

妊娠期合并症的代谢组学研究进展

屈奕彤^{1,2}, 陶红^{2*}

¹大连医科大学研究生学院, 辽宁 大连

²山东省康复大学青岛医院(青岛市市立医院)妇产科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月21日; 录用日期: 2023年4月17日; 发布日期: 2023年4月24日

摘要

我国高龄孕产妇的数量呈逐年上升趋势, 这极大增加了妊娠期合并症的发病率, 而妊娠期合并症主要为代谢相关性疾病, 这正是代谢组学成为新兴发展领域的主要原因。代谢组学可以反应机体对内外界刺激产生的一系列生理或病理过程, 从机体代谢产物的种类变化以及水平差异来判断疾病进展情况。同时, 代谢组学也可在疾病发生前通过标志性代谢产物的变化提前预测该病的发生发展及严重程度, 有效降低妊娠期合并症的发病率, 为母胎近期及远期的健康提供更多保障。

关键词

代谢组学, 串联质谱, 妊娠期高血压疾病, 妊娠期糖尿病

Advances in Metabonomics of Pregnancy Complications

Yitong Qu^{1,2}, Hong Tao^{2*}

¹Graduate School of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²Department of Gynaecology and Obstetrics, Qingdao Hospital of Shandong Rehabilitation University (Qingdao Municipal Hospital), Qingdao Shandong

Received: Mar. 21st, 2023; accepted: Apr. 17th, 2023; published: Apr. 24th, 2023

Abstract

The number of elderly pregnant women in our country is increasing year by year, which greatly increases the incidence of pregnancy complications, which are mainly metabolic-related diseases, this is the main reason why metabonomics is an emerging field. Metabonomics can reflect a series

*通讯作者。

of physiological or pathological processes produced by internal and external stimuli, and judge the progress of diseases from the variety and level difference of metabolites. At the same time, metabolomics can predict the development and severity of the disease in advance by the change of the marker metabolite, which can effectively reduce the incidence of pregnancy complications, to provide greater protection for the immediate and long-term health of the mother and the foetus.

Keywords

Metabolomics, Tandem Mass Spectrometry, Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy, Gestational Diabetes Mellitus

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着我国三胎政策的实施,母胎的健康问题显得尤为重要。女性妊娠期属于特殊时期,机体对环境变化和对外界刺激的反应愈发敏感,因此,妊娠期合并症的发病率有逐年上升的趋势[1]。这些复杂的并发症包括但不限于妊娠期高血压疾病(Hypertensive Disorders in Pregnancy, HDP)、妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)、早产(Premature Birth, PTB)及妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepatic Cholestasis during Pregnancy, ICP)等。一部分合并症可以通过早期和定期的产前监测得到控制,但有一些合并症比较复杂,需要通过医疗甚至手术干预,这虽然可以解决燃眉之急,但对产妇及新生儿将会产生不良结局。由于当代基因组学、蛋白质组学和代谢组学等领域的创新,医生能够在妊娠期的各种合并症加重或影响病人预后之前,对其进行识别和管理。代谢组学能够评估代谢途径和与疾病病理生理相关生化变化的相关性,提供基因表达的下流结果和对疾病表型的更高敏感性[2]。本文根据国内外最新文献,系统回顾了代谢组学在妊娠期合并症中的研究进展,为后续代谢组学在妇产科疾病的深入研究提供理论基础和诊断思路。

2. 代谢组学概述

2.1. 代谢组学定义及作用

代谢组学是由 Nicholson 教授[3]等首次提出,定义为当生物体受到外界刺激时会产生一系列复杂的应激反应,通过监测生物体及其组织、细胞和生物流体中发现的代谢物(<1500 da)或小分子集合的改变而了解疾病发生机制、诊断和治疗线索[4]。这些代谢物包括但不限于氨基酸、糖、脂质、维生素、碱基和其他有机分子,它们能够真实反映人体各系统的生理、病理状态,为临床诊治提供理论依据。代谢组学所研究的样本均来源于母体的血浆、尿液、阴道分泌物、乳汁、羊水、以及新生儿的血浆、胎盘、脐带血、尿液等,其中最常见的是母体血浆和尿液及胎盘和新生儿脐带血。代谢组学连接所有不同的代谢途径,编目大量的代谢产物,这些代谢产物足以能够描述细胞表型在正常和疾病状态下的特征。Fiehn [5]根据研究对象和目的将代谢组学分为4个层次:代谢物轮廓分析、代谢物靶标分析、代谢物指纹分析及代谢物组学分析。

2.2. 代谢组学技术

代谢组学研究中有几种常用的分析技术,包括磁共振技术、色谱技术和质谱技术等,其中色谱技术

的优点为高分离度及高通量, 质谱技术的优点为高敏感度、高特异度及普适性, 磁共振技术特别是质子磁共振, 因其在含氢代谢产物中应用广而成为最主要的分析工具。近年来利用核磁共振波谱(液相色谱质谱联用(LC-MS)、气相色谱质谱联用(GC-MS)及超高效液相色谱与质谱联用(UPLC-MS)等现代分析技术逐渐成为代谢组学研究分析中的重要工具。

