

文章编号: 1000-8020(2022)06-0934-06

· 论 著 ·

## 妊娠期糖尿病对 3 月龄婴儿肠道菌群 影响的前瞻性队列研究

赵永丽<sup>1</sup> 段一凡<sup>2</sup> 杨振宇<sup>2</sup> 张翠<sup>1</sup> 牛蓓<sup>1</sup>  
陈磊<sup>1</sup> 王敏伦<sup>3</sup> 谷旭阳<sup>4</sup> 梁广才<sup>5</sup> 刘长青<sup>1</sup>



1 河北省疾病预防控制中心, 石家庄 050021; 2 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050;  
3 武强县疾病预防控制中心, 衡水 053300; 4 武强县卫生健康综合监督执法局, 衡水 053300;  
5 中国科学院微生物研究所, 北京 100080

**摘要:**目的 比较妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)及正常孕妇的 3 月龄婴儿肠道菌群的差异,探讨妊娠糖尿病对后代肠道菌群的影响。方法 数据来自中国母婴营养与健康队列,将 2016 年 6 月—2019 年 12 月在河北省某县产检、分娩并随访至产后 3 个月的母亲及婴儿纳入研究,孕中期或孕晚期空腹血糖检测值  $\geq 5.1$  mmol/L 的孕妇及其婴儿纳入 GDM 组。采集 3 月龄婴儿粪便,采用 16S rDNA 高通量测序技术对所有粪便样本进行检测,了解两组肠道菌群分布特点。结果 共纳入 48 对研究对象,GDM 组 16 对,对照组 32 对。肠道菌群多样性比较:Alpha 多样性指数分析,GDM 组 Observed Species 指数( $141.4 \pm 17.2$ )低于对照组( $154.9 \pm 21.7$ ),margalef 指数( $13.66 \pm 1.66$ )低于对照组( $15.00 \pm 2.11$ ),menhinick 指数( $0.83 \pm 0.10$ )低于对照组( $0.91 \pm 0.13$ )( $P < 0.05$ )。菌落结构比较:在门水平上 GDM 组厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacteria)和变形菌门(Proteobacteria)丰度分别为 54.28(47.84)、23.58(23.48)、11.20(30.99)和 0.12(0.07),对照组分别为 42.05(36.23)、29.64(21.30)、9.31(15.82)和 0.15(10.14),两组在门水平上均主要由这 4 个菌门组成,丰度最高的菌均为放线菌。在属水平上两组主要由 5 个菌属组成,分别是双歧杆菌属(*Bifidobacteria*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、肠杆菌属(*Enterobacteria*)、拟杆菌属(*Bacteroidales*)、梭菌属(*Clostridiales*)。GDM 组的丹毒丝菌属(*Erysipelotrichales*)相对丰度 0.01(0.01),显著低于对照组 0.04(0.06)( $P < 0.05$ );GDM 组的微球菌属(*Micrococcales*)相对丰度 0.13(0.24),显著低于对照组 0.29(0.78)( $P < 0.05$ )。PCoA 分析:GDM 组和对照组两组肠道菌群结构接近。LEfSe 差异分析显示对照组丹毒梭菌属(*Erysipelatoclostridium*)显著升高( $P < 0.05$ )。结论 妊娠期糖尿病会引起 3 月龄婴儿肠道菌群的多样性及丰富度降低,对主要菌门分布无显著性影响,对部分菌属分布有影响,提示 GDM 对稍大月龄婴儿肠道菌群构成仍具有一定影响。

关键词: 妊娠期糖尿病 肠道菌群 16S rDNA 高通量测序

中图分类号: R587.1 R181.3 R153

文献标志码: A

DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.06.013

## Effects of gestational diabetes mellitus on gut microbiota of 3-month-old infants: a prospective control study

Zhao Yongli<sup>1</sup>, Duan Yifan<sup>2</sup>, Yang Zhenyu<sup>2</sup>, Zhang Cui<sup>1</sup>, Niu Bei<sup>1</sup>, Chen Lei<sup>1</sup>,

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(No.20200699); 国家部门预算财政项目《中国母婴营养与健康队列研究》

