

糖尿病母亲新生儿的代谢组学分析研究进展

罗易雯, 韦红*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月30日

摘要

糖尿病母亲如孕期血糖控制不理想, 其新生儿患低血糖症、巨大儿、电解质紊乱等疾病的风险会明显增加。目前, 诸多学者开展了对糖尿病母亲的新生儿的脐血、尿液、母亲乳汁的代谢组学的研究。本文主要对糖尿病母亲新生儿的各种体液的代谢组学研究进展进行阐述, 并讨论新的研究方法。

关键词

糖尿病母亲, 新生儿, 代谢组学

Progress in Metabolomics Analysis of Infants of Mothers with Gestational Diabetes

Yiwen Luo, Hong Wei*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 30th, 2023

Abstract

Diabetic mothers with poor glycemic control during pregnancy have a significantly increased risk of neonates with hypoglycemia, macrosomia, and electrolyte disturbances. At present, many scholars have conducted studies on the metabolomics of umbilical cord blood, urine, and mother's milk of newborns of diabetic mothers. In this paper, we describe the progress of metabolomics

*通讯作者。

ics studies of various body fluids in newborns of diabetic mothers and discuss new research methods.

Keywords

Diabetic Mothers, Newborn, Metabonomics

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. DOHaD 理论及糖尿病母亲对后代的影响

1.1. DOHaD 理论概述

20 世纪末兴起的健康和疾病的发育起源学说(DOHaD, Developmental Origins of Health and Disease, 音译“都哈”)认为,哺乳动物的慢性疾病如糖尿病、肥胖、免疫系统、心血管、消化系统疾病都是始于子宫内和早期发展,从而造成了一个恶性循环,对公共健康造成了严重后果[1]。学者们纷纷意识到,从受孕开始的前 1000 天的暴露可能预示着早期婴儿的结局,对代谢健康和日后获得性疾病的易感性产生持续影响,可能会跨越几代人[2]。

1.2. 糖尿病母亲对后代的影响

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期发生的不同程度的糖代谢异常,是在多种因素共同作用下引起的一种疾病。据报道,胰岛素抵抗和胰岛素 β 细胞分泌能力降低被认为是妊娠期糖尿病发病的重要原因[3] [4] [5]。在妊娠中晚期,由于孕妇体内拮抗胰岛素样物质增加,孕妇对胰岛素的敏感性随孕周增加而降低,为维持正常糖代谢水平,胰岛素需求量必须相应增加。对于胰岛素受限的孕妇,妊娠期不能代偿这一生理变化而使血糖升高,致使发生 GDM 或原有糖尿病加重。目前, GDM 已成为是妊娠期最常见的内科并发症之一。由于很多女性未进行孕前糖尿病筛查,所以很难区分其为 GDM 还是孕前糖尿病。据估计约有 6%~9% 孕妇并发糖尿病,且其中大约有 90% 为妊娠期糖尿病[6] [7]。当前,随着肥胖患病率和静态生活方式的增加,生育年龄女性中 GDM 的患病率正在全球范围内增加[8]。一项研究中[9],北京的 GDM 发病率高达 19.7%,虽然在我国不同区域发生率略有不同,但这表明我国的 GDM 发病率较高。母亲糖尿病会增加其新生儿在围产期死亡率和发病率的风险:除了巨大儿和较高的先天畸形发病率外,糖尿病母亲的婴儿(infants of diabetic mothers, IDMs)和妊娠期糖尿病母亲的婴儿(infants of mothers with gestational diabetes, IGDMs)有发生代谢、血液系统相关并发症的显著风险[10]: IDMs 和 IGDMs 中有 36% 被报告为巨大儿(出生体重 4000 克或胎龄第 90 百分位), 20%~30% IDMs 患有高胆红素血症[10]; 高达 50% 的低血糖[10]; 20%~47% 的 IDMs [11]和 25%~40% 的 IGDMs [12]出现低血糖; IDMs 和 IGDMs 中有 37.5% 发生低镁血症[13]; 20% IDMs 患有红细胞增多症[14], 5% IGDMs 患有红细胞增多症[14]。与非糖尿病母亲的婴儿相比, IDMs 和 IGDMs 发生呼吸窘迫综合征的风险高 5~6 倍,出现严重先天性畸形(尤其是心脏和肌肉骨骼)的风险高 2~3 倍,和更高的室间隔肥大的患病率。这些并发症的发病机制尚不完全清楚。但据推测,与母亲糖尿病相关的胎儿/新生儿高胰岛素血症、高血糖症、低血糖症、胎儿缺氧和激素变化有关[15]。值得注意的是,几乎所有的 IDMs/IGDMs 并发症都可以及早发现和治理,从而避免长期后遗症。也有研究表明,母亲的糖尿病的早期诊断在怀孕前维持正常的血糖水平以及在怀

