

妊娠早期血清色氨酸和脯氨酸表达水平检测对妊娠期糖尿病的预测价值研究

樊娜娜¹, 苏宝艳¹, 王 青¹, 徐 文²

(1. 枣庄市妇幼保健院产科, 山东枣庄 277000; 2. 青岛大学附属医院药学部, 山东青岛 266003)

摘要: 目的 探讨妊娠早期血清色氨酸和脯氨酸表达水平检测对妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的预测价值研究。方法 选择2020年8月~2021年1月在枣庄市妇幼保健院产检的孕7~13周单胎初产妇90例, 留取空腹外周静脉血, 根据孕中期口服75g葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 结果分为GDM孕妇 (观察组) 28例和糖耐量正常孕妇 (对照组) 62例。采用液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 方法检测妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸表达水平, 分析GDM孕妇妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸表达水平与孕中期糖代谢指标的相关性, 采用Logistic回归分析GDM发生的独立影响因素, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析妊娠早期色氨酸、脯氨酸水平检测对GDM的预测价值。结果 与对照组比较, 观察组妊娠早期血清色氨酸 ($1.85 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$ vs $2.14 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$)、脯氨酸 ($19.98 \pm 4.36 \mu\text{g/ml}$ vs $25.23 \pm 5.00 \mu\text{g/ml}$) 水平降低, 差异均有统计学意义 ($t=-3.31, -3.90$, 均 $P < 0.01$); 与对照组比较, 观察组孕中期FBG ($5.07 \pm 0.68 \text{ mmol/L}$ vs $4.75 \pm 0.35 \text{ mmol/L}$), HbA1c ($5.29\% \pm 0.22\%$ vs $5.13\% \pm 0.29\%$), FINS ($19.29 \pm 3.81 \mu\text{U/ml}$ vs $12.52 \pm 2.59 \mu\text{U/ml}$) 及HOMA-IR (2.63 ± 0.19 vs 1.54 ± 0.18) 水平升高, 差异均有统计学意义 ($t=2.23 \sim 18.44$, 均 $P < 0.05$)。Pearson相关性分析显示GDM孕妇妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸水平与妊娠中期FBG, HbA1c, FINS和HOMA-IR呈负相关 ($r_{\text{色氨酸}}=-0.26, -0.24, -0.37, -0.45$; $r_{\text{脯氨酸}}=-0.33, -0.47, -0.41, -0.49$, 均 $P < 0.05$), 妊娠早期血清色氨酸水平与脯氨酸水平呈正相关 ($r=0.455, P < 0.05$)。Logistic回归分析显示血清色氨酸 (OR=-0.355, 95% CI: -0.456 ~ -0.033), 脯氨酸 (OR=-0.393, 95% CI: -7.956 ~ -1.039) 是GDM发生的保护因素 ($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示: 妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸水平检测预测GDM的曲线下面积 (AUC) 为0.750 (95% CI: 0.599 ~ 0.901) 和0.794 (95% CI: 0.651 ~ 0.937), 分别以 $2.12 \mu\text{g/ml}$ 和 $23.22 \mu\text{g/ml}$ 为最佳阈值, 敏感度为55%和70%, 特异度为80%和85%。两者联合检测预测GDM的AUC为0.825 (95% CI: 0.694 ~ 0.956), 敏感度和特异度分别为70%和85%。结论 GDM孕妇妊娠早期血清色氨酸和脯氨酸表达水平降低, 妊娠早期血清色氨酸和脯氨酸表达水平检测对GDM具有一定预测价值。

关键词: 妊娠期糖尿病; 液相色谱-串联质谱; 色氨酸; 脯氨酸

中图分类号: R714.256; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-107-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.020

Study on the Predictive Value of Serum Tryptophan and Proline Expression Levels in Early Pregnancy for Gestational Diabetes Mellitus

FAN Na-na¹, SU Bao-yan¹, WANG Qing¹, XU Wen²

(1. Department of Obstetrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Zaozhuang, Shandong Zaozhuang 277000, China; 2. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum tryptophan and proline expression levels in early pregnancy for gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 90 singleton parturients at 7 to 13 weeks of gestation were selected from August 2020 to January 2021 in Maternal and Child Health Care Hospital of Zaozhuang. Fasting peripheral venous blood was collected. According to the results of 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), 28 pregnant women with GDM (observation group) and 62 pregnant women with normal glucose tolerance (control group) were divided into two groups. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was used to detect the expression levels of serum tryptophan and proline in early pregnancy. Analysis of the correlation between the expression levels of serum tryptophan and proline in the first trimester of pregnant women with GDM and glucose metabolism indexes in the second trimester. Logistic regression was used

