

· 临床研究 ·

## 基于19 599例大样本的早产儿与足月儿代谢谱差异分析

王海军<sup>1,2</sup>, 王圣雯<sup>3</sup>, 杨欣<sup>4</sup>, 林小飞<sup>5</sup>, 欧明明<sup>4</sup>, 王玉美<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>徐州医科大学第一临床医学院, 江苏 徐州 221000; <sup>2</sup>南京医科大学康达学院附属涟水县人民医院儿科, 江苏 淮安 223000; <sup>3</sup>徐州医科大学淮安妇幼临床学院儿童康复科, <sup>4</sup>新生儿疾病筛查中心, <sup>5</sup>儿科, 江苏 淮安 223000

[摘要] 目的: 通过检测新生儿血氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮等代谢指标, 分析其相关影响因素, 并寻找早产儿和足月儿之间的差异代谢物及代谢通路, 为早产儿临床干预提供依据。方法: 研究对象为2023年7月—2024年6月于江苏省淮安市各医疗保健机构分娩的新生儿19 599例, 按出生胎龄分成两组, 其中早产儿组(28周≤出生胎龄<37周)1 107例, 足月儿组(37周≤出生胎龄<42周)18 492例。于新生儿出生后7 d内采集滤纸干血片, 应用串联质谱技术检测血液代谢指标, 使用Spearman秩相关分析性别、胎龄以及出生体重与代谢指标间的相关性, 采用 $t$ 检验和偏最小二乘法判别分析鉴定组间具有显著差异的代谢物, 并对两种方法获取的差异代谢物取交集, 得到可能有生物学意义的潜在生物标志物。使用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据库进行通路富集分析, 获得差异代谢通路。结果: 多种血氨基酸和肉碱代谢指标与新生儿性别、出生胎龄和出生体重存在显著相关性( $P < 0.05$ )。早产儿和足月儿两组间共筛选出18种显著差异代谢物, 其中有8种在早产儿组表达上调, 包括游离肉碱、精氨酸、苯丙氨酸等; 10种代谢物下调, 包括丙氨酸、甘氨酸、癸酰肉碱等。以上差异代谢物共涉及17条代谢通路, 包括精氨酸和脯氨酸代谢, 苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成, 苯丙氨酸代谢, 不饱和脂肪酸的生物合成, 脂肪酸降解, 脂肪酸生物合成等。结论: 新生儿血中氨基酸及肉碱水平与性别、胎龄、出生体重显著相关。早产儿与足月儿存在明确代谢差异, 这些差异可能影响氨基酸与脂肪酸代谢过程。

[关键词] 代谢组学; 早产儿; 氨基酸; 肉碱; 新生儿筛查; 串联质谱

[中图分类号] R722.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)06-873-12

doi: 10.7655/NYDXBNSN251197

### Analysis of metabolic profile differences between preterm and full-term infants based on 19 599 cases

WANG Haijun<sup>1,2</sup>, WANG Shengwen<sup>3</sup>, YANG Xin<sup>4</sup>, LIN Xiaofei<sup>5</sup>, OU Mingming<sup>4</sup>, WANG Yumei<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Lianshui People's Hospital Affiliated to Kangda College of Nanjing Medical University, Huai'an 223000; <sup>3</sup>Department of Children's Rehabilitation, <sup>4</sup>Neonatal Disease Screening Center, <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Huai'an Maternity and Child Clinical College of Xuzhou Medical University, Huai'an 223000, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the metabolic profiles of blood amino acids, carnitines, and succinylacetone in neonates, analyze their influencing factors, and identify differential metabolites and metabolic pathways between preterm and full-term infants, thereby providing a basis for clinical intervention in preterm infants. **Methods:** A total of 19 599 neonates delivered at medical and healthcare institutions in Huai'an City, Jiangsu Province from July 2023 to June 2024 were enrolled. According to gestational age, they were divided into two groups: the preterm group (28 weeks≤gestational age<37 weeks,  $n=1 107$ ) and the full-term group (37 weeks≤gestational age < 42 weeks,  $n=18 492$ ). Dried blood spot samples were collected within 7 days after birth. Tandem mass spectrometry was used to measure blood metabolic parameters. Spearman rank correlation analysis was applied to examine the correlations among sex, gestational age, birth weight, and metabolic parameters. The  $t$  test and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) were used to identify significantly different metabolites between the two groups, and the intersection of the differential metabolites obtained by the two methods was selected as potential biologically significant biomarkers. Pathway enrichment analysis was performed using the

[基金项目] 江苏省卫生健康委员会妇幼保健科研项目(F202220); 淮安市科技项目(自然科学研究)(HAB2024040)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13770357882@yzu.edu.cn(ORCID: 0009-0000-2957-8242)

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database to identify differential metabolic pathways. **Results:** Multiple blood amino acids and carnitine metabolic parameters were significantly correlated with neonatal sex, gestational age, and birth weight ( $P < 0.05$ ). A total of 18 significantly different metabolites were identified between preterm and full-term infants. Of them, 8 metabolites were upregulated in the preterm group, including free carnitine (CO), arginine (Arg), and phenylalanine (Phe); 10 metabolites were downregulated, including alanine (Ala), glycine (Gly), and decanoylcarnitine (C10). These differential metabolites were involved in 17 metabolic pathways, including arginine and proline metabolism; phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis; phenylalanine metabolism; biosynthesis of unsaturated fatty acids; fatty acid degradation; and fatty acid biosynthesis. **Conclusion:** Blood amino acid and carnitine levels in neonates are significantly correlated with sex, gestational age, and birth weight. There are distinct metabolic differences between preterm and full-term infants, which may affect amino acid and fatty acid metabolic processes.

**[Key words]** metabolomics; preterm infant; amino acid; carnitine; newborn screening; tandem mass spectrometry

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(06): 873-884]

早产儿是指胎龄未满37周即出生的新生儿, 在母体内的生长发育周期未完成, 器官功能和代谢系统发育不成熟, 这类新生儿从出生起便可能面对诸多挑战。已有研究表明, 早产不仅可能导致新生儿罹患各种疾病, 更是5岁以下儿童死亡的主要危险因素之一, 且对其产生短期和长期的影响, 如生长发育受限、智力及精神障碍以及成年期代谢性疾病(如高血压、糖尿病)的早发等<sup>[1-4]</sup>。此外, 诱发早产的多种病理过程还可能威胁母体健康, 同时也给家庭乃至整个社会带来沉重的医疗和经济负担<sup>[5-6]</sup>。全球流行病学数据显示, 早产率为9.9%~10.6%, 且2010—2020年全球早产率未见明显下降趋势; 在我国, 早产率相对较低, 但同样不容乐观, 约为6.1%<sup>[7-8]</sup>。目前已知的大多数早产风险因素难以改变, 包括孕前体重异常(低体重或超重)、吸烟史、既往早产分娩史、辅助生殖技术受孕、宫颈机能不全以及生殖系统感染等, 且其发病基础机制和原因尚未明确, 其相关的生物学通路仍需进一步探索。

近年来, 代谢组学技术的兴起为早产儿的研究提供了新的视角, 越来越多的学者将其应用于早产相关生物标志物及代谢通路的识别, 并致力于明确干预策略的机制与目标。代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后迅速发展的学科, 它能够对个体在特定时间点的代谢状态展开研究。通过对多种生物样本中代谢产物的定量与定性检测, 代谢组学能直观呈现生物体的代谢谱, 进而反映其生理与病理状况, 在阐释体内特异性代谢变化方面发挥着关键作用<sup>[9]</sup>。将该技术应用于围产医学领域, 能够从代谢角度探究胎儿及新生儿的生长发育过程, 以及远期疾病的发生与发展规律, 从而更有效地评估和指导胎儿期与新生儿期的营养供给, 制定个性化的干预措施, 以改善远期结局。尤其对于代谢系统发

