

# 肠道菌群失调与妊娠期糖尿病关系的研究进展

李荣琴<sup>1</sup>, 宋志英<sup>2</sup>

1. 山西医科大学研究生学院, 山西 太原 030001; 2. 山西省妇幼保健院产科, 山西 太原 030001

**摘要:** 妊娠期糖尿病(GDM)是孕期常见的并发症,对母、儿的影响极大,近年其发病率逐年上升。肠道菌群失调可能通过参与胰岛素抵抗、慢性炎症反应及影响能量代谢等多种机制参与 GDM 的发生发展。以肠道菌群为靶点,补充益生菌及粪菌移植的治疗方式,为 GDM 的预防和治疗提供了新思路。文章对 GDM 孕妇肠道菌群的变化、相关的发病机制及治疗进展进行综述。

**关键词:** 妊娠期糖尿病; 肠道菌群失调; 发病机制; 益生菌; 粪菌移植

**中图分类号:** R 714.256 R 446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1285-05

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期发生或首次发现的以糖代谢异常为主要表现的临床综合征。GDM 孕妇较正常孕妇更易发生妊娠期高血压疾病、羊水过多、感染、产后出血等并发症,远期发生 2 型糖尿病的风险明显增加。其胎儿易发生流产、胎儿畸形、巨大儿等并发症<sup>[1]</sup>。近年来随着我国二胎政策的全面实施,高龄产妇的比例大大增加,GDM 的发生率明显上升,依据 2014 年中国妊娠期糖尿病的诊断标准,GDM 在中国的发病率为 17.5%~18%,严重威胁母婴近、远期健康<sup>[2]</sup>。目前 GDM 的病因尚不明确,但越来越多的研究发现肠道菌群与 GDM 的发生发展密切相关<sup>[3]</sup>。随着 16S rRNA 高通量测序技术的广泛应用,以及蛋白质组学和代谢组学的不断应用,肠道微生态与 GDM 的相关性研究已经成为当前的研究热点。

## 1 GDM 孕妇肠道菌群变化

**1.1 肠道菌群概述** 人体微生物群落数目巨大、物种丰富,广泛分布于皮肤、口腔、肠道以及泌尿生殖道等。其中,肠道菌群约  $10^{13}$ ~ $10^{14}$  个,细菌种类接近 1 000 种,是人体最大最复杂的微生物群落<sup>[4]</sup>。按自然属性分类,肠道菌群主要包括:厚壁菌门(64%)、拟杆菌门(28%)、变形菌门(8%)、放线菌门(3%)<sup>[5]</sup>。按与宿主的关系分类,肠道菌群包括:有益菌、有害菌及条件致病菌。根据优势菌属的存在情况,肠道菌群大致分为三种肠型:类杆菌属(1 型肠型),普氏菌属(2 型肠型),反刍球菌属(3 型肠型)<sup>[6]</sup>,此分类与性别、年龄、地域及体重指数无关,与长期的饮食模式有关<sup>[7]</sup>。1 型肠型以富含蛋白质和脂肪的饮食为主,在欧洲受试者中最常见,占 56%,2 型肠型以碳水化合物的饮食为主,占 31%<sup>[8]</sup>。肠道菌群多样性指标用  $\alpha$  多样性和  $\beta$  多样性来表示。 $\alpha$  多样性用来描述某个样品中微生物多样性, $\beta$  多样性用来描述不同样品间微生物多样性。正常情况下,肠道菌群与宿主之间互利共存,处于动态平衡,但也会由于饮食、内分泌、年龄及环境等因素的影响而失调,导致宿主发生肥胖及糖尿病等代谢性疾病<sup>[9]</sup>。

**1.2 肠道菌群检测方法** 从最初的培养依赖法,到非培养依

赖的传统分子生物学方法,再到目前的高通量组学测序方法,针对肠道菌群的研究技术已越来越成熟。16S rRNA 测序技术作为目前最常用的高通量组学测序技术,已成为近几年微生物群研究的主流方法。另外,随着测序技术及生物信息学分析技术的不断进步,宏基因组学研究联合蛋白质组学及代谢组学研究,能够更全面精细地展示整个菌群的组成及功能代谢谱,进而从根本上阐明肠道菌群发挥作用的机制。

