

血液线粒体DNA拷贝数与不良妊娠结局关系的孟德尔随机化分析

肖春婷¹, 陈振银¹, 李伟轲¹, 高茹菲¹, 周志益^{1,2}, 陈元澜^{1,2}

1. 重庆医科大学生殖与发育教育部国际合作联合实验室, 重庆 400016

2. 重庆市人民医院全科医学科, 重庆 401147

[摘要] **目的:**探讨血液mtDNA拷贝数与不良妊娠结局之间的关系。**方法:**研究数据来源于IEU OpenGWAS项目,采用孟德尔随机化(MR)方法,以血液mtDNA拷贝数相关单核苷酸多态性作为工具变量,首先通过单变量MR分析评估血液mtDNA拷贝数与不良妊娠结局的因果关系。进一步开展多变量MR分析并调整乳酸水平,排除乳酸代谢的混杂影响,最后开展反向MR分析,以不良妊娠结局为暴露因素,探究其对血液mtDNA拷贝数的反向作用。以逆方差加权法(IVW)作为主要分析方法,以MR Egger回归法、加权中位数法、简单众数法和加权众数法作为辅助分析方法,并利用MR-Egger回归分析、克龙巴赫Q检验等敏感性分析确保结果的稳健性。**结果:**在正向分析中,单变量MR结果显示,血液mtDNA拷贝数与妊娠高血压($OR=0.719, 95\%CI: 0.538\sim0.961, P<0.05$)、妊娠合并慢性高血压($OR=0.719, 95\%CI: 0.538\sim0.961, P<0.05$)、先兆子痫($OR=0.616, 95\%CI: 0.412\sim0.922, P<0.05$)、胎膜早破($OR=1.478, 95\%CI: 1.008\sim2.168, P<0.05$)存在因果关系。多变量MR分析进一步表明,在调整乳酸水平后,血液mtDNA拷贝数与上述四种不良妊娠结局之间的因果关系仍然显著,且效应值与单变量MR估计相当。进一步以不良妊娠结局作为暴露进行反向分析,结果发现仅胎膜早破($\beta=0.009, 95\%CI: 0.001\sim0.017, P<0.05$)与血液mtDNA拷贝数水平升高显著相关。此外还观察到妊娠期间过度呕吐($\beta=-0.004, 95\%CI: -0.007\sim0.000, P<0.05$)、妊娠早期出血($\beta=0.008, 95\%CI: 0.002\sim0.015, P<0.01$)也与血液mtDNA拷贝数之间存在因果关系。敏感性分析显示以上结果可靠。**结论:**血液mtDNA拷贝数与多种不良妊娠结局存在正向因果关系,且不受乳酸代谢影响。同时,不良妊娠结局同样会影响血液mtDNA拷贝数,提示血液mtDNA拷贝数有望作为不良妊娠早期风险预测的分子指标。



收稿日期(Received): 2025-11-30 修改返回日期(Revised): 2026-01-08 接受日期(Accepted): 2026-04-11 网络预发表日期(Online): 2026-06-15

基金项目(Funding): 重庆市自然科学基金(CSTB2024NSCQ-MSX0484)

第一作者(First author): 肖春婷, 硕士研究生, 主要从事围产科学与生殖健康研究; E-mail: 2172490535@qq.com; ORCID: 0009-0008-4235-695X

通信作者(Corresponding author): 陈元澜, 主治医师, 主要从事于多系统慢病综合防治等研究; E-mail: 179173178@qq.com; ORCID: 0009-0004-5558-1401

[关键词] 妊娠结局;线粒体 DNA;拷贝数;血液学分子标志物;孟德尔随机化;单核苷酸多态性

[中图分类号] R71 [文献标志码] A

Association between blood mitochondrial DNA copy number and adverse pregnancy outcomes: a Mendelian randomization analysis

XIAO Chunting¹, CHEN Zhenyin¹, LI Weike¹, GAO Rufe¹, ZHOU Zhiyi^{1,2}, CHEN Yuanlan^{1,2} (1. Ministry of Education International Cooperation Joint Laboratory of Reproduction and Development, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of General Practice, Chongqing People's Hospital, Chongqing 401147, China)

Corresponding author: CHEN Yuanlan, E-mail: 179173178@qq.com, ORCID: 0009-0004-5558-1401

