

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240711.1531.002\(2024-07-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240711.1531.002(2024-07-14))

复合益生菌粉对妊娠期糖尿病高危孕妇血生化指标及阴道菌群的影响*

王永霞¹, 刘银秀², 张洁³, 秦智娟¹, 李亚琴¹, 肖黎明¹, 李怀轩², 黄智勇^{2△}

(南通大学附属如皋医院:1. 妇产科;2. 营养科;3. 医务科, 江苏南通 226500)

[摘要] 目的 观察复合益生菌粉对妊娠期糖尿病(GDM)高危孕妇血生化指标和阴道菌群的干预作用。

方法 选取该院妇产科和营养科门诊招募的 110 例 GDM 高危孕妇为研究对象, 将其随机分为益生菌干预组($n=55$)和安慰剂对照组($n=55$), 益生菌干预组给予每日 1 袋复合益生菌粉, 安慰剂对照组给予每日 1 袋安慰剂粉, 两组粉剂的颜色、形状、大小及味道均保持一致。该试验的干预时间为 23 周。分别在基线和干预终点进行问卷调查, 分别在基线、孕 24~28 周和孕 34~38 周后进行血液生化指标检测。此外, 检测两组 GDM 高危孕妇在干预终点时阴道菌群结构的组成。**结果** 最终干预结束后共有 97 例被纳入统计分析。其中, 益生菌干预组 50 例, 安慰剂对照组 47 例。23 周干预结束后, 益生菌干预组与安慰剂对照组孕妇空腹血糖、红细胞、血红蛋白、白细胞、铁蛋白、总蛋白、ALT、AST、总胆红素等各项指标差异无统计学意义($P>0.05$)。在阴道菌群方面, 益生菌干预组和安慰剂对照组的 α 多样性部分指标差异有统计学意义($P<0.05$), β 多样性两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。在阴道菌群门水平上, 两组厚壁菌门、放线菌门、脱硫菌门、脱铁杆菌门和 δ -变性菌门等菌门差异有统计学意义($P<0.05$)。在阴道菌群属水平上, 益生菌干预组乳酸杆菌属的相对丰度明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 复合益生菌粉补充可能在改善 GDM 高危孕妇血糖等生化指标方面作用有限, 但其在调节 GDM 高危孕妇阴道微生态平衡方面具有一定作用。

[关键词] 益生菌; 妊娠期糖尿病; 高危孕妇; 血糖; 阴道菌群

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)18-2781-07

Effects of complex probiotic powder on blood biochemical indices and vaginal flora in pregnant women with high risk of gestational diabetes mellitus*

WANG Yongxia¹, LIU Yinxiu², ZHANG Jie³, QIN Zhijuan¹, LI Yaqin¹,
XIAO Liming¹, LI Huaiquan², HUANG Zhiyong^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Nutrition; 3. Department of Medical Affairs, Affiliated Rugao Hospital, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226500, China)

[Abstract] **Objective** To observe the interventional effects of complex probiotic powder on blood biochemical indices and vaginal flora in pregnant women with high risk of gestational diabetes mellitus(GDM).

Methods One hundred and ten pregnant women with high risk of GDM recruited from the outpatient clinics of the obstetric department and nutrition department in this hospital were randomly divided into the probiotic intervention group ($n=55$) and the placebo control group ($n=55$). The intervention group was given 1 bag of complex probiotic powder per day, and the control group was given 1 bag of placebo powder. The colors, shapes, sizes and tastes of powders in the two groups remained the consistency. The intervention duration in this trial was 23 weeks. The questionnaire survey were conducted at baseline and at the intervention endpoint, and the blood biochemical indexes detections were performed at baseline, after 24-28 weeks of gestation, and after 34-38 weeks of gestation, respectively. In addition, the differences in the composition of the vaginal flora structure between the two groups of high risk pregnant women with GDM were detected at the intervention endpoint. **Results** A total of 97 cases were eventually included in the statistical analysis. Among them, there were 50 cases in the probiotic intervention group and 47 cases in the placebo control group. At the end of the 23 week intervention, there were no statistically significant differences in fasting blood glucose, red blood

cells, hemoglobin, leukocytes, ferritin, total protein, albumin, glutamic transaminase, glutamic oxalate transaminase and total bilirubin between the probiotic intervention group and placebo control group ($P > 0.05$). In terms of vaginal flora, there was a significant difference in some indicators of α diversity between the probiotic group and placebo control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in β diversity between the two groups ($P > 0.05$). At the level of vaginal flora phyla, there were significant differences in the Firmicutes, Actinobacteria, Desulfobacterota, Deferribacterota, and δ -Myxococcota between the two groups ($P < 0.05$). At the level of vaginal flora genera, the relative abundance of Lactobacillus spp. in the probiotic intervention group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Complex probiotic powder supplementation may have a limited role in improving blood glucose and other related biochemical indicators in high-risk pregnant women with GDM. But it has a certain role in regulating the vaginal micro ecological balance in pregnant women with high risk of GDM.