**1.3 正常孕妇肠道菌群变化** 研究发现,随着孕周增加,孕妇肠道菌群会发生显著变化<sup>[10]</sup>。Koren 等<sup>[11]</sup>对 91 例孕妇进行研究发现,从妊娠早期到晚期母体肠道微生物的  $\alpha$  多样性呈下降趋势, $\beta$  多样性呈上升趋势,孕早期肠道菌群组成与未孕状态相似,到妊娠晚期肠道菌群差异显著,放线菌门和变形菌门比例增加,厚壁菌门和拟杆菌门的比例明显减少。Crusell 等<sup>[3]</sup>发现从妊娠晚期到产后 8 个月,无论代谢状况如何,肠道菌群 OTU 丰富度(物种丰富度)和 Shannon 指数( $\alpha$  多样性指数)均下降。然而 Jost 等<sup>[12]</sup>对 7 名健康孕妇孕晚期和产后 30 d 的粪便样本进行分析,发现整个围生期孕妇肠道菌群保持相对稳定。DiGiulio 等<sup>[13]</sup>发现,妇女在整个孕期,肠道、阴道及口腔微生物群均保持相对稳定,其  $\alpha$  多样性及  $\beta$  多样性均无明显变化。目前正常妊娠孕妇肠道菌群的变化尚无明确定论,造成研究结果差异显著的原因可能与样本量的选择、样本的保存及被研究者所属的地域差异等有关。

**1.4 GDM 孕妇肠道菌群变化** Ferrocino 等<sup>[14]</sup>发现 GDM 孕妇肠道菌群  $\alpha$  多样性显著增加( $P < 0.001$ ),拟杆菌门及放线菌门数量减少,厚壁菌门数量增加。王宇卉等<sup>[15]</sup>使用培养基分离培养 GDM 及健康孕妇的粪便细菌后发现,GDM 孕妇组肠道菌群中大肠杆菌数明显高于健康孕妇组,而双歧杆菌、乳酸杆菌及拟杆菌数均明显低于健康孕妇组。Crusell 等<sup>[3]</sup>通过二代测序发现 GDM 孕妇孕晚期及其产后 8 个月的肠道菌群组成均类似于非孕期 2 型糖尿病患者的肠道菌群。与正常血糖水平的孕妇相比,GDM 孕妇的肠道菌群在门和属水平上均有差异。GDM 孕妇中门水平的放线菌和属水平的柯林斯菌属、罗斯氏菌属和脱硫弧菌属具有较高的丰度。相关性分析

结果表明,艾克曼菌聚类单元与较低的胰岛素敏感性有关,克雷斯滕森菌科聚类单元与较高的空腹血糖浓度有关。Kuang 等<sup>[16]</sup>通过鸟枪测序法对 43 例 GDM 孕妇和 81 例健康孕妇 21~29 周粪便标本进行全基因组测序,探讨 GDM 与肠道菌群变化之间的关联。宏基因组关联研究确定了 154 837 个基因,这些基因聚集成 129 个宏基因组连锁群(MLGs)用于物种描述。该研究结果表明 GDM 孕妇组富集 MLGs 的总丰度与健康孕妇组富集 MLGs 的丰度之比与血糖水平呈正相关( $P < 0.05$ )。另外该研究还发现,与健康孕妇相比,GDM 孕妇含更丰富的拟杆菌属及克雷伯氏菌属,而双歧杆菌则明显减少。Liu 等<sup>[17]</sup>发现 GDM 孕妇组较对照组粪杆菌相对丰度降低,普雷沃菌的相对丰度升高,普雷沃菌是推动支链氨基酸生物合成与胰岛素抵抗之间联系的主要物种之一<sup>[18]</sup>,因此可推测高丰度的普雷沃菌可能是妊娠期血糖升高的原因之一<sup>[17]</sup>。

然而舒明月等<sup>[19]</sup>发现在相同孕期,GDM 孕妇与健康孕妇的核心肠道菌群结构与功能是相对稳定的,但可以检测出低丰度的差异菌群,GDM 孕妇肠道中艾克曼菌的相对丰度要显著低于健康孕妇,推测此菌种丰度的变化可能与 GDM 的发生密切相关。最近芬兰学者对 60 例 GDM 孕妇及 68 例非 GDM 孕妇产后 5 年及其后代的粪便标本进行测序,发现两组孕妇的肠道菌群无显著差异,但 GDM 孕妇的后代具有高丰度的厌氧棍状菌属,可见孕妇孕期血糖升高可能对其子代肠道微生物群有潜在影响<sup>[20]</sup>。

