

血糖特征与不良妊娠结局的因果关系及血浆代谢物的中介作用：一项孟德尔随机化研究



周跃静^{1,2}, 徐丹³, 钟才云¹

1. 南京医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系 (南京 211166)
2. 淮安市妇幼保健院临床营养科 (江苏淮安 223002)
3. 南京中医药大学附属苏州市中医医院妇科 (江苏苏州 215001)

【摘要】目的 利用孟德尔随机化 (MR) 方法探讨血糖特征、血浆代谢物与不良妊娠结局 (APOs) 之间的因果关联及潜在中介机制。**方法** 基于全基因组关联研究的汇总数据, 采用两样本 MR 框架, 包括敏感性分析、反向 MR 及两步法中介分析, 以空腹血糖、空腹胰岛素、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白及 1 400 种血浆代谢物作为暴露因素, 以自然流产、胎儿生长受限、子痫前期/子痫、早产为结局变量, 进行因果推断。采用逆方差加权法为主要分析方法, 辅以多种敏感性分析验证结果的稳健性。**结果** MR 分析显示, 空腹血糖升高与胎儿生长受限风险降低存在因果关联 [OR=0.660, 95%CI (0.496, 0.879), $P=0.004$], 空腹胰岛素升高是子痫前期/子痫的危险因素 [OR=1.738, 95%CI (1.057, 2.859), $P=0.030$], 餐后 2 h 血糖升高则与早产风险增加相关 [OR=1.172, 95%CI (1.014, 1.354), $P=0.032$]; 糖化血红蛋白与各种 APOs 的 MR 分析未发现显著因果关联 ($P > 0.05$)。代谢物分析发现, 己酰基谷氨酰胺、3-甲基胞苷水平升高会增加子痫前期/子痫风险, N6-乙酰赖氨酸水平升高可降低早产风险。中介分析结果提示, 3-甲基胞苷可能部分介导空腹胰岛素对子痫前期/子痫的效应 (中介比例为 4.88%)。主要结果均通过敏感性分析验证, 且反向 MR 分析未发现反向因果关系。**结论** 本研究从遗传学层面提示了不同血糖特征对特定 APOs 的差异化因果效应, 并发现 3-甲基胞苷在空腹胰岛素与子痫前期/子痫关联中具有潜在中介作用, 为孕期血糖精细化管理提供了初步线索。

【关键词】 血糖特征; 不良妊娠结局; 血浆代谢物; 孟德尔随机化; 中介分析

【中图分类号】 R714.2 **【文献标识码】** A

Causal relationships between glycemetic traits and adverse pregnancy outcomes and the mediating role of plasma metabolites: a Mendelian randomization study

ZHOU Yuejing^{1,2}, XU Dan³, ZHONG Caiyun¹

1. Department of Nutrition and Food Safety, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

2. Department of Clinical Nutrition, Huai'an Maternal and Child Health Care Hospital, Huai'an 223002, Jiangsu Province, China

3. Department of Gynecology, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: ZHONG Caiyun, Email: cyzhong@njmu.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510140

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82305297)

通信作者: 钟才云, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: cyzhong@njmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the causal association among glycemic traits, plasma metabolites, and adverse pregnancy outcomes (APOs), as well as potential mediating mechanisms, using Mendelian randomization (MR). **Methods** Based on summary data from genome-wide association studies, a two-sample MR framework, including sensitivity analyses, reverse MR, and two-step mediation analysis was applied. Four glycemic traits (fasting glucose, fasting insulin, 2 h postprandial glucose, and HbA1c) and 1,400 plasma metabolites were used as exposures, while four APOs (spontaneous abortion, fetal growth restriction, pre-eclampsia/eclampsia, and preterm birth) served as outcomes. The inverse variance weighted method was used as the primary analysis, supplemented by various sensitivity analyses to verify the robustness of the results. **Results** MR analysis showed that genetically predicted higher fasting glucose was causally associated with a reduced risk of fetal growth restriction [OR=0.660, 95%CI (0.496, 0.879), $P=0.004$]. Higher fasting insulin was a risk factor for pre-eclampsia/eclampsia [OR=1.738, 95%CI (1.057, 2.859), $P=0.030$], while higher 2 h postprandial glucose was associated with an increased risk of preterm birth [OR=1.172, 95%CI (1.014, 1.354), $P=0.032$]. No significant causal associations were found between HbA1c and any of the APOs in the MR analysis ($P > 0.05$). Metabolite analysis revealed that higher levels of hexanoylglutamine and 3-methylcytidine increased the risk of pre-eclampsia/eclampsia, whereas a higher level of N6-acetyllysine reduced the risk of preterm birth. Mediation analysis further suggested that 3-methylcytidine may partially mediate the effect of fasting insulin on pre-eclampsia/eclampsia (mediation proportion: 4.88%). All primary results were validated by sensitivity analyses, and reverse MR analysis found no evidence of reverse causation. **Conclusion** This study provides genetic evidence for the potential differential causal effects of glycemic traits on distinct APOs and, reveals the partial mediating role of 3-methylcytidine in the pathway from fasting insulin to pre-eclampsia/eclampsia, offering new insights for precise glycemic management during pregnancy.

