

- (10):1215-1216.
- [9] PENG Y, SONG X, LAN J, et al. Bone marrow stromal cells derived exosomal miR-10a and miR-16 may be involved in progression of patients with multiple myeloma by regulating EPHA8 or IGF1R/CCND1 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4):e23447.
- [10] 宗晓葵. T、B 及 NK 细胞亚群在多发性骨髓瘤不同治疗反应中变化的临床意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [11] 梁艳, 伦伟丹, 刘礼平. CD56 在多发性骨髓瘤诊断及分型中的临床应用[J]. *当代医学*, 2019, 25(17):83-85.
- [12] 李高, 黄秀娟, 牛彤, 等. 多发性骨髓瘤肿瘤细胞 CD56 表达与髓外病变和髓外复发的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(2):553-556.
- [13] 庄顺红, 胡慧仙, 何芳, 等. 多发性骨髓瘤患者血清中白细胞介素-6 和白细胞介素-8 水平与患者 Mayo 分层及肾功能损伤的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(2):210-212.
- [14] 陈思衍, 林霞. IL-8、CXCR4 在多发性骨髓瘤患者骨髓活检组织中的表达及临床价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(3):340-342, 345.
- [15] 张彩霞, 张国君. CD5 在多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(7):747-749.
- [16] 孙欢, 杜燕, 徐陆忠, 等. CD56、CD117 表达水平与来那度胺治疗多发性骨髓瘤疗效的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(1):72-75.
- [17] 黄焱, 刘焯. CD56、CD117 在多发性骨髓瘤中的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(4):530-533.
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.027

(收稿日期:2021-06-18 修回日期:2022-02-24)

血糖水平与妊娠期糖尿病孕妇肠道菌群的关系研究

李金艳

延安大学咸阳医院产科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨血糖(FBG)水平与妊娠期糖尿病(GDM)孕妇肠道菌群的关系。方法 选取 2020 年在该院接受治疗的 56 例 GDM 孕妇作为 GDM 组,另选取同期该院体检健康的 56 例孕妇作为对照组,收集孕妇年龄、孕前体质质量指数(BMI)、孕次、产次、分娩孕周、新生儿体质量、分娩方式及孕妇既往疾病史、用药史等一般资料,比较 2 组的 FBG、血脂指标[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 IL-6(IL-6)]、肠道菌群及其 Alpha 多样性(Chao 1 指数、Shannon 指数)。结果 GDM 组孕妇 FBG、TG、TC、LDL-C、hs-CRP、IL-6 水平高于对照组, HDL-C 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组孕妇双歧杆菌、乳酸杆菌水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组孕妇肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数、Shannon 指数低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组孕妇肠道乳酸杆菌和双歧杆菌水平,以及肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数和 Shannon 指数均与 FBG 呈负相关($r = -0.712, -0.632, -0.742, -0.628, P < 0.05$)。结论 GDM 孕妇肠道乳酸杆菌和双歧杆菌水平,以及肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数和 Shannon 指数与 FBG 密切相关。

关键词:血糖; 妊娠期糖尿病; 肠道菌群

中图分类号:R714.256

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)08-1115-03

妊娠期糖尿病(GDM)是一种在妊娠期发生的糖代谢异常疾病,孕妇在妊娠期间体质量增加,血糖水平会逐渐提升,机体易发生胰岛素抵抗现象,随着妊娠进展,上述现象不断加重,若孕妇体内血糖水平增加到机体胰岛素无法负担的程度,即可出现 GDM^[1-2]。近年来随着对肠道菌群研究的逐步深入,有研究结果显示,肠道菌群可能通过调节胰岛素抵抗、慢性炎症和胆汁酸代谢等机制参与糖尿病的发生和发展^[3]。近年来研究表明,糖尿病患者存在一定程度的肠道菌群失调^[4-5]。然而,关于 GDM 孕妇肠道菌群与血糖水平关系的报道较少。本研究以 GDM 孕妇为研究对象,探讨其血糖水平与肠道菌群的相关性,

现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2020 年在本院接受治疗的 56 例 GDM 孕妇作为 GDM 组,另选取同期在本院体检健康的 56 例孕妇作为对照组。采用自制调查量表,收集孕妇年龄、孕前体质质量指数(BMI)、孕次、产次、分娩孕周、新生儿体质量、分娩方式及孕妇既往疾病史、用药史等一般资料。纳入标准:(1)GDM 符合《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[6]中的诊断标准;(2)入组妇女年龄 ≥ 18 岁,均为单胎;(3)孕妇及家属知晓本研究,并签署知情同意书参与本研究。排除标准:(1)不同意参与本研究,或在妊娠前已有糖耐量异常

