



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.018

· 论著摘要 ·

短病程 2 型糖尿病患者的肠道菌群分布状态与血清腺苷脱氨酶活性及脂联素水平之间的关联研究

刘敏 马芬

[关键词] 2 型糖尿病; 肠道菌群; 血清腺苷脱氨酶; 血清脂联素

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] A

短病程 2 型糖尿病 (T2DM) 患者与长病程患者的临床特征有所不同,其胰岛素抵抗发生的可能性更大^[1-2],而肠道菌群与胰岛素抵抗密切相关^[3],因而短病程 T2DM 患者的肠道菌群分布状态可能存在特异性^[4-5],值得探讨。有学者对动物模型及肥胖人群的肠道菌群进行分析发现,肥胖与肠道拟杆菌门丰度降低、硬壁菌门丰度升高存在关联,肠道菌群与肥胖形成互为因果。同时,有文献结果提示,菌群改变可能通过相关途径和通道影响腺苷脱氨酶 (ADA) 活性及脂联素 (APN) 的状态^[6]。本研究对短病程 T2DM 患者的肠道菌群分布状态与血清 ADA 活性及 APN 水平之间的相互关联进行研究,同时因为胰岛素抵抗是引起机体糖代谢紊乱的重要因素之一,且为代谢综合征 (MS) 患者的常见特征,因此本研究根据是否合并 MS 对纳入患者进行分组比较分析,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:按随机对数表法选取 2016 年 12 月 ~ 2019 年 3 月本院收治的短病程 (首次发病至进入队列时间 < 1 年) T2DM 患者 163 例,男 91 例,女 72 例,平均年龄 (59.13 ± 14.22) 岁;其中 MS 组 (合并 MS) 男 52 例,女 40 例,平均年龄 (58.29 ± 15.90) 岁,有心脑血管病家族史者 37 例 (40.22%);非 MS 组 (未合并 MS) 男 39 例,女 32 例,平均年龄 (60.21 ± 11.72) 岁,有心脑血管病家族史者 31 例 (43.66%);两组患者上述一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入患者的饮食结构与方式均按照接诊医生统一饮食建议调整为基本一致,治疗方案具有良好一致性。MS 诊断标准:在具备必备指标的条件下,至少包括其他指标中任意 2 项:必备指标:中心性肥胖 (男性腰围 ≥ 90 cm,女性腰围 ≥ 80 cm)。其他指标:空腹血糖 (FPG) 升高 (≥ 5.6 mmol/L);已被明确诊断为 T2DM;甘油三酯 (TG) 升高 (> 1.7 mmol/L) 或已

接受过针对性治疗;高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低 (男性 < 0.9 mmol/L,女性 < 1.1 mmol/L) 或已接受过针对性治疗;血压升高 [收缩压 (SBP) ≥ 130 mmHg 或舒张压 (DBP) ≥ 85 mmHg] 或已接受降压治疗,或此前已被明确诊断为高血压。

2. 方法:在采样前 12 h 内给予患者低蛋白饮食,于左臂肘前静脉留取静脉血 10 ml,以 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清待检。肠道菌群检测:在无菌氯化钠溶液中加入 0.5 g 新鲜粪便,进行细菌种类检测测定,仪器使用 BD 公司 phoenix 100 微生物鉴定及药敏分析系统,检测菌种包括双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌、大肠埃希菌、消化链球菌、类杆菌、葡萄球菌、肠球菌,检测结果以每克粪便湿重中菌落形成单位数的对数值 (lg CFU/g) 表示。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 APN 水平,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司。血清 ADA 活性测定采用酶比色法。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较使用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者肠道微生物检测结果比较:MS 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌、大肠埃希菌检出水平低于非 MS 组患者,而消化链球菌、类杆菌、葡萄球菌及肠球菌的检出水平高于非 MS 患者组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者肠道菌群分布状态与血清 ADA 活性及 APN 水平的相关性分析:MS 组患者血清 ADA 活性与双歧杆菌 ($r = 0.312, P = 0.002$)、乳酸杆菌 ($r = 0.429, P < 0.001$) 水平均呈正相关,与消化链球菌 ($r = -0.375 (P < 0.001)$)、类杆菌 ($r = -0.312,$

