

◇ 临床医学研究 ◇

基于代谢组学探究 TPO-Ab 阳性对妊娠早期
孕妇血清代谢谱的影响李 赞¹, 梁程程¹, 王晓雨², 童嘉欣², 储继军¹(¹安徽中医药大学第一附属医院妇科, 合肥 230031; ²安徽中医药大学第一临床医学院, 合肥 230031)

摘要 **目的** 采用代谢组学分析妊娠早期甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性孕妇的血清内特征性生物标志物及代谢通路,探索其与甲状腺功能异常和母胎健康之间的联系。**方法** 选择入院产检行甲状腺功能及抗体检测的妊娠早期孕妇,依据TPOAb结果分为阳性组和阴性组,采用液相色谱质谱联用(LC-MS/MS)技术分析两组孕妇血清代谢谱的差异,京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库对差异代谢物进行代谢通路富集分析。**结果** 与对照组相比,TPOAb阳性孕妇血清内存在79种显著差异的代谢物,其中上调的20种,下调的59种,KEGG富集分析结果显示这些差异代谢物主要涉及21条主要代谢途径;与TPOAb相关的差异代谢物31种,其中呈正相关的6种,负相关的25种;代谢通路富集分析结果表明这些差异代谢物与甘油磷脂代谢,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成,糖基磷脂酰肌醇(GPI)-锚生物合成及甘油酯类代谢途径密切相关。**结论** 妊娠早期TPOAb阳性孕妇血清内存在显著差异的代谢物及其相关代谢通路,这些代谢物的变化与甲状腺功能异常及母胎健康密切相关。

关键词 甲状腺过氧化物酶抗体;妊娠早期;血清;代谢组学;妊娠结局;代谢谱

中图分类号 R 711.59

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1105-08

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.019

甲状腺疾病在育龄妇女中相当普遍,尤其在妊娠期,受激素波动、碘摄入不足、遗传、免疫和药物等的影响,使得妊娠期甲状腺功能异常成为常见的内分泌问题^[1]。流行病学数据显示,妊娠期甲状腺功能减退的发生率约为4%;而妊娠期甲状腺功能亢进的发生率约2.4%^[2]。甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)抗体(TPOAb)被视为自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AI-TD)的重要标志物^[3],TPOAb阳性与多种不良妊娠结局风险增加密切相关^[4]。研究表明妊娠合并甲状腺功能减退的孕妇在脂质代谢谱及其相关代谢通路中表现出显著差异^[5]。然而,关于TPOAb阳性对妊娠早期孕妇血清代谢物的影响尚缺乏研究。该研究利用代谢组学技术分析TPOAb阳性和阴性孕

妇血清内代谢物的差异,探索TPOAb如何影响妊娠早期血清代谢谱,为临床干预提供新策略。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2023年3月—10月于安徽中医药大学第一附属医院妇产科产检行甲状腺功能及抗体检测的孕5~12周单胎初产妇,记录所有受试孕妇年龄、孕前体质指数(body mass index, BMI)、孕周等一般资料,预留孕妇临床甲状腺功能检测剩余血清,根据TPOAb结果分为TPOAb阳性孕妇(观察组)20例和TPOAb阴性孕妇(对照组)20例,行血清非靶代谢组学检测。纳入标准:①年龄20~35岁;②孕5~12周;③单胎初产孕妇;④孕前BMI 22~30 kg/m²;⑤3个月内未服用过治疗甲状腺疾病相关类药物;⑥自愿参加临床研究,签署知情同意书。排除标准:①异位妊娠或异位妊娠合并宫内妊娠;②并发孕前心脑血管、肝、肾等系统严重原发性疾病,精神病患者;③近3月内接受任何可能影响试验结果的治疗者;④患有其他与本病相关的内分泌疾病者。本研究经安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批号:2023AH-11),所有受试者均知情并签署知情同意书。

2025-04-20 接收

基金项目:安徽省高校协同创新项目(编号:GXXT-2020-067);安徽省高等学校科学研究项目(编号:2023AH050853、2023AH050781);安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2023A30188);安徽省自然科学基金(编号:2408085QH280)

作者简介:李 赞,女,讲师,硕士生导师;

储继军,男,副教授,博士生导师,通信作者,E-mail:chujun8888@163.com

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 留取所有入组受试者晨起空腹状态下静脉血,4 ℃ 下 3 000 r/min 离心 15 min,取 1 ml 分装至冻存管,-80 ℃ 冰箱备用。

1.2.2 血清 TPOAb 检测 使用雅培 i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪,采用化学发光法检测,严格遵守本院实验室操作规程和质量控制标准,根据本院检验科参考值范围,当血清 TPOAb 水平超过参考值上限(即 ≥ 5.61 IU/ml),判定为 TPOAb 阳性。

1.2.3 LC-MS/MS 法检测血清代谢物

1.2.3.1 样本预处理 -80 ℃ 冰箱取出血清,解冻后移取 100 μ l 至 1.5 ml EP 管,加 400 μ l 甲醇-乙腈($V:V=2:1$,含混合内标,4 μ g/ml),涡旋振荡 1 min;冰水浴超声提取 10 min,-40 ℃ 静置过夜;4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min,吸取 150 μ l 上清液,0.22 μ m 有机相针孔过滤,转至 LC 进样小瓶-80 ℃ 保存,至 LC-MS 分析。

