

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.01.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1307.004\(2024-01-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1307.004(2024-01-03))益生菌联合饮食干预对妊娠期糖尿病
糖脂代谢及妊娠结局的影响^{*}秦智娟¹, 马宗丽^{1△}, 邹美林¹, 朱晓琴¹, 刘 姝², 王晓梅¹

(如皋市人民医院:1. 妇产科;2. 病理科, 江苏南通 226500)

[摘要] **目的** 探究益生菌联合饮食干预对妊娠期糖尿病(GDM)孕妇外周血糖脂代谢指标、胎盘组织胰岛素信号转导通路蛋白表达及妊娠结局的影响。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月在该院分娩的 83 例 GDM 患者为研究对象,采用随机数字表法分为益生菌组(益生菌联合饮食干预,43 例)和对照组(单纯饮食干预,40 例),比较两组干预前及干预 8 周后外周血糖、血脂、胰岛素抵抗相关指标;采用苏木素-伊红(HE)染色观察胎盘组织学改变,并比较两组病理学指标;采用免疫组织化学法测定两组胎盘组织中胰岛素受体底物 1(IRS-1)、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)、囊泡相关蛋白 23(SNAP23)的表达;比较两组妊娠不良结局发生情况,评估益生菌的临床疗效。**结果** 与对照组比较,干预 8 周后益生菌组空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)及血清甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均明显降低($P<0.05$),血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显升高($P<0.05$)。两组胎盘组织绒毛成熟不良、干绒毛小动脉增厚、绒毛间质毛细血管充盈发生率均无明显差异($P>0.05$);与对照组比较,益生菌组胎盘组织 IRS-1、GLUT4、SNAP23 表达水平均明显升高($P<0.05$)。益生菌组新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症发生率均明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 与单纯饮食干预相比,益生菌联合饮食干预对 GDM 孕妇糖脂代谢的改善更具有优势,且减少了新生儿不良事件的发生。

[关键词] 妊娠期糖尿病;益生菌;糖脂代谢;胰岛素受体底物 1;葡萄糖转运蛋白 4;囊泡相关蛋白 23**[中图分类号]** R714.256**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)01-0102-06Effects of probiotics combined with dietary intervention on glucose and lipid metabolism and pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus^{*}QIN Zhijuan¹, MA Zongli^{1△}, ZOU Meilin¹, ZHU Xiaoqin¹, LIU Shu², WANG Xiaomei¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Pathology,

The People's Hospital of Rugao, Nantong, Jiangsu 226500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of probiotics combined with dietary intervention on peripheral blood glucose and lipid metabolism indicators, placental tissue insulin signaling pathway proteins expression and pregnant outcome in the patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 83 patients with GDM in this hospital from December 2021 to December 2022 were selected as the study subjects and divided into the probiotics group (probiotics combined with diet intervention, 43 cases) and control group (simple diet intervention, 40 cases) by the random number table method. The levels of peripheral blood glucose, lipid and insulin resistance related indicators before the intervention and in 8 weeks after the intervention were compared between the two groups. The histological changes of placenta were observed by HE staining. The pathological indicators were compared between the two groups. The expression levels of insulin receptor substrate-1 (IRS-1), glucose transporter 4 (GLUT4) and synaptosome-associated protein of 23 kDa (SNAP23) in placental tissue were detected by immunohistochemistry. The pregnant adverse outcomes were compared between the two groups, and the clinical efficacy of probiotics was evaluated. **Results** Compared with the control group, the levels of fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), serum triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 8 weeks after intervention in the probiotics group were significantly decreased ($P<0.05$), and the level of serum high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

^{*} 基金项目:江苏省南通市卫健委面上项目(MSZ2022079);江苏省南通市卫健委青年基金科研项目(QB2021033);江苏省如皋市科技攻关计划项目(RG2021SZD018)。 [△] 通信作者, E-mail: jsrgmzl@126.com。

was significantly increased ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of poor villi maturation, thickening of dry villi arterioles and capillary filling in villi interstitial between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the expression levels of IRS-1, GLUT4 and SNAP23 in placental tissue of the probiotics group were significantly increased ($P < 0.05$). The incidence rates of neonatal hypoglycemia and neonatal hyperbilirubinemia in the probiotics group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with simple dietary intervention, probiotics combined with dietary intervention has more advantages in improving glucose and lipid metabolism of GDM patients, moreover reduces the adverse events occurrence in newborns.