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the relationship between blood mitochondrial DNA (mtDNA) copy number and adverse pregnancy outcomes using a Mendelian randomization (MR) approach. **Methods:** Data were obtained from the IEU OpenGWAS project. A Mendelian randomization (MR) approach was conducted, with single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with blood mtDNA copy number being used as instrumental variables. Firstly, the causal relationship between blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes was evaluated through univariate MR analysis. Further conduct multivariate MR analysis and adjust lactate levels to eliminate confounding effects of lactate metabolism. Finally, conduct reverse MR analysis to explore the reverse effect of adverse pregnancy outcomes on blood mtDNA copy number. Inverse variance weighted (IVW) was used as the primary analysis method, supplemented by MR-Egger regression, weighted median, simple mode, and weighted mode. Sensitivity analyses including MR-Egger intercept test, Cochran's Q test, MR-PRESSO, and leave-one-out analysis were conducted to ensure robustness. Multivariable MR was performed to adjust for lactate levels. Reverse MR analysis was also carried out. **Results:** In forward univariable MR, genetically predicted blood mtDNA copy number was causally associated with gestational hypertension (OR=0.719, 95%CI: 0.538–0.961, $P < 0.05$), pregnancy complicated with chronic hypertension (OR=0.719, 95%CI: 0.538–0.961, $P < 0.05$), preeclampsia (OR=0.616, 95% CI: 0.412–0.922, $P < 0.05$), and premature rupture of membranes (OR = 1.478, 95% CI: 1.008–2.168, $P < 0.05$). Multivariable MR adjusting for lactate levels showed that these causal effects remained significant, with effect sizes comparable to univariate estimates. Reverse MR indicated that premature rupture of membranes ($\beta = 0.009$, 95% CI: 0.001–0.017, $P < 0.05$), excessive vomiting during pregnancy ($\beta = -0.004$, 95% CI: -0.007–0.000, $P < 0.05$), and early pregnancy bleeding ($\beta = 0.008$, 95%CI: 0.002–0.015, $P < 0.01$) were associated with blood mtDNA copy number. Sensitivity analyses confirmed the reliability of these findings. **Conclusion:** Blood mtDNA copy number is causally related to gestational hypertension, chronic hypertension in pregnancy, preeclampsia, and

premature rupture of membranes, independent of lactate metabolism. Additionally, adverse pregnancy outcomes can also affect blood mtDNA copy number, suggesting that blood mtDNA copy number may serve as a molecular biomarker for early clinical risk prediction of adverse pregnancy outcomes.

[**Key words**] Pregnancy outcomes; Mitochondrial DNA; Copy number; Hematological molecular marker; Mendelian randomization; Single nucleotide polymorphism

[J Zhejiang Univ (Med Sci), XXXX, XX(XX): 1-14.]

[**缩略语**] 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA); 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP); 孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR); 全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS); 逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW); 比值比 (odds ratio, OR); 置信区间 (confidence Interval, CI)

线粒体作为真核细胞内至关重要的能量代谢及生物合成中心,在调控氧化还原稳态、氧化应激、癌变及炎症等多种生物学过程中发挥重要作用^[1]。线粒体拥有独立的遗传物质,即 mtDNA, mtDNA 拷贝数可作为反映线粒体功能的关键生物标志物^[2]。近年来,由于血液 mtDNA 易于获取的特性,其在疾病研究中受到广泛关注。现有证据发现,血液 mtDNA 拷贝数与心血管疾病、肾脏疾病、癌症等多种疾病之间存在显著相关性^[3]。

不良妊娠结局是指在妊娠期或分娩后孕妇或胎儿发生的一系列负面健康事件,包括妊娠糖尿病、妊娠高血压、流产及胎膜早破等。世界卫生组织最新数据显示,尽管产前护理水平有所提升,但全球不良妊娠结局的发生率依旧维持在较高水平^[4],这不仅对女性生殖健康产生了严重影响,同时给社会和家庭造成了巨大的经济负担,因而仍被视为当今亟待解决的全球性公共卫生问题^[5]。尽管早期筛查有助于识别部分不良妊娠结局风险,但现有筛查体系以常规临床检查为主,缺乏针对性的分子标志物,不仅预警时机偏晚,也无法客观反映机体内在病理变化,对不良妊娠结局的早期预测能力有限。