1.2.3.2 质控样本(quality control sample, QC)制备 每个样品取 5 μ l,涡旋振荡 1 min,加 4 倍体积的冰乙腈,按照 1.2.3.1 的方法处理 QC 样本。在样品检测过程中插入 QC 样品,用于平衡检测前“色谱-质谱”系统及评价样本检测过程中质谱系统的稳定性。

1.2.3.3 液相色谱-质谱检测 ① 仪器与试剂:液相色谱-质谱联用仪(型号:Waters ACQUITY UPLC I-Class plus/Thermo QE HF)购于美国 Thermo 公司;液相色谱柱(型号:ACQUITY UPLC HSS T3)购于美国 Waters 公司;超声波清洗机(型号:F-060SD)购于深圳福洋科技集团有限公司;漩涡振荡器(型号:TYXH-I)购于上海汗诺仪器有限公司;主要试剂:甲醇(货号:A452-4)、乙腈(货号:A998-4)、甲酸(货号:A117-50)均购于美国 Fisher 公司;L-2-氯苯丙氨酸(货号:C2001)购自上海恒创生物;琥珀酸-d4(货号:293075-1G)购自美国 Sigma 公司;L-缬氨酸-d8(货号:HY-I1124)购自上海皓元生物公司;胆酸-D4(货号:S22155-50mg)购自上海源叶生物公司。② 液相色谱条件:色谱柱,ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm $\times$ 2.1 mm,1.8 μ m);流动相 A 为水(含 0.1% 甲酸),流动相 B 为乙腈;柱温 45 ℃,流速 0.35 ml/min;进样体积 5 μ l。③ 质谱条件:采用高能电喷雾离子源,正离子、负离子模式下检测,具体质谱参数见表 1。

1.3 数据处理与统计方法

1.3.1 数据预处理 原始数据由 Progenesis Q1

表 1 质谱参数

Tab.1 Mass spectrum parameters

Parameter	Positive	Negative
Spray voltage (V)	3 800	-3 000
Capillary temperature (℃)	320	320
Aux gas heater temperature (℃)	350	350
Sheath gas flow rate (Arb)	35	35
Aux gas flow rate (Arb)	8	8
S-lens RF level	50	50
Mass range (m/z)	70 - 1 050	70 - 1 050
Full ms resolution	60 000	60 000
MS/MS resolution	15 000	15 000

V3.0 软件进行基线过滤、峰识别、积分、保留时间校正、峰对齐和归一化处理。主要参数为 5×10^{-6} 前驱体容限、 10×10^{-6} 产物容限和 5% 产物离子阈值。基于保留时间、精确质量数、二级碎片及同位素分布等维度,采用 Lipidmaps(v2.3)、METLIN、The Human Metabolome Database(HMDB)数据库及欧易生物自建数据库(LuMet-Animal 3.0)对化合物进行鉴定。对提取到的数据,去除组中超过 50% 的缺失值(离子强度=0)的任何峰,用最小值的一半替换零值,根据化合物定性结果筛选。数据库匹配得分低于 36 分(总分 80 分)的化合物被认为是不准确的并被删除,将正负离子数据组合成一个数据矩阵。

1.3.2 代谢组学统计分析方法 通过主成分分析(principal component analysis,PCA)模型观察样本整体代谢分布及潜在离群值,构建正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis,OPLS-DA)模型进一步筛选对组间差异贡献显著的代谢物。为评估模型质量并防止过拟合,采用 7 折交叉验证(7-fold cross-validation)和 200 次置换检验(permutation test),同时报告模型解释率(R^2X 、 R^2Y)和预测能力(Q^2)。从 OPLS-DA 模型中获得的 V 变量投影重要性(variable importance for projection,VIP)值,用于对每个变量对群体歧视的总体贡献进行排序。采用双尾 Student's t 检验验证组间代谢物差异是否显著。以 $VIP > 1.0$ 、 $P < 0.05$ 和差异倍数(fold change, FC) > 1 或 < 1 为标准,筛选两组间血清内显著差异的代谢物。

1.3.3 聚类分析及代谢通路分析 代谢物在生物学上具有结果和功能的相似性及互补性,或受同一代谢通路的调控,表现为在不同实验组间具有相似或相反的表达特征。因此,对筛选得到的差异代谢物采用层次聚类分析评价差异代谢物的相关性及聚类程度;以京都基因与基因组百科全书(Kyoto Ency-

clopedia of Genes and Genomes, KEGG) 数据库中化合物为背景,对鉴定得到的差异代谢物进行代谢通路富集分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 分析数据。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,方差齐者采用 *t* 检验,不齐者用 *t'* 检验;非正态分布资料以中位数及四分位数间距 [*M* (IQR)] 表示,组间比较用 Mann-Whitney *U* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者的年龄、BMI、停经天数比较,差异均无统计学意义,见表 2。

