

DOI:10.13350/j.cjpb.260110

• 论著 •

## 2型糖尿病患者血清TIMP3、Trx-1表达 及其与肠道菌群的关系\*

陈袁\*\*, 赵倩, 徐台林

(遵义市第一人民医院内分泌科, 贵州遵义 563000)

**【摘要】** 目的 检测2型糖尿病(T2DM)患者血清基质金属蛋白酶抑制因子3(TIMP3)、硫氧还蛋白1(Trx1)表达水平,分析血清TIMP3、Trx-1与肠道菌群的关系。方法 选取2023年8月至2025年2月至本院就诊的100例T2DM患者为试验组,另选取同期至院体检健康者100例为对照组。收集2组临床资料,ELISA法检测2组血清TIMP3、Trx-1水平,鉴定并计算2组肠道菌群类别和水平。采用Pearson分析血清TIMP3、Trx-1与其他临床资料和肠道菌水平的关系;采用Logistic回归分析T2DM的影响因素。结果 试验组空腹血糖(FPG)( $7.82 \pm 1.03$  mmol/L)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)( $5.77 \pm 0.82$ )水平高于对照组( $5.36 \pm 0.88$  mmol/L、 $2.39 \pm 0.45$ ),血清TIMP3( $756.58 \pm 140.49$  pg/mL)、Trx-1( $13.05 \pm 2.82$  ng/mL)水平低于对照组( $943.25 \pm 153.22$  pg/mL、 $16.77 \pm 3.49$  ng/mL)( $P < 0.05$ )。试验组双歧杆菌( $59.00\%$ 、 $4.38 \pm 0.74$  CFU/g)、阿克曼氏菌( $43.00\%$ 、 $4.61 \pm 0.62$  CFU/g)、乳杆菌( $62.00\%$ 、 $3.35 \pm 0.68$  CFU/g)、拟杆菌( $39.00\%$ 、 $5.13 \pm 0.92$  CFU/g)阳性率及其水平均低于对照组[( $86.00\%$ 、 $5.63 \pm 0.82$  CFU/g)、( $71.00\%$ 、 $5.57 \pm 0.76$  CFU/g)、( $79.00\%$ 、 $3.99 \pm 0.74$  CFU/g)、( $76.00\%$ 、 $7.22 \pm 1.15$  CFU/g)],梭杆菌( $48.00\%$ 、 $2.46 \pm 0.47$  CFU/g)、肠球菌( $66.00\%$ 、 $4.28 \pm 0.67$  CFU/g)阳性率及其水平均高于对照组[( $26.00\%$ 、 $2.08 \pm 0.42$  CFU/g)、( $35.00\%$ 、 $3.61 \pm 0.53$  CFU/g)]( $P < 0.05$ )。血清TIMP3、Trx-1与FPG( $r = -0.482$ 、 $-0.473$ )、HOMA-IR( $r = -0.488$ 、 $-0.476$ )、梭杆菌( $r = -0.442$ 、 $-0.431$ )、肠球菌( $r = -0.457$ 、 $-0.458$ )水平呈负相关,与双歧杆菌( $r = 0.475$ 、 $0.472$ )、阿克曼氏菌( $r = 0.463$ 、 $0.459$ )、乳杆菌( $r = 0.445$ 、 $0.438$ )、拟杆菌( $r = 0.481$ 、 $0.476$ )呈正相关( $P < 0.05$ )。FPG[OR(95%CI) =  $4.992(2.124 \sim 11.733)$ ]、HOMA-IR[OR(95%CI) =  $5.103(2.133 \sim 12.207)$ ]、梭杆菌[OR(95%CI) =  $3.016(1.669 \sim 5.451)$ ]、肠球菌[OR(95%CI) =  $3.227(1.744 \sim 5.971)$ ]水平升高,TIMP3[OR(95%CI) =  $0.282(0.193 \sim 0.412)$ ]、Trx-1[OR(95%CI) =  $0.265(0.187 \sim 0.375)$ ]、双歧杆菌[OR(95%CI) =  $0.388(0.255 \sim 0.591)$ ]、阿克曼氏菌[OR(95%CI) =  $0.425(0.269 \sim 0.671)$ ]、乳杆菌[OR(95%CI) =  $0.304(0.171 \sim 0.542)$ ]、拟杆菌[OR(95%CI) =  $0.349(0.246 \sim 0.496)$ ]水平降低是影响T2DM的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 T2DM患者血清TIMP3、Trx-1水平均下降,患者的肠道菌群紊乱,其中双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌水平降低,梭杆菌、肠球菌水平升高,且肠道菌群变化与血清TIMP3、Trx-1水平有关。

