

## • 遗传代谢病 •

## 健康孕妇孕晚期全血游离肉碱与母婴心脏结构和功能的关系

丁文虹<sup>1</sup> 崔刚<sup>2</sup> 丁翔<sup>3</sup> 付蒙<sup>3</sup> 王丽红<sup>4</sup> 宋金荣<sup>5</sup> 上官文<sup>1</sup> 韩玲<sup>1</sup><sup>1</sup>首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心 100029; <sup>2</sup>中日友好医院药物临床试验研究中心, 北京 100029; <sup>3</sup>北京市海淀区妇幼保健院妇产科 100080; <sup>4</sup>北京市密云区妇幼保健院妇产科 100150; <sup>5</sup>北京市密云区妇幼保健院超声科 100150

通信作者: 韩玲, Email: hanl6610@sina.com, 电话: 010-64456658

**【摘要】** 目的 研究健康孕妇孕晚期全血游离肉碱及氨基酸水平及其与母胎、新生儿心脏结构与功能的关系。方法 前瞻性选择 2017 年 6 月至 2018 年 2 月在北京市 2 家区级妇幼保健院(城区 1 家和远郊区 1 家)进行常规产前检查并分娩的单胎妊娠孕妇, 于孕(18±1)周时行唐氏综合征筛查, 孕(35±1)周时采用液相色谱-串联质谱技术检测孕妇全血及尿氨基酸、游离肉碱水平, 同时进行母亲及胎儿心脏超声检查, 分娩后行新生儿心脏超声评估心脏结构、心功能。同时收集孕妇文化程度、初婚年龄、妊娠年龄、孕次、孕早期口服叶酸史等产前因素。采用 *t* 检验、方差分析、 $\chi^2$  检验、Kolmogorov-Smirnov 检验、Pearson 相关检验、Kappa 检验进行统计学分析。结果 最终 493 对资料完整的孕妇及其新生儿纳入统计分析。孕妇孕晚期血游离肉碱水平为 5.09~59.17  $\mu\text{mol/L}$ (参考值 10.00~50.00  $\mu\text{mol/L}$ ), 平均(13.03±3.87)  $\mu\text{mol/L}$ ; 心脏超声未见结构异常, 左室舒张末期内径为(45.70±3.08) mm, 左室收缩末期内径为(29.17±3.12) mm, 左室射血分数均 $\geq 55\%$ ; 孕晚期胎儿心脏超声未检出心脏畸形。493 例新生儿出生体重为(3 340±313) g, < 2 500 g 共 5 例(1.0%), 其母亲血游离肉碱水平为(13.25±2.17)  $\mu\text{mol/L}$ (10.46~19.21  $\mu\text{mol/L}$ ); 出生体重> 4 000 g 新生儿共 15 例(3.0%), 其母亲血游离肉碱水平为(12.64±2.50)  $\mu\text{mol/L}$ (8.78~17.73  $\mu\text{mol/L}$ ), 2 组差异无统计学意义( $t=0.42, P>0.05$ )。493 例新生儿左室舒张末期内径平均为(17.21±1.27) mm, 左室收缩末期内径平均为(11.03±1.30) mm。其中 64 例(13.0%)新生儿左室射血分数< 60%, 其母血游离肉碱水平为(12.93±2.78)  $\mu\text{mol/L}$ (7.34~22.13  $\mu\text{mol/L}$ ); 59 例(12.0%)新生儿左室射血分数> 75%, 其母血游离肉碱水平为(13.09±3.24)  $\mu\text{mol/L}$ (8.66~27.49  $\mu\text{mol/L}$ ), 2 组差异无统计学意义( $t=-0.29, P>0.05$ )。以血游离肉碱水平四分位数分 4 组, 不同血游离肉碱水平组间孕妇、新生儿左室舒张末期内径及左室射血分数差异均无统计学意义( $P$  值均> 0.05)。结论 健康孕妇孕晚期血游离肉碱水平处于正常低限。孕妇心脏功能及胎儿心脏结构虽未受明显影响, 但孕晚期母体血游离肉碱低水平是否会影响儿童心肌功能储备及孕晚期是否需要加强肉碱摄入, 值得扩大样本量继续观察。

**【关键词】** 孕妇; 全血游离肉碱; 心脏功能

DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200517-00463

**Free carnitine levels in peripheral blood of healthy pregnant women in third trimester and their relationship with maternal and fetal cardiac function and structure**Ding Wenhong<sup>1</sup>, Cui Gang<sup>2</sup>, Ding Xiang<sup>3</sup>, Fu Meng<sup>3</sup>, Wang Lihong<sup>4</sup>, Song Jinrong<sup>5</sup>, Shangguan Wen<sup>1</sup>, Han Ling<sup>1</sup><sup>1</sup>Pediatric Cardiovascular Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China;<sup>2</sup>Drug Clinical Trial and Research Center, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; <sup>3</sup>Department

of Obstetrics and Gynecology, Beijing Haidian Maternal &amp; Child Health Hospital, Beijing 100080, China;

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Miyun District Maternal and Child Health Hospital, Beijing101500, China; <sup>5</sup>Department of Ultrasonography, Beijing Miyun District Maternal and Child Health Hospital,