2.2 血清差异代谢物多元统计分析

2.2.1 主成分分析 采用 PCA 法评估样本的稳定性和两组血清样本的代谢谱区分情况,结果显示, QC 样本投影点相对聚集在一起,并从研究对象样本中分离出来,表明样本在整个分析过程中表现出较好的稳定性(图 1A);两组血清样本的 PCA 得分散点图中所有样本点基本落于 95% 置信区间内,揭示两组血清样本在代谢谱层面上的良好区分度(图 1B)。

2.2.2 正交偏最小二乘法判别分析及置换检验 在 PCA 分析基础上,进一步采用 OPLS-DA 对第一主成分进行建模分析。为检验 OPLS-DA 模型的质

量,实施了 7 折交叉验证,并借助交叉验证所得的 R^2Y (代表模型对分类变量 *Y* 的可解释性) 和 Q^2 (体现模型的可预测性) 两个参数来评判模型的有效性。结果显示,两组血清样本在 OPLS-DA 模型下得到清晰区分,均位于 95% 置信区间内,表明本研究成功识别出了较为可靠的血清代谢物差异(图 2A);置换检验结果显示随机模型的 Q^2 值均显著低于原模型的 Q^2 值,提示当前 OPLS-DA 模型真实可靠,且有效避免了过拟合现象的发生,能合理解释两组血清内差异代谢物的存在(图 2B)。

2.3 差异代谢物筛选 为探究两组血清样本间是否存在显著性差异的代谢物,采用 OPLS-DA 分析参数 $VIP > 1$ 且同时满足 $P < 0.05$ 、 $FC > 1$ 或 < 1 作为筛选条件,在数据库中匹配并筛选出 79 种显著差异的代谢物,其中上调的有 20 种,下调的有 59 种。为直观展示这些差异代谢物的筛选结果,运用火山图进行可视化(图 3A);为更深入分析这些差异代谢物的特征,对 Top50 的血清内差异代谢物进行层次聚类分析,将具有相同或相似特征的代谢物归为一类,并以热力图的形式展示(图 3B);此外,为衡量这些显著差异代谢物间的相关密切程度,对 Top20 的显著差异代谢物进行相关性分析,并绘制相关性分析图(图 4)。

2.4 血清差异代谢物通路分析 为深入理解两组

表 2 两组患者一般资料比较 [*n* = 20, *M* (IQR)]

Tab. 2 Comparison of general data between the two groups [*n* = 20, *M* (IQR)]

Groups	Sample size (<i>n</i>)	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Days of amenorrhea (days)
TPOAb positive	20	30.00 (6.25)	21.90 (1.53)	43.00 (22.75)
TPOAb negative	20	29.50 (1.00)	21.05 (2.18)	43.00 (9.25)
<i>Z</i> value	—	−0.273	−1.584	−0.760
<i>P</i> value	—	0.799	0.114	0.461

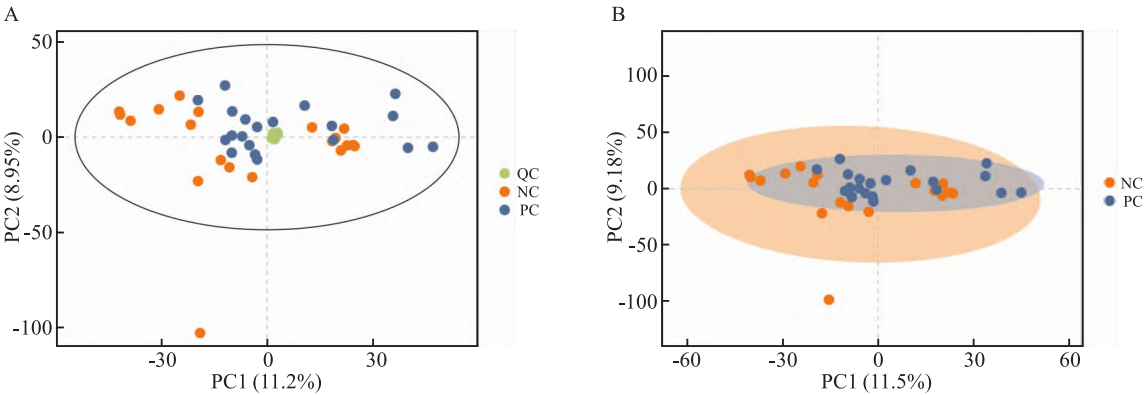


图 1 总体样本和两组血清样本的 PCA 图

Fig. 1 PCA plot of overall samples and two groups of serum samples

A: PCA diagram of all samples; B: PCA diagram of serum samples of the two groups; QC: QC sample; NC: TPOAb negative group; PC: TPOAb positive group.

