

妊娠期高血压患者肠道菌群分布及其与血清 HtrA3、25(OH)D 水平的关系

李文辉¹, 崔丽茹², 张慧然³, 田莹珺⁴

(1.保定市第二医院产科, 河北 保定 071000; 2.保定市儿童医院新生儿科, 河北 保定 071000;
3.蠡县医院妇产科, 河北 保定 071400; 4.保定市第二医院检验科, 河北 保定 071000)

[摘要]目的 探讨妊娠期高血压患者肠道菌群分布特征及其与血清丝氨酸蛋白酶 A3(HtrA3)、25 羟基维生素 D[25(OH)D] 水平的相关性。**方法** 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月期间在本院就诊的 106 例妊娠期高血压患者作为研究组, 选取同期体检健康的妊娠孕妇 98 例作为对照组; 同时收集整理其临床特征资料。采用 16s rDNA 测序技术检测两组肠道菌群, 并比较两组肠道菌群多样性及其相对丰度; 采用 ELISA 法检测两组血清 HtrA3、25(OH)D 水平; 采用 Pearson 法分析妊娠期高血压患者肠道菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 水平的相关性。**结果** 与对照组相比, 研究组 Chao1 指数、Ace 指数、Shannon 指数明显降低, Simpson 指数明显升高(Z 值介于 2.462~5.163 之间, 均 $P<0.05$)。门水平上, 与对照组相比, 研究组厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门菌群相对丰度明显降低(t 值介于 2.976~10.722 之间), 变形菌门相对丰度明显升高($t=2.569$); 属水平上, 乳杆菌属、双歧杆菌属、毛螺菌属、Rikenellaceae 属、真杆菌属相对丰度明显降低(t 值介于 2.344~11.277 之间), 肠球菌属相对丰度明显升高($t=4.220$)(均 $P<0.05$)。与对照组相比, 研究组血清 HtrA3 水平明显升高, 25(OH)D 水平明显降低($t=8.425, 8.308, P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 乳杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属、毛螺菌属、Rikenellaceae 属与血清 HtrA3 水平呈负相关(r 值介于 $-0.581\sim-0.478$ 之间), 与 25(OH)D 水平呈正相关(r 值介于 $0.470\sim0.638$ 之间); 肠球菌属与血清 HtrA3 水平呈正相关($r=0.527$), 与 25(OH)D 水平呈负相关($r=-0.479$)(均 $P<0.05$)。**结论** 妊娠期高血压患者肠道菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 之间有明显相关性, 临床上检测二者相关性对治疗妊娠期高血压具有重要意义。

[关键词] 妊娠期高血压; 肠道菌群; 血清丝氨酸蛋白酶 A3; 25 羟基维生素 D

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.04.013

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)04-0084-06

Distribution of gut microbiota in patients with gestational hypertension and its correlations with serum HtrA3 and 25(OH)D levels

LI Wenhui¹, CUI Liru², ZHANG Huiran³, TIAN Yingjun⁴

(1. *Department of Obstetrics, The Second Baoding Municipal Hospital, Hebei Baoding 071000, China;*

2. *Department of Neonatology, Baoding Municipal Children's Hospital, Hebei Baoding 071000, China;*

3. *Department of Gynaecology and Obstetrics, Li County Hospital, Hebei Baoding 071400, China;*

4. *Department of Laboratory, The Second Baoding Municipal Hospital, Hebei Baoding 071000, China)*

[Abstract] Objective To investigate distribution characteristics of intestinal microbiota in patients with gestational hypertension and its correlations with serum serine protease A3 (also called high-temperature-requirement A, HtrA3) and 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels. **Methods** A total of 106 patients with gestational hypertension who were treated in our hospital from May 2021 to May 2023 were selected as study group, and 98 healthy pregnant women who received regular antenatal examination in the same period were as control group. The clinical characteristic data of the pregnant women in the two groups were collected and sorted simultaneously. 16s rDNA sequencing technology was applied to detect gut microbiota of the pregnant women in the two groups, and diversity and relative abundance of gut microbiota were compared between the two groups. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum HtrA3 and 25(OH)D levels of the pregnant women in the two groups. Pearson correlation analysis was applied to analyze correlations between gut microbiota and serum HtrA3 and 25(OH)D levels of the patients with gestational hypertension. **Results** Compared with the control group, Chao1 index, Ace index and Shannon index of the patients in the