育不完善的早产儿, 通过代谢组学分析其独特的代谢谱变化, 不仅可早期识别并纠正代谢异常, 还能为个体化营养支持方案的制定提供参考, 这对改善预后和早期识别遗传代谢病具有重要的临床意义。

迄今为止, 国内外学者对早产儿的研究主要集中在发病率、病因以及对近远期健康的影响等领域, 仅有少数研究者将代谢组学分析应用于早产儿研究。通过定量测定氨基酸、脂肪酸等小分子代谢物在血液、尿液等标本中的含量随时间的变化, 有助于更进一步了解营养素的代谢过程和代谢状态, 指导早产儿营养管理的临床实践<sup>[10]</sup>。然而, 目前对早产儿代谢轮廓的认知仍较为有限, 有研究显示早产儿大多存在氨基酸与酰基肉碱异常的情况<sup>[11]</sup>, 但是这一结论尚未得到验证, 且研究结果存在高度异质性, 无法证实其在筛查或诊断中具备足够的预测价值<sup>[12]</sup>。基于此, 当前迫切需要在定义明确的人群中开展更大规模的研究, 以确定可预测早产的生物标志物, 并揭示干预策略的机制与目标。本研究收集基于出生人群的大样本数据, 采用串联质谱技术对该人群中早产儿与足月儿的血液氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮进行检测, 分析代谢指标与性别、出生胎龄及出生体重的相关性, 同时运用代谢组学分析方法筛选出早产儿与足月儿的血液差异代谢物及代谢通路, 旨在明确早产的风险因素、生物学标志物及相关代谢通路, 为临床制定更适合早产儿的个性化营养支持方案提供理论基础, 这对于改善早产儿近远期的营养代谢状况、降低不良结局的发生风险具有重要意义。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集2023年7月—2024年6月于江苏省淮安市

各医疗保健机构分娩的新生儿19 599例(男婴10 167例,女婴9 432例),按出生胎龄分成两组:早产儿组1 107例(男婴613例,女婴494例);足月儿组18 492例(男婴9 554例,女婴8 938例)。纳入标准:①早产儿组为28周 $\leq$ 出生胎龄 $<$ 37周,足月儿组为37周 $\leq$ 出生胎龄 $<$ 42周;②新生儿出生后7 d内采集足跟血;③病历资料完整。排除标准:①胎龄 $<$ 28周的超早产儿;②胎龄 $\geq$ 42周的过期产儿;③新生儿系双胞胎或者多胎;④新生儿出生时有严重窒息、感染、先天性心脏病或内分泌遗传代谢病等;⑤母亲患有严重营养不良、严重内分泌及代谢性疾病等;⑥新生儿采血前输血、使用肠道外营养或抗生素。本研究已获伦理委员会批准(编号:Y2023082),样本的采集均征得新生儿监护人知情同意并签字。

## 1.2 方法

### 1.2.1 样本收集

所有新生儿于出生后7 d内由专门人员采集足跟血,采血依照《新生儿疾病筛查血片采集技术规范》执行,滴在专用采血滤纸片上,制成滤纸干血片(滤纸片型号为Scheicher and Schuell 903),且要求每个血斑直径 $\geq$ 8 mm,等待血斑自然干燥,然后将样本置于透明密封袋中,放进2-8℃冰箱中保存待检。

### 1.2.2 检测指标

检测代谢指标共43种,分别是①11种氨基酸:酪氨酸(tyrosine, Tyr)、丙氨酸(alanine, Ala)、精氨酸(arginine, Arg)、鸟氨酸(ornithine, Orn)、瓜氨酸(citrulline, Cit)、甘氨酸(glycine, Gly)、缬氨酸(valine, Val)、亮氨酸(leucine, Leu)、蛋氨酸(methionine, Met)、苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)、脯氨酸(proline, Pro);②31种肉碱:游离肉碱(carnitine free, C0)、乙酰肉碱(acetylcarnitine, C2)、丙酰肉碱(propionylcarnitine, C3)、丙二酰肉碱+3-羟基丁酰肉碱(malonylcarnitine+3-hydroxybutyrylcarnitine, C3DC+C4OH)、丁酰肉碱(butyrylcarnitine+isobutyrylcarnitine, C4)、丁二酰肉碱+3-羟基异戊酰肉碱(methylmalonylcarnitine+3-hydroxyisovalerylcarnitine, C4DC+C5OH)、异戊酰肉碱(isovalerylcarnitine+methylbutyrylcarnitine, C5)、戊二酰肉碱+3-羟基己二酰(glutarylcarnitine+3-hydroxyhexanoylcarnitine, C5DC+C6OH)、异戊烯酰肉碱(tiglylcarnitine, C5:1)、己酰肉碱(hexanoylcarnitine, C6)、己二酰肉碱(methylglutarylcarnitine, C6DC)、辛酰肉碱(octanoylcarnitine, C8)、辛烯酰肉碱(octenoylcarnitine, C8:1)、癸酰肉碱(decanoylcar-

nitine, C10)、癸烯酰肉碱(decenoylcarnitine, C10:1)、癸二烯酰肉碱(decadienoylcarnitine, C10:2)、十二碳酰基肉碱(dodecanoylcarnitine, C12)、十二碳烯酰肉碱(dodecenoylcarnitine, C12:1)、十四碳酰基肉碱(tetradecanoylcarnitine, C14)、十四碳烯酰肉碱(tetradecenoylcarnitine, C14:1)、十四碳二烯酰肉碱(tetradecadienoylcarnitine, C14:2)、3-羟基十四碳酰基肉碱(3-hydroxytetradecanoylcarnitine, C14OH)、十六碳酰基肉碱(palmitoylcarnitine, C16)、十六碳烯酰肉碱(palmitoleylcarnitine, C16:1)、3-羟基十六碳酰基肉碱(3-hydroxypalmitoylcarnitine, C16OH)、3-羟基十六碳烯酰肉碱(3-hydroxypalmitoleylcarnitine, C16:1OH)、十八碳酰基肉碱(stearoylcarnitine, C18)、十八碳烯酰肉碱(oleoylcarnitine, C18:1)、十八碳二烯酰肉碱(linoleoylcarnitine, C18:2)、3-羟基十八碳酰肉碱(3-hydroxystearoylcarnitine, C18OH)、3-羟基十八碳烯酰肉碱(3-hydroxyoleoylcarnitine, C18:1OH);③琥珀酰丙酮(succinylacetone, SA)。

### 1.2.3 检测方法及质量控制

采用非衍生化法多种氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮测定试剂盒(Perkin Elmer公司,美国),以Puncher9型全自动打孔仪取直径3.2 mm的待检干血斑置于96孔U型反应板,加入内标混合液与萃取液后于45℃恒温振荡孵育45 min,转移90  $\mu$ L至96孔V型板并静置2 h后,使用Waters TQ-D超高效液相色谱串联质谱仪(电离电压3.5 kV,去溶剂气温度350℃)进行检测。

### 1.2.4 差异代谢物的筛选

采用 $t$ 检验和偏最小二乘法判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA)鉴定组间具有显著差异的代谢物,并对两种方法获取的差异代谢物取交集,按照 $P < 0.05$ ,同时PLS-DA的变量投影重要性(variable importance in projection, VIP) $>1$ 选出可能有生物学意义的潜在生物标志物。根据筛选出的潜在生物标志物,使用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据库进行通路富集分析,获得差异代谢通路。

## 1.3 统计学方法

使用SPSS 28.0统计学软件进行分析,计数资料用例数表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;使用Spearman秩相关分析性别、胎龄以及出生体重与43种代谢指标之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象一般资料

按照出生胎龄分成两组,早产儿组共1 107例,其中男婴613例,女婴494例,出生胎龄(35.09±1.90)周,出生体重(2 568.74±610.69)g;足月儿组共18 492例,其中男婴9 554例,女婴8 938例,出生胎龄(39.27±0.96)周,出生体重(3 424.26±422.81)g。两组性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组

