

孕早期蔬菜和水果摄入与肠道菌群的关系

张可馨¹, 王一迪¹, 刘雪婷¹, 徐裕杰², 张琴¹, 田野¹, 何春雷¹, 毛泳雯¹, 成果^{2,3}

1. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院, 四川 成都 610041;

2. 四川大学华西第二医院西部妇幼医学研究院妇儿营养中心, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西护理学院, 四川 成都 610041

摘要:目的 探讨成都市孕早期妇女蔬菜和水果摄入与肠道菌群组成及多样性之间的关系。方法 本研究纳入 104 例成都市孕早期妇女, 使用膳食频率问卷收集其蔬菜和水果摄入情况, 并分别依据蔬菜、水果摄入量中位数将孕早期妇女分为摄入量高组和摄入量低组。使用 16S rRNA 高通量测序检测孕早期妇女粪便样本肠道菌群, 比较组间肠道菌群差异。采用多重线性回归探讨蔬菜、水果摄入和孕早期妇女肠道菌群的关系。结果 孕早期妇女蔬菜和水果摄入量中位数分别是 90.0 g/d 和 200.0 g/d。孕早期蔬菜、水果摄入量高低组孕早期妇女肠道菌群 α 多样性和 β 多样性无统计学差异。LEfSe 分析显示, 孕早期妇女多个肠道菌群的相对丰度在蔬菜、水果摄入量高低组间存在显著差异 ($P < 0.01$)。多重线性回归分析显示, 在调整了年龄、孕前体质指数和能量摄入后, 孕早期妇女蔬菜摄入量与 *Eubacterium siraeum* group 相对丰度呈正比 ($\beta = 0.007, P = 0.012$), 与 *Bacteroides* 相对丰度呈反比 ($\beta = -0.167, P = 0.023$); 水果摄入量与 *Ruminococcus gnavus* group 相对丰度呈正比 ($\beta = 0.004, P = 0.034$), 与 *Agathobacter* 相对丰度呈反比 ($\beta = 0.004, P = 0.044$)。结论 孕早期蔬菜、水果摄入引起肠道菌群相对丰度的变化, 本研究为孕期膳食调控肠道菌群提供新的科学依据。

关键词: 肠道菌群; 孕早期; 蔬菜; 水果; 16S rRNA

中图分类号: R153.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)07-1222-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311470

Association of vegetable and fruit intake with gut microbiota during the first trimester of pregnancy

ZHANG Ke-xin*, WANG Yi-di, LIU Xue-ting, XU Yu-jie, ZHANG Qin, TIAN Ye, HE Chun-lei, MAO Yong-wen, CHENG Guo
*West China School of Public Health, Sichuan University/West China Fourth Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the intake of vegetables and fruits and the composition and diversity of gut microbiota during the first trimester of pregnancy in Chengdu. **Methods** In total 104 early pregnant women in Chengdu were enrolled in this study. Dietary frequency questionnaire was used to collect the intake of vegetables and fruits. According to the median intake of vegetables and fruits, the early pregnant women were divided into high intake group and low intake group. The intestinal microflora of fecal samples of early pregnant women was detected by 16S rRNA high-throughput sequencing, and the differences of intestinal microflora between groups were compared. Multiple linear regression was used to explore the relationship between vegetable and fruit intake and intestinal flora in early pregnant women. **Results** The median intake of vegetables and fruits in early pregnant women was 90.0 g/d and 200.0 g/d, respectively. There was no significant difference in intestinal microflora α and β diversity between high and low intake of vegetables and fruits in early pregnancy. LEfSe analysis showed that the relative abundance of multiple intestinal microflorae in early pregnant women was significantly different between the groups with high and low intake of vegetables and fruits. Multiple linear regression analysis showed that after adjusting age, pre-pregnancy body mass index, and energy intake, early pregnant women's vegetable intake was directly proportional to the relative abundance of *Eubacterium siraeum* group ($\beta = 0.007, P = 0.012$), inversely proportional to the relative abundance of *Bacteroides* ($\beta = -0.167, P = 0.023$), and fruit intake was proportional to the relative abundance of *Ruminococcus gnavus* group ($\beta = 0.004, P = 0.034$), inversely proportional to the relative abundance of *Agathobacter* ($\beta = 0.004, P = 0.044$). **Conclusion** The intake of vegetables and fruits in early pregnancy leads to the change of relative abundance of intestinal flora. This study provides a new scientific basis for dietary regulation of gut microbiota during pregnancy.

