

· 综述 ·

# 组学技术在妊娠期高血压疾病发病机制及预测研究中的应用进展

徐佳惠<sup>1</sup>, 卢莎<sup>2</sup>综述; 胡文胜<sup>1,2</sup>审校

1. 浙江中医药大学第四临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市妇产科医院, 浙江 杭州 310008

**摘要:** 妊娠期高血压疾病 (HDP) 是妊娠期的严重并发症之一, 病因复杂, 发病机制尚不完全清楚, 且缺乏早期诊断及预测的有效方法。近年来, 组学技术的发展为 HDP 研究带来了新的思路和方法。本文系统回顾了 2011—2022 年国内外发表的相关研究文献, 对基因组学、蛋白质组学、代谢组学、微生物组学技术在 HDP 发病机制及疾病预测方面的应用作一综述, 旨在为 HDP 的预测、预防及精准治疗提供依据。

**关键词:** 妊娠期高血压疾病; 基因组学; 蛋白质组学; 代谢组学; 微生物组学

**中图分类号:** R714.24 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2023) 01-0036-05

## Application of omics in the pathogenesis and prediction of hypertensive disorders of pregnancy: a review

XU Jiahui<sup>1</sup>, LU Sha<sup>2</sup>, HU Wensheng<sup>1,2</sup>

1. The Fourth Clinical School, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China;

2. Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310008, China

**Abstract:** Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are a common severe complication during pregnancy, which is characterized by complex etiology, unclear pathogenesis and lack of effective tools for early diagnosis and prediction. Recently, the development of omics technology provides new insights into the research into HDP. Based on national and international publications from 2011 to 2022, this review summarizes the application of genomics, proteomics, metabolomics, and microbiomics in the pathogenesis and prediction of HDP, so as to provide insights into the prediction, prevention and precise treatment of HDP.

**Keywords:** hypertensive disorders of pregnancy; genomics; proteomics; metabolomics; microbiomics

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders of pregnancy, HDP) 是以妊娠 20 周后首次出现高血压、蛋白尿等症状为临床表现的一组疾病, 其中妊娠高血压 (gestational hypertension, GH) 和子痫前期 (preeclampsia, PE) 是最常见的亚型。HDP 为妊娠期特有疾病, 占 5%~12%, 是孕产妇和胎儿最主要的死亡原因之一<sup>[1]</sup>, 严重威胁母婴健康。HDP 病因复杂, 发病机制尚不完全清楚, 诊断主要依靠临床症

状和实验室检测指标, 因缺乏特异性生物标志物, 无法实现早期有效预防及精准治疗。

近年来, 组学技术的发展为复杂疾病研究带来了新的思路和技术手段<sup>[2]</sup>, 逐渐成为研究热点。组学技术中, 基因组学、蛋白质组学、代谢组学之间存在上下游的密切联系, 微生物组学则通过与器官之间的联系参与其中。本文通过检索 PubMed、中国知网等数据库中 2011—2022 年国内外发表的相关研究文献, 对组学技术在 HDP 的发病机制及预测研究中的应用进展作一综述, 为 HDP 的预防及精准治疗提供参考。

### 1 基因组学在 HDP 发病机制研究中的应用

基因组学是对生物体所有基因及基因间的相互关系、对生物体的影响进行量化的研究方法, 使用高通量 DNA 测序和生物信息学技术对基因组进行测序,

**DOI:** 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.01.008

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (82173530); 浙江省科学技术厅“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目 (2022C03102); 杭州市卫生科技计划重点项目 (ZD20200035)

