

产科生理及产科疾病

· 综述 ·

代谢组学方法在妊娠期糖尿病研究中的应用

周玲,沈桂平,许晶晶,邓伶俐,董继扬[△],黄秀敏[△]

【摘要】 妊娠期糖尿病(GDM)易造成子痫前期、羊水过多、巨大儿等多种并发症。目前在妊娠中晚期检测血糖筛查 GDM 确诊患者接受治疗的时间短,母婴健康存在严重隐患。代谢组学(metabolomics)是一种定量考察生命系统受内外界刺激或基因修饰后的代谢应答规律的学科。将代谢组学的方法应用于 GDM 研究,有望实现 GDM 的早期诊断,理解 GDM 的致病机制,对 GDM 的防治和母婴预后都有重要的意义。综述代谢组学方法在 GDM 及相关疾病研究中的应用。

【关键词】 糖尿病,妊娠,羊水,血浆,尿,代谢组学

The Application of Metabolomics for Gestational Diabetes Mellitus ZHOU Ling, SHEN Gui-ping, XU Jing-jing, DENG Ling-li, DONG Ji-yang, HUANG Xiu-min. Department of Electronic Science, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China (ZHOU Ling, SHEN Gui-ping, XU Jing-jing, DENG Ling-li, DONG Ji-yang); Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongshan Hospital Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China (HUANG Xiu-min)

Corresponding authors: DONG Ji-yang, E-mail: jydong@xmu.edu.cn; HUANG Xiu-min, E-mail: huangxmxm@163.com

【Abstract】 Gestational diabetes mellitus (GDM) easily lead to some complications, such as preeclampsia, polyhydramnios, macrosomia, and so on. The traditional diagnostic protocols for GDM mainly rely on detecting elevated glucose levels in blood, often late in the second trimester. Therefore the treatment time for the patients is not enough and the serious risk to maternal and child health raise. Metabolomics is an approach that investigates the metabolic responses of living systems to internal or external stimuli or genetic modification. The application of metabolomics to GDM research will help to interpret the pathogenesis of GDM. In addition, it can also provide the theoretical and experimental support for prevention and treatment of GDM as well as the prognosis of mothers and their infants. The characteristics of the common detection methods and the metabolomics studies of GDM were analyzed and compared in detail in this paper, and the metabolomic studies in GDM was further reviewed.

【Keywords】 Diabetes, gestational; Amniotic fluid; Plasma; Urine; Metabolomics

(J Int Obstet Gynecol, 2014, 41:213-217)

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指在妊娠期间首次发现或发生的糖代谢异常,通常发生于妊娠中晚期,是妊娠期最常见的内科并发症之一,发病率为 1%~2%,并有逐步增加的趋势^[1-3]。GDM 对母婴危害极大,可增加妊娠期母婴并发症的发病率。同时妊娠妇女和新生儿远期发生糖尿病的风险也将增加^[4-6]。早期诊断 GDM 及控制血糖可以使 GDM 患者得到及时治疗,是减少母婴并发症的关键。代谢组学(metabolomics)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,定量考察生命系统对外源性刺激或者基因修饰的代谢应答规律,已成为疾病与健康研究领域的一个热点^[7-8]。代谢组学对生物体代谢轮廓进行系统地分析,可用于早期 GDM 标记物的研究,并为探索 GDM 病理机制提供依据。有研究者通过对比健康非妊娠妇女和妊娠早、中、晚 3 个不同时期健康妊娠妇女的代谢情况发现了差异较大的标志性代谢物^[9]。近年来,代谢组学方法在包括 GDM、子痫前期、妊娠期高血压疾病等妊娠相关疾病的研究中得到了广泛应用,取得了一些结果^[10-12]。本文综述代谢组学方法在 GDM 研究中的应用,比较代谢组学方法和常见检测方法的优缺点,并对后续研究进行展望。

基金项目:国家自然科学基金(81201143, 81371639);中央高校基本科研业务费(2013121007)

作者单位:361005 福建省厦门市,厦门大学电子科学系(周玲,沈桂平,许晶晶,邓伶俐,董继扬);厦门大学附属中山医院妇产科(黄秀敏)