流行病学研究提示,血液 mtDNA 拷贝数作为一种潜在的早期生物标志物,不仅与子痫前期的患病风险显著相关,还可准确预测子痫前期合并胎儿生长受限的发生风险^[6-7]。此外,血液 mtDNA 拷贝数与胎儿宫内生长受限显著相关,可

作为胎儿低出生体重的标志物^[8]。但是,目前关于血液 mtDNA 拷贝数与其他不良妊娠结局(如早产、妊娠糖尿病、异位妊娠等)之间的关系尚不明确。

乳酸是糖无氧酵解的代谢产物,可作为线粒体功能障碍的代谢标志物^[9],其积累可反映氧供失衡。研究表明,乳酸可通过调控滋养细胞侵袭^[10]、血管重塑^[11]等过程参与不良妊娠结局^[10, 12]的发生。本研究利用 IEU OpenGWAS 数据库,利用 SNP 作为工具变量,采用双向 MR 方法探究血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局的双向因果关系,同时明确其与乳酸代谢途径的关联,为进一步理解不良妊娠结局的发病机制提供新的视角,为优化相关早期筛查方案提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为两样本双向 MR 研究,严格遵循 STROBE-MR 规范报告。研究设计主要分为三个部分:首先,在正向分析中,采用单变量 MR,初步检验血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局之间的因果关系;其次,通过多变量 MR 分析,进一步明确血液 mtDNA 拷贝数对不良妊娠结局的作用是否独立于乳酸;最后,基于前述分析,以不良妊娠结局作为暴露进行反向分析,探讨不良妊娠结局是否对血液 mtDNA 拷贝数产生影响。

1.2 数据来源

从 IEU OpenGWAS Project (<https://gwas>.

mrceiu.ac.uk/) 获取与血液 mtDNA 拷贝数相关 SNP。结局数据集为不良妊娠结局研究的 GWAS 汇总统计数据,主要由妊娠高血压、先兆子痫、胎膜早破等结局构成。为确保人群遗传背景同质性,所有分析数据均严格限定于欧洲血统人群。详细的样本特征及统计量信息见表 1。

表1 本研究中全基因组关联研究数据信息
Table 1 Characteristics of the genome-wide association study datasets included in this study

暴露/结局	GWAS ID	年份	样本量	SNP 数量	人群
血液 mtDNA 拷贝数	ebi-a-GCST90026372	2022	383 476	11 173 383	欧洲
乳酸水平	ebi-a-GCST90092882	2022	114 806	11 590 399	欧洲
宫外孕	ebi-a-GCST90018837	2021	252 006	24 143 725	欧洲
妊娠高血压	finn-b-O15_HYPTENSPREG	2021	123 525	16 379 784	欧洲
产后出血	finn-b-O15_POSTPART_HEAMORRH	2021	102 296	16 379 289	欧洲
妊娠合并慢性高血压	finn-b-I9_HYPTENSPREG	2021	123 579	16 379 784	欧洲
妊娠期间过度呕吐	finn-b-O15_EXCESS_VOMIT_PREG	2021	111 478	16 379 549	欧洲
妊娠期泌尿生殖道感染	finn-b-O15_PREG_GU_INFECT	2021	111 371	16 379 553	欧洲
先兆子痫	ebi-a-GCST90018906	2021	267 242	24 165 538	欧洲
妊娠糖尿病	finn-b-O15_PREG_DM	2021	116 363	16 379 684	欧洲
子宫内膜异位症	ebi-a-GCST90018839	2021	231 771	24 089 752	欧洲
妊娠期精神障碍	finn-b-KRA_PSY_ANYMENTAL_SUICID_PREG_NERV	2021	218 792	16 380 466	欧洲
流产	finn-b-O15_PREG_ABORT	2021	123 579	16 379 784	欧洲
前置胎盘	finn-b-O15_PLAC_PRAEVIA	2021	104 843	16 379 382	欧洲
妊娠早期出血	finn-b-O15_HAEMORRH_EARLY_PREG	2021	16 382 702	16 379 595	欧洲
胎盘疾病	finn-b-O15_PLAC_DISORD	2021	104 349	16 379 357	欧洲
新生儿呼吸窘迫	finn-b-P16_RESPI_DISTR_NEWBO	2021	218 698	16 380 461	欧洲
早产	finn-b-O15_PRETERM	2021	104 016	16 379 340	欧洲
产后抑郁症	finn-b-O15_POSTPART_DEPR	2021	67 205	16 376 275	欧洲
产褥期脓毒症	finn-b-O15_PUERP_SEPSIS	2021	121 441	16 379 757	欧洲
胎膜早破	finn-b-O15_MEMBR_PREMAT_RUPT	2021	107 258	16 379 429	欧洲
葡萄胎	finn-b-O15_PREG_HYDAT	2021	89 546	16 378 810	欧洲