**【关键词】** 2型糖尿病;肠道菌群;基质金属蛋白酶抑制因子3;硫氧还蛋白1;关系

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2026)01-0050-05

[Journal of Pathogen Biology. 2026 Jan.;21(01):50-54.]

### Expression of serum TIMP3 and Trx-1 in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship with intestinal microbiota

CHEN Yuan, ZHAO Qian, XU Tailin (Department of Endocrinology, Zunyi First People's Hospital, Zunyi, Guizhou 563000, China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To detect the expression levels of serum tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3) and thioredoxin-1 (Trx1) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and analyze the relationship between serum TIMP3, Trx-1 and intestinal microbiota. **Methods** From August 2023 to February 2025, 100 T2DM patients who visited our hospital were served as the experimental group, and another 100 healthy individuals who underwent physical check ups at the hospital were served as the control group. Clinical data were collected from two groups, and ELISA was used to detect serum TIMP3 and Trx-1 in both groups. The categories and levels of intestinal microbiota in both groups were identified and calculated. Pearson method was used to explore the correlation between serum TIMP3, Trx-1 and other clinical data, intestinal microbiota. Logistic regression was used to explore the influencing factors of T2DM.

\* **【基金项目】** 贵州省科技计划项目(No. (2017)1210)。

\*\* **【通信作者(简介)】** 陈袁(1987-),女,贵州遵义人,硕士研究生,副主任医师,主要从事糖尿病及慢性疾病相关研究。  
E-mail:cy2428v@126.com

**Results** The levels of fasting blood glucose (FPG) ( $7.82 \pm 1.03$  mmol/L) and insulin resistance index (HOMA-IR) ( $5.77 \pm 0.82$ ) in the experimental group were higher than those in the control group ( $5.36 \pm 0.88$  mmol/L,  $2.39 \pm 0.45$ ), while the levels of serum TIMP3 ( $756.58 \pm 140.49$  pg/mL) and Trx-1 ( $13.05 \pm 2.82$  ng/mL) were lower than those in the control group ( $943.25 \pm 153.22$  pg/mL,  $16.77 \pm 3.49$  ng/mL) ( $P < 0.05$ ). The positive rates and levels of *Bifidobacterium* ( $59.00\%$ ,  $4.38 \pm 0.74$  CFU/g), *Akkermansia* ( $43.00\%$ ,  $4.61 \pm 0.62$  CFU/g), *Lactobacillus* ( $62.00\%$ ,  $3.35 \pm 0.68$  CFU/g), and *Bacteroidetes* ( $39.00\%$ ,  $5.13 \pm 0.92$  CFU/g) in the experimental group were lower than those in the control group [ $(86.00\%$ ,  $5.63 \pm 0.82$  CFU/g),  $(71.00\%$ ,  $5.57 \pm 0.76$  CFU/g),  $(79.00\%$ ,  $3.99 \pm 0.74$  CFU/g),  $(76.00\%$ ,  $7.22 \pm 1.15$  CFU/g)], the positive rates and levels of *Fusobacterium* ( $48.00\%$ ,  $2.46 \pm 0.47$  CFU/g) and *Enterococcus* ( $66.00\%$ ,  $4.28 \pm 0.67$  CFU/g) were higher than those in the control group [ $(26.00\%$ ,  $2.08 \pm 0.42$  CFU/g),  $(35.00\%$ ,  $3.61 \pm 0.53$  CFU/g)] ( $P < 0.05$ ). Serum TIMP3 and Trx-1 were negatively correlated with FPG ( $r = -0.482, -0.473$ ), HOMA-IR ( $r = -0.488, -0.476$ ), *Fusobacterium* ( $r = -0.442, -0.431$ ), and *Enterococcus* ( $r = -0.457, -0.458$ ), while positively correlated with *Bifidobacterium* ( $r = 0.475, 0.472$ ), *Akkermansia* ( $r = 0.463, 0.459$ ), *Lactobacillus* ( $r = 0.445, 0.438$ ), and *Bacteroidetes* ( $r = 0.481, 0.476$ ) ( $P < 0.05$ ). Elevated FPG [OR (95%CI) = 4.992 (2.124-11.733)], HOMA-IR [OR (95%CI) = 5.103 (2.133-12.207)], *Fusobacterium* [OR (95%CI) = 3.016 (1.669-5.451)], and *Enterococcus* [OR (95%CI) = 3.227 (1.744-5.971)], and decreased TIMP3 [OR (95%CI) = 0.282 (0.193-0.412)], Trx-1 [OR (95%CI) = 0.265 (0.187-0.375)], *Bifidobacterium* [OR (95%CI) = 0.388 (0.255-0.591)], *Akkermansia* [OR (95%CI) = 0.425 (0.269-0.671)], *Lactobacillus* [OR (95%CI) = 0.304 (0.171-0.542)], and *Bacteroidetes* [OR (95%CI) = 0.349 (0.246-0.496)] were risk factors for T2DM ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum TIMP3 and Trx-1 in T2DM patients decrease. Meantime, their intestinal microbiota are disrupted, and among them, the *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Lactobacillus*, and *Bacteroidetes* decrease, while the *Fusobacterium* and *Enterococcus* increase. In addition, the changes in intestinal microbiota are related to serum TIMP3 and Trx-1.