Keywords: Gut microbiota; Early pregnancy; Vegetables; Fruits; 16S rRNA

肠道菌群在维持宿主正常生理功能方面发挥重

要作用。孕期激素水平、免疫和膳食改变都可能影响肠道菌群^[1]。近期研究表明, 部分肠道菌群的变化在孕早期就已经凸显^[2-3]。孕期肠道菌群的变化不仅与母体妊娠期并发症和妊娠结局相关^[4-5], 还会影响子代的健康^[6], 维持孕早期肠道菌群均衡至关重要。膳

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2020YFC2006300)

作者简介: 张可馨 (1998—), 女, 硕士在读, 研究方向: 流行病与卫生统计学

通信作者: 成果, E-mail: ehw_cheng@126.com

食摄入作为可改变因素在维持肠道菌群平衡方面发挥重要作用。《中国居民膳食指南 2022》^[7]中提出,孕早期妇女每日应摄入 300~500g 蔬菜和 200~300g 水果以满足孕早期营养需求。此外,孕期蔬菜和水果的摄入还可能与妊娠期并发症降低相关。针对伊朗 1 026 名妊娠妇女的前瞻性研究发现孕期食用蔬菜和水果是妊娠期糖尿病的保护因素^[8],在中国妊娠妇女中也发现蔬菜和水果摄入较高的膳食模式能够显著降低先兆子痫的发生率^[9],但目前关于蔬菜、水果摄入对妊娠期并发症的影响机制尚不明确。蔬菜、水果对肠道菌群的影响已在多项前瞻性研究中证明^[10-11],蔬菜、水果的摄入可能通过影响肠道菌群的组成及多样性,进而降低代谢性疾病的发病风险^[12]。然而,目前关于孕期蔬菜和水果摄入与肠道菌群的关系研究较少^[13-14],尚无统一定论,且孕早期的研究较为缺乏。

因此,本研究旨在探讨孕早期妇女蔬菜和水果摄入与肠道菌群的关系,为指导孕早期妇女平衡膳食、改善肠道微生态、降低妊娠期并发症和不良妊娠结局发生风险提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究纳入 2022 年 8 月—2023 年 5 月在成都市某医院建档的孕早期妇女为研究对象。纳入标准:(1)孕 12⁺~15⁺周内建档;(2)单胎妊娠;(3)能够规律产检且产检记录完整。排除标准:(1)孕前患有糖尿病、高血压、癌症等疾病;(2)孕前三个月及孕期内服用过抗生素。本研究共获得 106 名研究对象,在排除膳食信息不完整者($n=1$)和能量误报者(总能量摄入 <500 kcal/d 或 $>3\ 500$ kcal/d)^[15]($n=1$)后,最终纳入 104 名孕早期妇女。本研究已得到四川大学伦理委员会的批准,所有研究对象均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查 采用面对面问卷调查的方式于孕 12⁺~15⁺周时收集研究对象的基本信息及孕早期(孕 1⁺~12⁺周)膳食摄入情况。基本信息包括研究对象的社会人口学特征、孕产史、既往史等。膳食摄入情况采用食物频率问卷收集研究对象在孕早期不同食物类别的摄入频率及每次摄入量,并使用统一的标准餐具、膳食图谱和包装食品附图以提高食物份量估计的准确性。根据摄入频率和每次摄入量计算蔬菜和水果每日摄入量(g/d),并使用《中国食物成分表》^[16]计算单日能量摄入均值(kcal/d)。

1.2.2 体格测量 研究对象的孕期体格数据统一由医院医务工作者采用标准方法进行采集,包括身高(精确到 0.1 cm)、建档及每次产检时体重(精确到 0.1

kg)。孕前体重基于研究对象的自我报告。孕前体质指数(BMI,kg/m²)分类标准参照《妊娠期妇女体重增长推荐值标准》^[17]。

1.2.3 粪便样本采集及生物信息学分析 研究对象在完成问卷调查的当日进行粪便样本的采集,使用无菌粪便采集管采集新鲜且未经尿液或其他液体污染的粪便,交由调查员置于-80℃冰箱储存。采用磁珠法土壤和粪便基因组 DNA 提取试剂盒(TianGen)对基因组 DNA 进行提取,使用 1%琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 的纯度和浓度。采用引物 341F: CCTAYGGGRBGCASCAG 和 806R: GGACTACHVGG GTWTCTAAT 对 16S rRNA 基因 V3-V4 可变区进行 PCR 扩增。纯化及定量后使用 Illumina NovaSeq 6000 PE250 (Illumina, San Diego, USA) 进行测序。使用 QIIME2 (Version QIIME2-202006) 软件中的 DADA2 模块进行降噪,从而获得最终的扩增子序列变异,并通过 QIIME2 软件与 Silva 138.1 数据库比对进行物种注释。

1.3 统计学方法 采用 SAS 9.4 对数据进行统计学处理。连续变量经正态性检验均不服从正态分布,使用中位数和四分位数描述,分类变量采用频数和百分比描述。连续变量组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,分类变量组间比较采用 χ^2 检验。