**作者简介:** 徐佳惠, 硕士研究生在读

**通信作者:** 胡文胜, E-mail: huws@zju.edu.cn

分析整个基因组的功能和结构。

HDP 是一种由遗传因素和多种环境因素共同作用的多因素疾病。大规模队列研究发现,总的遗传因素占 HDP 发病的 50% 以上<sup>[3]</sup>,提示 HDP 具有明显的遗传特征。血管紧张素转换酶基因插入/缺失多态性可能是 HDP 的遗传分子生物学基础之一,而其他参与基因尚不清楚。随着基因组技术的发展,全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 正在成为复杂疾病研究的常用手段。一项针对英国人群的 GWAS 纳入了 7 种主要疾病(每种疾病超过 2 000 例),结果显示,与其他疾病相比,在高血压中没有找到明确的关联基因组<sup>[4]</sup>。在 PE 研究方面,一项针对美国白种人的 GWAS 虽然发现了一些候选基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP),如 rs1426409、rs17686866、rs9831647 和 rs10743565,涉及 KIAA1239、ESRRG、LMCD1 和 PSG11 等基因,但在全基因组范围内没有显著差异<sup>[5]</sup>。该团队在以欧洲和非洲裔为主的人群中进行了类似的研究,发现了 rs11617740、rs7322722 和 rs17412740 等候选 SNP,涉及 FGF14、MYCBP2 和 LZTS1 等基因,但也没有显著差异<sup>[6]</sup>。

到目前为止, GWAS 在 HDP 病因诊断方面没有突破性进展,也无法根据基因组进行疾病发病的准确预测。当前大多数基因信息仍来自“老式”候选基因方法,主要包括子宫螺旋动脉的异常血管重塑<sup>[7]</sup>、氧化应激<sup>[8]</sup>、内皮细胞功能障碍<sup>[9]</sup>和全身抗血管生成反应<sup>[10]</sup>等。但值得注意的是,大规模 DNA 样本收集和生物样本库形成(包括婴儿、孕妇及其配偶等家族样本)及多团队合作为全面了解基因作用和观察不同组合中的基因作用提供了可能。GWAS 在扩大与 HDP 相关的常见基因变异列表的同时,也能为揭示 HDP 血压调节新途径以及预防、治疗和个性化管理提供新思路,值得进一步研究。

## 2 蛋白质组学在 HDP 发病机制及预测研究中的应用

蛋白质组学是指对机体基因组表达的整套蛋白质的大规模实验分析。蛋白质组学比基因组学更复杂,因为基因组是相对恒定的,而蛋白质因细胞、孕周的不同存在差异。蛋白质组学技术已应用于高血压相关的动物模型和人类实验研究,具体到 HDP 的研究主要集中在 PE 方面。

目前大多数观点认为胎盘因素在 HDP 发病中起重要作用,因此研究样本也以胎盘为主。通过蛋白质组学技术筛选出的 PE 差异表达蛋白质涉及血管生

成、细胞凋亡、氧化应激、缺氧和胎盘发育等,主要参与氧化应激、急性炎症反应等,揭示了 HDP 的可能发病机制<sup>[11-12]</sup>。MA 等<sup>[13]</sup>使用定量蛋白质组学技术在 HDP 孕妇胎盘滋养细胞中发现 831 种蛋白质,其中有 169 种存在表达差异,采用蛋白质印迹法进一步发现表达差异最显著的是层粘连蛋白下调。该蛋白参与调节胎盘滋养细胞和新生血管重铸,可能与 HDP 的病理生理过程有关。

HDP 发病预测研究样本以血液和尿液为主,这些样本的易获得性和无创性也为后期临床应用提供了条件。胡金艳等<sup>[14]</sup>在晚孕期尿液样本中发现  $\alpha 2$ -硫酸乙酰肝素糖蛋白和铜蓝蛋白等 30 种蛋白质可能有助于预测 HDP。有研究比较了 3 个不同妊娠时间点的蛋白质组学结果预测 PE 的效能,发现有差异的尿液样本生物标志物包括纤维蛋白原  $\alpha$  链、胶原  $\alpha$  链和尿调节蛋白片段,这些标志物在妊娠第 28 周预测 PE 具有良好的可信度,在第 12~16 周、20 周的可信度较低<sup>[15]</sup>,说明妊娠晚期样本的预测能力最佳。然而,妊娠 20 周之前的样本更有助于对 HDP 高危人群的干预,临床意义更大。ZHOU 等<sup>[16]</sup>对 HDP 患者妊娠 20 周前的血液样本进行巢式病例对照研究,发现了 149 种蛋白质组间存在表达差异,其中血清丝氨酸蛋白酶家族、补体因子 H 相关蛋白、簇集蛋白、细胞角蛋白 18 和富含组氨酸糖蛋白水平是潜在的 HDP 预测生物标志物。MYERS 等<sup>[17]</sup>认为妊娠 20 周最有前景的预测标志物是胰岛素样生长因子酸不稳定亚基。ZENG 等<sup>[18]</sup>证实血清补体蛋白可能通过作用于滋养层细胞在 HDP 发生过程中发挥重要作用。以上研究结果发现的标志物对 HDP 的预测及早期诊断有重要意义,但再现性不高,可能与研究人群及使用技术有关。