通信作者:董继扬, E-mail: jydong@xmu.edu.cn;黄秀敏, E-mail: huangxmxm@163.com

[△]审校者

1 GDM 筛查

妊娠妇女妊娠期体内拮抗胰岛素样物质(肿瘤

坏死因子、瘦素、胎盘泌乳素、雌激素、孕酮、皮质醇和胎盘胰岛素酶等)增加,对胰岛素的敏感性随妊娠周数增加而下降,为维持正常的糖代谢水平,胰岛素需求量增加而胰岛素分泌受限的妊娠妇女,不能代偿这一生理性变化而血糖升高,从而出现 GDM。由于妊娠妇女肾糖阈下降,尿糖不能准确反映机体血糖水平,因此 GDM 的筛查通常需要检测血糖。临床上大多数 GDM 患者无明显自觉症状,空腹血糖也正常,因此仅靠血糖检查容易导致 GDM 漏诊,延误治疗。此外,由于血糖筛查时间通常在妊娠中晚期,使得 GDM 确诊患者接受治疗的时间较短,对胎儿的影响较大。

临床上尚未有可靠的 GDM 早期诊断方法,但对 GDM 筛查指标的相关研究已经有一些文献报道,例如最近 Hedderson 等^[13]发现妊娠前低脂联素浓度是胰岛素敏感性下降和脂肪细胞分泌功能改变的一个指标,与妊娠期间糖耐量降低相关,并可以用于识别 GDM 高风险女性,从而达到 GDM 早期干预的目标。此外,近年来出现一些针对胎儿的检测方法,如胎儿绒毛采样、羊膜穿刺采样、脐带穿刺采样、胎儿血液采样等^[14]。这些诊断方法具有一定的临床意义,但由于其具有侵入性,对妊娠妇女和胎儿都会造成一定的影响,可能导致流产、感染或者早产等,患者从心理上也难以接受。因此,有必要对 GDM 以及包括子痫前期、胎儿生长受限等产前疾病进行深入研究,寻找准确可靠的预测 GDM 的新型诊断方法。

2 GDM 的代谢组学方法研究

代谢组学研究是一种多参数的研究方法,从不同生物体液、组织中获取代谢信息,全面综合地研究机体的代谢变化。妊娠期的代谢研究并不是一个全新的概念。20 世纪 60 年代以来,对胎儿、胎盘和妊娠妇女之间的动态相互作用中的特定单一代谢物的研究已有诸多研究报告^[15]。妊娠期代谢组学研究可利用的生物体液或组织的主要来源有:母亲的血浆、尿液、阴道分泌液、乳汁,胎儿的羊水、脐带血,新生儿的血浆、尿液、胎盘、唾液及其他液体。妊娠期的体液代谢变化是一个系统复杂的过程,最主要体现在血液和尿液的代谢变化上,且不同组织的代谢物信息具有互补性,能全面地反映机体的变化。

GDM 适合于用代谢组学方法进行研究。GDM 的代谢组学研究通常采用核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(mass spectrum, MS)、气相色谱(gas chromatography, GC)、液相色谱

(liquid chromatography, LC)及其联用等高通量、高敏感度的现代分析技术获取生物体的代谢轮廓,利用多变量统计和模式识别方法识别标志性代谢物以及与 GDM 相关的异常代谢通路,应用于 GDM 的诊断和病理机制的研究。Graça 等^[16]研究妊娠中期羊水、尿液及母血对各种妊娠期疾病的影响,见表 1。

表 1 妊娠中期羊水、尿液及母血对各种妊娠期疾病的影响

体液	GDM	胎儿畸形	早产	胎膜早破	染色体病
羊水	++	+++	+	+	+
母血	+	+++*	a	b	+++
尿液	++	+++	+	b	+++*

注 a 样本数不足, b 没有代谢物改变,* 胎儿畸形有不同的类型,** 染色体疾病能明显地区分, + 较小影响, ++ 中等影响, +++ 较大影响。

2.1 血样和尿样 血液常用于妊娠期疾病的诊断和检测,血液内的脂联素、反应蛋白和氧化应激性等代谢物能导致血糖升高等变化,促进 GDM 的发生发展,并可以对 GDM 的早期检测起一定的预示作用^[17-19]。Savvidou 等^[19]发现,与正常妊娠妇女相比,GDM 患者在妊娠中期会出现血浆胰岛素含量升高,脂联素浓度降低。Georgiou 等^[17]发现妊娠 11 周时血浆胰岛素和脂联素的浓度差异有临床意义,建议可将这个时间段的胰岛素和脂联素作为预测 GDM 的早期指标。Diaz 等^[10]利用 NMR 技术发现,GDM 患者血液代谢物成分中氧化三甲胺(TMAO)和甜菜碱的含量较正常妊娠妇女偏少,并首次发现甜菜碱可能影响有胆碱参与的同型半胱氨酸与蛋氨酸的转换,而 TMAO 减少的原因尚不清楚,可能与肾功能有关,也可能受饮食因素的影响。