作者简介: 樊娜娜 (1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 围产医学及代谢性疾病研究, E-mail: zbd2005@163.com。

通讯作者: 苏宝艳 (1979-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 围产医学及重症医学研究, E-mail: 284446229@qq.com。

to analyze the independent influencing factors of GDM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of tryptophan and proline levels in early pregnancy for GDM. **Results** Compared with the control group, the levels of serum tryptophan ($1.85 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$ vs $2.14 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$) and proline ($19.98 \pm 4.36 \mu\text{g/ml}$ vs $25.23 \pm 5.00 \mu\text{g/ml}$) in the first trimester of the observation group decreased, the differences were statistically significant ($t=-3.31, -3.90$, all $P < 0.01$). Compared with the control group, FBG ($5.07 \pm 0.68 \text{ mmol/L}$ vs $4.75 \pm 0.35 \text{ mmol/L}$), HbA1c ($5.29 \% \pm 0.22 \%$ vs $5.13 \% \pm 0.29 \%$), FINS ($19.29 \pm 3.81 \mu\text{U/ml}$ vs $12.52 \pm 2.59 \mu\text{U/ml}$) and HOMA-IR (2.63 ± 0.19 vs 1.54 ± 0.18) in the observation group were increased in the second trimester, and the differences were statistically significant ($t=2.23 \sim 18.44$, all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum tryptophan and proline levels in the first trimester of pregnant women with GDM were negatively correlated with FBG, HbA1c, FINS and HOMA-IR in the second trimester ($r_{\text{tryptophan}}=-0.26, -0.24, -0.37, -0.45$; $r_{\text{proline}}=-0.33, -0.47, -0.41, -0.49$, all $P < 0.05$). Serum tryptophan levels in early pregnancy were positively correlated with proline levels ($r=0.455, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum tryptophan (OR=-0.355, 95% CI: -0.456 ~ -0.033) and proline (OR=-0.393, 95% CI: -7.956 ~ -1.039) were protective factors for the occurrence of GDM ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum tryptophan and proline levels in early pregnancy for predicting GDM was 0.750 (95%CI: 0.599 ~ 0.901) and 0.794 (95%CI: 0.651 ~ 0.937), respectively, $2.12 \mu\text{g/ml}$ and $23.22 \mu\text{g/ml}$ were the optimal thresholds with 55% and 70%, and specificities of 80% and 85%. The AUC of the combined detection of GDM was 0.825 (95%CI 0.694 ~ 0.956), the sensitivity and specificity were 70% and 85%, respectively. **Conclusion** The expression levels of serum tryptophan and proline in pregnant women with GDM decreased in early pregnancy, and the detection of serum tryptophan and proline expression levels in early pregnancy has a certain predictive value for GDM.

Keywords: gestational diabetes mellitus; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; tryptophan; proline

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是一种特殊的糖耐量异常, 长期的高血糖环境对母体及胎儿均会造成不良影响^[1]。目前 24 ~ 28 周行口服 75g 葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 仍是主要诊断标准, 孕中期血糖明显升高, 对于诊断 GDM 更加准确, 但血糖越高, 对母婴的危害会越大, 因此临床上希望孕早期对 GDM 进行预测并干预治疗, 从而改善 GDM 的发展和结局。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种代谢性疾病, 可能在疾病早期已经发生代谢改变, 代谢组学是通过寻找代谢标志物来研究代谢性疾病的一种研究技术, 故希望可以找到某些代谢标志物来预测 GDM。而液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 代谢组学技术是通过预设定的代谢物进行定量或半定量测定, 验证出有意义的代谢标记物, 而且在测定样本前经过系统的方法学验证, 结果更准确。有研究^[2]采用 LC-MS/MS 法检测 GDM 孕妇妊娠早期血浆中的代谢物, 利用主成分分析法鉴定出色氨酸、酰基肉碱、脯氨酸等代谢标志物。色氨酸 (tryptophan) 是人体一种必需氨基酸, 脯氨酸 (proline) 具有有效防止细胞脱水、分解人体蛋白质、创造健康细胞的作用, 两者均是人体的代谢产物。本研究以孕妇血清色氨酸、脯氨酸为研究对象, 将 LC-MS/MS 法应用于 GDM 研究中, 有望在孕早期对 GDM 进行预测, 从而尽早进行干预。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 8 月 ~ 2021 年 1 月在