【Keywords】 Glycemic traits; Adverse pregnancy outcomes; Plasma metabolites; Mendelian randomization; Mediation analysis

不良妊娠结局 (adverse pregnancy outcomes, APOs) 是全球范围内导致孕产妇和新生儿发病及死亡的主要原因, 对公共卫生系统构成严峻挑战^[1-2]。妊娠期血糖水平不仅对妊娠结局产生影响, 还与女性远期心血管代谢疾病的风险增加及长期死亡率相关^[3]。一项回顾性队列研究结果显示, 孕前空腹血糖受损与妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 风险增加及轻度子痫前期等 APOs 相关^[4]。研究显示, 高血糖 (特别是 GDM) 与早产、巨大儿、新生儿低血糖及子痫前期等多种并发症风险升高显著关联^[5]。然而, 现有证据主要来源于观察性研究, 其易受混杂因素 (如生活方式、社会经济状况、BMI 等) 和反向因果关联干扰, 使上述关联的真实因果方向及生物学机制仍未明确。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法利用随机分配的遗传变异作为工具变量 (instrumental variable, IV), 模拟随机对照试验, 可有效规避传统观察性研究中的混杂和反向因果

问题, 为推断暴露与结局之间的因果关系提供了有效途径^[6]。近年来, MR 方法已被广泛应用于探索代谢因素与妊娠健康的关系。一项针对中国孕妇的全基因组关联研究和 MR 分析, 识别了 GDM 和血糖特征的新型遗传或分子风险因素^[7]。有研究利用 MR 分析揭示了白细胞亚群与 APOs 的因果关系^[8]、母体高血压特征与 APOs 的因果关联^[9]及 GDM 与子痫前期的双向因果关系^[10]。然而, 现有研究多聚焦于单一血糖指标或有限范围的代谢标志物, 未能系统揭示不同血糖特征对特定妊娠结局的差异化因果效应, 也缺乏对潜在中介代谢通路的深入探讨。虽然孕前糖尿病与 APOs 的因果关系已被探讨^[11], 但对多维度血糖特征及其复交互作用的全面评估仍显不足。基于此, 本研究拟采用两样本 MR 方法, 全面阐明血糖特征与 APOs 的因果关系, 并进一步整合血浆代谢组数据, 系统筛选可能介导上述因果关联的关键代谢物, 在遗传学层面构建“血糖特征-循环代谢物-妊娠结局”的完整通路, 为

妊娠期血糖的精准化管理提供新的遗传学证据,为理解 APOs 的代谢机制开辟新的视角,对开发早期预警生物标志物和制定针对性干预策略具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用 MR 设计,基于全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 的公开汇总数据,系统探讨不同血糖特征、血浆代谢物与 APOs 之间的因果关联,并评估血浆代谢物在其中的潜在中介作用。研究设计包括 3 个主要步骤:①评估空腹血糖、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素和糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 4 种关键血糖特征对自然流产、胎儿生长受限、子痫前期/子痫及早产 4 种 APOs 的总体因果效应;②采用两步 MR 方法,首先识别与 APOs 存在显著因果关联的血浆代谢物,继而分析前述确定的血糖特征对这些代谢物的因果效应;③基于前 2 个步骤的结果,对满足中介分析条件的通路进行量化,评估特定血浆代谢物在血糖特征与 APOs 因果路径中的中介效应比例。MR 分析流程图见附件图 1。

1.2 数据来源

本研究的遗传变异数据来源于已公开的 GWAS 数据库。所有暴露与结局的数据集均来自欧洲人群,以最大程度减少由于群体分层导致的偏倚。血糖特征的遗传数据来源于葡萄糖和胰岛素相关性荟萃分析联盟 (Meta-analyses of Glucose and Insulin-related Traits Consortium, MAGIC)^[12]。该数据集纳入了 200 622 名参与者。使用的数据集编号包括:餐后 2 h 血糖 (MAGIC1000G_2hGlu)、空腹血糖 (MAGIC1000G_FG)、空腹胰岛素 (MAGIC 1000G_FI) 和 HbA1c (MAGIC1000G_HbA1c)。在原始 GWAS 中,符合以下任一条件的 1 型或 2 型糖尿病患者均被排除:自述正在服用糖尿病相关药物、空腹血糖 ≥ 7 mmol/L、餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或 HbA1c $\geq 6.5\%$,参与者处于正常至糖尿病前期范围的血糖特征。APOs 的遗传数据均从 FinnGen 项目的 R12 版本中获取^[13],具体包括:自然流产 (finngen_R12_O15_ABORT_SPONTAN)、胎儿生长受限 (finngen_R12_O15_POOR_FETGRO)、子痫前期/子痫 (finngen_R12_O15_PRE_OR_