[收稿日期] 2023-11-27

[基金项目] 保定市科技计划项目(2241ZF186)

[作者简介] 李文辉(1980—), 女, 主治医师, 主要从事围产期相关疾病的研究。

[通讯作者] 崔丽茹, 副主任医师。

study group were significantly lower, while the Simpson index was significantly higher (Z values ranged from 2.462 to 5.163, all $P < 0.05$). At the phylum level, compared with the control group, the relative abundances of Firmicutes, Bacteroidetes and Actinobacteria phyla in the study group were significantly lower ($t = 2.976-10.722$, all $P < 0.05$), while the relative abundance of Proteobacteria phylum was significantly higher ($t = 2.569$, $P < 0.05$). At the genus level, the relative abundances of Lactobacillus, Bifidobacterium, Spirillum, Rikenellaceae and Eubacterium genera were significantly lower ($t = 2.344-11.277$, all $P < 0.05$), while the abundance of Enterococcus genus was significantly higher ($t = 4.220$, $P < 0.05$). Compared with the control group, the serum HtrA3 level of the patients in the study group was significantly higher, while their serum 25(OH) D level was significantly lower ($t = 8.425$ and 8.308 respectively, both $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that Lactobacillus, Bifidobacterium, Eubacterium, Spirillum and Rikenellaceae were negatively correlated with serum HtrA3 level ($r = -0.492, -0.480, -0.581, -0.478$ and -0.482 respectively, all $P < 0.01$), and were positively correlated with serum 25(OH)D level ($r = 0.603, 0.470, 0.538, 0.638$ and 0.485 respectively, all $P < 0.01$). Enterococcus was positively correlated with serum HtrA3 level ($r = 0.527$, $P < 0.001$), and was negatively correlated with serum 25(OH)D level ($r = -0.479$, $P < 0.01$). **Conclusion** There are close correlations between gut microbiota and serum HtrA3 and 25(OH)D levels in patients with gestational hypertension, which is of great significance for treatment of gestational hypertension in clinical practice.

[Key words] gestational hypertension; gut microbiota; serum high-temperature-requirement A3; 25 hydroxyvitamin D

妊娠期高血压 (gestational hypertension) 是孕中晚期常见的一种妊娠期并发症, 主要表现为出现高血压、蛋白尿、水肿等临床症状, 严重时会导致患者抽搐、昏厥, 极易引发胎盘早剥、产后出血等危重症, 严重威胁母婴生命健康^[1]。目前, 妊娠期高血压病因及发病机制尚未完全明晰, 研究认为可能是内在遗传因素与外在环境因素之间的相互作用, 导致胎盘缺氧缺血^[2]。丝氨酸蛋白酶 A (high-temperature-requirement A, HtrA) 是一类具有热休克蛋白性质的分泌蛋白, 目前已发现的 4 种 HtrA 同系物 HtrA1、HtrA2、HtrA3、HtrA4 在生理和病理过程中均发挥着重要作用^[3]。其中, 有研究发现, HtrA3 在早期妊娠母体中高表达, 推测其可能在胎盘形成、滋养细胞分化、侵袭及细胞间相互作用等过程发挥着重要作用^[4]。25 羟基维生素 D [25(OH)D] 主要功能是促进钙离子吸收和利用, 在调节机体钙、磷代谢中具有重要作用, 其作为孕期营养补充剂还调节机体免疫等功能。有研究表明, 在妊娠期高血压患者中, 其血清 HtrA3 水平明显升高, 25(OH)D 水平明显降低^[5-6]。此外, 有研究证实, 肠道菌群产生的多种代谢物如氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO)、短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFAs)、皮质酮及硫化氢 (hydrogen sulfide, H_2S) 等与高血压的发生密切相关^[7]。然而目前有关妊娠期高血压患者肠道菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 之间是否有关联的研究鲜有文献报道, 因此, 本研究检

