella* 属、*Tyzzereella* 4 属和 *Lachnospiraceae* *NK4A136* 属丰度较高^[5]。这提示孕早期肠道菌群的组成变化或与孕晚期 GDM 的发生相关。在孕中期,两者的肠道菌群在属水平上亦存在差异。Zheng 等^[4] 研究发现, *Holdemania* 属、*Megasphaera* 属、*Eggerthella* 属在 GDM 组中表现出较高的丰度,而健康孕妇组中则以 *Flavonifractor* 属、*Streptococcus* 属、*Coprococcus* 属为优势菌属。从孕早期到孕中期,健康孕妇和后期发生 GDM 的孕妇均表现为厚壁菌门与拟杆菌门的比值增加,但后者肠道菌群的相对丰度在此期间的动态变化较小。在孕晚期, Crusell 等^[5] 对 50 例 GDM 患者和 157 例健康孕妇的肠道菌群组成进行 16s rRNA 测序分析,发现 GDM 患者肠道菌群中的放线菌门和 *Collinsella* 属、*Rothia* 属、*Desulfovibrio* 属的丰度较健康孕妇为高;并指出肠道菌群的可操作分类单元的丰度和香农-维纳多样性指数从孕晚期到产后是降低的,而与孕妇代谢状态无关。关于 GDM 患者肠道菌群在属水平上的变化可能因宿主、研究方法、地区及饮食习惯的影响而得出不同的结论,但目前较为一致的观点是,纵观整个妊娠过程,在门水平上,随着孕期的进展,GDM 患者肠道菌群中厚壁菌门和放线菌门的占比升高^[5],而拟杆菌门比例降低^[6],这与 2 型糖尿病患者存在差异,2 型糖尿病患者的肠道菌群在门水平上虽亦表现为放线菌门占比升高,但其厚壁菌门与拟杆菌门的比值下降^[7]。除了组成上的差异,GDM 患者肠道菌群间的相互作用、肠道菌群的功能改变亦不同于健康孕妇^[4]。

2 益生菌对 GDM 患者的影响

基于 GDM 患者孕期中表现出的肠道菌群失调,近年来国外众多学者陆续开展益生菌与 GDM 患者糖脂代谢的相关研究^[8-12],但结果不尽相同,这考虑主要与益生菌的剂型、剂量、使用持续时间、菌株种类及研究对象的肠道菌群环境相关。

2.1 益生菌对糖代谢的影响 GDM 患者胰岛素敏感性降低,且其胰岛素分泌不足以维持正常血糖^[6]。Sahhaf Ebrahimi 等^[8] 将 84 名 GDM 患者随机分为益生菌组和安慰剂组,其中益生菌组每天饮用

300 g 酸奶(含嗜酸乳杆菌和双歧杆菌),8 周后结果显示,与安慰剂组相比,益生菌组的糖化血红蛋白、空腹血糖及餐后血糖显著下降。而另一项研究表明,经连续 6 周服用合生元(含嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、双歧杆菌, 2×10^9 CFU/g; 菊粉 800 mg) 后, GDM 患者的胰岛素抵抗指数、血清胰岛素明显下降,胰岛素敏感指数上升,但空腹血糖却无明显变化^[9];一项来自爱尔兰的研究也显示,在饮食及运动管理的基础上补充唾液乳杆菌 UC118 的 GDM 患者与仅予以生活方式管理的安慰剂组的空腹血糖均显著下降,且二者无统计学差异^[10]。近年关于益生菌对 GDM 糖代谢影响的研究主要采用益生菌胶囊、酸奶等剂型,其中所含的菌株类型及使用持续时间亦不完全统一。

2.2 益生菌对血脂代谢的影响 多项研究表明,孕期益生菌的应用有利于改善 GDM 患者的血脂代谢^[9,11-12]。Babadi 等^[11] 进行的一项临床试验显示,补充益生菌可显著降低甘油三酯、极低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇的值,并显著提高高密度脂蛋白胆固醇水平。而在另一项研究中,连续服用益生菌(含嗜酸乳杆菌、双歧杆菌及干酪乳杆菌, 2×10^9 CFU/g) 6 周的 GDM 患者,与安慰剂组对比,其血清甘油三酯和极低密度脂蛋白胆固醇均明显下降,而其他血脂指标无明显改善^[12];这与 Ahmadi 等^[9] 得出的结论较为相似。GDM 患者、肥胖的 GDM 患者可分别使儿童肥胖的风险增长 1.42 倍、4.07 倍^[13]。目前尚无用于妊娠妇女的调脂药物,而近年来关于益生菌干预 GDM 的研究终点多为妊娠晚期或产后;在孕期内,益生菌对血脂短时间的改善作用,是否对 GDM 患者及其子代带来长期获益需要更长的研究周期求证。