而在利用尿液对 GDM 的潜在生物标记物的研究中,Diaz 等^[10]发现 GDM 患者尿液中 3-羟基异戊酸酯和 2-羟基异丁酸酯水平升高,前者可能与生物素不足或活性降低有关,后者可能与缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸的降解途径有关,也可能与体质指数(BMI)升高有关。Diaz 等^[9]还通过跟踪妊娠早中晚期妇女尿液中代谢成分的变化发现了 21 种差异代谢物,首次发现胆碱、肌酸酐、乳酸盐等与 GDM 有关的代谢物在妊娠早期的变化。Diaz 等^[20]最新研究发现,妊娠中期妇女尿液代谢物中 N-甲基-烟碱酰胺(NMND)含量增加,马尿酸和苯乙酰谷氨酰胺(PAG)含量减少,而后两种代谢物能反映早期 2 型糖尿病患者肠道微生物菌群的生理情况。此外,Scioscia 等^[21]研究发现尿液代谢物中 P 型肌醇磷酸多糖(P-IPG)与血糖浓度呈正相关,指出 P-IPG 是胰岛素抵抗的潜

在标记物并可作为 GDM 患者胎儿成熟度的预测指标。最近 Sachse 等^[22]对妊娠第 8 周至产后第 16 周妇女尿液代谢物的研究表明, GDM 患者尿样中乳糖浓度随着妊娠期的延长而增加, 妊娠结束后又迅速下降, 柠檬酸的浓度会随着血糖浓度的升高而升高。

在健康人体尿液和血液的 NMR 谱图中可以观测到上百种代谢物信号^[23-24], 其中, 由于血液样品中大分子代谢物较多, 大分子物质在谱图中形成的包络可能影响小分子物质的辨识, 需用横向弛豫编辑谱(T_2 -edited spectrum)过滤生物大分子信号, 凸显小分子物质信号; 扩散编辑谱(diffusion-edited spectrum)则是过滤小分子物质信号, 凸显大分子物质信号。尿液中大分子代谢物较少, 直接检测样品标准谱(standard spectrum)即可获得大部分代谢物。可见, 基于 NMR 等高通量现代分析技术的代谢组学方法可较系统地了解机体对疾病等内外界刺激的代谢反应。

2.2 羊水 羊水能反映母亲健康和胎儿的生长发育状况, 可作为评估胎儿健康和性别的主要指标。羊水也常用于代谢组学研究。研究人员利用 NMR 技术对羊水中代谢物成分进行分析, 探讨其代谢成分的变化与开放性脊柱裂、糖尿病、唐氏综合征、囊性纤维病变、胎肺发育不良和胎儿肾成熟度的关系^[25-26]。Graça 等^[12]发现妊娠中期 GDM 患者羊水葡萄糖含量平稳增加, 醋酸盐、甲酸盐、肌酸酐、甘油磷酸胆碱的含量轻微减少, 且 GDM 患者妊娠中期胰岛素含量比正常妊娠妇女高。Graça 等^[16]发现, GDM 患者妊娠 14~25 周时羊水中葡萄糖含量明显增加, 而血液和尿液中葡萄糖含量的变化却不大。他们进一步研究还发现, 妊娠妇女血液和尿液中十几种与 GDM 发生有密切关联的代谢物(如肌酸酐、谷氨酸盐、甜菜碱、胆碱等)的变化只能在 GDM 后期才能观察到, 而这些变化在妊娠 14~25 周的羊水即可探测到。Cohn 等^[27]利用 NMR 研究妊娠晚期妇女羊水代谢物, 清晰地观测到了十余种代谢物信号。可见, 探测羊水代谢物变化可望用于 GDM 早期诊断与病理机制研究。

2.3 胎盘 Cetin 等^[28]研究发现 GDM 组的胎盘质量高于正常组, GDM 患者的胎盘运输营养物质的能力和代谢途径发生了变化, 可能导致胎儿肝脏质量增加。而 Bitsanis 等^[29]研究发现 GDM 患者胎盘脂肪酸含量较多, 这些脂肪酸来源于母体花生四烯酸和二十二碳六烯酸的循环, 在酯化反应后变为甘油磷脂保留下来而不是转移到胎儿中。这项研究有利于从代谢角度对母体脂肪酸代谢通路进行研究和把握,