[Key words] probiotics; gestational diabetes mellitus; high-risk pregnant women; blood glucose; vaginal flora

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指未患糖尿病的孕妇首次在妊娠期间发现的高血糖症或糖耐量异常。由于经济发展和生活水平的提高, 以及我国对 GDM 筛查的日益重视, 我国的 GDM 患病率整体急剧上升。70%~85% 的 GDM 患者可以通过适当的身体活动以及饮食和生活方式的改变来维持正常血糖^[1]。因此, 饮食在 GDM 高危孕妇的治疗中起着至关重要的作用。

世界卫生组织将益生菌定义为“摄入足够量时可作为宿主带来健康益处的活微生物”^[2]。益生菌已被建议作为一种干预措施, 通过帮助恢复微生物组中细菌种类平衡来改善糖尿病患者的血糖水平^[3]。然而, 目前补充益生菌对 GDM 孕妇的研究结果存在争议性。有研究显示, 在妊娠早期服用含鼠李糖乳杆菌和乳双歧杆菌的益生菌制剂, 在孕 24~28 周时, 并不能降低超重和肥胖孕妇在进行口服糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 时 GDM 的发生率及空腹血糖水平^[4]。鉴于目前研究结论的不一致性, 仍需开展进一步研究来探索不同益生菌补充情况对 GDM 孕妇特别是高危孕妇群体的血糖等生化指标的影响。

阴道微生物群在维持阴道环境的生理平衡和避免条件性病原体入侵方面发挥着关键作用。孕妇处于特殊时期, 一旦合并妊娠期疾病, 可导致阴道微生态发生变化。有研究表明, 益生菌补充可能对阴道微生物群产生保护作用^[5-6]。一项随机交叉试验结果显示, 孕期口服副干酪乳杆菌 LPC-S01 胶囊对阴道微生物生态系统具有潜在的积极影响^[7]。目前, 国内关于补充复合益生菌粉对 GDM 高危孕妇生化指标及阴道菌群影响的相关研究较为罕见。本研究主要对 GDM 高危孕妇开展为期 23 周的复合益生菌粉干预的随机对照试验, 并在入组时, 以及整个孕期, 提供相同的孕期饮食指导, 以观察益生菌干预对 GDM 高危孕妇血生化指标及阴道微生物群的潜在影响, 以期确定其对 GDM 高危孕妇的干预效果及健康益处, 为

GDM 高危人群防治工作的开展提供一种更加科学、简便、营养的辅助治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究 GDM 高危孕妇依托于本院妇产科和营养科门诊进行招募。本研究考虑在本院按时产检并且在本院妇产科住院分娩, 初次产检孕周 ≤ 15 周的孕妇, 且符合以下其中之一的纳入标准者: (1) 年龄 ≥ 35 岁; (2) BMI ≥ 24.0 kg/m²; (3) 既往或现在患有多囊卵巢综合征; (4) 既往有 GDM 史或巨大儿分娩史; (5) 糖尿病家族史。排除标准: (1) 3 个月内服用过益生菌或其他相关膳食补充剂; (2) 过去 1 个月内持续 3 d 及以上使用过抗菌药物的患者; (3) 孕前糖尿病、高血压、甲状腺功能异常者; (4) 长期服用糖皮质激素或调脂药物 (如阿托伐他汀) 治疗患者; (5) 接受过肠道手术者, 如胃切除、肠道肿瘤手术。本研究项目由本院医学伦理委员会批准 (审批号: KY20220303), 并在中国临床试验中心注册 (注册号为 ChiCTR2100045003)。

1.2 方法

1.2.1 样本量的确定

根据流行病学公式计算相应所需样本大小, 主要取决于对照人群的预期发病率 (P_0)、暴露人群的预期发病率 (P_1)、统计学显著性水平 (α) 和把握度 (β), 取双侧 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$, 查表得 $Z_\alpha = 1.96$, $Z_\beta = 1.28$, 根据文献孕期阴道微生态失衡发生率约为 67%, 即 $P_0 = 0.67$ ^[8]。根据目前研究得出预期 $P_1 \approx 0.35$, 计算得 $N \approx 50$, 则两组一共需要 100 例, 按失访率 10% 计算基数人群需 110 例^[9]。

