

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.001

孕期补充维生素 D₃ 对妊娠期糖尿病 T 淋巴细胞亚群的影响*邓 丽, 黄 燕[△], 黄玲玲, 苏俊友, 覃 尹

广西医科大学第二附属医院产科, 广西南宁 530007

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者在孕期补充维生素 D₃ 对其 T 淋巴细胞亚群的影响。

方法 选取 2019 年 1—12 月该院收治的孕周为 24~28 周的 60 例 GDM 患者作为研究对象, 随机分为观察组和对照组。对照组采取合理控制饮食、运动和胰岛素降糖等常规治疗, 观察组在对照组的基础上补充维生素 D₃ 400 U/d, 为期 14 d。同时选取 30 例健康孕妇作为健康组。常规血生化检测各组孕妇空腹血糖(FBG), 使用同位素稀释超高效液相色谱-串联质谱法测定 25-羟基维生素 D[25(OH)D]水平; 采用酶联免疫吸附测定法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-4 和 IL-10 水平; 采用流式细胞术测定 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th1、Th2、Th1/Th2 的细胞数。**结果** 观察组治疗后 25(OH)D 水平明显高于对照组治疗后 25(OH)D 水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。补充维生素 D₃ 后, 观察组、对照组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例均显著高于同组治疗前, 而 CD8⁺ T 淋巴细胞比例均显著低于同组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组、对照组治疗后 Th1、Th1/Th2 细胞比例均低于同组治疗前, Th2 细胞数均高于同组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组、对照组治疗后血清 TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于同组治疗前, 血清 IL-4、IL-10 水平均显著高于同组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** GDM 患者补充维生素 D₃ 可有效调节 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞及 Th1 和 Th2 细胞比例, 维持 T 淋巴细胞亚群平衡, 防止免疫功能紊乱。

关键词: 维生素 D₃; 妊娠期糖尿病; T 淋巴细胞; 细胞因子

中图法分类号: R714.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)16-2273-05

Effect of vitamin D₃ supplementation during pregnancy on T lymphocyte subsets in gestational diabetes mellitus*DENG Li, HUANG Yan[△], HUANG Lingling, SU Junyou, QIN Yin

Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China

Abstract: Objective To explore the influence mechanism of vitamin D₃ supplementation on T lymphocyte subsets in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) during pregnancy. **Methods** A total of 60 patients with GDM from 24 to 28 weeks gestational age admitted to the hospital from January to December 2019 were selected as study subjects and randomly divided into observation group and control group. The control group received conventional hypoglycemic treatment such as reasonable control diet, exercise and insulin injection. The observation group was supplemented with vitamin D₃ 400 U/d on the basis of the control group for a period of 14 days. At the same time, 30 normal pregnant women were selected as the normal group. Routine blood biochemical tests for fasting blood glucose(FBG), the expression of 25(OH)D was measured by ID-UP-LC/MS/MS, the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-4 and IL-10 were measured by ELISA, and CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, Th1, Th2, Th1/Th2 cell numbers were measured by flow cytometry. **Results** The 25(OH)D level of the observation group after treatment was significantly higher than that of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After vitamin D₃ supplementation, the proportion of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes in the observation group and the control group was significantly higher than that before treatment, while the proportion of CD8⁺ T lymphocytes was significantly lower than that before treatment, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The proportion of Th1 and Th1/Th2 cells in the observation group and the control group after treatment was lower than that before treatment, and the number of Th2 cells was higher than that before treat-

* 基金项目: 国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心项目(W2016CWGX06)。

作者简介: 邓丽, 女, 副主任医师, 主要从事母胎医学、优生优育、围产期保健研究。 [△] 通信作者, E-mail: 3354781446@qq.com。

ment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and IFN- γ in the observation group and the control group after treatment were significantly lower than those before treatment, and the levels of IL-4 and IL-10 were significantly higher than those before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin D₃ supplementation in GDM patients can effectively regulate the proportion of CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes and Th1 and Th2 cells, maintain the balance of T lymphocyte subsets, and prevent immune dysfunction.