3 益生菌改善糖脂代谢的可能机制

GDM 患者体内活性氧水平增加^[14],而活性氧可通过激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原激活的蛋白激酶家族中的 c-Jun N 端激酶/应激激活的蛋白激酶等介导的信号通路,影响胰岛素信号传导并促进炎症因子表达^[14-15],导致胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞损伤。近年来有国外研究表明,益生菌可改善 GDM 患者的炎症和氧化应激水平^[16],从而改善机体糖脂代谢。

肠道益生菌对膳食纤维进行发酵可产生短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA), SCFA可与结肠 L 细胞的 G 蛋白偶联受体结合,一方面引起酪酪肽和胰高血糖素样肽-1 的分泌^[17],促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素而发挥降血糖作用;另一方面可诱导机体对羟自由基的清除而抑制脂质过氧化^[18]。SCFAs 还可通过降低肝脏和脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体的表达而激活解偶联蛋白 2-腺苷酸活化蛋白激酶-乙酰辅酶 A 羧化酶通路,将肝脏和脂肪组织中的脂肪合成过程转化为脂肪酸氧化,降低甘油三酯水平^[19]。

益生菌表面分子的微生物相关分子模式可与肠道免疫细胞如树突状细胞的模式识别受体相互作用,通过 NF- κ B、丝裂原激活的蛋白激酶等涉及的通路影响炎症及氧化应激水平^[20],譬如植物乳杆菌的脂磷壁酸可与 Toll 样受体 2 结合,减少 I κ B 激酶 α 、I κ B 激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa- β kinase, IKK- β) 的降解而抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达^[21];鼠李糖杆菌产生的可溶性蛋白 p40 和 p75 可能激活细胞外调节蛋白激酶而对抗过氧化氢诱导的肠上皮细胞紧密连接的破坏,发挥抗氧化性能^[20]。

另有动物研究显示,益生菌可通过改善高脂饮食诱导的肝脏自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT 细胞)的损耗,抑制 TNF- α /IKK- β 通路的激活,减少炎症信号转导而改善胰岛素抵抗,益生菌改善胰岛素抵抗的作用具有 NKT 细胞依赖性^[22]。

目前关于益生菌影响 GDM 患者糖脂代谢、炎症及氧化应激的具体机制的研究结果较少,上述机制多为非 GDM 患者或动物实验中的探索,但不妨由此推度, GDM 患者紊乱的肠道微生态、炎症及氧化应激状态、糖脂代谢三者之间相互影响,形成不良循环,且炎症及氧化应激状态或居于中心之位。

4 益生菌在 GDM 患者中应用的安全性

益生菌安全性及有效性的相关探究主要围绕双歧杆菌属、乳杆菌属二者展开。益生菌引起的不良反应有败血症、真菌血症、消化道反应等^[23],其高危人群包括重症监护患者、术后及长时间住院患者、免疫功能低下患者。国外一项研究显示,部分孕妇在服用益生菌及营养补充剂后出现恶心、呕吐、腹泻等表现,但与营养补充剂组及空白对照组无统计学差

异^[24]。关于益生菌与 GDM 代谢的研究主要在孕晚期阶段进行,且将患有肝/肾疾病作为研究的排除标准之一,使用剂量多在 2×10^9 CFU/g 左右,其中无 GDM 患者使用益生菌发生不良反应的报道^[9,11-12]。益生菌确切的安全性是其在机体内有效发挥作用的前提,如何使用益生菌及界定其有效剂量和安全剂量值得更多的关注。

5 肠道菌群和益生菌与 GDM 未来的研究方向

肠道菌群是一个复杂的微生态环境,其具体菌属、菌种对 GDM 发生、发展的贡献强度值得深入探究。目前益生菌与 GDM 的相关研究主要来自伊朗,益生菌对 GDM 代谢的改善作用能否推论至整个妊娠妇女群体仍有待考证。益生菌使用的理想剂量及持续时间尚未达成共识,但菌株种类丰富、应用时间相对充足的试验所呈现出的糖脂代谢的改善情况似乎较为可观;关于益生菌与 GDM 的研究可选择不同的剂量、选取多个时间点采集血液标本以验证益生菌剂量、使用持续时间与临床代谢指标的相关性,并可同时探索益生菌有效剂量及安全剂量的范围界定。肠道菌群的影响因素较多,存在个体差异,未来或可尝试通过高通量测序明确患者肠道缺失的益生菌群和富集的致病菌群,对失衡的肠道菌群进行针对性补充或移除而恢复正常的菌群环境。