作者简介: 赵永丽,女,硕士,主管医师,研究方向: 人群营养与食品安全, E-mail: 17733293015@163.com

通信作者: 刘长青,男,硕士,主任医师,研究方向: 人群营养与食品安全, E-mail: lcq93@126.com

Wang Minlun<sup>3</sup>, Gu Xuyang<sup>4</sup>, Liang Guangcai<sup>5</sup>, Liu Changqing<sup>1</sup>

1 Hebei Province Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021, China; 2 National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China;

3 Wuqiang County Center for Disease Control and Prevention, Hengshui 053300, China; 4 Health Supervision and Law Enforcement Bureau of Wuqiang County, Hengshui 053300, China;

5 Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the effect of gestational diabetes mellitus on the gut microbiota of their offsprings, the gut microbiota of 3-month-old infants whose mothers diagnosed with and without gestational diabetes mellitus (GDM) was compared. **METHODS** Pregnant women and their 3-month-old infants who were examined, delivered and follow-up visited in a county in Hebei Province from June 2016 to December 2019 were included in our study. The pregnant women and their infants with result of fasting venous blood glucose  $\geq 5.1$  mmol/L in the second or third trimester were included in GDM group. Fecal samples of 3-month-old infants were collected and 16S rDNA high-throughput sequencing technology was used to explore the change of gut microbiota. **RESULTS** A total of 48 pairs of subjects were included, 16 in GDM group and 32 in control group. Comparison of gut microbiota diversity: analysis of the Alpha diversity index showed that the Observed Species index, margalef index and menhinick index of GDM group were ( $141.4 \pm 17.2$ ), ( $13.66 \pm 1.66$ ) and ( $0.83 \pm 0.10$ ), respectively, which were significantly lower than that of control group ( $154.9 \pm 21.7$ ), ( $15.00 \pm 2.11$ ) and ( $0.91 \pm 0.13$ ), respectively. Sequence analysis: at phylum level, the abundance of the Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria and Proteobacteria were 54.28(47.84), 23.58(23.48), 11.20(30.99) and 0.12(0.07), respectively, while the control group were 42.05(36.23), 29.64(21.30), 9.31(15.82) and 0.15(10.14), respectively. The two groups were mainly composed of these 4 phyla and Actinobacteria was the most abundant. At genus level, there were mainly *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Enterobacteria*, *Bacteroidales* and *Clostridiales* in both groups. The abundance of *Erysipelotrichales* in GDM group (0.01(0.01)) was significantly lower than that in control group (0.04(0.06)) ( $P < 0.05$ ). The abundance of *Micrococcales* in GDM group (0.13(0.24)) was significantly lower than that in control group (0.29(0.78)) ( $P < 0.05$ ). PCoA analysis showed that the gut microbiota structure of GDM group and control group was similar. LEfSe analysis showed *Erysipelatoclostridium* was significantly increased in control group ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** GDM can reduce the diversity and richness of gut microbiota of 3-month-old infants and has no significant effect on the phylum level but has effect on some genus level. It suggests that GDM may still have some potential effect on slightly elder infants.

**KEY WORDS:** gestational diabetes mellitus, gut microbiota, 16S rDNA, high-throughput sequencing

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期最常见的并发症,会增加子代患肥胖和糖尿病等代谢异常疾病的风险<sup>[1-3]</sup>,对其子代的健康构成巨大威胁。近年研究表明,GDM 母亲子代近远期并发症与其肠道菌群改变有关,与健康母亲子代相比,GDM 母亲子代存在严重的菌群失调<sup>[4]</sup>。国内外现有关于 GDM 子代肠道菌

群变化的研究对象多为早期新生儿及早产儿<sup>[5-8]</sup>。本研究选择未添加辅食的3月龄婴儿为研究对象,并采用16S rDNA高通量测序技术,探究GDM对稍大月龄婴儿肠道微生物群落的影响,以期进一步阐明GDM对子代肠道菌群的潜在影响,为GDM子代相关并发症的预防及诊疗提供新思路。