Key words: vitamin D₃; gestational diabetes mellitus; T lymphocytes; cytokines

妊娠期糖尿病(GDM)指孕妇在妊娠中晚期由于母体碳水化合物代谢能力逐渐改变而失去对葡萄糖的耐受,从而导致血糖水平升高,呈现明显糖尿病症状的妊娠期并发症^[1],可影响孕妇及子代的新陈代谢,且与不良妊娠结局相关。维生素D₃是维持人体生命所必需的营养素,由于其受体存在于大多数组织中,它可影响2型糖尿病和妊娠期并发症的发生、发展过程^[2]。维生素D₃通过刺激胰岛素分泌在糖耐量中发挥重要作用,且该作用与自身免疫和炎症反应密切相关。25-羟基维生素D[25(OH)D]是活性维生素D₃的贮存形式和转运形式,可反映维生素D₃水平。本研究拟选取GDM患者为研究对象,测定患者治疗前、后的维生素D₃水平,以及患者T淋巴细胞亚群和相关炎症因子的表达,探讨孕期补充维生素D₃对GDM患者T淋巴细胞亚群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1—12月本院收治的孕周为24~28周的60例GDM患者作为研究对象,随机分为观察组和对照组各30例,纳入标准:(1)年龄18~35岁;(2)单胎初产孕妇;(3)血清25(OH)D < 75 nmol/L^[3];(4)经75 g葡萄糖负荷试验(OGTT),符合GDM诊断标准:空腹血糖(FBG) ≥ 5.1 mmol/L,服糖后1 h血糖值 ≥ 10.0 mmol/L,服糖后2 h血糖值 ≥ 8.5 mmol/L。另随机选取同期入院的健康孕妇($n=30$)为健康组,纳入标准:(1)年龄18~35岁;(2)单胎初产孕妇;(3)血清25(OH)D > 75 nmol/L;(4)OGTT正常。排除标准:糖尿病、严重精神疾病、高血压、肝肾功能不全、内分泌疾病、心血管疾病及其他妊娠并发症患者。患者均知情且同意参与该研究,并经本院伦理委员会批准。各组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	孕周(周)	年龄(岁)	FBG(mmol/L)
观察组	30	26.79 ± 1.15	28.76 ± 4.85	5.97 ± 0.75
对照组	30	27.05 ± 0.89	29.63 ± 4.51	6.03 ± 0.81
健康组	30	26.86 ± 1.01	29.25 ± 5.01	4.19 ± 0.38

1.2 方法

1.2.1 干预方法 各组均进行常规定期产检,常规血生化检测观察FBG变化,饮食和运动谨遵医嘱。

对照组采取合理控制饮食、运动和注射胰岛素等常规降糖治疗,根据患者体质量,计算每日所需热量(参考范围为125~145 kJ/kg),科学调整患者的饮食结构,如碳水、蛋白及脂类摄入比例为2:3:3,并配合适当的有氧运动,检测患者的血糖控制情况。观察组则在对照组常规治疗的基础上口服补充维生素D₃ 400 U/d,为期14 d。

1.2.2 处理及保存方法 采集各组空腹外周静脉血4 mL,37 °C静置30 min,4 °C下以3 000 r/min离心20 min,分离血清,标记后置于一80 °C保存备用。

1.2.3 检测方法 参考文献[4]建立的同位素稀释超高效液相色谱-串联质谱法(ID-UPLC-MS/MS),通过建立标准曲线方程,测定并计算血清25(OH)D水平。使用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-4和IL-10水平。分别选用抗CD3、CD4、CD8三色标记单克隆抗体并进行IFN- γ -FITC和IL-4-PE标记,采用流式细胞术测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th1、Th2、Th1/Th2的细胞数,分析结果,细胞数以百分比表示。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0软件对数据进行统计学处理,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行单因素方差分析,采用 q 检验和 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组25(OH)D和FBG水平比较 观察组和对照组治疗前25(OH)D水平明显低于健康组,而FBG水平明显高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后25(OH)D水平明显高于对照组治疗后25(OH)D水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 各组25(OH)D和FBG水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		25(OH)D(nmol/L)	FBG(mmol/L)
观察组	治疗前	62.15 ± 9.73 ^a	5.97 ± 0.75 ^a
	治疗后	83.53 ± 12.24 ^b	4.09 ± 0.35
对照组	治疗前	61.87 ± 9.64 ^a	6.03 ± 0.81 ^a
	治疗后	71.98 ± 10.52	4.65 ± 0.42
健康组		80.09 ± 11.65	4.19 ± 0.38

