

多组学与精准营养治疗妊娠糖尿病的整合 :Westlake 的研究方案

精准出生队列

Xinxiu Liang<sup>1,2</sup> | Zelei Miao<sup>1,2,3</sup> | Sha Lu<sup>4,5</sup> | Meng Ye<sup>1,2</sup> | Jiali Wang<sup>1,2,3</sup> |  
Hui Zhao<sup>1,2,3</sup> | Congmei Xiao<sup>1,2</sup> | Menglei Shuai<sup>1,2</sup> | Wanglong Gou<sup>1,2,3</sup> |  
Yuhui Liang<sup>1,2</sup> | Fengzhe Xu<sup>1,2</sup> | Mei -Qi Shi<sup>6</sup> | Ying -Ying Wu<sup>7</sup> |  
Xu -Hong Wang<sup>6</sup> | Feng -Cheng Cai<sup>7</sup> | Meng -Yan Xu<sup>7</sup> | Yuanqing Fu<sup>1,2,3</sup> |  
Wen -Sheng Hu<sup>4,5</sup> | Ju -Sheng Zheng<sup>1,2,3</sup> 

- <sup>1</sup> 西湖智能生物标志物发现实验室,西湖生命科学与生物医学实验室,杭州,中国  
<sup>2</sup> 西湖大学生命科学学院,杭州中国  
<sup>3</sup> 西湖高等研究院基础医学研究所,杭州,中国  
<sup>4</sup> 杭州妇女医院 (杭州市妇幼保健院)妇产科,杭州,中国  
<sup>5</sup> 杭州师范大学附属杭州妇女医院妇产科,中国杭州  
<sup>6</sup> 杭州市妇女医院 (杭州市妇幼保健院)营养科,杭州,中国  
<sup>7</sup> 杭州市妇女医院 (杭州市妇幼保健院)护理部,杭州,中国

通讯作者: 胡文胜,  
杭州妇女医院 (杭州市妇幼保健院)妇产科,  
369 Kunpeng Rd, 310008 Hangzhou, Zhejiang Province, China.  
邮箱: [huws@zju.edu.cn](mailto:huws@zju.edu.cn)

Ju -Sheng Zheng, School of Life Sciences, Westlake University, No. 600 Dunyu Rd, 310030 Sandun Town, Hangzhou, China.  
邮箱: [zhengjusheng@westlake.edu.cn](mailto:zhengjusheng@westlake.edu.cn)

资助信息 国家重点研发计  
划,资助/奖励编号 :2022YFA1303900;西湖生命科学实验室研究计划,资助/奖励号 :No.202208012;浙江省自然科学基金,批准号/奖励号 :LQ21H260002、  
LQ21H040001;国家卫健委科研基金 浙江省医药卫生重大科技计划,资助/奖励编号 :WKJ-ZJ-1911;浙江省生物医药 “领头” “领头雁”研发计划,资助号 :  
2022C03102;杭州市医药卫生科技计划,资助/奖励编号 :ZD20200035、OO2019054;国家自然科学基金委,批准号/奖励号 :82073529、82103826、82173530

介绍

妊娠期糖尿病(GDM)是一种常见的妊娠并发症,其患病率在全球  
范围内呈上升趋势[1]。具体而言,GDM 患病率已超过

亚非国家高达20% [2],造成巨大的医疗和经济负担。患有 GDM 的  
女性正处于  
发生短期和长期并发症的风险增加,例如妊娠期高血压[3]、会阴创  
伤[4]和2型糖尿病(T2D) [5]。

这是一篇根据知识共享署名许可条款的开放获取文章,允许在任何媒体上使用、分发和复制,前提是正确引用了原始作品。 © 2023 作者。 iMeta 由 John Wiley & Sons Australia, Ltd 代表 iMeta Science 出版。

同时,母亲在怀孕期间葡萄糖摄入量[6],导致大胎龄 (LGA) 出生或巨大儿出生,增加儿童期和晚年代谢综合征的风险增加[9]。

生活方式干预 (包括饮食和体育活动)是 GDM 的一线治疗方法[10-12]。孕期营养状况对女性自身及其家人的健康状况有着重大影响。

后代[13, 14]。然而,众所周知,不同的人对相同的饮食或营养暴露可能有不同的反应。例如,已发现非怀孕个体对同一食物的餐后葡萄糖或其他代谢特征的反应有所不同[15, 16]。

迄今为止,尚未调查患有 GDM 的孕妇对饮食/营养干预措施的个性化血糖反应及其与出生结果的关系。

在这里,我们总结了全球 40 多个出生队列,包括样本量、优势和局限性 (表S1)。正如我们所看到的,这些出生队列中的大多数都包括大样本量的普通妊娠。

然而,缺乏多组学测量。

了解孕妇对不同饮食挑战的个性化血糖反应有助于为 GDM 孕妇制定精准的营养建议,从而进一步改善这些妇女及其后代的健康[17, 18]。新兴的连续血糖监测 (CGM)技术使我们可以方便地监测血糖波动、餐后血糖反应、高血糖和低血糖状态以及血糖变异性[19]。因此,我们以GDM孕妇为对象,建立了出生队列 (Westlake Precision Birth Cohort [WeBirth]) ,结合可穿戴设备的使用,包括CGM和身体活动的客观测量、标准化测试膳食、每日饮食记录以及收集多组学数据。标准化膳食测试的目的是检查对饮食的个性化反应。我们的主要目标是从精准营养以及个性化血糖反应与出生结局之间的关系的角度探索 GDM 患者的最佳营养建议。

队列设计

WeBirth 是一项针对中国杭州 GDM 孕妇及其后代的前瞻性队列研究。图1A显示了研究设计的概述。在 WeBirth 中,我们整合了三个独特的组件:(1) 使用 Axivity AX3 加速计 (Axivity Ltd.)客观测量怀孕期间的体力活动; (2) 使用食物测量膳食摄入量

频率问卷 (FFQ)和饮食日志/记录; (3) 使用 CGM 测量 14 天内的血糖水平,并在 14 天内进行标准化测试。

WeBirth 的主要目标是调查:

- 1. 每日饮食摄入和体力活动的持续血糖反应,并促进 GDM 患者制定个性化营养/生活方式建议。
- 2. 妊娠期间膳食摄入和体力活动与持续血糖波动对不良出生结局的关系,如早产、低出生体重 (或小于胎龄出生)和巨大儿 (或 LGA 出生)。

WeBirth 的次要目标是调查:

- 1. 怀孕期间 CGM 与成年参与者分娩后的身体成分以及后代儿童早期体重变化的潜在关联。
- 2. 妊娠期间 GDM 女性分娩后发生 T2D 的危险因素 (例如,持续血糖特征、饮食习惯以及口腔和肠道微生物群)。

基线招募

我们计划的样本量 (n = 2000) 基于多组学分析的精准营养研究文献[15, 16]。WeBirth 包括在中国杭州妇女医院 (杭州市妇幼保健院)接受产前检查的孕妇。本次招募自2019年8月开始,纳入和排除标准如下:

纳入标准

- 1.年满18岁的孕妇。
- 2.诊断为GDM的孕妇,孕周主要集中在24至28周。
- 3.拟在杭州分娩的孕妇  
    妇女医院。
- 4.拟留在杭州的孕妇  
    与孩子相处≥4年。

排除标准

- 1. 患有癌症或其他严重疾病的孕妇  
    失调。

在常规产前护理期间,2 小时口服 75 克葡萄糖耐受性测试在怀孕 24-28 周时对女性进行

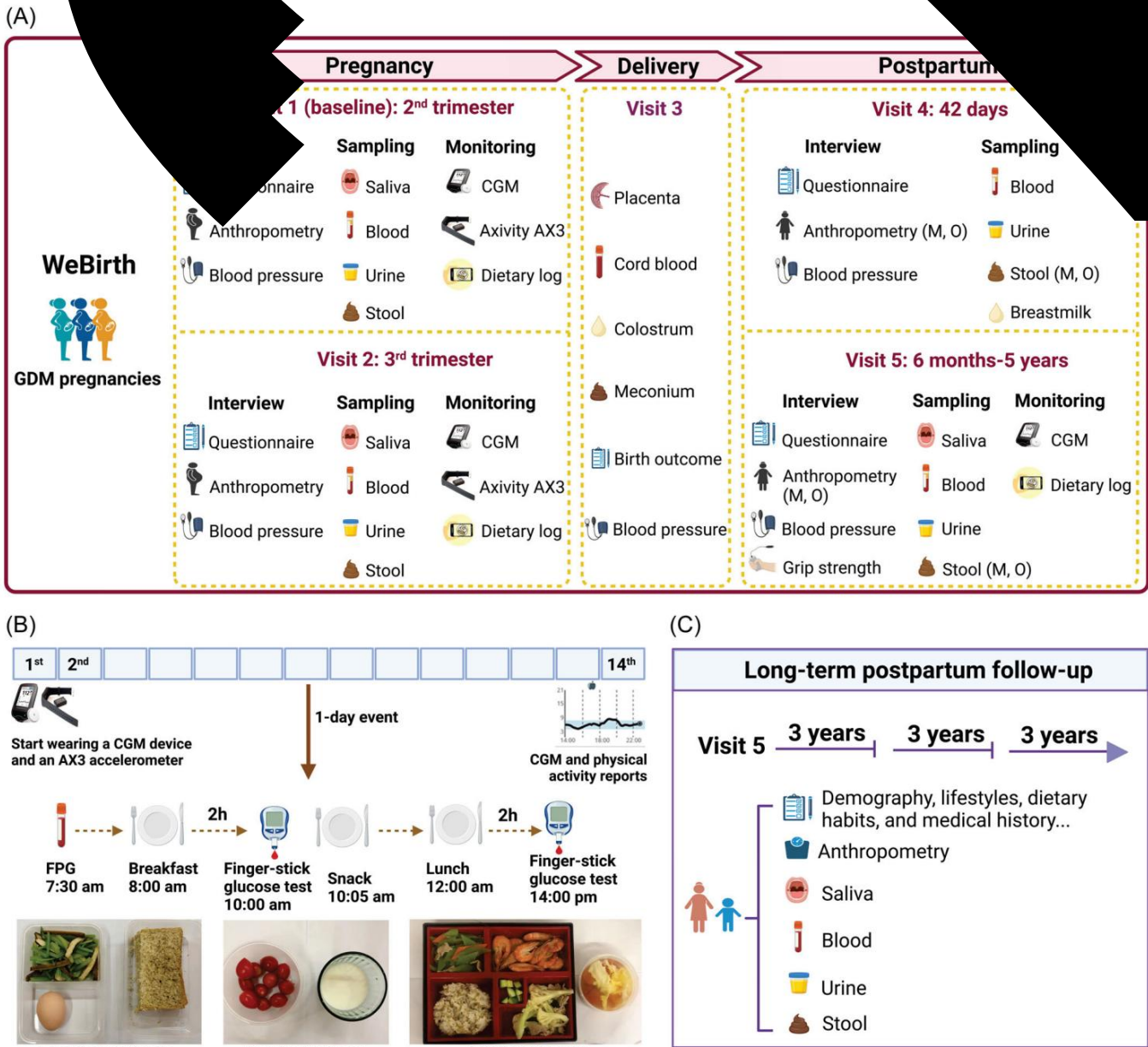


图 1 WeBirth 的研究设计。(A) 研究设计概述。(B) 参与者前往临床中心 1 天期间的标准化测试膳食。(C) 纵向随访。在第 5 次访问后,母亲和孩子将每 3 年接受一次随访。  
该图像是使用BioRender.com 创建的。Axivity AX3.Axivity AX3 加速度计; CGM,连续血糖监测; FPG,空腹血糖; GDM,妊娠糖尿病; M,母亲; O,后代; WeBirth,西湖精准出生队列。

怀孕。我们使用国际糖尿病和妊娠研究组协会的 GDM 诊断标准 (空腹血糖 [FPG]  $\geq 5.1$  mmol/L,和/或 1 小时血糖  $\geq 10.0$  mmol/L,和/或 2 小时血糖  $\geq 8.5$  mmol/L) [20]。

