

• 论 著 •

乌鲁木齐市孕妇血清中氨基酸水平与子病前期的相关性研究*

朱静滢^{1,2}, 陈琪³, 迟晓兰¹, 杨苹靖文¹, 冯子奕^{1,2}, 薛淑媛^{1,2△}

1. 乌鲁木齐市妇幼保健院产前诊断中心, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆围产期疾病临床医学研究中心, 新疆乌鲁木齐 830000; 3. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000

摘要:目的 分析乌鲁木齐市子病前期(PE)与正常妊娠孕妇血清中氨基酸水平的差异,并探讨差异有统计学意义的氨基酸与 PE 严重程度的相关性及其对 PE 患者的诊断价值。方法 选取 2021 年 6 至 2023 年 6 月在乌鲁木齐市妇幼保健院就诊的 49 例正常妊娠孕妇作为对照组和 55 例 PE 孕妇作为 PE 组,PE 组进一步分为轻度 PE 组(25 例)和重度 PE 组(30 例)。采用液相色谱-串联质谱技术测定孕妇血清中 25 种代谢物水平。采用 Spearman 相关性分析氨基酸与 PE 严重程度的相关性,采用 Logistic 回归分析对潜在混杂因素进行校正,采用受试者工作特征曲线分析差异有统计学意义的氨基酸对 PE 的诊断效能。结果 PE 组与对照组体质量指数(BMI)和分娩方式比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。PE 组血清组氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、乙醇胺、甲基组氨酸、犬尿氨酸水平高于对照组($P < 0.05$);重度 PE 组血清苏氨酸、谷氨酰胺、甲基组氨酸、犬尿氨酸水平高于轻度 PE 组和对照组($P < 0.05$);轻度 PE 组、重度 PE 组血清乙醇胺水平均高于对照组($P < 0.05$);重度 PE 组血清组氨酸水平高于对照组($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,血清中谷氨酰胺、乙醇胺、甲基组氨酸、犬尿氨酸与 PE 的严重程度呈正相关($P < 0.05$);校正 BMI 后 PE 组和对照组苏氨酸、谷氨酰胺、甲基组氨酸水平差异有统计学意义($P < 0.05$);血清苏氨酸、谷氨酰胺和甲基组氨酸联合检测诊断 PE 的曲线下面积为 0.734。结论 血清苏氨酸、谷氨酰胺和甲基组氨酸水平与 PE 严重程度具有一定的相关性,且联合检测对 PE 具有较高的诊断价值。

关键词:子病前期; 氨基酸; 液相色谱-串联质谱; 代谢组学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.013

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2883-06

文献标志码:A

Correlation between serum amino acid levels and preeclampsia in pregnant women in Urumqi*

ZHU Jingying^{1,2}, CHEN Qi³, CHI Xiaolan¹, YANG Pingjingwen¹, FENG Ziyi^{1,2}, XUE Shuyuan^{1,2△}

1. Prenatal Diagnosis Center, Urumqi Maternal and Child Healthcare Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Xinjiang Clinical Medical Research Center for Perinatal Diseases, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 3. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China

Abstract: **Objective** To analyze the differences in serum amino acid levels between preeclampsia (PE) and normal pregnant women in Urumqi, and to explore the correlation between amino acids with statistically significant differences and PE severity, as well as their diagnostic value for PE patients. **Methods** A total of 49 normal pregnant women who visited Urumqi Maternal and Child Health Hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the control group and 55 PE pregnant women were selected as the PE group, and the PE group was further divided into mild PE group (25 cases) and severe PE group (30 cases). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry technology was used to determine the levels of 25 metabolites in pregnant women's serum. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the amino acid levels and PE severity. Logistic regression was used to correct for potential confounding factors, and receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic efficacy of amino acids with significant differences in PE. **Results** There were statistically significant differences in the body mass index (BMI) and delivery method between the PE group and the control group ($P < 0.05$). The serum levels of histidine, threonine,