枣庄市妇幼保健院产检的孕 7 ~ 13 周单胎初产妇 90 例, 记录所有受孕孕妇年龄、孕前体重指数、孕周等一般资料, 预留空腹外周静脉血, 于孕 24 ~ 28 周行 OGTT 筛查糖耐量, 检测空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 和空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 并计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。根据孕 OGTT 结果分为 GDM 孕妇 (观察组) 28 例, 年龄 21 ~ 30 (25.56 ± 4.20) 岁, 孕周 7 ~ 13 (10.89 ± 2.20) 周, 孕前体重指数 22 ~ 28 (25.86 ± 2.07) kg/m^2 ; 糖耐量正常孕妇 (对照组) 62 例, 年龄 23 ~ 30 (27.23 ± 2.48) 岁, 孕周 7 ~ 13 (11.12 ± 2.01) 周, 孕前体重指数 23 ~ 30 (27.25 ± 3.83) kg/m^2 。GDM 诊断标准^[3]: 空腹血糖 $\geq 5.1 \text{ mmol/L}$; 服糖后 1 h 血糖 $\geq 10.0 \text{ mmol/L}$; 服糖后 2 h 血糖 $\geq 8.5 \text{ mmol/L}$, 符合其中任意一项, 即诊断为 GDM。纳入标准: ①入组时孕 7 ~ 13 周; ②单胎初产孕妇; ③产检时检查项目完整; ④孕前体重指数 22 ~ 30 kg/m^2 ; ⑤年龄 20 ~ 30 岁, 签署研究知情同意书。排除标准: ①辅助生殖受孕者; ②并发孕前高血压疾病、糖尿病、内科疾病、甲状腺功能异常疾病、免疫系统疾病及结缔组织病者。本研究经本院医学伦理委员会批准 (审批号: 2020F0051), 所有受试者对该研究均知情并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 HbA1c 检测采用德国西门子

DCAV antage2000 型 HbA1c 分析仪; FBG 检测采用日立 7600-020 全自动生化分析仪; FINS 检测采用瑞士罗氏 E601 电化学发光分析仪, 根据公式计算 HOMA-IR, $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} (\text{mmol/L}) \times \text{FINS} (\text{mU/L}) / 22.5$; 甲醇、乙腈和甲酸 (色谱纯, 德国 Merck 公司), 色氨酸、脯氨酸试剂 (纯度 > 99%) (上海蔚霆生物科技有限公司), 其余试剂为配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 预留血清样本及预处理^[4]: 抽取空腹静脉血液 3ml 于促凝管中, 4℃, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液移入离心管, 标记好放入 -80℃ 冰箱中。检测时将样本血清 4℃ 解冻后, 取 100 μl 与 300 μl 甲醇混合, 涡旋振荡 30s 后, 4℃ 下静置 5 min。