3. 代谢组学在正常妊娠中的探究

从代谢的角度来说, 妊娠期可分为两个阶段: 1) 第一阶段(孕早期): 胎儿生长发育相对缓慢, 此阶段以合成代谢、器官的分化发育为主, 此时母体正处于养分积累阶段; 2) 第二阶段(孕中期): 随着激素的逐渐参与, 开始驱动大量的分解代谢活动, 胎盘的转运功能也随之加强, 以满足胎儿快速发育所需要的养分及能量。母体与胎儿的营养物质交换是通过胎盘来实现, 母体的变化通过血浆代谢产物的水平反应, 而胎儿的代谢水平由羊水的成分来判断[6]。有研究表明, 在妊娠 2~3 个月间存在代谢开关式的转变, 随后在整个妊娠期间代谢开始逐渐稳定, 这也反映了胎儿成熟和发育的稳定性。在 Magdalena [7]对正常妊娠期的羊水和血浆中的代谢产物的研究中发现, 在血浆中, 随着妊娠从中期到晚期的进展, 甘油、胆碱和酮体(3-羟基丁酸和乙酰乙酸)水平明显增加(其中妊娠中期与妊娠晚期孕妇血浆中甘油的差异百分比为 32.71%, 胆碱的差异百分比为 49.83%, 3-羟基丁酸的差异百分比为 101.48%, 乙酰乙酸的差异百分比为 61.32%), 而丙酮酸浓度显著降低(妊娠中期与妊娠晚期孕妇血浆中丙酮酸的差异百分比为-45.37%)。在羊水中, 孕中期到孕晚期的转变则与葡萄糖、肉碱、氨基酸、肌酐、琥珀酸、丙酮酸、胆碱和尿甘酸水平变化有关[7]。同时该研究发现, 在羊水中乳酸与丙酮酸的比例降低, 而在血浆中, 乳酸与丙酮酸的比例则升高。通过其研究可以得出, 在正常妊娠的不同阶段, 母体及胎儿的代谢状态存在显著差异。代谢组学分析可以用来更好地了解妊娠期间母亲、胎盘和胎儿之间复杂相互依赖的生理变化。在将来, 这些结果可能是分析病理妊娠过程一个有用的参考点。

4. 妊娠期合并症的代谢组学研究进展

据统计, 约 40%的妊娠合并有妊娠期高血压疾病(HDOP)、妊娠期糖尿病(GDM)、早产(PTB)及巨大儿(LGA)等妊娠期合并症[8], 这些疾病对母亲和孩子均有不利的短期和长期后果。然而, 大部分疾病发生在没有任何已知危险因素的女性身上。目前, 确定“高危”妇女的方法是对疾病危险因素进行临床筛查, 如妊娠早期测量葡萄糖耐量用于诊断 GDM, 监测血压用于诊断 HDOP, 超声用于诊断 LGA, 宫颈长度测量/胎儿纤维连接蛋白用于诊断早产等, 但这些方法的早期预测效果并不理想, 且漏诊率较大。代谢组学技术不仅有助于了解妊娠期母体基本的生理过程, 而且有助于筛查和诊断疾病以及确定预后[9]。代谢组学是生殖医学研究的一个新兴领域, 它不但可以实现高通量的分析测定[10], 同时机体不同状态所产生的多种代谢产物得以放大, 这正符合母体和胎儿的代谢是高度动态的这一特征。妊娠期合并症的“早发现、早干预、早治疗”对于提高母胎安全和生活质量至关重要。

4.1. 妊娠期高血压疾病(HDOP)

妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、妊娠合并慢性高血压、慢性高血压并发子痫前期, 其中前三种为妊娠期特有性疾病, 该疾病发生于妊娠 20 周以后, 以高血压、蛋白尿为主要特征, 可伴有多器官损伤及功能障碍。HDOP 是导致孕产妇和胎儿发病率和死亡率增加的主要原因, 有研究认为其发病机制有两个不同的阶段, 第一阶段是细胞滋养层无法通过收缩胎盘螺旋动脉来侵入子宫肌层, 从而限制血液供应, 甚至限制胎盘灌注, 而胎盘灌注不足将诱导局部缺血和氧化应激, 氧化应激会形成毒素自由基和活性氧, 对 DNA、细胞膜和各种组织成分造成损伤。第二阶段是母体对氧化应激的生理反应, 如内皮功能障碍, 表现出先兆子痫的特征。流行病学研究表明, 子痫前期与母体晚年心血管和代谢