出生胎龄及出生体重比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。

### 2.2 新生儿血代谢物的相关因素分析

相关性分析发现,新生儿性别、出生胎龄与多种血氨基酸和肉碱代谢指标均存在显著相关性,出生体重与多种血肉碱代谢指标存在显著相关性( $|r| > 0.05, P < 0.05$ )。其中与性别存在显著相关性的代谢指标有31种,与出生胎龄存在显著相关性的代谢指标有30种,与出生体重存在显著相关性的代谢指标有13种(表1)。

表1 新生儿血代谢物相关因素分析

Table 1 Analysis of factors related to neonatal blood metabolites

| Metabolic indicator | Sex      |          | Gestational age |          | Birth weight |          |
|---------------------|----------|----------|-----------------|----------|--------------|----------|
|                     | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i>        | <i>P</i> | <i>r</i>     | <i>P</i> |
| Ala                 | 0.092    | < 0.001  | 0.108           | < 0.001  | 0.013        | 0.067    |
| Arg                 | -0.028   | < 0.001  | -0.104          | < 0.001  | -0.008       | 0.236    |
| Cit                 | 0.077    | < 0.001  | 0.004           | 0.617    | -0.044       | < 0.001  |
| Gly                 | 0.120    | < 0.001  | 0.057           | < 0.001  | -0.016       | 0.027    |
| Leu                 | 0.083    | < 0.001  | -0.051          | < 0.001  | 0.007        | 0.314    |
| Met                 | 0.098    | < 0.001  | -0.021          | 0.004    | 0.043        | < 0.001  |
| Orn                 | 0.055    | < 0.001  | 0.058           | < 0.001  | -0.019       | 0.007    |
| Phe                 | 0.022    | 0.002    | -0.081          | < 0.001  | 0.003        | 0.684    |
| Pro                 | 0.059    | < 0.001  | 0.051           | < 0.001  | -0.021       | 0.003    |
| Tyr                 | 0.063    | < 0.001  | -0.062          | < 0.001  | -0.008       | 0.280    |
| Val                 | 0.111    | < 0.001  | 0.025           | < 0.001  | 0.048        | < 0.001  |
| C0                  | -0.088   | < 0.001  | -0.092          | < 0.001  | -0.069       | < 0.001  |
| C2                  | -0.101   | < 0.001  | -0.001          | 0.872    | 0.022        | 0.002    |
| C3                  | -0.039   | < 0.001  | -0.004          | 0.621    | 0.155        | < 0.001  |
| C3DC+C4OH           | -0.022   | 0.002    | -0.053          | < 0.001  | < 0.001      | 0.974    |
| C4                  | 0.117    | < 0.001  | -0.064          | < 0.001  | -0.056       | < 0.001  |
| C4DC+C5OH           | -0.109   | < 0.001  | 0.027           | < 0.001  | 0.057        | < 0.001  |
| C5                  | 0.151    | < 0.001  | -0.204          | < 0.001  | -0.099       | < 0.001  |
| C5:1                | 0.022    | 0.002    | -0.068          | < 0.001  | -0.006       | 0.369    |
| C5DC+C6OH           | -0.023   | 0.001    | 0.022           | 0.002    | 0.068        | < 0.001  |
| C6                  | -0.062   | < 0.001  | 0.027           | < 0.001  | -0.021       | 0.004    |
| C6DC                | 0.094    | < 0.001  | 0.061           | < 0.001  | 0.019        | 0.007    |
| C8                  | -0.094   | < 0.001  | -0.065          | < 0.001  | -0.048       | < 0.001  |
| C8:1                | -0.034   | < 0.001  | 0.108           | < 0.001  | 0.044        | < 0.001  |
| C10                 | -0.070   | < 0.001  | 0.050           | < 0.001  | 0.001        | 0.882    |
| C10:1               | -0.101   | < 0.001  | 0.125           | < 0.001  | -0.024       | < 0.001  |
| C10:2               | -0.057   | < 0.001  | 0.007           | 0.328    | -0.030       | < 0.001  |
| C12                 | -0.067   | < 0.001  | 0.149           | < 0.001  | 0.039        | < 0.001  |
| C12:1               | -0.041   | < 0.001  | 0.145           | < 0.001  | 0.054        | < 0.001  |
| C14                 | -0.146   | < 0.001  | 0.088           | < 0.001  | 0.041        | < 0.001  |
| C14:1               | -0.065   | < 0.001  | 0.103           | < 0.001  | 0.031        | < 0.001  |
| C14:2               | -0.073   | < 0.001  | 0.024           | < 0.001  | -0.059       | < 0.001  |
| C14OH               | -0.027   | < 0.001  | 0.147           | < 0.001  | 0.059        | < 0.001  |

(续表1)

| Metabolic indicator | Sex      |          | Gestational age |          | Birth weight |          |
|---------------------|----------|----------|-----------------|----------|--------------|----------|
|                     | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i>        | <i>P</i> | <i>r</i>     | <i>P</i> |
| C16                 | -0.085   | <0.001   | 0.138           | <0.001   | 0.121        | <0.001   |
| C16:1               | -0.083   | <0.001   | 0.102           | <0.001   | 0.093        | <0.001   |
| C16:1OH             | -0.093   | <0.001   | 0.125           | <0.001   | 0.035        | <0.001   |
| C16OH               | -0.062   | <0.001   | 0.059           | <0.001   | 0.047        | <0.001   |
| C18                 | -0.017   | 0.015    | 0.064           | <0.001   | 0.048        | <0.001   |
| C18:1               | -0.107   | <0.001   | -0.002          | 0.738    | 0.030        | <0.001   |
| C18:1OH             | -0.075   | <0.001   | 0.074           | <0.001   | 0.040        | <0.001   |
| C18:2               | -0.113   | <0.001   | -0.147          | <0.001   | -0.085       | <0.001   |
| C18OH               | -0.010   | 0.142    | 0.178           | <0.001   | 0.096        | <0.001   |
| SA                  | 0.002    | 0.818    | 0.019           | 0.008    | 0.017        | 0.020    |

### 2.3 早产儿与足月儿血代谢组学分析

#### 2.3.1 差异代谢物筛选——单维分析

经 *t* 检验筛选差异代谢物,筛选条件为  $P < 0.05$ , 所得火山图见图1,显示基于单维分析共筛选出的37种差异代谢物,其中有14种代谢物水平在早产儿组中显著升高,有23种代谢物水平在早产儿组中显著降低(表2)。以上差异代谢物均可在人类代谢组数据库(human metabolome database, HMDB)中检索到。

#### 2.3.2 差异代谢物筛选——多维分析

对早产儿组和足月儿组进行 PLS-DA 分析,

$pR^2Y=pQ^2=0.05$ ,  $Q^2=0.25$ , 按  $VIP > 1$  筛选为有显著性差异,共筛选出19种差异代谢物(表3),分别是 Ala、Arg、Gly、Phe、Pro、Val、C0、C3DC+C4OH、C4、C5、C8、C10、C12、C12:1、C14:1、C16、C16:1、C18:2、C18OH; 其中有8种代谢物水平在早产儿组中显著升高,分别是 Arg、Phe、C0、C3DC+C4OH、C4、C5、C8、C18:2; 有11种代谢物水平在早产儿组中显著降低,分别是 Ala、Gly、Pro、Val、C10、C12、C12:1、C14:1、C16、C16:1、C18OH(图2)。以上差异代谢物均可在 HMDB 中检索到。