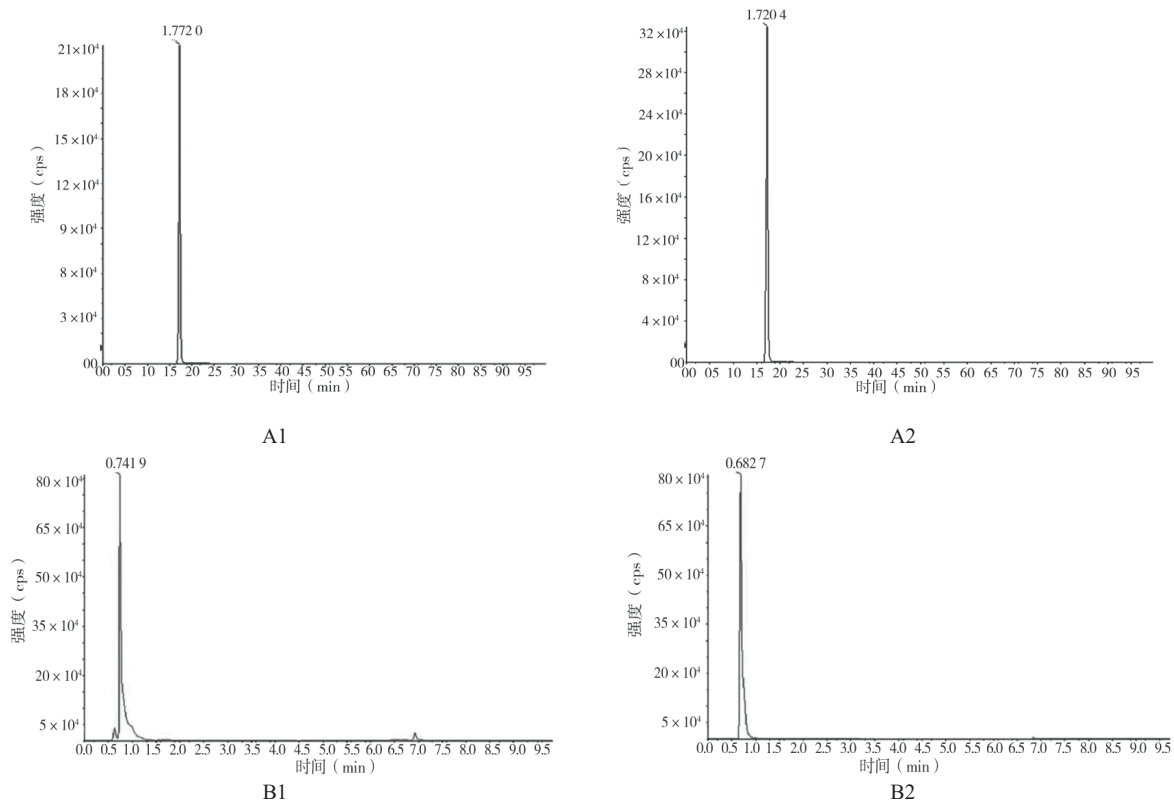
1.3.2 代谢组学技术^[4]: 本研究采用外标法检测。色谱条件: 色谱柱为 Ultimate AQ-C18 column (3.0 μm , 2.1 mm \times 100 mm, 上海月旭科技有限公司); 流动相乙腈 (A) -0.1% 的甲酸溶液 (B) 梯度洗脱程序如下: (0.0 min ~ 0.5 min, 8% A; 0.5 min ~ 1.0 min, 8% \rightarrow 100% A; 1.0 min ~ 6.0 min, 100% A); 流速为 0.4 ml/min; 柱温 40℃; 进样量为 5 μl 。质谱条件: 采用电喷雾离子源 (electrospray ion source, ESI), 正离子模式质谱参数: 碰撞气 $6 \times 10^4 \text{pa}$, 气帘气 $2 \times 10^5 \text{pa}$, 雾化气 $4.48 \times 10^5 \text{pa}$, 辅助气

$4.48 \times 10^5 \text{pa}$, 喷雾电压 5 500 V, 雾化温度 550℃; 负离子模式质谱参数: 碰撞气 $6 \times 10^4 \text{pa}$, 气帘气 $2 \times 10^5 \text{pa}$, 雾化气 $4.48 \times 10^5 \text{pa}$, 辅助气 $4.48 \times 10^5 \text{pa}$, 喷雾电压 4 500V, 雾化温度 550℃。色氨酸、脯氨酸的质谱条件采用电喷雾离子源为正离子模式: 色氨酸去簇电压 36.0V, 碰撞电压 15.0V, 母离子 205.3, 子离子 188.1; 脯氨酸去簇电压 40.0V, 碰撞电压 18.0V, 母离子 116.0, 子离子 70.2。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件对数据结果进行统计学分析, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 连续变量资料之间使用 Spearman 相关法分析相关性; 采用 Logistic 回归分析 GDM 发生的独立影响因素; 预测价值采用 ROC 曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 典型色谱图 见图1。取 5 μl 待测样品, 按“1.3.1”项步骤处理, 按“1.3.2”项条件下进样分析, 待测样品中待测分析物出峰时间一致, 无杂质干扰峰, 峰行良好, 该方法专属性良好。色氨酸在 0.1 ~ 5 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好 ($r = 0.9993$); 脯氨酸在 1 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好 ($r = 0.9991$)。实验重复性的相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 7%, 符合生物样本分析要求 (小于 15%)。