性疾病发生的风险增加有关[11], 并且约有 1/4 先兆子痫患者的胎儿生长会受到限制, 1/3 均为早产儿, 宫内生长受限会使儿童成年后易患心血管疾病。目前临床上应用阿司匹林预防 HDOP 患者病情的进展, 研究证明阿司匹林可将高危妇女先兆子痫的风险降低 20%~25%。现许多候选生物标志物已被提出用于 HDOP 的预测, 包括胎盘激素、血管生成因子和脂质, 但没有一个(也没有任何组合)具有足够的特异性和敏感性。目前临床上常见 HDOP 类型为妊娠期高血压和子痫前期。一般来说, 妊娠型高血压并不存在胎盘、肾脏或肝脏受累, 对母亲和婴儿的预后更好。而子痫前期对母婴预后较差, 国内外文献针对子痫前期的研究也居多。Marie [12]等首次对妊娠早期尿液样本进行代谢组学研究, 结果表明妊娠 11~13⁺周孕妇尿液和血清代谢谱在子痫前期或妊娠型高血压患者和正常妊娠孕妇之间存在显著差异, 在后来发展为子痫前期或妊娠型高血压的妇女中, 尿海马酸减少、尿肌酐升高和血脂水平升高是最重要的代谢差异, 可能与饮食或血压相关的肠道微生物群落的变化有关。此外, 研究还表明先兆子痫的预测代谢谱也包括增加的甘氨酸和 4-脱氧苏氨酸, 以及降低的乳酸和肌酸。Rachel 等人[13]在研究中观察到健康孕妇和子痫前期的孕妇在妊娠早期血液样本中有脂酰胆碱、1-磷酸鞘氨醇、甘油酯和苯丙氨酸衍生物的代谢差异。同时发现脂质代谢改变与子痫前期的发病有关, 鞘脂是细胞膜的主要成分, 并作为信号分子, 调节免疫和炎症中心的多种细胞过程, 它是脂蛋白的主要成分, 当脂蛋白被破坏时, 会引起内皮功能障碍, 从而导致高血压和蛋白尿——这是子痫前期的两个标志。一项基于 MS 的代谢组学研究发现, 肉碱、脂肪酸和脂质水平升高可预测子痫前期, 母体血清中升高的脂质和低密度脂蛋白可能诱发继发于氧化应激的内皮功能障碍; 血清磷脂酰胆碱水平降低可能与妊娠期高血压和子痫前期发病相关, 胆碱是磷脂代谢的必需营养素, 胆碱水平降低可能导致炎症发生和血管生成, 在心血管危险因素增加的个体中也发现磷脂酰胆碱的减少; 维生素 D 参与了免疫调节和胎盘发育, 它的缺乏可能会诱导子痫前期的发生。Kharah 等人[14]在妊娠中期子痫前期患者血清中发现 5 α -孕酮-3 β 和 20 α -二醇二硫酸酯(孕酮代谢物)水平升高, 而 1-亚油酰甘油磷酸乙醇胺(溶血磷脂)和十八碳二烯酸酯(长脂肪酸链)水平降低。同时该研究还发现较低水平的十八碳二酸盐与子痫前期的发病率增加有关, 十八碳二碘酸是一种在人体中不常见的脂肪酸, 它具有抗氧化和抗糖尿病特性[15]。Odibo 等[16]筛选出羟基己酰基肉碱、苯丙氨酸、谷氨酸和丙氨酸 4 种血清代谢物构建预测模型, 该预测模型的敏感性为 50%、特异性为 80%、准确度为 82.3%。Austdal 等[17]探究了新的研究对象——胎盘组织, 在胎盘组织中检测出了甘氨酸、赖氨酸、苏氨酸、牛磺酸、醋酸盐共五种代谢物, 共同建立诊断模型, 区分胎盘功能障碍和胎盘功能正常的子痫前期患者, 提供了更为严密细致的诊断方法。Bahado-Singh 等[18] [19]用核磁共振技术(NMR)通过分析血浆代谢物完成了对妊娠早期发生早发型和晚发型子痫前期的预测, 发现有 4 种代谢产物包括羟基甲基丁酸钙、甘油、柠檬酸和蛋氨酸, 其预测率可达 75.9%, 结合妊娠早期胎儿头臀长和多普勒超声子宫动脉的搏动指数, 可将预测率提高至 82.6%。同时该研究小组用相同技术通过对妊娠早期的晚发型子痫前期患者血清代谢物进行分析, 结果找到 17 种有统计学意义的代谢物, 其中 14 种代谢物浓度升高, 3 种代谢物浓度降低, 灵敏度和特异度分别为 76.6%和 100.0%。代谢组学分析是子痫前期研究中一个未被充分利用的资源, 未来可联合不同的物质代谢结果及其他检测方法, 进一步提高代谢组学在预测、诊断及治疗 HDOP 中的作用。

4.2. 妊娠期糖尿病(GDM)

妊娠期糖尿病是一种常见的妊娠期并发症, 以妊娠期糖耐量异常为特征, 妊娠是一个重要的新陈代谢适应的时期, 随着妊娠的进展, 妊娠激素(包括雌激素、孕酮、催乳素、皮质醇、胎盘生长激素和人类胎盘泌乳素)逐渐升高, 促进持续的胰岛素抵抗状态[20], 此外这种轻微的胰岛素抵抗状态促进内源性葡萄糖产生和脂肪分解, 导致血糖进一步升高和游离脂肪酸(FFA)浓度的升高, 为了维持葡萄糖耐量、增强胰岛素合成, 有证据表明母体胰岛细胞在妊娠期间会平行增加, 若胰腺功能不足以克服与妊娠状态相当