肠道菌群分析采用 QIIME2 和 R(4.3.0)对测序结果进行分析并进行可视化。菌群 α 多样性指数使用 QIIME2 计算, β 多样性分析采用基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析法(principal co-ordinates analysis, PCoA),并采用 PERMANOVA 检验判断组间差异是否具有统计学意义。采用线性判别分析效应量(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)揭示不同摄入水平组之间的肠道菌群物种差异,运用线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)筛选组间具有显著差异的特征菌(LDA 阈值 >2.0)。将筛选出的在属水平上的特征菌分别纳入多重线性回归模型,并纳入孕期肠道菌群的重要影响因素(年龄、孕前 BMI)以及在组间显示出差异的因素(能量摄入)作为混杂因素。蔬菜水果摄入量按照每 500 g 为一个变化单位进行调整,使用 Benjamini-Hochberg 法对多重检验后的 P 值进行校正。所有统计学检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 本研究共纳入 104 名孕早期妇女,中位年龄为 32.00 (30.00, 32.50) 岁,孕前 BMI 中位数为 20.90 (19.19, 22.64) kg/m²,均来自城镇地区。孕早期妇女每日蔬菜摄入量中位数为 90.0 g/d,每日水果

摄入量中位数为 200.0 g/d。蔬菜摄入量高的孕早期妇女每日能量摄入高于摄入量低组的妇女($P=0.03$),水果摄入量高组和低组孕早期妇女家庭人均月收入存在差异($P=0.01$),其他变量无统计学意义。见表 1。

表 1 研究对象基本信息($n=104$)^a

Table 1 Basic characteristics of the study participants stratified by vegetable and fruit intake ($n=104$)

特征	蔬菜摄入量 ^b		χ^2/Z 值	P 值	水果摄入量 ^b		χ^2/Z 值	P 值
	低 ($n=52$)	高 ($n=52$)			低 ($n=52$)	高 ($n=52$)		
年龄(岁)			2.869	0.238			1.046	0.593
<30	11 (21.15)	9 (17.31)			8 (15.38)	12 (23.08)		
30~34	27 (51.92)	35 (67.31)			32 (61.54)	30 (57.69)		
≥ 35	14 (26.92)	8 (15.38)			12 (23.08)	10 (19.23)		
孕前 BMI(kg/m^2) ^c			0.144	0.931			0.970	0.616
<18.5	7 (13.46)	8 (15.38)			8 (15.38)	7 (13.46)		
18.5~23.9	38 (73.08)	38 (73.08)			36 (69.23)	40 (76.92)		
≥ 24	7 (13.46)	6 (11.54)			8 (15.38)	5 (9.62)		
孕妇最高学历			5.518	0.063			5.518	0.063
高中及以下	1 (1.92)	5 (9.62)			3 (5.77)	3 (5.77)		
大专/大学	42 (80.77)	32 (61.54)			32 (61.54)	42 (80.77)		
研究生及以上	9 (17.31)	15 (28.85)			17 (32.69)	7 (13.46)		
家庭人均月收入(元) ^d			2.920	0.232			9.280	0.010
<6 000	3 (5.77)	6 (11.54)			6 (11.54)	3 (5.77)		
6 000~8 000	13 (25.00)	7 (13.46)			4 (7.69)	16 (30.77)		
>8 000	36 (69.23)	39 (75.00)			42 (80.77)	33 (63.46)		
怀孕次数(次)			0.386	0.824			1.334	0.513
1	25 (48.08)	28 (53.85)			24 (46.15)	29 (55.77)		
2	15 (28.85)	14 (26.92)			17 (32.69)	12 (23.08)		
≥ 3	12 (23.08)	10 (19.23)			11 (21.15)	11 (21.15)		
生产次数(次)			0.232	0.891			2.778	0.249
1	39 (75.00)	41 (78.85)			39 (75.00)	41 (78.85)		
2	12 (23.08)	10 (19.23)			13 (25.00)	9 (17.31)		
≥ 3	1 (1.92)	1 (1.92)			0	2 (3.85)		
谷类摄入量(g/d)	170.5 (92.6, 226.1)	157.0 (111.4, 243.7)	-1.080	0.280	146.9 (103.6, 231.4)	181.8 (111.4, 233.1)	-1.047	0.295
薯类摄入量(g/d)	29.3 (10.0, 64.1)	27.7 (11.0, 66.1)	-0.003	0.997	26.1 (9.3, 50.3)	32.3 (11.6, 86.1)	-1.314	0.189
肉类摄入量(g/d)	72.2 (46.4, 103.6)	84.3 (51.8, 128.6)	-0.388	0.579	71.5 (46.5, 119.3)	56.1 (31.7, 94.4)	1.278	0.201
水产摄入量(g/d)	35.7 (14.2, 60.5)	42.0 (17.2, 141.3)	-1.375	0.170	40.0 (14.2, 92.4)	37.4 (16.4, 104.5)	-0.341	0.733
蔬菜摄入量(g/d)	45.0 (35.0, 64.3)	146.0 (105.0, 190.2)	-8.745	<0.001	101.4 (58.6, 115.7)	76.1 (42.9, 132.1)	1.776	0.076
水果摄入量(g/d)	200.0 (80.0, 228.6)	144.1 (94.9, 209.7)	0.407	0.684	89.1 (52.08, 112.5)	221.0 (203.1, 305.7)	-8.758	<0.001
坚果摄入量(g/d)	8.8 (1.4, 18.0)	5.3 (0.6, 16.5)	0.849	0.396	4.9 (1.9, 11.5)	10.0 (0.5, 22.3)	-1.183	0.237
奶及奶制品摄入量(g/d)	220.0 (111.4, 300.0)	250.0 (128.6, 300.0)	-0.873	0.383	200.0 (85.7, 300.0)	250.0 (150.0, 300.0)	-1.917	0.056
豆及豆制品摄入量(g/d)	8.7 (3.2, 18.9)	9.6 (3.0, 16.9)	-0.127	0.900	8.4 (3.1, 17.0)	9.1 (3.2, 18.1)	-0.289	0.772
蛋类摄入量(g/d)	60.0 (30.0, 60.0)	60.0 (42.9, 60.0)	-1.080	0.280	60.1 (42.9, 60.0)	60.0 (27.9, 60.0)	0.192	0.848
能量摄入(kcal/d)	1 456.5 (1 197.8, 1 878.6)	1 706.1 (1 343.4, 2 155.7)	-2.220	0.026	1 530.4 (1 156.2, 1 882.7)	1 568.6 (1 416.6, 1 959.8)	-1.232	0.218