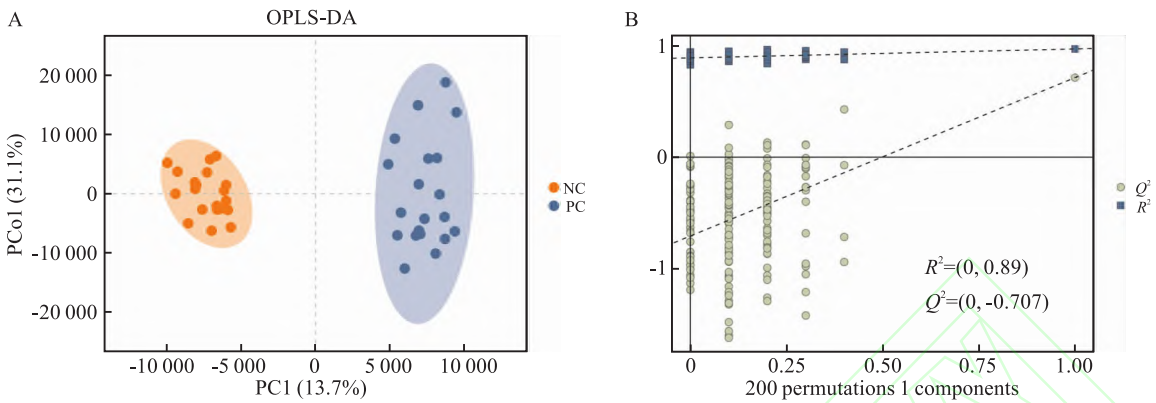


图2 两组血清代谢产物 OPLS-DA 得分图和 OPLS-DA 模型的置换检验图

Fig.2 OPLS-DA score plot of two groups of serum metabolites and the permutation test plot of the OPLS-DA model

A: OPLS-DA score plot of two groups of serum metabolites; B: The permutation test plot of the OPLS-DA model; NC: TPOAb negative group; PC: TPOAb positive group.

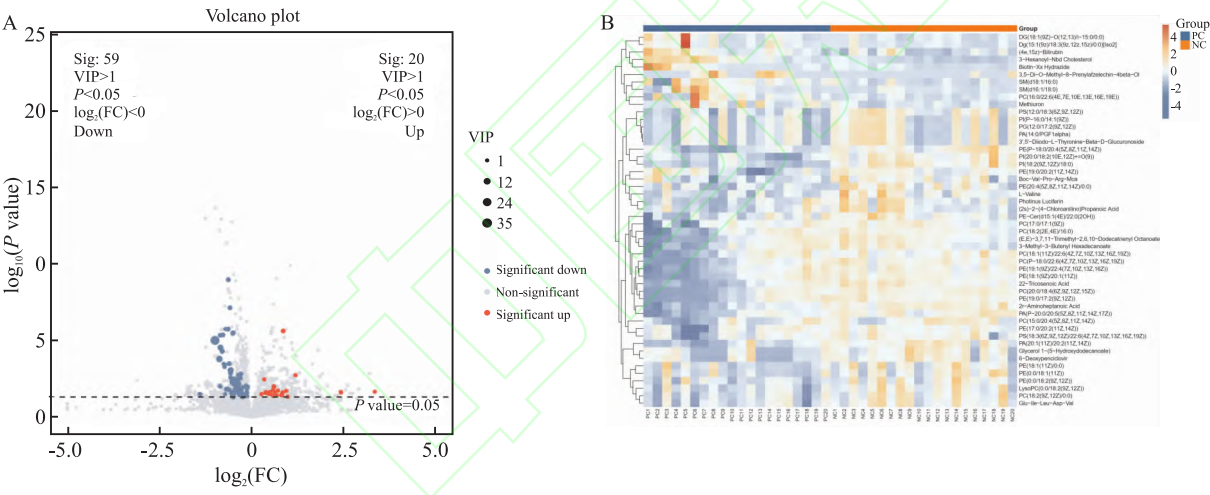


图3 两组血清差异代谢产物火山图和聚类热图

Fig.3 Volcano plot and clustering heatmap of differential metabolites between two serum groups

A: Volcano plot, where red dots indicate up-regulated metabolites, blue dots represent significantly down-regulated metabolites, and gray dots denote non-significant metabolites. Each point corresponds to a metabolite, with the horizontal axis displaying $\log_2(FC)$ values from two comparisons and the vertical axis showing $-\log_{10}(P \text{ value})$; B: Clustering heatmap, with color gradients from blue to red indicating metabolite expression levels, with red representing higher abundance and blue signifying lower abundance of the differential metabolites.

血清内差异代谢物的生物学功能和涉及的代谢途径,采用 KEGG 数据库进行代谢通路富集分析,依据通路富集的 P 值,设定 $P < 0.05$ 作为判断显著富集通路的标准。结果显示差异代谢物主要涉及甘油磷脂代谢、胆碱代谢、亚油酸代谢等 21 条代谢途径,为直观展示这些富集结果,分别绘制了富集分析气泡图(图 5A)和富集分析圈图(图 5B)。