mtDNA:线粒体 DNA;GWAS:全基因组关联研究;SNP:单核苷酸多态性

1.3 筛选工具变量

MR 分析应满足以下三个核心假设:①SNP 与暴露相关(关联性假设);②SNP 与混杂因素无关(独立性假设);③SNP 仅通过暴露影响结局(排他性假设)。因此本研究对 SNP 进行如下筛选:首先,针对正向单变量 MR 分析,以 $P<5.0\times10^{-8}$ 为筛选条件,从 IEU OpenGWAS 数据库中筛选与血液 mtDNA 拷贝数显著相关的 SNP 作为工具变量;对于正向多变量 MR 分析,筛选血液 mtDNA 拷贝数与乳酸水平的共有 SNP 作为工具变量;在反向 MR 分析中,当不良妊娠结局被视为暴露时,由于满足 $P<5.0\times10^{-8}$ 的 SNP 数量有限,故将筛选阈值调整为 $P<1.0\times10^{-5}$,以确保获得足够的工具变量满足关联性假设。其次,为了排除 SNP 之间连锁不平衡的影响,设置连锁不平衡参数(r^2)阈值为

0.001,遗传距离为 10 000 kb,从而确保 SNP 的独立性。最后,通过计算 F 统计量评估工具变量强度,剔除 $F<10$ 的 SNP,以消除弱工具变量对结果的影响,满足排他性假设。在完成工具变量筛选后,对血液 mtDNA 拷贝数、乳酸水平及不良妊娠结局的 GWAS 汇总数据进行统一对齐处理,统一各 SNP 效应等位基因方向,确保效应估计值对应同一等位基因。

1.4 统计学方法

以 IVW 作为主要统计方法,以 MR Egger 回归法、加权中位数法(weighted median)、简单众数法(simple mode)和加权众数法(weighted mode)作为辅助分析方法估计血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局之间潜在的双向因果关系。在正向分析中,计算不良妊娠结局的风险 OR 及其 95% CI;

在反向分析中,计算不良妊娠结局对血液 mtDNA 拷贝数影响的 β 值及95%CI。以上结果通过散点图将SNP对暴露与结局的效应关系进行可视化呈现。

为确保以上统计推断的可靠性,进行了多种敏感性分析。MR-Egger 回归分析通过回归截距项是否显著偏离0判断是否存在多个工具变量通过非暴露通路共同影响结局的水平多效性, $P<0.05$ 提示存在水平多效性^[13];克龙巴赫 Q 检验通过检验工具变量间的异质性,排查部分 SNP 存在水平多效性的潜在风险, $P<0.05$ 提示存在显著异质性,若异质性显著但多效性分析无异常,可通过随机效应模型校正异质性,不影响排他性假设成立^[14]。在正向单变量 MR 分析和反向 MR 分析中,利用 MR-PRESSO 分析以识别潜在的异常值,如果发现异常 SNP,则在去除异常值后,利用剩余 SNP 重新估算因果效应^[15]。同时采用留一法观察结果是否受单个 SNP 影响^[2]。

本研究基于公开 GWAS 汇总数据,无个体水平缺失数据,未进行缺失值处理。暴露和结局的 GWAS 数据来自相互独立的欧洲人群队列,不存在样本重叠。所有分析均使用 R 软件 4.3.3 进行,R 语言包为 TwoSampleMR 0.6.8、MendelianRandomization 0.10.0、MVMR 0.4。 $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 单变量 MR 分析揭示血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局有关联