测了妊娠期高血压患者肠道菌群分布, 分析其与血清 HtrA3、25(OH)D 的相关性, 以期为临床治疗妊娠期高血压提供一定理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月期间在本院就诊的 106 例妊娠期高血压患者作为研究组, 选取同期体检健康的妊娠孕妇 98 例作为对照组。纳入标准: ①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南》中妊娠期高血压诊断标准^[8]; ②单胎妊娠; ③近 1 月内未服用过维生素类补剂; ④临床资料完整。排除标准: ①有糖尿病、肥胖、原发性高血压; ②患其他妊娠疾病; ③合并恶性肿瘤、甲状腺功能异常、脏器功能损害; ④有认知障碍、精神等疾病, 无法配合治疗者。本研究获得本院医学伦理委员会批准 (编号: 202103-1702), 所有患者及家属均已知晓此项研究内容, 并自愿签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 16s rDNA 测序检测肠道菌群

分别采集两组研究对象新鲜粪便约 2.0g 于无菌 EP 管中, -80°C 保存待测。本研究采用第三代 16s rDNA 测序技术, 基于 Illumina Mi Seq2 $\times$ 300bp 测序平台对肠道菌群进行检测, 步骤主要有: 粪便总 DNA 提取 $\rightarrow$ 细菌 16s rDNA 片段 PCR 扩增 $\rightarrow$ PCR 扩增产物检测 $\rightarrow$ DNA 测序分析, 以上具体步骤参照

祝江红等^[9]的研究方法。其中细菌 16s rDNA 通用引物序列为 27F: 5'-AGAGTTTGTATCCTGGCT-CAG-3', 1492R: 5'-GGTTACCTTGTACGACT-3'; PCR 扩增反应程序为: 预变性 94℃ 5min, 变性 94℃ 1min, 复性 49℃ 1min, 延伸 72℃ 1min, 30 个循环后 72℃ 延伸 10min; DNA 测序分析主要包括 α -多样性分析及肠道菌群相对丰度比较。

1.2.2 ELISA 检测血清 HtrA3、25(OH)D 水平

采集两组研究对象晨起空腹静脉血 2mL, 室温静置 4h, 待析出血清后, 采用低温高速离心机(美国 Thermo Scientific 公司)于 4℃, 3 000r/min 离心 15min, 收集上清, 转至 -20℃ 保存待测。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(上海赛默飞世尔有限公司)测定两组血清 HtrA3、25(OH)D 水平。采用 AU2700 型全自动生化分析仪(上海玉研科学仪器有限公司)进行生化分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间行 t 检验; 不符合正态分布计量资料以中位数和四分位

数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间行 Mann-Whitney 检验。采用 Pearson 法分析妊娠期高血压患者肠道菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 水平的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组患者 106 例, 年龄 22~34 岁, 平均(24.27 $\pm$ 4.13)岁; 体质指数(body mass index, BMI)(23.15 $\pm$ 4.53)kg/m²; 孕周 24~36 周, 平均(28.32 $\pm$ 1.76)周; 妊娠次数 0~2 次, 平均(1.07 $\pm$ 0.26)次。对照组患者 98 例, 年龄 20~33 岁, 平均(23.79 $\pm$ 3.35)岁; BMI(22.99 $\pm$ 3.57)kg/m²; 孕周 24~36 周, 平均(28.43 $\pm$ 1.54)周; 妊娠次数 0~2 次, 平均(1.12 $\pm$ 0.42)次。两组一般资料差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组肠道菌群 α -多样性指数比较

与对照组相比, 研究组 Chao1 指数、Ace 指数、Shannon 指数明显降低, Simpson 指数明显升高($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组肠道菌群 α -多样性指数比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

Table 1 Comparison of α -diversity indexes of intestinal flora of the pregnant women between the two groups $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	研究组(n=106)	对照组(n=98)	Z	P
Chao1 指数	263.45(236.05, 298.99)	304.79(268.05, 331.71)	5.163	<0.001
Ace 指数	272.06(238.22, 299.18)	301.63(254.96, 338.87)	3.725	<0.001
Shannon 指数	3.08(2.85, 3.37)	3.25(2.99, 3.65)	2.462	0.014
Simpson 指数	0.98(0.85, 1.08)	0.90(0.75, 1.04)	2.554	0.011