**【Keywords】** type 2 diabetes mellitus; intestinal microbiota; tissue inhibitor of metalloproteinase 3; thioredoxin-1; relationship

2型糖尿病(T2DM)是发病率快速升高的代谢性疾病之一,易引发一系列并发症,如心血管疾病、神经病变、肾病和视网膜病变等,给社会和家庭带来沉重负担<sup>[1]</sup>。大量研究证实肠道菌群紊乱是T2DM发生的重要原因之一,但仍需更多研究证据阐释肠道菌群信号在发病过程中的功能<sup>[2]</sup>。基质金属蛋白酶抑制因子3(TIMP3)在抑制炎症和纤维化以及促进炎症消退和损伤修复方面具有重要作用,但在高糖和慢性低度炎症环境中,TIMP3表达会下调,损失对糖尿病及其并发症的保护功能<sup>[3]</sup>。硫氧还蛋白1(Trx1)是一种重要的抗氧化蛋白,在细胞内发挥着维持氧化还原稳态的关键作用<sup>[4]</sup>。胰岛β细胞的氧化还原平衡需Trx1进行调节,若Trx1表达缺失,胰岛β细胞也会缺乏,进而减少胰岛素分泌,增加葡萄糖水平,最终导致糖尿病<sup>[5]</sup>。因此,本研究关注T2DM患者的血清TIMP3、Trx-1表达和肠道菌群变化,并分析血清TIMP3、Trx-1与肠道菌群的关系,旨在为延缓T2DM发生和改善病情提供帮助。

## 对象与方法

### 1 研究对象

选取2023年8月至2025年2月至本院就诊的100例T2DM患者为试验组,其中,男61例/女39例,年龄( $58.42 \pm 7.56$ )岁,BMI( $23.49 \pm 2.33$ )kg/m<sup>2</sup>,病