本研究共纳入了 62 个全基因组 $P<5.0\times10^{-8}$ 的

SNP 作为血液 mtDNA 拷贝数的工具变量(附表 1)。所有工具变量的中位数 F 统计量为 58.524,不存在弱工具变量。

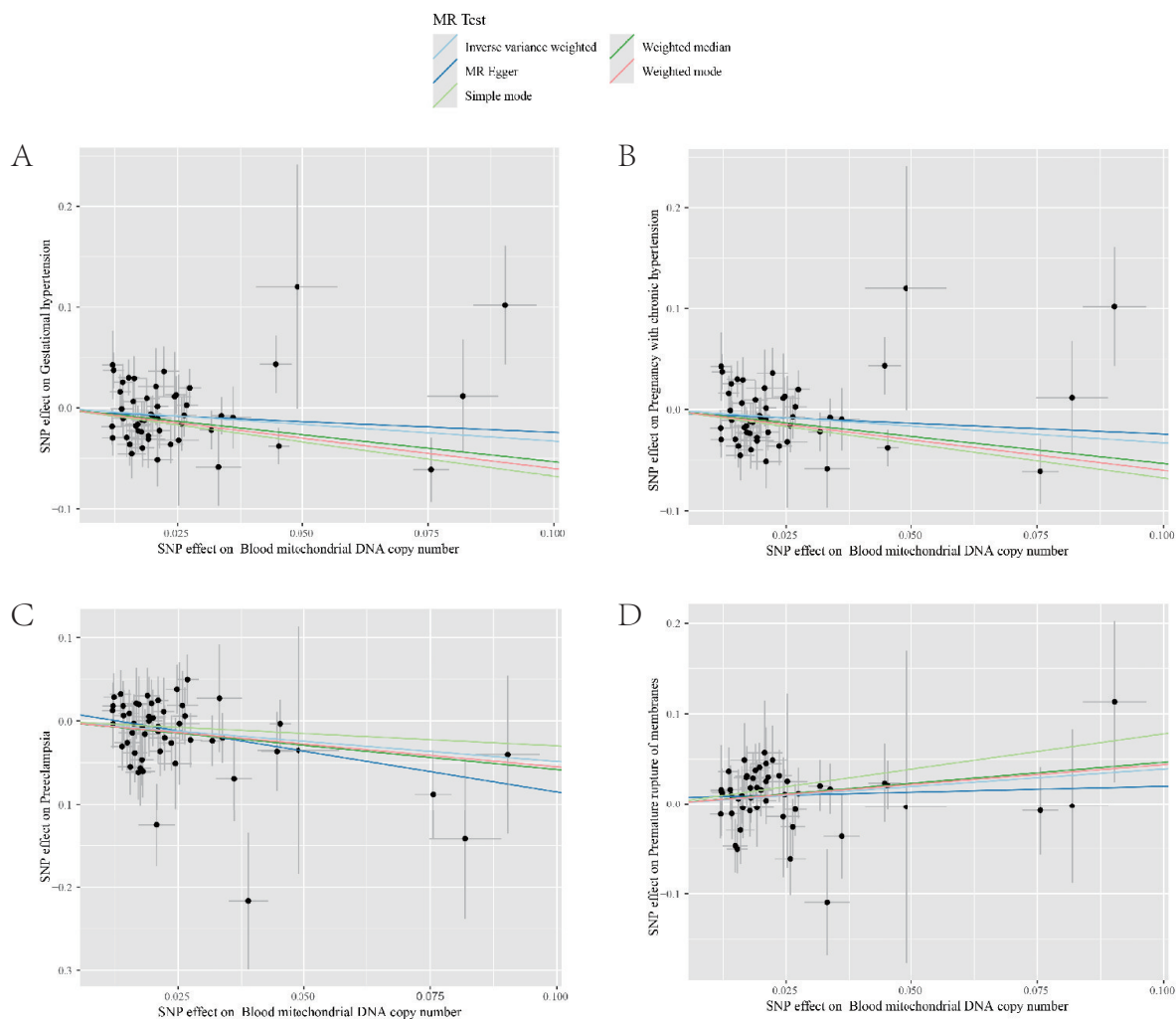
IVW 分析结果显示,血液 mtDNA 拷贝数与妊娠高血压($OR=0.719, 95\%CI: 0.538\sim0.961, P<0.05$)、妊娠合并慢性高血压($OR=0.719, 95\%CI: 0.538\sim0.961, P<0.05$)、先兆子痫($OR=0.616, 95\%CI: 0.412\sim0.922, P<0.05$)呈显著负相关,而与胎膜早破($OR=1.478, 95\%CI: 1.008\sim2.168, P<0.05$)呈显著正相关,没有发现血液 mtDNA 拷贝数与其他不良妊娠结局之间的因果关系(表 2)。MR Egger 回归法、加权中位数法、简单众数法和加权众数法分析再次证实血液 mtDNA 拷贝数与妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫、胎膜早破之间存在因果关系(图 1)。

