基于肠道菌群对妊娠期糖尿病孕妇的影响研究

卢伟*

（青岛市城阳区人民医院　山东青岛　266109）

【摘　要】目的：探究肠道菌群变化特征对于妊娠期糖尿病孕妇的影响，为临床防治妊娠期糖尿病（GDM）提供理论依据。方法：对2018年3月至2020年3月期间在我院产科分娩的80例妊娠期糖尿病孕妇的相关资料进行回顾性分析，并将这80例孕妇作为本次研究的观察组，另选取同期在我院分娩的80例正常健康孕妇作为对照组。检验并记录2组孕妇在孕24~28周肠道内菌群的分布情况，记录孕妇不良妊娠结局。结果：观察组孕妇较对照组孕妇，肠道中的双歧杆菌、乳杆菌菌落数量较少，肠杆菌、肠球菌菌落数量较多，差异有统计学意义（$P<0.05$）；梭杆菌的菌落数比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；不良妊娠结局的比较中，观察组不良妊娠结局高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；妊娠期糖尿病孕妇组内比较中，不良分娩产妇肠道中的肠杆菌、肠球菌菌落数高于正常分娩产妇，双歧杆菌、乳杆菌菌落数少于正常分娩产妇，差异有统计学意义（$P<0.05$）；正常分娩与不良分娩产妇肠道内梭杆菌菌落数的比较无统计学意义（$P>0.05$）。结论：妊娠期糖尿病孕妇易出现肠道菌群失调的情况，尤其是致病菌数量的增加可能与不良妊娠结局有一定的关系，因此需要积极对肠道菌群进行干预，确保母儿结局健康。

【关键词】肠道菌群；妊娠期糖尿病；调节；影响

Effect of intestinal flora on pregnant women with gestational diabetes mellitus

Lu Wei

（Chengyang District People's Hospital of Qingdao City, Qingdao, Shandong　266109）

[Abstract] Objective: To explore the influence of intestinal flora on pregnant women with gestational diabetes mellitus, and provide theoretical basis for clinical prevention and treatment of gestational diabetes mellitus (GDM). Methods: The data of 80 pregnant women with gestational diabetes mellitus who gave birth in our hospital from March 2018 to March 2020 were analyzed retrospectively. These 80 pregnant women were taken as the observation group of this study, and 80 normal pregnant women who gave birth in our hospital at the same time were selected as the control group. Check and record the distribution of intestinal flora of the two groups of pregnant women at 24-28 weeks of gestation, and record the adverse pregnancy outcomes of pregnant women. Results: Compared with the control group, the number of Bifidobacterium and Lactobacillus colonies in the intestinal tract of pregnant women in the observation group was less, and the number of Enterobacter and Enterococcus colonies was more, with statistical significance ($P<0.05$); There was no significant difference in the number of Fusobacterium colonies ($P>0.05$). In the comparison of adverse pregnancy outcomes, the adverse pregnancy outcomes in the observation group were higher than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). In the intra-group comparison of pregnant women with gestational diabetes mellitus, the colony number of Enterobacter and Enterococcus in the intestinal tract of poor delivery women was higher than that of normal delivery women, and the colony number of Bifidobacterium and Lactobacillus was lower than that of normal delivery women, with statistical significance ($P<0.05$); There was no significant difference in the number of Fusobacterium colonies in intestinal tract between normal delivery and poor delivery ($P>0.05$). Conclusion: Pregnant women with gestational diabetes mellitus are prone to intestinal flora imbalance, especially the increase in the number of pathogenic bacteria may be related to the adverse pregnancy outcome, so it is necessary to actively intervene the intestinal flora to ensure the healthy outcome of mother and child.