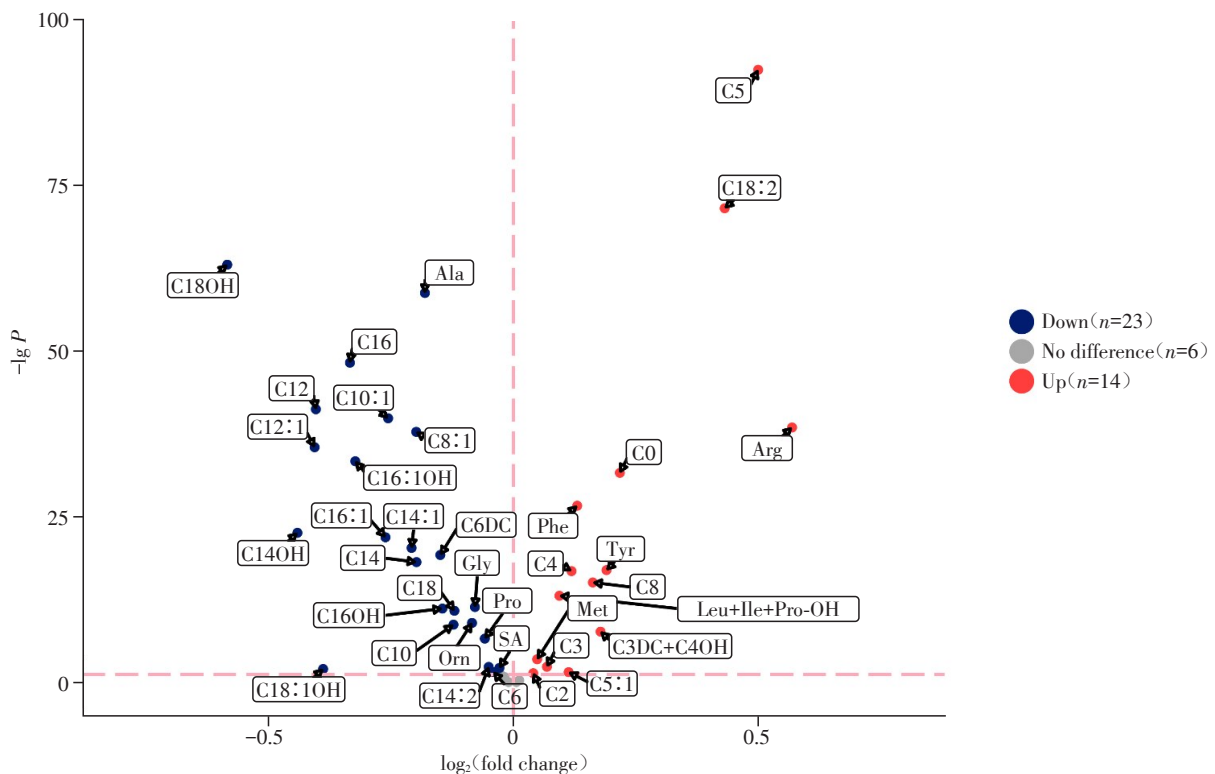


图1 早产儿组与足月儿组单维差异代谢物火山图

Figure 1 Volcano plot of differential metabolites identified through univariate analysis between the preterm group and the full-term group

表2 早产儿组与足月儿组单维分析筛选出的差异代谢物

Table 2 Differential metabolites identified through univariate analysis between preterm and full-term infants

| Metabolic indicator | Preterm group (n=1 107) | Full-term group (n=18 492) | P       |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|---------|
| Ala                 | 255.664 ± 63.524        | 289.724 ± 74.669           | < 0.001 |
| Arg                 | 15.978 ± 12.572         | 10.769 ± 8.185             | < 0.001 |
| Gly                 | 367.539 ± 94.532        | 388.040 ± 88.311           | < 0.001 |
| Leu                 | 162.370 ± 44.135        | 152.114 ± 35.730           | < 0.001 |
| Met                 | 24.441 ± 7.198          | 23.630 ± 6.031             | < 0.001 |
| Orn                 | 94.659 ± 29.880         | 100.357 ± 27.693           | < 0.001 |
| Phe                 | 57.001 ± 14.481         | 52.071 ± 10.984            | < 0.001 |
| Pro                 | 167.351 ± 42.755        | 174.239 ± 38.218           | < 0.001 |
| Tyr                 | 109.343 ± 50.799        | 95.831 ± 35.598            | < 0.001 |
| C0                  | 24.653 ± 9.261          | 21.202 ± 6.394             | < 0.001 |
| C2                  | 20.242 ± 8.525          | 19.678 ± 7.512             | 0.032   |
| C3                  | 2.039 ± 1.058           | 1.945 ± 0.757              | 0.003   |
| C3DC+C4OH           | 0.101 ± 0.068           | 0.089 ± 0.044              | < 0.001 |
| C4                  | 0.219 ± 0.065           | 0.202 ± 0.051              | < 0.001 |
| C5                  | 0.144 ± 0.062           | 0.102 ± 0.031              | < 0.001 |
| C5:1                | 0.009 ± 0.003           | 0.009 ± 0.039              | 0.022   |
| C6                  | 0.038 ± 0.015           | 0.039 ± 0.014              | 0.020   |
| C6DC                | 0.078 ± 0.029           | 0.086 ± 0.033              | < 0.001 |
| C8                  | 0.053 ± 0.022           | 0.047 ± 0.019              | < 0.001 |
| C8:1                | 0.107 ± 0.038           | 0.123 ± 0.037              | < 0.001 |
| C10                 | 0.061 ± 0.028           | 0.066 ± 0.029              | < 0.001 |
| C10:1               | 0.054 ± 0.024           | 0.064 ± 0.025              | < 0.001 |
| C12                 | 0.047 ± 0.035           | 0.062 ± 0.030              | < 0.001 |
| C12:1               | 0.031 ± 0.025           | 0.041 ± 0.025              | < 0.001 |
| C14                 | 0.130 ± 0.069           | 0.149 ± 0.053              | < 0.001 |
| C14:1               | 0.062 ± 0.033           | 0.072 ± 0.030              | < 0.001 |
| C14:2               | 0.017 ± 0.007           | 0.018 ± 0.007              | 0.004   |
| C14OH               | 0.008 ± 0.006           | 0.010 ± 0.028              | < 0.001 |
| C16                 | 1.887 ± 1.039           | 2.378 ± 0.859              | < 0.001 |
| C16:1               | 0.106 ± 0.068           | 0.127 ± 0.059              | < 0.001 |
| C16:1OH             | 0.029 ± 0.014           | 0.036 ± 0.057              | < 0.001 |
| C16OH               | 0.013 ± 0.006           | 0.015 ± 0.006              | < 0.001 |
| C18                 | 0.640 ± 0.265           | 0.695 ± 0.221              | < 0.001 |
| C18:2               | 0.346 ± 0.152           | 0.256 ± 0.100              | < 0.001 |
| C18:1OH             | 0.015 ± 0.007           | 0.020 ± 0.238              | 0.007   |
| C18OH               | 0.006 ± 0.006           | 0.009 ± 0.004              | < 0.001 |
| SA                  | 0.231 ± 0.053           | 0.236 ± 0.053              | 0.005   |

## 2.3.3 潜在生物标志物

单维和多维的交集满足了双重标准的筛选,是最为可信的差异代谢物,更有成为潜在生物标志物的可能。对前述单维、多维获取的差异代谢物取交集,共发现 18 种显著差异代谢物,其中有 8 种代谢

表3 早产儿组与足月儿组多维分析筛选出的差异代谢物

Table 3 Differential metabolites identified through multivariate analysis between preterm and full-term infants

| Metabolic indicator | VIP   |
|---------------------|-------|
| Ala                 | 1.598 |
| Arg                 | 1.109 |
| Gly                 | 1.142 |
| Phe                 | 1.125 |
| Pro                 | 1.008 |
| Val                 | 1.140 |
| C0                  | 1.027 |
| C3DC+C4OH           | 1.303 |
| C4                  | 1.101 |
| C5                  | 2.197 |
| C8                  | 1.375 |
| C10                 | 1.066 |
| C12                 | 1.189 |
| C12:1               | 1.198 |
| C14:1               | 1.088 |
| C16                 | 1.112 |
| C16:1               | 1.109 |
| C18:2               | 1.643 |
| C18OH               | 1.300 |