2.5 与 TPO-Ab 相关的血清差异代谢物及代谢通路分析 为深入解析 TPO-Ab 阳性女性血清中差异代谢物与 TPO-Ab 间潜在关联,采用相关性分析,结

果显示有 31 种差异代谢物与 TPO-Ab 的相关性具有统计学意义($P < 0.05$),其中正相关的 6 种,负相关的 25 种;进一步采用 MetaboAnalyst 5.0 在线数据库进行代谢通路富集分析,结果表明差异代谢物主要涉及甘油磷脂代谢,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成,糖基磷脂酰肌醇(GPI) - 锚生物合成及甘油脂类代谢途径($P < 0.05$),见表 3 和图 6。

3 讨论

TPO作为甲状腺内分泌系统的核心酶类,其催

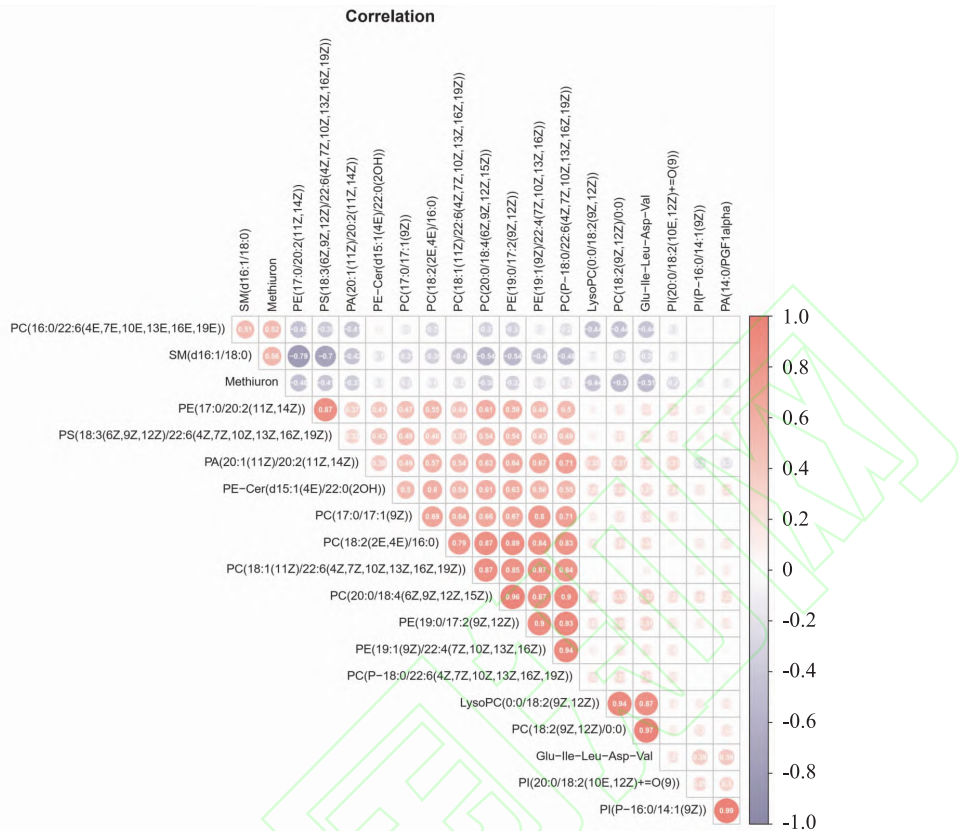


图4 两组血清差异代谢产物相关性图

Fig.4 Correlation diagram of differential metabolites between two serum groups

Pearson correlation coefficient was used in correlation analysis to measure the degree of linear correlation between the two metabolites, with red indicating positive correlation and blue indicating negative correlation; the larger the dot, the greater the correlation coefficient between the two variables.

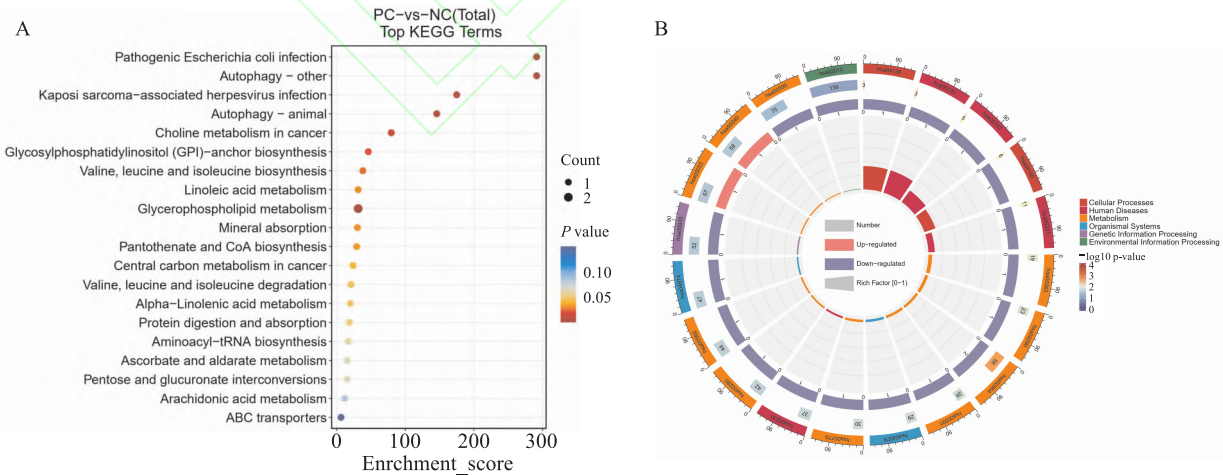


图5 两组血清差异代谢产物 KEGG 气泡图和 KEGG 富集分析圈图

Fig.5 KEGG bubble chart and KEGG enrichment analysis circular diagram of differential metabolites between two serum groups