史者；(2)患有肿瘤、脑卒中、严重心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病和炎症性肠病者；(3)有吸烟、酗酒、吸毒、智力障碍、精神疾病史者。GDM 组年龄 25~38 岁，平均 (32.54 ± 3.87) 岁；孕前 BMI $20 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(23.31 \pm 2.25) \text{ kg/m}^2$ ；孕次 1~3 次，平均 (1.95 ± 0.43) 次；产次 0~2 次，平均 (1.03 ± 0.34) 次；分娩孕周 38~41 周，平均 (39.45 ± 1.42) 周；新生儿体质量 3 014~4 215 g，平均 $(3 341.44 \pm 321.05) \text{ g}$ ；分娩方式：顺产 30 例，剖宫产 26 例。对照组年龄 24~39 岁，平均 (32.74 ± 4.03) 岁；孕前 BMI $20 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(23.54 \pm 2.10) \text{ kg/m}^2$ ；孕次 1~3 次，平均 (2.01 ± 0.51) 次；产次 0~2 次，平均 (1.06 ± 0.41) 次；分娩孕周 38~41 周，平均 (39.34 ± 1.33) 周；新生儿体质量 3 007~4 321 g，平均 $(3 356.71 \pm 313.88) \text{ g}$ ；分娩方式：顺产 33 例，剖宫产 23 例。2 组孕妇年龄、孕前 BMI、孕次、产次、分娩孕周、新生儿体质量及分娩方式比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集及检测 于清晨采集孕妇空腹静脉血 5 mL，以 3 000 r/min 离心 5 min，取血清置于 -70°C 冰箱储存待测。在日立 7600-020 全自动生化分析仪上采用己糖激酶法测定空腹血糖(FBG)水平，采用酶比色法测定三酰甘油(TG)，采用比色法检测总胆固醇(TC)水平，采用过氧化氢酶清除法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平，相应试剂盒均购于四川迈克生物科技有限公司；采用免疫放射法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平，试剂盒购自上海江来生物科技有限公司。以上检测均严格按照试剂盒

说明书进行。

1.2.2 粪便标本采集及肠道菌群检测 (1)粪便微生物基因组测定：于孕妇 29 孕周复诊时采集粪便标本 1 g，使用常规方法离心、洗涤后去除杂质，然后置于 -30°C 冰箱中储存，然后进行扩增。(2)PCR 引物：根据菌群 16S-rRNA-V3 序列和引物在基于局部比对算法的搜索工具中的特异性，设计双歧杆菌和乳酸杆菌的特异性引物。引物由大连宝生物科技有限公司合成。(3)实时荧光定量 PCR。标准品连续稀释 10 倍作为创建标准曲线的模板。采用定量 PCR 仪 Roche LightCycler[®] 480 和混合试剂盒 Roche LightCycler[®] 480 SYBR Green Master 进行定量扩增。结果以每克粪便中细菌拷贝数的常用对数 $[\lg(\text{copy/g})]$ 表示。

1.2.3 肠道菌群 Alpha 多样性比较 使用 QIIME 软件(微生物生态学定量分析)分析标本的生物信息学即 Alpha 多样性，其水平能反映个体肠道菌群的丰富性和多样性。其中，Chao 1 指数用于评价菌群丰度，Shannon 指数用于评价菌群多样性和均匀性，2 个数值越大表明菌群的多样性更丰富。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对研究中得到的数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间比较采用 t 检验；计数资料以频数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组孕妇血糖、血脂及部分炎症因子水平比较 GDM 组 FBG、TG、TC、LDL-C、hs-CRP、IL-6 水平高于对照组，HDL-C 水平低于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 2 组孕妇血糖、血脂及部分炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)
GDM 组	56	7.27 ± 1.03	4.68 ± 1.65	5.63 ± 0.21	1.05 ± 0.08	3.95 ± 0.32	3.12 ± 0.44	130.64 ± 24.03
对照组	56	6.21 ± 0.85	0.88 ± 0.32	4.18 ± 0.13	1.38 ± 0.15	3.22 ± 0.27	2.51 ± 0.32	98.63 ± 20.41
<i>t</i>		5.940	16.938	43.934	14.526	13.048	8.390	7.598
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组孕妇肠道菌群比较 GDM 组双歧杆菌、乳酸杆菌水平低于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 2 组孕妇肠道菌群 Alpha 多样性比较 GDM 组孕妇肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数、Shannon 指数低于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 GDM 组肠道菌群及其 Alpha 多样性与 FBG 的相关性 GDM 组孕妇肠道乳酸杆菌和双歧杆菌水平，以及肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数和 Shan-

non 指数均与 FBG 呈负相关($r = -0.712$ 、 -0.632 、 -0.742 、 -0.628 ， $P < 0.05$)，见表 4。

表 2 2 组孕妇肠道菌群比较($\bar{x} \pm s$ ， $\lg(\text{copy/g})$)

组别	<i>n</i>	双歧杆菌	乳酸杆菌
GDM 组	56	11.34 ± 0.21	5.32 ± 0.14
对照组	56	12.95 ± 0.34	6.53 ± 0.25
<i>t</i>		30.149	31.602
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 2 组孕妇肠道菌群 Alpha 多样性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Chao 1 指数	Shannon 指数
GDM 组	56	423.56±60.32	5.32±1.08
对照组	56	479.28±72.18	6.07±1.22
t		4.433	3.444
P		<0.001	<0.001