的胰岛素抵抗, 则会导致高血糖。GDM 在全世界发病率为 2%~38% [21]。由于 GDM 的发生可能会导致不良的围产期结局包括巨大儿、死产、器械分娩和分娩创伤以及母亲和儿童今后长期健康问题(如儿童成年时的肥胖和 2 型糖尿病(T2DM)的风险升高)的增加, 因此必须更好地了解这种疾病所涉及的机制, 以便制定更好的预防。Pinto 等[22]利用 NMR 分析母体血清代谢物对 GDM 的早期诊断进行了研究, 显示与未发生 GDM 的患者相比, GDM 患者血浆缬氨酸和丙酮酸水平升高, 脯氨酸、尿素和 1,5-脱水葡萄糖醇水平降低。谷氨酰胺、肌酸、二甲基砒/temp 和三甲基胺氧化物(TMAO)含量也有微小的下降, 甜菜碱和乳酸含量增加, 脂肪酸和甘油三酯含量略有上升。这些变化表明糖酵解、三羧酸循环(TCA)、氨基酸代谢、尿素循环和脂质稳态在 GDM 中发生明显改变。此外, 一些代谢物(三甲胺(TMA)/TMAO、二甲砒/temp 和甲醇)水平变化可能是由肠道微生物群失调引起的[23], 并且由肠道菌群失调引起的低度炎症也被认为是导致 T2DM 疾病病理学的原因。Pinto 等还对 GDM 诊断前后的代谢物水平进行了对比分析, 发现尽管 GDM 患者葡萄糖水平较前降低, 对整体代谢组学(脂质、胆固醇、氨基酸)没有显著影响, 这表明葡萄糖水平即使恢复正常, 大多数潜在的疾病病理仍然存在, 这突出表明代谢组学能够检测疾病的存在, 而不依赖于高血糖。因此, 在单独的葡萄糖耐量试验不足以进行临床诊断的情况下, 可以使用 NMR 技术来开发多代谢物的生物标志物来预测 GDM。Scholtens 等[24]和 Enquobahrie 等[25]均使用 GC-MS 方法发现丙氨酸、缬氨酸和丝氨酸的代谢水平均紊乱。乔斯林糖尿病中心(美国马萨诸塞州波士顿)的研究人员推测, 丙氨酸可能通过改变细胞内的能量代谢而暂时降低葡萄糖水平; 同时 GDM 患者血浆中精氨酸、甘氨酸和蛋氨酸水平较高, GDM 患者血中腺苷、精氨酸、一氧化氮(ALANO)代谢途径失调, 导致内皮细胞对腺苷的摄取减少, 从而导致细胞外腺苷的积累, 这可能是 GDM 血管内皮功能障碍的机制。Anderson 等[26]发现游离脂肪酸(FFAs)、磷脂酰胆碱(PC)和溶血磷脂酰胆碱(LPC)与发生 GDM 的风险有很强的正相关性。Lai 等[27]在一项更大的纵向研究中进行了巢式病例对照研究, 他们发现在发生 T2DM 的患者中, 精氨酸、脯氨酸和支链氨基酸的水平在 T2DM 之前就已经升高, 并且在随访中持续上调, 这表明氨基酸代谢在胰岛素抵抗状态(如多囊卵巢综合症)中发挥作用, 并可能影响胰岛素信号传导和细胞功能[28]。由于评估代谢组学研究的局限性, 该领域的未来方向应以帮助将这些发现整合到临床实践中为主要目标。

4.3. 早产及复发性流产

4.3.1. 早产(PTB)

早产是发生在妊娠 37 周以内的分娩, 约占新生儿死亡的 70%。其高危因素和诱因包括宫颈疾病、细菌感染、胎盘缺血或其他形式的胎盘功能障碍或既往早产史等。早产儿患神经系统疾病和其他疾病的风险显著增加[29]。目前临床上对该病的一线预防措施有黄体酮、宫颈环扎术、卧床休息和(或)结合使用抗生素, 再次使用黄体酮则为二线干预措施。常用的预测因子如宫颈长度和阴道生物标志物(纤维连接蛋白和磷酸化的胰岛素样生长因子结合蛋白-1), 但很多无症状患者也可发生早产。Kumanan [30]等将早产儿分为近期出生儿(33~36 周), 早产儿(28~32 周), 极早产儿(<28 周), 观察到研究的 10 种氨基酸中有 6 种(精氨酸、甘氨酸、亮氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸和缬氨酸)在不同类别的早产儿中表现出一致的趋势。其中 5 种氨基酸(精氨酸、亮氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸和缬氨酸)随着早产的增加呈上升趋势, 而甘氨酸水平随着早产的增加呈下降趋势。在氨基酸变化趋势一致的情况下, 缬氨酸水平差异最大。同时, 两种内分泌指标(促甲状腺激素(TSH)和 17-羟孕酮(17-OHP))在不同类型的早产儿中显示出一致的趋势, 17-OHP 水平随着早产的增加而增加, 而 TSH 水平随着早产的增加而持续下降。此外, 在多项研究中孕妇血浆中四种代谢产物(肌醇、肌酐、组氨酸和 5-羟脯氨酸)与早产呈负相关[31]。早产作为一种复杂的综合征, 多种途径相互作用决定其发生, 包括遗传、免疫、生理、生化和环境因素。未来我们要通过早期预测识别早产, 来降低自然早产率或由此产生的新生儿发病率/死亡率。