程( $3.25 \pm 1.72$ )年。纳入标准:①确诊为T2DM<sup>[6]</sup>;②在本院接受完整治疗疗程;③临床资料完整;④年龄 $\geq 18$ 岁;⑤患者及家属知情且签署同意书。排除标准:①1型糖尿病;②合并心脏疾病和恶性肿瘤;③合并感染性、传染性疾病;④入组前3个月有免疫治疗史;⑤合并血液系统、免疫系统、泌尿系统疾病。另选取同期至院体检健康者100例为对照组,其中,男58名/女42名,年龄( $57.66 \pm 7.49$ )岁,BMI( $23.55 \pm 2.38$ )kg/m<sup>2</sup>。2组受试者基线资料除病程外差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究已通过本院伦理委员会批准。

### 2 研究方法

**2.1 收集一般资料** 除基线资料外,收集2组的吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病家族史、空腹血糖(FPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)。

**2.2 检测血清TIMP3、Trx-1水平** 采集2组空腹静脉血4mL,对照组采集时间点为体检当日清晨,试验组采集时间点为入组后次日清晨。血液采集后室温放置,凝固后离心取血清,利用ELISA试剂盒检测血清TIMP3、Trx-1水平,货号为ab119608、CSB-E09728h。

**2.3 检测并鉴定肠道菌群** 准备双歧杆菌、阿克曼氏

菌、乳杆菌、梭杆菌、拟杆菌、肠球菌选择性培养基,采集2组粪便4g,取1g粪便标本并连续稀释至 $10^{-8}$ g/mL,取最终浓度稀释液接种于所有选择性培养基,均匀涂布并培养1~2d,培养结束后对细菌鉴定和计数,统计各肠道菌含量。

### 3 统计学分析

利用SPSS 27.0分析。计数资料表示为例数(%),行 $\chi^2$ 检验;计量资料表示为( $\bar{x} \pm s$ ),行 $t$ 检验;血清TIMP3、Trx-1与临床指标和肠道菌水平的相关性采用Pearson分析;影响T2DM发生的因素采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 对照组与试验组的其他一般资料比较

对比2组其他一般资料,吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病家族史、HDL-C、LDL-C、TC、TG、Scr、BUN在2组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而FPG、HOMA-IR在试验组中的水平较高( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 比较对照组与试验组的其他一般资料( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of other general data between the control group and the experimental group

组别	对照组 (n=100)	试验组 (n=100)	t值/ $\chi^2$ 值	P值
吸烟史(例)	有 47(47.00%)	55(55.00%)	1.281	0.258
	无 53(53.00%)	45(45.00%)		
饮酒史(例)	有 59(59.00%)	50(50.00%)	1.633	0.201
	无 41(41.00%)	50(50.00%)		
高血压史(例)	有 29(29.00%)	33(33.00%)	0.374	0.541
	无 71(71.00%)	67(67.00%)		
糖尿病家族史(例)	有 7(7.00%)	13(13.00%)	2.000	0.157
	无 93(93.00%)	87(87.00%)		
FPG(mmol/L)	5.36±0.88	7.82±1.03	18.159	<0.01
HOMA-IR	2.39±0.45	5.77±0.82	36.136	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.25±0.31	1.19±0.26	1.483	0.140
LDL-C(mmol/L)	2.84±0.42	2.93±0.49	1.395	0.165
TC(mmol/L)	4.08±0.72	4.15±0.76	0.669	0.505
TG(mmol/L)	1.38±0.26	1.44±0.29	1.540	0.125
Scr( $\mu$ mol/L)	84.16±11.25	86.45±12.17	1.382	0.169
BUN(mmol/L)	5.58±0.84	5.63±0.88	0.411	0.682

### 2 对照组与试验组的血清TIMP3、Trx-1比较

对照组TIMP3、Trx-1水平分别为(943.25±153.22)pg/mL、(16.77±3.49)ng/mL,试验组分别为(756.58±140.49)pg/mL、(13.05±2.82)ng/mL。对比2组血清TIMP3、Trx-1水平,试验组血清TIMP3、Trx-1水平较低( $t = 8.980, 8.291$ ,均 $P < 0.05$ )。

### 3 对照组与试验组的肠道菌阳性率比较

对照组双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、梭杆菌、拟杆菌、肠球菌阳性率分别为86.00%、71.00%、