注:^a分类变量以 n(%) 描述,蔬菜摄入量、水果摄入量和能量摄入以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述;^b以蔬菜摄入量中位数 90.0 g/d 和水果摄入量 200.0 g/d 划分;^cBMI 分类标准参照《妊娠期妇女体重增长推荐值标准》^[17]; ^d家庭人均月收入参考《四川统计年鉴 2022》^[18]划分。

2.2 肠道菌群 α 多样性分析 采用 Chao1 指数、Pielou 指数、Shannon 指数和 Simpson 指数分别从肠道菌群丰富度和均匀度方面评估蔬菜摄入量

摄入量高低组间 α 多样性差异。结果发现各组间差异均无统计学意义,见表 2。

表 2 孕早期蔬菜水果不同摄入量组肠道菌群 α 多样性对比(n=104)^a

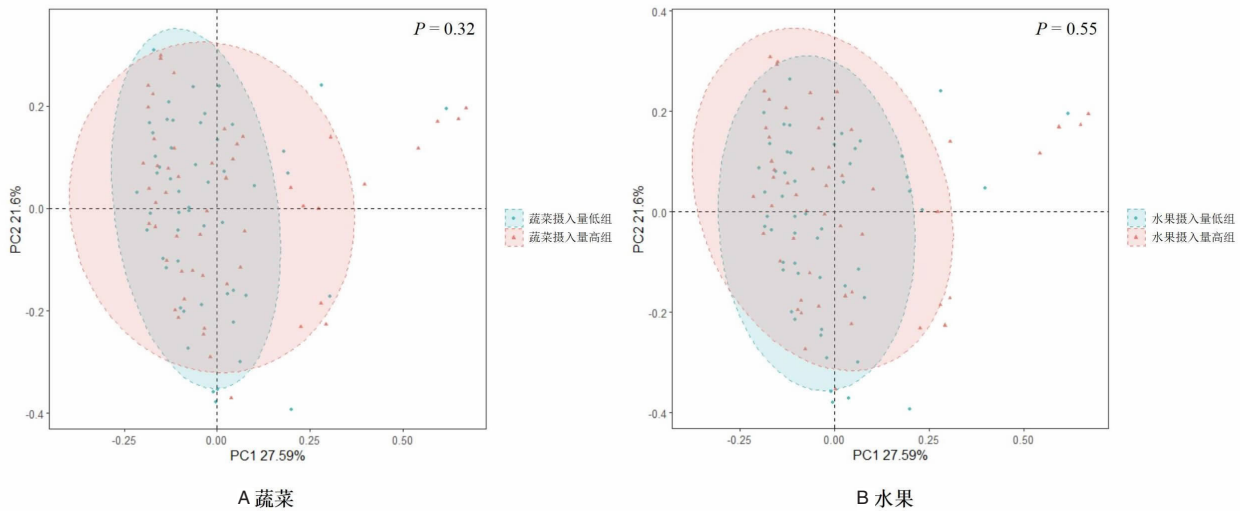
Table 2 The α diversity index stratified by vegetable and fruit intake in the first trimester of pregnancy (n=104)