A1. 观察组色氨酸, A2. 对照组色氨酸, B1. 观察组脯氨酸, B2. 对照组脯氨酸

图1 色氨酸、脯氨酸典型色谱图

2.2 两组孕妇实验室指标比较 见表1。与对照组比较, 观察组妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸表达水平降低 (均 $P < 0.01$), 观察组孕中期 FBG, HbA1c, FINS, HOMA-IR 水平升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表1 两组孕妇实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 ($n=28$)	对照组 ($n=62$)	t	P
色氨酸 ($\mu\text{g/ml}$)	1.85 ± 0.31	2.14 ± 0.28	-3.31	< 0.01
脯氨酸 ($\mu\text{g/ml}$)	19.98 ± 4.36	25.23 ± 5.00	-3.90	< 0.01
FBG (mmol/L)	5.07 ± 0.68	4.75 ± 0.35	2.23	< 0.05
HbA1c (%)	5.29 ± 0.22	5.13 ± 0.29	2.23	< 0.05
FINS ($\mu\text{U/ml}$)	19.29 ± 3.81	12.52 ± 2.59	13.90	< 0.01
HOMA-IR	2.63 ± 0.19	1.54 ± 0.18	18.44	< 0.01

2.3 Spearman 相关性分析 结果显示 GDM 孕妇妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸表达水平与妊娠中期 FBG, HbA1c, FINS 和 HOMA-IR 呈负相关

表3 妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸表达水平检测对 GDM 的预测效能

项目	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI	最佳阈值 ($\mu\text{g/ml}$)
色氨酸	55.00	80.00	0.750	0.599 ~ 0.901	2.12
脯氨酸	70.00	85.00	0.794	0.651 ~ 0.937	23.22
色氨酸 + 脯氨酸	80.00	75.00	0.825	0.694 ~ 0.956	-

3 讨论

妊娠糖尿病 (GDM) 是妊娠期常见的并发症之一, 其发生率与孕妇的年龄、产次、糖尿病家族史、体重指数等多种因素有关。GDM 确诊后再进行干预, 即使积极治疗仍不能有效避免不良结局的出现。GDM 是代谢性疾病, 希望从代谢小分子角度来早期诊断 GDM。本文通过对妊娠早期代谢产物血清色氨酸、脯氨酸水平的研究, 希望发现其与 GDM 的关系。

色氨酸通过多种通路参与人体代谢, 是人体八种必需氨基酸之一。怀孕期间肠道微生物群改变可能导致色氨酸代谢异常而出现胰岛素抵抗^[5]。色氨酸-犬尿氨酸和犬尿氨酸-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸代谢通路异常可出现胰岛素抵抗^[6]。研究者进一步发现在胎盘激素或胎盘单位产生任何生理效应之前, GDM 孕妇中色氨酸-犬尿氨酸通路已经被激活, 这挑战了促使 GDM 出现胰岛素抵抗的是胎盘激素这一传统观点^[7]。有学者^[8]通过超高效液相色谱发现男性 2 型糖尿病患者血浆中的色氨酸水平低于男性非糖尿病。CHEN 等^[9]使用超高效液相色谱-三重四极杆质谱法定量检测糖尿病患者血清色氨酸浓度, 揭示了色氨酸可作为评估中国人群糖尿病风险的新的标志物。本研究结果显

($r_{\text{色氨酸}} = -0.26, -0.24, -0.37, -0.45$; $r_{\text{脯氨酸}} = -0.33, -0.47, -0.41, -0.49$ 。均 $P < 0.05$), 妊娠早期血清色氨酸与脯氨酸呈正相关 ($r = 0.46, P < 0.05$)。

2.4 色氨酸、脯氨酸影响 GDM 发生的 Logistic 回归分析 见表2。以是否发生 GDM 为因变量, 色氨酸、脯氨酸为自变量, Logistic 回归分析显示: 血清色氨酸、脯氨酸是 GDM 发生的保护因素 ($P < 0.05$)。

