

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.23.010

# 妊娠糖尿病患者肠道菌群与血糖水平的相关性分析

梁惠霞,胡森安<sup>△</sup>,艾红红,李 丹,黄品华

广东医科大学附属高明医院检验科,广东佛山 528500

**摘 要:****目的** 探讨妊娠糖尿病(GDM)患者粪便中双歧杆菌和乳酸杆菌的变化及其与血糖水平的相关性。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月到该院妇产科门诊进行产前检查并建档确诊为 GDM 的患者 50 例为 GDM 组,选择同期 50 例与 GDM 组在年龄方面无显著差异且糖耐量正常的妊娠妇女为对照组,所有受试者均为单胎妊娠。收集所有研究对象孕 29 周时的血液与粪便,采用全自动生化分析仪检测临床生化指标,荧光定量 PCR 法检测肠道菌群双歧杆菌和乳酸杆菌的数量。比较两组间双歧杆菌和乳酸杆菌数量的差异,分析其与空腹血糖(FBG)的相关性。**结果** GDM 组的血脂指标[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]及 FBG 水平均高于对照组,但高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );GDM 组的肠道双歧杆菌及乳酸杆菌数量均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),进一步研究发现,双歧杆菌及乳酸杆菌数量与 FBG 呈负相关。**结论** GDM 患者双歧杆菌和乳酸杆菌数量减少,推测双歧杆菌和乳酸杆菌在 GDM 的发生、发展中有一定作用。

**关键词:**妊娠糖尿病; 双歧杆菌; 乳酸杆菌; 空腹血糖

**中图法分类号:**R714.25

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2019)23-3427-03

## Correlation analysis of intestinal microflora and blood glucose level in patients with gestational diabetes mellitus

LIANG Huixia, HU Sen'an<sup>△</sup>, AI Honghong, LI Dan, HUANG Pinhua

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Gaoming Hospital,

Guangdong Medical University, Foshan, Guangdong 528500, China

**Abstract: Objective** To investigate the changes of bifidobacterium and lactobacillus in feces of the patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and their correlation with blood glucose level. **Methods** Fifty pregnant women with GDM in the obstetrics and gynecology out-patient department of the hospital from January 2017 to December 2018, who conducted the prenatal examination and established the archive, were selected as the GDM group, contemporaneous 50 normal pregnant women with normal glucose tolerance and without significant difference in age compared with the GDM group were selected as the control group. All subjects were singleton pregnancy. The blood and feces of all subjects were collected at 29 weeks of gestation. The clinical biochemical indexes were detected by adopting the automatic biochemical analyzer, and the numbers of bifidobacterium and lactobacillus in intestinal tract were detected by fluorescence quantitative PCR (FQ-PCR). The differences of bifidobacterium and lactobacillus numbers were compared between the two groups, and their correlation with fasting blood glucose was analyzed. **Results** The levels of TG, TC, LDL-C and FBG in the GDM group were higher than those in the control group, but the HDL-C level was significantly lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The numbers of intestinal bifidobacterium and lactobacillus in the GDM group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The further study found that the numbers of bifidobacterium and lactobacillus were negatively correlated with fasting blood glucose. **Conclusion** The numbers of bifidobacterium and lactobacillus in the patients with GDM is decreased. It is speculated that bifidobacterium and lactobacillus play a certain role in the occurrence and development of GDM.

**Key words:** gestational diabetes mellitus; bifidobacterium; lactobacillus; fasting blood glucose

妊娠糖尿病(GDM)是指在妊娠期间发生或发现的糖耐量异常,通常在分娩后糖耐量可恢复正常。GDM 是女性在妊娠期常见的并发症<sup>[1]</sup>,尤其是近年来随着国家二胎政策的放开,高龄产妇数量显著增

多,使得 GDM 的发生率不断升高,给妊娠妇女及胎儿带来许多不良影响<sup>[2]</sup>,近期影响如子痫前期、巨大儿、剖宫产比例增加等,长期影响包括妊娠妇女未来患 2 型糖尿病、后代发生肥胖和糖耐量减低的风险均会