物水平在早产儿组升高,包括 Arg、Phe、C0、C3DC+C4OH、C4、C5、C8、C18:2; 10 种降低,包括 Ala、Gly、Pro、C10、C12、C12:1、C14:1、C16、C16:1、C18OH。以上差异代谢物均可在 HMDB 中检索到(图3)。

## 2.3.4 代谢通路分析

使用 KEGG 数据库进行通路富集分析,在组间差异的代谢物中,共鉴定出 17 个与差异代谢物相关性显著的关键代谢通路( $P < 0.05$ , 图4),按  $P$  值从小到大排分别是:精氨酸和脯氨酸代谢(arginine and proline metabolism),苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成(phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis),苯丙氨酸代谢(phenylalanine metabolism),精氨酸生物合成(arginine biosynthesis),硒化合物代谢(selenocompound metabolism),丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢(alanine, aspartate and glutamate metabolism),谷胱甘肽代谢(glutathione metabolism),硫辛酸代谢(lipoic acid metabolism),赖氨酸降解(lysine degradation),乙醛酸酯和二羧酸盐代谢(glyoxylate and dicarboxylate metabolism),卟啉代谢(porphyrin metabolism),甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢(glycine, serine and threonine metabolism),不

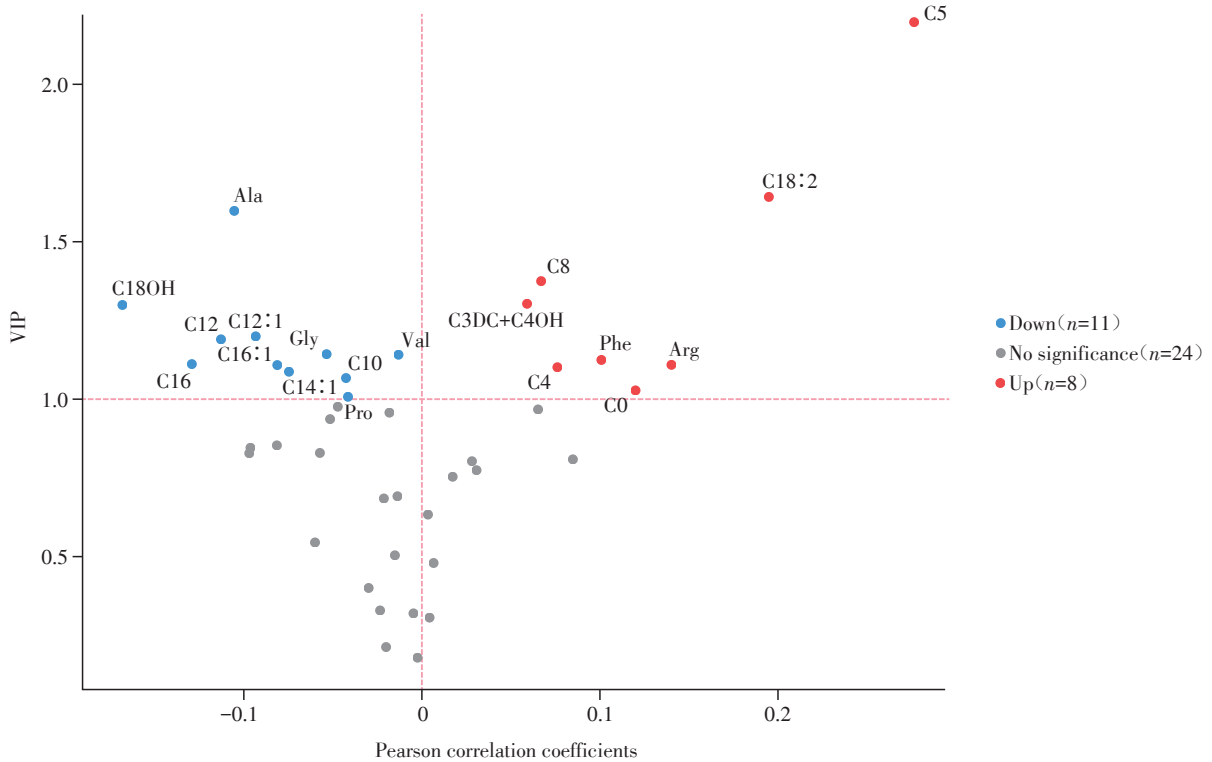


图2 PLS-DA 早产儿组和足月儿组差异代谢物火山图

Figure 2 Volcano plot of differential metabolites between preterm infants and full-term infants using PLS-DA

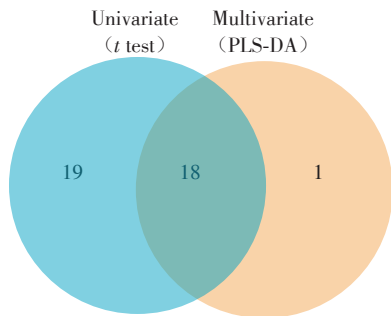


图3 单维和多维统计筛选出的差异代谢物维恩图

Figure 3 Venn diagram of differential metabolites screened by univariate and multivariate statistics

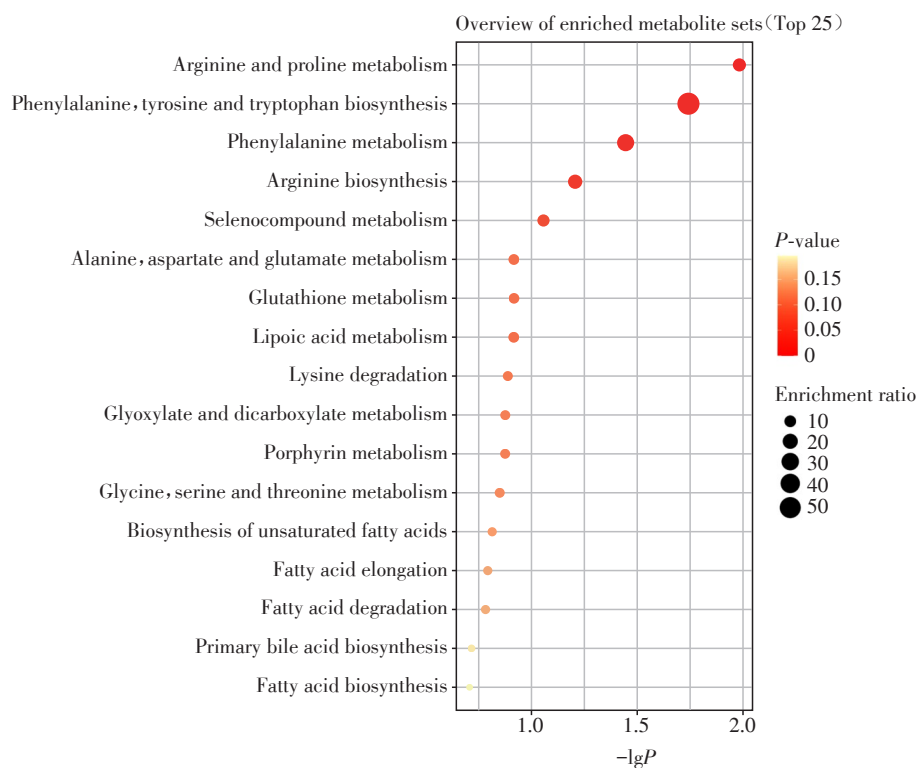
饱和脂肪酸的生物合成(biosynthesis of unsaturated fatty acids), 脂肪酸延长(fatty acid elongation), 脂肪酸降解(fatty acid degradation), 初级胆汁酸生物合成(primary bile acid biosynthesis), 脂肪酸生物合成(fatty acid biosynthesis); 其中以氨基酸代谢和合成为主。