## 1 对象与方法

### 1.1 调查对象

研究对象来自中国母婴营养与健康队列,选择 2016 年 6 月—2019 年 12 月入组队列的孕妇及其 3 月龄婴儿。纳入标准为:(1) 孕妇年龄 18~45 岁,且孕周<16 周;(2) 无习惯性流产史;(3) 无既往糖尿病史、高血压史;(4) 母亲完成孕中期、孕晚期两次空腹静脉血采集并测得血糖值;(5) 婴儿为健康单胎足月儿并随访至 3 月龄;(6) 婴儿完成 3 月龄粪便采集;(7) 孕期信息,产后信息及出生信息相关资料完整。完成孕期两次空腹静脉血采集共 879 人,排除没有分娩信息的 217 人,排除儿保信息不完整的 157 人,排除没有 3 月龄粪便样本的 361 人,最终根据孕期母亲血糖检测结果,GDM 组纳入母婴 16 对,在 128 对孕期血糖正常的母婴中根据孕妇年龄、孕期体质指数按照 1:2 匹配对照组。

该项目通过中国疾病预防控制中心营养与健康所伦理委员会审查(No.2016-014),所有调查对象均签署知情同意书。

### 1.2 调查方法

**1.2.1 静脉血采集及血糖检测** 纳入研究的孕妇在孕中期(孕 12 周)和孕晚期(孕 24 周)完成空腹静脉血采集。取空腹 10~14 小时静脉血 4 mL 置于肝素锂抗凝管中,经离心处理(3000 r/min 离心 15 min)后取上清液保存于-20℃冰箱待测,并于 1 周内转运至实验室,采用己糖激酶法检测血糖指标。

**1.2.2 粪便样本采集** 两组研究对象均在产后 3 个月( $\pm 1$  周)采集婴儿新鲜粪便样本。使用装有 DNA 保存液的无菌采样管采集婴儿粪便,取样后立即保存在-20℃冰箱中,并于 1 周内以干冰运至实验室,转入-80℃冰箱冻存备用。

**1.2.3 粪便总 DNA 提取** 使用 QIAamp PowerFecal DNA Kit(50)试剂盒提取总 DNA,对 DNA 样本进行浓度和纯度检测,确定样本浓度在 20~200 ng/ $\mu$ L,  $A_{260/280}$  为 1.8~2.0。

**1.2.4 细菌 16S rDNA 高通量测序** 将检测合格的 DNA 样本对其 V3-V4 区进行 PCR 扩增、文库制备、文库质检、定量,使用设定的 TAG 序列进行样本区分。采用 Illumina HiSeq 2500 高通量测序平台对检测合格的文库进行测序。HiSeq/MiSeq 测序得到的 PE reads 根据 overlap 关系,将测序所得的双端序列拼接成一条目标区域序列,对目标序列进行质控过滤;过滤后的序列去除嵌合体序列得到最终的优化序列。基于优化序列进行

OTU 聚类分析和物种分类学(Taxonomy)注释。基于 OTU 聚类及标准化的相对丰度结果进行多样性指数分析。基于分类学信息进行物种结构分析和物种差异分析。

**1.2.5 肠道菌群多样性及相对丰度分析** 采用 Alpha 多样性分析评估微生物群落丰富度及均匀度,包括 Observed Species 指数、Chao1 指数、Simpson 指数、Shannon 指数、Ace 指数、Good coverage 指数、equitability 指数、margalef 指数、menhinick 指数。对两组在门、属水平的肠道优势菌群相对丰度进行比较,分析其细菌丰度差异。采用 Beta 多样性分析对两组间样本的微生物群落构成进行比较分析。采用 LEfSe 分析两组间差异显著的物种,使用秩和检验找到具有显著差异特征的类群,采用线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)估算每个物种丰度对差异效果影响的大小,  $LDA > 2$  且  $P < 0.05$  时判别为差异有统计学意义。