α 多样性	蔬菜摄入量 ^b		Z 值	P 值	水果摄入量 ^b		Z 值	P 值
	低 (n=52)	高 (n=52)			低 (n=52)	高 (n=52)		
Chao1 指数	396.73 (241.91, 774.34)	525.78 (273.18, 1 292.68)	-1.041	0.161	378.72 (252.01, 1 060.21)	520.78 (254.96, 981.28)	-0.874	0.382
Pielou 指数	0.67 (0.62, 0.75)	0.71 (0.65, 0.74)	-1.180	0.238	0.70 (0.64, 0.73)	0.70 (0.64, 0.76)	-0.670	0.503
Shannon 指数	5.75 (5.15, 6.77)	6.45 (5.33, 7.39)	-1.518	0.129	5.90 (5.28, 7.00)	6.17 (5.18, 7.01)	-0.582	0.561
Simpson 指数	0.95 (0.91, 0.97)	0.97 (0.93, 0.98)	-1.879	0.060	0.95 (0.93, 0.97)	0.95 (0.92, 0.98)	-0.280	0.780

注:^a α 多样性指数以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示;^b 根据蔬菜、水果摄入量中位数,将研究对象分为摄入量低组和摄入量高组。

2.3 肠道菌群 β 多样性分析 采用基于 Bray-Curtis 距离的 PCoA 法对不同样本的微生物群落结构进行 β 多样性分析,结果见图 1,蔬菜摄入量

量高低两组间在第一、二主成分上均未呈现出明显的分离趋势。PERMANOVA 检验结果显示,蔬菜和水果摄入对肠道菌群组成未产生显著影响。



注:根据蔬菜、水果摄入量中位数,将研究对象分为摄入量低组和摄入量高组;图 A 为蔬菜摄入量高低组间比较;图 B 为水果摄入量高低组间比较。

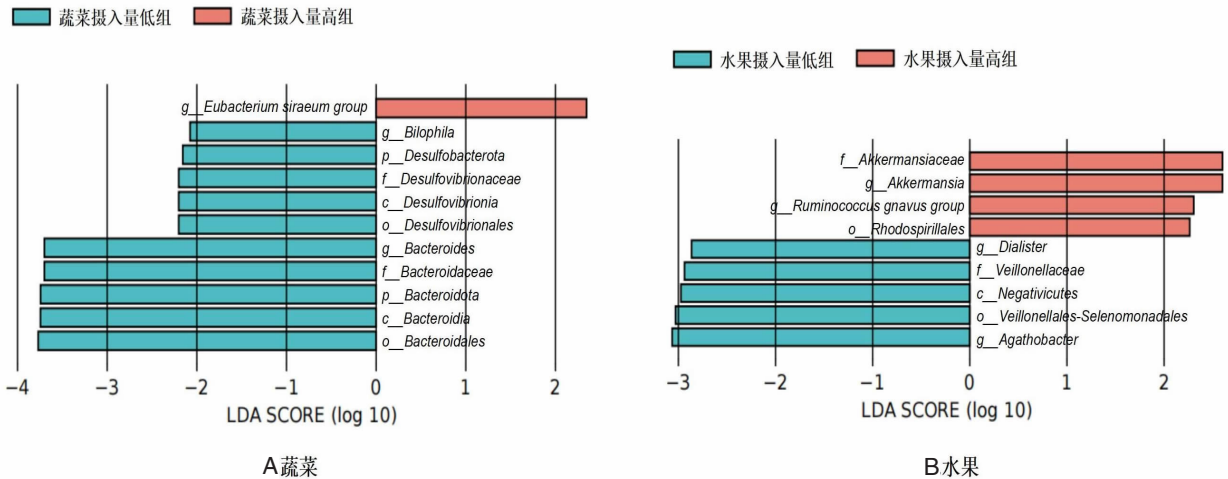
图 1 孕早期蔬菜水果不同摄入量组肠道菌群 β 多样性 PCoA 分析(n=104)

a. Comparison between groups with high and low vegetable intake. b. Comparison between groups with high and low fruit intake.

Figure 1 PCoA plots based on Bray-Curtis distance for groups according to low and high intakes of vegetable and fruit in the first trimester of pregnancy (n=104)

2.4 肠道菌群物种差异分析 通过 LEfSe 分析筛选不同摄入量组具有显著差异的特征菌。结果显示,从门水平至属水平,蔬菜摄入量

和水果摄入量高低组均观察到相对丰度具有显著差异的特征菌,见图 2。蔬菜摄入量低组的特征菌较多,包括拟杆菌门 (*Bacteroidota*)、脱硫菌门 (*Desulfobacterota*)、拟杆菌纲 (*Bacteroidia*)、*Desulfovibrionia*、拟杆菌目 (*Bacteroidales*)、脱硫弧菌目 (*Desulfovibrionales*)、拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*)、脱硫弧菌科 (*Desulfovibrionaceae*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*) 和嗜胆菌属 (*Bilophila*); 在蔬菜摄入量高组 *Eubacterium siraeum* group 相对丰度较高。水果摄入量低组的特征菌包括革兰阴性菌纲 (*Negativicutes*)、*Veillonellales* *Selenomonadales*、韦荣菌科 (*Veillonellaceae*)、小杆菌属 (*Dialister*) 和琼脂杆菌属 (*Agathobacter*); 水果摄入量高组识别出红螺菌目 (*Rhodospirillales*)、阿克曼菌科 (*Akkermansiaceae*)、*Akkermansia* 和 *Ruminococcus gnavus* group。