[Key words] gestational diabetes mellitus; probiotics; glucolipid metabolism; insulin receptor substrate-1; glucose transporter 4; synaptosome-associated protein of 23 kDa

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期最易发生的并发症之一, 可导致母婴近、远期代谢性疾病的发生风险明显增加^[1]。多项研究已证实, 机体局部和系统性胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 增加是 GDM 发生的核心^[2-3]。胎盘是妊娠期重要的胰岛素靶器官, 也是孕期母儿各种分子交换的重要场所。胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)/磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 通路是目前已知的最重要的胰岛素信号转导通路^[4]。研究表明, 多重因素可导致胰岛素的分泌增加, IRS-1/PI3K/PKB 信号通路被激活, 提高了葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的活性, 并加快 GLUT4 由囊泡膜易位至细胞膜的转运速度, 而 GLUT4 负责胎盘绒毛中的葡萄糖代谢^[5], 其下游信号分子囊泡相关蛋白 23 (synaptosome-associated protein of 23 kDa, SNAP23) 可促使 GLUT4 的囊泡与质膜融合, 进一步加快葡萄糖的转运速度, 增加胰岛素的敏感性^[6-7]。孕期肠道菌群失调可导致肠壁通透性增加, 产生多种炎症因子, 破坏胰岛素在组织细胞中的转运^[8-9]。本研究基于上述理论基础, 拟探索益生菌联合饮食干预对 GDM 外周血糖脂代谢指标及胎盘组织中胰岛素信号转导通路 IRS-1/GLUT4/SNAP23 相关蛋白的表达变化, 以评价益生菌对 GDM 孕妇的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月规范产检且计划在本院分娩的孕妇 83 例, 均于孕 24~28 周产检时行口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 及实验室血液学指标检测。纳入标准: (1) 诊断符合 2014 年我国 GDM 诊治指南标准^[10], 即满足 OGTT 检测服糖前血糖 ≥ 5.1 mmol/L、服糖后 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L、服糖后 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L 中任意一项; (2) 既往体健; (3) 孕期无其他妊娠合并症及内外科合并症, 且孕期末使用降糖药物治疗。排除标准: (1) 糖尿病合并妊娠者; (2) GDM 需使用降糖药者; (3) 入组前 1 个月内使用过抗生素者; (4) 入组前 2 周内服用含益生菌的酸奶或其他发酵食品者;

(5) 合并急慢性肝肾功能损害、心功能不全、炎症性肠病、恶性肿瘤者; (6) 存在传染性疾病者。采取随机数字表法将纳入的 GDM 孕妇分为单纯饮食干预组 (对照组, 40 例) 与益生菌联合饮食干预组 (益生菌组, 43 例)。本研究经医院伦理委员会批准 (伦理编号: KY20210304), 详尽告知研究对象本研究的意义、目的, 患者签署知情同意书, 自愿参加本研究。

1.2 主要试剂及仪器

免疫组织化学染色试剂盒、兔抗人 IRS-1 多克隆抗体 (批号: 17509)、鼠抗人 GLUT4 单克隆抗体 (批号: 66846)、兔抗人 SNAP23 多克隆抗体 (批号: 10825) 均购自武汉三鹰生物技术有限公司; 通用二抗 PV6000、DAB 显色液购自北京中杉金桥生物技术有限公司; RM2245 石蜡切片机购自德国 Leica 公司; 光学显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.3 方法

1.3.1 门诊干预方案

所有入组孕妇均接受研究者制订的饮食控制指导方案 (由门诊医生提供 GDM 每周食谱推荐表), 量化每周食谱及食量, 并每周选择 3 d 拍照记录食物, 密切追踪饮食至分娩日。剔除随访期间不配合饮食方案, 使用益生菌酸奶或其他发酵食品及抗生素者。益生菌组于孕 28 周后加用益生菌, 每天早餐后 30 min 服用 2 粒益生菌制剂 (双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 晋城海斯制药有限公司, 国药准字 S19993065), 连续服用 8 周后行相关外周血清学指标复测, 益生菌组继续口服益生菌至临分娩前停药。所有入组孕妇每 2 周在产前门诊进行 1 次标准的产前检查, 并每周进行电话随访。