并降低后期胎儿并发症的发病率。Dunn 等^[30]通过研究人类胎盘组织的代谢组学研究揭示了妊娠早期、妊娠晚期和子痫前期等之间的代谢差异, 对 GDM 的代谢组学研究具有重要的参考价值。

上述生物组织代谢组学研究体现了母亲、胎盘和胎儿之间庞大复杂的相互作用。代谢组学方法旨在通过关键代谢物的辨识和监测, 以及多参数、多代谢物同时分析, 达到对不同产科条件下的疾病的预测与诊断。此外, 脐血^[31]、卵母细胞^[32]和脐带胶样组织(Wharton's jelly)^[33]等也可用于代谢组学研究, 但用于 GDM 研究的报道较少。

2.4 饮食对代谢诊断的影响 饮食对代谢的影响较大, 在代谢组学研究中应尽量排除饮食的影响。Diaz 等^[9]研究发现咪喃甲酰基甘氨酸在妊娠晚期少量的增长可能源于饮食的干扰, 而在妊娠早期其含量的减少可能意味着咪喃甲酰基甘氨酸与妊娠存在某种特殊关系。肌酸酐是由肌酸形成的, 肌酸的获取可能来自饮食或冰醋酸的转化。妊娠期血清肌酸减少可能由于肾小球滤过率(GFR)增强, 肌酸酐排泄减少也能反映这种影响。此外, 肌酸酐排泄减少也受其他因素影响, 如尿素循环障碍引起的肌酸合成改变或者饮食的影响。多数情况下, 样本是在非禁食条件下收集, 检测到的肌酸酐排泄减少也可能是正常妊娠本身的一种反应, 所以在对后续的数据和代谢通路分析时应充分考虑进食对糖代谢的干扰效应, 进而排除其对疾病分析的干扰。

2.5 代谢通路分析 代谢通路分析是代谢组学研究中一个非常重要的环节^[34]。在代谢轮廓分析中, 通常只能获得与疾病有关的、表达差异具有统计学意义的代谢物, 借助代谢通路分析可以进一步挖掘相关的代谢物、酶和基因, 从而深入理解其生物学涵义。经过多年的积累, 研究者们已经建立了多个代谢通路相关的数据库, 如 KEGG(<http://www.genome.jp/kegg/>)、Bicyc(<http://biocyc.org/>)和人类代谢组数据库(<http://www.hmdb.ca/>)等。研究发现, GDM 患者血清游离脂肪酸与胰岛素抵抗呈正相关, GDM 患者血清脂肪酸代谢异常, 血清中三酰甘油、载脂蛋白等高于正常组^[7, 18], 这些结果均可以利用 KEGG 中的人体脂肪酸代谢通路给出合理的解释。

3 代谢组学方法与常规诊断方法的比较

在疾病诊断应用中, 代谢组学方法具有系统性、全面性和便捷性等优点。GDM 常规诊断方法与代谢组学方法在不同指标上的比较见表 2。

表 2 传统诊断方法和代谢组学方法比较

指标	传统诊断方法	代谢组学方法
筛查时间	妊娠中、晚期	妊娠早、中、晚期
检测样品	母血	母血、脐血、尿液、胎盘、卵泡、羊水等
数据分析	单变量分析	单变量分析和多变量分析
诊断标准	因人口和地理因素不一	标准明确,准确率高
分析结果	找出某几种单一致病因子	代谢通路分析,从整体上找出致病根源

从检测手段及方法上看,传统的 GDM 检测通常借助一些特定的试剂盒进行生化分析和基因分析等,从而找出某一种或几种单一的致病因子,很难从整体上找到致病的根源。此外,这些检测主要集中于妊娠 24~28 周,不能更早地对其进行筛查和诊断。代谢组学方法则是对成百上千个代谢物同时分析,并最终挖掘代谢通路的变化,有望理解疾病的病理机制。而且由于代谢系统对疾病的敏感性,代谢组学方法有望挖掘 GDM 的早期诊断指标。

从检测样品上看,传统方法主要检测静脉血,其诊断标准也因地域和种族因素不一,且容易导致漏诊。而原则上,机体的任何组织和体液都可以作为代谢组学的研究对象。GDM 研究中比较常用的是母血、脐血、尿液、胎盘、卵泡和羊水等。