A: KEGG bubble chart. The x-axis represents enrichment score, while the y-axis displays the top 20 pathways. Larger bubbles indicate a greater number of differential metabolites associated with the pathway. Bubble color ranges from blue to red, with a smaller enrichment p-value reflecting higher statistical significance; B: KEGG enrichment analysis circular diagram. The diagram comprises four concentric circles. Outer circle;displays enriched classifications; the scale indicates the number of metabolites, with colors denoting different categories. Second circle;shows the number of metabolites in the background for each classification along with the P value; longer bars indicate more metabolites, with color intensity (red to blue) indicating P value magnitude. Third circle;illustrates the proportions of up-regulated (light red) and down-regulated (light blue) metabolites, with specific values provided below. Inner circle;represents the Richfactor value for each classification, where each grid unit of the background auxiliary line corresponds to 0.2.

表 3 与 TPO-Ab 相关的差异代谢通路及对应差异代谢物

Tab. 3 Differential metabolic pathways and corresponding differential metabolites associated with TPO-Ab

Metabolic pathway	Hits/Total	P value	Impact	Corresponding differential metabolites
Glycerophospholipid metabolism	3/36	0.000	0.262	Phosphatidylethanolamine; 1-Acyl-sn-glycero-3-phosphocholine; Phosphatidate
Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	1/8	0.025	0.000	L-Valine
Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor biosynthesis	1/15	0.047	0.006	Phosphatidylethanolamine
Glycerolipid metabolism	1/16	0.050	0.012	Phosphatidate

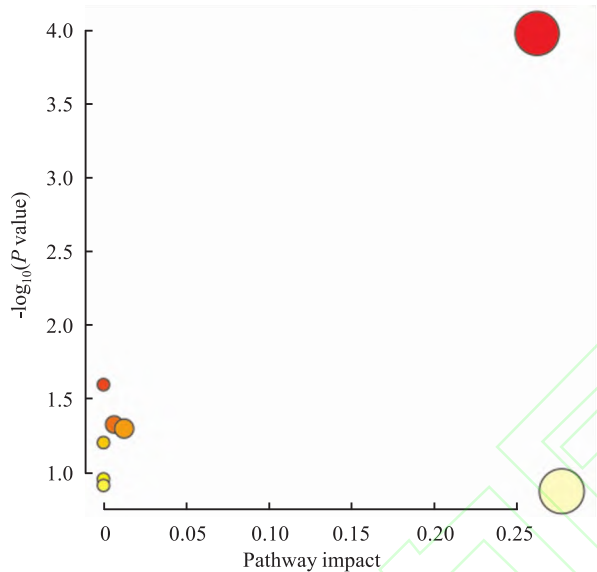


图 6 与 TPO-Ab 相关差异代谢物的代谢通路拓扑分析图

Fig. 6 Topological analysis diagram of metabolic pathways related to differential metabolites associated with TPO-Ab

The circles in the figure represent matched metabolic pathways. The horizontal axis indicates the pathway impact value, with larger circle areas corresponding to higher impact values. The vertical axis represents the *P* value, which is related to the darkness of the circle color, where darker colors indicate larger *P* values.

化甲状腺激素合成与分泌,甲状腺功能障碍时,机体甲状腺激素合成与分泌受到影响,此过程 TPO 结构改变,触发免疫系统异常反应产生 TPOAb,启动甲状腺自身免疫反应,加剧甲状腺功能紊乱^[6]。研究表明 TPOAb 阳性与碘缺乏或碘过量、年龄超过 40 岁、肥胖及种族有关^[7]。一项比较早产风险的荟萃分析显示,甲状腺抗体阳性孕妇早产的相对风险增高,而 TPOAb 阳性的正常甲状腺妇女早产的相对风险更高^[8]。此外,研究表明 AITD 患者 TPOAb 阳性与胎儿宫内死亡、胎儿宫内生长受限、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压的发生有关^[9]。但 TPOAb 阳性与不良妊娠结局潜在机制仍未明确。