ECLAMPسيا)、早产 (finngen_R12_O15_PRETERM) 以及作为阳性对照的 GDM (finngen_R12_GEST_DIABETES)。所有 1 091 种血液代谢物和 309 种血浆代谢物的 GWAS 汇总统计数据,从 GWAS 目录 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>, ID: GCST90199621-GCST90201020) 下载获取^[14]。各数据集信息详见附件表 1。

1.3 工具变量的选择

遵循 MR 分析的 3 项核心假设:相关性、独立性和排他性假设^[15],对 IV 进行筛选。对空腹血糖 (mmol/L)、餐后 2 h 血糖 (mmol/L)、空腹胰岛素 (自然对数转换后的 pmol/L) 和 HbA1c (%) ,选取在全基因组筛选阈值 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 下与暴露显著相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为 IV;为保障遗传变异的独立性,进一步采用连锁不平衡聚类分析,设定参数为 $r^2 < 0.001$ 、遗传距离为 10 000 kb,以剔除高度连锁的 SNP^[16-17]。为评估潜在反向因果关联,开展反向 MR 分析,探究 APOs 对血糖特征的因果效应。鉴于部分结局的 GWAS 样本量有限,若采用全基因组显著性阈值 ($P < 5 \times 10^{-8}$),筛选出的 IV 数量过少 (< 10 个),可能影响 MR 分析的统计效能。为获得足够数量的 SNP,本研究将胎儿生长受限与早产的 IV 筛选阈值放宽至 $P < 5 \times 10^{-6}$ ^[17-18],而对子痫前期/子痫则维持严格阈值 ($P < 5 \times 10^{-8}$)。为排除弱 IV 偏倚,计算所有 IV 的 F 值,并确保所纳入 IV 的 F 值 > 10 。

1.4 统计学分析

采用两样本 MR 分析框架评估血糖特征与 APOs 之间的潜在因果关联。基于前期筛选合格的 IV,运用 R 4.4.2 软件中的 TwoSampleMR (v0.5.7)、ggplot2 (v3.5.2) 及 foreach (v1.5.2) 包进行数据分析。因果效应估计综合采用 MR-Egger 法、加权中位数法 (weighted median)、逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、简单众数法 (simple mode)、加权众数法 (weighted mode) 5 种方法,其中 IVW 因其在有效 IV 假设下具有最优统计效能,被确定为主要分析方法^[19]。计算比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。为确保研究结果的稳健性,进行系统的敏感性分析:多效性评估 (MR-Egger 截距检验法、MR-PRESSO 全局检验)、异质性检验

(Cochran's Q 检验) 及留一法敏感性分析。当 MR-PRESSO 全局检验 $P < 0.05$ 时, 进一步识别异常 SNP; 若存在异常 SNP (≥ 1 个), 则报告移除后的校正结果作为主要效应估计。若 MR-PRESSO 全局检验 $P < 0.05$ 但未检测到异常 SNP, 提示异质性可能源于 IV 的多样性而非水平多效性, 此时以随机效应 IVW 结果为主。若 MR-Egger 截距 $P > 0.05$, 则无定向水平多效性; 即使 MR-PRESSO 全局显著, 也可认为多效性不影响因果方向, 以随机效应 IVW 为主要结果。

采用与上述方法基本相同的筛选标准评估血浆代谢物与 APOs 之间的潜在因果关联, 即 IVW 法假发现率 (false discovery rate, FDR) 校正后的 $P_{FDR} < 0.05$ 定义为显著因果关联, $P_{FDR} > 0.05$ 但 $P < 0.05$ 则定义为名义上显著。同时通过异质性、多效性检验以及留一法验证结果稳健性, 筛选与 APOs 存在显著因果关联的血浆代谢物。

采用两步 MR 法分析血糖特征-代谢物-APOs 的中介效应: 以显著血糖特征为暴露因素, 显著代谢物为结局变量, 计算暴露-中介效应值 (beta 1); 以显著代谢物为暴露因素, 显著不良结局为结局变量, 计算中介-结局效应值 (beta 2)。

通过以下公式计算代谢物的中介比例: $(\text{beta } 1 \times \text{beta } 2 / \text{beta } \text{总}) \times 100\%$, 其中 beta 总代表显著血糖特征对显著 APOs 的总效应值。