6 结语

GDM 患者的肠道菌群结构在孕早期便出现改变,而这种改变可能影响了 GDM 的发生发展。目前关于妊娠期肠道菌群结构的动态改变尚无统一结论,需进行大量的研究以了解 GDM 患者的肠道菌群特点。现阶段 GDM 的治疗方法主要是生活方式干预及胰岛素注射,而益生菌或通过纠正肠道菌群失衡,改善糖脂代谢而成为 GDM 患者血糖管理的新靶点,但其具体用量、使用持续时间及安全性需要大量的循证医学证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Gestational diabetes mellitus increased the risk of adverse neonatal outcomes: a prospective cohort study in Northwest Ethiopia [J]. Midwifery, 2020, 87: 102713. DOI:10.1016/j.midw.2020.102713.
- [2] Fuka F, Osuagwu UL, Agho K, et al. Factors associated with mac-

- rosomia, hypoglycaemia and low Apgar score among Fijian women with gestational diabetes mellitus [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20 (1): 133. DOI: 10.1186/s12884-020-2821-6.
- [3] Ma S, You Y, Huang L, et al. Alterations in gut microbiota of gestational diabetes patients during the first trimester of pregnancy [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 58. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00058.
- [4] Zheng W, Xu Q, Huang W, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with reduced dynamics of gut microbiota during the first half of pregnancy [J]. mSystems, 2020, 5 (2): e00109-e00120. DOI: 10.1128/mSystems.00109-e00120.
- [5] 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. DOI: 10.1186/s40168-018-0472-x.
- [6] 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. DOI: 10.1038/s41598-018-30735-9.
- [7] 陈茜, 薛勇, 宋晓峰, 等. 糖尿病及糖尿病心血管并发症患者肠道菌群的特征 [J]. 微生物学报, 2019, 59 (9): 1660-1673. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20190082.
- [8] Sahhaf Ebrahimi F, Homayouni Rad A, Mosen M, et al. Effect of *L. acidophilus* and *B. lactis* on blood glucose in women with gestational diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial [J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11 (1): 75. DOI: 10.1186/s13098-019-0471-5.
- [9] 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 [J]. Br J Nutr, 2016, 116 (8): 1394-1401. DOI: 10.1017/S0007114516003457.
- [10] 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): 491-496. e1-11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.008.
- [11] Babadi M, Khorshidi A, Aghadavood E, et al. The effects of probiotic supplementation on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Probiotics antimicrob proteins, 2019, 11 (4): 1227-1235. DOI: 10.1007/s12602-018-9490-z.
- [12] 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.
- [13] Josefson JL, Catalano PM, Lowe WL, et al. The joint associations of maternal BMI and glycemia with childhood adiposity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (7): 2177-2188. DOI: 10.1210/clinem/dgaa180.
- [14] Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, et al. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 181643. DOI: 10.1155/2015/181643.
- [15] Feng H, Su R, Song Y, et al. Positive correlation between enhanced expression of TLR4/MyD88/NF-KB with insulin resistance in placenta of gestational diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2016, 11 (6): e0157185. DOI: 10.1371/journal.pone.0157185.
- [16] Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, et al. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27 (3): 581-591. DOI: 10.6133/apjcn.082017.03.
- [17] Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 315 (1): G53-G65. DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2017.
- [18] Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Clin Nutr, 2019, 38 (5): 2098-2105. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.028.
- [19] den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. Diabetes, 2015, 64 (7): 2398-2408. DOI: 10.2337/db14-1213.
- [20] Feng T, Wang J. Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review [J]. Gut microbes, 2020, 12 (1): 1801944. DOI: 10.1080/19490976.2020.1801944.
- [21] Lebeer S, Claes IJJ, Vanderleyden J. Anti-inflammatory potential of probiotics: lipoteichoic acid makes a difference [J]. Trends Microbiol, 2012, 20 (1): 5-10. DOI: 10.1016/j.tim.2011.09.004.
- [22] Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells [J]. J Hepatol, 2008, 49 (5): 821-830. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.05.025.
- [23] Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, et al. Reappraisal of probiotics' safety in human [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 129: 22-29. DOI: 10.1016/j.fct.2019.04.032.
- [24] Mantaring J, Benyacoub J, Destura R, et al. Effect of maternal supplement beverage with and without probiotics during pregnancy and lactation on maternal and infant health: a randomized controlled trial in the Philippines [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18 (1): 193. DOI: 10.1186/s12884-018-1828-8.

(收稿日期: 2020-08-21)

(本文编辑: 王连弟)