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金青年基金项目(2021D01B16);科技创新团队(天山创新团队)项目(2022TSYCTD0016)。

作者简介:朱静滢,女,助理研究员,主要从事出生缺陷防控方向的研究。△ 通信作者, E-mail: xueshuyuan327@gmail.com。

glutamine, ethanolamine, methylhistidine, and canine uric acid in the PE group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum levels of threonine, glutamine, methylhistidine, and canine uric acid in the severe PE group were higher than those in the mild PE group and control group ($P<0.05$). The serum ethanolamine levels in the mild group and severe PE group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum histidine levels in the severe PE group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that serum glutamine, ethanolamine, methylhistidine, and canine uric acid were positively correlated with the severity of PE ($P<0.05$). After adjusting for BMI, there were still statistically significant differences in the levels of threonine, glutamine, and methylhistidine between the PE group and the control group ($P<0.05$). The area under the curve of the combined detection of serum threonine, glutamine, and methylhistidine for diagnosing PE was 0.734. **Conclusion** There is a certain correlation between serum levels of threonine, glutamine, and methylhistidine and the severity of PE, and the combined detection has high diagnostic value for patients with PE.

Key words: preeclampsia; amino acids; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; metabolomics

子痫前期(PE)是指在妊娠 20 周后发生以高血压和蛋白尿为特征的一种妊娠期疾病,除此临床表现外还可引起母体其他器官功能受损及胎盘-胎儿受累。PE 全球发病率在 2%~8%,被认为是全世界孕妇死亡的主要原因之一^[1]。然而,PE 是一种复杂的异质性疾病,发病的具体原因目前仍然没有共识,发病机制尚不清晰。有研究发现,PE 小鼠组血清中犬尿氨酸(Kyn)^[2]及胎盘中缬氨酸(Val)^[3]和羟脯氨酸(Hyp)^[4]水平相较于对照组降低。多项基于代谢组学探讨 PE 发病机制的研究表明,氨基酸代谢紊乱与 PE 的发生关系密切^[5-7],因此,从孕妇血液、尿液和胎盘中确定可靠的生物标志物来预测 PE 成为目前 PE 发病机制研究的热点。

液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术是代谢组学研究中新兴的高分辨率代谢物检测技术,可对代谢物进行定量或半定量测定,验证出有意义的生物标志物。本研究使用 LC-MS/MS 技术,通过定量分析孕妇血清中可能与 PE 相关的氨基酸水平,进行组间比较,对差异有统计学意义的氨基酸在 PE 中的特异性进行验证,以期获得可用于预测 PE 发生及与疾病严重程度相关的氨基酸标志物,为 PE 的诊治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于乌鲁木齐市妇幼保健院就诊的孕妇 104 例,分为对照组(49 例)和 PE 组(55 例),PE 组进一步分为轻度 PE 组(25 例)和重度 PE 组(30 例)。重度 PE、轻度 PE 的诊断标准参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[8]。所有孕妇排除慢性高血压、糖尿病、感染、肾炎和系统性红斑狼疮、氨基酸代谢病等病史,同时排除双胞胎妊娠。所有参与本研究的孕妇均知情同意,且本研究通过乌鲁木齐市妇幼保健院医学伦理委

员会批准(XJFYLL2020065)。

1.2 仪器与试剂 检测仪器采用 AB SCIEX API 4500MD LC-MS/MS 系统(Triple Quad)和 ACQUITY UPLC BEH(1.7 μm , 2.1 mm x 100 mm)色谱柱(美国 Waters Ltd 公司),色谱级甲酸、甲酸铵和乙腈购自德国 Merck 公司。采用 MetaboAnalyst v5.0 进行代谢组学数据的处理。