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 各组T淋巴细胞亚群比例测定结果比较 观察组、对照组治疗前CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺T淋巴

细胞比例均明显低于健康组,而 CD8⁺ T 淋巴细胞比例均明显高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。补充维生素 D₃ 后,观察组、对照组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例均显著高于同组治疗前,而 CD8⁺ T 淋巴细胞比例均显著低于同组治

疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例高于对照组治疗后,而 CD8⁺ T 淋巴细胞比例明显低于对照组治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组 T 淋巴细胞亚群比例测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别		CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	56.07 ± 7.49 ^a	37.64 ± 5.02 ^a	49.18 ± 6.98 ^a	0.77 ± 0.08 ^a
	治疗后	75.43 ± 10.58 ^{bc}	51.79 ± 6.35 ^{bc}	30.23 ± 4.89 ^{bc}	1.71 ± 0.12 ^{bc}
对照组	治疗前	55.36 ± 7.86 ^a	36.72 ± 5.17 ^a	48.67 ± 7.27 ^a	0.75 ± 0.06 ^a
	治疗后	64.31 ± 8.28 ^b	42.60 ± 4.21 ^b	37.28 ± 5.34 ^b	1.14 ± 0.09 ^b
健康组		70.68 ± 9.32	48.96 ± 7.18	29.31 ± 4.45	1.67 ± 0.12

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

2.3 各组 Th1、Th2 细胞比例测定结果比较 观察组、对照组治疗前 Th1、Th1/Th2 细胞比例均低于健康组,而 Th2 细胞数高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。补充维生素 D₃ 后,观察组、对照组治疗后 Th1、Th1/Th2 细胞比例均低于同组治疗前,Th2 细胞数均高于同组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 Th1、Th1/Th2 细胞比例均低于对照组治疗后,而 Th2 细胞数高于对照组治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

著低于同组治疗前,血清 IL-4、IL-10 水平均显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后血清 TNF- α 、IFN- γ 水平均明显低于对照组治疗后,而血清 IL-4、IL-10 水平均明显高于对照组治疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 各组 Th1、Th2 细胞比例测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别		Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
观察组	治疗前	3.11 ± 0.35 ^a	3.60 ± 0.39 ^a	0.86 ± 0.06 ^a
	治疗后	2.08 ± 0.24 ^{bc}	4.87 ± 0.50 ^{bc}	0.43 ± 0.04 ^{bc}
对照组	治疗前	3.05 ± 0.32 ^a	3.52 ± 0.36 ^a	0.87 ± 0.07 ^a
	治疗后	2.53 ± 0.28 ^b	4.38 ± 0.47 ^b	0.58 ± 0.05 ^b
健康组		3.70 ± 0.43	2.81 ± 0.40	1.32 ± 0.09

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

2.4 各组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10 水平检测结果比较 观察组、对照组治疗前 TNF- α 、IL-4、IL-10 水平明显高于健康组,而 IFN- γ 水平明显低于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。补充维生素 D₃ 后,观察组、对照组治疗后血清 TNF- α 、IFN- γ 水平均显

表 5 各组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10 水平检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别		TNF- α (ng/L)	IFN- γ (ng/L)	IL-4(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
观察组	治疗前	47.53 ± 7.39 ^a	58.07 ± 7.04 ^a	7.10 ± 1.12 ^a	10.38 ± 1.69 ^a
	治疗后	33.24 ± 3.48 ^{bc}	42.49 ± 6.28 ^{bc}	9.78 ± 1.50 ^{bc}	14.46 ± 1.81 ^{bc}
对照组	治疗前	48.61 ± 4.45 ^a	58.92 ± 7.89 ^a	7.13 ± 1.09 ^a	10.49 ± 1.72 ^a
	治疗后	41.15 ± 3.52 ^b	51.38 ± 6.96 ^b	8.37 ± 1.24 ^b	12.36 ± 1.76 ^b
健康组		32.08 ± 5.15	69.39 ± 7.68	6.06 ± 1.03	8.53 ± 1.53

