

# 益生菌在超重及肥胖孕妇中的应用效果

刘 健, 焦立媛, 杨振华

(武警特色医学中心 妇产科, 天津, 300162)

**摘要:** **目的** 探讨超重或肥胖孕妇使用益生菌对妊娠糖尿病发病率、肠道菌群及妊娠结局的影响。**方法** 选取肥胖或超重孕妇 112 例为研究对象, 通过随机抽样的方法分为对照组与观察组, 每组 56 例。观察组自孕 20 周开始至分娩每天口服益生菌 3 次, 对照组则口服安慰剂胶囊。观察 2 组妊娠糖尿病发生率、血糖与妊娠期肠道菌群变化、妊娠结局(早产、妊娠高血压、剖宫产、胎盘早剥、胎膜早破等)及新生儿结局(出生体质量、巨大儿、头围、新生儿低血糖及出生 3~5 d 总胆红素等)。**结果** 妊娠 28 周时, 观察组患妊娠糖尿病的孕妇 4 例, 少于对照组的 14 例, 观察组餐后 2 h 血糖水平(102.9 ± 20.7) mg/dL, 低于对照组的(116.4 ± 25.6) mg/dL, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 肠道菌群分析结果显示, 治疗后观察组孕妇的乳酸杆菌(8.03 ± 1.01) CFU/g、双歧杆菌(8.43 ± 1.28) CFU/g 及肠球菌(11.46 ± 1.22) CFU/g 均高于对照组[(7.61 ± 0.88)、(7.24 ± 1.24)、(10.36 ± 1.13) CFU/g], 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组的早产数少于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组出生 3~5 d 后的总胆红素低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 益生菌对超重或肥胖孕妇的血糖及肠道菌群调节可有效降低妊娠糖尿病的发生率, 预防婴儿高胆红素血症的发生。

**关键词:** 妊娠期糖尿病; 益生菌; 肠道菌群; 乳酸杆菌; 超重; 肥胖

中图分类号: R 453; R 714 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)22-115-04 DOI: 10.7619/jcmp.20220944

## Effect of probiotics in overweight and obese pregnant women

LIU Jian, JIAO Liyuan, YANG Zhenhua

(Department of Obstetrics and Gynecology, Armed Police Special Medical Center, Tianjin, 300162)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of probiotics on the incidence of gestational diabetes mellitus, intestinal flora and pregnancy outcomes in overweight or obese pregnant women. **Methods** A total of 112 overweight or obese pregnant women were selected as research objects, and they were divided into control group ( $n = 56$ ) and observation group ( $n = 56$ ) by random sampling method. The observation group received probiotics three-times a day from 20 weeks of gestation to delivery, while the control group received placebo capsules. The incidence of gestational diabetes, changes in blood glucose and intestinal microflora during pregnancy, pregnancy outcomes (premature delivery, gestational hypertension, cesarean section, placental abruption, premature rupture of membranes, etc.) and neonatal outcomes (body weight, macrosomia, head circumference, neonatal hypoglycemia and total bilirubin after 3 to 5 days of birth) were observed in both groups. **Results** At 28 weeks, the number of pregnant women with gestational diabetes in the observation group was significantly less than that in the control group (4 cases versus 14 cases,  $P < 0.05$ ), and the 2 h post-prandial blood glucose level in the observation group was significantly lower than that in the control group [(102.9 ± 20.7) mg/dL versus (116.4 ± 25.6) mg/dL,  $P < 0.05$ ]. Intestinal microflora analysis showed that lactobacillus, bifidobacteria and enterococcus in the observation group were (8.03 ± 1.01) CFU/g, (8.43 ± 1.28) CFU/g and (11.46 ± 1.22) CFU/g, which were significantly higher than (7.61 ± 0.88) CFU/g, (7.24 ± 1.24) CFU/g, (10.36 ± 1.13) CFU/g in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The number of premature delivery in the observation group was significantly less than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The total bilirubin level in the observation group was significantly lower than that in the control group 3 to 5 days after birth ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Probiotics can effectively reduce the incidence of gestational diabetes mellitus and prevent

the occurrence of hyperbilirubinemia in infants by regulating blood glucose and intestinal flora in overweight or obese pregnant women.