1.3 方法

1.3.1 样本采集及预处理 采集研究对象晨起空腹静脉血液至 5 mL 促凝管中,3 000 r/min 条件下离心 10 min,取上清液作为样本于-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。取 50 μL 血清样本于 1.5 mL 离心管中,加入含内标和 20 mg/mL DTT 的 200 μL 0.1%FA 的甲醇,涡旋混匀,4 $^{\circ}\text{C}$,14 000 r/min 条件下离心 10 min。取上清液 200 μL 转移至 2 mL 的离心管中,40 $^{\circ}\text{C}$ 氮气吹干,100 μL A 相和 B 相比比例为 1.0 : 2.5(70%ACN)复溶,涡旋混匀后振荡 3 min,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、14 000 r/min 条件下离心 10 min,取上清液于 0.2 μm 滤膜过滤,获得待测样本,转移至进样瓶中上样。

1.3.2 LC-MS/MS 检测 质谱条件:采用正离子模式的电喷雾电离(ESI^{+}),离子源温度 550 $^{\circ}\text{C}$,电喷雾电压 5 500 V,MRM 模式进行数据采集;色谱条件:色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH,流动相 A:0.1%甲酸,10 mmol/L 甲酸铵,乙腈/水(20 : 80);流动相 B:0.1%甲酸和 10 mmol/L 甲酸铵,乙腈/水(10 : 90)。柱温保持在 45 $^{\circ}\text{C}$,进样体积为 3 μL ,流速为 400 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。

1.3.3 25 种氨基酸 本研究共检测孕妇血清中 25 种氨基酸,分别为组氨酸(His)、苏氨酸(Thr)、谷氨酰胺(Gln)、乙醇胺(Etn)、甲基组氨酸(MHis)、Kyn、赖氨酸(Lys)、精氨酸(Arg)、丙氨酸(Ala)、谷氨酸(Glu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、丝氨酸(Ser)、

Val、酪氨酸(Tyr)、天门冬酰胺(Asn)、色氨酸(Trp)、天冬氨酸(Asp)、甘氨酸(Gly)、亮氨酸(Leu)、脯氨酸(Pro)、牛磺酸(Tau)、鸟氨酸(Orn)、瓜氨酸(Cit)、Hyp。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析。采用 Logistic 回归分析探究每个氨基酸和 PE 之间的关联,校正可能的混杂因素。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),以评估差异有统计学意义的氨基酸对 PE 的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 PE 组与对照组年龄、采血孕周、孕次、产次和民族方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);PE 组与对照组体质量指数(BMI)、分娩方式、收缩压及舒张压比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PE 组与对照组一般资料比较
[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	对照组 (<i>n</i> = 49)	PE 组 (<i>n</i> = 55)	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	29.94 ± 4.01	31.00 ± 5.18	−1.18	0.24
BMI(kg/m ²)	26.19 ± 3.77	30.87 ± 3.96	−6.15	<0.001
采血孕周(周)	34.70 ± 7.92	35.81 ± 3.07	−0.92	0.36
孕次(次)	1(1,2)	1(1,2)	−0.18	0.86
产次(次)	0(0,1)	0(0,1)	−0.56	0.58
收缩压(mmHg)	115.53 ± 8.14	143.76 ± 20.43	−9.45	<0.001
舒张压(mmHg)	72.47 ± 6.94	93.09 ± 14.32	−9.50	<0.001
分娩方式				
顺产	20(40.82)	8(14.55)	10.60	<0.001
剖宫产	23(46.94)	43(78.18)		
未知	6(12.25)	4(7.27)		
民族				
哈萨克族	1(2.00)	3(5.40)	2.63	0.62
汉族	22(44.90)	19(33.90)		
回族	5(10.20)	5(8.90)		
维吾尔族	20(40.80)	26(46.40)		
其他	1(2.00)	2(3.64)		