综上所述,肠道菌群变化对孕妇血糖水平有一定影响,但基于目前研究水平尚不能明确 GDM 孕妇肠道菌群的具体变化,需要进行全方位、大样本的研究来明确 GDM 孕妇肠道菌群的具体变化。

## 2 肠道菌群参与 GDM 可能的发病机制

### 2.1 肠道菌群与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官、靶组织对胰岛素生物学效应的反应性降低或丧失,常伴有胰岛素代偿性分泌增加。胰岛素的作用途径之一是通过磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)途径:胰岛素受体与胰岛素结合被活化后与胰岛素受体底物(IRS)相结合,可使胰岛素受体的酪氨酸位点磷酸化被激活,使其下游信号分子蛋白激酶 B(AKT)磷酸化,进一步活化糖原合成酶,通过葡萄糖转运蛋白因子 4(GLUT-4)完成胰岛素依赖的葡萄糖摄取。胰岛素也可通过磷酸化有丝分裂激活蛋白激酶(MAPK)途径影响基因调控及蛋白合成的各种酶,从而实现其降糖作用。以上两种信号转导过程中的任何一个环节受损均可引起胰岛素抵抗。肠道菌群可能通过介导慢性炎症反应<sup>[14]</sup>、免疫反应<sup>[21]</sup>、影响能量代谢<sup>[22]</sup>等途径参与胰岛素抵抗,最终导致 GDM 发生。但目前其确切的分子生物学机制仍未完全阐明。

### 2.2 肠道菌群与妊娠期慢性炎症反应

近年来,随着对胰岛素作用信号通路的深入研究发现炎症可能通过多种途径导致胰岛  $\beta$  细胞结构受损与功能障碍,引起胰岛素分泌不足。Cani 等<sup>[23]</sup>提出了“代谢性内毒素血症”学说:肠道菌群失调使机会致病菌数量增加,从而使肠道内革兰阴性菌产生的脂多糖(LPS)增加,LPS 激活 Toll 样受体 4 及其下游因子,增加肠道

通透性,入血内毒素量增加,引发慢性炎症反应;LPS 也可上调脂肪组织中炎症因子和趋化因子的表达。CRP、IL-6、IL-8、IL-10<sup>[14]</sup>和 TNF- $\alpha$  等炎症因子可以影响胰岛素作用信号通路中胰岛素受体底物的磷酸化过程,引起胰岛素抵抗,导致 GDM 的发生<sup>[24]</sup>。

### 2.3 肠道菌群与妊娠期能量代谢

#### 2.3.1 肠道菌群减少短链脂肪酸的生成

膳食纤维中的可溶性纤维经肠道微生物中特定酶的作用发酵成三种主要的短链脂肪酸(SCFAs),包括乙酸、丙酸和丁酸<sup>[25]</sup>。近年来,SCFAs 在机体代谢活动中的有益作用逐渐被发现。Delaere 等<sup>[26]</sup>发现 SCFAs 喂养的大鼠 10 d 内体重增加明显少于标准饮食喂养的大鼠,此外,与食用标准饮食的大鼠相比,食用丁酸盐的大鼠在禁食 16 h 后的血糖水平降低了约 15%,推测 SCFAs 在机体体重和血糖调节中起着有益作用。

SCFAs 通过多种机制介导全身能量平衡<sup>[27]</sup>。SCFAs 刺激肠内糖原生(IGN)可诱导葡萄糖和能量的稳态。丙酸盐通过结合游离脂肪酸受体 3(FFAR3)激活脑肠神经通路间接诱导 IGN。丁酸盐则通过 cAMP 介导葡萄糖 6 磷酸酶(G6Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1(PCK1)基因表达,直接诱导 IGN<sup>[28]</sup>。IGN 释放的葡萄糖由门静脉葡萄糖传感器检测,该传感器通过外周神经系统将其信号传送到大脑,以促进食物摄取和葡萄糖代谢<sup>[26]</sup>。SCFAs 也可作为信号分子,与 G 蛋白偶联受体 41(GPR41)和 G 蛋白偶联受体 43(GPR43)特异性结合,促进回肠和结肠 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和酪酪肽(PeptideYY, PYY)。GLP-1 作为肠促胰岛素激素,可以促进胰岛细胞增殖,目前主要作为 2 型糖尿病药物作用的靶点<sup>[29]</sup>。PYY 通过外周和中枢的神经肽 Y2 受体发挥作用,改善胰岛细胞的生存和功能<sup>[30-31]</sup>。SCFAs 也可作为组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂,参与机体表观遗传调控,调节机体代谢<sup>[32]</sup>。另外,研究报道,乙酸也可增强大鼠胰岛素抵抗<sup>[33]</sup>。