1.2.2 随机分组与干预

采用 SPSS27.0 软件进行随机化分组, 分为益生菌干预组和安慰剂对照组, 每组 55 例。益生菌干预组给予复合益生菌粉 (批件文号: 国食健注 G20200058; 汤臣倍健股份有限公司生产), 每日 1 次,

每次 1 袋(1.5 g),益生菌粉的主要成分包括鼠李糖乳杆菌 HN001、乳双歧杆菌 HN019 和低聚果糖,每 100 g 益生菌粉含双歧杆菌 1.0×10^{10} CFU、鼠李糖乳杆菌 5.0×10^9 CFU。安慰剂对照组给予安慰剂粉,每日 1 次,每次 1 袋(1.5 g)。益生菌粉和安慰剂粉均由汤臣倍健股份有限公司生产、提供。

本试验为随机双盲对照研究,对研究对象及研究人员施加盲法。试验品及对照品均为粉剂,颜色、形状、大小及味道均一致。随机编号的盲底由第三方研究人员掌握,第三方不涉及研究招募、分组、收集和分析资料。

1.2.3 问卷调查和体格检查

问卷调查采用面对面访谈和跟踪随访方式进行,包括一般基本情况调查和膳食问卷调查。膳食调查采用 3 d 24 h 膳食回顾性调查。两组受试者体重、身高测量方法依据相应标准进行。

1.2.4 观察指标

本试验将在研究开始、孕 24~28 周和孕 34~38 周分别采集血液标本,本院检验科负责所有血液指标检测。血液标本进行血常规、铁蛋白、空腹血糖和肝功能检测。在孕 34~38 周时应用无菌阴道拭子刮取阴道下 1/3 侧壁分泌物各 1 管,将阴道拭子储存至 -40°C 冰箱,用于后续阴道菌群检测。

1.2.5 GDM 的诊断

在研究开始、孕 24~28 周和孕 34~38 周分别检测受试者空腹血糖水平。空腹血糖参考范围值为 ≤ 5.1 mmol/L,在进行 OGTT 后 1 h 血糖 ≤ 10.0 mmol/L,2 h 血糖 ≤ 8.5 mmol/L,任何一项血糖数值超过参考范围,即诊断为 GDM^[10]。

1.2.6 阴道菌群检测

建库测序及数据分析部分由上海欧易生物科技有限公司完成。在数据下机后,首先运用 cutadapt 软件,切除引物序列后对原始数据进行处理。然后使用 DADA2 根据 QIIME 2(2020.11)的默认参数,对经过质量过滤、降噪、拼接及去嵌合体等处理后的双端原始数据进行质量控制分析,获得代表序列和扩增子序列变体(Amplicon sequence variants, ASV)丰度表格。选用代表序列与 Silva(version138)数据库进行配对比对,最后进行物种比对注释分析。

1.3 统计学处理

数据处理和统计分析采用 SPSS27.0 完成。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述。不服从正态分布或方差不齐的计量资料则用 $M(Q_1, Q_3)$ 进行描述。计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或者非参数检验。使用 Qiime1.9.1 软件进行分析,计算样本的 Observed species、Chao1、Shannon、Simpson、Good's coverage、Pielou's even-

ness、Faith's PD 指数和 Unifrac 距离。使用 R2.15.3 软件分析 Alpha 多样性指数的组间差异,同时绘制相关曲线。用 GraphPad Prism9.0 软件制作菌群结构比较图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料

2022 年 3 月至 2023 年 3 月,本研究一共招募到 110 例 GDM 高危孕妇,将其随机分为益生菌干预组和安慰剂对照组。干预结束后,整个干预试验期间共有 13 例研究对象失访(失访率为 12%)。其中 2 例孕中期流产而退出研究,4 例出现胃肠道反应(排气增多、便秘等)而退出研究,2 例更改居住地失去联系,4 例孕晚期未在本院产检及分娩而被排除,1 例 32 周早产而退出研究。最终,共有 97 例被纳入统计分析。其中,益生菌干预组有 50 例,安慰剂对照组有 47 例。两组年龄、身高、孕前体重、孕前 BMI、孕次、产次、糖尿病家族史、巨大儿分娩史及不同文化程度等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 血糖及肝功能

益生菌干预组经 23 周干预后,相比基线,空腹血糖、ALT、总蛋白和白蛋白含量降低,AST、总胆红素含量升高($P < 0.05$)。此外,对于安慰剂对照组,相比基线,ALT、总蛋白、白蛋白降低,AST、空腹血糖、总胆红素显著升高($P < 0.05$)。干预结束后,两组血糖及肝功能各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 血常规、铁蛋白