为增强研究结论的可靠性,针对上述四种存在显著关联的不良妊娠结局进一步开展了敏感性分析。在克龙巴赫 Q 检验和 MR-Egger 回归法截距项检验中(表 3),血液 mtDNA 拷贝数与妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫及胎膜早破的关联均无显著异质性和多效性(均 $P>0.05$),说明所选工具变量不存在通过非暴露通路影响结局的情况,提示工具变量效应一致性良好。MR-PRESSO 分析未检测到显著离群 SNP,排除了单个 SNP 异常多效性对结果的干扰;留一法分析显示血液 mtDNA 拷贝数与妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫及胎膜早破之间的因果关联均不受单个 SNP 的影响(图 2),进一步佐证了结果的稳定性。

表2 正向单变量孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局的逆方差加权法分析结果
Table 2 Inverse variance weighted estimates for the association of blood mtDNA copy number with adverse pregnancy outcomes (forward univariate MR)

结局	SNP 数量	OR(95%CI)	结局	SNP 数量	OR(95%CI)
宫外孕	53	1.133(0.713 ~ 1.801)	流产	50	1.007(0.862 ~ 1.175)
妊娠高血压	50	0.719(0.538 ~ 0.961)*	前置胎盘	50	0.585(0.252 ~ 1.361)
产后出血	50	1.134(0.800 ~ 1.607)	妊娠早期出血	50	1.320(0.905 ~ 1.924)
妊娠合并慢性高血压	50	0.719(0.538 ~ 0.961)*	胎盘疾病	50	2.600(0.344 ~ 19.629)
怀孕期间过度呕吐	50	1.058(0.533 ~ 2.103)	新生儿呼吸窘迫	50	1.436(0.206 ~ 9.989)
妊娠期泌尿生殖道感染	50	0.779(0.407 ~ 1.493)	早产	50	0.876(0.658 ~ 1.167)
先兆子痫	53	0.616(0.412 ~ 0.922)*	产后抑郁症	50	1.026(0.791 ~ 1.332)
妊娠糖尿病	50	0.990(0.742 ~ 1.320)	产褥期脓毒症	50	1.438(0.932 ~ 2.219)
子宫内膜异位症	52	1.278(0.935 ~ 1.747)	胎膜早破	50	1.478(1.008 ~ 2.168)*
妊娠期精神障碍	50	0.910(0.801 ~ 1.035)	葡萄胎	50	0.984(0.238 ~ 4.070)

* $P<0.05$. mtDNA:线粒体DNA;SNP:单核苷酸多态性;OR:比值比;CI:置信区间。



A:妊娠高血压;B:妊娠合并慢性高血压;C:先兆子痫;D:胎膜早破. SNP:单核苷酸多态性;mtDNA:线粒体DNA.