79.00%、26.00%、76.00%、35.00%,试验组分别为59.00%、43.00%、62.00%、48.00%、39.00%、66.00%。对比2组各肠道菌阳性率,试验组双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌阳性率较低,梭杆菌、肠球菌阳性率较高( $\chi^2 = 18.282, 15.993, 6.948, 28.010, 10.382, 19.222$ ,均 $P < 0.05$ )。

### 4 对照组与试验组的肠道菌水平比较

对比2组各肠道菌水平,试验组双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌水平下降,梭杆菌、肠球菌水平上升( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 比较对照组与试验组的肠道菌水平( $\bar{x} \pm s$ ,CFU/g)  
Table 2 Comparison of intestinal microbiota levels between the control group and the experimental group

组别	双歧杆菌	阿克曼氏菌	乳杆菌	梭杆菌	拟杆菌	肠球菌
对照组 (n=100)	5.63±0.82	5.57±0.76	3.99±0.74	2.08±0.42	7.22±1.15	3.61±0.53
试验组 (n=100)	4.38±0.74	4.61±0.62	3.35±0.68	2.46±0.47	5.13±0.92	4.28±0.67
t值	11.317	9.788	6.368	6.029	14.191	7.843
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

### 5 血清TIMP3、Trx-1与血糖指标和肠道菌群水平相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,血清TIMP3、Trx-1与FPG、HOMA-IR、梭杆菌、肠球菌水平呈负相关( $r_{TIMP3} = -0.482, -0.488, -0.442, -0.457, r_{Trx-1} = -0.473, -0.476, -0.431, -0.458$ ,均 $P < 0.01$ ),与双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌呈正相关( $r_{TIMP3} = 0.475, 0.463, 0.445, 0.481, r_{Trx-1} = 0.472, 0.459, 0.438, 0.476$ ,均 $P < 0.01$ )。

### 6 影响T2DM发生的多因素分析

整理对照组、试验组间差异有统计学意义的指标,将其纳入Logistic回归分析,并以逐步向前法筛选影响T2DM发生的因素,结果显示,FPG、HOMA-IR、梭杆菌、肠球菌水平升高,TIMP3、Trx-1、双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌水平降低是促使T2DM发生的危险因素( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 影响T2DM发生的多因素分析  
Table 3 Multivariate analysis of factors affecting the occurrence of T2DM

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P值	OR	95%CI	
						下限	上限
FPG	1.608	0.436	13.599	<0.01	4.992	2.124	11.733
HOMA-IR	1.630	0.445	13.414	<0.01	5.103	2.133	12.207
TIMP3	-1.266	0.193	43.018	<0.01	0.282	0.193	0.412
Trx-1	-1.328	0.177	56.295	<0.01	0.265	0.187	0.375
双歧杆菌	-0.947	0.215	19.391	<0.01	0.388	0.255	0.591
阿克曼氏菌	-0.856	0.233	13.486	<0.01	0.425	0.269	0.671
乳杆菌	-1.191	0.295	16.292	<0.01	0.304	0.171	0.542
梭杆菌	1.104	0.302	13.362	<0.01	3.016	1.669	5.451
拟杆菌	-1.053	0.179	34.585	<0.01	0.349	0.246	0.496
肠球菌	1.172	0.314	13.921	<0.01	3.227	1.744	5.971

## 讨 论

肠道菌群是人体肠道内庞大且复杂的微生物群落,被认为是一个“器官”,在增强宿主免疫、促进消化、调节肠道内分泌和神经信号转导以及新陈代谢方面具有重要作用,近年来被证实与 T2DM 发病密切联系<sup>[7]</sup>。在 T2DM 患者中,肠道菌群组成和代谢组学发生显著变化,表现为菌群丰度减少、菌群多样性降低,菌群中以益菌属减少(如双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属等)以及致病菌增加(如梭菌属、肠球菌属等)<sup>[8]</sup>。这些变化可能通过影响机体代谢通路而干预 T2DM 的发生发展。