#### 2.3.2 肠道菌群影响胆汁酸代谢

胆汁酸是胆固醇经一系列酶促反应形成的代谢物,可以促进机体的能量代谢;抑制炎症因子的表达,产生抗炎效果;抑制胰高血糖素的分泌、增强机体组织对胰岛素的敏感性降低血糖<sup>[34]</sup>。肠道菌群可通过其产生的胆酸盐水解酶<sup>[35]</sup>参与胆汁酸的去结合作用、差向异构作用及脱羟基作用影响胆汁酸的合成与代谢<sup>[36]</sup>;也可通过影响肠黏膜胆汁酸运载体的表达,影响胆汁酸的重吸收过程<sup>[37]</sup>。胆汁酸作为配体与核法尼斯 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联受体 5(TGR5)结合后介导细胞内信号转导,参与糖代谢的调节。胆汁酸与 FXR 结合后抑制肠道 L 细胞糖酵解,抑制 GLP-1 的分泌,使胰岛素分泌减少,升高血糖<sup>[38]</sup>;胆汁酸激活 TGR5 后一方面可增加胰岛素敏感性,另一方面也可促进肠道 L 细胞分泌 GLP-1 参与血糖调节<sup>[39]</sup>。另外,有研究报道胆汁酸激活 TGR5 后也可诱导 2-碘甲状腺原氨酸脱碘酶(将不活跃的甲状腺素转化为三碘甲状腺原氨酸)活化,从而增加棕色脂肪组织和肌肉的能量消耗,导致代谢率和能量消耗增加<sup>[40-41]</sup>。

#### 2.3.3 肠道菌群影响支链氨基酸代谢

支链氨基酸

(BCAAs)是内源性蛋白被肠道菌群产生的蛋白酶和肽酶水解生成的,主要包括亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸等。研究发现糖尿病患者较健康人群的血清 BCAAs 水平明显升高<sup>[19]</sup>。而血清 BCAAs 升高可导致胰岛素抵抗的发生<sup>[42]</sup>,胰岛素抵抗反过来可能通过未完全抑制蛋白质的分解而导致 BCAAs 水平升高,从而形成恶性循环<sup>[43]</sup>。Pedersen 等<sup>[18]</sup>将合成 BCAAs 的主要肠道菌群普氏菌喂养正常小鼠 3 周后,发现小鼠血清 BCAAs 水平显著升高,并出现胰岛素抵抗。White 等<sup>[44]</sup>研究发现通过药物降低血浆 BCAAs 水平可改善胰岛素抵抗。可见,肠道菌群可通过影响血浆 BCAAs 水平,引起胰岛素抵抗,进而影响血糖代谢。

BCAAs 升高可能通过以下机制引起胰岛素抵抗,但目前学界尚无统一论。过量的 BCAAs 分解代谢可能导致肌肉分泌的信号代谢物增加,促进脂肪酸流入肌肉,导致胰岛素抵抗<sup>[45]</sup>。BCAAs,特别是亮氨酸(有效的胰岛素分泌促进剂<sup>[46]</sup>)升高也可能导致慢性高胰岛素血症,引起代偿性胰岛素抵抗<sup>[43]</sup>。BCAA 分解代谢增加也可能竞争性抑制脂肪酸  $\beta$  氧化过程,导致肌肉和肝脏的胰岛素抵抗<sup>[47]</sup>。