注:对照组中有 6 例和 PE 组中有 4 例未在本院分娩,分娩方式未知。

2.2 PE 组与对照组血清氨基酸水平比较 与对照组比较,PE 组血清中 His、Thr、Gln、Etn、MHis、Kyn

水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组血清氨基酸水平比较 轻度 PE 组、重度 PE 组和对照组 His、Thr、Gln、Etn、MHis、Kyn 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。重度 PE 组血清 Thr、Gln、MHis、Kyn 水平均高于轻度 PE 组和对照组($P < 0.05$);轻度 PE 组、重度 PE 组血清 Etn 水平均高于对照组($P < 0.05$);重度 PE 组血清 His 水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清氨基酸水平与 PE 严重程度的相关性分析 孕妇血清中 His、Thr、Gln、Etn、MHis、Kyn 水平与 PE 严重程度呈正相关($r = 0.280、0.271、0.358、0.333、0.406、0.325, P < 0.05$)。

表 2 PE 组与对照组血清氨基酸水平比较
[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$, μmol/L]

氨基酸 名称	对照组 (<i>n</i> = 49)	PE 组 (<i>n</i> = 55)	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
Lys	154.55 ± 56.93	162.58 ± 54.67	−0.73	0.47
His	66.94 ± 14.38	77.29 ± 23.73	−2.72	0.01
Arg	88.60(55.48,136.81)	92.48(57.95,115.95)	−0.28	0.78
Ala	387.86 ± 122.13	401.90 ± 100.26	−0.64	0.52
Glu	131.67(96.56,198.24)	135.63(106.74,182.49)	−0.41	0.68
Ile	62.50 ± 21.94	62.64 ± 17.95	−0.03	0.97
Phe	74.39 ± 23.78	80.39 ± 21.38	−1.36	0.18
Ser	133.38(100.55,186.77)	158.35(108.40,196.82)	−1.26	0.21
Val	175.86 ± 51.42	183.72 ± 44.16	−0.84	0.40
Thr	176.04(129.34,215.93)	188.24(162.52,250.62)	−2.13	0.03
Tyr	56.39 ± 20.71	61.24 ± 20.34	−1.20	0.23
Asn	41.61(31.62,50.94)	43.86(37.70,56.19)	−1.38	0.17
Trp	42.14 ± 11.28	38.84 ± 10.40	1.55	0.12
Gln	342.22 ± 78.67	389.15 ± 85.92	−2.89	0.01
Asp	34.97(22.70,48.67)	39.00(28.73,50.65)	−1.36	0.17
Gly	167.25(130.76,22.00)	187.01(154.58,240.20)	−1.63	0.10
Leu	103.56(86.79,137.32)	117.43(85.74,141.41)	−0.67	0.50
Pro	181.09 ± 65.65	178.64 ± 55.62	0.21	0.84
Tau	78.05(31.95,122.22)	94.15(41.52,139.44)	−1.20	0.23
Etn	9.01(7.21,12.52)	12.68(9.06,16.72)	−3.31	<0.001
Orn	50.88(30.17,76.06)	54.96(37.44,84.75)	−1.37	0.17
Cit	20.61 ± 8.69	21.56 ± 7.82	−0.59	0.56
Hyp	12.25(9.72,15.63)	13.91(10.61,20.17)	−1.63	0.10
MHis	2.07(1.59,2.61)	2.73(2.17,4.10)	−3.68	<0.001
Kyn	0.90(0.78,1.01)	0.98(0.88,1.24)	−2.66	<0.001

2.5 校正 BMI 影响后氨基酸对 PE 严重程度的影响 由于 PE 组与对照组间 BMI 差异有统计学意义,采用 Logistic 回归分析对这潜在的混杂因素进行校正。校正后,PE 组与对照组 His($P = 0.913$)、Etn

($P=0.337$)、Kyn($P=0.620$)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);而校正后 PE 组与对照组 Thr ($P=0.049$)、Gln($P=0.012$)、MHis($P=0.007$)水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 各组血清氨基酸水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$], $\mu\text{mol/L}$]