[Key words] Intestinal flora; Gestational diabetes mellitus; Adjust; Affect

人体肠道内活跃着数以亿计的微生物群体，对人体健康和疾病的均能够起到较大的影响[1]。相关研究表明，肠道微生物及其次级产物对于肥胖和糖尿病等代谢性疾病的发生和发展起到了重要的作用[2]。妊娠期糖尿病（GDM）是一种发病率较高的妊娠期常见疾病，可以造成孕妇流产、羊水过多以及巨大儿等不良的妊娠结局，会增加产妇和胎儿的生存风险[3]。妇女在妊娠期间，母体由于各种激素水平的变化，身体会产生一系列有助于母体和胎儿生长发育的机能变化[4]，例如身体对胰岛素的敏感性降低，摄入的葡萄糖无法被及时消化吸收，进一步引起 GDM。因此近年来的孕产检开始逐渐重视起对于 GDM 的筛查和防止[5]。肠道菌群是人体胃肠道中的正常寄生微生物，能够与人体和谐共处，微生物还能参与到人体代谢过程中，帮助维持人体内环境的稳定[6]。而 GDM 患者机体内的血糖水平偏高，有可能会导致肠道菌群产生一些变化，肠道菌群的变化又会作用于人体内环境，导致孕妇出现不同的妊娠结局[7]。因此，基于我院妇产科 2018 年 3 月至 2020 年 3 月分娩的 80 例孕妇进行研究，并对比同期正常孕妇的临床资料，探讨 GDM 与孕妇肠道菌群之间的关系以及对于孕妇妊娠结局的影响，具体的研究报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

对 2018 年 3 月至 2020 年 3 月在我院产科分娩的 80 例妊娠期糖尿病孕妇的临床资料进行回顾性分析，并将此 80 例孕妇作为观察组。同时选择同一时间段内在我院产科分娩的 80 例正常孕妇作为对照组。观察组孕妇年龄处于 22~33 岁之间，平均年龄（28.3 ± 1.6）岁；孕次 1~5 次，平均（2.00 ± 0.3）次；产次 1~3 次，平均（1.50 ± 0.2）次；受教育年

限 10~19 年，平均（13.8 ± 2.6）年。对照组孕妇年龄 21~32 岁之间，平均年龄（27.6 ± 2.3）岁；孕次 1~4 次，平均（2.00 ± 0.1）次；产次 1~3 次，平均（1.50 ± 0.2）次；受教育年限 9~20 年，平均（15.2 ± 1.9）年。2 组孕妇一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：妊娠期糖尿病孕妇的相关诊断标准采用中国卫生部全国医疗服务标准委员会 2011 年 7 月公布的《妊娠期糖尿病诊断规范》[8]；空腹血糖（FBG）≥5.8 mmol/L；所有入组孕妇均为单胎妊娠；参与观察前 2 个月内孕妇未出现消化道疾病、腹泻等症状；所有参与观察的孕孕妇及其家属均知情同意，并签署知情同意书；本次研究已取得医院伦理委员会审查同意。

排除标准：孕妇孕前伴有糖尿病、高血压；伴有心脏、肝脏等器官的病变现象；孕妇妊娠期内服用过抗生素或者任何对肠道菌群具有影响作用的药物；研究中途自愿退出的孕妇。

1.3 研究方法

使用一次性棉签采集 2 组孕妇于孕 24~28 周清晨自然排出的粪便 50 g，置于无菌盒中送检。提取 1 g 左右排泄物样本置于 EP 管内，标记好之后低温保存在零下 80 ℃环境中。将样本置于 250 ml 0.9% NaCl 注射液中进行稀释，将比例控制在 1∶10 左右，运用此方法反复操作，直到样本稀释至浓度为 10^{-8}。将稀释后的样品摇晃均匀制成悬浊液，取不同浓度梯度的稀释液 50 μL 并将其均匀地涂抹在培养基上，培养基分为厌氧培养基和需氧培养基，接种菌种后的培养基置于 36 ℃环境中培养 24~48 h。其中需氧培养基培养 24 h，用来培养肠杆菌、肠球菌；厌氧培养基培养 48 h，用来培养双歧杆菌、乳杆菌、梭杆菌。待培养基中生长出菌落后，需对这些菌落进行定性和定量鉴定，定性鉴定方式为 10^{-3}浓度的培养基中能够被检测出来的目标菌落为阳性菌落；定量检测方式为计算每克大便中的目标菌落数量，菌落数为平均菌落数乘稀释的倍数。