我们的参与者是由营养师推荐的。  
确诊患有GDM后,孕妇根据产科医生的建议来营养科接受饮食咨询。这

营养师进行初步筛查,排除那些不愿意佩戴 CGM 设备或身体状况极差的人

符合要求,然后推荐剩余患者到我们房间面谈。训练有素的工作人员进一步估计  
其条件是否符合纳入标准以及  
他们的参与意愿。GDM 诊断和招募到本研究之间的中位间隔是 0 天 (四分位数 [Q1 = 0;Q3 = 6] )。在基线访问 (访问 1)期间,工作人员使用不同的问卷对参与者进行面对面访谈,以收集有关人口统计、生活方式、饮食习惯、身体活动、职业史以及药物和家庭疾病史的信息。骨矿物质密度和身体成分

Meta

分别使用 MiniOmni (BeaMed Co.) 和 InBody 7 (InBody Co.) 进行评估。每个人都要求佩戴 CGM 设备并连续监测 14 天的血糖和身体活动监测。我们随机选择 10 名参与者同时佩戴 CGM 设备,以验证读数的稳定性。参与者在佩戴 CGM 和加速度计的同时,在在线 APP 上记录他们的饮食摄入量 (并附有图片)。该应用程序的开发是为了支持本研究中的饮食日记。同时,参与者在招募时使用 24 小时饮食回忆 (24 HR) 报告前一天的食物摄入量。

进行修改以管理怀孕期间的血糖状态 (图 1)。营养师根据国家卫健委《妊娠期糖尿病患者膳食指南》

中华人民共和国国家标准 (WS/T 6012018)。1 天的活动期。院员工食堂采用标准食材准备标准化餐食:早餐为鸡蛋、全麦粉、豆腐干;番茄和脱脂牛奶作为零食;午餐有米饭、燕麦、虾、生菜、瘦猪肉、胡萝卜、泡木耳、西兰花、黄瓜、番茄蛋花汤 (图 2A)。在 1 天的活动当天早上,从参与者身上采集空腹血样 ( $\geq 8$  小时空腹),以测量 FPG、HbA1c 和维生素 D 的水平。然后,所有参与者都被安排在指定的房间内。医院,并在那里提供标准化的早餐、小吃和午餐。

收集唾液、血液、尿液和粪便的生物样本。

标准化测试膳食

作为杭州沃男子医院针对高血糖孕妇的常规健康咨询的一部分,所有这些参与者都被邀请参加为期 1 天的有关饮食和生活方式的活动/课程

早餐和午餐后禁食 2 小时后进行两次指尖血糖测试。

训练有素的护士/医生通过餐间讲座向参与者提供与怀孕相关的健康知识。

(A)

**Menu of standardized meals**

**Breakfast: 8:00 am**

- Egg, 50g
- Whole wheat bread, 35g
- Celery, 30g
- Dried bean curd, 10g

**Snack: 10:05 am**

- Tomato, 50g
- Skim milk, 200g

**Lunch: 12:00 am**

- Rice, 40g
- Stem lettuce, 80g
- Oats, 40g
- Broccoli, 80g
- Shrimp, 70g
- Cucumber, 10g
- Lean pork, 30g
- Tomato egg drop soup, 200g
- Soaked auricularia auricula, 20g
- Salt, 3g
- Carrot, 10g
- Oil, 8g

(B)

**Food Frequency Questionnaire**

Rice and rice products	Fresh vegetables	Red meat
Cooked wheaten food (stewing)	Fungus and mushrooms	Poultry
Coarse cereals	Algae	Animal offal
Tuber crop	Nuts	Processed meat
Cooked wheaten food (deep-fry)	Citrus fruits	Fish
Bakery	Kernel fruits	Shrimp
Pulses	Stone fruits	Mollusca
Tofu and other soybean products	Berries	Eggs
Soya milk	Tropical and subtropical fruits	Milk
Puffed food	Melons	Yogurt
Sweets	Fresh juice	Sugar-sweetened beverages

图 2 标准化膳食的食物项目 (A) 和食物频率问卷 (FFQ) (B)。



后续访问

我们在妊娠晚期（访视2）和分娩后跟踪参与者（图1A）。在妊娠晚期（访视2），当我们在医院进行产前护理时，会进行后续访谈。本次访谈我们使用问卷调查的方式收集睡眠质量和心理健康方面的数据。同时，我们收集了血压、体重、CGM、体力活动和24 HR。生物样本的收集与之前类似。在分娩期间（访视3），从产前护理和分娩诊所的医疗记录中获取有关出生结果的信息（例如，分娩孕龄、出生体重、身高和围产期医疗信息）。在第3次访视期间收集胎盘、脐带血、胎便和初乳的生物样本。

产后随访42天（访视4）是在参与者到医院产后护理时在医院进行的，主要收集婴儿的喂养方式和生长发育信息。由于新冠病毒大流行、当地偶尔爆发病毒以及政府控制，我们计划在参与者家中进行的产后随访受到了相当大的干扰。因此，原计划6-18个月的随访将根据第5次访视修改为6个月至5年的随访。第5次访视的随访将分为家访和医院随访访问。家访期间，母亲们会填写一份调查问卷，旨在收集自己及后代的饮食习惯、生活方式、病史等信息。这些母亲将被要求再次佩戴CGM设备14天，同时使用APP记录每天的饮食摄入量。这些女性参与者的体检和生物样本采集将在杭州妇女医院体检中心进行。后代的人体测量参数将在浙江大学医学院附属儿童医院进行测量。这些孩子还将根据年龄接受不同的发育筛查，例如听力筛查。

尽管我们会尽力追踪这些参与者，但失访仍然是队列研究中的一个主要问题。因此，我们将通过不同的策略，例如有关育儿的专门健康咨询课程以及为母亲和孩子提供免费健康检查等不同策略来鼓励这些参与者返回研究中心。

由于患有GDM的孕妇在分娩后患T2D的风险很高，而且后代在生长过程中很可能患有心脏代谢疾病

[21]，我们将继续纵向跟踪这些参与者及后代。随访每三年进行一次。与第5次访视类似的信息将在长期随访期间收集。长期随访预约还将包括两次医院访视。家访时，我们会通过问卷调查的方式收集母亲的饮食习惯、生活方式、病史等信息。此外，母亲和孩子的身体检查将在医院进行。