### 1.3 判定标准

母亲在孕中期或者孕晚期的空腹血糖检测结果  $\geq 5.1$  mmol/L,则诊断为 GDM<sup>[9]</sup>。

### 1.4 质量控制

(1) 由国家项目组统一印发项目的工作手册,并进行调查问卷的设计。(2) 问卷调查人员为各乡镇卫生院的妇保、儿保大夫,具有相关专业知识并对调查对象基本情况熟悉,在调查前经统一培训并考核合格。(3) 成立国家级和省级质控小组,每月对现场调查工作进行检查指导,对相关人员进行技术培训,对问卷及时清理修正。(4) 由统一培训的乡镇卫生院实验室检测医护人员采集血液标本和粪便标本,血液、粪便的保存、运输严格按照标准执行,血糖检测及粪便肠道菌群分析由专业检测人员进行。

### 1.5 统计学分析

用 SPSS 22.0 进行数据整理与分析。满足正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)  $[M(IQR)]$  表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用卡方检验。以双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象基本特征

由表 1 可见,两组研究对象的孕妇年龄、孕前体质指数、分娩方式和婴儿喂养方式、出生孕周、3 月龄的生长发育状况等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 孕妇及 3 月龄婴儿基本特征

组别	人数	孕妇年龄 <sup>(1)</sup> / 岁	孕前体质指数 <sup>(1)</sup>	剖宫产 <sup>(2)</sup>	母乳喂养 <sup>(2)</sup>
GDM 组	16	26.31±4.11	24.65±5.01	13(81.25)	13(81.25)
对照组	32	26.56±3.98	24.30±3.29	19(59.38)	27(84.38)
统计量		$t=0.20$	$t=-0.30$	$\chi^2=3.37$	$\chi^2=0.08$
P 值		0.84	0.77	0.20	0.78

组别	人数	出生孕周 <sup>(1)</sup>	3 月龄身长 <sup>(1)</sup> / cm	3 月龄体重 <sup>(1)</sup> / kg	3 月龄头围 <sup>(1)</sup> / cm
GDM 组	16	39.69±0.89	63.36±3.52	6.97±0.97	41.00(2.00)
对照组	32	39.46±1.11	62.90±2.70	7.10±1.04	40.15(3.00)
统计量		$t=-0.70$	$t=-0.45$	$t=0.43$	$Z=-0.24$
P 值		0.49	0.66	0.67	0.81

注: GDM: 妊娠期糖尿病; (1) 以  $\bar{x}\pm s$  表示, (2) 以  $n(r\%)$  表示

2.2 肠道菌群 Alpha 多样性

由表 2 可见, GDM 组 Observed Species 指数、margalef 指数和 menhinick 指数均低于对照组( $P <$

0.05) 其他 Alpha 多样性指数比较差异无统计学意义。

表 2 3 月龄婴儿肠道菌群 Alpha 多样性指数( $\bar{x}\pm s$ )

组别	人数	Observed Species 指数	Shannon 指数	Simpson 指数	Chao1 指数	Ace 指数
GDM 组	16	141.38±17.24	2.52±0.53	0.66±0.13	184.50±25.62	180.20±24.01
对照组	32	154.91±21.74	2.76±0.62	0.71±0.12	195.20±28.47	191.60±27.06
t 值		2.17	1.35	1.41	1.27	1.42
P 值		0.04	0.18	0.17	0.21	0.16

组别	人数	Goods_coverage 指数	equitability 指数	margalef 指数	menhinick 指数
GDM 组	16	1.00±0.00	0.35±0.07	13.66±1.66	0.83±0.10
对照组	32	1.00±0.00	0.38±0.08	15.00±2.11	0.91±0.13
t 值		-0.19	1.10	2.16	2.14
P 值		0.85	0.28	0.04	0.04

注: GDM: 妊娠期糖尿病

2.3 群落结构分析

2.3.1 门水平的群落结构分析 GDM 组和对照组中均检测出 7 个门, 其中主要包括: 放线菌门 (Actinobacteria)、厚壁菌门 (Firmicutes)、变形菌门 (Proteobacteria)、拟杆菌门 (Bacteroidetes)、疣微菌门 (Verrucomicrobia)、梭杆菌门

(Fusobacteria) 等。两组肠道菌群的优势菌门均为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门, 这 4 个菌门的相对丰度之和占有肠道菌群细菌丰度的 80% 以上。由表 3 可见, 两组在各个菌门的相对丰度比较差异无统计学意义。

表 3 3 月龄婴儿肠道优势菌群在门水平相对丰度 [ $M(IQR)$ ]