### 3 讨论

生命早期的1 000 d(即胎儿期至出生后2年)是机体生长发育及营养支持的关键时期, 其中胎儿期与新生儿期的营养状况对个体代谢模式建立及长

期健康具有重要影响<sup>[13-14]</sup>。健康与疾病的发育起源(developmental origins of health and disease, DOHaD)假说提出, 胎儿期、新生儿期及婴儿期若出现营养不良或营养过剩情况, 可能通过表观遗传学修饰等作用机制, 对成年期肥胖、代谢综合征、糖尿病及心血管疾病等慢性病的发生发展产生影响。新生儿出生后经历从宫内到宫外环境的急剧转变, 尤其是早产儿, 为适应这一系列环境变化, 其代谢功能也将产生适应性改变。因此, 了解不同宫内发育状况新生儿的代谢特征, 有助于临床制定与调整营养支持策略, 从而在确保新生儿摄入充足营养素与能量以满足生长发育需求的同时, 减少和避免营养相关远期并发症的发生。

氨基酸与肉碱作为关键代谢物, 不仅参与营养物质代谢过程, 也可反映新生儿营养状况、母亲孕前及整个孕期的营养摄入水平<sup>[15-16]</sup>。基于此, 本研究共纳入19 599例新生儿, 采集足跟血制备干血滤纸片, 采用串联质谱技术检测新生儿血液中氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮的水平, 分析新生儿血代谢谱的变化特征及相关影响因素, 筛选早产儿与足月儿血液中的差异代谢物及差异代谢通路。本研究旨在识别早产儿特有的代谢紊乱模式, 从代谢层面为不同宫内生长状况胎儿及新生儿的营养支持提



The horizontal axis represents the negative logarithm of the  $P$ -value obtained from pathway enrichment analysis, with larger values indicating higher significance of the enrichment results; the vertical axis represents the names of the enriched pathways; each circle corresponds to a metabolic pathway, and the size of the circle is related to the number of differential metabolites, with larger circles representing pathways containing more relevant differential metabolites; the color of the circles represents the  $P$ -value of pathway enrichment, with darker colors indicating smaller  $P$ -values for the enrichment of differential metabolites in that pathway.

图4 早产儿组与足月儿组通路富集分析气泡图

Figure 4 Bubble plot of pathway enrichment analysis for preterm and full-term infants

供理论依据与临床实践线索,保障胎儿宫内发育及新生儿出生后获得适宜且均衡的营养,避免因营养摄入不足或过剩引发的生长发育问题及疾病风险。

氨基酸作为构成蛋白质的基本单位,是维持胎儿与新生儿生长发育及能量代谢的重要营养素,在维持器官与机体蛋白质稳态中起到关键作用。氨基酸缺乏会导致新生儿生长受限与神经发育障碍;而氨基酸供给过量,则可能在体内蓄积并产生毒性作用<sup>[17]</sup>。肉碱属于小分子氨基酸衍生物,可分为游离肉碱与酰基肉碱两类,其中酰基肉碱依据酰基化基团所含碳原子数量,进一步分为短链酰基肉碱、中链酰基肉碱与长链酰基肉碱。肉碱主要分布于心肌、骨骼肌等能量需求较高的组织,以及大脑、肝脏、肾脏和细胞外液中,其核心功能与细胞内能量代谢相关,具体包括脂肪酸的转运及线粒体内的氧化过程,最终实现能量供给。当一种或多种酰基肉碱出现特征性变化时,提示可能存在支链氨基酸代谢异常及脂肪酸 $\beta$ 氧化代谢异常。

本研究采用 Spearman 秩相关分析方法探究性

别、胎龄及出生体重与43项血代谢指标之间的关联,结果显示新生儿多项血氨基酸和肉碱代谢指标与性别、出生胎龄、出生体重存在显著相关性。与性别存在显著相关性的代谢指标有31种,其中呈正相关的代谢物有12种,呈负相关的代谢物有19种;与出生胎龄存在显著相关性的代谢指标有30种,其中呈正相关的代谢物有19种,呈负相关的代谢物有11种;与出生体重存在显著相关性的代谢指标有13种,其中呈正相关的代谢物有8种,呈负相关的代谢物有5种。多项研究同样表明,新生儿性别、胎龄、出生体重等因素与大部分氨基酸、肉碱代谢指标存在显著关联<sup>[18-21]</sup>,但在具有显著相关性的代谢物种类上存在一定差异,推测这种差异可能由检测方法、使用设备、参考样品来源、地域环境及测量条件的不同所导致。性别、胎龄及出生体重会影响新生儿氨基酸和肉碱水平,考虑与胎儿期性激素的代谢调控、肝肾等器官代谢酶系统的成熟度及线粒体功能、子宫内营养储备等有关。值得注意的是,本研究中SA水平未受性别、出生胎龄及出生体重的

显著影响,这进一步印证了SA作为遗传性酪氨酸血症I型特异性标志物的稳定性,其血液浓度主要取决于Tyr代谢通路中延胡索酰乙酰乙酸水解酶的活性是否发生病理性缺陷,而与生理性发育因素(性别、胎龄、体重)无关,这一特征为临床排除病理性Tyr代谢紊乱提供了重要参考<sup>[22]</sup>。

与此同时,本研究对早产儿组和足月儿组进行PLS-DA显示, $pR^2Y=pQ^2=0.05$ , $Q^2=0.25$ ,说明该模型能够明显地区分两个组别,但是 $Q^2=0.25$ 相对较低,现实预测能力较低。故本研究将该模型获得的VIP值与统计检验进一步结合,通过 $t$ 检验进行单维分析,PLS-DA进行多维分析,并对单维、多维获取的差异代谢物取交集,按照 $VIP>1$ 同时 $P<0.05$ ,较为准确地筛选到差异显著的代谢物。本研究结果显示,早产儿血液中的Arg、Phe水平显著高于足月儿。对于胎儿和新生儿而言,Arg是营养学上的必需氨基酸,其在氨解毒及合成肌酸、一氧化氮和多胺等关键生物活性分子中发挥核心作用。早产儿普遍面临严重的Arg缺乏,这不仅是高氨血症与多器官功能障碍的重要营养性诱因,也可能与早产相关的高病死率密切相关<sup>[23-25]</sup>。然而,本研究发现早产儿血液中Arg水平显著高于足月儿,该差异可能与研究人群的异质性、采血时间点或检测方法不同有关。值得指出的是,类似现象并非个案,Jafril等<sup>[11,26-28]</sup>也报道了特定早产儿亚群中存在Arg水平升高的情况,提示早产儿的Arg代谢并非单一的“普遍缺乏”模式,而是具有显著的异质性与复杂性。推测本研究中观察到的Arg水平升高,可能与早产儿若干生理机制不成熟有关:一方面,血管内皮功能发育不全可能导致一氧化氮合酶等关键酶活性受限,致使Arg向一氧化氮、Orn等下游代谢产物转化效率降低;另一方面,早产儿肾脏滤过与重吸收功能尚未完善,可能影响其对氨基酸的清除能力,从而进一步导致Arg在循环中蓄积。本研究结果显示早产儿血液中Phe水平升高,与既往多项研究结果相吻合<sup>[11,27]</sup>。这可能主要是由于其肝脏代谢酶系统发育不成熟所致,Phe的降解依赖Phe羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH),早产儿PAH活性不足会阻碍Phe向Tyr的转化。更关键的是,负责将Tyr进一步降解的酶系统(如Tyr氨基转移酶)活性也显著低下,导致Tyr积聚,从而共同阻碍Phe向Tyr的转化,最终导致Phe在血液中累积。