2 结果

2.1 特定血糖特征与不良妊娠结局的潜在因果关系

MR 分析结果显示, 空腹血糖水平升高与胎儿生长受限风险降低存在显著因果关联 [OR=0.660, 95%CI (0.496, 0.879), $P=0.004$, $P_{FDR}=0.022$]。空腹胰岛素升高与子痫前期/子痫风险增加存在名义上显著的关联 [OR=1.738, 95%CI (1.057, 2.859), $P=0.030$, $P_{FDR}=0.146$]。餐后 2 h 血糖升高与早产风险增加存在名义上显著的关联 [OR=1.172, 95%CI (1.014, 1.354), $P=0.032$, $P_{FDR}=0.156$]。HbA1c 与 APOs 的 MR 分析未发现显著因果关联: 自然流产 [OR=0.886, 95%CI (0.742, 1.057), $P=0.178$]、胎儿生长受限 [OR=0.779, 95%CI (0.515, 1.177), $P=0.236$]、子痫前期/子痫 [OR=0.784, 95%CI (0.548, 1.120), $P=0.181$]、早产 [OR=1.261, 95%CI (0.971, 1.639), $P=0.082$]。见表 1。

表 1 血糖特征与不良妊娠结局的潜在因果关系

Table 1. Potential causal relationships between specific glycaemic features and adverse pregnancy outcomes

暴露	结局	SNP 数量	OR 值 (95%CI)	P 值	P_{FDR} 值
餐后 2 h 血糖	自然流产	11	0.936 (0.841, 1.041)	0.225	0.304
空腹血糖	自然流产	65	0.889 (0.787, 1.003)	0.056	0.281
空腹胰岛素	自然流产	37	0.870 (0.677, 1.118)	0.276	0.548
HbA1c	自然流产	70	0.886 (0.742, 1.057)	0.178	0.888
餐后 2 h 血糖	胎儿生长受限	11	0.889 (0.743, 1.090)	0.267	0.668
空腹血糖	胎儿生长受限	65	0.660 (0.496, 0.879)	0.004	0.022
空腹胰岛素	胎儿生长受限	37	1.076 (0.621, 1.863)	0.795	0.795
HbA1c	胎儿生长受限	70	0.779 (0.515, 1.177)	0.236	0.875
餐后 2 h 血糖	子痫前期/子痫	11	0.979 (0.813, 1.179)	0.820	0.967
空腹血糖	子痫前期/子痫	65	1.057 (0.822, 1.360)	0.664	0.685
空腹胰岛素	子痫前期/子痫	37	1.738 (1.057, 2.859)	0.030	0.146
HbA1c	子痫前期/子痫	70	0.784 (0.548, 1.120)	0.181	0.227
餐后 2 h 血糖	早产	11	1.172 (1.014, 1.354)	0.032	0.156
空腹血糖	早产	65	0.984 (0.827, 1.171)	0.858	0.902
空腹胰岛素	早产	37	1.314 (0.918, 1.880)	0.135	0.338
HbA1c	早产	70	1.261 (0.971, 1.639)	0.082	0.410
餐后 2 h 血糖	GDM	11	1.437 (0.890, 2.440)	0.132	0.132
空腹血糖	GDM	65	14.291 (9.428, 21.664)	<0.001	<0.001
空腹胰岛素	GDM	37	2.772 (1.265, 6.074)	0.011	0.027
HbA1c	GDM	70	4.268 (1.771, 10.284)	0.001	0.006

MR-Egger回归分析显示，上述存在显著因果关联的结果均无显著水平多效性 (P 均 > 0.05)，表明IV主要通过血糖特征途径影响妊娠结局，进一步支持因果推断的可靠性，敏感性分析结果见表2和附件图2。以GDM作为阳性对照，结果显示空腹血糖、空腹胰岛素和HbA1c均与其呈显著正相关 (所有 $P < 0.05$)，进一步证实了遗传IV的有效性。反向MR分析未发现APOs对血糖特征的显著因果效应 (所有 $P > 0.05$)，排除反向因果关联的可能，强化了血糖特征作为因、妊娠结局作为果的因果方向，见附件图3。

2.2 不良妊娠结局与相关代谢物MR分析

MR分析结果显示，经FDR校正后，未发现与胎儿生长受限存在显著因果关联的代谢物 ($P_{FDR} > 0.05$)。己酰基谷氨酰胺 [OR=1.126, 95%CI (1.065, 1.191), $P < 0.001$, $P_{FDR}=0.028$]、3-甲基胞苷 [OR=1.070, 95%CI

(1.042, 1.100), $P < 0.001$, $P_{FDR} < 0.001$] 水平升高均与子痫前期/子痫风险增加相关，提示该代谢物可能参与子痫前期/子痫的发病机制。N6-乙酰赖氨酸水平升高与早产风险降低存在显著因果关联 [OR=0.877, 95%CI (0.826, 0.930), $P < 0.001$, $P_{FDR}=0.011$]，提示该代谢物可能对早产具有保护作用。敏感性分析未发现显著的水平多效性 (所有 $P > 0.05$)，支持上述因果关系的稳健性，见表3和附件表2。