4.3.2. 复发性流产(RSM)

复发性自然流产是指在妊娠 24 周内连续三次或三次以上的流产。各种代谢和内分泌异常,如糖尿病、多囊卵巢综合征、甲状腺功能紊乱、黄体期缺陷和高泌乳素血症均被认为是导致 RSM 的主要因素,约占 17%~20%。Priyanka [32]等的研究结果表明,RSM 患者血清中精氨酸、赖氨酸、组氨酸、谷氨酰胺和苏氨酸水平均显著升高,这可能与这些妇女的免疫反应有关。此外,RSM 患者的脂质表达也发生了相应的改变,这可能与 e 型载脂蛋白基因多态性有关。与对照组相比,RSM 妇女的苯丙氨酸和酪氨酸水平升高,似乎与苯丙氨酸和酪氨酸分解代谢中的酶缺陷有关。总体来说,结合核磁共振波谱法和多变量分析,RSM 患者和对照组之间有明显的代谢差异,这些不同的代谢产物可能参与了 RSM 患者过度的炎症反应和血管功能障碍导致的子宫内膜容受性差的分子机制。这些发现将提供对 RSM 发病机制更好的理解,从而促进合适的治疗管理的发展。

4.4. 妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)

妊娠期肝内胆汁淤积症是妊娠期特异性肝病,通常以瘙痒和黄疸为特征,并且与胆汁酸的代谢异常密切相关。研究人员最近提出,患有 ICP 的孕妇更容易发生先兆子痫、妊娠期糖尿病以及后来的肝胆疾病[33],甚至他们的后代也更容易患有代谢性疾病。由于其难以捉摸的发病机制,ICP 已成为产科医生诊断和管理的棘手问题。目前,空腹血清总胆汁酸水平(TBA)异常被认为是诊断 ICP 最常用的实验室标准,然而相关研究报道提出 ICP 患者的假阴性率高达 45% [34],一些患者可能会在分娩后才有明确诊断。近年来,熊去氧胆酸(UDCA)已成为治疗 ICP 孕妇主要方案,它可以降低 TBA 浓度,而不会导致石胆酸水平(具有毒性)升高[35]。此外,UDCA 治疗也可以改善瘙痒,使升高的生化参数正常化,并改善妊娠结局的预后。代谢谱分析采用超高效液相色谱串联质谱法对血清中胆汁酸进行代谢组学分析,发现早期 ICP 孕妇的甘氨酸结合型三羟基胆汁酸-3、甘氨酸结合型三羟基胆汁酸-5、甘氨酸胆酸和牛磺胆酸显著升高,其灵敏度为 85.7%,特异度为 95.2% [36];除了血清,尿液中大部分的胆汁酸通过硫酸化排出体外,也可用于 ICP 的鉴别。偏小二乘判别分析(OPLS-DA)结果提示甘氨酸胆酸-3-硫酸盐(GCA-3S)、牛磺胆酸-3-硫酸盐(TCA-3S)、硫酸化二羟基牛磺胆酸(di-TBA-S-3、di-TBA-S-2)、牛磺石胆酸-3-硫酸盐(TLCA-3S)、胆酸-3-硫酸盐(CA-3S)和硫酸化二羟基甘氨酸胆酸(di-GBA-S)有望成为区分 ICP 孕妇和正常孕妇的潜在生物标志物 [37]。Chen 等探究了初级胆汁酸可能是诊断 ICP 及其临床分级的有效标志物,如血清甘胆酸、牛磺胆酸。此外,甘氨酸能够与半胱氨酸和谷氨酸形成谷胱甘肽,而胆汁形成的主要参与物是谷胱甘肽,其转运受阻可引起胆汁淤积,目前还原性谷胱甘肽也成为了治疗 ICP 的主要药物[38]。谷胱甘肽 S-转移酶 α (glutathione S transferases α , GSTA)是谷胱甘肽结合反应的关键酶,是早期鉴别 ICP 的潜在标志物,血清 GSTA 的浓度还能够用来区分妊娠期单纯性瘙痒和 ICP [39]。2017 年 Ma 等利用高效液相色谱质谱法分析发现 ICP 患者尿液中溶血磷脂酰乙醇胺(22:5)、甘胆酸、MG (22:5)、L-同型半胱氨酸磺酸和 3-硫酸鹅去氧胆酸可作为重要的预测因子,AUC 为 0.988 [40]。2018 年 Cui 等对孕妇血清胆汁酸代谢进行分析,建立了整体代谢谱,并发现了潜在的 α -MCA(鼠胆酸)和 TCA(三羧酸循环)联合生物标记物(AUC = 0.996) [41]。