表2 色氨酸、脯氨酸影响 GDM 发生的 Logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	OR 值	95% CI	P 值
色氨酸	-0.244	-0.105	-0.355	-0.456 ~ -0.033	0.025
脯氨酸	-4.498	1.708	-0.393	-7.956 ~ -1.039	0.012

2.5 妊娠早期血清色氨酸、脯氨酸表达水平检测对 GDM 的预测效能 见表3。色氨酸、脯氨酸分别以 $2.12 \mu\text{g/ml}$ 和 $23.22 \mu\text{g/ml}$ 为最佳阈值, 预测 GDM 的 AUC 分别为 0.750 和 0.794, 二者联合检测的 AUC 为 0.825。

示 GDM 组妊娠早期血清色氨酸水平低于对照组, 提示色氨酸代谢在妊娠早期就发生改变, 并可能与 GDM 发病有一定的关系。ROC 曲线分析结果显示妊娠早期血清色氨酸表达水平检测对 GDM 具有一定的预测价值。色氨酸代谢产物具有强大的免疫调节和血管活性特性^[10], ROAGER 等^[11]发现芳香烃受体激活障碍可导致胰高血糖素样肽分泌减少, 进而诱发胰岛素抵抗与代谢紊乱综合征, 激活芳香烃受体可减少或逆转胰岛素抵抗, 而色氨酸代谢产物是芳香烃受体重要的内源性配体, 补充色氨酸可能降低胰岛素抵抗。有学者在胰岛素依赖型糖尿病小鼠模型中, 发现了补充色氨酸可逆转糖尿病诱导的肠道防御损伤、胰岛素抵抗和相关炎症^[12]。另有研究发现 L-色氨酸可抑制 2 型糖尿病大鼠血糖升高并保持胰岛素分泌^[13]。WANG 等^[14]发现膳食色氨酸可减低肥胖和 2 型糖尿病发生的风险。在正常葡萄糖、低胰岛素条件下培养人主动脉内皮细胞实验中, 色氨酸的减少或缺失通过一些独立途径加速了脂肪酸氧化并诱导了内皮功能障碍^[15], 这为动脉粥样硬化 (经常伴随营养不良和炎症) 的分子机制提供新的见解, 也为 GDM 并发妊娠期高血压提供新的思路。本研究发现妊娠早期色氨酸与妊娠中期 FBG, HbA1c, FINS

和HOMA-IR呈负相关,色氨酸是GDM发生的保护因素,故妊娠早期补充色氨酸或者适量氨基酸,可能会降低胰岛素抵抗,预防GDM的发生,改善不良妊娠结局。目前色氨酸应用于人体的研究不多,具体作用和机制需要加大样本进一步研究。

目前关于脯氨酸在人体的研究不多,脯氨酸在肝脏^[16]及下丘脑星形胶质细胞^[17]对葡萄糖都有一定的调节作用。组氨酸-脯氨酸环二肽是由脯氨酸和组氨酸通过一对互补的肽键互相连接而形成的一种环二肽,有研究^[18]发现玉米中的组氨酸-脯氨酸环二肽的降血糖机制为通过清除四氧嘧啶产生的一氧化氮和氧自由基,提高机体抗氧化功能,抑制氧化应激作用对胰岛 β 细胞、肝脏等组织的损伤,对胰岛 β 细胞和肝细胞损害具有一定的保护和修复作用,从而促进胰岛素的分泌,缓解糖尿病并发症。ZHAO等^[19]人研究妊娠早期和中期的母体血清样本,发现脯氨酸代谢可能在妊娠早期就已经发生改变,脯氨酸代谢参与了GDM的发生和发展。本研究中GDM组孕妇妊娠早期血清脯氨酸水平低于正常组孕妇,这与之前研究一致。GDM孕妇妊娠早期血清脯氨酸与妊娠中期糖代谢指标有一定的负相关,并发现脯氨酸是GDM发生的保护因素。血清脯氨酸可能是中国农村成年人发生2型糖尿病的一个潜在的预测因子^[20]。本研究ROC曲线分析结果显示,妊娠早期血清脯氨酸表达水平对GDM具有预测价值,且联合色氨酸检测预测GDM具有一定的价值,故对妊娠早期血清色氨酸和脯氨酸表达水平的检测有望应用于临床,来预测甚至早期治疗GDM。