氨基酸名称	对照组($n=49$)	轻度 PE 组($n=25$)	重度 PE 组($n=30$)	F/Z	P
His	66.94 $\pm$ 14.38 [*]	70.68 $\pm$ 20.50	82.80 $\pm$ 25.14	9.05	0.01
Thr	176.04(129.34,215.93) [*]	170.49(145.72,242.07) [*]	199.25(173.32,290.54)	9.08	0.01
Gln	342.22 $\pm$ 78.67 [*]	348.76 $\pm$ 61.67 [*]	422.81 $\pm$ 89.55	10.72	<0.001
Etn	9.01(7.21,12.52) ^{*△}	11.10(9.00,15.68)	13.33(9.83,16.89)	11.61	<0.001
MHis	2.07(1.59,2.61) [*]	2.61(1.92,3.04) [*]	3.00(2.41,4.90)	17.17	<0.001
Kyn	0.90(0.78,1.01) [*]	0.95(0.80,1.08) [*]	1.09(0.95,1.39)	12.31	<0.001

注:与轻度 PE 组比较,△ $P<0.05$;与重度 PE 组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.6 Thr、Gln、MHis 诊断 PE 患者的效能 将上述差异有统计学意义的氨基酸 Thr、Gln、MHis 纳入 ROC 曲线分析,结果显示,血清 Thr、Gln 和 MHis 联合检测对于 PE 患者有一定的诊断价值($AUC=0.734$),其中三者联合检测的 AUC 大于单项检测;而血清 Thr 和 Gln 对于 PE 患者的诊断价值较低($AUC<0.700$)。见表 5。

表 5 3 种氨基酸单独及联合检测对 PE 患者的诊断价值

氨基酸名称	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
Thr	0.621	0.513~0.730	83.6	40.8
Gln	0.653	0.547~0.758	78.2	49.0
MHis	0.709	0.610~0.809	63.6	73.5
联合检测	0.734	0.637~0.830	70.9	69.4

3 讨 论

妊娠期高血压疾病(HDOP)是最常见的妊娠期特发性疾病之一,而 PE 是 HDOP 中较为严重的一种亚型,是导致孕产妇死亡的第三大原因,严重威胁母婴健康^[1]。探索 PE 的发病机制,寻找有效的诊断和干预办法对降低 PE 带来的危害具有重要意义。应用代谢组学探索 PE 发病机制的研究结果显示,氨基酸代谢可能与 PE 发病和发展密切相关^[9-11]。本研究利用 LC-MS/MS 技术对孕妇血清中 25 种氨基酸进行定量分析,结果显示,与对照组相比,PE 组的 His、Thr、Gln、Etn、MHis 和 Kyn 这 6 种氨基酸水平显著升高($P<0.05$)。相关性分析结果显示,PE 患者血清中 His、Thr、Gln、Etn、MHis、Kyn 与 PE 严重程度呈正相关($P<0.05$),采用 Logistic 回归对 BMI 进行校正后,Thr、Gln、MHis 在对照组与 PE 组之间差异仍有统计学意义,且 Thr、Gln、MHis 联合检测对 PE 的诊断效能最佳($AUC=0.734$)。

PE 的主要病理生理特征是炎症因子释放导致内皮功能障碍,而炎症因子过度释放会加重母体的炎症

反应^[9]。Thr 是人体必需氨基酸之一,其除了是蛋白质的重要组成部分之外,还有促进生长发育、增强免疫系统功能等重要作用。AUSTDAL 等^[10]在对 PE 胎盘组织的研究中,将 Thr 纳入对 PE 胎盘功能障碍的诊断模型。本研究中,与对照组比较,PE 组 Thr 水平明显升高,这与一项氨基酸与 HDOP 相关性研究的结果一致^[11],且在本研究中经 BMI 校正后 Thr 在两组间差异仍有统计学意义。Thr 的重要功能之一是增强免疫系统功能,Thr 水平在 PE 患者血清中升高可能与孕妇的免疫反应有关,同时也说明了 PE 患者可能存在过度的促炎反应。