4.5. 胎儿宫内生长受限(FGR)

胎儿生长受限定义为出生体重低于第 10 百分位或低于 90%的同龄胎儿体重。目前妊娠中对该疾病的预测工具(如超声扫描和胎盘相关生物标志物)不能准确地识别真正生长受限的胎儿。胎儿生长受限占死亡率的一半,早产发生率也随之增加[42]。目前的研究表明,出生体重低(LBW;定义为<2500克)的个人在成年后更有可能出现许多不利的健康后果,如肥胖、2 型糖尿病、高血压和缺血性心血管疾病,产前或产后早期的营养不平衡可能会导致后代代谢的永久性改变,并增加后代对代谢性疾病的易感性。为了更

深入地了解这些差异, 妊娠结局预测研究(POPs)和布拉德福德(BiB)研究发现可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (sFlt-1)与胎盘生长因子(PIGF)的比率和四种代谢物(1-(1-烯基-硬脂酰基)-2-油酰基-gpc、1,5-脱水葡萄糖醇、5 α -雄甾烷-3 α 17 α -二醇二硫酸盐和 n1, n12-二乙酰基-精胺)组合比 sFlt-1: PIGF 更能预测胎儿生长受限[43]。Favretto 等[44]发现 22 种代谢物可以区分胎龄适宜和 FGR 新生儿, 其中色氨酸、苯丙氨酸和谷氨酸的准确性最高, 前两种代谢物的敏感性达到 100%, 特异性至少达到 85%。Liu 等[45]在发现 FGR 中同型半胱氨酸、蛋氨酸、酪氨酸、丙氨酸、鸟氨酸和丝氨酸的水平均显著降低。在不久的将来, 建立一套 FGR 研究的核心模型可能会加深对每种代谢物在胎儿发育中的作用的识别, 提供 FGR 预防(初级至三级)和治疗的线索。

5. 结语

如今, 我们应着重探讨患者血浆代谢谱的差异, 建立疾病预测模型, 寻找差异特征性代谢产物, 为妊娠期合并症的发生、发展及治疗提供新的思路。然而代谢组学仍有许多不足之处有待完善, 大量研究发现某种疾病可能会与其他多种疾病的相关代谢产物存在重叠, 如在 HDOP 中检测到肉碱、3-羟基异戊酸、马尿酸盐和甘氨酸等差异性代谢产物[46], 同时也被视为肥胖的相关代谢产物[47]。HDOP 与哮喘检测出的代谢产物也有许多相似之处, 如醋酸盐、腺苷、丙氨酸、马尿酸盐、琥珀酸盐、苏氨酸和反式乌头酸盐。上述重合的代谢产物可能与机体氧化应激、炎症反应、免疫失调及脂质代谢障碍等途径相关, 提示不同疾病间可能存在共同的病理机制。因此, 我们在未来不仅需要探究代谢产物在生理和病理状态下代谢变化的差异, 还要探究某种疾病的特异性代谢产物。目前, 代谢组学在预测疾病的准确性以及广泛性仍有很大的进步空间, 这需要与多种组学共同建立起疾病的预测模型, 从而更好地为疾病的诊治提供理论依据。

参考文献

- [1] 李飞, 丁爱玲, 万慧敏, 等. 妊娠期合并症对胎盘屏障功能影响的研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(6): 820-823.
- [2] He, X., de Seymour, J.V., Sulek, K., et al. (2016) Maternal Hair Metabolome Analysis Identifies a Potential Marker of Lipid Peroxidation in Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Diabetologica*, **53**, 119-122. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0737-9>
- [3] Nicholson, J.K., Lindon, J.C. and Holmes, E. (1999) 'Metabonomics': Understanding the Metabolic Responses of Living Systems to Pathophysiological Stimuli via Multivariate Statistical Analysis of Biological NMR Spectroscopic Data. *Xenobiotica*, **29**, 1181-1189. <https://doi.org/10.1080/004982599238047>
- [4] Wishart, D.S., Knox, C., Guo, A.C., et al. (2009) HMDB: A Knowledgebase for the Human Metabolome. *Nucleic Acids Research*, **37**, D603-D610. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn810>
- [5] Fiehn, O. (2002) Metabolomics—The Link between Genotypes and Phenotypes. *Plant Molecular Biology*, **48**, 155-171. <https://doi.org/10.1023/A:1013713905833>
- [6] Menon, R., Jones, J., Gunst, P.R., et al. (2014) Amniotic Fluid Metabolomic Analysis in Spontaneous Preterm Birth. *Reproductive Sciences*, **21**, 791-803. <https://doi.org/10.1177/1933719113518987>
- [7] Orczyk-Pawilowicz, M., Jawien, E., Deja, S., Hirnle, L., Zabek, A. and Mlynarz, P. (2016) Metabolomics of Human Amniotic Fluid and Maternal Plasma during Normal Pregnancy. *PLOS ONE*, **11**, e0152740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152740>
- [8] McBride, N., Yousefi, P., White, S.L., et al. (2020) Do Nuclear Magnetic Resonance (NMR)-Based Metabolomics Improve the Prediction of Pregnancy-Related Disorders? Findings from a UK Birth Cohort with Independent Validation. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 366. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01819-z>
- [9] Vora, N., Kalagiri, R., Mallett, L.H., et al. (2019) Proteomics and Metabolomics in Pregnancy—An Overview. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **74**, 111-125. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000646>
- [10] 曲冬颖, 贾连群, 甄毕贤, 等. 妊娠高脂血症患者血浆代谢组学研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(4): 401-407.
- [11] Amabebe, E., Reynolds, S., Stern, V.L., et al. (2016) Identifying Metabolite Markers for Preterm Birth in Cervicova-

