

• 论 著 •

妊娠期糖尿病患者血清 IL-17、IL-17R、IL-23 水平与肠道菌群的相关性

肖维薇, 陶明进[△]

同济大学医学院/同济大学附属第一妇婴保健院检验科, 上海 200092

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者血清白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-17受体(IL-17R)、IL-23与肠道菌群的相关性。方法 选取2019年1月至2020年1月在该院进行产检的122例孕妇作为研究对象。根据是否合并糖尿病分为GDM组(62例)和糖代谢正常(NGT)组(60例)。比较两组孕妇的临床资料、肠道菌群含量、血清IL-17、IL-17R、IL-23水平,并进行Pearson相关性分析。结果 GDM组与NGT组孕妇的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)比较,GDM组明显高于NGT组,但高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)比较,GDM组明显低于NGT组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);GDM组与NGT组孕妇的双歧杆菌、乳酸杆菌比较,GDM组明显低于NGT组,但肠杆菌、肠球菌比较,GDM组明显高于NGT组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);GDM组与NGT组孕妇的血清IL-17、IL-23、IL-17R比较,GDM组明显高于NGT组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Pearson相关性分析结果显示,GDM患者IL-17、IL-23、IL-17R与肠球菌呈正相关($r = 0.630, 0.570, 0.629, P < 0.01$)、与肠杆菌均呈正相关($r = 0.785, 0.843, 0.630, P < 0.01$),与乳酸杆菌呈负相关($r = -0.711, -0.750, -0.614, P < 0.01$)、与双歧杆菌均呈负相关($r = -0.811, -0.791, -0.777, P < 0.01$)。结论 GDM患者存在肠道菌群失调,可能导致免疫功能异常,引起炎症因子IL-17、IL-17R、IL-23水平的变化。

关键词:妊娠期糖尿病;白细胞介素-17;白细胞介素-17受体;白细胞介素-23;肠道菌群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.05.020

中图法分类号:R714.256

文章编号:1673-4130(2022)05-0611-04

文献标志码:A

Correlation between serum IL-17, IL-17R and IL-23 levels and intestinal flora in patients with gestational diabetes mellitus

XIAO Weiwei, TAO Mingjin[△]

Department of Clinical Laboratory, School of Medicine, Tongji University/Shanghai First Maternity and Infant Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200092, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum interleukin-17(IL-17), IL-17 receptor (IL-17R), IL-23 and intestinal flora in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 122 pregnant women who went to the hospital for antenatal examination from January 2019 to January 2020 were selected as the subjects of the study. They were divided into GDM group (62 cases) and normal glucose tolerance (NGT) group (60 cases) according to whether diabetes was combined. The clinical data, intestinal flora content and serum IL-17, IL-17R, IL-23 level were compared between the two groups, and the correlation analysis of Pearson was carried out. **Results** The total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the GDM group were significantly higher than those in the NGT group, while high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly lower than that in the NGT group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The numbers of bifidobacteria and Lactobacillus in the GDM group were significantly lower than those in the NGT group, but the numbers of Enterobacter and Enterococcus in GDM group were significantly higher than those in the NGT group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). IL-17, IL-23 and IL-17R in the GDM group were significantly higher than those in the NGT group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that IL-17, IL-23 and IL-17R in patients with

作者简介:肖维薇,女,主管技师,主要从事临床检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 623389263@qq.com.

本文引用格式:肖维薇,陶明进.妊娠期糖尿病患者血清IL-17、IL-17R、IL-23水平与肠道菌群的相关性[J].国际检验医学杂志,2022,43(5): 611-614.

GDM were positively correlated with enterococci ($r=0.630, 0.570, 0.629, P<0.01$), and were positively correlated with Enterobacter ($r=0.785, 0.843, 0.630, P<0.01$), while they were negatively correlated with Lactobacillus ($r=-0.711, -0.750, -0.614, P<0.01$), and were negatively correlated with bifidobacteria ($r=-0.811, -0.791, -0.777, P<0.01$). **Conclusion** There is intestinal flora disorder in GDM patients, which may lead to abnormal immune function and changes of inflammatory factor IL-17, IL-17R, IL-23 levels.