1.4 观察指标

记录 2 组孕妇肠道内的菌群的分布情况；记录 2 组孕妇的不良妊娠结局，包括：巨大儿、早产、胎儿窘迫、产后出血等。

1.5 统计学方法

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，行 t 检验，计数资料以率表示，行 x^2 检验，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组孕妇肠道菌群的分布情况

观察组孕妇相较于对照组孕妇，肠道菌群中双歧杆菌、乳杆菌菌落数量较少，而肠杆菌、肠球菌的菌落数较多，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；2 组孕妇肠道中梭杆菌的菌落数对比，差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 1。

2.2 2 组孕妇不良妊娠结局比较情况

观察组孕妇出现不良妊娠情况的共有 18 例，对照组出现不良妊娠情况的有 8 例，观察组高于对照组，差异有统计学意义（$x^2 = 4.592$，$P = 0.032$），详见表 2。

表 1　2 组孕妇肠道菌群分布特征比较

组别	n	肠杆菌	肠球菌	双歧杆菌	乳杆菌	梭杆菌
对照组	80	8.12 ± 0.87	7.03 ± 1.69	8.15 ± 0.68	6.84 ± 0.81	3.24 ± 0.65
观察组	80	9.68 ± 0.98	8.71 ± 1.23	7.02 ± 0.35	5.23 ± 0.73	3.18 ± 0.67
P	–	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$

表 2　2 组孕妇不良妊娠结局比较

组别	n	早产	巨大儿	胎儿窘迫	新生儿窒息	子痫前期	产后出血	总计
对照组	80	3（3.75%）	2（2.50%）	0	0	1（1.25%）	2（2.50%）	8（10%）
观察组	80	6（7.5%）	3（3.75%）	2（2.5%）	1（1.25%）	2（2.5%）	4（5%）	18（22.5%）

2.3 妊娠期糖尿病患者不同妊娠结局肠道菌群分布情况比较

为进一步探究肠道内菌群分布情况与妊娠期糖尿病之前的关系，现将观察组所有产妇按照妊娠结局分为正常分娩组和不良分娩组，两组产妇肠道内菌群分布情况如表 3 所示。其中，肠杆菌、肠球菌菌落数量的比较中，不良分娩组高于正常分娩组；双歧杆菌与乳杆菌菌落数量的对比中，不良分娩组低于正常分娩组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。2 组产妇梭杆菌菌落数量的对比，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

表 3　妊娠期糖尿病孕妇不同妊娠结局肠道菌群分布情况的比较

组别	n	肠杆菌	肠球菌	双歧杆菌	乳杆菌	梭杆菌
正常分娩组	62	9.1 ± 0.69	8.2 ± 0.78	7.3 ± 0.54	5.5 ± 0.54	3.2 ± 0.65
不良分娩组	18	10.2 ± 0.75	8.9 ± 0.85	6.9 ± 0.32	5.0 ± 0.77	3.2 ± 0.78
P	–	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$

3 讨论

物质生活质量的提高以及现代医疗科技的进步，很多疾病开始普遍化，妊娠期糖尿病的发病率也在不断上升[9-10]。大量的临床研究都提示，妊娠期糖尿病会引起孕妇和胎儿出现并发性疾病，增加子代罹患糖尿病的风险[11]。妊娠期糖尿病是妇女在妊娠期间最常见的疾病，全球每年约有 1%~8% 的妇女会在怀孕期间患上妊娠期糖尿病，尤其是在发展中国家，这一数量更加庞大，发病率还在不断攀升中[12]。妊娠期糖尿病还会导致孕妇出现一系列严重的并发症，如孕妇妊娠期高血压、先兆性子痫、酮症酸中毒、巨大儿、新生儿呼吸窘迫症等异常的妊娠结局，严重危害了产妇及其子代的身体健康。妊娠期糖尿病已经成为世界范围内严重困扰妊娠期妇女母儿健康的问题[13-15]。目前，医学界对于妊娠期糖尿病的发病机制还未得到明确结果，现有研究认为可能与母体代谢及胰岛素抵抗有关，且随着妇女妊娠过程垂体分泌的各项激素水平的变化而随之改变，激素水平改变了机体的胰岛素敏感性，减少了周围组织对于葡萄糖的吸收利用，进而出现血