综上所述,血清色氨酸和脯氨酸在GDM孕妇妊娠早期就发生了代谢改变,且与机体糖代谢指标相关,妊娠早期血清色氨酸和脯氨酸有望成为预测GDM的新指标,色氨酸、脯氨酸可能具有治疗GDM的潜力,在以后的研究中将加大样本量对色氨酸、脯氨酸代谢通路进行研究,进一步探讨GDM发病机制。

参考文献:

- [1] 张小平,余海珍,赵家宁,等. 孕妇妊娠中期糖脂代谢紊乱对不良妊娠结局的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 35-38.
ZHANG Xiaoping, YU Haizhen, ZHAO Jianing, et al. Impaction of glucose and lipids metabolic abnormalities of pregnant women in second trimester for adverse pregnancy outcomes [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine. 2015, 30(6): 35-38.
- [2] HASLAM D E, LI Jun, LIANG Liming, et al. Changes in metabolites during an oral glucose tolerance test in early and mid-pregnancy: findings from the PEARLS randomized, controlled lifestyle trial[J]. Metabolites. 2020, 10(7):284.
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 64-66.
XIE Xing, GOU Wenli. Obstetrics and Gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 64-66.
- [4] 樊娜娜, 詹瑛, 徐文, 等. 子痫前期患者血清代谢物水平及其与疾病严重程度的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 568-573.
FAN Nana, ZHAN Ying, XU Wen, et al. Study on serum metabolite level and its correlation with disease severity in patients with preeclampsia [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(5): 568-573.
- [5] BENECH N, ROLHION N, SOKOL H. Gut microbiota reprogramming of tryptophan metabolism during pregnancy shapes host insulin resistance[J]. Gastroenterology, 2022, 162(6):1587-1589.
- [6] OXENKRUG G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan-kynurenine and kynurenine-nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways[J]. Mol Neurobiol, 2013, 48(2):294-301.
- [7] LAW K P, HAN Tingli, MAO Xun, et al. Tryptophan and purine metabolites are consistently upregulated in the urinary metabolome of patients diagnosed with gestational diabetes mellitus throughout pregnancy: A longitudinal metabolomics study of Chinese pregnant women part 2[J]. Clin Chim Acta, 2017, 468:126-139.
- [8] MATSUOKA K, KATO K, TAKAO T, et al. Concentrations of various tryptophan metabolites are higher in patients with diabetes mellitus than in healthy aged male adults[J]. Diabetol Int, 2016, 8(1): 69-75.
- [9] CHEN Tianlu, ZHENG Xiaojiao, MA Xiaojing, et al. Tryptophan predicts the risk for future type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2016, 11(9):e0162192.
- [10] REBNORD E W, STRAND E, MIDTTUN Ø, et al. The kynurenine:tryptophan ratio as a predictor of incident type 2 diabetes mellitus in individuals with coronary artery disease[J]. Diabetologia, 2017, 60(9):1712-1721.
- [11] ROAGER H M, LICHT T R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3294.
- [12] LIU W C, CHEN P H, CHEN L W. Supplementation of endogenous Ahr ligands reverses insulin resistance and associated inflammation in an insulin-dependent diabetic mouse model[J]. J Nutr Biochem, 2020, 83:108384.
- [13] INUBUSHI T, KAMEMURA N, ODA M, et al. L-tryptophan suppresses rise in blood glucose and preserves insulin secretion in type-2 diabetes mellitus rats[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2012, 58(6):415-422.