### 3 微生态调节剂在 GDM 治疗和预防中的进展

**3.1 益生菌与 GDM** 益生菌是一类有益健康的活微生物产品,可能通过刺激胰岛素的分泌和释放来改善机体代谢状况<sup>[48]</sup>。孕妇口服益生菌进行人为干预肠道菌群组成,结果显示,接受益生菌干预组孕妇血糖浓度明显低于安慰剂组<sup>[49]</sup>,且产后 12 个月内发生腹型肥胖的风险减低<sup>[50]</sup>。Barrett 等<sup>[51]</sup>研究发现孕妇于孕早期口服益生菌制剂可降低 GDM 的发生率。Taylor 等<sup>[52]</sup>对 288 名 GDM 孕妇进行 6~8 周膳食益生菌干预,结果显示,益生菌干预可显著降低 GDM 孕妇的胰岛素抵抗。一项前瞻性饮食分析表明,更多地摄入酸奶与降低患糖尿病的风险相关<sup>[53]</sup>。然而也有研究发现并不是所有人都能从摄入的益生菌中获益<sup>[54]</sup>。Lindsay 等<sup>[55]</sup>对 175 名肥胖孕妇进行了一项随机双盲对照临床研究:孕妇于孕 24~28 周被随机分配在每日口服益生菌胶囊或安慰剂组,结果显示益生菌组与对照组两组在干预前后的空腹血糖差异无统计学意义( $P=0.391$ )。故益生菌对 GDM 及肥胖等代谢性疾病的治疗作用尚需进一步深入研究。

**3.2 粪菌移植与 GDM** 粪菌移植,是将健康人粪便中的功能菌群通过一定方式移植到患者肠道内,达到重建正常功能的肠道菌群的作用。Liu 等<sup>[56]</sup>将多形拟杆菌灌胃到肥胖模型的小鼠体内,发现其肥胖程度显著下降,表明多形拟杆菌对肥胖具有潜在的抑制作用。Vrieze 等<sup>[57]</sup>将瘦供体的肠道微生物群经鼻十二指肠管输注到患有代谢综合征并发胰岛素抵抗的患者体内,6 周后测得被移植病人肠道菌群丰度有所增加,产丁酸盐菌的数量明显增加,外周血胰岛素敏感性相对于移植前也明显提高。虽然已证实粪菌移植可以改善受体胰岛素抵抗<sup>[57]</sup>,但由于供体筛选过程复杂、移植途径的选择、相关法律法规的缺陷以及患者接受度的影响,其在临床上的应用仍较局限,目前粪菌移植在临床上主要运用于复发性难辨梭菌感染的治疗<sup>[58]</sup>。对于粪菌移植在 GDM 孕妇中的应用尚需要进

行可靠的临床试验为该设想提供有力的证据。

## 4 小结

肠道微生物作为人体最大最复杂的微生物群落,其结构的失调通过多种机制参与 GDM 的发生、发展。以肠道菌群为靶点,口服益生菌及粪菌移植的治疗方式为 GDM 的预防和治疗提供了新思路,但其安全性、可靠性及可实施性仍面临巨大的挑战。

## 参考文献

- [1] 谢幸. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001.
- [2] 姜百灵,张方芳. 孕期营养监测与健康教育对降低妊娠期糖尿病发病率的临床效果分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018,6(18):72-73,76.
- [3] 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.
- [4] 张心红,王凤英,廖素平. 妊娠期相关器官微生物菌群变化研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2017,44(4):412-414,417.
- [5] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2012, 489(7415):220.
- [6] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2011, 473(7346):174.
- [7] Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota [J]. *Nutr Hosp*, 2013, 28(3):553-557.
- [8] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334(6052):105-108.
- [9] Li DT, Wang P, Wang PP, et al. The gut microbiota: a treasure for human health [J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(7):1210-1224.
- [10] Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:1031.
- [11] 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.
- [12] Jost T, Lacroix C, Braegger C, et al. Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation [J]. *Curr Microbiol*, 2014, 68(4):419-427.
- [13] DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(35):11060-11065.
- [14] Ferrocino I, Ponzio 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.
- [15] 王宇卉,李权伦,殷卓,等. 妊娠期糖尿病患者肠道菌群、细胞免疫功能及炎症因子变化 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(5):584-587,597.
- [16] Kuang YS, Lu JH, Li SH, et al. Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus [J]. *Gigascience*, 2017, 6(8):gix058.