组别	人数	放线菌门	厚壁菌门	变形菌门	拟杆菌门
GDM 组	16	54.28(47.84)	23.58(23.48)	11.20(30.99)	0.12(0.07)
对照组	32	42.05(36.23)	29.64(21.30)	9.31(15.82)	0.15(10.14)
Z 值		0.62	-0.47	0.45	-0.14
P 值		0.53	0.64	0.65	0.89

注: GDM: 妊娠期糖尿病

2.3.2 属水平的群落结构分析 两组核心菌群主要包括双歧杆菌属 (Bifidobacteria)、乳杆菌属 (Lactobacillus)、肠杆菌属 (Enterobacteria)、拟杆菌属 (Bacteroidales)、梭菌属 (Bacteroidales) 等 5 个菌属。由表 4 可见, GDM 组的丹毒丝菌属 (Erysipelotrichales)、微球菌属 (Micrococcales) 相对丰度低于对照组 ( $P < 0.05$ ) 其他菌属比较差异无统计学意义。

2.4 两组间 Beta 多样性分析及 LEfSe 差异分析

由图 1 可见, GDM 组和对照组没有明显分离。经 PERMANOVA 分析, 两组间肠道菌群组成差异无统计学意义 ( $P = 0.29$ )。应用 LEfSe 软件对两组肠道微生物进行高维生物标识和揭示基因组特征份分析, 当  $LDA > 2$  且  $P < 0.05$  判别为该组富集物种。由图 2 可见, 丹毒梭菌属 (Erysipelatoclostridium) 在两组中差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表4 3月龄婴儿肠道菌群在属水平的相对丰度[M(IQR)]

组别	人数	双歧杆菌属	乳杆菌属	肠杆菌属	拟杆菌属
GDM组	16	53.99(48.27)	2.93(3.10)	1.62(12.04)	0.11(0.12)
对照组	32	41.29(38.22)	5.00(20.07)	4.17(16.90)	0.12(8.24)
统计量		0.75	-1.30	-0.82	-0.51
P值		0.45	0.19	0.41	0.61

组别	人数	梭菌属	丹毒丝菌属	微球菌属
GDM组	16	0.22(0.47)	0.01(0.01)	0.13(0.24)
对照组	32	0.17(0.30)	0.04(0.06)	0.29(0.78)
Z值		0.67	-2.44	-1.99
P值		0.50	0.01	0.04

注: GDM: 妊娠期糖尿病

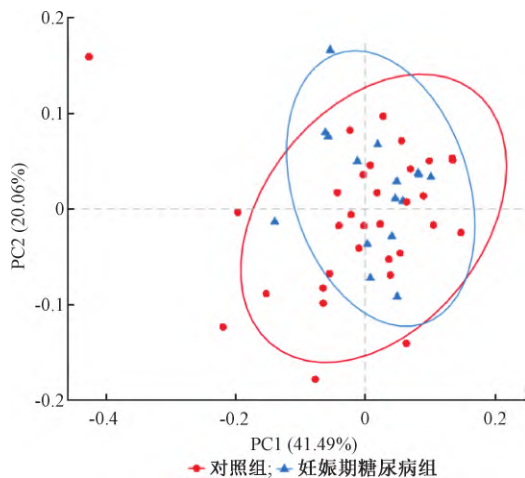


图1 3月龄婴儿肠道菌群主坐标分析(PCoA分析)

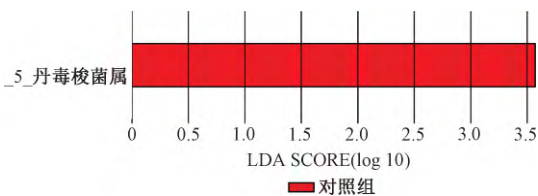


图2 线性判别分析(LDA)分值

### 3 讨论

肠道菌群参与机体多种生理及病理过程,肠道菌群的失调被认为是多种疾病发生的关键因素之一<sup>[10]</sup>。糖尿病、肥胖、过敏性疾病、感染性疾病及自闭性谱系障碍的人群中均存在肠道菌群多样性降低的现象<sup>[11-14]</sup>,因此肠道菌群丰富度及多样性的降低被认为是多种疾病发生的关键因素之一。