图1 正向单变量孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局关联的散点图

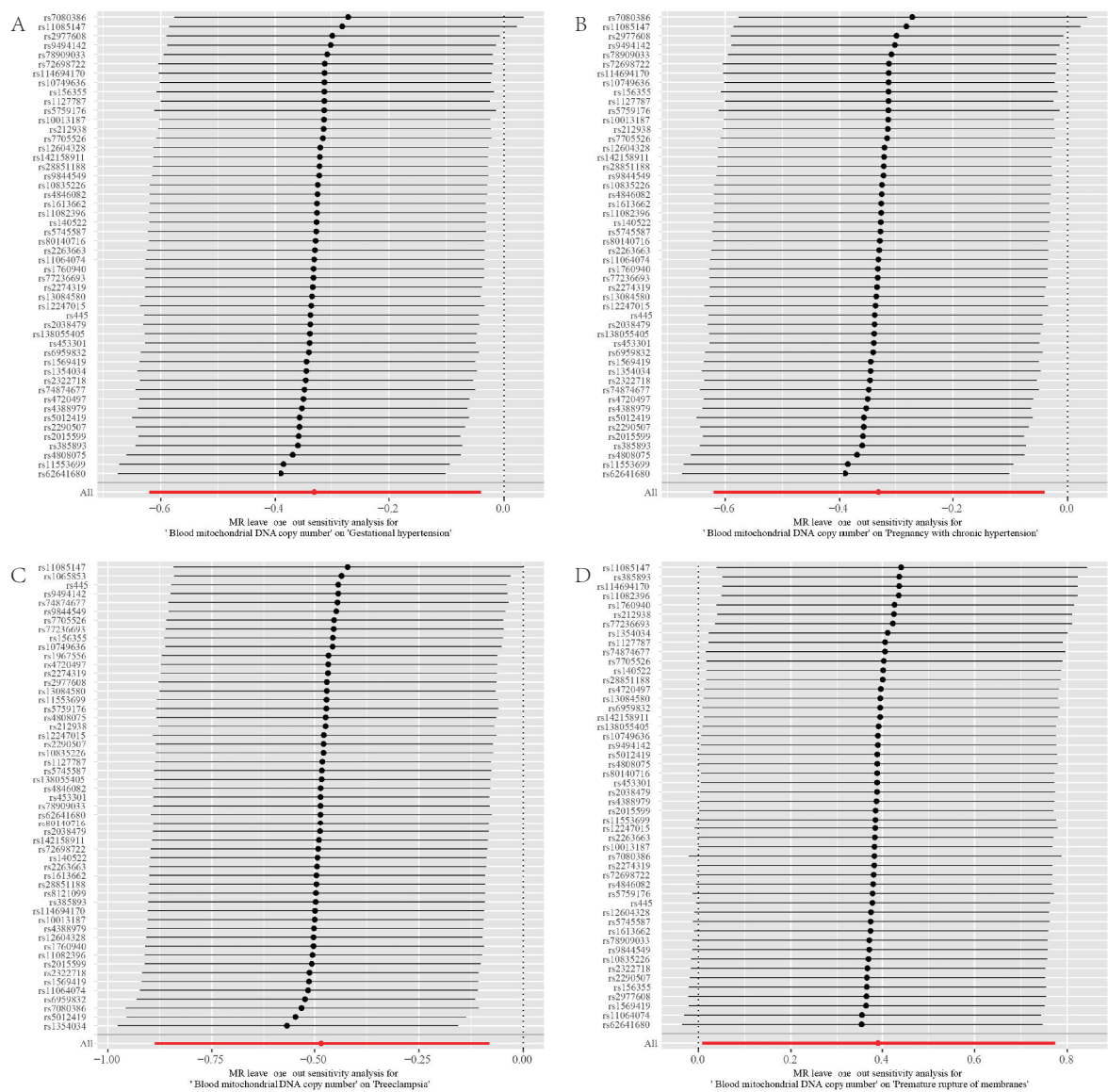
Figure 1 Scatter plot for blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes based on forward univariate Mendelian randomization

表3 正向单变量孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局的异质性和多效性分析结果

Table 3 Heterogeneity and pleiotropy analyses for blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes in forward univariate Mendelian randomization

暴露	结局	异质性			多效性	
		方法	Q 值	P 值	Egger 截距	P 值
血液 mtDNA 拷贝数	妊娠高血压	MR Egger	64.878	0.053	-0.003	0.704
		IVW	65.075	0.062		
	妊娠合并慢性高血压	MR Egger	64.878	0.053	-0.003	0.704
		IVW	65.075	0.062		
	先兆子痫	MR Egger	47.125	0.628	0.013	0.253
		IVW	48.461	0.614		
	胎膜早破	MR Egger	33.429	0.945	0.007	0.520
		IVW	33.849	0.951		

mtDNA:线粒体DNA;IVW:逆方差加权法



A:妊娠高血压;B:妊娠合并慢性高血压;C:子痫前期;D:胎膜早破。

图2 正向单变量孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局关联的留一图
Figure 2 Leave-one-out analysis plot of blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes in forward univariate Mendelian randomization