孕期间进行密切的代谢随访后, 可以防止大多数新生儿并发症的发展, 包括先天畸形[12] [16]。

2. 代谢组学

2.1. 代谢组学概述

代谢组学(Metabonomics/Metabolomics, 前者特指动物相关, 后者特指植物、微生物相关)是通过检测生物体系(细胞、组织或生物体)受刺激或扰动后(如将某个特定的基因变异或所处的环境变化)其代谢产物的变化或其随时间的变化来研究生物体系的一门新兴科学, 是继基因组学、转录组学、蛋白质组学后, 系统生物学的又一重要研究领域, 已成为疾病与健康研究领域的一个热点[17]。代谢组(metabolome)是基因组的下游产物也是最终产物, 是一些参与生物体新陈代谢、维持生物体正常生长功能和生长发育的小分子化合物的集合, 主要是相对分子量小于 1000D 的内源性小分子[18]。代谢组的研究首先是给研究对象引入一定的外源性刺激, 然后采集研究对象相关样本, 以反映时空信息, 再用分析手段检测其中代谢物的种类、含量、状态及其变化, 建立代谢组数据或经过数据库的比对, 找出研究对象外源性刺激和代谢组的相关性。

2.2. 代谢组学的检测技术

质谱技术的基本原理是将被测的化合物分子电离成不同质量电荷比(m/z)的带电离子, 按其质荷比的不同进行分离, 从而对化合物的成分和结构进行分析的一种方法, 并通过测定离子峰的强度计算出待测化合物的浓度。串联质谱(MS/MS)是由 2 个质谱仪串联而成, 一级质谱将化合物按不同质荷比进行分离并对化合物进行能量修饰, 二级质谱检测被测物质与惰性气体碰撞后的碎片离子的子离子, 由被测物质的质荷比及其碎片离子的质荷比共同对一个物质进行定性、定量分析。近年来, 液相色谱串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)技术集液相色谱对复杂样本的高分离性能和质谱的高敏感性、高特异性于一体, 在临床检验领域被广泛应用, 如维生素 D 和激素检测、新生儿遗传代谢病筛查、治疗药物监测、药物中毒与药物滥用分析[19]以及其他功能医学检测等, 尤其在生物样本小分子物质的定量检测上应用越来越广泛[20]。与传统的临床检验方法相比, LC-MS/MS 技术具有敏感性高、特异性好、准确度高, 且可以同时检测多个目标分析物等优点, 有很好的临床应用前景。应用液相串联质谱联用仪测定新生儿外周血液中 40 余种氨基酸、游离肉碱和酰基肉碱, 检测新生儿滤纸干血片中数十种氨基酸、游离肉碱及酰基肉碱的水平, 筛查氨基酸代谢障碍、有机酸血症及脂肪酸氧化代谢障碍等多种遗传代谢病, 已广泛应用于新生儿出生缺陷的防治[21], 并对其中一部分疾病做出诊断和鉴别诊断。

3. 新生儿代谢性疾病筛查的概况

新生儿代谢性疾病筛查(NBS)是指在新生儿期通过采集足跟血血样标本, 检测一些严重危害儿童智力发育的遗传性代谢疾病[22]。目前我国普遍针对甲状腺功能低下症(TSH)和苯丙酮尿症(c PKU)进行群体筛查, 并早期诊断早期治疗, 从而预防和避免智残儿的发生[23]。主要流程是在新生儿出生后 72 h (3 天)至 7 天内, 充分哺乳(哺乳次数 ≥ 6 次)后, 应用无菌技术采集足跟末梢血, 将血吸于干净标准滤纸上, 采集 3~4 个直径 > 8 mm 的血斑, 把滤纸血卡送至新生儿疾病筛查中心, 通过实验查出危害严重的先天性代谢疾病[24]。

4. 糖尿病母亲新生儿的代谢组学研究的进展

目前, 对于 IDMs、IGDMs 的研究多集中于基因组学、转录组学、蛋白质组学水平。为了更深入理解糖尿病母亲的新生儿, 我们将采用代谢组学对其进行研究。目前已有国内外诸多研究报道了糖尿病母