GDM指怀孕期间发现的不同程度的糖耐量异常,近年来GDM的发病率不断上升,高达1%~16.5%<sup>[15]</sup>。随着16S rRNA高通量测序技术发展,研究发现,GDM可引起母婴肠道菌群的变化,GDM子代的近远期并发症,如新生儿坏死性小肠结肠炎、新生儿黄疸、过敏性疾病、自闭性谱系障碍等与其肠道菌群改变有关<sup>[11]</sup>。既往研究发现,

母亲年龄、孕前体质指数、分娩方式及喂养方式、出生孕周等因素均会影响其后代的肠道菌群多样性及分布<sup>[16-18]</sup>。鉴于此,本研究中GDM组和对照组在这些方面无统计学差异,两组具有良好的可比性。目前关于GDM对后代肠道菌群的研究较少,且大多数是关于GDM对新生儿及早产儿的研究。

本研究对3月龄婴儿的粪便样本进行16S rRNA测序,探讨GDM稍大月龄后代肠道菌群的分布特征。本研究的Alpha多样性分析中,GDM组Observed Species指数、margalef指数和menhinick指数较对照组有一定程度的降低,表明GDM组肠道微生物群落的丰富度及多样性均低于对照组,这与PONZO等<sup>[19]</sup>的研究中关于GDM对新生儿肠道菌群影响的研究结果类似。

以往的研究中,变形菌门、厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门是GDM新生儿的四大肠道菌群,其中以变形菌门丰度最高<sup>[4]</sup>,本研究中,两组肠道菌群在门水平上丰度最高的菌均为放线菌。Su等<sup>[18]</sup>的研究中,GDM的新生儿相较于对照组,变形菌门和放线菌门显著升高,PONZO等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,GDM新生儿中拟杆菌门和放线菌门比值明显上升。本次研究两组肠道菌群在门水平上没有显著差异,推测可能是随着月龄的增加,GDM对婴儿肠道菌群的潜在影响会逐渐降低。但也有报道称新生儿生后肠道菌群处于一个动态变化的过程,GDM对生后肠道菌群无明显影响<sup>[20]</sup>。此外,本研究中两组共产生303个OTU,其中两组共有OTU为294个,对照组和GDM组特有的OTU分别为8和1个,两组OTU没有显著性差异。这与CRUSELL等<sup>[21]</sup>的研究结果类似,即GDM母亲的新生儿OTU数量减少,到9月龄OTU数量与对照组没有差异。

在属水平上,PONZO等<sup>[19]</sup>的研究中,GDM组新生儿的球菌属、罗尔斯通菌属、乳杆菌属和肠

杆菌属相比对照组显著下降。Su 等<sup>[18]</sup> 则发现 GDM 的新生儿中, 不动杆菌属和假单胞菌属等含有较多机会致病菌的菌属增加, 而乳杆菌属等含有较多益生菌的菌属显著降低。本研究中 GDM 组未见到机会致病菌增加或相关益生菌属显著降低, 不过 GDM 组后代的丹毒丝菌属 (*Erysipelotrichales*)、微球菌属 (*Micrococcales*) 相对丰度低于对照组, 这些改变可能与 GDM 子代的近远期并发症的发病机制有一定的相关性, 具体机制需进一步研究。

综上, GDM 对 3 月龄婴儿即稍大月龄婴儿的肠道菌群分布的影响比新生儿有所减弱, 但仍具有一定影响。由于目前关于 GDM 对子代肠道菌群影响的研究比较少, 且观察时间点不同, 结论也尚未统一, 往后仍需要进行更多的临床研究来明确 GDM 子代近远期肠道菌群的具体变化, 结合代谢组学分析肠道菌群在 GDM 子代的并发症发病的重要作用。