问卷调查

问卷的目的是收集婴儿的人口统计、生活方式、饮食习惯、体力活动、职业史、医疗和家族疾病史、喂养习惯以及生长发育等数据（图3；详细信息见表1）。参与者在面对面预约时在工作人员的指导下完成问卷，但用于收集基线医疗和家庭疾病史信息的问卷除外。考虑到膳食摄入的区域特征（中国长江三角洲）和中国队列的现有调查问卷，我们开发了包含33项食物/食物组的FFQ（图2B），以收集参与者的饮食习惯信息，包括广州营养与健康研究[22]。我们应用中文版妊娠体力活动问卷（PPAQ-C）[23]和国际体力活动调查问卷长版（IPAQ-LC）[24]来获取参与者在怀孕期和产后的体力活动信息，分别。采用中文版匹兹堡睡眠质量指数[25]来评估参与者的睡眠质量的多个维度。此外，我们还使用了中文版的焦虑自评量表[26]、抑郁自评量表[27]、妊娠相关焦虑问卷[28]、积极和消极情绪量表[29]、爱丁堡焦虑自评量表[27]。产后抑郁量表[30]和营养食欲问卷委员会[31]，用于评估不同就诊阶段的心理社会特征，包括焦虑、抑郁、情绪（或情绪）和食欲。所有问卷均通过在线平台（“调查之星”，长沙冉兴科技）构建，每个变量都会自动警告缺失数据或极其离谱的值。

Meta

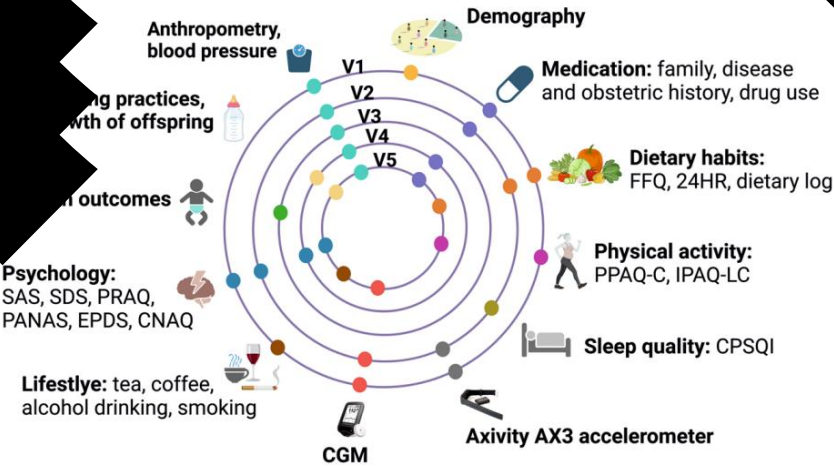


图 3 访谈期间的数据收集。V1-V5 分别代表访视 1（基线、妊娠中期）、访视 2（妊娠晚期）、访视 3（分娩）、访视 4（产后 42 天）和访视 5（产后 6 个月至 5 年）。圆形轨迹上不同颜色的点代表每次访问期间相应的数据收集。该图像是使用BioRender.com 创建的。24 HR,24 小时饮食回忆；CGM,连续血糖监测；CNAQ,营养食欲问卷委员会；CPSQI,中文版匹兹堡睡眠质量指数；EPDS,爱丁堡产后抑郁量表；FFQ,食物频率问卷；IPAQ-LC,国际身体活动问卷-长,中文；PANAS,积极和消极情绪量表；PPAQ-C,孕期体力活动问卷,中文；PRAQ,妊娠相关焦虑问卷；SAS,焦虑自评量表；SDS,抑郁自评量表。

生物采样  
程序

图1概述了 WeBirth 不同时间点的生物样本采集情况。使用带有 DNA 稳定剂的试管在医院（访问 1 和 2）或在家（访问 5）收集唾液样本,并在生产后 10 小时内转移至冰箱（-40°C）。在采集唾液样本之前,参与者需要在进食、饮水、吸烟或咀嚼后至少等待30分钟,并喝一些水来清洁口腔。

孕妇的粪便样本在怀孕期间在医院采集,等分,并在生产后 1 小时内保存在 -40°C 下。我们保存三种类型的粪便等分试样,包括生粪便、与 RNA 稳定剂混合的粪便以及与 50% 甘油混合的粪便。产后3天内收集胎便和初乳,暂时保存在4°C,收集后15小时内转移至-40°C冰箱。对于产后访视,将母亲或其后代的粪便样本收集到家中装有 DNA 稳定剂的试管中,然后转移（室温）到实验室进行等分,并在收集后 3 天内储存在 -40°C 下。在医院采集中流尿液和母乳样本,立即置于 4°C 下,等分,并在采集后 3 小时内保存在 -40°C 下。

所有血清样本和大多数全血样本均在禁食至少 8 小时后采集（妊娠晚期的全血样本随机采样）。全血

样品采集后暂时保存在4°C。  
然后,将血浆、白细胞、红细胞和血清样品等分并储存在-40°C冰箱中。

护士在产房中使用薰衣草塞 BD Vacutainer K2EDTA 管收集脐带血样本。在距脐带 1 厘米以内收集胎儿表面胎盘的两块碎片（1 立方厘米）。脐带血和胎盘样本采集后立即4°C保存,并在-40°C保存24小时内。胎盘样本与 DNA 稳定剂混合,然后转移至 -40°C 冰箱中。

上述所有生物样本均在医院内-40°C下暂时冷冻。采集后1个月内,所有生物样本均用干冰运送至西湖大学-80°C保存。

方法论  
生物样品  
加工

对于血液样本,使用医院实验室的自动设备评估常见临床生物标志物的测量,例如细胞类型和计数、血糖、血脂以及反映肝脏、肾脏、胆囊和甲状腺功能的标志物。此外,根据现有方案,一些参与者的血液样本已用于基因组学和蛋白质组学。对于基因组学,使用 TIANamp Blood 从凝血的血液中提取 DNA