- ginal Fluid by Magnetic Resonance Spectroscopy. *Metabolomics*, **12**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-0985-x>
- [12] Austdal, M., Tangerås, L.H., Skråstad, R.B., *et al.* (2015) First Trimester Urine and Serum Metabolomics for Prediction of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Prospective Screening Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 21520-21538. <https://doi.org/10.3390/ijms160921520>
- [13] Kelly, R.S., Croteau-Chonka, D.C., Dahlin, A., *et al.* (2017) Integration of Metabolomic and Transcriptomic Networks in Pregnant Women Reveals Biological Pathways and Predictive Signatures Associated with Preeclampsia. *Metabolomics*, **13**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1149-8>
- [14] Ross, K.M., Baer, R.J., Ryckman, K., *et al.* (2019) Second Trimester Inflammatory and Metabolic Markers in Women Delivering Preterm with and Without Preeclampsia. *Journal of Perinatology*, **39**, 314-320. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0275-8>
- [15] Bolar, B. and Meshram, G.A. (2018) Isolation of Octadecanedioic Acid from Cassia Fistula Linn and Its Biological Evaluation. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, **5**, 335-339.
- [16] Odibo, A.O., Goetzinger, K.R., Odibo, L., *et al.* (2011) First-Trimester Prediction of Preeclampsia Using Metabolomic Biomarkers: A Discovery Phase Study. *Prenatal Diagnosis*, **31**, 990-994. <https://doi.org/10.1002/pd.2822>
- [17] Austdal, M., Silva, G.B., Bowe, S., *et al.* (2019) Metabolomics Identifies Placental Dysfunction and Confirms Flt-1 (FMS-Like Tyrosine Kinase Receptor 1) Biomarker Specificity. *Hypertension*, **74**, 1136-1143. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13184>
- [18] Bahado-Singh, R.O., Akolekar, R., Mandal, R., *et al.* (2021) Metabolomics and First-Trimester Prediction of Early-Onset Preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **25**, 1840-1847. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.680254>
- [19] Bahado-Singh, R.O., Akolekar, R., Mandal, R., *et al.* (2013) First-Trimester Metabolomic Detection of Late-Onset Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **208**, 58.E1-58.E7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.003>
- [20] Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M. and Vickers, M.H. (2018) The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- [21] Bilous, R.W., Jacklin, P.B., Maresh, M.J. and Sacks, D.A. (2021) Resolving the Gestational Diabetes Diagnosis Conundrum: The Need for a Randomized Controlled Trial of Treatment. *Diabetes Care*, **44**, 858-864. <https://doi.org/10.2337/dc20-2941>
- [22] Pinto, J., Almeida, L.M., Martins, A.S., *et al.* (2015) Prediction of Gestational Diabetes through NMR Metabolomics of Maternal Blood. *Journal of Proteome Research*, **14**, 2696-2706. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00260>
- [23] Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B., *et al.* (2011) Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*, **472**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- [24] Scholtens, D.M., Muehlbauer, M.J., Daya, N.R., *et al.* (2014) Metabolomics Reveals Broad-Scale Metabolic Perturbations in Hyperglycemic Mothers during Pregnancy. *Diabetes Care*, **37**, 158-166. <https://doi.org/10.2337/dc13-0989>
- [25] Enquobahrie, D.A., Denis, M., Tadesse, M.G., *et al.* (2015) Maternal Early Pregnancy Serum Metabolites and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 4348-4356. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2862>
- [26] Anderson, S.G., Dunn, W.B., Banerjee, M., *et al.* (2014) Evidence That Multiple Defects in Lipid Regulation Occur before Hyperglycemia during the Prodrome of Type-2 Diabetes. *PLOS ONE*, **9**, e103217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103217>
- [27] Lai, M., Liu, Y., Ronnett, G.V., Wu, A., *et al.* (2020) Amino Acid and Lipid Metabolism in Post-Gestational Diabetes and Progression to Type 2 Diabetes: A Metabolic Profiling Study. *PLOS Medicine*, **17**, e1003112. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003112>
- [28] Batchuluun, B., Al Rijjal, D., Prentice, K.J., *et al.* (2018) Elevated Medium-Chain Acylcarnitines Are Associated with Gestational Diabetes Mellitus and Early Progression to Type 2 Diabetes and Induce Pancreatic β -Cell Dysfunction. *Diabetes*, **67**, 885-897. <https://doi.org/10.2337/db17-1150>
- [29] Mwaniki, M.K., Atieno, M., Lawn, J.E. and Newton, C.R. (2012) Long-Term Neurodevelopmental Outcomes after Intrauterine and Neonatal Insults: A Systematic Review. *The Lancet*, **379**, 445-452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)
- [30] Wilson, K., Hawken, S., Ducharme, R., *et al.* (2014) Metabolomics of Prematurity: Analysis of Patterns of Amino Acids, Enzymes, and Endocrine Markers by Categories of Gestational Age. *Pediatric Research*, **75**, 367-373. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.212>
- [31] Lizewska, B., Teul, J., Kuc, P., *et al.* (2018) Maternal Plasma Metabolomic Profiles in Spontaneous Preterm Birth:

- Preliminary Results. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 9362820. <https://doi.org/10.1155/2018/9362820>
- [32] Banerjee, P., Dutta, M., Srivastava, S., *et al.* (2014) ¹H NMR Serum Metabonomics for Understanding Metabolic Dysregulation in Women with Idiopathic Recurrent Spontaneous Miscarriage during Implantation Window. *Journal of Proteome Research*, **13**, 3100-3106. <https://doi.org/10.1021/pr500379n>
- [33] Marschall, H.-U., Wikström Shemer, E., Ludvigsson, J.F. and Stephansson, O. (2013) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Associated Hepatobiliary Disease: A Population-Based Cohort Study. *Hepatology*, **58**, 1385-1391. <https://doi.org/10.1002/hep.26444>
- [34] Mullally, B.A. and Hansen, W.F. (2002) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Review of the Literature. *Obstetrical and Gynecological Survey*, **57**, 47-52. <https://doi.org/10.1097/00006254-200201000-00023>
- [35] Geenes, V., Lövgren-Sandblom, A., Benthin L., *et al.* (2014) The Reversed Feto-Maternal Bile Acid Gradient in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Corrected by Ursodeoxycholic Acid. *PLOS ONE*, **9**, e83828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083828>
- [36] 何一帆, 邵勇, 胥飏, 等. 血清胆汁酸代谢轮廓分析用于妊娠期肝内胆汁淤积症的早期诊断[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(11): 1458-1463.
- [37] Li, Y.C., Zhang, X.Q., Chen, J.B., *et al.* (2018) Targeted Metabolomics of Sulfated Bile Acids in Urine for the Diagnosis and Grading of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Genes & Diseases*, **5**, 358-366. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.01.005>
- [38] Ballatori, N. and Truong, A.T. (1992) Glutathione as a Primary Osmotic Driving Force in Hepatic Bile Formation. *American Journal of Physiology*, **263**, G617-G624. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.263.5.G617>
- [39] Shukla, A., Saxena, P. and Yadav, A. (2018) Evaluation of serum Glutathione-S Transferase-Alpha as a Biomarker of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Journal of the Association of Physicians of India*, **66**, 42-44.
- [40] Ma, L., Zhang, X., Pan, F., *et al.* (2017) Urinary Metabolomic Analysis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Based on High Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. *Clinica Chimica Acta*, **471**, 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.021>
- [41] Cui, Y., Xu, B., Zhang, X., *et al.* (2018) Diagnostic and Therapeutic Profiles of Serum Bile Acids in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy—A Pseudo-Targeted Metabolomics Study. *Clinica Chimica Acta*, **483**, 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.035>
- [42] Chou, D., Daelmans, B., Jolivet, R.R., *et al.* (2015) Ending Preventable Maternal and Newborn Mortality and Stillbirths. *BMJ*, **351**, Article No. h4255. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4255>
- [43] Sovio, U., Goulding, N., McBride, N., *et al.* (2020) A Maternal Serum Metabolite Ratio Predicts Fetal Growth Restriction at Term. *Nature Medicine*, **26**, 348-353. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0804-9>
- [44] Favretto, D., Cosmi, E., Ragazzi, E., *et al.* (2012) Cord Blood Metabolomic Profiling in Intrauterine Growth Restriction. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **402**, 1109-1121. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5540-z>
- [45] Liu, J., Chen, X.X., Li, X.W., Fu, W. and Zhang, W.Q. (2016) Metabolomic Research on Newborn Infants with Intrauterine Growth Restriction. *Medicine*, **95**, e3564. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003564>
- [46] Miguel-Carrasco, J.L., Mate, A., Monserrat, M.T., *et al.* (2008) The Role of Inflammatory Markers in the Cardioprotective Effect of L-Carnitine in L-NAME-Induced Hypertension. *American Journal of Hypertension*, **21**, 1231-1237. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.271>
- [47] Xie, B., Waters, M.J. and Schirra, H.J. (2012) Investigating Potential Mechanisms of Obesity by Metabolomics. *Bio-Med Research International*, **2012**, Article ID: 805683. <https://doi.org/10.1155/2012/805683>