表 4 肠道菌群及其 Alpha 多样性与 FBG 的相关性

指标	r	P
双歧杆菌	-0.712	0.015
乳酸杆菌	-0.632	0.031
Chao 1 指数	-0.742	0.013
Shannon 指数	-0.628	0.009

3 讨 论

作为体内最大的内分泌器官,肠道在许多方面影响新陈代谢,甚至可以成为胰岛素抵抗的触发因素。生活在人类肠道中的细菌、病毒和个别真核生物通常被称为肠道菌群。肠道菌群主要以细菌为主,种类繁多。胃肠道菌群参与食物的消化和营养素的摄入,多项研究表明,肠道菌群与糖尿病、肥胖等代谢性疾病密切相关^[5,7]。肠道菌群在食物代谢过程中产生大量低分子化合物和激素。在许多代谢物中,短链脂肪酸可以作为信号分子作用于小肠、肝脏和胰腺等器官,成为能量和血糖水平的重要调节者。短链脂肪酸可引起慢性炎症及先天免疫系统的激活,是糖尿病发生的重要机制。

本研究结果表明,GDM 组双歧杆菌、乳酸杆菌水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肠道菌群失调可能通过调节短链脂肪酸、胆汁酸、氨基酸等小分子代谢物,影响胰岛素的敏感性,进而参与 GDM 的发生和发展。乳酸杆菌能对抗有害细菌的增殖并激活免疫系统中的 B 淋巴细胞、巨噬细胞等。乳酸杆菌可抑制血清 TC 的异常升高,双歧杆菌可抑制致病菌或病原菌的定植并诱导胆固醇转化,通过粪便排出,具有良好的降脂作用。研究表明,双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度与血糖和炎症细胞因子呈负相关,而 GDM 孕妇肠道中的双歧杆菌和乳酸杆菌与健康孕妇相比明显减少,因此,GDM 孕妇经常发生类似 2 型糖尿病的糖脂代谢变化^[8]。本研究结果也表明,GDM 组孕妇肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数、Shannon 指数低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。WANG 等^[9]报道,与健康孕妇相比,GDM 孕妇肠道微生物多样性的变化与血糖水平显著相关。提示肠道微生物组成和代谢功能的改变可能与 GDM 的发病

机制和病理生理学有关^[10-11]。本研究结果显示,GDM 组孕妇肠道乳酸杆菌和双歧杆菌水平,以及肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数和 Shannon 指数均与 FBG 呈负相关($r=-0.712$ 、 -0.632 、 -0.742 、 -0.628 , $P<0.05$),提示双歧杆菌和乳酸杆菌可能参与 GDM 的发生发展,并与能量代谢密切相关。

综上所述,GDM 孕妇肠道乳酸杆菌和双歧杆菌水平,以及肠道菌群 Alpha 多样性 Chao 1 指数和 Shannon 指数与 FBG 密切相关。

参考文献

[1] COSMI E,SACCONE G,SARNO L,et al. EP20. 03; role of fetal doppler velocimetry as a predictive factor of neonatal outcome in gestational diabetes mellitus[J]. Ultrasound Obst Gyn,2019,54(S1):360-360.

[2] DALL T M,YANG W,GILLESPIE K,et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2017: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes[J]. Diabetes Care,2019,42(9):1661-1668.

[3] BARBOUR L A. Metabolic culprits in obese pregnancies and gestational diabetes mellitus: big babies, big twists, big picture[J]. Diabetes Care,2019,42(5):718-726.

[4] 超杰,张小莉,陈焕焕. 基于肠道菌群及其代谢产物短链脂肪酸防治 1 型糖尿病的研究进展[J]. 中国全科医学,2021,24(17):2230-2235.

[5] 吴娜,于洪宇. 2017—2019 年辽宁地区老年 2 型糖尿病患者和健康人员肠道微生物群情况比较[J]. 中国老年学杂志,2021,41(8):1598-1601.

[6] 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]. 中华围产医学杂志,2014,17(8):537-545.

[7] 田也,麦旭东,马凯,等. 肠道菌群调控代谢性疾病发生和发展[J]. 科学通报,2021,66(13):1602-1613.

[8] 梁惠霞,胡森安,艾红红,等. 妊娠糖尿病患者肠道菌群与血糖水平的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(23):3427-3429.

[9] WANG X,LIU H,LI Y,et al. Altered gut bacterial and metabolic signatures and their interaction in gestational diabetes mellitus[J]. Gut Microbes,2020,12(1):1-13.

[10] 邱霓,韦玉岚,潘春红,等. 妊娠期糖尿病患者肠道微生物失衡与炎症因子的相关性[J]. 中国微生态学杂志,2021,33(4):458-463.

[11] 王海艳,张中敏,刘艳芳,等. HbA1c 水平对 GDM 孕妇临床结局和母婴肠道菌群的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(4):585-589.