注:根据蔬菜、水果摄入量中位数,将研究对象分为摄入量低组和摄入量高组;图 A 为蔬菜摄入量高低组间比较;图 B 为水果摄入量高低组间比较。

图 2 孕早期蔬菜水果摄入量肠道菌群物种差异的 LefSe 分析(n=104)

a. Comparison between groups with high and low vegetable intake. b. Comparison between groups with high and low fruit intake.

Figure 2 LefSe analysis to identify enriched bacteria according to low and high intakes of vegetable and fruit in the first trimester of pregnancy (n=104)

2.5 蔬菜水果摄入与肠道菌群多重线性回归 菌属是生物学分类中较为具体的分类级别,因此本研究进一步将 LefSe 分析中筛选出的在属水平上有显著差异的菌纳入多重线性回归模型,见表 3。结果显示在调整了年龄、孕前 BMI 和能量摄入后,蔬菜摄入量与

Eubacterium siraeum group 呈正相关($\beta=0.007, P=0.012$),与 *Bacteroides* 呈负相关($\beta=-0.167, P=0.023$);水果摄入量与 *Ruminococcus gnavus group* 呈正相关($\beta=0.004, P=0.034$),与 *Agathobacter* 呈负相关($\beta=-0.021, P=0.044$)。

表 3 孕早期蔬菜水果摄入与肠道菌群关系的多重线性回归(n=104)^a

Table 3 Multiple linear regression analysis of the relationship between the intake of vegetables and fruits and gut microbiota in the first trimester of pregnancy (n=104)

	模型 1 ^b		模型 2 ^c	
	β (95%CI)	P ^d 值	β (95%CI)	P ^d 值
蔬菜类				
<i>Eubacterium siraeum group</i>	0.007 (0.003, 0.012)	0.003	0.007 (0.002, 0.012)	0.012
<i>Bacteroides</i>	-0.134 (-0.254, -0.013)	0.045	-0.167 (-0.300, -0.034)	0.023
<i>Bilophila</i>	-0.002 (-0.004, 0.000 3)	0.095	-0.002 (-0.004, 0.001)	0.130
水果类				
<i>Akkermansia</i>	0.002 (-0.007, 0.010)	0.725	0.001 (-0.009, 0.010)	0.899
<i>Ruminococcus gnavus group</i>	0.004 (0.001, 0.007)	0.028	0.004 (0.001, 0.007)	0.034
<i>Dialister</i>	-0.014 (-0.033, 0.005)	0.187	-0.014 (-0.034, 0.006)	0.217
<i>Agathobacter</i>	-0.021 (-0.036, -0.005)	0.036	-0.021 (-0.037, -0.005)	0.044

注:^a 回归模型中蔬菜水果摄入量按照每 500 g 为一个变化单位进行调整;^b 线性回归模型 1 未调整混杂因素;^c 模型 2 调整了年龄、孕前 BMI、能量摄入;^d P 值为采用 Benjamini-Hochberg 法调整后的 P 值。

3 讨论

本研究发现不同蔬菜、水果摄入量组的孕早期妇女肠道菌群存在差异。在属水平上的多重线性回归分析显示,在调整年龄、孕前 BMI、能量摄入后,孕早期妇女蔬菜摄入量越高,肠道中 *Eubacterium siraeum group* 的相对丰度越高,*Bacteroides* 的相对丰度越低;水果摄入量越高,肠道中 *Ruminococcus gnavus group* 相对丰度越高,*Agathobacter* 相对丰度越低。

本研究发现孕早期妇女蔬菜摄入增加与 *Eubacterium siraeum group* 的相对丰度较高有关。*Eubacterium siraeum group* 可以利用蔬菜中丰富的膳食纤维产生短链脂肪酸^[19],通过交叉喂养机制增加本组中多个菌的相对丰度^[20],这或许可以解释蔬菜摄入量较高的妇女肠道中 *Eubacterium siraeum group* 的相对丰度较高。*Eubacterium siraeum group* 属于厚壁菌门,由与 *Eubacterium siraeum* 相似的菌富集成组,*Eubacterium siraeum* 参与亚油酸的代谢^[21],代谢过程