在本研究中,双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌是体检健康者的优势菌,在对照组中的阳性率和含量较高,而梭杆菌、肠球菌是 T2DM 患者的优势菌,在 T2DM 组中的阳性率和含量较高,提示这些肠道菌属在 T2DM 发病过程可能参与重要作用,其含量变化可能预示着在机体中的保护或破坏作用降低或升高。研究表明,肠道菌群组成失调和有益菌丰度降低的个体易患胰岛素抵抗,通过调节 T2DM 患者饮食可提高肠道有益菌丰度,有效抑制肠道菌群失调介导的炎症反应<sup>[9]</sup>。厚壁菌门、拟杆菌门占肠道微生物组成的 90%,厚壁菌门/拟杆菌门增加往往与体重增加和肥胖表型相关,肠球菌是厚壁菌门的一种主要促炎菌,其水平升高易增强机体炎症反应,致病性和耐药性较强,而拟杆菌可产生更多丙酸盐,拟杆菌属丰度增加通过丙酸盐抑制脂质合成来减轻体重<sup>[10-11]</sup>。国外一项研究显示,梭菌属、双歧杆菌、乳杆菌属在对照组和 T2DM 患者中呈现不同丰度特征,T2DM 患者的梭菌属丰度升高,双歧杆菌、乳杆菌丰度降低<sup>[12]</sup>。这与本研究结果相似,肠道菌群改变意味着其功能发生变化,机体肠道菌间的协同作用异常可能促使 T2DM 发生,故在本研究中,梭杆菌、肠球菌水平升高以及双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌水平降低是影响 T2DM 发生的危险因素。

高血糖和胰岛素抵抗是 T2DM 患者代谢紊乱的最主要特征<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,T2DM 患者血清 TIMP3、Trx1 水平显著低于健康对照组,且血清 TIMP3、Trx1 与 FPG、HOMA-IR 呈负相关,即血清 TIMP3、Trx1 水平越低,T2DM 患者的血糖越高,胰岛素抵抗越严重,整体代谢水平越紊乱。基质金属蛋白酶(MMP)活性升高会导致细胞外基质(ECM)过度降解,破坏血管、肾脏等组织的正常结构和功能,TIMP3 是 MMP 的抑制剂,与 MMP 保持动态平衡以维持 ECM 稳定、细胞存活和氧化还原平衡<sup>[13]</sup>。徐亮等<sup>[14]</sup>发现健康者、T2DM 患者、糖尿病肾病患者血清

TIMP3 水平依次下降,强调血清 TIMP3 在 T2DM 以及糖尿病肾病发生过程中占据重要地位。在糖尿病肾病中,肾小球系膜细胞 ECM 成分被 MMP 过度降解,导致基底膜增厚,肾小球系膜细胞过度增殖,研究发现,TIMP3 是糖尿病肾病发生过程中表达下调的关键靶标,相反,过表达 TIMP3 则可逆转高糖对肾小球系膜细胞的损伤<sup>[3]</sup>。故 TIMP3 被认为是糖尿病相关肾脏疾病的标志物,TIMP3 活性缺失会加重糖尿病诱导的肾损伤<sup>[15]</sup>。这些研究也为本研究中血清 TIMP3 参与调控 T2DM 提供理论依据,TIMP3 表达下降提示患者 MMP 活性增加,进而肥胖和胰岛素抵抗风险增加<sup>[16]</sup>。