1.3.2 外周血糖脂代谢指标检测

于益生菌干预前及干预 8 周后测定以下外周血清学指标: (1) 糖代谢指标包括空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 及糖化血红蛋白 (HbA1c); (2) 脂代谢指标包括血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); (3) 炎症指标 C 反应蛋白 (CRP)。以上指标均为本院常规开展的检测项目。采用稳态模式评估法 (HOMA) 评价

IR 情况及胰岛 β 细胞功能^[11]：

$$\text{HOMA-IR}=\text{FINS}\times\text{FBG}/22.5\qquad(1)$$

$$\text{HOMA-}\beta=20\times\text{FINS}/(\text{FBG}-3.5)\qquad(2)$$

1.3.3 胎盘组织标本采集

胎盘娩出后 5 min 内取胎盘靠近脐带根部直径 1.0~1.5 cm 范围内的母体面组织,避开大血管及钙化点,灭菌生理盐水反复冲洗后滤纸吸收水分,分离出 1 cm³ 组织,在 10% 甲醛溶液中室温固定 24 h,备用。

1.3.4 苏木素-伊红(HE)染色胎盘组织病理学观察

取分离组织,经脱水、石蜡包埋、切片后行 HE 染色,观察胎盘组织学改变,同时计数胎盘绒毛成熟不良、干绒毛小动脉增厚、绒毛间质毛细血管充盈 3 项指标情况^[12]。

1.3.5 免疫组织化学检测 IRS-1/GLUT4/SNAP23 相关蛋白表达

根据免疫组织化学染色试剂盒说明书操作。以磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照,已知阳性切片为阳性对照,细胞内抗原表达的部位出现棕黄色颗粒判定着色阳性。分别由两位病理科医生采用双盲法在光学显微镜下观察胎盘组织的细胞染色情况。根据着色强度分为 4 个级别:不着色(0 分)、浅黄色(1 分)、棕黄色(2 分)、棕褐色(3 分);对 5 个视野进行观察,估计着色区域面积,<5%,5%~25%,>25%~50%,>50~75%,>75%分别记为 0,1,2,3,4 分;每个视野的计分为二项计分相乘,所得平均值为最后的评分,阴性表达为 0~4 分,阳性表达为>4 分。免疫反应评分(immunoreactive score, IRS)=阳性细胞百分比×染色强度评分。IRS 结果判定:阴性(−)评 0~3 分,弱阳性/低表达(+)评 4~6 分,中度阳性/中表达(++)评 7~9 分,强阳性/高表达(+++)评 10~12 分^[13]。

1.3.6 妊娠不良结局

记录两组巨大儿、胎儿窘迫、新生儿低血糖、产后出血、产褥感染及新生儿高胆红素血症等妊娠不良结

局发生情况并比较。

1.4 统计学处理

应用 SPSS26.0 软件进行统计分析,计量资料根据 Shapiro-Wilk 正态检验结果判定正态性,若呈正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;若不符合正态分布则采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,当 $1<T<5$ 时,使用连续性修正。Mann-Whitney 秩和检验用于两组等级资料比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

两组间年龄、孕周和干预前、后 BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且两组内干预前后 BMI 均无明显差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	干预前 BMI (kg/m ²)	干预后 BMI (kg/m ²)
对照组	40	27.43±2.71	39.20±0.58	23.23±2.17	25.04±2.15
益生菌组	43	29.23±3.25	39.02±0.65	22.74±2.69	24.42±2.57
<i>t</i>		1.785	0.933	0.143	0.660
<i>P</i>		0.514	0.355	0.227	0.124