Key words: gestational diabetes mellitus; interleukin-17; interleukin-17 receptor; interleukin-23; intestinal flora

妊娠期糖尿病(GDM)是指发生在妊娠期的糖耐量异常或糖尿病,是妊娠期常见并发症。GDM 会增加孕产妇出现不良妊娠结局的概率,如早产、胎盘早剥、先兆子痫、新生儿窒息、产后出血等,对母婴健康带来严重威胁^[1]。近年来,有研究表明,糖尿病的发生与肠道菌群失调及炎症反应有密切关系^[2]。白细胞介素-17(IL-17)主要由活化的 CD4⁺ T 淋巴细胞 Th17 亚群分泌,其可与其受体白细胞介素-17 受体(IL-17R)特异性结合,进而促进炎症反应发展^[3]。IL-23 属于 IL-12 家族成员,是一种前炎症因子,参与抗感染、抗肿瘤及自身免疫疾病等过程,有研究显示其与 GDM 有关^[4-5]。为分析 GDM 患者肠道菌群与血清 IL-17、IL-23、IL-17R 的相关性,选取 122 例在本院产检的孕妇作为观察对象。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于本院进行产检的 122 例孕妇作为研究对象。根据是否合并糖尿病分为 GDM 组(62 例)和糖代谢正常(NGT 组)(60 例)。GDM 组纳入标准:(1)均符合中华医学会糖尿病分会 2018 年制订的《中国 2 型糖尿病防治指南》中的 GDM 相关标准^[6];(2)全部是单胎;(3)孕妇及其家属知情同意;(4)经本院伦理委员会批准。排除标准:(1)孕妇怀孕前出现糖耐量异常情况;(2)合并严重脏器功能障碍;(3)合并血液、免疫系统疾病;(4)过往实施肠道手术或有胃肠道疾病史;(5)长期使用抗菌药物、益生菌等药物。

1.2 研究方法 (1)临床资料:记录年龄、孕次、妊娠时间,测量身高、体质量,计算体质量指数(BMI);所有研究对象抽取清晨空腹静脉血 6 mL,在 3 000 r/min 下离心 10 min,获得血清,分为两份保存待检。采用日本日立 7180 生化仪检测空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);糖化血红蛋白(HbA1c)检测;(2)肠道菌群及肠道定植抗性:采用无氧罐收集全部产妇的 30 g 新鲜粪便,30 min 内送检。用生理盐水稀释 1.0 g 样本粪便,依据 10 倍连续稀释方式将其稀释至 10⁻⁸ 浓度,振荡混匀为混

悬液。于对应的培养基上涂上不同的稀释度粪便 50 μL,其中需氧的乳酸杆菌、双歧杆菌放置于 35℃ 孵箱中培养 1 d,利用抽气换气培养法培养肠球菌、肠杆菌等厌氧菌 2 d。利用 ATB 半自动微生物鉴定系统(购自法国生物梅里埃公司)鉴定细菌。(3)血清 IL-17、IL-17R、IL-23 检测:IL-17、IL-17R 和 IL-23 均利用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒购自上海美联生物科技有限公司,检测设备为 F50 酶标仪(购自瑞士帝肯公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例数或百分率表示,正态且方差齐的数据两组间比较采用 *t* 检验,构成比的比较采用 χ^2 检验,炎症因子与肠道菌群的相关性采用 Pearson 相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较 两组患者的孕次、年龄、妊娠时间、BMI 差异均无统计学意义($P>0.05$),相比于 NGT 组,GDM 组 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c 更高,差异有统计学意义($P<0.05$),HDL-C 更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 两组临床资料的比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	GDM 组 ($n=62$)	NGT 组 ($n=60$)	t/χ^2	P
孕次(次)				
1~2	38(61.3)	37(61.7)	0.113	0.739
≥3	24(38.7)	23(38.3)	—	—
年龄(岁)	27.45±5.79	27.91±6.04	0.429	0.668
妊娠时间(周)	27.14±4.22	27.76±5.13	0.730	0.467
BMI (kg/m ²)	25.06±3.37	25.48±3.68	0.658	0.512
TC(mmol/L)	5.77±0.46	4.91±0.23	12.994	<0.001
TG(mmol/L)	2.12±0.11	1.90±0.09	12.068	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.50±0.24	3.17±0.27	7.141	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.04±0.12	1.29±0.08	13.494	<0.001
FPG(mmol/L)	6.04±0.35	4.21±0.31	30.535	<0.001
HbA1c(%)	6.60±1.13	5.43±0.94	6.207	<0.001

注:—表示无数据。

2.2 两组肠道菌群含量的比较 相较于 NGT 组,

GDM 组双歧杆菌、乳酸杆菌更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠杆菌、肠球菌更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 两组肠道菌群含量的比较 ($\bar{x} \pm s, \log N/g$)

组别	n	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌
GDM 组	62	7.28 ± 0.56	5.34 ± 0.53	9.47 ± 1.13	8.21 ± 1.25
NGT 组	60	9.93 ± 0.67	7.11 ± 0.62	8.16 ± 0.87	7.20 ± 1.06
t		23.734	16.968	7.158	4.806
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组血清 IL-17、IL-23、IL-17R 水平的比较 相较于 NGT 组, GDM 组血清 IL-17、IL-17R、IL-23 水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 两组血清 IL-17、IL-17R、IL-23 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, pg/mL$)