- [14] COX Linda. Approach to patients with allergic rhinitis: testing and treatment[J]. The Medical Clinics of North America, 2020, 104(1): 77-94.
- [15] 杨心怡, 孙海勇, 冀德君, 等. BCAP 在变应性鼻炎患者外周血中的差异性表达 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2021, 29(3): 184-187.
- YANG Xinyi, SUN Haiyong, JI Dejun, et al. Differential expression of BCAP gene in patients with allergic rhinitis[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine, 2021, 29(3): 184-187.
- [16] RAMIREZ G A, ROVERE-QUERINI P, BLASI M, et al. PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 1135.
- [17] TSAI Y J, HAO C Y, CHEN C L, et al. Expression of long pentraxin 3 in human nasal mucosa fibroblasts, tissues, and secretions of chronic rhinosinusitis without nasal polyps[J]. Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany), 2020, 98(5): 673-689.
- [18] 熊洪斌, 杨茜, 石润杰. 外周血 CCL26, CCR3 表达与变应性鼻炎患者疾病严重程度的关系 [J]. 海南医学, 2022, 33(12): 1515-1519.
- XIONG Hongbin, YANG Qian, SHI Runjie. Relationship between the expression levels of peripheral blood CCL26, CCR3 and the severity of allergic rhinitis[J]. Hainan Medical Journal, 2022, 33(12): 1515-1519.
- [19] AWAN N U, SOHAIL S K, NAUMERI F, et al. Association of serum vitamin D and immunoglobulin E levels with severity of allergic rhinitis[J]. Cureus, 2021, 13(1): e12911.
- [20] 梁龙威, 冯景焜. 脂氧素 A4 与冠心病相关性的研究进展 [J]. 海南医学, 2020, 31(7): 910-913.
- LIANG Longwei, FENG Jingkun. Research progress on the relationship between Lipoxin A4 and coronary heart disease[J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(7): 910-913.
- [21] ZHU Jinjin, YU Binyuan, FU Changchang, et al. LXA4 protects against hypoxic-ischemic damage in neonatal rats by reducing the inflammatory response via the I κ B/NF- κ B pathway[J]. International Immunopharmacology, 2020, 89(Pt B): 107095.
- [22] 朱真真, 王威清, 韩晋博, 等. 特异性促炎症消退介质在嗜酸粒细胞性与非嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的含量差异 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(10): 1073-1079.
- ZHU Zhenzhen, WANG Weiqing, HAN Jinbo, et al. Different concentrations of specialized pro-resolving mediators in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 56(10): 1073-1079.
- [23] 张炳煌, 朱旭丽, 高静. 脂氧素 A4 及脂氧素 A4 受体在慢性鼻-鼻窦炎上皮-间质转化中的作用 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(6): 370-374.
- ZHANG Binghuang, ZHU Xuli, GAO Jing. The effect of lipoxin A4 and lipoxin A4 receptor in the epithelial-mesenchymal transition of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2021, 28(6): 370-374.
- 收稿日期: 2022-10-09
修回日期: 2022-11-07

(上接第 111 页)

- [14] WANG Weiqi, WANG Xinyue, LIU Lin, et al. Dietary tryptophan and the risk of obesity and type 2 diabetes: Total effect and mediation effect of sleep duration[J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(2):515-523.
- [15] ELEFTherIADIS T, PISSAS G, SOUNIDAKI M, et al. Tryptophan depletion under conditions that imitate insulin resistance enhances fatty acid oxidation and induces endothelial dysfunction through reactive oxygen species-dependent and independent pathways[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 428(1-2):41-56.
- [16] ARRIETA-CRUZ I, SU Ya, KNIGHT C M, et al. Evidence for a role of proline and hypothalamic astrocytes in the regulation of glucose metabolism in rats[J]. Diabetes, 2013, 62(4):1152-8.
- [17] ARRIETA-CRUZ I, GUTIÉRREZ-JUÁREZ R. The role of circulating amino acids in the hypothalamic regulation of liver glucose metabolism[J]. Adv Nutr, 2016, 7(4):790S-7S.
- [18] 樊红秀. 玉米蛋白组氨酸脯氨酸环二肽的高效制备技术及其降血糖功效研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2016.
- FAN Hongxiu. Study on the techonlogy of efficient preparation of corn protein cyclo(His-Pro)and its hypoglycemic activity[D]. Chuangchun: Jilin Agricultural University, 2016.
- [19] ZHAO Hongzhi, LI Han, CHUNG A C K, et al. Large-scale longitudinal metabolomics study reveals different trimester-specific alterations of metabolites in relation to gestational diabetes mellitus[J]. J Proteome Res, 2019, 18(1):292-300.
- [20] CHEN Yun, WANG Na, DONG Xiaolian, et al. Associations between serum amino acids and incident type 2 diabetes in Chinese rural adults[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(8):2416-2425.
- 收稿日期: 2022-06-15
修回日期: 2022-07-25