2.3 特定血糖特征介导的代谢物因果关联分析

进一步探讨特定血糖特征是否通过调控代谢物水平介导其对APOs的因果影响。针对子痫前期/子痫相关的2种代谢物，以空腹胰岛素为暴露的MR分析显示，基因预测的空腹胰岛素水平与己酰基谷氨酰胺水平存在显著的负向因果关联 [OR=0.522, 95%CI (0.336, 0.810), $P=0.004$]

表2 血糖特征与不良妊娠结局因果关联的水平多效性及异质性检验结果

Table 2. Assessment of horizontal pleiotropy and heterogeneity in the causal relationships between glycemic traits and adverse pregnancy outcomes

暴露	结局	异质性		多效性 (MR-Egger)		多效性 (MR-PRESSO)	
		Q值 (IVW)	P值	截距	P值	RSSobs值	P值
餐后2h血糖	自然流产	13.03	0.222	-0.003	0.808	16.33	0.228
空腹血糖	自然流产	64.55	0.457	-0.003	0.189	66.15	0.478
空腹胰岛素	自然流产	41.33	0.249	-0.013	0.043	43.83	0.233
HbA1c	自然流产	54.30	0.902	-0.001	0.967	55.66	0.907
餐后2h血糖	胎儿生长受限	10.22	0.421	-0.042	0.068	12.19	0.443
空腹血糖	胎儿生长受限	89.32	0.020	-0.003	0.638	91.74	0.025 ^a
空腹胰岛素	胎儿生长受限	49.11	0.071	0.013	0.360	52.84	0.063
HbA1c	胎儿生长受限	93.41	0.027	-0.003	0.601	96.22	0.032 ^a
餐后2h血糖	子痫前期/子痫	17.77	0.059	0.003	0.882	21.86	0.070
空腹血糖	子痫前期/子痫	125.37	< 0.001	0.006	0.243	128.46	< 0.001 ^a
空腹胰岛素	子痫前期/子痫	73.14	< 0.001	0.011	0.403	77.69	< 0.001 ^b
HbA1c	子痫前期/子痫	127.29	< 0.001	0.005	0.425	129.63	< 0.001 ^c
餐后2h血糖	早产	12.42	0.258	0.016	0.337	15.81	0.242
空腹血糖	早产	69.13	0.308	-0.001	0.786	73.09	0.296
空腹胰岛素	早产	43.80	0.174	-0.003	0.734	46.63	0.164
HbA1c	早产	78.64	0.200	-0.001	0.866	81.24	0.213
餐后2h血糖	GDM	234.70	< 0.001	-0.071	0.213	276.30	< 0.001 ^d
空腹血糖	GDM	619.28	< 0.001	-0.017	0.048	801.04	< 0.001 ^e
空腹胰岛素	GDM	323.51	< 0.001	-0.029	0.156	341.37	< 0.001
HbA1c	GDM	1 375.81	< 0.001	0.007	0.614	1 464.70	< 0.001 ^f
胎儿生长受限	空腹血糖	18.98	0.458	< 0.001	0.972	20.84	0.480
子痫前期/子痫	空腹胰岛素	8.60	0.198	-0.006	0.644	10.88	0.248
早产	餐后2h血糖	10.10	0.966	0.009	0.215	11.65	0.945

注：^a无显著SNP；^brs972283为异常SNP，校正的 $P=0.740$ ；^crs10405535、rs6877043为异常SNP，校正的 $P=0.895$ ；^drs11708067、rs1260326、rs17271305、rs2126259、rs4148646为异常SNP，校正的 $P=0.833$ ；^e校正的 $P < 0.001$ ；^f校正的 $P=0.528$ 。

表3 血浆代谢物与血糖特征、不良妊娠结局的潜在因果关系

Table 3. Potential causal relationships between plasma metabolites and glycemic traits, adverse pregnancy outcomes

暴露	结局	OR值 (95%CI)	P值	P_{FDR} 值
2-O-甲基抗坏血酸水平	胎儿生长受限	0.910 (0.860, 0.960)	<0.001	0.854
己酰基谷氨酰胺水平	子痫前期/子痫	1.126 (1.065, 1.191)	<0.001	0.028
3-甲基胞苷水平	子痫前期/子痫	1.070 (1.042, 1.100)	<0.001	<0.001
N6-乙酰赖氨酸水平	早产	0.877 (0.826, 0.930)	<0.001	0.011
空腹胰岛素	己酰基谷氨酰胺水平	0.522 (0.336, 0.810)	0.004	0.109
空腹胰岛素	3-甲基胞苷水平	1.486 (1.070, 2.066)	0.018	1.000
餐后2h血糖	N6-乙酰赖氨酸水平	0.965 (0.842, 1.170)	0.612	1.000