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨 论

GDM 是孕妇妊娠期最常见的并发症,近年来患病率逐步上升,而 GDM 患者及子代出现 2 型糖尿病、代谢综合征和肥胖概率高达 35%~60%^[5-6]。GDM 发病机制尚未阐明,有研究认为 GDM 的发生发展与饮食结构、糖尿病家族史、肥胖、慢性炎症反应、基因差异、胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞受损、免疫功能紊乱等密切相关^[7]。GDM 患者生理性的胰岛素抵抗作用加重,且胰岛 β 细胞受损,胰岛素敏感性下降,致使机体无法适应妊娠期生理性的代偿变化和维持正常的血糖水平,导致糖耐量异常,此为影响 GDM 发生的两大

诱因。

25(OH)D 是活性维生素 D₃ 的贮存形式和转运形式,可反映维生素 D₃ 水平^[8]。维生素 D₃ 还可通过调节免疫系统和炎症反应,减轻胰岛素抵抗作用^[1]。因此,维生素 D₃ 缺乏可能会增加患 GDM 和产后 2 型糖尿病的风险^[9]。研究表明,GDM 患者补充维生素 D₃ 对空腹血糖和胰岛素水平有积极影响^[10]。本研究发现,相较于健康孕妇,GDM 孕妇 25(OH)D 水平明显降低,FBG 水平明显升高;补充维生素 D₃ 后,GDM 孕妇的 FBG 水平明显降低,与既往研究结果一致^[6],

说明在常规治疗的基础上补充维生素 D₃ 可明显降低 GDM 患者血糖水平,具有一定的疗效。

T 淋巴细胞具有特异性细胞免疫和免疫调节功能,对维持机体正常免疫功能具有重要的作用。T 淋巴细胞亚群主要由 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两种 T 淋巴细胞组成。CD4⁺ T 淋巴细胞具有辅助、诱导功能,可刺激分化为 Th1、Th2、Th17、Treg 等亚群, Th1 细胞分泌 IFN- γ 、TNF 等细胞因子,介导细胞免疫应答; Th2 细胞产生 IL-4、IL-10、IL-6 等细胞因子,介导体液免疫应答^[7]。CD8⁺ T 淋巴细胞则为细胞毒性/抑制性 T 淋巴细胞,与 CD4⁺ T 淋巴细胞相互作用,维持免疫稳态, CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例失调则会导致机体免疫功能紊乱^[11]。CD3⁺ T 淋巴细胞则代表了成熟的 T 淋巴细胞总数。研究表明, GDM 患者体内存在免疫功能紊乱, 机体正常的免疫抑制状态被破坏, 外周血 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值失衡^[12]。本研究发现, GDM 孕妇的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例较健康孕妇明显下降, 而 CD8⁺ T 淋巴细胞数明显增高, 与杨晓菊等^[13] 研究结果一致, 表明 GDM 患者体内 T 淋巴细胞亚群活性异常, 导致免疫功能紊乱。

妊娠期母体经过复杂的免疫调控机制, Th1 细胞因子被下调, 而属于 Th2 细胞因子在妊娠前期和分娩时上调; Th1 表型在妊娠期间向 Th2 的转移已被证明可促进抗体的产生。这不仅可以对抗怀孕期间的感染, 还可以为胎儿提供被动免疫。现有研究证明, GDM 孕妇体内 Th1 细胞因子会显著下调^[14], 促进 T 淋巴细胞向 Th2 型转化, Th2 细胞比例显著上调^[7], 该机制与母体免疫耐受机制相关, 可能是维持妊娠的代偿机制。本研究发现, 相较于健康孕妇, GDM 患者的 Th1、Th1/Th2 细胞比例和 IFN- γ 水平均明显降低, 而 Th2 细胞数和 IL-4、IL-10 水平明显升高, 表明 GDM 患者体内存在免疫功能激活, 由此促进母体的免疫耐受机制, 有利于维持正常妊娠。

妊娠期孕妇胎盘组织中会产生大量 TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子, 这些炎症因子的增加能诱发炎症和刺激细胞毒性 T 淋巴细胞, 一定程度损伤胰岛细胞, 并对胰岛素生物信号产生干扰, 参与胰岛素抵抗机制。有研究显示, GDM 患者妊娠期 IL-6、TNF- α 的水平显著高于对照组, 且与 GDM 发病呈正相关, 表明炎症因子与 GDM 发病有明显相关性^[15]。而本研究 GDM 患者的 TNF- α 水平显著高于健康孕妇, 表明 GDM 中会产生高水平的炎症因子, 可能会进一步促进炎症反应, 干扰胰岛素的抗炎效应, 不利于正常妊娠。