在 T2DM 患者中,高血糖状态会导致活性氧(ROS)大量产生,激活炎症途径和氧化应激反应<sup>[16]</sup>。硫氧还蛋白相互作用蛋白(Txnip)与 Trx-1 结合形成复合物,复合物稳定与氧化还原稳态有关。研究发现,高糖诱导下,糖尿病肾病小鼠 Txnip 表达上调,Trx-1 表达下调,体内 ROS 等氧化还原指标变化证明小鼠此时处于氧化应激状态,肾小球内皮细胞发生过度凋亡,Txnip/Trx-1 还是炎症小体激活后的下游靶标,与炎症反应息息相关<sup>[17]</sup>。妊娠糖尿病是妊娠期特有的代谢紊乱类型,Trx-1 是妊娠糖尿病的保护性因素,但妊娠糖尿病患者血清 Trx-1 水平降低,Trx-1 介导的抗氧化作用也有所损失<sup>[18]</sup>。结合以上分析,合理认为 Trx-1 也是 T2DM 的保护性因素,本研究的回归分析结果可能具有较高的可信度。TIMP3、Trx-1 与人肠道菌之间存在紧密联系。Jhun 等<sup>[19]</sup>研究发现,基于肠道-软骨轴概念,肠道益生菌可通过增加 TIMP3 水平,降低 MMP 水平,在减轻软骨损伤的同时抑制肠道损伤和炎症。Trx-1 可由部分致病菌表达,由幽门螺旋杆菌感染所致的慢性胃炎患者血清 Trx-1 水平升高<sup>[20]</sup>。但这与本研究结果似乎相反,可能与肠道菌不同有关。本研究分析血清 TIMP3、Trx-1 与肠道菌群的相关性发现,TIMP3、Trx-1 表达与肠道菌含量可能存在因果关系,但具体信号传导机制仍需进一步研究。

综上所述,T2DM 患者血清 TIMP3、Trx-1 水平较低,肠道菌群出现紊乱,以双歧杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、拟杆菌为代表的有益菌水平降低,以梭杆菌、肠球菌为代表的有害菌水平升高,血清 TIMP3、Trx-1 与患者代谢和肠道菌群紊乱有关,结合血清 TIMP3、Trx-1 与肠道菌群,可能有助于临床预测 T2DM 发病风险,提升血清 TIMP3、Trx-1 水平和调整肠道菌群可能有利于延缓疾病进展。

### 【参考文献】

- [1] 赵佩伊,费思佳,乔修琪,等. 微循环检测在糖尿病微血管并发症评估中的新进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2025,17(1):