- [17] Liu H, Pan LL, Lv S, et al. Alterations of gut microbiota and blood lipidome in gestational diabetes mellitus with hyperlipidemia [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1015.
- [18] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535(7612):376.
- [19] 舒明月, 付爱思, 张洁, 等. 基于 PacBio SMRT 测序技术评估妊娠期糖尿病人的肠道菌群 [J]. *微生物学报*, 2019, 59(9):1823-1839.
- [20] Hasan S, Aho V, Pereira P, et al. Gut microbiome in gestational diabetes: a cross-sectional study of mothers and offspring 5 years post-partum [J]. *Acta Obstet et Gynecol Scand*, 2018, 97(1):38-46.
- [21] Maurya CK, Arha D, Rai AK, et al. NOD2 activation induces oxidative stress contributing to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:158-169.
- [22] Wang NN, Ma YN, Liu ZQ, et al. Hydroxytyrosol prevents PM2.5-induced adiposity and insulin resistance by restraining oxidative stress related NF- $\kappa$ B pathway and modulation of gut microbiota in a murine model [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141:393-407.
- [23] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.
- [24] 陈娟娟, 袁凤刚. 妊娠糖尿病患者脂联素、炎症因子水平与胰岛素抵抗的关系 [J]. *河南医学研究*, 2019, 28(5):809-810.
- [25] Flint HJ, Scott KP, Louis P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10):577-589.
- [26] Delaere F, Duchamp A, Mounien L, et al. The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing [J]. *Mol Metab*, 2013, 2(1):47-53.
- [27] Layden BT, Angueira AR, Brodsky M, et al. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets [J]. *Transl Res*, 2013, 161(3):131-140.
- [28] Mutel E, Gautier-Stein A, Abdul-Wahed A, et al. Control of blood glucose in the absence of hepatic glucose production during prolonged fasting in mice: induction of renal and intestinal gluconeogenesis by glucagon [J]. *Diabetes*, 2011, 60(12):3121-3131.
- [29] Tasyurek MH, Altunbas HA, Canatan H, et al. GLP-1-mediated gene therapy approaches for diabetes treatment [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2014, 16:e7.
- [30] Pingitore A, Gonzalez-Abuin N, Ruz-Maldonado I, et al. Short chain fatty acids stimulate insulin secretion and reduce apoptosis in mouse and human islets in vitro: Role of free fatty acid receptor 2 [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2):330-339.
- [31] Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes [J]. *Peptides*, 2018, 100:269-274.
- [32] Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramoto T, et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation [J]. *Nutrients*, 2015, 7(4):2839-2849.
- [33] Herrema H, IJzerman RG, Nieuwdorp M. Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(4):613-617.
- [34] Högenauer K, Arista L, Schmiedeberg N, et al. G-protein-coupled bile acid receptor 1 (GPBAR1, TGR5) agonists reduce the production of proinflammatory cytokines and stabilize the alternative macrophage phenotype [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(24):10343-10354.
- [35] Gérard P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota [J]. *Pathogens*, 2013, 3(1):14-24.
- [36] Sagar NM, Cree IA, Covington JA, et al. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015:398585.
- [37] 范哲宇, 王进波, 齐莉莉, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢的互作关系 [J]. *动物营养学报*, 2018, 30(9):3466-3472.
- [38] Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7629.
- [39] de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5):657-669.
- [40] Watanabe M, Houten SM, Matakaki C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. *Nature*, 2006, 439(7075):484.
- [41] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3):167-177.
- [42] Walford GA, Ma Y, Clish CB, et al. Metabolite profiles of diabetes incidence and intervention response in the Diabetes Prevention Program [J]. *Diabetes*, 2016, 65(5):1424-1433.
- [43] Arany Z, Neinst M. Branched chain amino acids in metabolic disease [J]. *Curr Diabetes Rep*, 2018, 18(10):76.
- [44] White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, et al. The BCKDH kinase and phosphatase integrate BCAA and lipid metabolism via regulation of ATP-citrate lyase [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6):1281-1293.
- [45] Jang C, Oh SF, Wada S, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2016, 22(4):421.
- [46] Wilson DF, Cember ATJ, Matschinsky FM. Glutamate dehydrogenase: role in regulating metabolism and insulin release in pancreatic  $\beta$ -cells [J]. *J Appl Physiol*, 2018, 125(2):419-428.
- [47] Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5):606-614.
- [48] Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10):1827-1834.
- [49] Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. 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.
- [50] 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.