妊娠早期合并甲状腺功能异常的研究^[10]中,代

谢组学技术的应用有助于深入解析甲状腺功能异常对母体代谢网络的影响及这些变化对胎儿发育的潜在影响。研究表明妊娠早期合并甲减的女性代谢特征主要表现为脂肪酸代谢、氨基酸代谢和能量代谢的异常,这些异常与甲状腺激素对脂肪分解、蛋白质合成和能量产生的调控作用密切相关,甲减状态下,甲状腺激素分泌不足导致脂肪分解减少、蛋白质合成降低及能量产生不足,从而影响母体的营养状况及胎儿的正常发育^[10]。研究妊娠早期合并甲减的代谢组学发现了一些与不良妊娠结局相关的潜在生物标志物,包括特定代谢物或代谢途径的变化,这些标志物能够反映甲减对母婴健康的潜在风险,为临床诊断和治疗提供新的线索^[11]。Han et al^[12]对 TPOAb 阳性和阴性妇女的脐带血代谢组学分析,发现 TPOAb 阳性者脐带血中存在 10 种显著差异代谢物,KEGG 富集分析显示氨基酸代谢途径尤其是苯丙氨酸代谢,与 TPOAb 阳性相关。本研究通过分析妊娠早期 TPOAb 阳性与阴性孕妇的血清代谢物,发现 TPOAb 阳性孕妇血清中存在 79 种显著差异代谢物,这些代谢物可分为氨基酸及其代谢物、苯及其衍生物、杂环化合物、有机酸及其衍生物、醛、酮、酯类、甘油磷脂类,KEGG 富集分析显示,这些代谢物可能涉及甘油磷脂代谢、胆碱代谢、亚油酸代谢等途径。

甘油磷脂是细胞膜的主要成分,异常的甘油磷脂代谢可能影响细胞膜的完整性和流动性,从而影响胎盘功能和胚胎发育。研究^[13]表明甘油磷脂代谢异常可导致氧化应激(oxidative stress, OS)、血管内皮细胞损伤和蜕膜巨噬细胞分化,这些改变可能引发妊娠期高血压、子痫前期和不明原因的自然流产等不良妊娠结局。胆碱是合成磷脂酰胆碱的重要前体,其缺乏会影响 DNA 甲基化,干扰基因表达和细胞分化,孕妇若摄入不足或代谢异常,可能影响胚胎发育、胎盘功能,导致不良妊娠结局^[14]。亚油酸作为必需脂肪酸,对维持细胞膜结构、促进生长发育至关重要,其代谢异常可导致脂质过氧化增加,诱发

OS 和炎症反应,从而影响胎盘功能和胚胎发育^[15]。维生素 C 是重要的抗氧化剂,其缺乏不仅可能导致不良妊娠结局,还可能对母婴的长期健康产生负面影响,有研究^[16]显示孕期吸烟者补充维生素 C 可改善胎盘 DNA 甲基化和基因表达的变化。花生四烯酸是多不饱和脂肪酸,通过环氧化酶和脂氧合酶途径代谢生成前列腺素和白三烯等活性脂质介质,这些介质在调节炎症反应、凝血功能和子宫平滑肌收缩中发挥作用,其代谢异常会加剧炎症反应和凝血功能障碍,从而诱发早产和胎膜早破等不良妊娠结局^[17]。结合本研究结果,提示妊娠早期 TPOAb 阳性孕妇体内的代谢途径异常可能通过多种机制影响胎盘功能和胚胎发育,增加不良妊娠结局的风险,但其具体作用机制仍需进一步研究。

本研究通过相关性分析发现,31 个差异代谢物与 TPOAb 显著相关,其中 6 个代谢物呈正相关,25 个代谢物呈负相关。代谢途径富集分析显示这些代谢物主要涉及甘油磷脂代谢,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成,糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚生物合成及甘油脂类代谢,提示其与 TPOAb 的产生及免疫反应密切相关。甘油磷脂代谢在细胞膜组成、信号传递及细胞间相互作用中重要,而孕早期母体免疫环境的变化可能通过影响甘油磷脂代谢进而影响免疫细胞功能与 TPOAb 生成,有研究^[18]表明 TPOAb 水平升高的女性显示出较高的 IgG 抗心磷脂和 IgG 抗 β_2 -糖蛋白 I 抗体。此外,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成与代谢调节密切相关,GPI-锚生物合成在细胞粘附和信号转导中发挥关键作用,且脂类代谢对母胎间营养传递和能量代谢至关重要,但与其与 TPOAb 的关系尚未见相关报道。

综上所述,本文初步探讨了妊娠早期 TPOAb 阳性孕妇血清的差异代谢物,识别了若干显著的差异代谢物及其相关代谢途径,然而具体的作用机制仍需进一步研究。深入揭示 TPOAb 阳性对母体代谢网络的影响及其与不良妊娠结局的关系,有望为临床预防和治疗提供新思路。目前,妊娠早期 TPOAb 阳性孕妇的代谢组学研究仍处于起步阶段,存在许多待解决的问题,包括样本量的扩大、实验方法的优化和数据分析准确性的提高。此外,需进一步探讨代谢异常与不良妊娠结局之间的具体机制,为临床防治提供更有效的策略。