Beijing 101500, China

Corresponding author: Han Ling, Email: hanl6610@sina.com, Tel: 0086-10-64456658

**【Abstract】 Objective** To investigate the levels of periphreal blood free carnitine and amino acids in healthy pregnant women in the third trimester and their association with maternal, fetal, and neonatal cardiac function and structure. **Methods** This prospective descriptive study included healthy singleton pregnancies who underwent routine obstetric examination and delivered in two district maternal and child health hospitals (one in the urban and one in the suburb an area) in Beijing from June 2017 to February 2018. All recruiters had serology Down's syndrome screening test at (18±1) gestational weeks. Besides measurement of amino acids and free carnitine levels in whole blood and urine samples by liquid chromatography–tandem mass spectrometry, all cases underwent maternal and fetal echocardiography at (35±1) weeks of gestation. And neonatal echocardiography was performed after delivery to assess the heart function and structure. Antenatal factors were also collected, including maternal education background, age at first marriage and conception, gravidity, and folic acid supplement in early pregnancy. Statistical analysis was performed using *t*-test, ANOVA, *Chi*-square test, Pearson correlation coefficient, and Kappa test. **Results** A total of 493 mother–neonate dyads were enrolled in this study. Blood free carnitine levels in the healthy pregnant women in the third trimester ranged from 5.09 to 59.17 μmol/L (reference value: 10.00–50.00 μmol/L) with an average value of (13.03±3.87) μmol/L. None was found with structural abnormalities by cardiac ultrasound, showing an average left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and end systolic diameter (LVESD) of (45.70±3.08) mm and (29.17±3.12) mm, respectively, and left ventricular ejection fraction (LVEF) of all cases were over 55%. No cardiac malformation was detected by the third–trimester fetal echocardiography. The average birth weight of the 493 newborns was (3 340±313) g. Those whose birth weight <2 500 g and >4 000 g were accounted for 1.0% (5 cases) and 3.0% (15 cases) with the average maternal blood free carnitine level of (13.25±2.17) μmol/L (10.46–19.21 μmol/L) and (12.64±2.50) μmol/L (8.78–17.73 μmol/L) (*t*=0.42, *P*>0.05). The average LVEDD and LVESD of the 493 newborns were (17.21±1.27) mm and (11.03±1.30) mm, respectively. For the 64 newborns (13.0%) whose LVEF<60%, the maternal blood free carnitine level was (12.93±2.78) μmol/L (7.34–22.13 μmol/L), showing no statistical difference (*t*= - 0.29, *P*>0.05) with those 59 neonates (12.0%) whose LVEF over 75% and maternal carnitine level of (13.09±3.24) μmol/L (8.66–27.49 μmol/L). All cases were divided into four groups based on the quartiles of maternal blood free carnitine level and no significant difference in maternal or neonatal LVEDD or LVEF was observed among these groups (all *P*>0.05). **Conclusions** Blood free carnitine concentration in healthy pregnant women in the third trimester is at the lower limit of normal range, and no significant effect on maternal cardiac function and fetal cardiac structure is seen. However, the effect of low maternal carnitine level in the third trimester on children's myocardial function and whether carnitine should be supplemented in the third trimester are worthy of further investigation with larger sample size.

**【Key words】** Pregnant women; Blood free carnitine; Heart function

DOI:10.3760/cma.j.cn113903-20200517-00463

肉碱是一种类氨基酸物质，其主要生理功能作为载体将长链脂肪酸从细胞质转运至线粒体进行β氧化。肉碱在体内主要以游离肉碱形式存在，在脂类代谢及心肌<sup>[1]</sup>、骨骼肌<sup>[2]</sup>和神经系统<sup>[3]</sup>发育中具有重要作用，其中心肌细胞60%~90%的能量来自于长链脂肪酸的β氧化。肉碱缺乏时，一方面脂肪酸氧化代谢途径能量生成减少，使心肌主要能量来源由脂肪酸向葡萄糖转变，对缺氧的耐受性减低；另一方面，不能被氧化利用的长链脂肪酸在细胞质中堆积，使心肌细胞脂肪变性、心肌重构、心肌收缩力降低<sup>[4]</sup>。另外，游离脂肪酸可改变心肌细胞电活动，导致心律失常，如心室颤动、心房颤动、心动过速、短Q-T综合征等<sup>[5]</sup>。近年来，随着液相色谱-串联质谱技术(liquid chromatography–tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)及基因测序技术在新生儿

筛查中的广泛应用，已有通过新生儿遗传代谢病筛查进而发现母亲肉碱缺乏的报道<sup>[6-7]</sup>，提示母亲的血液肉碱水平与新生儿疾病关系密切。但目前关于孕妇孕晚期血液肉碱水平，及其与母胎心脏结构及功能相关性的研究少见，本研究旨在针对该问题进行探讨。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究为前瞻性描述性研究。选择2017年6月至2018年2月由北京安贞医院牵头合作的北京市2家区级妇幼保健院(城区1家、远郊区1家)进行规范产前检查(简称产检)并成功分娩的单胎妊娠孕妇为研究对象。

纳入标准：健康孕妇，无基础性疾病及遗传性疾病家族史，在本研究合作的2家区级妇幼保健院

规范产检及接受孕期营养及饮食指导, 饮食结构合理、营养状况良好, 最终成功分娩且新生儿及孕妇资料完整。

排除标准: 有高血压、糖尿病或其他遗传代谢性疾病, 血液检测提示肝肾功能明显异常, 患有妊娠期高血压疾病、糖尿病、甲状腺疾病、消化系统或其他系统疾病的孕妇。

本研究经北京安贞医院伦理委员会批准 (批准号: 2019071X), 所有入组孕妇均签署知情同意书。

## 二、研究方法

1. 孕妇相关信息及检测指标: 记录孕妇基本信息, 包括文化程度、初婚年龄、妊娠年龄、孕次等, 以及孕早期口服叶酸情况。孕 (18±1) 周行血唐氏综合征筛查; 孕 (35±1) 周行血液、尿液检测 (包括血常规、尿常规、一般生化、免疫学检查及血液、尿液氨基酸和游离肉碱分析), 同时孕妇及胎儿行心脏超声检查。正常分娩后对新生儿行心脏超声检查, 评估心脏结构及心功能。