亲的新生儿的脐血、尿液、母亲乳汁的代谢组学, 王文玲等人的研究[25]发现, 虽然 GDM 组与正常组之间的初乳、过渡乳和成熟乳的成分高度相似, 但是 GDM 与乳汁代谢物的改变密切相关(尤其是初乳), 这些代谢物的改变可能会对子代长期健康产生不利影响。ORESIC 等人的研究[26] [27]表明, 糖尿病母亲新生儿的脐带血会有多种氨基酸、脂肪酸的表达上调或下调; 翟笑等人通过比较 GDM 与健康对照组新生儿肠道菌群及脐血代谢组学的差异在血清素、异亮氨酸、同型半胱氨酸在 GDM 组母亲及新生儿明显富集, 甜菜碱、丁酸在健康对照组明显富集[28]。彭思远等人的一项巢式病例-对照研究[29]采用基于超高效液相色谱-质谱联用的代谢组学分析来辨别 GDM 病例组的胎便和尿液的代谢变化的轮廓, 鉴定到了 14 个胎便中的潜在代谢标志物, 它们的生物功能主要涉及氨基酸代谢, 嘌呤代谢, 脂质代谢, 以及可可和茶代谢途径。其中, 脂代谢轮廓的失衡很可能是 GDM 的特异性变化。此外, 还鉴定了 3 个潜在的尿液代谢生物标志物, 包括: 尿酸, 尿嘧啶和雌酮。它们主要涉及嘌呤代谢, 核苷代谢和脂质代谢途径。胎便代谢生物标志物中, 10 种内源性生物标志物与 GDM 风险正相关或负相关。综上研究结果示糖尿病母亲的新生儿的各种体液的代谢产物或多或少都发生了变化。因此, 利用代谢组学技术寻找一种或几种影响糖尿病母亲新生儿的差异代谢标志物, 其结果相互补充, 以了解糖尿病母亲和其新生儿的疾病联系, 如有联系可及时发现并早期干预, 减少糖尿病母亲新生儿不良事件的发生。

5. 总结

综上所述, 目前尚未见到对糖尿病母亲新生儿的末梢血的代谢组学的相关报道, 可进一步研究: 1) 在从糖尿病母亲的新生儿的足跟血的代谢组异常的角度横向比较糖尿病母亲的新生儿的代谢组学和非糖尿病母亲新生儿的差异, 再纵向比较不同日龄的糖尿病母亲新生儿的代谢组学的区别。2) 在 1) 的基础上通过查阅代谢相关文献及代谢数据库, 探讨糖尿病母亲对后代的生长发育的影响。3) 在 1)、2) 的基础上, 探索新生儿筛查的有关诊断 IDMs 和 IGDMs 生后疾病新的用途。

参考文献

- [1] Cunningham, S.A., Kramer, M.R. and Narayan, K.M. (2014) Incidence of Childhood Obesity in the United States. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 403-411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309753>
- [2] Friedman, J.E. (2018) Developmental Programming of Obesity and Diabetes in Mouse, Monkey, and Man in 2018: Where Are We Headed? *Diabetes: A Journal of the American Diabetes Association*, **67**, 2137-2151. <https://doi.org/10.2337/dbi17-0011>
- [3] Ben-Haroush, A., Yogev, Y. and Hod, M. (2004) Epidemiology of Gestational Diabetes Mellitus and Its Association with Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine*, **21**, 103-113. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00985.x>
- [4] Liu, T., Li, J., Xu, F., et al. (2016) Comprehensive Analysis of Serum Metabolites in Gestational Diabetes Mellitus by UPLC/Q-TOF-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **408**, 1125-1135. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9211-3>
- [5] 杨慧霞. 我国妊娠期糖尿病诊治现状和应对措施[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(4): 241-243.
- [6] Wier, L.M., Witt, E., Burgess, J., et al. (2010) Hospitalizations Related to Diabetes in Pregnancy, 2008. Statistical Brief 102. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.
- [7] DeSisto, C.L., Kim, S.Y. and Sharma, A.J. (2014) Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Preventing Chronic Disease*, **11**, E104. <https://doi.org/10.5888/pcd11.130415>
- [8] Bouthoorn, S.H., Silva, L.M., Murray, S.E., et al. (2015) Low-Educated Women Have an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The Generation R Study. *Acta Diabetologica*, **52**, 445-452. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0668-x>
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists (2017) Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, **130**, e17-e31. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002159>
- [10] Hay Jr., W.W. (2012) Care of the Infant of the Diabetic Mother. *Current Diabetes Reports*, **12**, 4-15. <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0243-6>