益生菌干预组经 23 周干预后,相比基线,白细胞水平显著升高 $[(8.60 \pm 1.46) \times 10^{12}/\text{L}$ vs. $(8.96 \pm 1.7) \times 10^{12}/\text{L}]$,红细胞水平 $[(4.34 \pm 0.38) \times 10^{12}/\text{L}$ vs. $(4.08 \pm 0.35) \times 10^{12}/\text{L}]$ 、血红蛋白水平 $[(128.18 \pm 10.83)\text{g}/\text{L}$ vs. $(121.08 \pm 19.46)\text{g}/\text{L}]$ 、铁蛋白水平 $[(46.17 \pm 34.69)$ vs. $(19.10 \pm 13.48)]$ 均显著性降低($P < 0.05$)。干预结束后,两组血常规、铁蛋白所有指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 阴道菌群检测情况

2.4.1 α 多样性分析

阴道微生物的 α 多样性是用于反映阴道中微生物群落的丰度、均匀度和多样性。研究采用 Chao1 指数、Faith's PD 指数、Good's coverage 指数、Simpson 和 Shannon 指数、ACE 和 Observed species 指数对 α 多样性进行评价。结果显示,益生菌干预组和安慰剂对照组研究对象的阴道菌群在 ACE、chao1、Observed species 和 PD_whole_tree 等参数方面差异有统计学意义($P < 0.05$),而在 Good's coverage 指数、Simpson 和 Shannon 指数等阴道菌群参数方面差异无统计学意义($P > 0.05$),说明益生菌干预组和安慰

剂对照组的 α 多样性差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4.2 β 多样性分析

如图 1 所示, 研究使用基于加权的 Unifrac 的 PCoA 分析阴道菌群结构的变化, 益生菌干预组和安慰剂对照组研究对象的阴道菌群组成存在较大重合,

两者间较为接近; 其中, PC1 轴解释了阴道菌群总变异的 66.72%, 微生物群落中 22.64% 的变异性由 PC2 轴解释。这些结果进一步说明, 益生菌干预后对益生菌干预组 GDM 高危孕妇阴道菌群的 β 多样性影响并不显著。

表 1 两组研究对象一般临床特征

项目	益生菌干预组 ($n=50$)	安慰剂对照组 ($n=47$)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	30.56 \pm 3.94	32.30 \pm 4.80	-1.950	0.054
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	161.32 \pm 4.74	160.45 \pm 6.34	0.770	0.447
孕前体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	74.14 \pm 13.89	73.59 \pm 14.99	0.190	0.851
孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	28.44 \pm 4.99	28.49 \pm 4.71	-0.050	0.958
孕次 ($\bar{x} \pm s$, 次)	2.44 \pm 1.25	2.51 \pm 1.35	-0.270	0.789
产次 ($\bar{x} \pm s$, 次)	1.74 \pm 0.60	1.79 \pm 0.62	-0.380	0.705
是否有糖尿病家族史 (n)			0.150	0.698
是	3	2		
否	47	45		
是否有巨大儿分娩史 (n)			0.100	0.758
是	4	3		
否	46	44		
文化程度 (n)			0.140	0.933
初高中	21	18		
大专及本科	27	27		
硕士及以上	2	2		

表 2 研究对象干预前后空腹血糖及肝功能的变化 [$M(Q_1, Q_3)$]

项目	基线	孕 24~28 周	孕 34~38 周
空腹血糖 (mmol/L)			
益生菌干预组	4.90(4.50, 5.18)	4.69(4.43, 4.88) ^a	4.60(4.26, 5.05) ^a
安慰剂对照组	5.00(4.60, 5.33)	4.90(4.53, 5.32) ^b	4.92(4.73, 5.12) ^b
ALT (U/L)			
益生菌干预组	18.00(12.00, 29.25)	14.50(10.00, 20.00) ^a	11.00(9.00, 18.00) ^a
安慰剂对照组	16.00(11.70, 28.00)	13.00(10.00, 18.00) ^b	15.00(10.00, 21.00) ^b
AST (U/L)			
益生菌干预组	17.05(15.00, 22.00)	18.00(14.00, 21.00) ^a	18.00(15.00, 23.25) ^a
安慰剂对照组	17.00(14.00, 26.00)	18.00(15.00, 23.00) ^b	21.00(16.00, 24.00) ^b
总蛋白 (g/L)			
益生菌干预组	70.20(67.80, 73.43)	66.40(63.73, 70.78) ^a	65.60(62.90, 68.53)
安慰剂对照组	70.50(68.20, 73.50)	67.30(65.20, 69.40) ^b	63.80(61.80, 66.50) ^b
白蛋白 (g/L)			
益生菌干预组	43.85(40.28, 45.90)	39.60(37.50, 42.15) ^a	36.95(35.20, 39.23)
安慰剂对照组	43.10(40.80, 44.80)	40.70(36.70, 42.00) ^b	36.50(34.70, 38.10)
总胆红素 (μ mol/L)			
益生菌干预组	10.09(7.94, 12.53)	9.05(7.70, 11.70) ^a	10.90(8.93, 12.83) ^a
安慰剂对照组	9.50(7.90, 11.70)	8.50(7.10, 11.00) ^b	10.20(8.50, 12.70) ^b