Gln 和谷氨酸作为蛋白质、嘌呤和嘧啶合成的前体,对胎儿碳和氮的代谢至关重要^[12]。有研究报道,体内游离 Gln 水平下降和谷氨酸水平升高,可能导致脑血管疾病发病风险上升^[13],且谷氨酰胺酶(GLS)抑制剂和补充 Gln 被作为部分脑血管疾病的靶向治疗疗法^[14]。多项研究结果显示,Glu 在 PE 患者中水平偏高^[15-17],但本研究并未发现 Glu 在 PE 组和对照组之间差异有统计学意义。AUSTDAL 等^[15]的研究发现,重度 PE 患者胎盘组织中 Gln 水平明显高于非重度 PE 患者;BAHADO-SINGH 等^[18]也发现,Gln 水平在早发型 PE 患者血清中显著高于对照者。本研究结果也显示,Gln 水平在 PE 组中显著升高,且与 PE 的疾病严重程度存在相关性。但其诊断 PE 的 AUC 为 0.653,对 PE 的诊断效能较低,因此 Gln 对于 PE 是否具有潜在诊断价值还有待研究。

His 能够与金属离子发生螯合作用,清除活性氧和自由基,起到抗氧化的作用^[19]。有研究报道,His 可用于治疗特应性皮炎、代谢综合征、眼部疾病等^[20-22]。有研究发现,His 在早发型 PE 和晚发型 PE 血清中水平均升高^[23],EVANS 等^[24]也在研究中发现,PE 患者血液中 His 水平增加,AUSTDAL 等^[25]在孕早期尿液代谢组学预测 PE 的研究中发现,PE 患者尿液中的 His 水平增加,YOUSSEF 等^[26]发现,血

清 His 水平在早发型重度 PE 患者中升高。本研究发现,重度 PE 组血清 His 水平高于对照组,这与既往研究结果一致。这可能是由于 PE 患者体内的氧化应激反应加剧,而 His 具有抗氧化作用,即在母体中出现适应性升高。但在本研究中经 BMI 校正后 His 在两组间差异无统计学意义,而同样存在组间差异的 MHis 在 BMI 校正后差异仍有统计学意义,且其单独检测 PE 的 AUC 为 0.709,灵敏度为 63.6%,特异度为 73.5%,即 MHis 对 PE 有一定的诊断效能。BAHADO-SINGH 等^[27]基于晚发型 PE 患者血浆代谢特征建立了一个包含 4 种代谢物的 PE 预测模型,其中也纳入了 MHis,其预测模型准确性为 79%。高 His 水平可以通过 His 降解途径增加 His 通量,导致氨产量的增加和几种氨基酸水平的改变,其中包括导致 Gln 水平的增加^[19],而本研究结果也显示 Gln 水平在 PE 组中显著升高。

Etn 是磷脂生物合成的一种成分,有研究表明,Etn 在胎盘和胎儿发育中起着重要作用^[28]。AUST-DAL 等^[15]利用高分辨魔角旋转核磁共振 MRS 代谢组学研究 PE 胎盘的代谢谱时发现,Etn 水平在 PE 的胎盘中减少。本研究中轻度 PE 组和重度 PE 组血清 Etn 水平均明显高于对照组,且相关性分析结果显示,血清 Etn 水平与 PE 严重程度呈正相关,这与 AUST-DAL 等^[15]的研究结果相反。但在本研究中经过 BMI 校正后,Kyn 在两组间差异无统计学意义,且目前关于 Etn 与 PE 的相关性及其影响机制的研究不多,故还需进一步研究证实。