维生素 D₃ 具有免疫调节和抗炎作用, 它可抑制巨噬细胞的抗原递呈活性, 进而上调 CD4⁺ T 淋巴细胞活性, 抑制 IFN- γ 和 IL-2 的合成^[16]。有研究发现, 维生素 D₃ 可下调 Th1 细胞介导的免疫反应, 从而抑制炎症因子的产生, 还可上调 Th2 细胞的活性, 发挥其免疫调节作用^[17-19]。本研究发现, GDM 患者补充

维生素 D₃ 后, 可显著增加 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例, 降低 CD8⁺ T 淋巴细胞比例, 促使 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例平衡; 同时有效调节 Th1、Th2 细胞比例, 降低 TNF- α 、IFN- γ 水平, 升高 IL-4、IL-10 水平, 表明维生素 D₃ 可刺激患者体内的细胞免疫及体液免疫应答, 有效调节 GDM 所致的免疫功能紊乱, 降低炎症因子的表达, 减轻炎症反应, 有利于维持正常妊娠。提示维生素 D₃ 调节血糖水平的机制与其对 T 淋巴细胞亚群的免疫调节作用和炎症因子的抑制作用密切相关。在此基础上推测可能是维生素 D₃ 通过调节免疫和炎症反应, 间接减少了孕妇生理性的胰岛素抵抗作用, 并促进了胰岛素分泌, 由此可进一步预防 GDM 的发生、发展。

综上所述, 本研究通过检测 GDM 患者补充维生素 D₃ 后 FBG 水平、T 淋巴细胞亚群及相关细胞因子的表达, 表明补充维生素 D₃ 可显著降低 FBG 水平, 有效调节 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞及 Th1 和 Th2 细胞比例, 维持 T 淋巴细胞亚群平衡, 防止免疫功能紊乱, 提示维生素 D₃ 调节血糖水平的作用机制与其对免疫功能和炎症反应的影响机制密切相关, 且孕妇在妊娠期合理补充维生素 D₃ 可有效预防 GDM 的发生, 对母婴保健及提高产科和儿科质量具有重大的意义。

参考文献

- [1] TRIPATHI P, RAO Y, PANDEY K, et al. Significance of vitamin D on the susceptibility of gestational diabetes mellitus- a meta-analysis[J]. Indian J Endocrinol, 2019, 23(5):514-518.
- [2] YOON H K. Gestational diabetes mellitus, fetal growth and vitamin D[J]. J Bone Metabol, 2017, 24(3):155-159.
- [3] VIETH R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml) [J]. Best Pract, 2011, 25(4):681-691.
- [4] 禹松林, 韩建华, 张江涛, 等. 同位素稀释超高效液相色谱串联质谱法快速测定血清 25-羟维生素 D₂ 和 25-羟维生素 D₃ 临床方法的建立[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(8):617-622.
- [5] CHIEFARI E, ARCIDIACONO B, FOTI D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(9):899-909.
- [6] JOERGENSEN J S, LAMONT R F, TORLONI M R. Vitamin D and gestational diabetes[J]. Cur Opin, 2014, 17(4):360-367.
- [7] SIFNAIOS E, MASTORAKOS G, PSARRA K, et al. Gestational diabetes and T-cell (Th1/Th2/Th17/Treg) immune profile[J]. In Vivo, 2018, 33(1):31-40.
- [8] SHAHGHEIBI S, FARHADIFAR F, POUYA B. The effect of vitamin D supplementation on gestational diabetes in high-risk women: results from a randomized placebo-controlled trial[J]. J Res Med Sci, 2016, 21(1):2202-2206.