^a: $P < 0.05$, 与益生菌干预组的基线比较; ^b: $P < 0.05$, 与安慰剂对照组的基线比较。

2.4.3 组间差异分析

如图 2A 所示, 益生菌干预组和安慰剂对照组 GDM 高危孕妇阴道菌群中的主要优势菌门为厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门。如图 2B 显示了益生菌干预组和安慰剂对照组 GDM 高危孕妇阴道菌群的在门水平上的差异, 结果显示, 在门水平上, 厚壁菌门、放

线菌门、脱硫杆菌门、脱铁杆菌门和 δ -变形菌门两组之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

如图 3A 所示, 益生菌干预组和安慰剂对照组阴道微生物群中排名位于前 10 位的菌属分别是乳酸杆菌属、加德纳氏菌属、奇异菌属、普雷沃菌属、穆里杆菌属、志贺埃希菌属、双歧杆菌属、解脲支原体属、巨

球型菌属和巴氏杆菌属。如图 3B 进一步比较益生菌和对照两组 GDM 高危孕妇阴道菌群在属水平上的差异,结果显示,益生菌干预组人群阴道菌群存在 1 个菌属的相对丰度显著高于安慰剂对照组 ($P < 0.05$),为乳酸杆菌属。此外,益生菌干预组人群阴道菌群存在 9 个菌属的相对丰度显著低于安慰剂对照组 ($P < 0.05$),具体的菌属种类分别为加德纳菌属、毛螺菌科 (Lachnospiraceae_NK4A136_group)、戴阿利斯斯特杆菌属、链球菌属、气球菌属、嗜肽菌属、普雷沃菌属 (Prevotellaceae_NK3B31_group)、弯曲菌属和普雷沃菌属 (Prevotellaceae_UCG-001)。