Kyn 是色氨酸的代谢中间产物,用于烟酸的生产,有研究证实内皮功能的改善与饮食中烟酸摄入量的增加有关^[29]。STANLEY 等^[2]在研究中发现,PE 小鼠血清中 Kyn 减少,推断这可能与烟酸的产生减少有关,进而可能导致血脂谱的改变和内皮功能的受损。一项 PE 尿液代谢组学研究发现,与对照组相比,PE 组 Kyn 水平显著升高^[30]。在本研究中,Kyn 水平在 PE 和对照组血清中差异有统计学意义,重度 PE 组 Kyn 水平显著高于轻度 PE 组和对照组,且 Kyn 与 PE 严重程度呈正相关。但与 Etn 一样,经过 BMI 校正后,Kyn 在两组间差异无统计学意义,因此,PE 的发生与 Kyn 的相关性还有待进一步的研究。

本研究对 PE 组和对照组血清样本中可能与 PE 发病相关的 25 种氨基酸进行检测,其中 6 种氨基酸在两组间差异有统计学意义,且在孕妇一般资料的比较中显示 PE 患者可能存在 BMI 偏高的情况,这与之前的研究^[17]结果一致。本研究中 PE 患者的剖宫产比例更高,对照组剖宫产率为 46.94%,而 PE 组剖宫产率高达 78.18%,这是由于随着 PE 病情进展,尤其是发展到重度 PE 时会严重影响母婴健康,造成不良

的子宫内环境及孕产妇血压升高、子痫发作等严重并发症发生,而及时终止妊娠是防止这些严重危害发生,让母婴迅速脱离危险的有效方法^[31-32]。有研究报道,PE 可能与种族有关^[17,27],新疆维吾尔自治区地域辽阔,民族多样,本研究为探究 PE 的发病是否与民族有关进行了组间比较,但并未发现 PE 发病在不同民族之间存在明显差异,这可能与样本量不够充足等原因有关。本研究采用 Logistic 回归分析对 BMI 进行校正,校正后 Thr、Gln 和 MHis 差异仍有统计学意义,其 ROC 曲线均在参考线上方,Thr、Gln 和 MHis 联合检测 PE 患者的诊断效能最佳,AUC 为 0.734。其他有被研究报道过的与 PE 相关的氨基酸,在本研究中未被发现在 PE 中的特异性,这可能与样本量不够大、地域异质性等原因相关,所以在未来的验证性研究中应进一步扩大样本量,并在有条件的情况下对混杂因素进行匹配,以获得更加可靠的可用于预测疾病发病及严重程度特征代谢物,为探索 PE 发病机制及诊断生物标志物研究提供新的线索。

参考文献

- [1] ACOG practice bulletin No. 202 summary: gestational hypertension and preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(1):135-164.
- [2] STANLEY J L, SULEK K, ANDERSSON I J, et al. Sildenafil therapy normalizes the aberrant metabolomic profile in the Comt(-/-) mouse model of preeclampsia/fetal growth restriction[J]. Sci Rep, 2015, 5(3):18241.
- [3] MCCLEMENTS L, RICHARDS C, PATEL N, et al. Impact of reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia on metabolism of placenta, maternal and fetal hearts[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):1111.
- [4] 刘晓静, 张子怡, 张乐, 等. 子痫前期小鼠的胎盘非靶向代谢组学特征研究[J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34(2): 107-113.
- [5] BAHADO-SINGH R, POON L C, YILMAZ A, et al. Integrated proteomic and metabolomic prediction of term preeclampsia[J]. Sci Rep, 2017, 7(2):16189.
- [6] JÄÄSKELÄINEN T, KÄRKKÄINEN O, JOKKALA J, et al. A non-targeted LC-MS metabolic profiling of pregnancy: longitudinal evidence from healthy and preeclamptic pregnancies[J]. Metabolomics, 2021, 17(2): 20.
- [7] JÄÄSKELÄINEN T, KÄRKKÄINEN O, JOKKALA J, et al. A non-targeted LC-MS profiling reveals elevated levels of carnitine precursors and trimethylated compounds in the cord plasma of pre-eclamptic infants[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):14616.
- [8] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J/CD]. 中华产科急救电子杂志, 2015, 4(4):206-213.
- [9] SÁNCHEZ-ARANGUREN L C, PRADA C E, RIAÑO-

MEDINA C E, et al. Endothelial dysfunction and pre-eclampsia: role of oxidative stress [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 372.