从数据分析方法上,传统方法主要借助于单变量方法对数据进行分析。代谢组学方法因为处理的指标多,则需要多变量分析和模式识别等,能够反映不同代谢物之间的相互关系,因此分析结果对地域、人群等干扰因素的鲁棒性强。

4 总结与展望

代谢组学通过揭示内在和外因因素影响下代谢整体的变化轨迹来反映某种病理生理过程中所发生的一系列生物事件。代谢组学应用于 GDM、胎儿畸形,早产以及子痫前期等妊娠期疾病的研究已有一些报道^[35-37]。从目前发表的文献来看,应用于妊娠疾病的代谢组学分析技术多数是采用 NMR,而 MS 等其他分析技术应用到妊娠期疾病的报道相对较少。通过代谢组学的方法已发现多种与 GDM 密切相关的差异代谢物,但对这些代谢物的生物学特性功能,以及由其构成的代谢通路进而对 GDM 的整体代谢网络的研究还需更深一步探索。目前相当多的研究工作是剖析 GDM 患者的各种不同的生理机制和妊娠后演变成糖尿病的生理基础。

将代谢组学的方法应用于 GDM 研究,有望为 GDM 的病理机制研究提供理论依据,并应用于妊娠期疾病的预防和母婴预后。研究类似于人类妊娠期

糖代谢异常的动物模型将进一步探讨与胰岛素抵抗和分泌缺陷有关的妊娠期糖代谢异常的发病机制,为寻找妊娠期有效的干预及治疗方法提供理论依据。对 GDM 动物模型的研究也将成为一个重要的发展方向。

参 考 文 献

- [1] Weinert LS. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel[J]. *Diabetes Care* 2010, 33(7): e97.
- [2] Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG Consensus Panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study [J]. *Diabetes Care* 2012, 35(3): 526-528.
- [3] 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.
- [4] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Care* 2002, 25(10): 1862-1868.
- [5] Homko CJ. New recommendations for the diagnosis of diabetes in pregnancy[J]. *Curr Diab Rep* 2011, 11(1): 1-3.
- [6] Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks[J]. *Prenat Diagn* 2011, 31(2): 135-141.
- [7] Zhao X, Fritsche J, Wang J, et al. Metabonomic fingerprints of fasting plasma and spot urine reveal human pre-diabetic metabolic traits[J]. *Metabolomics* 2010, 6(3): 362-374.
- [8] Cantor GH, Beckonert O, Bollard ME, et al. Integrated histopathological and urinary metabonomic investigation of the pathogenesis of microcystin-LR toxicosis[J]. *Vet Pathol* 2013, 50(1): 159-171.
- [9] Diaz SO, Barros AS, Goodfellow BJ, et al. Following healthy pregnancy by nuclear magnetic resonance (NMR) metabolic profiling of human urine[J]. *J Proteome Res* 2013, 12(2): 969-979.
- [10] Diaz SO, Pinto J, Graça G, et al. Metabolic biomarkers of prenatal disorders: an exploratory NMR metabonomics study of second trimester maternal urine and blood plasma [J]. *J Proteome Res* 2011, 10(8): 3732-3742.
- [11] Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, et al. First-trimester prediction of preeclampsia using metabonomic biomarkers: a discovery phase study[J]. *Prenat Diagn* 2011, 31(10): 990-994.
- [12] Graça G, Duarte IF, Barros AS, et al. Impact of prenatal disorders on the metabolic profile of second trimester amniotic fluid: a nuclear magnetic resonance metabonomic study [J]. *J Proteome Res* 2010, 9(11): 6016-6024.
- [13] Hedderson MM, Darbinian J, Havel PJ, et al. Low prepregnancy adiponectin concentrations are associated with a marked increase in risk for development of gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care* 2013, 36(12): 3930-3937.