- tional regulator of Gpr126 (Adgrg6) [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1456(1): 109 - 121.
- [2] Piva R, Spandidos DA, Gambari R. From microRNA functions to microRNA therapeutics: novel targets and novel drugs in breast cancer research and treatment (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(4): 985 - 994.
- [3] 韩晓翠, 左晓丽, 李敏, 等. 微 RNA 221/222 在乳腺癌中的研究进展 [J]. *中华乳腺病杂志 (电子版)*, 2017, 11(6): 369 - 371.
- [4] 谢军, 韩造木, 尹琬凌. 微 RNA-27a 介导 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的作用机制 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(12): 2378 - 2381.
- [5] Deng K, Ren C, Fan Y, et al. miR-27a is an important adipogenesis regulator associated with differential lipid accumulation between intramuscular and subcutaneous adipose tissues of sheep [J]. *Domest Animal Endocrinol*, 2020, 71: 106393.
- [6] Liu F, Chen JX, Wang P, et al. MicroRNA-27a controls the intracellular survival of *Mycobacterium tuberculosis* by regulating calcium-associated autophagy [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4295.
- [7] 王秀珍. 前列腺癌患者血清中 miR-27a 的表达和临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(21): 2662 - 2665.
- [8] Gao WY, Hong ZD, Huang HW, et al. miR-27a in serum Acts as biomarker for prostate cancer detection and promotes cell proliferation by targeting Sprouty2 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 5291 - 5298.
- [9] 许镇, 汪泳, 章礼久. 血清外泌体 miR-27a 在胃癌中的表达及其临床意义 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8): 1296 - 1298.
- [10] 范波, 施莉. MicroRNA-27a 靶向 PHLPP2 促进胃癌细胞增殖和转移的机制探讨 [J]. *中国现代医生*, 2019, 57(11): 1 - 4.
- [11] Xu CL, Cheng H, Li N, et al. Relationship between microRNA-27a and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer and its mechanism in gastric cancer cell growth and metastasis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181175.
- [12] Rashad NM, El-Shal AS, Shalaby SM, et al. Serum miRNA-27a and miRNA-18b as potential predictive biomarkers of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 447(1/2): 125 - 136.
- [13] 杨志芳, 杨颖, 张瑞丽, 等. 微小 RNA-27a-3p 对肝癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3): 198 - 203.
- [14] Cui QJ. Significance of miR-27a and miR-31 in early diagnosis and prognosis of colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3092 - 3096.
- [15] Xu Q, Tong JL, Zhang CP, et al. miR-27a induced by colon cancer cells in HLECs promotes lymphangiogenesis by targeting SMAD4 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186718.
- [16] 林乐千. miR-27a 靶向调控 SIPA1L3 在宫颈癌发生中的作用及其相关机制的初步研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [17] Fang F, Huang BX, Sun S, et al. miR-27a inhibits cervical adenocarcinoma progression by downregulating the TGF- $\beta$ RI signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 395.
- [18] Mu Y, Zhang LN, Chen X, et al. Silencing microRNA-27a inhibits proliferation and invasion of human osteosarcoma cells through the SFRP1-dependent Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20182366.
- [19] 崔子峰. MicroRNA-27a 在舌鳞癌组织中的表达及对舌鳞癌 cal-27 细胞增殖与凋亡行为影响的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [20] Chen F, Chen ZQ, Zhu JJ. Silencing of microRNA-27a facilitates autophagy and apoptosis of melanoma cells through the activation of the SYK-dependent mTOR signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020-02 - 17. [Epub ahead of print].
- [21] Wang XT, An DZ, Liu XM, et al. MicroRNA-27a downregulates the expression of Hsp90 and enhances the radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 5967 - 5977.
- [22] Si LH, Jia Y, Lin RX, et al. MicroRNA-27a regulates the proliferation, chemosensitivity and invasion of human ovarian cancer cell lines by targeting Cullin 5 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 668: 9 - 15.
- [23] 高慧. 转染 miRNA27a 抑制物对卵巢癌耐药细胞系顺铂敏感性的研究 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2015, 37(3): 201 - 205, 241.

收稿日期: 2019 - 12 - 19 编辑: 王海琴

(上接第 1288 页)

- [51] Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, et al. Probiotics for preventing gestational diabetes [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2): CD009951.
- [52] 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): 461.
- [53] O'Connor LM, Lentjes MAH, Luben RN, et al. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 909 - 917.
- [54] Rao SSC, Rehman A, Yu S, et al. Brain foginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(6): 162.
- [55] Lindsay KL, Kennelly M, Culliton M, et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study) [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99(6): 1432 - 1439.
- [56] Liu RX, Hong J, Xu XQ, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 859.
- [57] Vrieze A, van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913 - 916.
- [58] König J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer-clinical applications and procedures [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(2): 222 - 239.

收稿日期: 2020 - 01 - 08 编辑: 王娜娜