2.2 两组干预前后外周血糖代谢指标比较

干预前,除 HOMA- β 外,两组其余各项糖代谢指标均无明显差异($P>0.05$)。与干预前比较,对照组干预 8 周后 FBG、2 h PG 水平及 HOMA- β 无明显变化($P>0.05$),FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR 明显升高($P<0.05$);益生菌组干预 8 周后 2 h PG、HbA1c 水平及 HOMA- β 无明显变化($P>0.05$),FBG、FINS 水平及 HOMA-IR 明显下降($P<0.05$);且干预 8 周后,益生菌组 FBG、FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR 明显低于对照组,HOMA- β 明显高于对照组($P<0.05$),两组 2 h PG 水平无明显差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组干预前后外周血糖代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> =40)		益生菌组(<i>n</i> =43)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
FBG(mmol/L)	5.07±0.28	5.09±0.14	5.11±0.20	4.93±0.29 ^{ab}
2 h PG(mmol/L)	8.57±1.05	7.11±1.01	8.19±1.01	6.98±1.16
FINS(IU/mL)	11.58±2.35	11.80±4.61 ^a	12.47±2.60	11.22±4.29 ^{ab}
HbA1c(%)	5.15±0.87	5.27±1.49 ^a	5.18±1.10	5.27±0.49 ^b
HOMA-IR	2.68±0.55	2.84±0.26 ^a	2.57±0.76	2.24±0.35 ^{ab}
HOMA- β	145.32±26.17	151.16±37.47	163.47±85.96 ^b	161.66±69.88 ^b

^a: $P<0.05$,与同组干预前比较;^b: $P<0.05$,与相同时间点对照组比较。

2.3 两组干预前后外周血脂代谢指标及 CRP 比较

干预前,两组 TG、TC、LDL-C、CRP 水平无明显差异($P>0.05$),HDL-C 水平有明显差异($P<0.05$)。与干预前比较,对照组干预 8 周后 TG、TC、

LDL-C、CRP 水平明显升高($P<0.05$),HDL-C 水平明显下降($P<0.05$);益生菌组干预 8 周后 TG、LDL-C 水平明显下降($P<0.05$),HDL-C 水平明显上升($P<0.05$);且干预 8 周后,益生菌组 HDL-C 水平明

显高于对照组($P<0.05$),LDL-C水平明显低于对照组($P<0.05$),两组TG、TC、CRP水平无明显差异($P>0.05$),见表3。

2.4 GDM 胎盘组织的病理学观察

足月的正常胎盘组织可见成熟绒毛,血管壁光滑,血管内皮细胞扁平。而GDM产妇胎盘绒毛发育不成熟,滋养叶细胞增生,基底膜增厚,干绒毛小动脉管壁增厚,绒毛间质毛细血管呈充盈状态,见图1。对两组胎盘病理学改变进行量化分析,结果显示:两组绒毛成熟不良、干绒毛小动脉增厚、绒毛间质毛细血管发生率均无明显差异($P>0.05$),见表4。

表 3 两组干预前后外周血脂代谢指标及 CRP 比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=40$)		益生菌组($n=43$)	
	干预前	干预后	干预前	干预后
TG(mmol/L)	2.57±0.38	2.68±0.71 ^a	2.46±0.62	2.35±0.27 ^a
TC(mmol/L)	5.33±0.79	5.51±1.10 ^a	5.47±0.73	5.21±0.84
HDL-C(mmol/L)	2.24±0.77	2.15±0.38 ^a	2.17±0.47 ^b	2.32±0.96 ^{ab}
LDL-C(mmol/L)	2.85±0.39	2.97±0.25 ^a	2.71±0.42	2.58±0.16 ^{ab}
CRP(mg/L)	3.89±0.76	4.07±0.98 ^a	4.26±0.65	4.01±0.78

^a: $P<0.05$,与同组干预前比较;^b: $P<0.05$,与相同时间点对照组比较。

表 4 两组胎盘组织病理学改变比较[n (%)]

组别	n	绒毛成熟不良	干绒毛 小动脉增厚	绒毛间质 毛细血管
对照组	40	23(57.5)	17(42.5)	22(55.0)
益生菌组	43	19(44.2)	25(58.1)	21(48.8)
χ^2		1.470	2.028	0.315
P		0.225	0.154	0.574