2. 分组方法: 以孕母全血游离肉碱的四分位数为切割值分为 4 组 (< 11.01  $\mu\text{mol/L}$  为血 C0-1 组, 11.01~ < 12.52  $\mu\text{mol/L}$  为血 C0-2 组, 12.52~ < 14.48  $\mu\text{mol/L}$  为血 C0-3 组,  $\geq$  14.48  $\mu\text{mol/L}$  为血 C0-4 组), 比较不同组间孕妇左室舒张末期径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、新生儿出生体重、新生儿 LVEDD 及 LVEF 的差异。为探讨特殊情况下孕母全血游离肉碱与新生儿发育及心功能关系, 分别以新生儿出生体重 < 2 500 g 或 > 4 000 g, 以及 LVEF < 60% 或 LVEF > 70% 分组, 比较 2 组新生儿母亲孕期全血游离肉碱水平的差异。

因绝大部分孕妇的血、尿游离肉碱水平为 10~20  $\mu\text{mol/L}$ , 在分析血及尿游离肉碱水平的关系趋势时, 为使病例数分配相对平均, 选用 10 和 20  $\mu\text{mol/L}$  为分界点, 将血、尿游离肉碱分别分为 3 组 (血游离肉碱 < 10  $\mu\text{mol/L}$  为 BC0-1 组, 10~ < 20  $\mu\text{mol/L}$  为 BC0-2 组,  $\geq$  20  $\mu\text{mol/L}$  为 BC0-3 组; 尿游离肉碱 < 10  $\mu\text{mol/L}$  为 UC0-1 组, 10~ < 20  $\mu\text{mol/L}$  为 UC0-2 组,  $\geq$  20  $\mu\text{mol/L}$  为 UC0-3 组), 列交叉表进行统计分析。

3. 血、尿氨基酸及游离肉碱检测方法: 采用 LC-MS/MS 技术检测滤纸干片血斑或尿液标本的游离肉碱及氨基酸 [包括 4 种必需氨基酸 (蛋氨酸、

苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸)、1 种半必需氨基酸 (精氨酸) 和 6 种非必需氨基酸 (丙氨酸、瓜氨酸、甘氨酸、鸟氨酸、脯氨酸、酪氨酸)], 使用 Acquity UPLC 超高效液相色谱-串联质谱仪 (型号: Quattro Premier, 美国 Waters 公司)。将标本上清液经含酰基肉碱和氨基酸内标的甲醇萃取, 盐酸正丁醇衍生后, 利用液相色谱-串联质谱仪进行检测。质控标本采用美国疾病预防控制中心提供的标准滤纸片 (型号为 S&S 903#), 利用已知内标的浓度计算出所测氨基酸和游离肉碱浓度<sup>[8]</sup>。

4. 超声检查方法: 所有入选的孕妇、胎儿及新生儿心脏超声均由有 5 年以上临床经验的心脏超声科医师完成, 均采用 Philips IE33、EPIQ7C 彩色多普勒超声诊断仪。产前胎儿心脏检查应用 C5-1 凸阵探头, 频率 1~5 MHz。孕妇取仰卧或侧卧位, 依照胎儿超声心动图检查标准和规范性指南<sup>[9-11]</sup>, 结合三节段顺序诊断法观察心脏及大血管结构, 测量心腔及各血管内径, 观察各瓣膜形态、启闭及反流、动脉导管血流方向及流速, 以及是否合并胎儿心包及胸腔积液、心律失常。孕妇心脏检查采用 S5-1 相控阵探头, 频率 1~5 MHz; 新生儿心脏检查采用 S8-3 相控阵探头, 频率 3~8 MHz, 孕妇及新生儿取仰卧或左侧卧位, 依照美国超声心动图学会 (American Society of Echocardiography, ASE) 发布的成人及儿童心脏超声检查指南<sup>[12-13]</sup>, 观察心内结构, 测量各心腔及大血管内径, 计算 LVEF, 观察瓣膜形态、运动及各瓣口血流方向、速度及压差, 以及有无心包积液。

## 三、统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。经正态分布检验后, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布的计量资料以  $M (P_{25} \sim P_{75})$  表示; 计数资料以例数和百分数表示。正态分布的计量资料比较采用  $t$  检验或方差分析, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 非正态分布计量资料比较采用 Kolmogorov-Smirnov 检验; 相关分析采用 Pearson 相关性检验, 一致性采用 Kappa 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

本研究共 493 对孕妇和新生儿数据纳入统计分析, 纳入流程见图 1。

孕妇年龄为 (30.4±4.0) 岁; 81 例 (16.4%) 大学以下学历, 305 例 (61.9%) 为大学学历, 107 例 (21.7%) 为研究生及以上学历; 233 例 (47.3%) 为首次妊娠; 335 例 (67.9%) 孕早期规律口服叶酸。

所有孕妇孕 35 周左右血红蛋白水平为 (116.3±9.1) g/L, 其中 116 例 (23.5%) < 110 g/L。孕期血丙氨酸转氨酶 2.6~41.0 U/L (参考值为 0~40.0 U/L)、天冬氨酸转氨酶 3.3~37.0 U/L (参考值为 0~40.0 U/L)、尿素氮 1.0~16.4 mmol/L (参考值为 2.9~7.5 mmol/L) 和肌酐 30.0~68.9 μmol/L (参考值为 41.0~81.0 μmol/L); 所有孕妇人类免疫缺陷病毒、乙肝病毒、丙肝病毒和梅毒螺旋体 IgG 筛查均阴性。

### 二、孕晚期血游离肉碱水平

所有孕妇血游离肉碱水平为 (13.03±3.87) μmol/L (范围 5.09~59.17 μmol/L, 参考值 10.0~50.0 μmol/L), 分布情况见表 1。