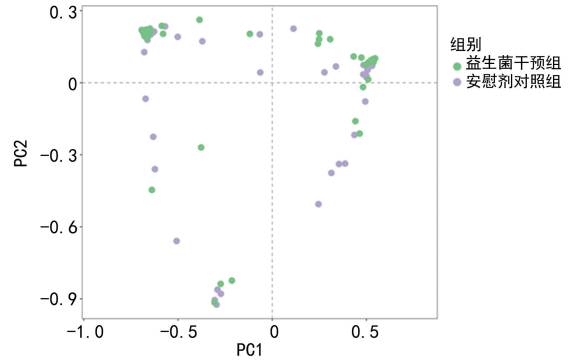
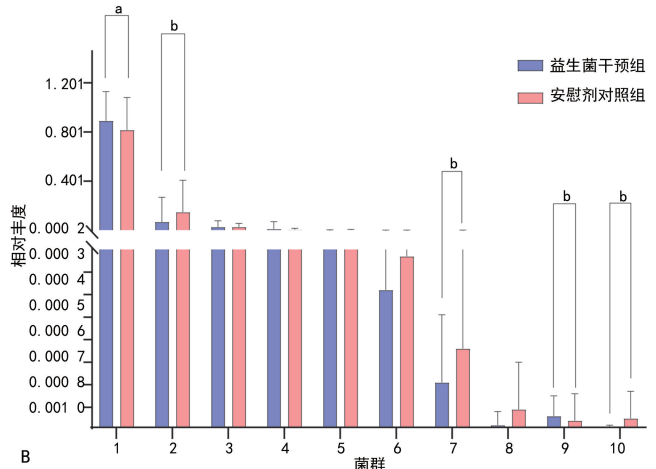
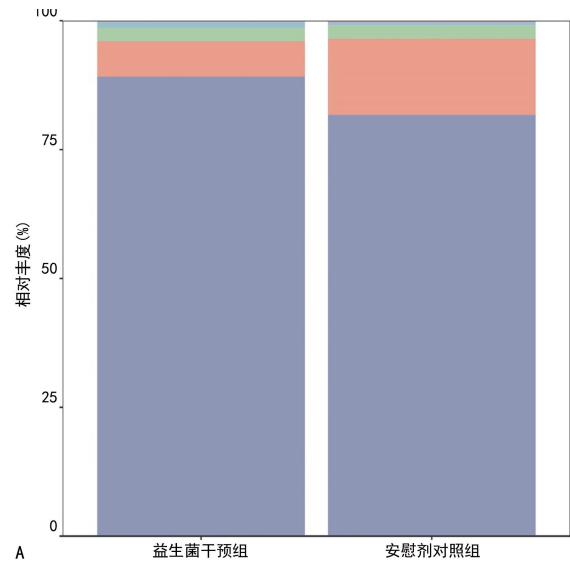
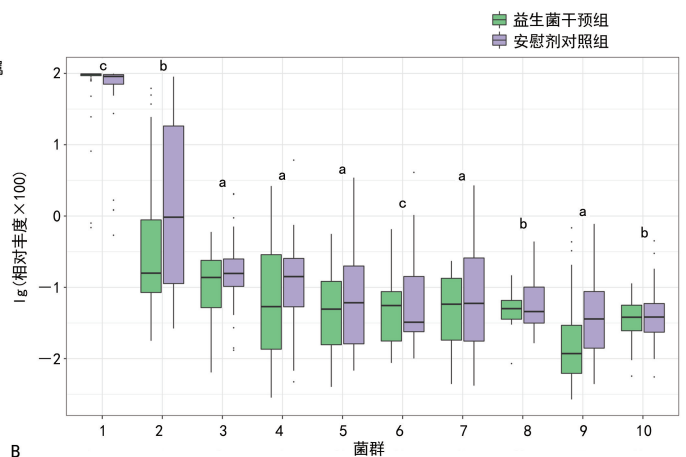
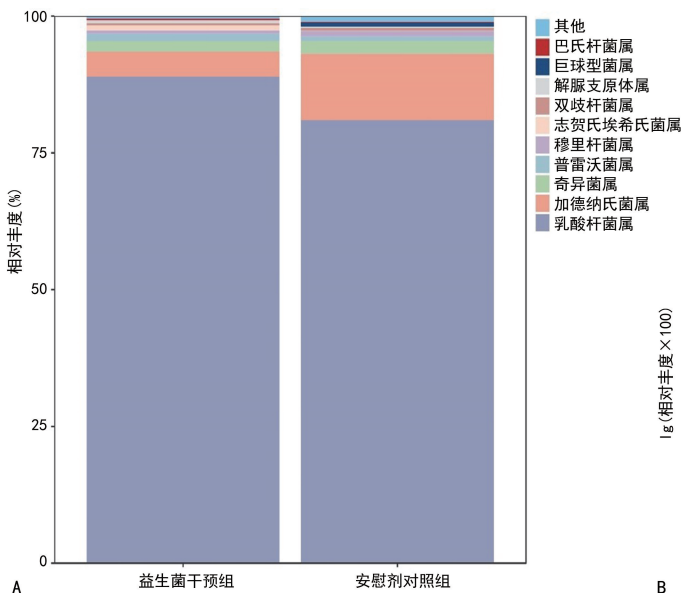


图 1 基于加权 Unifrac 算法的 PCoA 分析



A: 两组在门水平上阴道菌群结构组成; B: 两组在门水平上阴道菌群相对丰度的比较; 1: 厚壁菌门; 2: 放线菌门; 3: 拟杆菌门; 4: 蛋白细菌门; 5: 梭杆菌门; 6: 弯曲菌门; 7: 脱硫杆菌门; 8: 酸杆菌门; 9: 脱铁杆菌门; 10: δ -变形菌; ^a: $P < 0.001$; ^b: $P < 0.01$ 。

图 2 两组在门水平上的阴道菌群结构组成



A: 两组在属水平上阴道菌群结构组成; B: 两组在属水平上阴道菌相对丰度的比较; 1: 乳酸杆菌属; 2: 加德纳氏菌属; 3: 毛螺菌科 (Lachnospiraceae_NK4A136_group); 4: 戴阿利斯斯特杆菌属; 5: 链球菌属; 6: 气球菌属; 7: 嗜肽菌属; 8: 普雷沃氏菌属 (Prevotellaceae_NK3B31_group); 9: 弯曲菌属; 10: 普雷沃氏菌属 (Prevotellaceae_UCG-001); ^a: $P < 0.05$; ^b: $P < 0.01$; ^c: $P < 0.001$ 。