表 1 两组患者肠道微生物检测结果比较 (lgCFU/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	酵母菌	大肠埃希菌	消化链球菌	类杆菌	葡萄球菌	肠球菌
非 MS 组	71	8.56 ± 0.84	8.38 ± 0.49	6.36 ± 0.86	7.15 ± 0.76	6.28 ± 0.44	4.57 ± 0.44	1.95 ± 0.64	5.18 ± 0.74
MS 组	92	6.24 ± 0.67	5.21 ± 0.53	3.80 ± 0.53	4.62 ± 0.57	8.14 ± 0.51	7.76 ± 0.66	3.74 ± 0.50	7.09 ± 0.51
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

基金项目:河南省开封市科技发展计划 (1903101)

作者单位:475001 河南开封,河南大学第一附属医院检验科

$P=0.003$)、葡萄球菌($r=-0.222, P=0.033$)、肠球菌($r=-0.417, P<0.001$)水平呈负相关;与酵母菌及大肠埃希菌无明显相关性($P>0.05$)。APN 水平与双歧杆菌($r=0.347, P=0.001$)、乳酸杆菌($r=0.415, P<0.001$)水平呈正相关,与消化链球菌($r=-0.438, P<0.001$)、类杆菌($r=-0.405, P<0.001$)、葡萄球菌($r=-0.303, P=0.003$)、肠球菌($r=-0.447, P=0.001$)水平呈负相关;与酵母菌及大肠埃希菌无明显相关性($P>0.05$)。非 MS 组上述指标之间均无相关性($P>0.05$)。

讨 论

有研究显示,肠道菌群失调导致肥胖进而影响糖代谢,肠道细菌的基因组中具有庞大的多糖代谢基因,能够分解宿主无法消化吸收的碳水化合物以及动物性多糖,与脂肪储存等存在间接关联,如肥胖者肠道菌群还能降低腺苷一磷酸活化蛋白激酶的磷酸化,从而降低禁食诱导脂肪因子表达,抑制脂肪酸吸收,并促进脂肪酸在骨骼肌细胞和脂肪细胞中氧化,减少人体脂肪积累^[7]。本研究结果显示,合并 MS 患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌水平低于非 MS 组,大肠埃希菌、消化链球菌、类杆菌、葡萄球菌、肠球菌水平高于非 MS 组。临床中检出患者肠道菌群失调,一般给予抗菌药物治疗后虽然可以有效杀灭致病菌,但也会杀灭机体的肠道正常菌群,引起肠道菌群失调。同时药物治疗可造成肠道黏膜的消化功能、分泌功能受到影响,用药物治疗的时间越长、住院时间越长、干预越明显,肠道菌群失衡的时间也会越长。使用微生态制剂可直接添加有益菌成分,主要为双歧杆菌和乳酸杆菌,能显著改善机体肠道菌群状况,缓解病情。既往研究报道糖尿病患者超重/肥胖者因糖脂代谢异常可能引发肠道菌群改变,并与糖脂代谢异常相互作用,常见酵母菌等致病菌数量增高,可对人体健康造成威胁。此外,存在基础疾病患者常见的肠道菌群变化表现为益生菌减少,致病菌增多,肠道生态环境紊乱^[8]。本研究结果显示,合并 MS 的短病程糖尿病患者出现酵母菌数量减低,可能与短病程患者确诊时间短、更重视药物干预调整,以及合并 MS 症状更注重医疗干预纠正各种紊乱状态等相关^[9]。其确切机制有待深入的分子生物学水平研究予以验证。

T2DM 与脂代谢活动失调存在密切关系,脂肪细胞可分泌多种可刺激炎症因子产生的细胞因子,而炎症因子和细胞因子会加剧 T2DM 的血管炎症反应。作为脂肪趋化因子的 ADA 可引导巨噬细胞和树突状淋巴细胞向炎症反应区域迁移并释放大量炎症介质,进一步加重局部炎症反应^[8,9]。测定血液和体液中的 ADA 及其同工酶水平对某些疾病的诊断和鉴别诊断、治疗及免疫功能的研究日趋受到临床重视。ADA 作为一种细胞因子,特异性表达于网膜脂肪组织,且在糖尿病患者中发现有低表达,可能会引起机体的胰岛素抵抗、增加脂肪组织含量,进一步引起脂代谢失调加重^[10-11]。本研究发现,ADA 与双歧杆菌、乳酸杆菌呈正相关,与消化链球菌、类杆菌、葡萄球菌及肠球菌呈负相关,提示 ADA 参与 T2DM 相关炎症反应等病理过程,可间接影响患者的糖脂代谢状态。APN 是一种脂肪因