2.3 两组肠道菌群相对丰度比较

表 2 为两组门、属水平前 10 的差异菌群。门水平上, 与对照组相比, 研究组厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门菌群相对丰度明显降低, 变形菌门相对丰度明显升高(均 $P < 0.05$); 属水平上, 乳杆菌属、双歧杆菌属、毛螺菌属、Rikenellaceae 属、真杆菌属相对丰度明显降低, 肠球菌属相对丰度明显升高(均 $P < 0.05$)。

2.4 两组血清 HtrA3、25(OH)D 水平比较

与对照组相比, 研究组血清 HtrA3 水平明显升

高, 25(OH)D 水平明显降低($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 妊娠期高血压患者肠道菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 水平的相关性分析通过 Pearson 法分析妊娠期高血压患者肠道属水平差异菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 水平之间的相关性, 见表 4。结果显示, 乳杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属、毛螺菌属、Rikenellaceae 属与血清 HtrA3 水平呈负相关, 与 25(OH)D 水平呈正相关; 肠球菌属与血清 HtrA3 水平呈正相关, 与 25(OH)D 水平呈负相关(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组肠道菌群相对丰度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of relative abundance of intestinal flora of the pregnant women between between the two groups($\bar{x} \pm s$)				
菌群组成	研究组 (n=106)	对照组 (n=98)	<i>t</i>	<i>P</i>
门水平				
厚壁菌门	48.65±13.29	54.01±11.68	3.049	0.003
拟杆菌门	26.70±9.49	31.22±12.13	2.976	0.003
放线菌门	7.47±5.33	19.04±9.63	10.722	<0.001
变形菌门	10.46±4.37	9.12±2.86	2.569	0.011
属水平				
乳杆菌属	2.16±1.43	5.05±3.44	7.940	<0.001
双歧杆菌属	1.67±0.41	2.12±1.93	2.344	0.020
真杆菌属	1.15±0.52	2.40±1.76	6.991	<0.001
毛螺菌属	1.23±0.56	1.98±0.36	11.277	<0.001
肠球菌属	2.41±1.62	1.64±0.83	4.220	<0.001
Rikenellaceae 属	0.38±0.23	0.51±0.47	2.538	0.012

表 3 两组孕妇血清 HtrA3、25(OH)D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum HtrA3 and 25(OH)D levels of the pregnant women between the two groups ($\bar{x} \pm s$)				
组别	研究组 (n=106)	对照组 (n=98)	<i>t</i>	<i>P</i>
HtrA3(ng/L)	122.35±35.42	86.69±23.28	8.425	<0.001
25(OH)D(mg/mL)	17.01±4.29	25.72±9.83	8.308	<0.001

表 4 妊娠期高血压患者肠道菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 水平的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of intestinal flora with serum HtrA3 and 25(OH)D levels in the patients with gestational hypertension				
菌群组成	HtrA3		25(OH)D	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
乳杆菌属	−0.492	<0.001	0.603	<0.001
双歧杆菌属	−0.480	0.003	0.470	0.005
真杆菌属	−0.581	<0.001	0.538	<0.001
毛螺菌属	−0.478	0.004	0.638	<0.001
肠球菌属	0.527	<0.001	−0.479	0.004
Rikenellaceae 属	−0.482	0.003	0.485	0.002

3 讨论

3.1 妊娠期高血压患者肠道菌群分布特征

肠道菌群与机体免疫、遗传、环境等因素之间会通过相互作用对机体产生影响,在一定程度上能反映人体的健康水平^[10]。近年来随着相关研究的不断深入,已有大量研究发现肠道菌群与心血管疾病密切相关。其中,肠道菌群产生的 TMAO、SCFAs、H₂S 等代谢物已被证实与妊娠孕妇高血压有关,提示妊娠孕妇发生高血压与肠道菌群有一定关系^[7]。本研究通过 16s rDNA 测序对妊娠高血压患者与健康妊娠孕妇肠道菌群多样性及相对丰度进行了比较,其中 α -多样性指数中,Chao1 与 Ace 指数用于衡量菌群丰度即物种的数量,指数越大,表明物种多样性越高;Simpson 及 Shannon 指数强调的是微生物群落多样性,其中 Simpson 指数越高说明该微生物群落多样性越低,Shannon 指数越高则反映该微生物