**Key words:** gestational diabetes mellitus; probiotics; intestinal flora; lactic acid bacteria; overweight; obese

妊娠糖尿病是指在妊娠期间首次诊断的糖尿病,可对孕妇及新生儿造成不良影响<sup>[1]</sup>。超重和肥胖女性妊娠糖尿病发生率是正常体质量女性的 2 倍以上,而年龄 ≥20 岁的女性肥胖与超重比例分别为 34% 和 29%。虽然目前的治疗侧重于使孕妇的血糖水平正常化,对减少妊娠糖尿病的短期并发症具有一定的作用,但对长期不良反应可能并不适用,因此对孕妇而言,最重要的是预防妊娠糖尿病的发生<sup>[2]</sup>。本研究探讨益生菌对超重或肥胖孕妇的肠道菌群、妊娠糖尿病发病率及妊娠结局的影响,现报告如下。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

选取 2017 年 3 月—2019 年 10 月武警特色医学中心收治的 112 例超重或肥胖孕妇为研究对象,通过随机抽样的方法分为对照组与观察组,每组 56 例,所有患者均签署知情同意书,并经本院伦理委员会审核通过。纳入标准:① 孕前或孕早期体质量指数(BMI) ≥25 kg/m<sup>2</sup>者;② 年龄满 18 周岁者;③ 空腹血糖 <92 mg/dL 者;④ 孕周为 18~20 周者。排除标准:① 多胎妊娠;② 既往妊娠期糖尿病病史或入组时诊断为妊娠糖尿病;③ 服用任何可能影响葡萄糖代谢的药物,如皮质类固醇、二甲双胍或免疫抑制剂等;④ 患有与葡萄糖代谢改变相关的疾病,如库欣综合征、肝硬化;⑤ 经常食用益生菌;⑥ 吸烟,经常饮酒或使用非法药物;⑦ 怀孕期间服用抗生素摄入情况;⑧ 文盲或低识字率;⑨ 胎儿畸形。

#### 1.2 干预方法

观察组自孕 20 周开始至分娩,每天口服益生菌制剂双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂生产,批准文号 S10950032),3 次/d,每次 2 片,每片 210 mg;对照组则口服安慰剂胶囊。同时,2 组避免食用含有益生菌的补充剂或食物等。对孕妇每周进行门诊或电话随访,监督其服药依从性并观察不良反应。

#### 1.3 观察指标

① 妊娠糖尿病发生率:妊娠糖尿病的诊断

标准参考文献,在妊娠第 28 周期间进行口服葡萄糖糖耐量试验<sup>[3]</sup>。② 妊娠期肠道菌群检测:2 组患者分别在益生菌干预前及孕晚期(34 周左右)采集新鲜粪便进行细菌培养,比较肠道菌群的变化。取患者新鲜粪便后,分别接种肠球菌、乳酸杆菌、大肠埃希菌及双歧杆菌在培养平板上,分别进行需氧菌(培养 48 h)及厌氧菌(培养 72 h)培养,最后通过平板活菌计数法对细菌进行计数。③ 妊娠结局:早产、妊娠高血压、剖宫产、胎盘早剥、胎膜早破等。④ 新生儿结局:出生体质量、巨大儿、头围、新生儿低血糖及出生 3~5 d 总胆红素等。

#### 1.4 统计学方法

采用统计软件 SPSS 17.0 进行统计学处理分析,其中计数资料采用[n(%)]表示,以χ<sup>2</sup>检验进行统计学比较;计量资料则采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,以 t 检验进行统计学比较,P < 0.05 为差异具有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 一般资料

2 组患者年龄、身高、干预前的 BMI 及剖宫产史、早产史、子痫前期史、死胎史等一般资料差异均无统计学意义(P > 0.05)。见表 1。

表 1 2 组孕妇治疗前的一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ ) [n(%)]

项目	观察组(n=56)	对照组(n=56)
年龄/岁	28.90 ± 5.60	29.40 ± 6.10
身高/cm	163.60 ± 5.40	164.20 ± 5.90
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	30.20 ± 3.60	29.10 ± 4.20
超重	33(58.93)	36(64.29)
肥胖	23(41.07)	20(35.71)
剖宫产	22(39.29)	25(44.64)
早产史	2( 3.57)	2( 3.57)
子痫前期史	1( 1.79)	0
死胎史	1( 1.79)	2( 3.57)

BMI: 体质量指数。

#### 2.2 妊娠 28 周时的妊娠糖尿病发生率及血糖比较

妊娠 28 周时,观察组患妊娠糖尿病的孕妇 4 例,少于对照组的 14 例。益生菌干预前,观察组与对照组的空腹血糖分别为(74.50 ± 7.10)、(73.10 ± 7.50) mg/dL;干预 8 周后(妊娠 28 周时),观察组与