与之相反,本研究观察到早产儿血液中Ala、Gly、Pro水平显著低于足月儿,这与林彩娟等<sup>[11]</sup>和闫

磊等<sup>[26]</sup>关于早产儿氨基酸代谢特点的研究结论相一致。这一现象提示早产儿为适应宫外生命早期的巨大挑战,Ala等生糖氨基酸被大量动员参与糖异生来满足极高的能量需求,同时,为支撑快速的组织生长与修复,Gly和Pro作为合成谷胱甘肽、胶原蛋白等关键生物分子的原料而被加速消耗,加上自身合成能力可能受限,共同导致了其循环水平的下降。

在肉碱代谢指标方面,本研究结果显示,早产儿血液中C0、C3DC+C4OH、C4、C5、C8、C18:2水平显著高于足月儿,而C10、C12、C12:1、C14:1、C16、C16:1、C18OH水平显著低于足月儿。该代谢特征与既往部分研究结果一致,支持了早产儿体内存在特征性肉碱代谢紊乱的结果<sup>[26,28-29]</sup>。对于本研究中早产儿C0水平升高且多种中链、长链酰基肉碱水平降低的现象,考虑可能是由于早产儿体内葡萄糖与氨基酸储备量有限,需动员更多自身脂肪满足能量需求。C0作为脂肪酸转运的关键载体,可将中链、长链脂肪酸从细胞质转运至线粒体,以完成脂肪酸 $\beta$ 氧化过程,在此过程中C0水平会明显升高。然而,早产儿线粒体膜上肉碱棕榈酰转移酶I(carnitine palmitoyltransferase I, CPT I)活性较低,导致中长链脂肪酸进入线粒体的效率下降,进而使其中链、长链酰基肉碱衍生物的生成减少。此外,在早产儿中观察到的中短链酰基肉碱(C3DC+C4OH、C4、C5、C8)水平升高,可归因于其独特的代谢特点。一方面,中短链脂肪酸的氧化对CPT I的依赖性较低,可能导致其酰基肉碱中间体更易生成与累积;另一方面,也不能排除部分中短链酰基肉碱来自母体的胎盘转运在早产儿体内残留的影响。

通路富集分析显示,早产儿与足月儿之间存在包括Arg代谢与脂肪酸合成在内的17条显著差异代谢通路,提示早产儿代谢状态具有独特性与不稳定性。由于早产儿器官发育不成熟、先天储备不足且存在追赶性生长需求,其发生代谢紊乱及相关并发症的风险显著增高。因此筛选具有临床干预潜力的代谢通路,并制定靶向营养干预策略,已成为新生儿医学领域的研究热点<sup>[30-33]</sup>。

在氨基酸代谢方面,Arg代谢紊乱与早产儿坏死性小肠结肠炎、肺动脉高压等严重并发症密切相关,而外源性补充Arg可显著降低坏死性小肠结肠炎的发病风险<sup>[34-36]</sup>。然而,当前针对早产儿Arg代谢异常的干预研究仍显不足,相关研究结果尚存争议,其有效性与安全性也未得到充分验证,亟需开

展高质量、大样本量的随机对照试验,通过 Arg 代谢谱的动态监测明确干预价值<sup>[36-37]</sup>。此外,Wu 等<sup>[38]</sup>的研究提示外源 Pro 可通过促进小肠组织诱导细胞激活以维持肠道稳态,并可能缓解结肠炎。本研究发现早产儿血 Pro 水平显著降低,可能是早产儿容易发生坏死性小肠结肠炎等肠道疾病的原因之一。因此,需要对早产儿进行包括 Arg、Pro 在内的氨基酸代谢谱动态监测,以整体评估通路功能状态,并探索预防性补充的适宜时机、剂量与疗程等,同时关注其对远期神经发育的影响。

在脂肪酸代谢方面,本研究观察到早产儿多种中长链酰基肉碱水平下调,且饱和脂肪酸生物合成、脂肪酸延长与降解等通路显著富集,提示其脂肪酸合成、储备及氧化供能可能存在障碍。脂肪酸,尤其是长链多不饱和脂肪酸(如花生四烯酸、二十二碳六烯酸)是大脑、视网膜发育和细胞膜构成的关键结构成分,并参与细胞信号转导及炎症调节过程,同时脂肪酸 $\beta$ -氧化是新生儿应激状态下维持能量平衡的重要途径<sup>[39]</sup>。早产儿由于胎盘转运中断、自身合成能力不成熟等生理特点,极易出现此类必需脂肪酸缺乏。目前临床已通过应用富含长链多不饱和脂肪酸的早产儿专用配方奶或母乳强化剂来优化脂质营养支持<sup>[40]</sup>。后续研究需进一步明确不同亚组早产儿的适宜脂肪酸补充剂量与比例,探索基于代谢谱动态监测的精准营养支持策略,并持续追踪其对早产儿近远期生长发育的影响,从而为脂肪酸代谢通路的靶向干预提供循证依据。

本研究虽然分析了新生儿血代谢谱的变化特征和相关因素,并筛选出早产儿与足月儿血中的差异代谢物和差异代谢通路,但仍存在一定局限,本研究仅在新生儿出生后采集了一次血液样本,且未明确比较喂养方式不同对代谢的影响,无法全面反映早产儿的代谢状态。接下来将致力于开展前瞻性出生队列研究,在详细、动态记录喂养数据的基础上,对不同喂养方式(包括母乳、配方奶、混合喂养及肠外营养)进行亚组分层,分析不同喂养方式下早产儿与足月儿的代谢谱差异,探究喂养方式与胎龄之间可能存在的交互作用对特定代谢物的调控机制,从而为制定个体化的精准营养策略提供更全面的依据。

此外,需要指出的是,本研究将胎龄分为早产儿组和足月儿组进行比较,虽然具有临床干预上的直观意义,但在方法上存在一定局限性。这种组间比较的方法未在统计模型中控制胎龄的连续效应,

可能导致分析偏倚,使得部分随胎龄线性变化的代谢物,其差异可能被解释为早产儿与足月儿的组间差异。为了更精确地反映胎龄与代谢谱之间的关系,未来的研究计划采用多变量模型,对胎龄、出生体重等关键混杂因素进行调整,从而更精准地反映代谢谱随着胎龄的连续变化,更好地理解早产儿的代谢特点,并为制定个体化营养支持策略提供理论依据。

综上所述,本研究结果表明新生儿代谢物水平与性别、胎龄、出生体重存在显著相关性,不同子宫内生长状况的新生儿在血氨基酸、肉碱水平上存在明显差异。氨基酸和酰基肉碱的差异反映不同宫内发育状况新生儿的发育程度和营养需求。因此,临床应关注早产儿的氨基酸与肉碱代谢状态,及时实施个体化饮食调整与营养支持干预,以改善早产儿的代谢状况及远期预后。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

#### 作者贡献声明:

王海军负责数据分析及论文撰写;王圣雯负责论文撰写及修改;杨欣负责数据收集及研究方案实施;林小飞负责研究方案设计;欧明明负责质量控制;王玉美负责研究总体设计及论文内容审查。

#### Author's Contributions:

WANG Haijun was responsible for data analysis and manuscript writing; WANG Shengwen was responsible for manuscript writing and revision; YANG Xin was responsible for data collection and implementation of the research protocol; LIN Xiaofei was responsible for research protocol design and data organization; OU Mingming was responsible for quality control; WANG Yumei was responsible for overall research design and manuscript review.