图 3 两组在属水平上的阴道菌群结构组成

3 讨 论

本研究结果显示,益生菌补充对 GDM 高危孕妇的血糖并无明显影响,但是相比基线,益生菌干预组血糖明显下降。一项国外研究调查了摄入复合益生菌制剂 8 周对 GDM 女性血糖状况的影响,研究结果显示,两组之间空腹血糖和糖化血红蛋白差异均无统计学意义($P>0.05$),但胰岛素水平和胰岛素抵抗指数差异有统计学意义($P<0.05$)^[11]。这与本研究中益生菌干预后的效果相似,均未发现益生菌明显的降血糖效果。然而,一项在伊朗进行的随机对照试验调查了包含 3 种活菌和冻干菌株的合生素制剂对 GDM 女性胰岛素代谢和脂质特征标志物的影响,研究结果显示,干预 6 周后,与安慰剂相比,补充合生素制剂可明显降低血清胰岛素水平、胰岛素抵抗指数和胰岛 β 细胞功能指数,结果表明,合生素补充剂对 GDM 患者具有良好的治疗潜力^[12]。此外,在泰国进行的一项研究检查了 4 周的益生菌治疗对新诊断 GDM 女性胰岛素抵抗的影响。研究结果显示,与安慰剂组相比,益生菌干预组的葡萄糖代谢明显改善,包括空腹血糖改善、空腹血浆胰岛素和胰岛素抵抗指数,这些结果证实了益生菌对泰国 GDM 女性葡萄糖代谢的有益作用^[13]。益生菌能够通过消耗血糖作为能量来源、改善肠道中的脂质代谢、增加谷胱甘肽水平及减少高敏 C 反应蛋白和氧化应激等炎症生物标志物来克服 GDM 孕妇的胰岛素抵抗^[14-15]。目前相关研究表明补充益生菌可能改善葡萄糖代谢的功能并降低女性患 GDM 的风险。然而,由于现有研究的异质性,仍然需要更多同质性研究来确切探索益生菌在 GDM 高危孕妇中的有效性。

对于 GDM 高危孕妇的肝功能指标,本研究结果显示,益生菌补充对其并无明显性影响。此外,益生菌干预组干预结束后,相比基线,ALT、总蛋白和白蛋白水平显著降低($P<0.05$),AST、总胆红素水平明显升高($P<0.05$)。2018 年的一项评估益生菌和合生元摄入量对肝功能检测酶血清浓度的影响的荟萃分析结果显示,益生菌和合生元补充可明显降低血清 ALT、AST 和 γ -谷氨酰转肽酶,而碱性磷酸酶和白蛋白的血清浓度变化差异无统计学意义($P>0.05$),同时该项研究表明,益生菌和合生元可能被建议作为补充剂来提高肝酶的血清浓度,特别是当合生元给药时间 ≥ 8 周和患有肝病的个体,效果更为明显^[16]。本研究中的 GDM 高危孕妇孕期肝脏彩超检查和肝功能检测结果并不存在明显改变,说明此益生菌的干预效果较微弱。以往研究提出了益生菌改善肝功能的相关机制:益生菌和合生元可以增强肠上皮细胞的完整性和紧密度^[17],从而调节对这些细胞的慢性损伤并恢复肠道通透性^[18]。相反,这可能会减少细菌移位并减少细胞因子、肿瘤坏死因子和肝毒素的产生^[19],从而

导致肝脏炎症和肝病的发展。益生菌和合生元可通过其竞争行为降低革兰氏阴性菌和致病菌,并减轻炎症反应^[20]。本研究并未发现益生菌补充后总胆红素呈明显下降趋势,而是呈现先下降后上升的趋势。原因可能是益生菌摄入的持续时间不足以影响胆红素从体内清除,特别是对于本研究的参与者。考虑到 GDM 高危孕妇特殊时期,仍需进一步相关研究来探索益生菌补充对于肝功能相关指标的确切影响。

对于阴道菌群,本研究发现在属水平上,相比安慰剂对照组,益生菌干预组乳酸杆菌属的相对丰度明显低于安慰剂对照组($P<0.05$),结果表明,益生菌能够调节阴道菌群微生态。阴道微环境由阴道内正常菌群、内分泌调节和黏膜上皮屏障组成^[21]。健康女性的阴道内有许多微生物定植,其中以乳酸杆菌为主^[22]。乳酸杆菌作为阴道微环境中最主要的细菌种类,可以维持或改变阴道微生态平衡^[23]。益生菌的使用可以改善阴道菌群,增加有益菌,减少有害菌的数量,进一步维持阴道菌群环境的稳定^[24]。本研究结果也发现,益生菌干预后能够明显降低加德纳氏菌属、戴阿利斯特杆菌属、链球菌属、气球菌属、嗜肽菌属和弯曲菌属等一些有害菌属的相对丰度,这提示益生菌能减少阴道有害菌的繁殖。以上结果表明,益生菌在维持女性生殖系统健康、增强阴道局部免疫力等方面具有重要作用。