组别	n	IL-17	IL-17R	IL-23
GDM 组	62	30.15 ± 6.42	21.36 ± 3.35	45.37 ± 10.32
NGT 组	60	18.74 ± 3.51	11.27 ± 2.14	24.72 ± 6.53
t		12.123	19.753	13.158
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 GDM 患者肠道菌群和炎症因子水平的相关性分析 Pearson 相关性分析发现, GDM 患者 IL-17、IL-23、IL-17R 与肠球菌、肠杆菌呈正相关 ($P < 0.05$), 与乳酸杆菌、双歧杆菌均呈负相关 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 4 GDM 患者 IL-17、IL-17R、IL-23 与肠道菌群的相关性分析 (r)

指标	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌
IL-17	-0.811*	-0.711*	0.785*	0.630*
IL-17R	-0.777*	-0.614*	0.630*	0.629*
IL-23	-0.791*	-0.750*	0.843*	0.570*

注: * $P < 0.01$ 。

3 讨论

GDM 是产科常见病, 且近年来该病的发病率不断升高。GDM 患者的糖代谢异常在产后大多都能恢复, 但妊娠期糖代谢异常会对母婴的健康造成严重影响。近年来有研究表明, 糖尿病的发生、发展与肠道菌群失调有关^[7]。人体肠道内寄存在着大量菌群, 并保持着动态平衡, 组成人体重要的微生态系统。肠道菌群作为一个天然保护屏障, 可抵抗外来病原菌的侵袭, 改善机体免疫功能^[8]。其中双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌等是有益菌群, 可以改善肠道酸性环境、抑制有害菌的生长繁殖、增强机体免疫功能等, 当由于各种原因导致肠道菌群的有益菌减少, 有害菌过度生长

繁殖时, 肠道微生态就会失衡, 使肠道天然屏障被破坏, 影响机体的消化吸收和免疫功能^[9]。GDM 患者由于处于高糖状态, 肠道的内环境、pH 值等受到影响, 会导致体内有益菌数量显著下降^[10]。本研究结果显示, GDM 与肠道菌群失调有密切关系。相较于 NGT 组, GDM 组双歧杆菌、乳酸杆菌更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肠杆菌、肠球菌更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 GDM 患者存在肠道菌群失调, GDM 的发生、发展可能与菌群失调有关。另外, 本研究结果还表明, 相较于 NGT 组, GDM 组 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c 水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HDL-C 水平更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 GDM 患者除了血糖高, 还存在脂质代谢紊乱。

本研究结果表明, 相较于 NGT 组, GDM 组血清 IL-17、IL-17R、IL-23 水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 IL-17、IL-17R、IL-23 与 GDM 有关。另外, 经过 Pearson 相关性分析, GDM 患者 IL-17、IL-17R、IL-23 与双歧杆菌、乳酸杆菌均呈负相关 ($P < 0.05$), 与肠杆菌、肠球菌均呈正相关 ($P < 0.05$), 说明 IL-17、IL-17R、IL-23 与 GDM 的肠道菌群紊乱有关。分析其可能原因是 GDM 患者机体处于高糖状态, 导致患者肠道内环境、pH 值等的变化, 使肠道菌群失调, 肠道微生态环境被破坏, 进一步导致机体循环系统中内毒素增加, 引起慢性炎症, 从而使 IL-17、IL-17R、IL-23 等炎症因子水平增加, 而这些炎症因子又会加剧肠道炎症反应, 并损伤胰岛细胞, 引起胰岛素抵抗^[11]。

有研究显示, GDM 也存在慢性低水平炎症, 多种炎症细胞因子参与其发病过程^[12]。血清 IL-17 主要由活化的 CD4⁺ T 淋巴细胞 Th17 亚群分泌, 通过与其受体 IL-17R 特异性地结合, 参与炎症反应及免疫应答^[13]。有研究表明, IL-17 与其受体 IL-17R 结合后, 可通过激活核因子 (NF- κ B) 途径和有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号途径, 参与炎症反应和胰岛细胞的损伤, 从而在 GDM 发病中起重要作用^[14-15]。李庆^[16]研究表明, IL-17 可能通过胰岛素抵抗, 促进 GDM 的发生、发展。IL-23 作为一种促炎因子, 主要由单核巨噬细胞和 B 淋巴细胞分泌, 能够激活 Th17 细胞, 同时加剧肠黏膜的炎症反应^[17]。朱洁等^[18]研究表明, 糖尿病患者血清 IL-23 水平显著高于健康人群, 且是隐匿性自身免疫糖尿病的重要促炎因子。马旭园等^[19]研究表明, IL-23/IL-17 炎症轴与溃疡性结肠炎的发生、发展有关, 且与肠道菌群数量及炎症程度均有关系。综上所述, GDM 患者存在肠道菌群失调, 导致免疫功能的异常, 引起炎症因子 IL-17、IL-