- 21-27.
- [2] 贾铁凡,谢沁园,袁慧娟. 2型糖尿病与肠道菌群及N6-甲基腺苷甲基化的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(4):483-488.
- [3] Zhu D, Wu X, Xue Q. Long non-coding RNA CASC2 restrains high glucose-induced proliferation, inflammation and fibrosis in human glomerular mesangial cells through mediating miR-135a-5p/TIMP3 axis and JNK signaling[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021,13(1):89-96.
- [4] Yang Q, Cai W, Jin H, et al. Downregulation of inflammatory response via Nrf2/Trx1/TXNIP axis in oxidative stress-induced ARPE-19 cells and mouse model of AMD[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2(2):149-153.
- [5] Kar A, Paramasivam B, Jayakumar D, et al. Thioredoxin interacting protein inhibitors in diabetes mellitus; A critical review [J]. Curr Drug Res Rev,2023,15(3):228-240.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [7] Liu L, Zhang J, Cheng Y, et al. Gut microbiota: a new target for T2DM prevention and treatment [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13(3):95-103.
- [8] 阿孜古丽·买合买提,米日古丽·吾木哈斯木,李雪梅,等. 基于肠道微生物学及代谢组学研究2型糖尿病患者肠道菌群结构及血清代谢产物的特征[J]. 广东医学,2024,45(2):139-144.
- [9] Ojo O, Ojo OO, Zand N, et al. The effect of dietary fibre on gut microbiota, lipid profile, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Nutrients, 2021, 13(6):1805-1814.
- [10] Gao S, Zhao LH, Tian X, et al. Characteristics of gut microbiota in female patients with diabetic microvascular complications[J]. J Diabetes Res,2022,2(2):29-38.
- [11] Tan Y, Tam CC, Rolston M, et al. Quercetin ameliorates insulin resistance and restores gut microbiome in mice on high-fat diets [J]. Antioxidants (Basel),2021,10(8):1251-1259.
- [12] Dash NR, Al Bataineh MT, Alili R, et al. Functional alterations and predictive capacity of gut microbiome in type 2 diabetes[J]. Sci Rep,2023,13(1):22-30.
- [13] Lee WT, Wu PY, Cheng YM, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 3: unravelling its biological function and significance in oncology[J]. Int J Mol Sci,2024,25(6):3191-3197.
- [14] 徐亮,张洋洋,袁海,等. 2型糖尿病肾病血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能的关系及诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(22):2801-2806.
- [15] Casagrande V, Federici M, Menghini R. TIMP3 involvement and potentiality in the diagnosis, prognosis and treatment of diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetol,2021,58(12):1587-1594.
- [16] Asthana P, Wong HLX. Preventing obesity, insulin resistance and type 2 diabetes by targeting MT1-MMP [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2024,1870(4):167-171.
- [17] Khalili F, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, et al. Oxidative stress parameters and keap 1 variants in T2DM: association with T2DM, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and obesity [J]. J Clin Lab Anal,2022,36(1):24-33.
- [18] 王前,王翼华,王松,等. 血清 Trx1、LECT2 水平与妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗和胰岛细胞功能的关系[J]. 海南医学,2025,36(3):322-326.
- [19] Jhun J, Cho KH, Lee DH, et al. Oral administration of lactobacillus rhamnosus ameliorates the progression of osteoarthritis by inhibiting joint pain and inflammation [J]. Cells,2021,10(5):1057-1066.
- [20] 程苗,袁果,郭宾,等. 慢性胃炎胃黏膜组织及血清标志物与 Hp 感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志,2024,34(9):1317-1321.
- 【收稿日期】 2025-07-05 【修回日期】 2025-09-20
- 
- (上接 49 页)
- [12] 王云茹,刘召璞,刘丽敏,等. 重症手足口病患儿血清炎症因子与预后的关系[J]. 中国医师杂志,2024,26(12):1857-1861.
- [13] Tao L, Yang Y, Liu H, et al. Characterization of cross-reactivity of coxsackievirus A2 VP1-specific polyclonal antibodies with enterovirus A71, coxsackievirus A16, and coxsackievirus A6[J]. Virology,2024,600:110244.
- [14] Zhou Q, MacArthur MR, He X, et al. Interferon- $\alpha$ 2b treatment for COVID-19 is associated with improvements in lung abnormalities[J]. Viruses,2020,13(1):44.
- [15] Sun YF, Liu LL, Jiang SS, et al. Influence of ganglioside combined with methylprednisolone sodium succinate on efficacy and neurological function in patients with acute myelitis [J]. World J Clin Cases,2023,11(33):7972-7979.
- [16] Hong S, Wang H, Li S, et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoids treatment in severe COVID-19: methylprednisolone versus dexamethasone[J]. BMC Infect Dis, 2023,23(1):290.
- [17] 丁玲,李茂霞,李梅,等. 手足口病患儿心肌损伤与血清 25-羟维生素 D<sub>3</sub> 水平的相关性分析[J]. 中国医刊,2023,58(9):985-988
- [18] 陈娜,蔡晶娟,谢巧林,等. 手足口病患儿血清促肾上腺皮质激素、人类白细胞 DR 抗原水平变化及其与心肌损伤的关系[J]. 传染病信息,2024,37(2):153-157
- [19] Zhang Y, Liu M, Zhang C, et al. Role of biomarkers of myocardial injury to predict adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2024, 17(2):e010243.
- [20] 王琦,张丽洁,李芳,等. 生化分析仪及化学发光分析仪在手足口病患儿血清 CK-MB、cTnI 及炎症细胞因子检测中的应用[J]. 中国医学装备,2020,17(2):88-91
- [21] 王燕妮,汤勉,卜琰娜. 重症手足口病患儿 T 淋巴细胞亚群、血清炎症因子、心肌损伤指标和 PEWS 评分的变化及其意义[J]. 海南医学,2020,31(24):3177-3180
- [22] Yang M, Xuan A, Zhu G. Diagnostic efficacy of combined n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) testing in myocardial injury of children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. J Multidiscip Healthc, 2025,18(1):3709-3716.
- 【收稿日期】 2025-08-15 【修回日期】 2025-10-27