表 1:访谈期

	怀孕			产后	
	访视 1（基线）： 中期妊娠	访问 2:第三次 三个月	访问3： 送货	访问4： 42天	访问5： 6个月-9个月
人口特征	✓				
人体测量特征					
基本人体测量特征 ✓		✓	✓ ✓ ✓		
骨密度	✓				
身体构成	✓				
血压	✓	✓	✓ ✓ ✓		
可穿戴设备					
连续血糖监测 ✓✓					✓
Axivity AX3 加速度计	✓	✓			
药物					
家族史和疾病史	✓				✓
产科史	✓				
用药	✓	✓		✓ ✓	
健康行为					
食物频率问卷	✓				✓
24 小时饮食回忆 ✓✓					✓
饮食记录 ✓✓					✓
怀孕期间的体力活动 问卷,中文	✓				
国际体育活动 长问卷,中文					✓
中国版匹兹堡睡眠 质量指标		✓			
茶、咖啡、酒精饮料和 抽烟	✓				✓
心理特征					
焦虑自评量表	✓				✓
抑郁自评量表	✓				
怀孕相关的焦虑 问卷调查		✓			
积极和消极影响量表		✓			
爱丁堡产后抑郁症 规模				✓	
营养食欲委员会 问卷调查	✓				
后代健康					
出生结果			✓		
饲养方法				✓	✓
后代的生长发育				✓	✓

DNA试剂 (Qiagen 有限公司)。DNA 浓度使用 Qubit 定量 (ThermoFisher Scientific) 测定。提取的 DNA 储存在 -80°C 下。DNA 文库制备使用包含 70 万个位点的 Illumina ASA-750K 阵列 (Illumina) 应用 PLINK1.9 进行质量控制和相关性过滤。使用 S 进行血清蛋白质组学[32]。按照方案,从蛋白质中消化肽段并注入 Eksigent NanoLC 400 58System (Eksigent) 与 TripleTOF 5600 系统 (SCIEX) 上使用 SWATH-MS 在 20 分钟线性 LC 梯度上进行分析。

唾液和粪便样本主要用于微生物组测量,包括 16S rRNA 基因测序、宏基因组学和内转录间隔区 2 (ITS2) 序列。微生物组分析的方案已经建立。提取微生物组 DNA

根据制造商的说明使用 QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen)。DNA 质量通过 1% 琼脂糖凝胶电泳测定。所有 DNA 样本均保存在 -20°C 下直至测序。对于 16S rRNA 基因测序,使用引物 338F 从微生物基因组 DNA 中扩增 16S rRNA 的 V3-V4 高变区: ACTCCTACGGGAGGCAGCAG; 806R:GGACTACHVGGGTWTCTAAT, 使用 thermocycler PCR 系统 (GeneAmp 9700, ABI)。PCR 反应按照以下程序进行: 95°C 变性 3 分钟, 95°C 30 秒 28 个循环, 55°C 退火 30 秒, 72°C 延伸 45 秒, 最后 72°C 延伸 10 分钟。使用引物 ITS3F 扩增真菌基因的 ITS2 高变区: GCATC GATGAAGAACGCAGC; ITS4R: TCCTCCGCTTATTGA TATGC, 通过热循环仪 PCR 系统 (GeneAmp 9700, ABI) 进行。PCR 反应按照以下程序进行: 95°C 变性 3 分钟, 95°C 30 秒 35 个循环, 55°C 退火 30 秒, 72°C 延伸 45 秒, 以及最后在 72°C 下延伸 10 分钟。

将纯化的 16S rRNA 或 ITS2 序列的扩增子按照等摩尔混合并在 Illumina MiSeq 平台 (Illumina) 上进行双端测序 (2 × 300), 遵循美博生物医药科技有限公司的标准方案。

对于宏基因组,我们按照制造商的说明,基于 OMEGA Mag -Bind Soil DNA Kit (M5635 -02) (Omega BioTek) 提取粪便 DNA。分别使用配备 WiFi 的 Qubit 4 荧光计: Q33238 (Qubit 检测管: Q32856; Qubit 1X dsDNA HS 检测试剂盒: Q33231) (Invitro gen) 和琼脂糖凝胶电泳评估提取的 DNA 的浓度和纯度。提取的 DNA 保存在 -20°C 下以供进一步评估。

我们处理提取的微生物 DNA, 根据 Illumina TruSeq Nano DNA LT 构建宏基因组鸟枪测序文库, 插入片段大小为 400 bp

文库制备试剂盒。每个文库均由个人生物科学文库制备试剂盒 NovaSeq 平台 (Illumina) 采用 PE150 策略进行测序, 至少 10 GB 的原始数据。

统计分析计划

将使用适当的统计方法分析和呈现描述性数据。CGM 读数将被处理以生成不同的血糖指标, 例如处于/高于/低于目标范围的时间、曲线下的葡萄糖面积和变异系数。我们将使用回归分析来估计 CGM 衍生的血糖特征与饮食摄入、体力活动和出生结果的关联。

对于基因分型数据, SHAP EIT 将把变异映射到 1000 Genomes Phase 3 v5 [33, 34]。全基因组基因型插补将使用 Minimac3 的 1000 Genomes Phase 3 v5 参考面板进行[35, 36]。我们将在软模型中使用基于基因组相关性的限制最大似然法。

一种称为全基因组复杂性状分析的软件工具, 用于估计所有 SNP 显示的方差比例[37]。我们将根据基因组学和蛋白质组学数据进一步对顺式蛋白质数量性状位点 (pQTL) 进行共定位分析。

对于微生物组分析, 我们将比较 α 多样性指数的差异, 例如香农指数 (群落多样性的定量测量)、观察到的特征 (群落丰富度的定性测量) 和基尼-辛普森指数 (或辛普森指数 (群落均匀度的衡量标准), 使用 Kruskal-Wallis 检验或回归分析, 在不同研究目标定义的群体之间。微生物组多变量与线性模型的关联[38]或多变量回归将用于分类特征的选择。

将进行非线性降维, 例如均匀流形近似和投影或主成分分析, 以总结每个组学数据集中的变化。我们将利用相关分析、回归分析、机器学习 (例如, Light Gradient Boosting Machine) 和通路富集分析, 对不同组学数据集进行进一步的综合分析。