而与3-甲基胞苷水平则呈显著正向因果关联 [OR=1.486, 95%CI (1.070, 2.066), $P=0.018$], 提示空腹胰岛素可能通过调节己酰基谷氨酰胺与3-甲基胞苷的水平, 部分介导其对子痫前期/子痫风险的因果路径。在早产相关代谢通路的分析中, 未发现餐后2h血糖与N6-乙酰赖氨酸水平存在显著因果关联 [OR=0.965, 95%CI (0.842, 1.170), $P=0.612$], 提示餐后血糖对早产的影响可能不依赖于N6-乙酰赖氨酸代谢途径, 见表3。

2.4 特定血糖特征-代谢物中介效应解析

中介分析结果显示, 3-甲基胞苷水平在空腹胰岛素与子痫前期/子痫的因果路径中发挥部分中介效应, 中介效应量为0.027, 中介比例为4.88% [95%CI (-18.7%, 28.5%), $P=0.686$]。提示3-甲基胞苷可能作为空腹胰岛素影响子痫前期/子痫发病的潜在代谢中介因子, 为后续机制研究提供了具体分子靶点。

3 讨论

本研究通过MR分析方法, 从遗传角度系统阐明了血糖特征对APOs的特异性因果效应。结果显示, 空腹血糖、空腹胰岛素和餐后2h血糖分别与不同APOs存在差异化的因果关联: 基因预测的空腹血糖水平升高可降低胎儿生长受限发生风险 (OR=0.660); 而空腹胰岛素水平升高则显著增加了子痫前期/子痫的风险 (OR=1.738); 餐后2h血糖升高与早产风险增加呈因果关系 (OR=1.172)。提示临床评估妊娠期代谢相关风险时, 不能将高血糖视为一个整体, 而应区分不同血糖特征的独立病理生理作用。此外, 本研究还从代谢组学层面分析了APOs的潜在分子机制, 鉴定出3种与子痫前期/子痫或早产存在显著遗传因果关联的代谢物, 为理解APOs的发病机制提供了新视角。

子痫前期/子痫是妊娠期的严重并发症, 全球约5%~7%的妊娠人群会罹患该类疾病, 也是导致孕产妇死亡的主要原因^[20]。其确切病因尚未完全阐明, 但氧化应激、炎症反应和胰岛素抵抗被认为是其关键病理生理机制^[21-23]。已有MR研究发现, 胰岛素的使用会增加子痫前期风险^[24]。与既往研究结论一致, 本研究发现空腹胰岛素水平与子痫前期/子痫风险存在正向因果关联, 提示临床应重视孕前及孕期胰岛素抵抗的筛查与管理, 干预方面不应仅管控血糖水平, 还需结合饮食调整、抗阻运动等生活方式干预手段, 联合二甲双胍等药物改善胰岛素敏感性, 该干预模式有望成为预防子痫前期的重要策略。代谢物层面, 本研究结果显示己酰基谷氨酰胺和3-甲基胞苷水平升高均会增加子痫前期/子痫风险。其中, 己酰基谷氨酰胺是脂肪酸与谷氨酰胺的结合物, 与线粒体脂肪酸 β 氧化密切相关, 而子痫前期患者胎盘组织存在线粒体功能障碍和线粒体脂肪酸氧化能力下降^[25-26], 提示己酰基谷氨酰胺可能是胎盘线粒体功能障碍的早期分子标志物。3-甲基胞苷是tRNA/rRNA的修饰核苷, 参与基因表达调控; 既往研究显示子痫前期胎盘组织存在RNA甲基化修饰异常^[27], 本研究的遗传关联进一步支持3-甲基胞苷可能参与该过程。

中介分析结果显示, 空腹胰岛素对子痫前期/子痫发病风险的影响中, 可能有4.88%通过调控3-甲基胞苷水平实现。尽管该中介效应比例较小, 但效应方向一致。在多因素、多通路共同调控的复杂疾病中, 识别出任何一个具体的介质并量化其贡献, 均具有重要研究价值。本研究通过将宏观的临床表型(子痫前期/子痫)、激素水平(空腹胰岛素)与微观的分子代谢(3-甲基胞苷)有机结合, 为后续机制研究提供了初步线索。

早产定义为妊娠未满37周的分娩, 是导致新

生儿死亡及增加远期健康风险的重要因素。早产儿不仅围产期死亡风险增加，远期健康也面临神经发育障碍和慢性疾病易感性增加等挑战。临床研究提示，餐后高血糖可能通过多种病理机制增加早产风险，包括诱发子宫肌层异常收缩、促进全身性或局部炎症反应及干扰胎盘血流与营养物质转运功能^[28]。观察性研究也支持妊娠期女性餐后 2 h 血糖升高与早产发生率上升存在相关性^[29]。本研究从遗传因果推断角度明确了餐后 2 h 血糖升高与早产风险增加存在潜在的因果关联。既往研究多集中于空腹血糖或 GDM 对早产的影响，而餐后血糖的作用常被忽视或与其他血糖指标相混淆。本研究结果提示孕期餐后血糖管理对降低早产风险的独立重要性，建议在孕期营养指导和血糖监测中给予餐后血糖与空腹血糖同等关注，采取调整碳水化合物摄入、餐后适量活动等精细化管理措施。