### 三、孕晚期尿游离肉碱水平

所有孕妇孕晚期尿游离肉碱水平为 0.82~169.40 μmol/L (参考值 10.00~50.00 μmol/L), 中位水平 15.02 μmol/L, 分布情况见表 1。

### 四、孕晚期血游离肉碱与尿游离肉碱的相关性

将血游离肉碱与尿游离肉碱做交叉表。当血游离肉碱水平低时, 尿游离肉碱多数处于相应低水平, Kappa 系数 = 0.03 (P=0.04), 见表 2。经 Pearson 分析, 相关系数为 0.07, 两者无相关性。

### 五、不同产前因素对孕妇血和尿游离肉碱水平的影响

以孕妇妊娠年龄、文化程度、初婚年龄、孕

早期口服叶酸史、孕次分组, 各不同产前因素组的血、尿游离肉碱水平差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05), 见表 3。

### 六、孕妇同期血液中 11 种氨基酸水平

所有孕妇血液标本中氨基酸水平均在参考范围内, 见表 4。

### 七、孕妇血游离肉碱水平与其心脏功能、胎儿心脏发育、新生儿出生体重及心功能的关系

493 例孕妇心脏超声均未见心脏畸形, LVEDD 为 (45.70±3.08) mm, 左室收缩末期内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD) 为 (29.17±3.12) mm, LVEF 均 ≥ 55%。同期胎儿心脏超声检查均未发现胎儿心脏畸形。以血游离肉碱水平四分位数分组后各组孕妇 LVEDD 及 LVEF 比较, 差异均无统计学意义, 见表 5。

所有孕妇均成功分娩, 分娩孕周为 (39.5±1.2) 周, 新生儿出生身高为 (49.9±1.8) cm, 出生体重 (3 340±313) g。其中出生体重 < 2 500 g 者共 5 例 (1.0%), 其母血游离肉碱水平为 (13.25±2.17) μmol/L (10.46~19.21 μmol/L); 出生体重 > 4 000 g 者共 15 例 (3.0%), 其母亲血游离肉碱水平为 (12.64±2.50) μmol/L (8.78~17.73 μmol/L), 2 组比较差异无统计学意义 (t=0.42, P > 0.05)。

493 例新生儿心脏超声示 LVEDD 为 (17.21±1.27) mm, LVESD 为 (11.03±1.30) mm。

表 1 493 例孕晚期孕妇血和尿游离肉碱水平分布 [例 (%)]

游离肉碱水平 (μmol/L)	血	尿
< 10	67 (13.6)	166 (33.7)
10~< 20	417 (84.6)	131 (26.6)
20~< 30	5 (1.0)	55 (11.2)
30~< 40	2 (0.4)	34 (6.9)
40~< 50	1 (0.2)	31 (6.3)
≥ 50	1 (0.2)	76 (15.4) <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup>其中 ≥ 100 μmol/L 者共 16 例 (3.2%)

表 2 493 例孕晚期孕晚期血游离肉碱和尿游离肉碱水平的相关性分析 [例 (%)]

组别	UC0-1	UC0-2	UC0-3	合计
BC0-1	31 (6.3)	14 (2.8)	22 (4.5)	67 (13.7)
BC0-2	134 (27.2)	114 (23.1)	169 (34.3)	417 (84.6)
BC0-3	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (1.0)	9 (1.8)
合计	166 (33.7)	131 (26.6)	196 (39.7)	493 (100.0)

注: Kappa 系数 = 0.03, P=0.04; BC0-1: 血游离肉碱 < 10 μmol/L; BC0-2: 血游离肉碱 10~< 20 μmol/L; BC0-3: 血游离肉碱 ≥ 20 μmol/L; UC0-1: 尿游离肉碱 < 10 μmol/L; UC0-2: 尿游离肉碱 10~< 20 μmol/L; UC0-3: 尿游离肉碱 ≥ 20 μmol/L

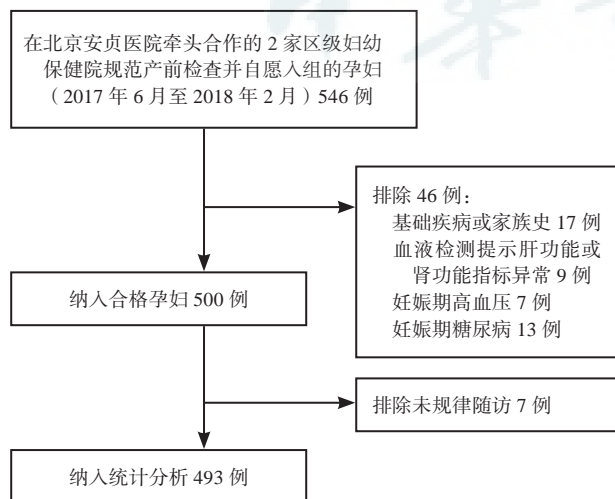


图 1 本研究的纳入流程图

表 3 不同产前因素对血和尿游离肉碱水平的影响

产前因素	例数	血游离肉碱 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	尿游离肉碱 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
孕妇年龄			-0.09	0.93		1.63	0.10
< 30 岁	227	13.01 ± 3.53			15.64 (7.08~41.90)		
≥ 30 岁	266	13.04 ± 4.14			14.16 (7.56~28.71)		
文化程度			1.33	0.18		0.73	0.48
大学以下	81	13.55 ± 3.70			12.52 (7.17~36.30)		
大学及以上	412	12.92 ± 3.90			15.67 (7.52~34.82)		
初婚年龄			-0.66	0.51		1.09	0.28
< 26 岁	176	12.87 ± 3.17			15.44 (7.89~38.02)		
≥ 26 岁	317	13.11 ± 4.21			14.50 (7.37~32.99)		
孕早期口服叶酸史			-0.99	0.32		1.22	0.24
无	158	12.77 ± 3.03			17.04 (8.43~36.11)		
有	335	13.15 ± 4.21			13.62 (7.08~34.49)		
孕次			-0.39	0.71		0.56	0.58
1 次	233	12.93 ± 3.54			14.13 (7.20~34.52)		
> 1 次	260	13.07 ± 4.16			15.62 (7.65~35.31)		