中产生的共轭亚油酸与降低肥胖、肿瘤、心血管疾病发生风险等多种健康益处相关^[22]。我国一项病例对照研究显示,与糖耐量正常孕妇相比,妊娠期糖尿病孕妇 *Eubacterium siraeum* 丰度较低^[23]。本研究发现 *Bacteroides* 和 *Bilophila* 在蔬菜摄入低组富集,且蔬菜摄入量与 *Bacteroides* 相对丰度呈负相关。蔬菜中含有较多的膳食纤维,在澳大利亚一项孕妇研究中发现了低膳食纤维摄入与 *Bilophila* 的较高丰度相关^[24],与本研究结果相似。*Bilophila* 为机会致病菌,代谢蛋白底物、牛磺酸及硫酸盐,当膳食中蔬菜摄入量较低、肉类及脂肪摄入量较高时,肠道中的硫酸盐及胆汁酸含量增加,为 *Bilophila* 的丰度增加提供了基础^[25]。

此外,本研究发现,水果摄入量高组在属水平上的特征菌为 *Akkermansia*。在我国的一项队列研究中也发现了水果摄入与 *Akkermansia* 相对丰度的正相关关系^[12]。水果中富含的多酚等抗氧化物质能够通过增加粘液分泌等方式,为 *Akkermansia* 的生长创造有利环境^[26]。动物研究发现 *Akkermansia* 能够通过抑制炎症反应调节肠道屏障功能,改善子痫前期症状^[27]。本研究还发现孕早期妇女水果摄入量越高,肠道中 *Ruminococcus gnavus group* 的相对丰度越高。与本研究结果不一致的是,在意大利成人^[28]、澳大利亚儿童^[29]的研究中发现水果摄入与 *Ruminococcus gnavus group* 丰度呈负相关关系,这可能与入种及遗传背景的差异有关,这提示我们膳食与肠道菌群的关系可能受宿主基因的影响。尚未有研究探讨水果摄入引起 *Ruminococcus gnavus group* 丰度变化的机制。但我国一项队列研究发现 *Ruminococcus gnavus group* 在妊娠期糖尿病孕妇中显著富集,并且通过胰岛素信号通路和脂多糖生物合成途径参与妊娠期糖尿病的发生机制^[30]。此外,本研究结果显示 *Dialister* 和 *Agathobacter* 在水果摄入低组显著富集,但目前有关 *Dialister* 和 *Agathobacter* 与水果摄入的研究较少,水果摄入与肠道菌群的关系及机制还需要更多研究阐明。

本研究未观察到蔬菜、水果的摄入对于肠道菌群 α 多样性及 β 多样性的显著影响,这与我国关于成年居民队列研究的结果一致^[12]。然而,在芬兰一项横断面研究中,则发现蔬菜、水果的摄入能改变肠道菌群 β 多样性,且 α 多样性与水果摄入呈正相关^[31]。蔬菜水果中富含的膳食纤维为肠道微生物的生长和繁殖提供更多底物,维生素、多酚等抗氧化物质也有助于减轻肠道内的氧化应激,提供更适宜的环境供肠道微生物生存^[32-33],因此蔬菜、水果的摄入或许能够改变肠道菌群的多样性。但本研究中未观察到肠道菌群多样性的显著区别,可能是由于地域及入种差异导致,孕早期蔬菜、水果摄入与肠道菌群多样性的关系

还有待进一步探索。

综上所述,本研究发现了孕早期蔬菜、水果的摄入能够改变肠道中的菌群分布,并且蔬菜、水果摄入量与部分菌群相对丰度存在线性相关关系,为孕期膳食调控肠道菌群提供新的科学依据。然而,本研究存在一些不足之处,孕早期妇女的膳食摄入信息通过膳食频率问卷采集,存在回忆偏倚,本研究在调查过程中使用统一的标准餐具、膳食图谱进行辅助以提高食物份量估计的准确性。此外,本研究采用的 16S rRNA 测序技术未能精确到肠道菌群的种水平。因此在未来可采用样本量更大覆盖范围更全面的纵向队列继续分析其他食物类别以及营养素是否对于肠道菌群的结果造成混杂,使用宏基因组分析技术探索膳食摄入与疾病的关联,并进一步明确肠道菌群在其中的作用机制。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hu P, Chen XY, Chu XF, et al. Association of gut microbiota during early pregnancy with risk of incident gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, 106(10): e4128-e4141.
- [3] Lin HJ, Chen JR, Ma SJ, et al. The association between gut microbiome and Pregnancy-Induced hypertension: a nested Case-Control study[J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4582.
- [4] Li C, Liu CX, Li N. Causal associations between gut microbiota and adverse pregnancy outcomes: A two-sample Mendelian randomization study [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 1059281.
- [5] Qi XY, Yun CY, Pang YL, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1894070.
- [6] Sajdel-Sulkowska EM. The impact of maternal gut microbiota during pregnancy on fetal Gut-Brain axis development and Life-Long health outcomes[J]. Microorganisms, 2023, 11(9): 2199.
- [7] 中国营养学会. 中国居民膳食指南[M]. 拉萨:西藏人民出版社,2010. Chinese Nutrition Society. Dietary guidelines for Chinese residents (2022)[M]. Lhasa: Tibetan People's Publishing House, 2010.
- [8] Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Moghaddam-Banaem L, et al. Inverse relation between fruit and vegetable intake and the risk of gestational diabetes mellitus[J]. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 2019, 89(1/2): 37-44.
- [9] Zhu YJ, Liu YH, Fu WJ, et al. Associations of dietary patterns and pre-eclampsia: a matched case-control study [J]. British Journal of Nutrition, 2022, 129(2): 247-254.
- [10] Wang HJ, Gou WL, Su C, et al. Association of gut microbiota with glycaemic traits and incident type 2 diabetes, and modulation by habitual diet: a population-based longitudinal cohort study in