胎儿生长受限是临床常见的妊娠并发症，其特征是胎儿体重低于同胎龄胎儿体重的第 10 百分位数，其不仅与新生儿期发病及死亡风险上升密切相关，更可能对子代远期健康产生深远影响，增加其未来发生代谢性疾病与心血管疾病的风险^[30]。妊娠期母体会经历一系列复杂的代谢适应性改变，以保障胎儿的营养供给与生长发育。该过程主要表现为中晚孕期出现的生理性胰岛素抵抗，以及妊娠期空腹血糖水平的生理性下降^[31]。研究表明，孕妇空腹血糖水平与胎儿生长发育状态密切相关，即使孕妇空腹血糖水平处于非糖尿病范围或低于 GDM 的诊断阈值，仍可能对胎儿生长轨迹产生显著影响^[32]。已有研究显示，在首次产前检查时（妊娠 10~24 周）检测的空腹血糖水平与新生儿出生体重、身长相关^[33]。本研究从遗传学视角为该关系提供了潜在因果证据：基因工具预测的空腹血糖水平升高与胎儿生长受限风险降低显著相关。因此，适度升高的空腹血糖可提高母血中的葡萄糖浓度，使母血与脐血之间的浓度梯度进一步增大，从而驱动葡萄糖经胎盘上的易化葡萄糖转运体顺浓度梯度向胎儿侧跨膜转运，增加胎儿循环的葡萄糖供给，改善其能量状态并有利于生长潜能的发挥。进一步明确了空腹血糖作为胎儿生长关键调节因子的生理角色，提示维持适当的空腹血糖水平对于优化胎儿宫内生长环境可能具有重要作用。

尽管本研究通过多种敏感性分析和阳性对照验证了结果的稳健性，但仍存在局限性。首先，遗传数据主要来自欧洲人群，结论向其他种族（尤其是中国及东亚人群）的外推性尚需验证。其次，3-甲基胞苷的中介效应比例较小（4.88%），反映了复杂疾病的多通路特性。未来，计划在更多样化的人群中开展验证与拓展研究：①利用中国及东亚人群 GWAS 数据进行跨种族 MR 重复分析；②在前瞻性队列中验证 3-甲基胞苷等代谢物对子痫前期/子痫和早产的预测价值；③设计针对胰岛素敏感性和代谢物调控的营养或生活方式干预试验，验证这些干预是否能有效降低 APOs 的发生风险。

综上，本研究从遗传学视角提示了不同血糖特征对特定 APOs 的差异化因果效应，并发现 3-甲基胞苷在空腹胰岛素与子痫前期/子痫关联中具有潜在中介作用，为孕期血糖精细化管理提供了初步线索。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202510140.pdf>)

伦理声明：不适用

作者贡献：数据获取：周跃静、徐丹；文章撰写：周跃静；研究设计与论文审定：钟才云；基金支持：徐丹

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可联系通信作者获取
利益冲突声明：无

致谢：诚挚感谢 IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 和 FinnGen 数据库 (<https://www.finnngen.fi/>) 为本研究提供的公开遗传汇总数据

参考文献

- 1 Zeleke AM, Takele GA, Gonete YA, et al. Adverse birth outcomes and associated factors among Sub-Saharan African grand multiparas: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ther Adv Reprod Health*, 2025, 19: 26334941251342121.
- 2 Sheikh J, Allotey J, Kew T, et al. Effects of race and ethnicity on perinatal outcomes in high-income and upper-middle-income countries: an individual participant data Meta-analysis of 2 198 655 pregnancies[J]. *Lancet*, 2022, 400(10368): 2049-2062.
- 3 Zeng N, Wen W, Corsi DJ, et al. Maternal glucose levels and future risk of developing cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis protocol[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(5): e069251.
- 4 Salman L, Arbib N, Shmueli A, et al. The association between pre-pregnancy impaired fasting glucose and adverse perinatal outcome[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 140: 148-153.
- 5 Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022,