物群落多样性越高^[11-12]。本研究结果显示,妊娠高血压患者肠道菌群 Chao1 指数、Ace 指数、Shannon 指数明显降低,Simpson 指数明显升高,提示妊娠高血压患者体内肠道菌群紊乱,因而影响了肠道微生物对机体血管通透性等功能的调节作用。进一步通过比较妊娠高血压患者与健康妊娠孕妇肠道菌群相对丰度发现,妊娠高血压患者肠道变形菌门、肠球菌属丰度明显升高,而分别隶属于厚壁菌、放线菌门的乳杆菌属、真杆菌属及双歧杆菌属相对丰度明显下降。研究表明,变形菌门包括多种病原微生物,如大肠杆菌、沙门氏菌、幽门杆菌等;肠球菌属属于链球菌,已被证实其与血管内、呼吸系统感染等疾病密切相关;而真杆菌属、乳杆菌属、双歧杆菌属在许多研究中发现其与预防心血管疾病发生密切相关,而毛螺菌和 Rikenellaceae 在代谢过程中会产生大量对机体炎症有抑制作用的 SCFAs,对维护肠道环境具有积极作用^[13-14]。因此,本研究结果进一步提示妊娠高血压会导致机体肠道菌群失调,使肠道有益菌减少,有害菌增加。

3.2 妊娠期高血压患者血清 HtrA3、25(OH)D 水平变化

HtrA3 是一种与妊娠密切相关的丝氨酸蛋白酶,在妊娠期间,HtrA3 会在蜕膜细胞、合体滋养层细胞及绒毛外滋养层细胞中广泛表达,其主要通过降解细胞外基质、调节蜕膜细胞微环境和抑制滋养层细胞增殖、分化、侵袭,从而影响胎儿发育^[15]。有研究发现,HtrA3 在妊娠晚期高血压患者血清中水平异常升高,且其水平高低与患者病情严重程度相关^[16]。在本研究中,妊娠晚期高血压患者血清 HtrA3 水平明显升高,与前人研究结果一致。而 25(OH)D 是机体钙磷代谢的重要前体物质,尤其是妊娠期间,孕妇及胎儿发育对 25(OH)D 的需求量较大,额外给予妊娠孕妇适量 25(OH)D,对母婴营养补充及对机体的免疫功能均具有积极作用^[17]。近年来有研究发现,NF- κ B 因子通过相关途径会诱发血管性炎症,而 25(OH)D 具有抑制血管平滑肌细胞增殖作用,进而维持血压平衡,产生抗炎作用,在预防心血管疾病中发挥着关键作用^[18-19]。本研究结果显示,在妊娠高血压患者血清中,25(OH)D 水平明显降低,提示妊娠高血压会导致患者机体 25(OH)D 缺乏,可能对患者及胎儿健康产生影响。

3.3 妊娠期高血压患者肠道菌群分布与血清 HtrA3、25(OH)D 水平的相关性

进一步通过 Pearson 法分析妊娠期高血压患者肠道属水平差异菌群与血清 HtrA3、25(OH)D 水平之间的相关性,发现妊娠期高血压患者肠道有益菌属乳杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属、毛螺菌属、Rikenellaceae 属与血清 HtrA3 水平呈负相关,与 25(OH)D 水平呈正相关;有害菌属肠球菌属与血清 HtrA3 水平呈正相关,与 25(OH)D 水平呈负相关。此结果提示妊娠期高血压对肠道菌群及相关血清 HtrA3、25(OH)D 水平均有明显影响。前人研究也表明,妊娠期间体内代谢变化会影响肠道菌群分布,而肠道菌群组成变化会影响所产代谢物水平发生变化,可能进一步通过肠道渗透-血液循环影响血清 HtrA3、25(OH)D 水平变化^[20]。