蛋白质组学在 HDP 发病机制及预测研究中均取得了一定的成果,得到的发病机制结论(如氧化应激等)是对现有 HDP 发病机制在分子水平上的补充,研究思路上较其他非组学方法更具全面性;在疾病预测方面,大孕周样本的预测能力较小孕周更准确,但临床应用期望的预测时间是越早越好,因此今后的研究建议多采用较早孕周样本。

## 3 代谢组学在 HDP 发病机制及预测研究中的应用

代谢组学是对生物体特定细胞反应产生的小分子代谢物进行鉴定、分类和定量的研究,是继基因组学、蛋白质组学之后发展起来的一门组学技术。代谢物是细胞调节过程的最终产物,但代谢物种类较多,

需要能同时识别多种代谢物且切实有效的高通量技术,代谢组学技术的发展有望解决这一难题。

HDP被认为是一种代谢性疾病。HDP发病机制研究通过代谢组学发现了一些与传统思路不同的新机制。BAHADO-SINGH等<sup>[19]</sup>使用靶向代谢组学平台分析妊娠早期(11~14周)和妊娠晚期(30~34周)的血清样品,结果显示信号转导、G蛋白偶联受体、5-羟色胺和糖胺聚糖代谢等方面的变化显著,这改变了对PE可能发病机制的理解。CHEN等<sup>[20]</sup>采用代谢组学生物信息分析发现,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) /一氧化氮信号异常、线粒体功能障碍等可能是PE的发病机制。另一项采用孕早期血液样本的研究发现,晚发型PE的支链氨基酸和丙酸、糖酵解、糖异生、酮体代谢途径异常,而这些代谢物主要参与胰岛素抵抗、代谢综合征、线粒体功能障碍、氧化应激和脂质功能障碍<sup>[21]</sup>。该研究进一步说明了这些代谢通路在晚发型PE的发病机制中起作用,并提示降低胰岛素抵抗的药物可能发挥作用。

在疾病预测方面,AUSTDAL等<sup>[22]</sup>建立的模型中,尿代谢谱预测PE和GH的灵敏度分别为51.3%和40%,假阳性率为10%,其中马尿酸是最重要的代谢物;血清代谢谱预测PE和GH的灵敏度分别为15%和33%,预测能力较尿代谢谱差。BAHADO-SINGH等<sup>[23]</sup>研究了不同人种的血浆代谢组学特征,发现20种代谢物在PE组和对照组之间存在显著差异,且这些代谢物中的柠檬酸盐、甘油、羟基异戊酸盐和蛋氨酸4种组合能高度预测PE,检出率为75.9%,假阳性率为4.9%。

代谢组可反映机体当前的代谢状态,特别适用于不同分型PE的诊断和预测,灵敏度较其他组学技术高。磷脂酰胆碱、脯氨酸甜菜碱和脯氨酸是早发型PE诊断、预后的潜在敏感和特异性生物标志物<sup>[21]</sup>。另有研究发现,甘油、乙酸盐、三甲胺和琥珀酸盐等孕早期代谢标志物能区分早发型和晚发型PE,且在早发型PE的孕早期血液样本中,仅使用代谢物预测模型的灵敏度为75%<sup>[24]</sup>。有研究发现牛磺酸是最具鉴别性的区分早发型及晚发型PE的生物标志物,结合平均动脉压预测早发型PE,检出率为55%,假阳性率为10%<sup>[25]</sup>。MUKHERJEE等<sup>[26]</sup>发现早发型PE与晚发型PE相比,血清谷氨酸、胆碱、丙氨酸和乳酸水平显著升高,而精氨酸和柠檬酸盐水平显著降低。