对照组的空腹血糖分别为(73.70 ± 7.30)、(76.90 ± 10.70) mg/dL, 干预后与干预前的变化分别为(-0.50 ± 7.90)、(3.90 ± 8.80) mg/dL。此外,妊娠 28 周时,观察组餐后 2 h 血糖(102.90 ± 20.70) mg/dL, 低于对照组的(116.40 ± 25.60) mg/dL, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。餐后 1 h 血糖,观察组(128.30 ± 27.40) mg/dL, 低于对照组的(136.10 ± 30.90) mg/dL, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 治疗前后孕妇的肠道微生物变化

治疗前,观察组孕妇的乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组治疗后的乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌均高于治疗前,且治疗后观察组孕妇的乳酸杆

菌、双歧杆菌及肠球菌均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.4 2 组的妊娠结局比较

2 组的剖宫产、妊娠高血压、胎盘早剥及胎膜早破情况差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但观察组的早产数少于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 2 组新生儿结局比较

2 组新生儿的出生体质量、巨大儿、头围、新生儿低血糖情况差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但观察组出生 3~5 d 总胆红素低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外,2 组均未发生新生儿死亡。见表 4。

表 2 治疗前后孕妇的肠道微生物变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时点	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠球菌	CFU/g
对照组( $n=56$ )	治疗前	7.14 ± 0.71	6.41 ± 1.12	10.14 ± 1.20	
	治疗后	7.61 ± 0.88*	7.24 ± 1.24	10.36 ± 1.13*	
观察组( $n=56$ )	治疗前	6.92 ± 0.83	6.48 ± 0.97	10.20 ± 1.17	
	治疗后	8.03 ± 1.01*#	8.43 ± 1.28*#	11.46 ± 1.22*#	

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 2 组孕妇的妊娠结局比较[ $n(\%)$ ]

组别	早产	剖宫产	妊娠高血压	胎盘早剥	胎膜早破
对照组( $n=56$ )	8(14.29)	26(46.43)	2(3.57)	5(8.93)	13(23.21)
观察组( $n=56$ )	2(3.57)*	24(42.86)	3(5.36)	4(7.14)	15(26.79)

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

表 4 2 组新生儿结局比较( $\bar{x} \pm s$ )[ $n(\%)$ ]

项目	观察组( $n=56$ )	对照组( $n=56$ )
出生体质量/g	3 258 ± 463	3 274 ± 442
出生体质量 > 4 000 g	2(3.57)	3(5.36)
出生身高/cm	50.4 ± 2.3	50.2 ± 2.5
头围/cm	34.6 ± 1.8	34.8 ± 1.4
出生 3~5 d 总胆红素/(mg/dL)	9.0 ± 2.8*	11.2 ± 3.1
新生儿低血糖	1(1.79)	2(3.57)

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

妊娠期糖尿病的发病机制包括 2 个主要因素:高胰岛素抵抗和胰腺 B 细胞产生胰岛素的能力下降<sup>[4]</sup>。虽然遗传因素容易导致妊娠糖尿病,但胰岛素抵抗异常通常是由肥胖引起的<sup>[5-7]</sup>。肥胖的病因尚不清楚,但可能是遗传、表观遗传和社会因素之间复杂的相互作用。

越来越多的证据表明,肠道菌群也是代谢的重要调节器,在妊娠期间(特别是妊娠晚期),肠道菌群组成会发生变化,导致细菌丰度下降,其中双

歧杆菌和乳酸杆菌数量的减少在超重和肥胖女性中尤为明显,因此会对母亲及新生儿的健康造成影响<sup>[8-9]</sup>。超重或肥胖是妊娠糖尿病的独立危险因素,其中 40% 的孕妇会发生妊娠糖尿病,而妊娠糖尿病也是女性在怀孕期间最常见的代谢紊乱性疾病。另外,约 1/7 的新生儿会因妊娠糖尿病产生不良结局,膳食纤维被认为是肠道菌群生长的重要底物,对肠上皮细胞具有营养作用,但通过饮食预防妊娠糖尿病的作用仍十分有限,荟萃分析显示,饮食干预并不能有效降低妊娠糖尿病风险。目前,也有不少用于预防妊娠糖尿病的方法,包括使用二甲双胍、生活方式干预、肌醇和维生素 D 等,但孕妇的依从性较低<sup>[10-11]</sup>。

益生菌常由多个活菌组成(如乳酸杆菌和双歧杆菌),在摄入后可通过产生细菌素、抑制病原菌、促进废物降解而改善肠道菌群及肠道屏障功能,对宿主有益。研究<sup>[12]</sup>表明,肠道菌群可能在肥胖、肥胖相关炎症和胰岛素抵抗的发生中发挥重要作用。临床研究中,RAJKUMAR H 等<sup>[13]</sup>通