- 377: e067946.
- 6 Pingault JB, O'Reilly PF, Schoeler T, et al. Using genetic data to strengthen causal inference in observational research[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(9): 566–580.
 - 7 Zhen J, Gu Y, Wang P, et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis among 30,699 Chinese pregnant women identifies novel genetic and molecular risk factors for gestational diabetes and glycaemic traits[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(4): 703–713.
 - 8 Chen H, Shao LZ, Wang YX, et al. Causal relationships between leukocyte subsets and adverse fetal outcomes: a Mendelian randomization study[J]. *Mediators Inflamm*, 2024, 2024: 6349687.
 - 9 Ardissino M, Reddy RK, Slob EAW, et al. Maternal hypertensive traits and adverse outcome in pregnancy: a Mendelian randomization study[J]. *J Hypertens*, 2023, 41(9): 1438–1445.
 - 10 Yang XF, Zhong QM, Huang MW, et al. Causal relationship between gestational diabetes and preeclampsia: a bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 210: 111643.
 - 11 Hantoushzadeh S, Zaki-Dizaji M, Habibi D, et al. Pregestational diabetes and adverse pregnancy results: a Mendelian randomization study[J]. *Arch Iran Med*, 2025, 28(2): 81–87.
 - 12 Chen J, Spracklen CN, Marenne G, et al. The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(6): 840–860.
 - 13 Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 508–518.
 - 14 Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(1): 44–53.
 - 15 Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 6.
 - 16 Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740–752.
 - 17 Wong THT, Mo JMY, Zhou M, et al. A two-sample Mendelian randomization study explores metabolic profiling of different glycemic traits[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 293.
 - 18 闫浩杰, 史树锦, 韩帆, 等. 循环炎性细胞因子与冠状动脉粥样硬化的因果关系: 双向孟德尔随机化研究[J]. *解放军医学杂志*, 2026, 51(2): 155–163. [Yan HJ, Shi SJ, Han F, et al. Causal relationship between circulating inflammatory cytokines and coronary atherosclerosis: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2026, 51(2): 155–163.]
 - 19 Chen J, Yu X, Wu X, et al. Causal relationships between gut microbiota, immune cell, and non-small cell lung cancer: a two-step, two-sample Mendelian randomization study[J]. *J Cancer*, 2024, 15(7): 1890–1897.
 - 20 Mitranovici MI, Chiorean DM, Moraru R, et al. Understanding the pathophysiology of preeclampsia: exploring the role of antiphospholipid antibodies and future directions[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(9): 2668.
 - 21 Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(4): 327.e1–6.
 - 22 Masoura S, Makedou K, Theodoridis T, et al. The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2015, 11(2): 110–115.
 - 23 Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2005, 60(12): 807–816.
 - 24 Ying X, Wu Q, Li X, et al. Causal associations between pre-pregnancy diabetes mellitus and pre-eclampsia risk: insights from a Mendelian randomization study[J]. *Healthcare(Basel)*, 2025, 13(9): 1085.
 - 25 Hu XQ, Zhang L. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(6): 157–172.
 - 26 Bartha JL, Visiedo F, Fernández-Deudero A, et al. Decreased mitochondrial fatty acid oxidation in placentas from women with preeclampsia[J]. *Placenta*, 2012, 33(2): 132–134.
 - 27 Gu Y, Chu X, Morgan JA, et al. Upregulation of METTL3 expression and m6A RNA methylation in placental trophoblasts in preeclampsia[J]. *Placenta*, 2021, 103: 43–49.
 - 28 Ullah A, Zhao J, Singla RK, et al. Pathophysiological impact of CXC and CX3CL1 chemokines in preeclampsia and gestational diabetes mellitus[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1272536.
 - 29 Karcz K, Królak-Olejnik B. Impact of gestational diabetes mellitus on fetal growth and nutritional status in newborns[J]. *Nutrients*, 2024, 16(23): 4093.
 - 30 Bertossa MR, Darby JRT, Holman SL, et al. Fetal glucose availability: a key regulator of the metabolic, hormonal and contractility profiles of the fetal sheep heart[J/OL]. *J Physiol*, 1–23. [2025–09–01]. <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/JP288303>.
 - 31 Lowe WL, Kuang A, Hayes MG, et al. Genetics of glucose homeostasis in pregnancy and postpartum[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(12): 2726–2739.
 - 32 Guo F, Liu Y, Ding Z, et al. Observations of the effects of maternal fasting plasma glucose changes in early pregnancy on fetal growth profiles and birth outcomes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 666194.
 - 33 Liu B, Chen H, Xu Y, et al. Fetal growth is associated with maternal fasting plasma glucose at first prenatal visit[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e116352.

收稿日期: 2025年10月31日 修回日期: 2026年06月18日
 本文编辑: 杨燕 曹越

引用本文: 周跃静, 徐丹, 钟才云. 血糖特征与不良妊娠结局的因果关系及血浆代谢物的中介作用: 一项孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2026, 36(6): 649–656. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510140.

Zhou YJ, Xu D, Zhong CY. Causal relationships between glycemic traits and adverse pregnancy outcomes and the mediating role of plasma metabolites: a Mendelian randomization study[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(6): 649–656. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510140.