代谢组学是基因组学、蛋白质组学的下游和方

向,能提供全面的代谢信息,在HDP的早期预测、分型鉴别和发病机制方面比基因组学和蛋白质组学更具研究价值。但各研究之间代谢物交叉部分较少,可能反映了HDP的不同阶段,也可能与分析平台、样品收集等方面的差异有关,有待进一步阐明。

#### 4 微生物组学在HDP发病机制研究中的应用

微生物组由数以万亿计的微生物及其遗传物质组成,在正常生理学和疾病中占重要作用。数百年来,人们对微生物的致病作用研究主要是集中在传染病,然而在认识到微生物组学与其他器官之间的联系之后,微生物组学领域对健康和疾病的观念产生了颠覆性影响。在人体微生物群中,肠道微生物群由于容纳了大多数微生物,并拥有最大的免疫器官(即肠道相关淋巴组织),是研究最多、特征最好的微生物群。

肠道微生物群的异常状况可以通过其生物多样性进行评估,健康肠道微生物群的特征包括相对更大的生物多样性和特定门、属的相对丰度<sup>[27]</sup>。有研究发现,PE患者肠道厚壁菌的相对丰度低于对照组,类杆菌、蛋白细菌和肠杆菌科的相对丰度高于对照组,且这些变化主要发生在晚孕期<sup>[28-30]</sup>。CHANG等<sup>[29]</sup>进一步发现粪便中丁酸、戊酸水平与上述肠道菌群丰度差异相关,且口服丁酸能显著降低脂多糖诱导的高血压妊娠模型大鼠的血压,证实PE可能与脂多糖合成途径改变有关。WANG等<sup>[30]</sup>发现,PE孕妇血浆代谢物脂多糖和三甲胺-N-氧化物水平升高,有助于更好地了解肠道菌群与PE之间的关系。

以上结果仅能阐明HDP与肠道菌群之间存在相关性,但无法具体阐明因果关系。因此,肠道靶向介入研究可能是HDP机制研究及干预治疗的最有力证据。有研究认为补充益生菌与PE风险降低相关<sup>[31-32]</sup>,也有研究认为补充益生菌并不能改善母婴不良结局<sup>[33]</sup>,如一项系统综述研究发现,服用益生菌和安慰剂的妊娠糖尿病合并HDP患者高血压、PE、剖宫产、巨大儿等结局无明显差异<sup>[34]</sup>。令人意外的是,益生菌与安慰剂相比,反而增加了HDP的发生风险<sup>[35]</sup>。这些研究结果的差异可能与益生菌的配方、开始服用时的妊娠阶段、总服用时间有关。

总之,目前尚不清楚与HDP相关的菌群失调是否为一种新的发病特征,或妊娠是否作为“第二次打击”激活了先前休眠的微生物群<sup>[36]</sup>。但考虑到肠道菌群对人体健康的重要性,且菌群调整是一种相对简易的治疗及预防方法,微生物组学依然是一个值得研究的方向。

## 5 小结与展望

不同的组学技术已经在 HDP 的发病机制及预测方法方面取得了一定的进展,尤其是蛋白质组学和代谢组学,但仍缺乏采用组学同质化方法的大型研究。已有科研团队在号召建立共同合作、开发与共享的大型项目,未来可能有更多突破性的成果。

HDP 是多种致病因素相互作用的结果,病因复杂,靠单一组学往往不能进行全面有效的评估与预测。不同组学技术之间存在着上下游的密切联系,涉及到 DNA、蛋白表达、代谢物及菌群作用等多个层面,只有多组学数据与精确的临床表型以及其他生物标志物相结合,才能发挥组学的全部潜力。组学研究作为 HDP 早期诊断和预后的一个有力工具,可为精准医疗做出贡献。