综上所述,本研究结果发现,妊娠期高血压患者肠道有害菌丰度升高,有益菌丰度降低;血清 HtrA3 水平明显升高,25(OH)D 水平明显降低,且血清 HtrA3、25(OH)D 水平与肠道菌群之间有明显的相关性,这为临床上预防和治疗妊娠期高血压提供了一定参考依据。后续将对妊娠期高血压患者肠道菌群代谢物与血清 HtrA3、25(OH)D 及其他相关指标是否具有相互作用及其作用机制进行深入研究。

[参考文献]

- [1]郭丽萍,刘梅,纪晓,等.中医药治疗妊娠期高血压疾病研究进展[J].中国中医急症,2022,31(1):181-184.
- [2]Keshavarzi F,Shahrakipoor M,Teimoori B,et al.Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia[J].Clin Exp Hypertens,2019,41(3):274-279.
- [3]Wenta T,Rychlowski M,Jurewicz E,et al.The HtrA3 protease promotes drug-induced death of lung cancer cells by cleavage of the X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)[J].FEBS J,2019,286(22):4579-4596.
- [4]Huang W,Zhang S.Study on the Correlation between the Levels of HtrA3 and TGF- β 2 in Late Pregnancy and Preeclampsia[J].J Healthc Eng,2022,20(22):445-449.
- [5]季敬玲,王欢,谢丽瓯.妊娠高血压孕妇血清 25(OH)D、Hcy、IL-12 水平变化及其临床意义[J].健康研究,2023,43(1):95-98.
- [6]Nakatani S,Nakatani A,Mori K,et al.Fibroblast Growth

- Factor 23 as Regulator of Vitamin D Metabolism[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1362: 47-54.
- [7] 武莹, 梁云泰, 武岳, 等. 妊娠期高血压患者肠道菌群特征及对妊娠结局影响分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(6): 667-671.
- [8] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2015, 4(4): 206-213.
- [9] 祝江红, 黄蕾, 韦妹艳. 基于 16SrDNA 高通量测序探究 HPV52 感染对女性阴道微生态的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(9): 1005-1011.
- [10] 李华, 曾智华, 陈秋玲, 等. 妊娠期糖尿病孕妇肠道菌群的组成变化及临床意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(3): 41-47.
- [11] Grice E A, Kong H H, Conlan S, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome[J]. *Science*, 2009, 324(5931): 1190-1192.
- [12] Nagendra H J. Opposite trends in response for the Shannon and Simpson indices of landscape diversity[J]. *Applied Geography*, 2002, 22(2): 175-186.
- [13] Venegas D P, Marjorie K, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 277.
- [14] Angoorai P, Ejtahed H S, Hasanni R S, et al. Gut microbiota modulation as a possible mediating mechanism for fasting-induced alleviation of metabolic complications: a systematic review[J]. *Nutrition & metabolism*, 2021, 18(1): 105.
- [15] Yee T S S, Wang Y, Ying L, et al. Low serum levels of HtrA3 at 15 Weeks of gestation are associated with late-onset preeclampsia development and small for gestational age birth[J]. *Fetal Diagnosis Theory*, 2019, 46(6): 392-401.
- [16] Wang Y, Li Y, Hyett J, et al. HtrA3 isoform-specific ELISAs for early detection of preeclampsia[J]. *SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery*, 2018, 23(10): 1092-1099.
- [17] 裴芳, 洪琼, 许荣, 等. 孕晚期血清 25-(OH)D₃ 水平与妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病及妊娠结局的关系分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(18): 1964-1967.
- [18] 李娟, 石国素, 杨瑞冰, 等. 子痫前期危险因素分析及血清 25-(OH)D、PLGF 及 NF- κ B 检测的诊断价值[J]. *科技视界*, 2020(5): 151-154.
- [19] 张颖, 马艳, 尼牙孜汗·依明, 等. 血清 25(OH)D 及矿物质水平与产后出血的关联性研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(10): 80-84.
- [20] 谢斌, 孙卓浩, 黄友敏, 等. 25-羟基总维生素 D 与妊娠期糖尿病患者肠道菌群、炎症因子的关系研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(19): 2363-2366.
- [21] 黎牧夏, 马冠生. 妊娠期膳食营养对肠道菌群及母婴健康的影响[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(8): 1007-1012.
- [专业责任编辑: 冯 玲]
[中文编辑: 孙兰迪; 英文编辑: 杨周岐]