2.6 两组妊娠不良结局发生率比较

对照组新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症发生

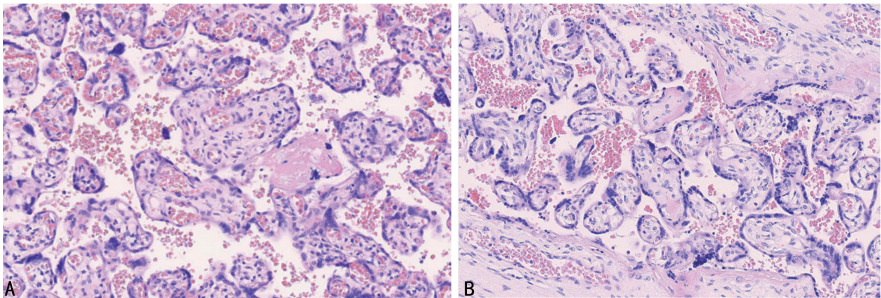
2.5 两组胎盘组织 IRS-1、GLUT4 及 SNAP23 表达情况

免疫组织化学结果显示,GDM胎盘中IRS-1染色主要见于胎盘滋养细胞的细胞质上,GLUT4、SNAP23主要染色于滋养细胞的细胞质及细胞膜上,见图2;益生菌组IRS-1、GLUT4及SNAP23阳性表达率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。IRS分析显示:与对照组比较,益生菌组IRS-1、GLUT4、SNAP23表达水平均明显升高($P<0.05$),见表6。

率均明显高于益生菌组($P<0.05$),两组巨大儿、胎儿窘迫、产后出血、产褥感染的发生率均无明显差异($P>0.05$),见表7。

表 5 两组胎盘组织 IRS-1、GLUT4 及 SNAP23 的阳性表达率比较[n (%)]

组别	n	IRS-1	GLUT4	SNAP23
对照组	40	13(32.5)	16(40.0)	11(27.5)
益生菌组	43	29(67.4)	28(65.1)	27(62.8)
χ^2		10.122	5.248	10.398
P		0.001	0.022	0.001

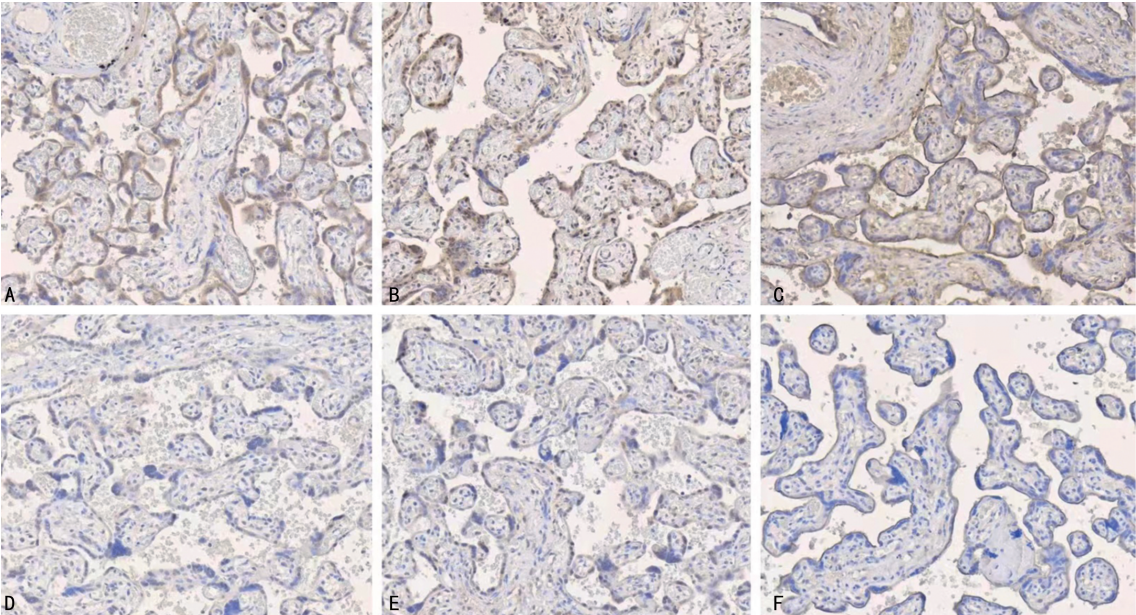


A:对照组 GDM 胎盘组织;B:益生菌组 GDM 胎盘组织。

图 1 GDM 足月胎盘组织(HE,200×)

表 6 两组胎盘组织 IRS-1、GLUT4 及 SNAP23 的 IRS 结果比较(n)