#### 参考文献

- [ 1 ] FRANZAGOM , FRATICELLI F , STUPPIA L , et al. Nutrigenetics , epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child [J]. *Epigenetics* , 2019 , 14( 3) : 215-235.
- [ 2 ] BIANCO M E , JOSEFSON J L. Hyperglycemia during pregnancy and long-term offspring outcomes [J]. *Curr Diabetes Rep* , 2019 , 19( 12) : 1-8.
- [ 3 ] MCLNTYRE H D , KAPUR A , DIVAKAR H , et al. Gestational diabetes mellitus—innovative approach to prediction , diagnosis , management , and prevention of future NCD—mother and offspring [J]. *Front Endocrinol* , 2020 , 11: 614533.
- [ 4 ] 贾璨阳 , 姜春明. 妊娠糖尿病对母婴肠道菌群影响的研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志* , 2021 , 29( 2) : 279-282.
- [ 5 ] CHEN T , QIN Y , CHEN M , et al. Gestational diabetes mellitus is associated with the neonatal gut microbiota and metabolome [J]. *BMC Med* , 2021 , 19( 1) : 120.
- [ 6 ] WANG J , ZHENG J , SHI W , et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus [J]. *Gut* , 2018 , 67( 9) : 1614-1625.
- [ 7 ] SODERBORG T K , CARPENTERCM , JANSSEN R C , et al. Gestational diabetes is uniquely associated with altered early seeding of the infant gut microbiota [J]. *Front Endocrinol* , 2020 , 11: 603021.
- [ 8 ] 李奕萱 , 姜春明. 高通量测序分析妊娠期糖尿病对早产儿肠道菌群的影响 [J]. *中国微生态学杂志* , 2021 , 33( 5) : 542-547.
- [ 9 ] 谢幸 , 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 75-78.
- [ 10 ] HASAN S , AHO V , PEREIRA P , et al. Gut microbiome in gestational diabetes: a cross-sectional study of mothers and offspring 5 years postpartum [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand* , 2018 , 97( 1) : 38-46.
- [ 11 ] HILL C , LYNCH D B , MURPHY K , et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET cohort [J]. *Microbiome* , 2017 , 5( 1) : 4.
- [ 12 ] SABATINO A , REGOLISTI G , COSOLA C , et al. Intestinal microbiota in type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. *Current Diabetes Reports* , 2017 , 17( 3) : 1-9.
- [ 13 ] ZHOU S M , WANG Z X , HE F S , et al. Association of serum bilirubin in newborns affected by jaundice with gut microbiota dysbiosis [J]. *J Nutr Biochem* , 2019 , 63: 54-61.
- [ 14 ] KANG D W , ADAMS J B , GREGORY A C , et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study [J]. *Microbiome* , 2017 , 5( 1) : 10.
- [ 15 ] 陈莉 , 苏尧 , 徐先明. 肠道菌群与妊娠期糖尿病关系的研究进展 [J]. *实用妇产科杂志* , 2021 , 37( 3) : 199-202.
- [ 16 ] ZHUANG L , CHEN H H , ZHANG S , et al. Intestinal microbiota in early life and its implications on childhood health [J]. *Genomics Proteomics Bioinf* , 2019 , 17( 1) : 13-25.
- [ 17 ] 王宝珠 , 曾令霞 , 齐琪. 婴儿肠道菌群影响因素研究进展 [J]. *中国妇幼卫生杂志* , 2020 , 11( 6) : 74-78.
- [ 18 ] SU M L , NIE Y Y , SHAO R C , et al. Diversified gut microbiota in newborns of mothers with gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One* , 2018 , 13( 10) : e0205695.
- [ 19 ] PONZO V , FERROCINO I , ZAROVSKA A , et al. The microbiota composition of the offspring of patients with gestational diabetes mellitus ( GDM) [J]. *PLoS One* , 2019 , 14( 12) : e0226545.
- [ 20 ] 丁溢芳 , 许卫东 , 孙政 , 等. 妊娠期糖尿病对早期足月新生儿肠道菌群的影响 [J]. *中华新生儿科杂志* , 2020 , 35( 6) : 424-429.
- [ 21 ] CRUSELL M K W , HANSEN T H , NIELSEN T , et al. Comparative studies of the gut microbiota in the offspring of mothers with and without gestational diabetes [J]. *Front Cell Infect Microbiol* , 2020 , 10: 536282.

收稿日期: 2021-12-17