[10] AUSTDAL M, SILVA G B, BOWE S, et al. Metabolomics identifies placental dysfunction and confirms Flt-1 (FMS-like tyrosine kinase receptor 1) biomarker specificity[J]. *Hypertension*, 2019, 74(5): 1136-1143.

[11] 屈奕彤. 血浆氨基酸代谢水平与妊娠期高血压疾病的相关性研究 [D], 大连: 大连医科大学, 2023.

[12] WU X, XIE C, ZHANG Y, et al. Glutamate-glutamine cycle and exchange in the placenta-fetus unit during late pregnancy[J]. *Amino Acids*, 2015, 47(1): 45-53.

[13] DURANTE W. The emerging role of l-glutamine in cardiovascular health and disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 135-158.

[14] HOANG G, NGUYEN K, LE A. Metabolic intersection of cancer and cardiovascular diseases: opportunities for cancer therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311: 249-263.

[15] AUSTDAL M, THOMSEN L C, TANGERÄS L H, et al. Metabolic profiles of placenta in preeclampsia using HR-MAS MRS metabolomics [J]. *Placenta*, 2015, 36(12): 1455-1462.

[16] KENNY L C, BROADHURST D, BROWN M, et al. Detection and identification of novel metabolomic biomarkers in preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2008, 15(6): 591-597.

[17] ODIBO A O, GOETZINGER K R, ODIBO L, et al. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study[J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(10): 990-994.

[18] BAHADO-SINGH R O, AKOLEKAR R, MANDAL R, et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(10): 1840-1847.

[19] HOLEČEK M. Histidine in health and disease; metabolism, physiological importance, and use as a supplement [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 1664-1689.

[20] BABIZHAYEV M A, GUIOTTO A, KASUS-JACOBI A. N-Acetylcarnosine and histidyl-hydrazide are potent agents for multitargeted ophthalmic therapy of senile cataracts and diabetic ocular complications[J]. *J Drug Target*, 2009, 17(1): 36-63.

[21] DINICOLANTONIO J J, MCCARTY M F, JH O K. Role of dietary histidine in the prevention of obesity and metabolic syndrome [J]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000676.

[22] TAN S P, BROWN S B, GRIFFITHS C E, et al. Feeding filaggrin: effects of l-histidine supplementation in atopic dermatitis[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017, 10: 403-411.

[23] 王晓旭. 子痫前期母体的代谢组学变化及其相关性的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.

[24] EVANS R W, POWERS R W, NESS R B, et al. Maternal and fetal amino acid concentrations and fetal outcomes during pre-eclampsia[J]. *Reproduction*, 2003, 125: 785-790.

[25] AUSTDAL M, TANGERÄS L H, SKRÅSTAD R B, et al. First trimester urine and serum metabolomics for prediction of preeclampsia and gestational hypertension; a prospective screening study[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21520-21538.

[26] YOUSSEF L, CROVETTO F, SIMOES R V, et al. The interplay between pathophysiological pathways in early-onset severe preeclampsia unveiled by metabolomics[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(1): 618-642.

[27] BAHADO-SINGH R O, AKOLEKAR R, MANDAL R, et al. First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(1): 581-597.

[28] TIAN Y, JACKSON P, GUNTER C, et al. Placental thrombosis and spontaneous fetal death in mice deficient in ethanolamine kinase 2[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(38): 28438-28449.

[29] DESSÌ A, ATZORI L, NOTO A, et al. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(2): 35-39.

[30] 陈婷婷. 子痫前期血清和尿液代谢组学研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.

[31] HOFMEYER R, MATJILA M, DYER R. Preeclampsia in 2017: obstetric and anaesthesia management [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(3): 125-138.

[32] LANGENVELD J, BROEKHUIJSEN K, VAN BAA-RENG J, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2011, 11: 50.