#### [参考文献]

- [1] DE MENDONÇA E L S S, DE LIMA MACÊNA M, BUENO N B, et al. Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life: a systematic review with meta-analysis [J]. *Early Hum Dev*, 2020, 149: 105154
- [2] RAMASWAMY V V, ABIRAMALATHA T, BANDYOPADHYAY T, et al. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations-systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0255352
- [3] SARDA S P, SARRI G, SIFFEL C. Global prevalence of long-term neurodevelopmental impairment following

- extremely preterm birth: a systematic literature review[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(7): 03000605211028026
- [4] PERIN J, MULICK A, YEUNG D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(2): 106-115
- [5] Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG practice bulletin, number 234[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(2): e65-e90
- [6] ZHANG Y L, HAJAT S, ZHAO L, et al. The burden of heatwave-related preterm births and associated human capital losses in China[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 7565
- [7] CHAWANPAIBOON S, VOGEL J P, MOLLER A B, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(1): e37-e46
- [8] OHUMA E O, MOLLER A B, BRADLEY E, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10409): 1261-1271
- [9] WANG Z Y, ZHU H Y, XIONG W. Advances in mass spectrometry-based multi-scale metabolomic methodologies and their applications in biological and clinical investigations[J]. *Sci Bull*, 2023, 68(19): 2268-2284
- [10] HE F L, XIE T C, HUANG X W, et al. Retrospective analysis of reference intervals for dried blood spot based ms/ms newborn screening programs in Chinese preterm neonates: a nationwide study[J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 424
- [11] 林彩娟, 耿国兴, 彭振仁, 等. 广西地区早产儿氨基酸代谢特点研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(2): 162-168
- LIN C J, GENG G X, PENG Z R, et al. Characteristics of amino acid metabolism in preterm infants in Guangxi, China[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2022, 24(2): 162-168
- [12] WARD V C, HAWKEN S, CHAKRABORTY P, et al. Estimating gestational age and prediction of preterm birth using metabolomics biomarkers[J]. *Clin Perinatol*, 2024, 51(2): 411-424
- [13] 石鑫玥, 沙丽君, 李晓南. 婴幼儿营养风险现状及其筛查方法的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2025, 45(7): 1051-1058
- SHI X Y, SHA L J, LI X N. Research progress on the current status of nutritional risk and its screening methods for infants and young children[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2025, 45(7): 1051-1058
- [14] LARNKJÆR A, LEWIS J I, HILARIO CHRISTENSEN S, et al. Early nutrition and its effect on growth, body composition, and later obesity[J]. *World Rev Nutr Diet*, 2023, 126: 140-155
- [15] RASOOL A, ALVARADO-FLORES F, O' TIERNEY-GINN P. Placental impact of dietary supplements: more than micronutrients[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(2): 226-245
- [16] MENICHINI D, FELICIELLO L, NERI I, et al. L-arginine supplementation in pregnancy: a systematic review of maternal and fetal outcomes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36: 2217465
- [17] RAMEL S E, BELFORT M B. Preterm nutrition and the brain[J]. *World Rev Nutr Diet*, 2021, 122: 46-59
- [18] RYCKMAN K K, BERBERICH S L, SHCHELOCHKOV O A, et al. Clinical and environmental influences on metabolic biomarkers collected for newborn screening[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(1/2): 133-138
- [19] 易芳, 王玲, 王梅, 等. 胎龄联合出生体重对新生儿遗传代谢病相关代谢物的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(5): 352-357
- YI F, WANG L, WANG M, et al. Combined effect of gestational age and birth weight on metabolites related to inherited metabolic diseases in neonates[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2018, 20(5): 352-357
- [20] BEKEN S, ABALI S, YILDIRIM SARAL N, et al. Early postnatal metabolic profile in neonates with different birth weight status: a pilot study[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 646860
- [21] WANG S W, LIN X F, ZHOU Y, et al. Investigation of newborn blood metabolomics in varying intrauterine growth conditions[J]. *Jornal De Pediatr*, 2025, 101(1): 74-81
- [22] GIGUÈRE Y, BERTHIER M T. Newborn screening for hereditary tyrosinemia type I in Québec: update[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 959: 139-146
- [23] WANG L, ZHONG W H, LIU D Y, et al. Metabolic analysis of infants with bronchopulmonary dysplasia under early nutrition therapy: an observational cohort study[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(6): 470-479
- [24] WANG X Q, SADEGHIRAD B, MORGAN R L, et al. Amino acids for the prevention of mortality and morbidity in preterm infants: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 18333
- [25] LIN Z Y, HE S S, MO Z T, et al. Integrated analysis of serum metabolomics and fecal microbiome in infants with necrotizing enterocolitis[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16:

- 1584041
- [26] 闫磊, 杨尧, 王艳, 等. 足月和早产新生儿的 LC-MS/MS 氨基酸谱和酰基肉碱谱分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(8): 791-794  
YAN L, YANG Y, WANG Y, et al. The amino acid and acylcarnitine profile of fullterm and premature newborns by LC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2016, 24(8): 791-794
- [27] 刘丹阳. 新生儿营养支持中血氨基酸和酰基肉碱水平动态变化研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2020  
LIU D Y. Dynamic changes of blood amino acid and acylcarnitine levels in neonatal nutritional support [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2020
- [28] JAFRI L, KHAN A H, ILYAS M, et al. Metabolomics of a neonatal cohort from the Alliance for Maternal and Newborn Health Improvement biorepository: effect of preanalytical variables on reference intervals [J]. PLoS One, 2023, 18(1): e0279931
- [29] CREFCOEUR L L, DE SAIN-VAN DER VELDEN M G M, FERDINANDUSSE S, et al. Neonatal carnitine concentrations in relation to gestational age and weight[J]. JIMD Rep, 2020, 56(1): 95-104
- [30] SINCLAIR T J, YE C Y, CHEN Y L, et al. Progressive metabolic dysfunction and nutritional variability precedes necrotizing enterocolitis [J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1275
- [31] DEBUF M J, CARKEEK K, PIERSIGILLI F. A metabolomic approach in search of neurobiomarkers of perinatal asphyxia: a review of the current literature[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 674585
- [32] 陈莹, 王玉美, 徐文英, 等. 不同生长模式早产儿血清代谢组学分析[J]. 中国医药导报, 2022, 19(33): 24-28  
CHEN Y, WANG Y M, XU W Y, et al. Analysis of serum metabolomics of premature infants in different growth patterns[J]. China Medical Herald, 2022, 19(33): 24-28
- [33] REISS J D, MATARASO S J, HOLZAPFEL L F, et al. Applications of metabolomics and lipidomics in the neonatal intensive care unit[J]. Neoreviews, 2025, 26(2): 100-114
- [34] SHAH P S, SHAH V S, KELLY L E. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2017(4): CD004339
- [35] 张雯婷, 陆琴, 丁洁璐, 等. 不对称二甲基 Arg 与新生儿持续性肺动脉高压病理进程的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 54-59  
ZHANG W T, LU Q, DING J J, et al. Association of asymmetric dimethylarginine with the pathological process of persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(1): 54-59
- [36] CALLAGHAN F, MORGAN C. The evidence for neonatal arginine supplementation - a narrative review [J]. Early Hum Dev, 2025, 211: 106402
- [37] EMBLETON N D, JENNIFER MOLTU S, LAPILLONNE A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): a position paper from the ESPGHAN committee on nutrition and invited experts [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2023, 76(2): 248-268
- [38] WU D, LI Z X, ZHANG Y M, et al. Proline uptake promotes activation of lymphoid tissue inducer cells to maintain gut homeostasis[J]. Nat Metab, 2023, 5(11): 1953-1968
- [39] HIDALGO MAYORAL I, HERRANZ CECILIA A, RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ C, et al. Clinical, biochemical and molecular characterisation of newborns with fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders: novel variants in the ACADM, ACADVL and SLC22A5 genes[J]. Clin Genet, 2026, 109(4): 742-746
- [40] 林新祝, 李正红, 常艳美, 等. 早产儿肠内营养管理专家共识(2024年)[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(6): 541-552  
LIN X Z, LI Z H, CHANG Y M, et al. Expert consensus on enteral nutrition management of preterm infants (2024)[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(6): 541-552
- (收稿: 2025-10-30; 修回: 2026-04-17; 录用: 2026-04-18)  
(本文编辑: 蒋莉)