糖增高，妊娠期糖代谢功能紊乱等现象[16]。人体肠道能够吸收小分子的葡萄糖等单糖，但要想将摄取的糖分全部吸收则需要借助肠道内的菌群，因此肠道菌对于妊娠期糖尿病孕妇能够产生一定的影响，医学上认为可以通过调节孕妇营养结构对疾病进行一定的改善。

人肠道中的菌群是指大量寄生在人体胃肠道中的微生物，这些微生物自人类降生起就存在，能够与人体共存，随着人的生长发育还能够不断产生新的菌群，这些微生物主要依赖于人体中的食物残渣等来摄取生命活动必须的营养成分[17]。肠道中微生物的数量庞大，是人体所有细胞总数的十倍之数这些微生物与人体生长发育和代谢活动之间有着密切的联系。当前人类已知的肠道菌可以大致分为三种，第一种是生理性细菌，这种属于肠道中的优势菌群，常见菌种有双歧杆菌、乳酸杆菌等，这些细菌能够帮助肠道进行免疫调节的作用；第二种是条件致病菌，能够与人体共存，如肠杆菌和肠球菌等，会在机体免疫力出现问题时侵袭机体；第三种属于有害菌，能够导致人体出现疾病，如变性杆菌以及金黄色葡萄球菌等[18]。人体中的菌群能够参与有机物等营养成分的消化分解过程，肠道可以吸收一部分人体摄取的有机物，如小分子的葡萄糖等，但是食物中其他的营养成分能够被完全的消化吸收，要归功于肠道中寄生的细菌，这些细菌的代谢能够产生多种酶，帮助食物分解成小分子的养分[19]。肠道菌群还可以将脂肪等大分子碳水化合物降解成单糖，为人体提供重要的能量来源。此外肠道菌群消耗还可以通过合成胆汁酸来加速脂肪水解，胆汁酸可以乳化脂肪，帮助胃肠道消化吸收小分子的脂溶性物质[20]。妊娠和糖尿病都能够引起人体内肠道菌群的组成和结构的变化，对于人体健康造成各种影响，因此研究 GDM 和肠道菌群之间的关系成为热点。

本研究中，观察组和对照组相比，肠道中的双歧杆菌和乳杆菌菌落数量较少，而肠杆菌、肠球菌两组菌落数量较多，这一结果说明 GDM 孕妇机体内的菌落数量会产生变化，造成菌落结构和数量变化的原因可能与 GDM 有关。分析产生这一结果的原因，认为可能是 GDM 患者体内代谢产物增加，为改善肠道内的酸碱度和厌氧菌的生存环境，双歧杆菌和乳杆菌等厌氧菌的数量逐渐降低。人体肠道菌群中，约有 98% 的菌是厌氧菌，若肠道内的菌群环境平衡被打破，就会导致机体出现炎症反应，糖代谢也更加严重。肠杆菌和肠球菌数量增多也会增加有害菌感染的风险。本研究中观察组患者不良妊娠组孕妇体内肠杆菌、肠球菌的数量远远高于正常分娩组，而双歧杆菌和乳杆菌的数量要低于正常分娩组，这说明肠道菌群对于 GDM 孕妇的妊娠结局能够产生一定的影响，表现为厌氧菌的数量低，不良妊娠结局出现的几率更高。通过以上研究，认为可以将改善肠道菌群作为治疗 GDM 的可行性策略，一方面可以通过调节孕妇饮食习惯等改善肠道中的菌群特征，另一方面也可以适当补充一些益生菌进行肠道内菌群的调节，减少致病菌的数量，从而达到改善 GDM 孕妇体内胰岛素拮抗作用，一定程度上能够缓解 GDM 的影响。