组别	<i>n</i>	IRS-1				GLUT4				SNAP23			
		—	+	++	+++	—	+	++	+++	—	+	++	+++
对照组	40	27	6	4	3	26	5	5	4	29	3	5	3
益生菌组	43	14	11	10	8	15	12	10	6	16	12	7	8
<i>Z</i>		−3.108				−2.354				−2.877			
<i>P</i>		0.002				0.019				0.004			



A~C: 益生菌组 GDM 胎盘组织(A:IRS-1 在胎盘滋养细胞细胞质高表达;B:GLUT4 在滋养细胞细胞质及细胞膜中高表达;C:SNAP23 在滋养细胞细胞质及细胞膜中高表达);D~F: 对照组 GDM 胎盘组织(D:IRS-1 在胎盘组织低表达;E:GLUT4 在胎盘组织低表达;F:SNAP23 在胎盘组织低表达)。

图 2 胎盘组织中 IRS-1/GLUT4/SNAP23 相关蛋白的表达(免疫组织化学,200×)

表 7 两组妊娠不良结局发生率比较[n(%)]

组别	n	巨大儿	胎儿窘迫	新生儿低血糖	产后出血	产褥感染	新生儿高胆红素血症
对照组	40	7(17.5)	8(20.0)	9(22.5)	6(15.0)	3(7.5)	15(37.5)
益生菌组	43	5(11.6)	2(4.7)	2(4.7)	5(11.6)	1(2.3)	7(16.3)
χ^2		0.578	3.273	4.295	0.205	0.345	4.791
P		0.447	0.070	0.038	0.751	0.557	0.029

3 讨 论

KOREN 等^[14]于 2012 年采用第二代测序技术研究了妊娠期妇女肠道菌群的变化情况,观察到妊娠晚期孕妇肠道中菌群的 α 多样性降低、 β 多样性增高,同时发现了肠道菌群的紊乱与 IR、体重增加、免疫炎症密切相关^[15-16]。由此开启了肠道菌群在 GDM 防治方向的研究,近年来研究发现肠道菌群影响 GDM 的可能机制有:(1)GDM 孕妇肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌数量下降,肠杆菌、肠球菌等菌落数增加,可导致分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A,sIgA)减少,肠道通透性增加,脂多糖通过肠壁血管进入血循环^[17],激活 Toll 样受体 4 介导的炎症免疫通路,从而刺激一系列炎症因子,如白细胞介素(interleukin,IL)-6、IL-2、IL-17、肿瘤坏死因子- α 、CRP 等分泌增加,加重胰岛 β 细胞功能紊乱^[18];(2)厚壁菌、拟杆菌、疣微菌、毛螺菌等菌群的丰度发生改变,影响了包括瘦素、视黄醇结合蛋白 4、脂联素等脂肪因子的代谢^[19-20],胰岛素受体底物 IRS 丝氨酸磷酸化被干扰,胰岛素信号转导通路受阻,产生 IR;(3)GDM 孕妇孕期可产生短链脂肪酸的肠道菌群数量下降,使肠道激素如胰高血糖素样肽-1 的释放减少,胰岛素分泌减少^[21]。目前,肠道菌群在妊娠期糖脂代谢领域的研究

及临床应用仍处于起步阶段,益生菌的合理及优化应用或可成为 GDM 患者血糖管理的新靶点。

LAGOWSKA 等^[22]研究发现,益生菌在减少 GDM 炎性标志物和氧化应激方面发挥着正向作用。虽然有研究显示补充益生菌对控制 GDM 孕妇体重无优势,但也有很多研究表明益生菌对改善孕妇体重存在积极意义^[23]。另外,一项大规模的前瞻性研究发现,GDM 孕妇孕期口服益生菌可降低儿童 3 岁前发生过敏性疾病的概率^[24]。益生菌可稳定肠道菌群,降低氧化应激反应和肠道通透性^[25],调节肠道的微生物环境,增加肠道有益菌数量。本研究发现,益生菌可在一定程度上改善 GDM 孕妇 IR 及脂质代谢,降低其外周血 FBG、FINS、TG、LDL-C 水平,促进血清 HDL-C 水平升高,但对 TC 水平无明显影响;此外,益生菌组胎盘组织 IRS-1、GLUT4、SNAP23 表达水平均较对照组升高,表明益生菌还可在一定程度上改善胎盘组织的局部 IR 状态。本研究再次证明了补充益生菌有助于改善 GDM 患者的糖脂代谢,结合妊娠结局的分析,亦发现孕期补充益生菌对降低新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症发生率有着积极作用。另有研究报道,益生菌联合生活方式干预对 GDM 孕妇糖脂代谢的改善作用较单纯生活方式干预更加明显^[26]。