17R、IL-23 水平的变化。

本研究样本量较少,还需多中心、大样本、前瞻性研究证实。并且本研究推测 IL-17、IL-17R、IL-23 可能存在相互作用的关系,且与不同类型的肠道菌群有不同的关系,因此下一步将深入探讨三者之间的关系及与不同肠道菌群的关系。

参考文献

[1] 陈桂平,赵晓青. 妊娠糖尿病发病相关危险因素分析[J]. 中国病案,2018,19(3):100-103.

[2] 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,2018,34(9):974-976.

[3] 王辉,石永强. 黄芩颗粒联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及对 IL-23、IL-17 的影响[J]. 中国地方病防治杂志,2016,31(10):1171.

[4] 崔铭莹,聂敏. 炎症因子用于早期预测妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2016,25(6):571-574.

[5] ŽÁK P, SOUČEK M. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(3):395-408.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.

[7] 马苏娴,张锐锐,王苏,等. 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及意义[J]. 山东医药,2017,57(16):20-23.

[8] 王丽群,庞日朝,胡晓敏,等. 肠道菌群对色氨酸代谢的影响研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2021,34(4):129-136.

[9] 马巧灵,张发,刘朝芹,等. 2 型糖尿病肠道菌群研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2018,30(11):1361-1364.

[10] 林云钗,彭峰,周强,等. 2 型糖尿病患者肠道菌群变化与胰腺内分泌激素的相关性[J]. 中华高血压杂志,2020,28

(12):1157-1162.

[11] 周丹,黄雨晴,余雪菊,等. 肠道菌群与心血管病关系的研究进展[J]. 中华高血压杂志,2018,26(5):417-423.

[12] 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(4):320-324.

[13] CRAWFORD M P, SINHA S, RENAIVIKAR P S, et al. CD4 T cell-intrinsic role for the T helper 17 signature cytokine IL-17: Effector resistance to immune suppression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(32):19408-19414.

[14] FENG X, JIANG S, LEUNG W T, et al. Bushen Huoxue decoction promotes decidual stromal cell proliferation via the PI3K/AKT pathway in unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:1-11.

[15] ABDEL-MONEIM A, BAKERY H H, ALLAM G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101:287-292.

[16] 李庆. Th17/Treg 淋巴细胞亚群与妊娠期糖尿病的相关性研究[D]. 青岛:青岛大学,2019.

[17] CUN-JIN Z, CHENHUI W, MEILING J, et al. Act1 is a negative regulator in T and B cells via direct inhibition of STAT3[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2745.

[18] 朱洁,孙丽萍,王士忠,等. 血清白介素-23、白介素-17 与成人隐匿性自身免疫糖尿病患者 β 细胞功能的相关性[J]. 中国医师杂志,2020,22(1):67-70.

[19] 马旭园,代志峰,王慧超,等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与 IL-23/IL-17 轴的关系[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(5):884-892.

(收稿日期:2021-03-14 修回日期:2021-11-20)

(上接第 610 页)

NIEMELÄ M, et al. Three-year outcomes related to coronary stenting; a registry-based real-life population study [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2020, 54(3):162-168.

[12] ŁUKASZ P K, AGNIESZKA J S, KAROLINA P, et al. Long-term clinical outcomes in patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary interventions in a contemporary registry data from Poland[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(3):215-221.

[13] MENGXING C, DONGJIE L, FENG G, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the long-term outcome after hospital discharge in patients with ST-elevation myocardial infarction; a retrospective cohort study

[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(3):248-254.

[14] 杨蓉,刘裴,张小琳,等. 血清 Omentin-1、Hcy 水平对急性心肌梗死患者心室重构及预后的预测价值[J]. 山东医药,2020,60(31):32-36.

[15] 朱秀英,吴畏,李广鹏,等. 血清 PCT、D-二聚体及 BNP 在急性心肌梗死患者 PCI 后心功能及预后的应用价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2020,12(4):455-459,463.

[16] 黄干洪,刘东华,肖俊会,等. 急性心肌梗死患者血清 VEGF-B、OPN、松弛素的变化与患者预后的相关性[J]. 四川医学,2019,40(7):707-710.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-12-22)