表 4 493 例孕妇孕晚期血氨基酸水平 ( $\mu\text{mol/L}$ )

氨基酸种类	检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )	参考值
蛋氨酸	13.42 ± 3.47	4.3~36.3
苯丙氨酸	46.79 ± 8.43	26~100
缬氨酸	130.33 ± 24.69	46~265
亮氨酸	134.31 ± 25.94	53~284
精氨酸	7.72 ± 1.89	0.92~50.00
丙氨酸	287.24 ± 78.03	126~595
瓜氨酸	15.86 ± 3.88	5.6~39.3
甘氨酸	240.13 ± 30.41	171~1 122
鸟氨酸	50.19 ± 9.38	44~389
脯氨酸	127.49 ± 27.81	113~382
酪氨酸	43.39 ± 14.22	41.5~253

其中 64 例 (13.0%) LVEF < 60%，其母亲血游离肉碱水平为 (12.93 ± 2.78)  $\mu\text{mol/L}$  (7.34~22.13  $\mu\text{mol/L}$ )；59 例 (12.0%) LVEF > 75%，其母亲血游离肉碱水平为 (13.09 ± 3.24)  $\mu\text{mol/L}$  (8.66~27.49  $\mu\text{mol/L}$ )，2 组比较差异无统计学意义 ( $t = -0.29$ ,  $P > 0.05$ )。以母亲血游离肉碱水平四分位数分组，各组新生儿心脏功能及出生体重差异均无统计学意义。见表 5。

## 讨 论

人体内的肉碱 75% 来自胃肠道吸收<sup>[14]</sup>，25% 以赖氨酸和蛋氨酸为原料，在肝脏、肾脏<sup>[15]</sup>、脑<sup>[16]</sup>和胎盘<sup>[17]</sup>等组织中合成，其他组织所需的肉碱主要从循环中摄取<sup>[18]</sup>。肉碱主要通过尿液、母乳及胆汁以游离肉碱或肉碱酯的形式排出<sup>[19]</sup>，而长链酰基肉碱不易排出<sup>[20]</sup>。肉碱可通过肾脏细胞表面的高亲和力和钠依赖性肉碱转运体被重吸收<sup>[21]</sup>，该过程在血液肉碱水平的维持中发挥重要作用。肉碱缺乏的常

见原因包括：摄入不足导致营养性缺乏，比如素食；严重肝肾疾病导致合成障碍；血液透析和肾小管功能障碍导致排泄增多；遗传性有机酸血症或其他脂肪酸代谢异常；以及某些药物（如红霉素、丙戊酸钠、环孢素 A、匹氨西林等）导致的肉碱消耗增加。

本研究通过对 493 例健康孕妇的检测发现，孕晚期血游离肉碱水平为 (13.03 ± 3.87)  $\mu\text{mol/L}$ ，处于参考范围的下限（目前国内外暂时缺乏孕妇群体的血游离肉碱及酰基肉碱谱的参考值范围。临床使用的参考值是试剂厂商及临床检验科室基于儿童群体超大样本量总结归纳所得）。在 Lindsay 等<sup>[22]</sup>的一项 160 例健康孕妇的研究中，孕晚期游离肉碱水平为 (18.19 ± 6.32)  $\mu\text{mol/L}$ ；另有 Talián 等<sup>[23]</sup>[37 例，(16.75 ± 0.89)  $\mu\text{mol/L}$ ] 和 Ryckman 等<sup>[24]</sup>[39 例，(11.5 ± 2.2)  $\mu\text{mol/L}$ ] 的 2 组小样本观察，虽然使用的检测方法与本文不尽相同，但也证实了健康孕妇中血游离肉碱水平有所降低。在本研究中，入组的孕妇均为北京地区孕妇，无边远贫困地区居民，经济上均能支持孕期营养支出。所有孕妇均正常产科随诊且接受常规孕期饮食指导，随访过程中无食欲不良症状，无素食或其他饮食癖好，且孕晚期检测血液中 11 种氨基酸水平均处于正常范围，未见营养不良表现，不支持摄入不足所致肉碱水平降低。所有孕妇均已除外特殊既往史、家族史和服药史，经过统计学分析发现，血游离肉碱水平偏低与妊娠年龄、文化程度、孕早期口服叶酸史、孕次、孕早期理化暴露因素、初婚年龄等均无明确相关性，所有孕妇孕期的肝肾功能均处于正常范围，且尿液中游离肉碱没有明显排出增多，

表 5 不同血游离肉碱水平的孕妇的心脏功能及其新生儿的心脏功能及出生体重比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	孕妇		新生儿		出生体重 (g)
		LVEDD (mm)	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVEF (%)	
血 C0-1	123	45.58±2.75	66.11±4.59	16.85±1.62	68.48±6.88	3 313±357
血 C0-2	124	45.62±3.30	66.00±5.69	17.54±3.26	68.27±6.88	3 356±357
血 C0-3	123	45.90±3.54	65.42±5.43	17.37±1.72	68.13±7.24	3 340±309
血 C0-4	123	46.37±3.11	65.70±4.56	17.07±1.59	67.98±7.53	3 349±338
F 值		0.77	0.22	0.52	1.57	2.25
P 值		0.51	0.88	0.67	0.20	0.08