由于研究条件的局限性,本研究尚存在以下不足之处:(1)样本量偏小;(2)干预时间较短,由于益生菌在肠道黏膜的定植需要一定的时间,可考虑提前干预时机或延长干预时间;(3)观察指标局限,对益生菌在 GDM 中所产生的影响评估不够全面;(4)研究对象的地域差别、饮食习惯、营养状况等也可能对肠道菌群的分布种类产生影响^[27]。未来将进一步完善研究,并在菌株水平上确定 GDM 发生、发展中的特定肠道菌群,制订个体化的益生菌干预方案,为 GDM 的防治提供依据。

参考文献

- [1] SUN Y Y, JUAN J, XU Q Q, et al. Increasing insulin resistance predicts adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(6): 438-446.
- [2] ELLERBROCK J, SPAANDERMAN B, DRONGELEN J, et al. Role of beta cell function and insulin resistance in the development of gestational diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2444.
- [3] INOUE S, KOZUMA Y, MIYAHARA M, et al. Pathophysiology of gestational diabetes mellitus in lean Japanese pregnant women in relation to insulin secretion or insulin resistance[J]. *Diabetol Intl*, 2020, 11(3): 269-273.
- [4] BENCHOULA K, PARHAR I S, WONG E H. The crosstalk of hedgehog, PI3K and Wnt pathways in diabetes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 698: 108743.
- [5] YANG Z, WU F, HE Y, et al. A novel PTP1B inhibitor extracted from *Ganoderma lucidum* ameliorates insulin resistance by regulating IRS1-GLUT4 cascades in the insulin signaling pathway[J]. *Food Funct*, 2018, 9(1): 397-406.
- [6] ZHAO X F, GUAN Y, LIU F, et al. SNARE proteins mediate α -synuclein secretion via multiple vesicular pathways[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 405-419.
- [7] KIOUMOURTZOGLOU D, GOULD G W, BRYANT N J. Proximity ligation assay to study the GLUT4 membrane trafficking machinery [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1713: 217-227.
- [8] CHEN F, GAN Y, LI Y, et al. Association of gestational diabetes mellitus with changes in gut microbiota composition at the species level [J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 147.
- [9] IONESCU R F, ENACHE R M, CRETOIU S M, et al. Gut microbiome changes in gestational

- diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12839.
- [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] PARACHA A I, HAROON Z H, AAMIR M, et al. Diagnostic accuracy of markers of insulin resistance (HOMA-IR) and insulin sensitivity (QUICKI) in gestational diabetes[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(9): 1015-1019.
- [12] 秦智娟, 马宗丽, 刘姝, 等. 妊娠期糖尿病胎盘组织 TLR4 的表达与妊娠结局的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(7): 1561-1567.
- [13] 李倩倩, 韩磊, 王文娜. 脂肪因子网膜素-1 在妊娠期糖尿病产妇产胎盘组织中的表达及与糖脂代谢和机体微炎症状态的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(2): 323-325.
- [14] 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.
- [15] WANG J P, XIE Z L, CHEN P P, et al. Effect of dietary pattern on pregnant women with gestational diabetes mellitus and its clinical significance[J]. *Open Life Sci*, 2022, 17(1): 202-207.
- [16] SU Y, CHEN L, ZHANG D Y, et al. The characteristics of intestinal flora in overweight pregnant women and the correlation with gestational diabetes mellitus[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(11): 1366-1376.
- [17] DING Q, HU Y, FU Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the correlation between intestinal flora and gestational diabetes mellitus [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(9): 9752-9764.
- [18] ZHANG H W, QI C, ZHAO Y N, et al. Depletion of gut secretory immunoglobulin A coated *Lactobacillus reuteri* is associated with gestational diabetes mellitus-related intestinal mucosal barrier damage[J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10783-10794.
- [19] HOMAYOUNI A, BAGHERI N, MOHAMMAD S, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: mechanism of action: a review[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(6): 538-545.
- [20] LIU M T, CHEN Y M, CHEN D Q. Association between transthyretin concentrations and gestational diabetes mellitus in Chinese women [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(2): 329-335.