### 参考文献

- [1] 王昊, 胡蓉. 妊娠期高血压疾病与子代心血管疾病关系研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31 (1): 72-74.
- [2] 鲁婕雨, 石文翔, 孔祥清. 高血压代谢组学研究进展 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41 (2): 286-291.
- [3] ESPLIN M S, FAUSETT M B, FRASER A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (12): 867-872.
- [4] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3 000 shared controls [J]. *Nature*, 2007, 447 (7145): 661-678.
- [5] ZHAO L, TRICHE E W, WALSH K M, et al. Genome-wide association study identifies a maternal copy-number deletion in PSG11 enriched among preeclampsia patients [J/OL]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012, 12 [2022-11-27]. <http://doi.org/10.1186/1471-2393-12-61>.
- [6] ZHAO L, BRACKEN M B, DEWAN A T. Genome-wide association study of pre-eclampsia detects novel maternal single nucleotide polymorphisms and copy-number variants in subsets of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort [J]. *Ann Hum Genet*, 2013, 77 (4): 277-287.
- [7] YANG X, YANG Y, YUAN Y, et al. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: a systematic review [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020 [2022-11-27]. <https://doi.org/10.1155/2020/4808072>.
- [8] HERUR A, AITHALA M, DAS K K, et al. Interplay of oxidative stress and nitric oxide synthase gene expression on cardiovascular responses in preeclampsia [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2022, 44 (3): 214-219.
- [9] LU F, GONG H, LEI H, et al. Downregulation of cathepsin C alleviates endothelial cell dysfunction by suppressing p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway in preeclampsia [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 3019-3028.
- [10] DESHPANDE J S, SUNDRANI D P, SAHAY A S, et al. Unraveling the potential of angiogenic factors for the early prediction of preeclampsia [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44 (7): 756-769.
- [11] JIN X, XU Z, CAO J, et al. Proteomics analysis of human placenta reveals glutathione metabolism dysfunction as the underlying pathogenesis for preeclampsia [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2017, 1865 (9): 1207-1214.
- [12] MARY S, KULKARNI M J, MALAKAR D, et al. Placental proteomics provides insights into pathophysiology of pre-eclampsia and predicts possible markers in plasma [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16 (2): 1050-1060.
- [13] MA K, JIN H, HU R, et al. A proteomic analysis of placental trophoblastic cells in preeclampsia-eclampsia [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69 (2): 247-258.
- [14] 胡金艳, 郭红霞, 胡水旺, 等. 妊娠期高血压疾病与正常孕妇尿液蛋白质组分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29 (6): 446-449.
- [15] CARTY D M, SIWY J, BRENNAND J E, et al. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2011, 57 (3): 561-569.
- [16] ZHOU C, SONG C, HUANG X, et al. Early prediction model of gestational hypertension by multi-biomarkers before 20 weeks gestation [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2441-2451.
- [17] MYERS J E, TUYTTEN R, THOMAS G, et al. Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2013, 61 (6): 1281-1288.
- [18] ZENG S, HAN M, JIANG M, et al. Serum complement proteomics reveal biomarkers for hypertension disorder of pregnancy and the potential role of Clusterin [J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 (1) [2022-11-27]. <http://doi.org/10.1186/s12958-021-00742-z>.
- [19] BAHADO-SINGH R, POON L C, YILMAZ A, et al. Integrated proteomic and metabolomic prediction of term preeclampsia [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) [2022-11-27]. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-15882-9>.
- [20] CHEN T, HE P, TAN Y, et al. Biomarker identification and pathway analysis of preeclampsia based on serum metabolomics [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485 (1): 119-125.
- [21] BAHADO-SINGH R O, SYNGELAKI A, MANDAL R, et al. Metabolomic determination of pathogenesis of late-onset preeclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30 (6): 658-664.
- [22] AUSTDAL M, TANGERÅS L H, SKRÅSTAD R B, et al. First trimester urine and serum metabolomics for prediction of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective screening study [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9): 21520-21538.
- [23] BAHADO-SINGH R O, AKOLEKAR R, MANDAL R, et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25 (10): 1840-1847.
- [24] BAHADO-SINGH R O, AKOLEKAR R, MANDAL R, et al. First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208 (1): e51-e57.
- [25] KUC S, KOSTER M P, PENNING S J L, et al. Metabolomics pro-