本院的药敏试验结果选择合适的抗菌药物,并且应改进取材方法和细菌培养方法,从而为骨髓炎患者制定合理的抗感染治疗方案提供依据,同时合理控制抗菌药物的使用剂量和疗程,以巩固抗感染效果,防止骨髓炎复发。

参考文献

- [1] 张震,魏屹东,季明华,等.胫骨慢性骨髓炎治疗进展[J].实用骨科杂志,2019,25(2):146-149.
- [2] JERZY K, FRANCIS H. Chronic osteomyelitis bacterial flora, antibiotic sensitivity and treatment challenges[J]. *Open Orthop J*, 2018, 30(12):153-163.
- [3] TAKI H, KRKOVIC M, MOORE E, et al. Chronic long bone osteomyelitis: diagnosis, management and current trends[J]. *British J Med*, 2016, 77(10):161-163.
- [4] 张正东,李军,李沁,等.四肢长骨创伤后骨髓炎的诊疗进展[J].实用医学杂志,2019,35(4):658-661.
- [5] FORSBERG J A, POTTER B K, CIERNY G, et al. Diagnosis and management of chronic infection[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2011, 19 (Suppl 1):S8-S19.
- [6] 张震,魏屹东,汪伟基,等.多种技术联用治疗难治性骨髓炎的疗效分析[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2019,13(5):628-633.
- [7] 桑福德.热病-抗微生物治疗指南[M].46版.北京:中国

协和医科大学出版社,2016:4-5.

- [8] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M].北京:人民卫生出版社,2015:101-102.
- [9] 魏丽艳,刘畅,卞婧,等.北京积水潭医院创伤性骨髓炎患者病原菌分布及抗菌药物应用情况分析[J].临床药物治疗杂志,2019,17(10):42-45.
- [10] 王燕萍,陈娅,武新安,等.慢性骨髓炎的病原学特点及抗菌药物治疗进展[J].中国药房,2015,26(20):2867-2870.
- [11] 黄俊灵,杨晶,季萍,等.创伤后慢性骨髓炎细菌谱及药敏分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(2):214-216.
- [12] 乔林,夏志林,刘健,等.多中心创伤后慢性骨髓炎的细菌谱特点及药敏分析[J].中华创伤骨科杂志,2016,18(9):769-774.
- [13] 刘学光,孙振中,宋升,等.创伤性骨髓炎感染控制的临床研究[J].创伤外科杂志,2018,20(6):461-463.
- [14] WU Z Q, ZENG D L, YAO J L, et al. Research progress on diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis[J]. *Chin Med Sci J*, 2019, 34(3):211-220.
- [15] 王平山,徐斌,刘立峰,等.71例慢性骨髓炎的菌群特点及治疗效果[J].中华医院感染学杂志,2011,21(18):3863-3865.

(收稿日期:2019-12-06 修回日期:2020-06-22)

(上接第2276页)

- [9] 张朝燕,田亚强,苏旭东.妊娠早期血清25-羟维生素D₃水平与妊娠期糖尿病发病风险的研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(16):7617-7619.
- [10] JAMILIAN M, SAMIMI M, EBRAHIMI F A, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(2):459-468.
- [11] LABUDZYNSKYI D O, MANOYLOV K U, SHYMAN-SKYY I O, et al. Immunoregulatory effects of vitamin D₃ in experimentally induced type 1 diabetes[J]. *Cytol Gene*, 2016, 50(4):231-240.
- [12] YE X, JU S, DUAN H, et al. Immune checkpoint molecule PD-1 acts as a novel biomarker for the pathological process of gestational diabetes mellitus[J]. *Bio Med*, 2017, 11(9):741-749.
- [13] 杨晓菊,刘刚,韩淑娟,等.妊娠糖尿病患者红细胞免疫黏附功能与T细胞亚群的变化及其临床意义[J].中国糖尿病杂志,2008,20(3):139-141.
- [14] ATÈGBO J M, GRISSA O, YESSOUFOU A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia [J]. *J Clin Endocrinol*, 2006, 91(10):4137-4143.

- [15] 卢敏,王英,陈青,等.炎性及脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病发病的相关性及在产褥期的变化[J].中国妇幼保健,2018,33(8):1767-1770.
- [16] CARVALHO J T G, SCHNEIDER M, CUPPARI L, et al. Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment; a randomized controlled pilot trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e179540.
- [17] XIE Z, CHEN J, ZHENG C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells[J]. *Immunol*, 2017, 152(3):414-424.
- [18] SASSI F, TAMONE C, D AMELIO P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1656.
- [19] IMANPARAST F, JAVAHERI J, KAMANKESH F, et al. The effects of chromium and vitamin D₃ co-supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(5):471-477.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-06-25)