- [14] Hacker NF ,Moore JG ,Gambone JC. Essentials of ovstetrics and gynecology[M]. 4th ed. New York :Elsevier 2004.
- [15] Fanos V ,Atzori L ,Makarenko K et al. Metabolomics application in maternal–fetal medicine[J]. Biomed Res Int 2013 2013 :720514.
- [16] Graça G ,Diaz SO ,Pinto J et al. Can biofluids metabolic profiling help to improve healthcare during pregnancy? [J]. J Spectrosc , 2012 27(5/6) 515–523.
- [17] Georgiou HM ,Lappas M ,Georgiou GM et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol 2008 45 (3) :157–165.
- [18] Sánchez–Vera I ,Bonet B ,Viana M et al. Changes in plasma lipids and increased low–density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes :consequences of obesity[J]. Metabolism 2007 56(11) :1527–1533.
- [19] Savvidou M ,Nelson SM ,Makgoba M et al. First–trimester prediction of gestational diabetes mellitus :examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures [J]. Diabetes , 2010 59(12) 3017–3022.
- [20] Diaz SO ,Barros AS ,Goodfellow BJ et al. Second trimester maternal urine for the diagnosis of trisomy 21 and prediction of poor pregnancy outcomes[J]. J Proteome Res 2013 12(6) 2946–2957.
- [21] Scioscia M ,Kunjara S ,Gumaa K et al. Urinary excretion of inositol phosphoglycan P–type in gestational diabetes mellitus [J]. Diabet Med 2007 24(11) :1300–1304.
- [22] Sachse D ,Sletner L ,Mørkrid K et al. Metabolic changes in urine during and after pregnancy in a large multiethnic population–based cohort study of gestational diabetes [J]. PLoS One 2012 7(12) : e52399.
- [23] 杨为进 ,王亚韩 ,周群芳 ,等. 人体尿液代谢组 NMR 分析[J]. 中国科学(B 辑 :化学) 2008 38(1) 85–92.
- [24] 徐雯欣 ,安艳捧 ,唐惠儒. 链脲佐菌素影响大鼠脂肪酸代谢的 NMR 研究[J]. 波谱学杂志 2013 30(2) 204–212.
- [25] Graça G ,Duarte IF ,Barros AS et al. ¹H NMR based metabonomics of human amniotic fluid for the metabolic characterization of fetus malformations[J]. J Proteome Res 2009 8(8) 4144–4150.
- [26] Ottolenghi C ,Abermil N ,Lescoat A et al. Gestational age –related reference values for amniotic fluid organic acids[J]. Prenat Diagn , 2010 30(1) 43–48.
- [27] Cohn BR ,Fukuchi EY ,Joe BN et al. Calculation of gestational age in late second and third trimesters by ex vivo magnetic resonance spectroscopy of amniotic fluid [J]. Am J Obstet Gynecol 2010 203 (1) :76.e1 –76.e10.
- [28] Cetin I ,de Santis MS ,Taricco E et al. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus [J]. Am J Obstet Gynecol 2005 192 (2) 610–617.
- [29] Bitsanis D ,Ghebremeskel K ,Moodley T et al. Gestational diabetes mellitus enhances arachidonic and docosahexaenoic acids in placental phospholipids[J]. Lipids 2006 41(4) 341–346.
- [30] Dunn WB ,Brown M ,Worton SA et al. The metabolome of human placental tissue :investigation of first trimester tissue and changes related to preeclampsia in late pregnancy [J]. Metabolomics 2012 8 (4) 579–597.
- [31] 丁霞. 基于核磁共振的妊娠症代谢组学研究[D]. 上海 :华东师范大学 2011.
- [32] Nagy ZP ,Jones–Colon S ,Roos P et al. Metabolomic assessment of oocyte viability[J]. Reprod Biomed Online 2009 18(2) 219–225.
- [33] Romanowicz L ,Bankowski E. Altered sphingolipid composition in Wharton’s jelly of pre –eclamptic newborns [J]. Pathobiology , 2010 77(2) :78–87.
- [34] 贾伟. 医学代谢组学[M]. 上海 :上海科技出版社 2011.
- [35] Graça G ,Goodfellow BJ ,Barros AS et al. UPLC –MS metabolic profiling of second trimester amniotic fluid and maternal urine and comparison with NMR spectral profiling for the identification of pregnancy disorder biomarkers[J]. Mol Biosyst 2012 8(4) :1243–1254.
- [36] Scioscia M ,Gumaa K ,Selvaggi LE ,et al. Increased inositol phosphoglycan P–type in the second trimester in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus[J]. J Perinat Med 2009 37(5) 469–471.
- [37] Heazell AE ,Bernatavicius G ,Warrander L et al. A metabolomic approach identifies differences in maternal serum in third trimester pregnancies that end in poor perinatal outcome [J]. Reprod Sci , 2012 19(8) 863–875.

(收稿日期 2013–10–30)

[本文编辑 王琳]

《国际妇产科学杂志》——中国科技核心期刊

欢迎投稿

欢迎订阅