- Chinese adults[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(7): 1145–1156.
- [11] Frankenfeld CL, Hullar MAJ, Maskarinec G, et al. The gut microbiome is associated with circulating dietary biomarkers of fruit and vegetable intake in a multiethnic cohort [J]. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2022, 122(1): 78–98.
- [12] Jiang ZL, Sun TY, He Y, et al. Dietary fruit and vegetable intake, gut microbiota, and type 2 diabetes: results from two large human cohort studies[J]. *BMC Medicine*, 2020, 18(1): 371.
- [13] Wang Y, Xie TQ, Wu YY, et al. Impacts of maternal Diet and alcohol consumption during pregnancy on maternal and infant gut microbiota [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 369.
- [14] Sun ZH, Pan XF, Li X, et al. The gut microbiome dynamically associates with host glucose metabolism throughout pregnancy: longitudinal findings from a matched Case–Control study of gestational diabetes mellitus [J]. *Advanced Science*, 2023, 10(10): e2205289.
- [15] Zhang X, Gong YH, Della Corte K, et al. Relevance of dietary glycemic index, glycemic load and fiber intake before and during pregnancy for the risk of gestational diabetes mellitus and maternal glucose homeostasis[J]. *Clinical Nutrition*, 2021, 40(5): 2791–2799.
- [16] 杨月欣. 中国食物成分表标准版[M]. 北京:北京大学出版社, 2019.
- Yang YX. Chinese food composition table standard edition [M]. Beijing: Peking University Press, 2019.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 801–2022 妊娠期妇女体重增长推荐值标准[S]. 北京:中国标准出版社, 2022.
- National Health and Wellness Commission of the People's Republic of China. WS/T 801–2022 Recommended value criteria for weight gain in women during pregnancy [S]. Beijing: Standards Press of China, 2022.
- [18] 四川省统计局. 四川科技统计年鉴–2022[M]. 北京:中国统计出版社, 2022.
- Statistics Bureau of Sichuan Province. Sichuan statistical yearbook 2022[M]. Beijing: Statistical Press of China, 2022.
- [19] Mukherjee A, Lordan C, Ross RP, et al. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1802866.
- [20] Rivière A, Selak M, Lantin D, et al. Bifidobacteria and Butyrate–Producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 979.
- [21] Devillard E, McIntosh FM, Duncan SH, et al. Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid [J]. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(6): 2566–2570.
- [22] Fuke G, Nornberg JL. Systematic evaluation on the effectiveness of conjugated linoleic acid in human health[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2017, 57(1): 1–7.
- [23] Ye DW, Huang JT, Wu JM, et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal gut microbiota–derived multiple hits connected to development of gestational diabetes mellitus in humans [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2154552.
- [24] Gomez–Arango LF, Barrett HL, Wilkinson SA, et al. Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(3): 189–201.
- [25] Devkota S, Wang YW, Musch MW, et al. Dietary–fat–induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *IL10–/–* mice[J]. *Nature*, 2012, 487(7405): 104–108.
- [26] Anhê FF, Pilon G, Roy D, et al. Triggering *Akkermansia* with dietary polyphenols: a new weapon to combat the metabolic syndrome? [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(2): 146–153.
- [27] Liu W, Zhang TT, Wang JN, et al. Protective effect of *Akkermansia muciniphila* on the Preeclampsia–Like mouse model [J]. *Reproductive Sciences*, 2023, 30(9): 2623–2633.
- [28] Lakshmanan AP, Mingione A, Pivari F, et al. Modulation of gut microbiota: The effects of a fruits and vegetables supplement [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 930883.
- [29] Smith–Brown P, Morrison M, Krause L, et al. Dairy and plant based food intakes are associated with altered faecal microbiota in 2 to 3 year old Australian children[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 32385.
- [30] Li MX, Zhang GH, Cui LJ, et al. Dynamic changes in gut microbiota during pregnancy among Chinese women and influencing factors: A prospective cohort study [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1114228.
- [31] Koponen KK, Salosensaari A, Ruuskanen MO, et al. Associations of healthy food choices with gut microbiota profiles [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2021, 114(2): 605–616.
- [32] Wan MLY, Co VA, El–Nezami H. Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021, 61(4): 690–711.
- [33] Gill SK, Rossi M, Bajka B, et al. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(2): 101–116.

收稿日期:2023–11–25