注: LVEDD: 左室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter); LVEF: 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction); 血 C0-1: 血游离肉碱 < 11.01  $\mu\text{mol/L}$ ; 血 C0-2: 血游离肉碱 11.01~ < 12.52  $\mu\text{mol/L}$ ; 血 C0-3: 血游离肉碱 12.52~ < 14.48  $\mu\text{mol/L}$ ; 血 C0-4: 血游离肉碱  $\geq$  14.48  $\mu\text{mol/L}$

因此本研究未发现导致血游离肉碱水平降低的明确诱因。有研究证实虽然胎盘及胎儿具有内源性合成肉碱的潜力<sup>[17]</sup>,但胎儿肉碱主要依靠母体传输<sup>[25-26]</sup>。在妊娠期间,由于胎儿消耗的增加,导致母亲对饥饿的耐受更差,更容易导致三羧酸循环受抑制<sup>[27]</sup>,脂肪动员启动,从而使得游离肉碱酰基化增多<sup>[28]</sup>,这或许是血游离肉碱水平降低的一种解释。Cho 和 Cha<sup>[29]</sup>观察到,相比于育龄期非孕妇女,孕妇在孕早、中期经尿排出的非酯化肉碱和酸溶性酰基肉碱明显增多,同时伴有血游离肉碱水平降低。到孕晚期,虽然血游离肉碱水平仍低,但经尿排出的总肉碱量却明显减少。本研究未观察到经尿排出的酰基肉碱有显著变化。Koumantakis 等<sup>[30]</sup>的研究显示孕期低铁状态导致的  $\gamma$ -丁酰甜菜碱转换障碍,使肝脏和肾脏的肉碱生成减少。Tipi-Akbas 等<sup>[31]</sup>则认为孕期肥胖导致的脂质代谢异常可能与血游离肉碱水平下降相关。而法罗群岛的一项全民检测显示,未孕育龄女性 (20~30 岁) 的游离肉碱水平普遍降低 [(18.4±5.7)  $\mu\text{mol/L}$ ],之后随年龄逐渐升高,考虑可能与雌激素水平相关<sup>[32]</sup>。亦有妊娠小鼠实验证实此观点<sup>[33]</sup>。健康孕妇孕晚期全血游离肉碱水平确实出现降低,但其原因尚无定论,需要健康育龄女性 (非妊娠) 作为对照,及扩大样本量深入研究。

心脏是肉碱缺乏时最易受影响的器官之一。在本研究中,孕妇在孕期的心脏超声示心脏大小及功能未见异常,同期行胎儿超声提示胎儿心脏未见异常。分娩后,将新生儿的出生体重、LVEDD、LVEF 等指标与母亲孕期肉碱水平进行统计分析,均未发现明确相关性,提示在本研究中,健康孕妇孕晚期偏低的全血游离肉碱水平对新生儿出生体重及心脏功能无明确影响,尤其母亲游离肉碱水平低于 10  $\mu\text{mol/L}$  的 67 例也未见胎儿心功能明显异常及母亲围产期心肌病。考虑到本研究样本量只

有 493 例,而母亲围产期心肌病及新生儿心肌疾病均为罕见,所以关于母亲游离肉碱水平与母亲及胎儿心脏功能的相关性仍需扩大样本量进一步临床研究。Schulpis 等<sup>[34]</sup>发现,与剖宫产比较,自然分娩孕妇分娩后的血游离肉碱水平更低,考虑为分娩过程中子宫和骨骼肌的高强度收缩,使得游离肉碱的消耗利用增多所致。同时该研究提出,新生儿具有更高的肉碱水平可以更快切换到脂肪酸氧化过程,从而避免可能出现的缺氧风险,所以母亲孕期更高的肉碱储备,无论是对分娩过程,还是对新生儿的生后抗疾病风险能力以及远期生长发育都是有益的。Keller 等<sup>[35]</sup>观察到孕妇血游离肉碱水平随孕周进展进行性下降,而从孕 13 周开始口服左卡尼汀 500 mg/d 可减缓这种下降趋势,且可提高脐带血和羊水游离肉碱的水平。而 Xu 等<sup>[36]</sup>的研究证明孕期补充左卡尼汀可避免血浆中游离脂肪酸增加,降低孕妇胰岛素抵抗。吴德华等<sup>[37]</sup>对浙江地区 3 040 815 例新生儿生后 3 d 的足跟血遗传代谢筛查进行回顾性研究,发现血游离肉碱降低的 4 399 例患儿中,有 121 例明确诊断为原发性肉碱缺乏症,其中母源性有 64 例。除基因突变可导致新生儿血游离肉碱水平下降外,母亲孕期游离肉碱缺乏是影响其新生儿的最常见原因。母亲肉碱缺乏时,不仅影响胎儿出生时的肉碱储备,生后通过母乳供给新生儿的肉碱亦不足,而脂肪是产后新生儿最主要的能量来源,肉碱缺乏可能导致新生儿能量利用障碍,影响心脏、骨骼肌、神经系统的生长发育<sup>[38]</sup>,所以母亲孕期肉碱处于低水平对胎儿生长发育的影响及产后的生长发育也需进一步随访研究,而健康孕妇孕期补充摄取左卡尼汀或许是符合优生优育的选择。