基本特征  
招聘参与者

截至 2022 年 10 月, 我们在 WeBirth 中纳入了 1715 名患有 GDM 的孕妇。其中, 对于 1621 名女性, 基本数据完整



招聘时获得1621名参与者，年龄21岁至44岁  
(平均值 = 31.2岁, SD = 3.7岁, 15.7% (254/1621)  
年龄超过35岁。招募时的体重指数(BMI)和孕周  
分别为 22.2 ± 3.6 kg/m<sup>2</sup> 和 26.0 ± 1.9 周。超过一半的孕妇  
(67.7%) 是初产妇。大多数参与者  
(95.7%) 从不吸烟。仅2.7%的参与者  
是当前饮酒者,定义为至少一次饮用含酒精饮料的人  
过去一年的平均月数。参与者们  
平均每日膳食摄入量为 1775 kcal (SD:  
726 kcal)基于 FFQ。

优点和局限性

WeBirth 是一项针对约 2000 名女性的前瞻性  
GDM 参与者及其后代。参加者  
接受标准化测试餐并接受客观  
身体活动和连续血液的测量  
14天血糖,及时记录期间饮食  
这一时期。我们采用严格的质量控制  
标准:全程保持质量控制  
研究以确保数据收集的高质量。作为  
之前提到过,我们为丢失的数据设置警告或  
中每个变量的值都非常离谱  
问卷调查。生物样本的收集、引用和评估均遵循标准化方案。

表 2招募时参与者的基本特征 (截至 2022 年 10 月)。

	全部的	年龄<35岁	年龄≥35岁
参加人数	1621	第1367章	第254章
年龄、岁数	31.2 (3.7)	30.1 (2.7)	37.4 (1.9)
孕前BMI,kg/m2	22.2 (3.6)	22.0 (3.6)	23.0 (3.6)
基线孕龄,周	26.0 (1.9)	26.0 (1.9)	25.9 (1.9)
平价			
0	1098 (67.7%)	1009 (73.8%)	89 (35.0%)
1	491 (30.3%)	341 (24.9%)	150 (59.1%)
2	30 (1.9%)	17 (1.2%)	13 (5.1%)
3	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
教育			
≤高中或职业学校	183 (11.3%)	138 (10.1%)	45 (17.7%)
大学或专业学校	1208 (74.5%)	1030 (75.3%)	178 (70.1%)
>大学	230 (14.2%)	199 (14.6%)	31 (12.2%)
家庭收入,元/年			
<100,000	355 (21.9%)	304 (22.2%)	51 (20.1%)
100,000–200,000	574 (35.4%)	485 (35.5%)	89 (35.0%)
>200,000	588 (36.3%)	488 (35.7%)	100 (39.4%)
温克雷拉	104 (6.4%)	90 (6.6%)	14 (5.5%)
抽烟			
从不吸烟	1552 (95.7%)	1310 (95.8%)	242 (95.3%)
戒烟者	68 (4.2%)	56 (4.1%)	12 (4.7%)
目前吸烟者	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
目前饮酒情况	44 (2.7%)	35 (2.6%)	9 (3.5%)
能量摄入量,千卡/天	1775 (726)	1776 (720)	1769 (759)
体力活动,MET-h/wk	19.4 (8.5)	19.2 (8.3)	20.3 (9.0)

注:数据为平均值 (SD) 或 n (%)。  
缩写 :BMI,体重指数; MET,代谢当量。  
^拒绝提供家庭收入信息的参与者。

通过不同尺度的身体活动信息（FFQ、24-HR和每日饮食日记）、身体活动的PPAQ-C和可穿戴加速度计），可用于相互验证。在怀孕期间，我们在比赛中测量 FPG 并在双臂上同时佩戴 CGM，以评估 CGM 读数的稳定性和质量。独特的研究设计使我们能够评估身体活动的个性化血糖反应。

同时,深度表型分析描绘了不同尺度的个人特征图谱,包括身体测量、生活方式因素、心理社会特征、病历、临床生物标志物和多组学分子图谱。

本研究有几个局限性。首先,我们的队列包括中国参与者,因此,研究结果可能无法完全推广到其他种族。其次,我们的研究仅包括 GDM 参与者,现阶段缺乏正常对照组。最后,由于队列研究的观察性质,我们无法根据当前队列数据建立因果关系。

总之,WeBirth 为前瞻性出生队列研究提供了一个新框架,将精准营养、可穿戴设备和 GDM 患者的多组学数据收集进行了复杂的整合。 WeBirth 的数据将是一个独特的来源,并将极大地有助于我们了解 GDM 管理的精准营养、不良出生结局的风险因素以及影响 GDM 孕妇及其后代长期健康的因素。

作者贡献

郑菊生参与了该研究的概念化、调查、资源采购、手稿撰写、审查和编辑、监督和资金获取。胡文胜参与了该研究的概念化、调查、资源采购、手稿撰写、审查和编辑以及资金获取。梁新修参与了该研究的形式分析、调查、资源采购、数据整理、手稿撰写初稿、手稿撰写 审查和编辑、可视化 and 项目管理。苗泽雷参与了该研究的调查、资源采购、手稿撰写、审阅和编辑以及项目管理。沙鲁参与了研究的资源采购和稿件的撰写 审稿和编辑。孟野参与了该研究和写作的正式分析、调查和数据整理。

手稿 审查和编辑。王嘉丽参与了研究和稿件撰写的调查 审阅和编辑。赵辉参与了研究和稿件撰写的调查 审阅和编辑。

肖丛梅参与了研究调查和稿件的撰写 审稿和编辑。

帅梦雷参与了调查、手稿撰写、审阅和编辑以及研究的可视化。苟旺龙参与了该研究的调查和资源采购,以及稿件的撰写、审阅和编辑。梁玉辉参与了研究和手稿写作的调查和数据整理 审阅和编辑。徐峰哲参与了研究调查和稿件的撰写 审稿和编辑。施美琪参与了研究的资源采购和手稿的撰写 审阅和编辑。吴英英参与了研究的资源采购和手稿的撰写 审阅和编辑。王旭红参与了研究的资源采购和手稿的撰写、审阅和编辑。蔡凤成参与了研究的资源采购和手稿的撰写、审阅和编辑。徐孟彦参与了研究的资源采购和手稿的撰写、审阅和编辑。付元庆参与了该研究的调查、资源采购、手稿撰写、审阅和编辑以及项目管理。

致谢

作者感谢所有参与本研究的参与者。该研究得到国家重点研发计划（No. 2022YFA1303900）、国家自然科学基金（Nos. 82073529、82103826、82173530）、浙江省自然科学基金（No.