过对超重 (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) 者进行 6 周的益生菌治疗,结果显示益生菌可显著降低超重者的总胆固醇、甘油三酯、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL) ( $P < 0.05$ ), 且显著改善胰岛素敏感性, C 反应蛋白也降低,并对肠道菌群的组成产生有益的影响。

本研究结果显示,在妊娠 28 周时,经过 8 周的治疗,益生菌治疗后的空腹血糖与餐后 1 h 血糖与对照组相比无显著差异,但治疗前后的空腹血糖变化显著较对照组减低,且餐后 2 h 血糖及妊娠期糖尿病的患者例数也显著低于对照组,表明益生菌对于预防妊娠糖尿病的发生具有显著效果,而这也可能与益生菌对肠道菌群的调节作用有关(益生菌治疗后的乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌均显著高于对照组)。另外,观察组新生儿出生后 3~5 d 的总胆红素显著低于对照组,而这可能与胎盘界面的微生物转移和/或益生菌组母亲的母乳中含有有益微生物的数量更多有关,尽管本研究未检测母乳中的微生物含量,但研究<sup>[14]</sup>显示母乳中的双歧杆菌及粪便中的双歧杆菌的浓度与新生儿胆红素水平呈负相关。本研究结果也显示益生菌治疗组的粪便中双歧杆菌显著高于对照组,且新生儿的总胆红素也显著低于对照组,而益生菌对高胆红素血症的保护作用可能是由于其对肠道运动和肠道菌群的影响造成<sup>[15]</sup>。与其他相关研究结果相似,本研究也发现没有证据表明服用益生菌会显著影响大多数孕产妇结局,如早产、剖宫产及胎盘早剥等<sup>[16]</sup>,不过这也可能与研究的样本量较小有关。

#### 参考文献

- [1] 陈玲, 陈文玮, 陈黎, 等. 妊娠期糖尿病经产妇产后口服葡萄糖耐量试验时间-血糖曲线的曲线下面积与妊娠结局的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(19): 98-100, 106.
- [2] LUOTO R, LAITINEN K, NERMES M, *et al.* Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(12): 1792-1799.
- [3] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569.
- [4] 李敏慧, 胥红斌. 妊娠期糖尿病血糖控制情况与妊娠结局的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 106-108.
- [5] DAVIS E M, ABEBE K Z, SIMHAN H N, *et al.* Perinatal outcomes of two screening strategies for gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(1): 6-15.
- [6] 缪珺. 维生素 D 缺乏与妊娠期糖尿病发病的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(17): 129-132.
- [7] 吴红花. 胰岛素抵抗与妊娠期糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(7): 436-439.
- [8] SU Y, WANG H K, GAN X P, *et al.* Alterations of gut microbiota in gestational diabetes patients during the second trimester of pregnancy in the Shanghai Han population [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 366.
- [9] MA S J, YOU Y P, HUANG L T, *et al.* Alterations in gut microbiota of gestational diabetes patients during the first trimester of pregnancy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 58.
- [10] LAREDO-AGUILERA J A, GALLARDO-BRAVO M, RABANALES-SOTOS J A, *et al.* Physical activity programs during pregnancy are effective for the control of gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(17): E6151.
- [11] ELKIND-HIRSCH K E, SEIDEMANN E, HARRIS R. A randomized trial of dapagliflozin and metformin, alone and combined, in overweight women after gestational diabetes mellitus [J]. *Am J Obstet Gynecol* MFM, 2020, 2(3): 100139.
- [12] MEGUR A, DALIRI E B, BALTRIUKIENĖ D, *et al.* Prebiotics as a tool for the prevention and treatment of obesity and diabetes: classification and ability to modulate the gut microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6097.
- [13] RAJKUMAR H, MAHMOOD N, KUMAR M, *et al.* Effect of probiotic (VSL#3) and Omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 348959.
- [14] TUZUN F, KUMRAL A, DUMAN N, *et al.* Breast milk jaundice; effect of bacteria present in breast milk and infant feces [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(3): 328-332.
- [15] CRUSELL M K W, HANSEN T H, 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.
- [16] 谭莉莎, 孙荣革, 刘志红. 益生菌制剂对妊娠期糖尿病患者肠道微生物组成情况以及母婴结局的影响 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(29): 118-121.

(本文编辑: 吕振宇)