本研究也存在一些局限性。虽然 493 例是目前关于孕妇血游离肉碱及心脏功能关系的较大样本研

究,但仍不足以客观反映发病率较低且病情危重的母体围产期心肌病及新生儿心肌病与孕期低水平肉碱之间的关系。本研究虽未观察到母亲孕期血游离肉碱水平降低对新生儿心脏功能的影响,但这种影响可能并不直接体现在短期心功能数据上,需要长期随访子代远期心脏发育以及经历感染、强力或耐力运动等打击后的心功能变化,而对于生后神经系统发育(如智商、注意力等)的影响也未进行生后评估和随访,有待与儿童保健系统合作开展多专业研究。另外,本研究未能检测相应新生儿的血游离肉碱和氨基酸水平,缺乏该部分母婴对照分析,拟在后续研究中进一步完善。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 丁文虹: 论文撰写, 统计分析; 崔刚: 标本检测; 丁翔、付蒙、王丽红、宋金荣: 病例收集随访, 标本及数据收集; 上官文: 数据整理分析; 韩玲: 研究指导, 论文修改

### 参 考 文 献

- Vacante F, Senesi P, Montesano A, et al. L-Carnitine: an antioxidant remedy for the survival of cardiomyocytes under hyperglycemic condition[J]. *J Diabetes Res*, 2018,2018:4028297. DOI: 10.1155/2018/4028297.
- Madsen KL, Preisler N, Rasmussen J, et al. L-carnitine improves skeletal muscle fat oxidation in primary carnitine deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018,103(12):4580-4588. DOI:10.1210/jc.2018-00953.
- Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain[J]. *Neurochem Res*, 2017,42(6):1661-1675. DOI: 10.1007/s11064-017-2288-7.
- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006,142C(2):77-85. DOI: 10.1002/ajmg.c.30087.
- Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2016,13(1):165-174. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.07.027.
- Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2007,90(4):441-445. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.10.003.
- El-Hattab AW, Li FY, Shen J, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects[J]. *Genet Med*, 2010,12(1):19-24. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e6f7.
- Lehotay DC, Hall P, Lepage J, et al. LC-MS/MS progress in newborn screening[J]. *Clin Biochem*, 2011,44(1):21-31. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.08.007.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014,129(21):2183-2242. DOI: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006,27(1):107-113. DOI: 10.1002/uog.2677.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Carvalho JS, Allan LD, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013,41(3):348-359. DOI: 10.1002/uog.12403.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019,32(1):1-64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
- Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006,19(12):1413-1430. DOI: 10.1016/j.echo.2006.09.001.
- El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport[J]. *Mol Genet Metab*, 2015,116(3):107-112. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004.
- Bremer J. Carnitine-metabolism and functions[J]. *Physiol Rev*, 1983,63(4):1420-1480. DOI: 10.1152/physrev.1983.63.4.1420.
- Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain[J]. *Prog Lipid Res*, 2010,49(1):61-75. DOI: 10.1016/j.plipres.2009.08.004.
- Oey NA, van Vlies N, Wijburg FA, et al. L-carnitine is synthesized in the human fetal-placental unit: potential roles in placental and fetal metabolism[J]. *Placenta*, 2006,27(8):841-846. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.10.002.
- Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals[J]. *Biochem J*, 2002,361(Pt 3):417-429. DOI: 10.1042/0264-6021:3610417.
- Kępką A, Kuroczycka-Saniutycz E, Chojnowska S, et al. Urine L-carnitine excretion in hypertensive adolescents[J]. *Ir J Med Sci*, 2015,184(1):219-225. DOI: 10.1007/s11845-014-1091-6.
- Ramsay RR, Gandour RD, van der Leij FR. Molecular enzymology of carnitine transfer and transport[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001,1546(1):21-43. DOI: 10.1016/s0167-4838(01)00147-9.
- Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1863(10):2422-2435. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023.
- Lindsay KL, Hellmuth C, Uhl O, et al. Longitudinal metabolomic profiling of amino acids and lipids across healthy pregnancy[J]. *PLoS One*, 2015,10(12):e0145794. DOI:10.1371/journal.pone.0145794.
- Talián GC, Komlósi K, Decsi T, et al. Determination of carnitine ester patterns during the second half of pregnancy, at delivery, and in neonatal cord blood by tandem mass spectrometry: complex and dynamic involvement of carnitine in the intermediary metabolism[J]. *Pediatr Res*, 2007,62(1):88-92. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3180676cca.
- Ryckman KK, Donovan BM, Fleener DK, et al. Pregnancy-related changes of amino acid and acylcarnitine concentrations: the impact of obesity[J]. *AJP Rep*, 2016,6(3):e329-336. DOI: 10.1055/s-0036-1592414.
- Meyburg J, Schulze A, Kohlmüller D, et al. Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life[J]. *Pediatr Res*, 2002,52(5):720-723. DOI:10.1203/00006450-200211000-00018.
- Grube M, Meyer Zu Schwabedissen H, Draber K, et al. Expression, localization, and function of the carnitine transporter octn2 (slc22a5) in human placenta[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005,33(1):31-37. DOI: 10.1124/dmd.104.001560.
- Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009,14(2):66-71. DOI: 10.1016/j.siny.2008.09.004.
- Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Cell Metab*, 2014,19(2):181-192. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
- Cho SW, Cha YS. Pregnancy increases urinary loss of carnitine and reduces plasma carnitine in Korean women[J]. *Br J Nutr*, 2005,93(5):685-691. DOI: 10.1079/bjn20041403.
- Koumantakis E, Sifakis S, Koumantaki Y, et al. Plasma carnitine levels of pregnant adolescents in labor[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2001,14(2):65-69. DOI: 10.1016/s1083-3188(00)00089-9.
- Tipi-Akbas P, Arioz DT, Kanat-Pektas M, et al. Lowered serum total L-carnitine levels are associated with obesity at term

pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013,26(15):1479-1483. DOI: 10.3109/14767058.2013.789847.

[32] Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, et al. Carnitine levels in 26 462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands[J]. J Inherit Metab Dis, 2014,37(2):215-222. DOI: 10.1007/s10545-013-9606-2.