- [11] Cordero, L., Treuer, S.H., Landon, M. and Gabbe, S.G. (1998) Management of Infants of Diabetic Mothers. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, **152**, 249-254. <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.3.249>
- [12] Agrawal, R.K., Lui, K. and Gupta, J.M. (2000) Neonatal Hypoglycemia in Infants of Diabetic Mothers. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **36**, 354-356. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00512.x>
- [13] Tsang, R.C., Strub, R., Brown, D.R., *et al.* (1976) Hypomagnesemia in Infants of Diabetic Mothers: Perinatal Studies. *The Journal of Pediatrics*, **89**, 115-119. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(76\)80944-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(76)80944-4)
- [14] Shoat, M., Reisner, S.H., Mimouni, F. and Merlob, P. (1986) Neonatal Polycythemia Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers. *Obstetrics & Gynecology*, **68**, 370-372. <https://doi.org/10.1097/00006250-198609000-00016>
- [15] Shapiro, A.L., Schmiege, S.J., Brinton, J.T., Glueck, D., Crume, T.L., Friedman, J.E. and Dabelea, D. (2015) Testing the Fuel-Mediated Hypothesis: Maternal Insulin Resistance and Glucose Mediate the Association between Maternal and Neonatal Adiposity, the Healthy Start Study. *Diabetologia*, **58**, 937-941. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3505-z>
- [16] Seely, E.W. (2006) Does Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Affect Pregnancy Outcome? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, **2**, 72-73. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0081>
- [17] 唐惠儒, 王玉兰. 代谢组学: 一个迅速发展的新兴学科[J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(5): 401-417. <https://doi.org/10.3321/j.issn:1000-3282.2006.05.001>
- [18] Barakat, R., Pelaez, M., Lopez, C., *et al.* (2013) Exercise during Pregnancy and Gestational Diabetes Related Adverse Effects: A Randomised Controlled Trial. *British Journal of Sports Medicine*, **47**, 630-636. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091788>
- [19] Choi, Y.H., Kim, H.K., Hazekamp, A., Erkelens, C., Lefeber, A.W. and Verpoorte, R. (2004) Metabolomic Differentiation of *Cannabis sativa* Cultivars Using 1H NMR Spectroscopy and Principal Component Analysis. *Journal of Natural Products*, **67**, 953-957. <https://doi.org/10.1021/np049919c>
- [20] 中国医师协会检验医师分会临床质谱检验医学专业委员会. 液相色谱串联质谱临床检测方法的开发与验证[J]. 检验医学, 2019, 34(3): 189-196. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8640.2019.03.001>
- [21] 卫生部临床检验中心新生儿遗传代谢疾病筛查室间质量评价委员会. 新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(2): 89-97. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.02.004>
- [22] 罗小平, 金圣娟. 新生儿遗传代谢性疾病筛查的进展与挑战[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(5): 449-450. <https://doi.org/10.11852/zgetbjzz2015-23-05-01>
- [23] 马爱军, 陈艳玲, 潘喆, 等. 新生儿疾病筛查检验的质量保证[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(18): 2485-2487. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-4411.2008.18.001>
- [24] 蔡伟兰, 黄家义, 彭玉兰. 新生儿足跟血采集的护理体会[J]. 中国医药导报, 2011, 8(17): 126-128. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7210.2011.17.057>
- [25] 王文玲. 妊娠期糖尿病妇女乳汁代谢组学研究及其对子代生长发育初期的影响[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [26] Oresic, M., Gopalacharyulu, P., Mykkänen, J., Lietzen, N., Mäkinen, M., Nygren, H., *et al.* (2013) Cord Serum Lipidome in Prediction of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes. *Diabetes*, **62**, 3268-3274. <https://doi.org/10.2337/db13-0159>
- [27] Oresic, M., Simell, S., Sysi-Aho, M., Nanto-Salonen, K., Seppanen-Laakso, T., Parikka, V., Katajamaa, M., Hekkala, A., Mattila, I., Keskinen, P., *et al.* (2008) Dysregulation of Lipid and Amino Acid Metabolism Precedes Islet Autoimmunity in Children Who Later Progress to Type 1 Diabetes. *Journal of Experimental Medicine*, **205**, 2975-2984. <https://doi.org/10.1084/jem.20081800>
- [28] 翟笑. 妊娠期糖尿病母婴肠道菌群与代谢组学分析[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2019.
- [29] 彭思远. 典型环境污染物的妊娠期糖尿病风险研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国科学院大学, 2015.