Anaesthesia,2016,71(1):64-71.

[15] BAKEER A H,KAMEL K M,ABDELGALIL A S,et al. Modified pectoral nerve block versus serratus block for analgesia following modified radical mastectomy: a randomized controlled trial[J]. J Pain Res,2020,13:1769-1775.

[16] BAYTAR Ç, AKTAŞ B, AYDIN B G, et al. The effects of ultrasound-guided serratus anterior plane block on intraoperative opioid consumption and hemodynamic stability during breast surgery: a randomized controlled study [J]. Medicine (Baltimore),2022,101(35):e30290.

[17] ABDALLAH F W, CIL T, MACLEAN D, et al. Too deep or not too deep? A propensity-matched comparison of the analgesic effects of a superficial versus deep serratus fascial plane block for ambulatory breast cancer surgery[J]. Reg Anesth Pain Med,2018,43(5):480-487.

[18] STEPHENS K E, LEVINE J D, AOUIZERAT B E, et al. Associations between genetic and epigenetic variations in cytokine genes and mild persistent breast pain in women following breast cancer surgery[J]. Cytokine,2017,9(9):203-213.

[19] OLMOS G, LLADO J. Tumor necrosis factor alpha;a link between neuroinflammation and excitotoxicity[J]. Mediators Inflamm,2014;861231.

[20] LIU Y,ZHOU L J,WANG J,et al. TNF- α differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia-dependent mechanisms after peripheral nerve injury[J]. J Neurosci,2017,37(4):871-881.

[21] 骆艺菲,何开华. 超声引导下前锯肌平面阻滞对乳腺癌术后疼痛综合征的影响[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(2):237-242.

[22] SHAH S B, CHAWLA R, PAHADE A, et al. Comparison of pectoralis plane blocks with ketamine-dexmedetomidine adjuncts and opioid-based general anaesthesia in patients undergoing modified radical mastectomy [J]. Indian J Anaesth,2020,64(12):1038-1046.

[23] 王煜,赵婷. 超声引导下胸横肌平面-胸神经阻滞与胸椎旁神经阻滞对乳腺癌根治术围术期患者镇痛效果及应激状况的影响[J]. 海南医学,2021,32(22):2903-2906.

[24] 杨荣国,樊林滨. TPVB 复合全麻对乳腺癌改良根治术后患者镇痛效果、氧化应激及炎症反应的影响[J]. 海南医学,2022,33(20):2639-2642.

[25] CHIU M, BRYSON G L, LUI A, et al. Reducing persistent postoperative pain and disability 1 year after breast cancer surgery: a randomized, controlled trial comparing thoracic paravertebral block to local anesthetic infiltration [J]. Ann Surg Oncol,2014,21(3):795-801.

(收稿日期:2023-04-21 修回日期:2023-09-23)
(编辑:石 芸)

(上接第 107 页)

[21] HUANG L L, 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.

[22] ŁAGOWSKA K, MALINOWSKA A M, ZAWIEJA B, et al. Improvement of glucose metabolism in pregnant women through probiotic supplementation depends on gestational diabetes status: meta-analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17796.

[23] ÇETINKAYA ÖZDEMİR S, KÜÇÜKTÜRKMEN PAŞA B, METİN T, et al. The effect of probiotic and synbiotic use on glycemic control in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 194:110162.

[24] GEBRAYEL P, NICCO C, AL KHODOR S, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution[J]. J Transl Med,2022,20(1):111.

[25] GUO Z N, PAN J J, ZHU H Y, et al. Metabolites of gut microbiota and possible implication in development of diabetes mellitus[J]. J Agric Food Chem,2022,70(20):5945-5960.

[26] KAMINSKA K, STENCLIK D, BŁAZEJEWSKA W, et al. Probiotics in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus (GDM): a review[J]. Nutrients,2022,14(20):4303.

[27] ZHAO N, TANEJA I, CHUNG M. Cochrane review summary on “probiotics for preventing gestational diabetes”[J]. J diet suppl,2021,19(1):146-148.

(收稿日期:2023-06-18 修回日期:2023-10-22)
(编辑:冯 甜)