[33] Patano N, Mancini L, Settanni MP, et al. L:-carnitine fumarate and isoaleryl-L: -carnitine fumarate accelerate the recovery of bone volume/total volume ratio after experimentally induced osteoporosis in pregnant mice[J]. Calcif Tissue Int, 2008,82(3):221-228. DOI: 10.1007/s00223-008-9109-6.

[34] Schulpis KH, Papakonstantinou ED, Vlachos GD, et al. The effect of the mode of delivery on the maternal-neonatal carnitine blood levels and antioxidant status[J]. Clin Chem Lab Med, 2008,46(5):680-686. DOI: 10.1515/cclm.2008.100.

[35] Keller U, van der Wal C, Seliger G, et al. Carnitine status of pregnant women: effect of carnitine supplementation and correlation between iron status and plasma carnitine concentration[J]. Eur J Clin Nutr, 2009,63(9):1098-1105. DOI: 10.1038/ejcn.2009.36.

[36] Xu Y, Jiang W, Chen G, et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis[J]. Adv Clin Exp Med, 2017,26(2):333-338. DOI: 10.17219/acem/61609.

[37] 吴德华, 杨茹莱, 郑静, 等. 原发性肉碱缺乏症的筛查、诊断、治疗及基因型研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2020,28(4):403-406. DOI: 10.11852/zgetbjzz2019-1637.

Wu DH, Yang RL, Zheng J, et al. Study on screening, diagnosis, treatment and genotype in primary carnitine deficiency[J]. Chin J Child Health Care, 2020,28(4):403-406. DOI: 10.11852/zgetbjzz2019-1637.

[38] Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012,7:68. DOI: 10.1186/1750-1172-7-68.

(收稿日期: 2020-05-17)

(本文编辑: 高雪莲)

• 外刊精选 •

### 益生菌预防极早产儿或极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎: Cochrane 系统综述

肠道菌群失衡可能会导致极早产儿或极低出生体重儿 (very low birth weight infants, VLBWIs) 发生坏死性小肠结肠炎 (necrotising enterocolitis, NEC)。膳食补充益生菌调节肠道菌群已被提议作为一种降低 NEC 风险及相关死亡率和发病率的策略。

Cochrane 系统评价数据库 2020 年 10 月发表了一篇系统综述<sup>[1]</sup>, 探究了益生菌对极早产儿或 VLBWIs 的 NEC 发生风险及其相关死亡率和并发症发生情况的影响。

纳入标准为比较补充益生菌与未补充益生菌或补充安慰剂的极早产儿或 VLBWIs 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 和半随机 RCT。最终纳入 56 项研究, 涉及 10 812 例极早产儿或 VLBWIs。大多为小型试验 (样本量中位数为 149 例)。纳入研究中益生菌配方以包含双歧杆菌属、乳酸杆菌属、酿酒酵母属或链球菌属的单独或联合制剂为主。

荟萃分析显示, 益生菌可能降低 NEC 发生风险 ( $RR=0.54$ ,  $95\%CI: 0.45\sim0.65$ ; 54 项研究, 10 604 例;  $I^2=17\%$ ;  $RD=-0.03$ ,  $95\%CI: -0.04\sim-0.02$ ; 产生 1 例额外有益结局所需治疗的人数 (number needed to treat for an additional beneficial outcome, NNTB) = 33,  $95\%CI: 25\sim50$ )。因研究设计局限性、漏斗图不对称及发表偏倚, 为低质量证据。低偏倚风险研究的敏感性荟萃分析显示 NEC 风险降低 ( $RR=0.70$ ,  $95\%CI: 0.55\sim0.89$ ; 16 项研究, 4 597 例;  $I^2=25\%$ ;  $RD=-0.02$ ,  $95\%CI: -0.03\sim-0.01$ ; NNTB=50,  $95\%CI: 33\sim100$ )。

益生菌可能降低死亡率 ( $RR=0.76$ ,  $95\%CI: 0.65\sim0.89$ ; 51 项研究, 10 170 例;  $I^2=0\%$ ;  $RD=-0.02$ ,  $95\%CI: -0.02\sim$

$-0.01$ ; NNTB=50,  $95\%CI: 50\sim100$ ) 和晚发型侵袭性感染的发生风险 ( $RR=0.89$ ,  $95\%CI: 0.82\sim0.97$ ; 47 项研究, 9 762 例;  $I^2=19\%$ ;  $RD=-0.02$ ,  $95\%CI: -0.03\sim-0.01$ ; NNTB=50,  $95\%CI: 33\sim100$ )。由于研究设计局限性, 上述 2 个结局均被评为中等质量证据。16 项低偏倚风险研究 (4 597 例) 的敏感性荟萃分析未显示益生菌对死亡率或感染的影响。

益生菌可能对严重神经发育障碍有影响较小或无影响 ( $RR=1.03$ ,  $95\%CI: 0.84\sim1.26$ ; 5 项研究, 1 518 例;  $I^2=0\%$ ) , 因试验设计局限性和严重不准确的效果估计, 为低质量证据。

7 项研究中有关极早产儿或 VLBWIs 的数据很少, 未显示益生菌对 NEC、死亡或感染的影响 (低质量证据)。

该文纳入研究中关于补充益生菌对极早产或 VLBWIs, 特别是超早产或超低出生体重儿 NEC 风险及相关疾病发生率和死亡率影响的证据质量为低至中等。未来需要高质量研究来提供较高质量证据, 为临床决策和实践提供参考。

#### 参 考 文 献

[1] Sharif S, Meader N, Oddie SJ, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants[CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2020,10: CD005496. DOI:10.1002/14651858.CD005496.pub5.

(北京大学第一医院妇产科 《中华围产医学杂志》

编辑部 张馨月 供稿)

(收稿日期: 2020-11-30)

(本文编辑: 夏乐)