子,具有多重作用,如抗炎、抗氧化应激等,可改善细胞的氧化应激水平,通过调控转化生长因子及腺苷酸活化蛋白激酶信号通路等,减轻机体炎症反应^[12-13]。此外,APN 同样是一种炎症因子,可参与机体的炎症反应,并发挥多种生物学功能,其与 T2DM 的血管炎症反应密切相关^[14-15]。本研究结果中,MS 患者 APN 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌呈正相关,与消化链球菌、类杆菌、葡萄球菌及肠球菌呈负相关,再次提示肠道微生态状况可间接调控此类患者的炎症状态,影响糖脂代谢状态和病情。

综上,短病程 T2DM 患者肠道菌群分布状态与血清 ADA 活性及 APN 水平之间的相关性较高,提示其间存在潜在联系,为 T2DM 患者个性化治疗方案的制定提供参考依据。但本研究为单中心研究,存在不可避免的选择偏倚;且 T2DM 患者合并代谢异常与血清碱性磷酸酶、血钙及血磷水平的关系可能受到许多复杂内分泌因素的影响,有待进一步深入分析。

参 考 文 献

- [1] 徐丹,黄龙贤,周大燕,等.瑞格列奈分别联合氨氯地平、氯沙坦钾治疗 T2DM 合并原发性高血压了的疗效和安全性比较[J].中国药房,2017,28(3):327-330.
- [2] 冯小芬,韦玉和,邵雪景,等.微信群管理糖尿病患者的短期观察[J].中国糖尿病杂志,2017,25(2):149-153.
- [3] 沈洁,李文婷.肠道菌群与胰岛素抵抗[J].药品评价,2013,10(21):26-30.
- [4] 李雷,张帆,方飞,等.糖尿病肾病患者肠道菌群分布变化与炎症指标相关性分析[J].中华内分泌外科杂志,2020,14(6):507-510.
- [5] 陈玲,胡晓霞,马媛媛,等.降糖药物对肠道菌群影响的研究进展[J].中国糖尿病杂志,2020,28(02):76-78.
- [6] 万蒙,杨杨,张同存.肠道菌群影响糖代谢的因素及机制进展[J].中国实用内科杂志,2020,40(10):865-869,873.
- [7] 张伟龙,肖翔,潘理想,等.ADA 与 ALT、AST、GGT 联合检测在肝脏疾病诊断的价值研究[J].中国实用医药,2017,12(1):53-55.
- [8] 高原,王家丽,万明,等.2 型糖尿病患者肠道菌落变化与胰岛素抵抗、C 肽水平的关系[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(3):32-35.
- [9] 李吉武,唐爱华,赵伟,等.温阳益气活血方对肥胖 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及脂代谢的影响[J].中医杂志,2015,56(5):409-413.
- [10] 应令雯,周健.2017 年 ADA 糖尿病医学诊疗标准解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(1):48-55.
- [11] 林勇军,吴春芳,叶志荣,等.超敏 C 反应蛋白和脑钠肽及脂联素水平与冠心病患者相关性[J].中国临床药理学杂志,2017,33(5):463-466.
- [12] 任广理,罗涛,侯伯轩,等.血浆炎症细胞因子与急性冠脉综合征的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(3):360-364.
- [13] 南毛球,曹雄彬,宫丽,等.不同剂量阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者血清脂联素和趋化素水平的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(2):175-178.
- [14] 党森,崔张霞,郑福利.医学营养疗法联合运动训练对妊娠期糖尿病患者血清脂联素、血清铁蛋白及妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(7):1455-1458.
- [15] 张晓平.运动联合饮食干预对妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗、血清脂联素和内脂素水平的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1869-1871.

(收稿日期:2020-10-22)

(本文编辑:张一冰)