本研究具有一定优势。首先,严格设计的随机对照双盲安慰剂试验确保了数据来源的可靠性;其次,医院来源的 GDM 高危孕妇能够较好地依从医生的指导意见,确保研究对象依从性问题。综上所述,本研究结果表明,复合益生菌粉补充可能在改善 GDM 高危孕妇血糖等相关生化指标方面作用有限。此外,复合益生菌粉补充在调节 GDM 高危孕妇阴道微生态平衡方面具有一定作用,但考虑到益生菌给药的菌株种类、剂量、干预时间等多方面因素,未来仍需进行大样本量、长时间的随机对照试验来进一步验证。

参考文献

- [1] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl. 1): 254-266.
- [2] RAD A H, ABBASALIZADEH S, VAZIFEKHAH S, et al. The future of diabetes management by healthy probiotic microorganisms[J]. Curr Diabetes Rev, 2017, 13(6): 582-589.
- [3] TIDERENCEL K A, HUTCHEON D A, ZIEGLER J. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: a review of randomized controlled trials[J]. Di-

- abetes Metab Res Rev, 2020, 36(1):e3213.
- [4] PELLONPERÄ O, VAHLBERG T, MOKKALA K, et al. Weight gain and body composition during pregnancy: a randomised pilot trial with probiotics and/or fish oil[J]. Br J Nutr, 2021, 126(4):541-551.
- [5] SCHENK M, GRUMET L, STERNAT J, et al. Effect of probiotics on vaginal Ureaplasma parvum in women suffering from unexplained infertility[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 43(3):503-514.
- [6] YANG S, REID G, CHALLIS J R G, et al. Effect of Oral Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 on the vaginal microbiota, cytokines and chemokines in pregnant women[J]. Nutrients, 2020, 12(2):368.
- [7] KOIRALA R, GARGARI G, ARIOLI S, et al. Effect of oral consumption of capsules containing Lactobacillus paracasei LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study [J]. FEMS Microbiol Ecol, 2020, 96(6):fiae084.
- [8] 韦玉萍, 谭小平, 李伟芳. 妊娠晚期阴道微生态环境与妊娠结局的相关性研究[J]. 吉林医学, 2013, 34(24):4876-4877.
- [9] HAPPEL A U, SINGH R, MITCHEV N, et al. Testing the regulatory framework in South Africa: a single-blind randomized pilot trial of commercial probiotic supplementation to standard therapy in women with bacterial vaginosis [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):491.
- [10] 黄俊巧, 李映桃, 刘梦玥, 等. 2022 年中国妊娠期高血糖诊治指南与美国糖尿病学会妊娠合并糖尿病诊治指南比较[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(6):691-699.
- [11] 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.
- [12] 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):1394-401.
- [13] KIJMANAWAT A, PANBURANA P, REUTRAKUL S, et al. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1):163-170.
- [14] ASEMI Z, SAMIMI M, TABASSI Z, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial [J]. Eur J Clin Nutr, 2013, 67(1):71-74.
- [15] BADEHNOOSH B, KARAMALI M, ZARRATI M, et al. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes [J]. J Matern Fetal Neona, 2018, 31(9):1128-1136.
- [16] KHALESİ S, JOHNSON D W, CAMPBELL K, et al. Effect of probiotics and synbiotics consumption on serum concentrations of liver function test enzymes: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Nutr, 2018, 57(6):2037-2053.
- [17] COMMANE D M, SHORTT C T, SILVI S, et al. Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon [J]. Nutr Cancer, 2005, 51(1):102-109.
- [18] GRATZ S W, MYKKANEN H, EL-NEZAMI H S. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(4):403-410.
- [19] WIEST R, LAWSON M, GEUKING M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis [J]. J Hepatol, 2014, 60(1):197-209.
- [20] BEHNSEN J, DERIU E, SASSONE-CORSI M, et al. Probiotics: properties, examples, and specific applications [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(3):a010074.
- [21] SARAF V S, SHEIKH S A, AHMAD A, et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis [J]. Arch Microbiol, 2021, 203(7):3793-3802.
- [22] ILHAN Z E, ŁANIEWSKI P, THOMAS N, et al. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling [J]. EBio Med, 2019, 44:675-690. (下转第 2792 页)