LQ21H260002和LQ21H040001）、生命科学与生物医学西湖实验室研究计划（No.202208012）、浙江省“领头羊”和“领头雁”研发计划（No.2022C03102）、国家卫健委科研基金

浙江省医药卫生重大科技计划项目（No. WKJ-ZJ-1911）、杭州市医药卫生科技计划项目（Nos. ZD20200035和OO2019054）。资助者在研究设计、数据收集和分析、发表决定或手稿撰写中没有任何作用。

利益冲突声明

作者声明不存在利益冲突。

## 数据可用性声明

现阶段大部分数据尚未准备好。原始数据请求请联系通讯作者（Ju - Sheng Cheng）。补充材料（图形、表格、脚本、图形摘要、幻灯片、视频、中文翻译版本和更新材料）可以在在线 DOI 或 iMeta Science <http://www.imeta> 中找到。科学/。

妊娠糖尿病对妊娠结局的影响。”

。每位参与者

1. Hod, Moshe, Anil..., Hada..., al, Gian..., Carlo Di Renzo..., David..., ca L. Morris..., and Hema Diva...  
2015年。“国际...”

妇产科杂志 <https://doi.org/10.1016/>

S00... 30033-3

Sun Hong

2022年

OF 糖尿病地... 妊娠期糖尿病... 0050。

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050> 3. 托马

斯·A·布坎南、安妮·H·项和凯瑟琳·A·佩奇。

2012年。“妊娠糖尿病：怀孕期间和怀孕后的风险和管理。”自然评论内分泌学 8：639–49。 <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.96> 4. 妮可·杰斯特罗、斯蒂芬妮·

·罗伯格、罗伯特·J·高蒂尔、林尼·拉罗什、路易斯·杜佩龙、诺曼德·

布拉萨德和伊曼纽尔·布约德。2010。“出生体重对剖腹产后阴道分娩不良产科结果的影响”。妇产科 115:338–43。 <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c915da>

1097/AOG.0b013e3181c915da

5. 贝拉米、莉安、胡安·巴勃罗·卡萨斯、阿龙·D·辛戈拉尼和大卫·威廉姆斯。2009。“妊娠期糖尿病后的2型糖尿病：系统回顾和荟萃分析”。《柳叶刀》373:1773–9。 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)

6. 琳达·巴伯 (Linda A.), 卡丽·E·麦柯迪 (Carrie E. McCurdy), 泰瑞·L·埃尔南德斯 (Teri L. Hernandez), 约翰·P·基尔万 (John P. Kirwan), 帕特里克·M·卡塔拉诺 (Patrick M. Catalano) 和雅各布·E·弗里德曼 (Jacob E. Friedman)。2007。“正常人胰岛素抵抗的细胞机制

怀孕和妊娠糖尿病。”糖尿病护理 30 (增补 2) :S112–9。 <https://doi.org/10.2337/dc07-s202> 7. 克劳瑟、卡罗琳 A.、珍妮特 E. 希勒、约翰 R. 莫斯、安德鲁 J. 麦克菲、威廉 S. 杰弗里斯和杰弗里 S.

罗宾逊, 澳大利亚碳水化合物不耐受小组孕妇试验研究。2005。“治疗效果

8. Hapo 研究合作研究小组, Metzger, Boyd E., Lynn P. Lowe, Alan R. Dyer, Elisabeth R. Trimble, Udom Chaovarindr, Donald R. Coustan 等人。2008。“高血糖和不良妊娠结局。”新英格兰医学杂志 358:1991–2002。 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>

9. Pathirana, Maleesa M., Zohra S. Lassi, Anna Ali, Margaret A. 阿斯托尔、克莱尔·T·罗伯茨和普拉巴·H·安德拉维拉。2021年。“妇女及其子女代谢综合征与妊娠期糖尿病之间的关联：系统回顾和荟萃分析。”内分泌 71:310–20。 <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02492-1>

10. 美国糖尿病协会。1980年。“总结和建议”。糖尿病护理 3:499–501。 <https://doi.org/10.2337/diacare.3.3.499>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7389568>

11. 梅茨格、博伊德 E. 和唐纳德 R. 库斯坦。1998。“第四届妊娠期糖尿病国际研讨会的总结和建议。组委会。”糖尿病护理 21 (增补 2) :B161–7。 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704245>

12. 美国糖尿病协会。2003。“妊娠期糖尿病梅利图斯。”糖尿病护理 26 (增补 1) :S103–5。 [https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s103\\_](https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s103_)

13. 麦坎斯、罗伯特·亚历山大。1962。“食物、生长和时间。”《柳叶刀》280:621–6。 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)92539-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)92539-4)

14. Yajnik, Chittaranjan Sakerlal and Urmila Shailesh Deshmukh。2012。“胎儿编程：母体营养和一碳代谢的作用。”内分泌学的评论和代谢紊乱 13:121–7。 [https://doi.org/10.1007/s11154-012-9214-8\\_](https://doi.org/10.1007/s11154-012-9214-8_)

15. Zeevi, David, Tal Korem, Niv Zmora, David Israel, Daphna Rothschild, Adina Weinberger, Orly Ben-Yacov 等。2015。“通过预测血糖反应进行个性化营养。”单元 163:1079–94。 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>

16. Berry, Sarah E., Ana M. Valdes, David A. Drew, Francesco Asnicar, Mohsen Mazidi, Jonathan Wolf, Joan Capdevila 等。2020。“人类餐后对食物的反应和精准营养的潜力。”自然医学 26:964–73。 [https://doi.org/10.1038/s41591-020-0934-0\\_](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0934-0_)

17. Kgosidialwa, Oratile, Aoife M. Egan, Louise Carmody, Breda Kirwan, Patricia Gunning 和 Fidelma P. Dunne。2015。“女性患有饮食和运动的治疗使用 IADPSG 标准诊断妊娠糖尿病。”临床内分泌学与代谢杂志 100:4629–36。 <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3259> 18. Clapp, James F. 2006。“怀孕期间饮食和运动对胰岛素抵抗的影响”。代谢综合征和相关疾病 4:84–90。 <https://doi.org/10.1089/met.2006.4.84>