增加<sup>[3]</sup>。随着研究的深入,发现糖尿病和肥胖以胰岛素抵抗和低水平炎性反应为特征,而肠道菌群与宿主间在调节能量平衡、炎性反应方面存在着密切联系<sup>[3]</sup>。近年,有研究发现 2 型糖尿病患者存在一定程度的肠道菌群失调<sup>[4]</sup>。而 GDM 作为一种特殊的糖尿病,它与肠道菌群改变的关系已受到越来越多的关注。孕期随着孕妇饮食结构及内分泌代谢的改变,肠道细菌的数量、多样性及组成必然也会发生改变,而这些改变与 GDM 的发生、发展是否相关,目前针对这一课题的研究并不多见。本研究采用前瞻性的研究方法,通过检测 GDM 患者及健康妊娠妇女的血糖及粪便双歧杆菌和乳酸杆菌总菌数量,分析肠道菌群与血糖水平的相关性,进一步探索肠道菌群在 GDM 的发生、发展中的作用,为临床预防和治疗 GDM 提供新的思路,最大限度维护母亲健康,保障胎儿正常生长发育,提高人口素质。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月到本院妇产科门诊进行产前检查并建档确诊为 GDM 的患者 50 例设为 GDM 组,同期选择 50 例糖耐量正常的妊娠妇女为对照组,所有受试者均为单胎妊娠。纳入标准:(1)GDM 组,受试者于妊娠 24~28 周行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),分别于 0、1、2 h 检测血浆葡萄糖。结果判读采用《2011 年 GDM 诊断行业标准》<sup>[5]</sup>,即 0、1、2 h 界值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L。上述界值任意一点血糖值异常即可诊断 GDM。(2)对照组,以每位 GDM 组患者年龄为参考,选择无明显差异且糖耐量正常的健康孕妇。排除标准:(1)不同意参加本研究的患者,孕前有糖耐量异常病史;(2)患肿瘤、脑卒中,严重心血管、肝肾疾病及肠道炎症性疾病;(3)有吸烟、嗜酒、吸毒、智力障碍或精神病史;(4)服用任何激素类药物、抗生素及益生菌相关制剂者。

1.2 方法

1.2.1 研究对象基本临床资料收集 从本院妇产科建档资料中查询所有受试者的年龄、现病史、既往史、个人史、家族史、孕前体质量指数(BMI)等。并于受试者孕 29 周复诊当日清晨采集空腹肘静脉血,采用日立 7600-020 全自动生化分析仪检测空腹血糖(FBG,己糖激酶法检测)、总胆固醇(TC,酶比色法检测)、三酰甘油(TG,酶比色法检测)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,过氧化氢酶清除法检测)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,过氧化氢酶清除法检测)。5 种检测项目试剂均由四川迈克生物科技有限公司生产,所有实验过程均采用高、低水平质控品检测,确保检测结果准确性。

1.2.2 粪便双歧杆菌和乳酸杆菌检测 (1)粪便基因组提取。收集受试者在孕 29 周复诊时当日首次粪便,称取湿重粪便样品 200 mg,反复离心去除杂质洗

涤,得到菌体,置于-20℃冰箱保存。(2)PCR 引物设计。参考既往文献报道,根据菌群 16s rRNA V3 序列设计双歧杆菌属和乳酸杆菌属特异性引物,并在 BLAST(www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST)内对比引物特异性。引物由大连宝生物科技有限公司合成。(3)实时荧光定量 PCR。将质粒标准品连续 10 倍稀释,作为模板,构建标准曲线。应用 Roche LightCycler480 定量 PCR 仪、Roche LightCycler480 SYBR Green Master Mix 试剂盒进行定量扩增。结果以细菌拷贝数的常用对数 lg copy/g 粪便表示。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比对采用独立样本 *t* 检验。采用 Pearson 检验进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象基本临床资料比较 两组受试者在年龄方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),GDM 组孕前 BMI、TC、TG、LDL-C 水平显著高于对照组,而 HDL-C 则明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

| 表 1 两组研究对象基本临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ ) |               |                 |          |          |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|----------|----------|
| 项目                                    | 对照组( $n=50$ ) | GDM 组( $n=50$ ) | <i>t</i> | <i>P</i> |
| 年龄(岁)                                 | 26±8          | 27±7            | 0.665    | 0.507    |
| 孕前 BMI(kg/m <sup>2</sup> )            | 20.64±3.24    | 25.07±2.92      | 7.182    | <0.001   |
| TG(mmol/L)                            | 1.93±0.05     | 2.07±0.04       | 15.460   | <0.001   |
| TC(mmol/L)                            | 4.91±0.17     | 5.29±0.16       | 11.510   | <0.001   |
| HDL-C(mmol/L)                         | 1.27±0.13     | 1.10±0.12       | -6.795   | <0.001   |
| LDL-C(mmol/L)                         | 3.12±0.03     | 3.37±0.08       | 20.690   | <0.001   |

2.2 两组研究对象 FBG 水平、肠道双歧杆菌和乳酸杆菌数量比较 GDM 组 FBG 水平显著高于对照组,双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

| 表 2 两组 FBG 与肠道菌群比较( $\bar{x} \pm s$ ) |               |                 |          |          |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|----------|----------|
| 项目                                    | 对照组( $n=50$ ) | GDM 组( $n=50$ ) | <i>t</i> | <i>P</i> |
| FBG(mmol/L)                           | 4.27±0.24     | 5.93±0.39       | 25.633   | <0.001   |
| 双歧杆菌(lg copy/g)                       | 11.54±0.181   | 10.71±0.142     | -25.511  | <0.001   |
| 乳酸杆菌(lg copy/g)                       | 6.64±0.957    | 5.33±0.676      | -7.906   | <0.001   |

2.3 GDM 患者肠道双歧杆菌和乳酸杆菌数量与 FBG 的相关性分析 采用 Pearson 相关性分析发现,GDM 组患者肠道乳酸杆菌和双歧杆菌数量与 FBG 均呈负相关( $r = -0.747, P = 0.031; r = -0.825, P = 0.012$ )。