参考文献

- [1] Taylor P N, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 301–16. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
- [2] Lee S Y, Pearce E N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18: 158–71. doi:10.1038/s41574-021-00604-z.
- [3] Springer D, Jiskra J, Limanova Z, et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(2): 102–16. doi:10.1080/10408363.2016.1269309.
- [4] Dhillon-Smith R K, Coomarasamy A. TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(4): 101433. doi:10.1016/j.beem.2020.101433.
- [5] 蔡琰钧, 许雅娟, 李晶晶, 等. 妊娠合并甲状腺功能减退症患者血浆脂质组学分析及临床意义 [J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(10): 787–91.
- [5] Cai Y J, Xu Y J, Li J J, et al. Plasma lipomics analysis and clinical significance of patients with hypothyroidism during pregnancy [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2023, 39(10): 787–91.
- [6] Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease [J]. *Cells*, 2023, 12(6): 918. doi:10.3390/cells12060918.
- [7] Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, et al. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1049665. doi:10.3389/fendo.2022.1049665.
- [8] He X, Wang P, Wang Z, et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(4): 455–64. doi:10.1530/eje-12-0379.
- [9] Athar S, Beer S F, Martis Z, et al. The prevalence of thyroid autoimmunity in pregnancy and adverse neonatal outcomes at a secondary care hospital in the Middle East [J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e24814. doi:10.7759/cureus.24814.
- [10] Fotakis C, Moros G, Kontogeorgou A, et al. Uncontrolled thyroid during pregnancy alters the circulative and exerted metabolome [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4248. doi:10.3390/ijms23084248.
- [11] Zhang Y, Dai X, Yang S, et al. Maternal low thyroxine levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178100. doi:10.1371/journal.pone.0178100.
- [12] Han L, Yang X, Wang W, et al. Cord blood metabolomics reveals gestational metabolic disorder associated with anti-thyroid peroxidase antibodies positivity [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 244. doi:10.1186/s12884-022-04564-8.
- [13] Blaauwendraad S M, Wahab R J, van Rijn B B, et al. Associations of early pregnancy metabolite profiles with gestational blood pressure development [J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1169. doi:10.3390/metabo12121169.
- [14] Rubini E, Baijens I M M, Horánszky A, et al. Maternal one-carbon metabolism during the periconceptional period and human fo-

- tal brain growth: a systematic review[J]. *Genes* (Basel), 2021, 12(10): 1634. doi:10.3390/genes12101634.
- [15] Ortiz M, Álvarez D, Muñoz Y, et al. Linoleic and arachidonic fatty acids and their potential relationship with inflammation, pregnancy, and fetal development[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(31): 5046–60. doi:10.2174/0929867331666230706161144.
- [16] Shorey-Kendrick L E, McEvoy C T, O'Sullivan S M, et al. Impact of vitamin C supplementation on placental DNA methylation changes related to maternal smoking: association with gene expression and respiratory outcomes[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 177. doi:10.1186/s13148-021-01161-y.
- [17] Szczuko M, Kikut J, Komorniak N, et al. The role of arachidonic and linoleic acid derivatives in pathological pregnancies and the human reproduction process[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): E9628. doi:10.3390/ijms21249628.
- [18] Promberger R, Walch K, Seemann R, et al. A retrospective study on the association between thyroid autoantibodies with β 2-glycoprotein and cardiolipin antibodies in recurrent miscarriage[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2017, 16(1): 72–6.

Exploring the impact of positive TPO-Ab on the serum metabolic profiles of pregnant women in early pregnancy based on metabolomics

Li Yun¹, Liang Chengcheng¹, Wang Xiaoyu², Tong Jiabin², Chu Jijun¹

(¹Dept of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031;

²The First Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031)

Abstract Objective This study employs metabolomics to analyze the characteristic biomarkers and metabolic pathways in the serum of pregnant women with positive thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) during early pregnancy. The objective is to explore the relationship between thyroid dysfunction and maternal-fetal health. **Methods**

Early-pregnancy women undergoing antenatal check-ups for thyroid function and antibody testing at our hospital were selected. According to the TPOAb results, participants were categorized into a TPOAb-positive group and a TPOAb-negative group. The serum metabolic profiles were analyzed using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) technology to identify differences between the two groups. The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database was utilized for metabolic pathway enrichment analysis of differential metabolites.

Results A total of 79 significantly different metabolites were identified in the serum of TPOAb-positive pregnant women compared to the control group, including 20 upregulated and 59 downregulated metabolites. KEGG enrichment analysis indicated that these differential metabolites were mainly involved in 21 key metabolic pathways. Among the metabolites associated with TPOAb, 31 were identified, with 6 showing positive correlation and 25 showing negative correlation. Metabolic pathway enrichment analysis revealed that these differential metabolites were closely related to Glycerophospholipid metabolism, Valine, leucine and isoleucine biosynthesis, Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor biosynthesis, and Glycerolipid metabolism pathways. **Conclusion** Significant differences in metabolites and their associated metabolic pathways are identified in the serum of TPOAb-positive pregnant women during early gestation, indicating that these metabolite alterations are closely linked to thyroid dysfunction and maternal-fetal health.

Key words thyroid peroxidase antibody; early pregnancy; serum; metabolomics; pregnancy outcome; metabolic profile

Fund programs Collaborative Innovation Project of Anhui Universities (No. GXXT-2020-067); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (Nos. 2023AH050853, 2023AH050781); Health Research Project of Anhui Province (No. AHWJ2023A30188); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2408085QH280)

Corresponding author Chu Jijun, E-mail: chujijun8888@163.com