- filing for identification of novel potential markers in early prediction of preeclampsia [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (5) [2022-11-27]. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0098540>.
- [26] MUKHERJEE R, RAY C D, RAY S, et al. Altered metabolic profile in early and late onset preeclampsia: an FTIR spectroscopic study [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4 (1): 70-80.
- [27] RUAN W, ENGEVIK M A, SPINLER J K, et al. Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (3): 695-705.
- [28] WANG J, SHI Z H, YANG J, et al. Gut microbiota dysbiosis in preeclampsia patients in the second and third trimesters [J]. *Chin Med J*, 2020, 133 (9): 1057-1065.
- [29] CHANG Y, CHEN Y, ZHOU Q, et al. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia [J]. *Clin Sci*, 2020, 134 (2): 289-302.
- [30] WANG J, GU X, YANG J, et al. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9 [2022-11-27]. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00409>.
- [31] BRANTSÆTER A L, MYHRE R, HAUGEN M, et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174 (7): 807-815.
- [32] NORDQVIST M, JACOBSSON B, BRANTSÆTER A L, et al. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway [J/OL]. *BMJ Open*, 2018, 8 (1) [2022-11-27]. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018021>.
- [33] GREV J, BERG M, SOLL R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12 (12) [2022-11-27]. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD012519.pub2>.
- [34] MOVAGHAR R, FARSHBAF-KHALILI A, HAJIZADE K, et al. The effect of probiotics or synbiotics on the hypertensive disorders of pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Caring Sci*, 2022, 11 (2): 94-104.
- [35] DAVIDSON S J, BARRETT H L, PRICE S A, et al. Probiotics for preventing gestational diabetes [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4 (4) [2022-11-27]. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009951.pub3>.
- [36] KELL D B, KENNY L C. A dormant microbial component in the development of preeclampsia [J/OL]. *Front Med*, 2016, 3 [2022-11-27]. <http://doi.org/10.3389/fmed.2016.00060>.
- 收稿日期: 2022-09-15 修回日期: 2022-11-27 本文编辑: 徐文璐

### (上接第 35 页)

- [41] GU J, SU Q Q, ZUO T T, et al. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports [J]. *Infection*, 2021, 49 (1): 1-13.
- [42] LI M, LUO Q, GONG C, et al. Prospective surveillance of human adenovirus in acute respiratory infections reveals epidemiological features and the disappearance of species B during the COVID-19 pandemic in Beijing, China [J]. *J Infect*, 2022, 85 (4): 436-480.
- [43] EL-HENEIDY A, WARE R S, ROBSON J M, et al. Respiratory virus detection during the COVID-19 pandemic in Queensland, Australia [J]. *Aust N Z J Public Health*, 2022, 46 (1): 10-15.
- [44] OLSEN S J, WINN A K, BUDD A P, et al. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic - United States, 2020-2021 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70 (29): 1013-1019.
- [45] WANG H, ZHENG Y, DE JONGE M I, et al. Lockdown measures during the COVID-19 pandemic strongly impacted the circulation of respiratory pathogens in Southern China [J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1) [2022-11-04]. <http://doi.org/10.1038/s41598-022-21430-x>.
- [46] MALDONADO-BARRUECO A, GARCÍA-RODRÍGUEZ J, YÁÑIZ-RAMÍREZ J, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the prevalence and incidence of gastrointestinal viruses in children up to five years old: a retrospective cohort study [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (3) [2022-11-04]. <http://doi.org/10.1128/spectrum.02669-21>.
- [47] YI H, LIN Y, LU B, et al. The origin of severe hepatitis of unknown aetiology in children: SARS-CoV-2 or adenovirus? [J/OL]. *J Hepatol*, 2022, 77 (1) [2022-11-04]. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.032>.
- [48] ZHU M, CHEN L. Hepatitis of unknown etiology in children: what we know and what we can do? [J/OL]. *Front Microbiol*, 2022, 13 [2022-11-04]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.956887>.
- 收稿日期: 2022-10-09 修回日期: 2022-11-04 本文编辑: 吉兆洋