3 讨论

有研究表明,肥胖/超重孕妇易发生葡萄糖耐量下降而形成 GDM<sup>[6]</sup>,本研究中也发现,GDM 组孕前

BMI 显著高于对照组,与相关研究结论相符。GDM 对妊娠结局危害极大<sup>[7-8]</sup>,妊娠合并糖尿病对母儿影响严重,其影响程度与糖尿病病程和妊娠期血糖控制等处理密切相关。在医疗技术高速发展的今天,虽然 GDM 孕妇病死率已明显减少,但并发症仍较多,还需要针对 GDM 病因和诱因制订预防措施而早期防治。

FBG 是 GDM 的一个重要参数,有研究发现,FBG 可以作为 GDM 的临床诊断指标,当孕妇的 FBG 在 4.4~5.0 mmol/L 时,需要进行 OGTT 进一步诊断 GDM,这样可以使许多孕妇避免进行 75 g OGTT。本研究结果也显示,GDM 组的 FBG 水平明显高于对照组,同时 GDM 组患者的 TC、TG、LDL-C 也高于对照组( $P<0.05$ ),说明 GDM 患者的脂代谢与糖代谢和糖尿病患者有一定相似性。

肠道菌群是一个非常复杂的细胞群体,同时也是控制体质量和能量代谢的一个重要因素<sup>[9-10]</sup>,与肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病联系紧密。而肠道菌群中尤以双歧杆菌和乳酸杆菌与糖代谢关系最为密切。乳酸杆菌是人体消化道普遍存在的对人体健康有益的菌群,其在肠道中发挥多种重要功能,不仅能够帮助食物在肠道进行消化吸收,而且能够参与调节血脂代谢,预防心脑血管疾病,还能够调节免疫,抑制腐败、有毒物质生成并分解有毒物质<sup>[11]</sup>。而双歧杆菌也被认为是益生菌,能调节宿主的肠道菌群平衡,具有调整肠道功能紊乱的作用。有研究发现,双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度与血浆脂多糖及炎性细胞因子水平呈负相关,而 GDM 患者肠道内双歧杆菌和乳酸杆菌较健康孕期女性明显减少,因此更易出现与 2 型糖尿病类似的糖脂代谢的改变<sup>[12-13]</sup>。本研究结果也显示,GDM 组肠道双歧杆菌和乳酸杆菌数量不仅低于对照组,而且与 FBG 呈负相关,说明肠道双歧杆菌和乳酸杆菌可能参与了 GDM 的发生、发展过程,与能量代谢密切相关。

综上所述,GDM 患者出现肠道双歧杆菌和乳酸杆菌总数减少,推测其参与了 GDM 的发生、发展过程,所以补充双歧杆菌和乳酸杆菌应该有助于对 GDM 进行早期干预和治疗,对促进母婴健康意义重大,有重要临床参考价值。但本研究入选样本量较少,需进一步扩大研究对象进行探讨。

## 参考文献

[1] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus pro-

visional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998,15(7):539-542.

[2] 胡晓佳. 维生素 D 与妊娠糖尿病相关性研究[J]. 中国现代药物应用, 2015,9(4):45-46.

[3] BARRETT H, MCELDUFF A. Vitamin D pregnancy: An old problem revisited[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010,24(4):527-539.

[4] 江美玲, 许岸高. 2 型糖尿病患者肠道菌群特征分析[J]. 广东医学, 2013,34(13):2006-2010.

[5] 中华人民共和国卫生部. 2011 年妊娠期糖尿病诊断行业标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011:1-4.

[6] SUN Y, ZHAO H. The effectiveness of lifestyle intervention in early pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus in Chinese overweight and obese women: A quasi-experimental study[J]. Appl Nurs Res, 2016, 30:125-130.

[7] YE M, LIU Y, CAO X, et al. The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016,114:43-49.

[8] COSSON E, CUSSAC-PILLEGAND C, BENBARA A, et al. Pregnancy adverse outcomes related to pregravid body mass index and gestational weight gain, according to the presence or not of gestational diabetes mellitus: A retrospective observational study[J]. Diabetes Metab, 2016,42(1):38-46.

[9] FENG X B, JIANG J, LI M, et al. Role of intestinal flora imbalance in pathogenesis of pouchitis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016,9(8):786-790.

[10] ANGELAKIS E, BASTELICA D, BEN AMARA A, et al. An evaluation of the effects of Lactobacillus ingluviei on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice[J]. Microb Pathog, 2012,52(1):61-68.

[11] 刘婷婷, 蔡德鸿. 实时定量 PCR 法分析 2 型糖尿病患者肠道乳酸杆菌菌种数量的改变[J]. 世界华人消化杂志, 2012,20(15):1359.

[12] CANI P D, NEYDNCK A M, FAVA F, et al. Selective Increases of blfidobacteria in gut micromon improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia [J]. Diabetologia, 2007, 50(11):2374-2383.

[13] FACCHINETTI F, DANTE G, PETREUA E, et al. Dietary interventions, lifestyle changes, and dietary supplements in preventing gestational diabetes mellitus: a literature review[J]. Obstet Gynecol Surv, 2014,69(11):669-680.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-06-10)