综上所述，妊娠期糖尿病孕妇可以通过改善肠道菌群环境，环节 GDM 的发生，为临床治疗 GDM 提供了新的思路。

参考文献：

[1]张娅，徐先明．妊娠期糖尿病病因学研究进展[J]．中国实用妇科与产科杂志，2013，029(004):299-302.
[2]魏玉梅，杨慧霞，高雪莲．全国部分城市妊娠期糖尿病发病情况的调查及适宜诊断标准的探讨[J]．中华妇产科杂志，2008，43(9):647-650.
[3]吴卫苹．血糖控制对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响[J]．白求恩医学杂志，2018，016(003):P.298-299.
[4]李玉琴．妊娠期糖尿病的规范化治疗对妊娠结局的影响[J]．中国现代医学杂志，2018，028(007):124-126.
[5]卞春芳，张晓莉．血糖控制对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响[J]．实用妇科内分泌杂志(电子版)，2017，16(v.4):18-18.
[6]李巧．糖化血红蛋白联合空腹血糖检测在妊娠期糖尿病筛查中的应用价值[J]．河北医学，2017，023(001):4-6.
[7]邵爽，白苗娜，范绪,等．妊娠期糖尿病采用胰岛素泵皮下注射和多次胰岛素皮下注射治疗的临床价值解析[J]．重庆医学，2017(46):296-297.
[8]王雪玲．妊娠期糖尿病的孕期管理对妊娠结局的影响[J]．母婴世界，2016(13).
[9]谢华，何良梅，刘瑶,等．肠道菌群与炎症性肠病[J]．赣南医学院学报，2017，37(004):659-663.
[10]谢玲林．肠道菌群与疾病关系的研究进展[J]．基因组学与应用生物学，2017，036(011):4570-4573.
[11]杨泽冉，辛毅，侯洁,等．肠道菌群失调及其相关疾病研究进展[J]．山东医药，2016，000(001):99-101.
[12]张静，吕毅．肠道菌群失调诱发 2 型糖尿病的研究进展[J]．中国微生态学杂志，2016，028(001):113-116.
[13]沈婷，陶琼，王婧,等．个体化饮食护理联合阿卡波糖治疗对 2 型糖尿病病人血糖和肠道菌群的干预作用[J]．护理研究，2016.
[14]邓娅莉，丁依玲．妊娠期糖尿病与肠道菌群[J]．中国实用妇科与产科杂志，2018(9):974-976.
[15]秦胜堂，杨慧霞．肠道菌群与妊娠期糖尿病相关性的研究进展[J]．中华妇产科杂志，2018，053(009):648-650.
[16]刘誉，杨慧霞．妊娠期代谢综合征对孕母及其子代肠道菌群的影响[J]．中华围产医学杂志，2018，21(10):683-686.
[17]王颖楠，周琴，王爱琳,等．孕妇体重对妊娠糖尿病发生率、孕期肠道菌群变化及预后的影响[J]．医学研究杂志，2017，46(002):70-73.
[18]张崇媛，王文蓉，何秋敏,等．妊娠期糖尿病患者重要肠道菌群的特征分析及其与炎症因子的相关性研究[J]．中国糖尿病杂志，2017，25(004):320-324.
[19]王红日．妊娠期糖尿病患者肠道菌群特征及对妊娠结局的影响[J]．实用医技杂志，2020，v.27(10):66-68.
[20]饶安阳，杨晶艳，刘辰昊,等．肠道菌群与妊娠期糖尿病(GDM)发生的关联性 Meta 分析[J]．临床医学进展，2020，10(11).
作者简介：卢伟（1983.1-），女，汉族，籍贯为山东省青岛市，最高学历硕士，职务职称为主治医师，研究方向为妊娠期糖尿病。