19. 托马斯·丹尼、Revital Nimri、塔德杰·巴特利诺、理查德·M. Bergenstal, Kelly L. Close, J. Hans DeVries, Satish Garg 等。2017。“连续血糖使用国际共识”监控。”糖尿病护理 40:1631–40。 <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>

20. Metzger BW, Lowe L, Dyer W, et al. Bengt Persson, Lynn P. Lowe, Alan R. Dyer, et al. Buchanan A. Buchanan 和国际糖尿病协会和妊娠研究杂志 2010 年。 “国际糖尿病工作组关于妊娠期高血糖的诊断和分类的建议”。糖尿病护理 41:1330-1336。 [doi.org/10.2337/dc10-0719](https://doi.org/10.2337/dc10-0719) 21. 约翰斯·艾玛·C、菲奥娜·C、诺曼和丽贝卡·M·雷诺兹。 2018。 “妊娠糖尿病：机制、治疗、并发症。”内分泌学和代谢趋势 29:743–54。 <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004> 22. 张哲庆、何利平、刘艳华、刘军、苏一翔和陈玉明。 2014。 “中国中老年女性和男性的类黄酮膳食摄入量与骨矿物质密度之间的关系”。国际骨质疏松症 25:2417–25。 <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2763-9>

23. 向,米,Massayuki Konishi,Huanhuan Hu,Masaki Takahashi,Wenbi Fan, Mio Nishimaki,Karina Ando,等。 2016。 “妊娠体力活动问卷中文译本的信度和效度”。妇幼健康杂志 20:1940–7。 <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2008-y> 24. Craig,Cora L.,Alison L. Marshall,Michael Sjöström,Adrian E. Bauman,Michael L. Booth,Barbara E. Ainsworth, Michael Pratt 等。 2003 年。 “国际体育活动调查问卷:12 个国家的可靠性和有效性”。运动与锻炼中的医学与科学 35:1381-95。 <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>

25. Tsai, Pei -Shan, Shu -Yi Wang, Mei -Yeh Wang, Chein -Tien Su, Tsung -Tsair Yang, Chun -Jen Huang, and Su -Chen Fang. 2005。 “中文版匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)对原发性失眠和对照受试者的心理测量评估。”生活质量研究 14:1943–52。 <https://doi.org/10.1007/s11136-005-4346-x> 26. Zung, William WK 1971。 “焦虑症的评级工具。”心身学 12:371-9。 [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(71\)71479-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(71)71479-0) 27. Zung, William WK 1965。 “抑郁自评量表”。 Archives of General Psychiatry 12: 63–70。 <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008> 28. Xiao, Li -min, Fang -biao Tao, and Jing -li Zhagn. 2012。 “妊娠相关焦虑问卷的开发和可靠性评估。”中国公共卫生杂志28:275–7。

29. 大卫·沃森、李·安娜·克拉克和奥克·特勒根。 1988年。 “积极和消极影响的简短衡量标准的制定和验证: PANAS 量表。”人格与社会心理学杂志 54:1063–70。 <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>

30. Lee,Dominic TS,SK Yip,Helen FK Chiu,Tony YS Leung,Kathy PM Chan,Irene OL Chau,Henry CM Leung 和 Tony KH Chung. 1998。 “检测中国女性产后抑郁症。”爱丁堡产后抑郁量表中文版验证。”英国精神病学杂志 172:433-7。 <https://doi.org/10.1192/bjp.172.5.433>

31. 王亚军,山野,陈璐,唐璐,范东升。 2021。 “肌萎缩性侧索硬化症与体重减轻和焦虑/抑郁有关。”科学报告 11:9111。 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88755-x>

32. 苟旺龙,付元庆,岳亮,陈耕东,蔡学,帅梦雷,徐风哲,等。 2021。 “肠道菌群、炎症和宿主对感染反应的分子特征。”遗传学和基因组学杂志 48:800–802。 <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.04.002> 33. 奥利维尔·德拉乔纳森·马尔基尼和让·弗朗索瓦·扎古里。 2011。 “数千个基因组的线性复杂性定相方法。”自然方法 9:179–81。 <https://doi.org/10.1038/nmeth.1785> 34. Delaneau,Olivier,Jonathan Marchini,Peter Donnelly,Gerton Lunter,Jonathan L. Marchini,Simon Myers,Anjali Gupta-Hinch 等。 2014 年。 “整合序列和阵列数据以创建改进的 1000 基因组计划单倍型参考面板。”自然通讯 5:3934。 <https://doi.org/10.1038/ncomms4934> 35. Das,Sayantan,Lukas Forer,Sebastian Schönherr,Carlo Sidore,Adam E. Locke,Alan Kwong,Scott I. Vrieze 等人。 2016。 “下一代基因型插补服务和方法。”自然遗传学 48:1284–7。 <https://doi.org/10.1038/ng.3656>

36. 克拉克·劳拉·苏珊·费利、向群郑布拉德利、伊恩·斯特里特、艾米丽·埃内斯托·洛伊·安妮·玛丽·塔塞和保罗·弗利切克。 2017 年。 “国际基因组样本资源 (IGSR) 包含 1000 个基因组项目数据的全球基因组变异集合。”核酸研究 45:D854–9。 <https://doi.org/10.1093/nar/gkw829>

37. Lee,Sang Hong,Naomi R. Wray,Michael E. Goddard 和 Peter M. Visscher. 2011。 “从全基因组关联研究中估计疾病缺失的遗传力。”这美国人类遗传学杂志 88:294–305。 <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.02.002>

38. Morgan,Xochitl C.,Timothy L. Tickle,Harry Sokol,Dirk Gevers,Kathryn L. Devaney,Doyle V. Ward,Joshua A. Reyes 等。 2012年。 “炎症性肠病和治疗中肠道微生物组的功能障碍。”基因组生物学 13:R79。 <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>

支持信息  
其他支持信息可以在本文末尾的“支持信息”部分中在线找到。

如何引用本文:Liang,Xinxu,Zelei Miao,Sha Lu,Meng Ye,Jiali Wang,Hui Chao,et al. 2023. 多组学与精准营养治疗妊娠糖尿病的整合:西湖精准出生队列的研究方案。 iMeta 2:e96。 <https://doi.org/10.1002/imt2.96>