2.2 多变量 MR 分析揭示校正乳酸后血液 mtDNA 拷贝数独立作用于不良妊娠结局

多变量 MR 分析中共纳入 70 个 SNP 作为工具变量(附表 2)。分析结果显示,在校正了乳酸水平后,血液 mtDNA 拷贝数对妊娠高血压($OR = 0.718, 95\% \text{ CI}: 0.517 \sim 0.998, P < 0.05$)、妊娠合并慢性高血压($OR = 0.718, 95\% \text{ CI}: 0.517 \sim 0.998, P < 0.05$)、先兆子痫($OR = 0.581, 95\% \text{ CI}: 0.374 \sim 0.902, P < 0.05$)及胎膜早破($OR = 1.428, 95\% \text{ CI}: 1.033 \sim 1.973, P < 0.05$)仍存在因果作用(表 4),提示血液 mtDNA 拷贝数对不良妊娠结局的影响独

立于乳酸代谢途径。
敏感性分析结果如表 5 所示,在 MR-Egger 回归法截距项检验中,血液 mtDNA 拷贝数与妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫及胎膜早破均不存在多效性(均 $P > 0.05$),说明所选工具变量不存在通过非暴露通路影响结局的情况。在克龙巴赫 Q 检验中发现妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压存在的显著异质性(均 $P < 0.01$),但结合 MR-Egger 回归结果可证实其源于 SNP 效应强度的天然差异,而非水平多效性,且已通过随机效应模型校正,不影响因果推断结论,仍得到

表4 多变量孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局的逆方差加权法分析结果**Table 4** Inverse variance weighted analysis of blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes in multivariate Mendelian randomization

暴露	结局	SNP个数	F值	OR(95%CI)	P值
经乳酸调整的血液 mtDNA 拷贝数	妊娠高血压	52	41.023	0.718(0.517~0.998)	0.048
	妊娠合并慢性高血压	52	41.023	0.718(0.517~0.998)	0.048
	先兆子痫	52	37.836	0.581(0.374~0.902)	0.016
	胎膜早破	52	41.023	1.428(1.033~1.973)	0.031

mtDNA:线粒体DNA;SNP:单核苷酸多态性;OR:比值比;CI:置信区间。

血液 mtDNA 拷贝数对不良妊娠结局的影响独立于乳酸代谢途径的结果。

2.3 血液 mtDNA 拷贝数与女性不良妊娠结局之间的反向因果关系

基于前述正向分析的结果,本研究进一步开展反向 MR 分析,将上述四种不良妊娠结局作为暴露,血液 mtDNA 拷贝数作为结局,以验证这些关联是否存在反向因果关系。考虑到不同不良妊娠结局全基因组显著关联的 SNP 数量存在差异,因此针对每个不同的不良妊娠结局,我们筛选出了不同数量的 SNP 作为工具变量,各工具变量的中位数 F 统计量均超过 20,提示不存在弱工具变量。

IVW 结果表明,仅胎膜早破 ($\beta = 0.009$, 95%CI: 0.00~0.017, $P < 0.05$) 与血液 mtDNA 拷贝

数呈正相关,妊娠高血压 ($\beta = 0.001$, 95%CI: -0.009~0.011, $P > 0.05$)、妊娠合并慢性高血压 ($\beta = 0.001$, 95%CI: -0.009~0.011, $P > 0.05$)、先兆子痫 ($\beta = -0.002$, 95%CI: -0.008~0.003, $P > 0.05$) 与血液 mtDNA 拷贝数之间不存在因果关系。此外,在除了以上四种不良妊娠结局之外,我们还发现妊娠期间过度呕吐 ($\beta = -0.004$, 95%CI: -0.007~0.000, $P < 0.05$) 与血液 mtDNA 拷贝数呈负相关,妊娠早期出血 ($\beta = 0.008$, 95%CI: 0.002~0.015, $P < 0.01$) 则与血液 mtDNA 拷贝数呈正相关。见表6。MR Egger 回归法、加权中位数法、简单众数法和加权众数法分析结果一致(图3)。

敏感性分析显示,胎膜早破、妊娠期过度呕吐、妊娠早期出血及胎膜早破与血液 mtDNA 拷贝数之间的因果推断均未发现显著的多效性或异

表5 多变量孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局关联的异质性和多效性分析结果**Table 5** Heterogeneity and pleiotropy analysis of the association between blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes in multivariate Mendelian randomization

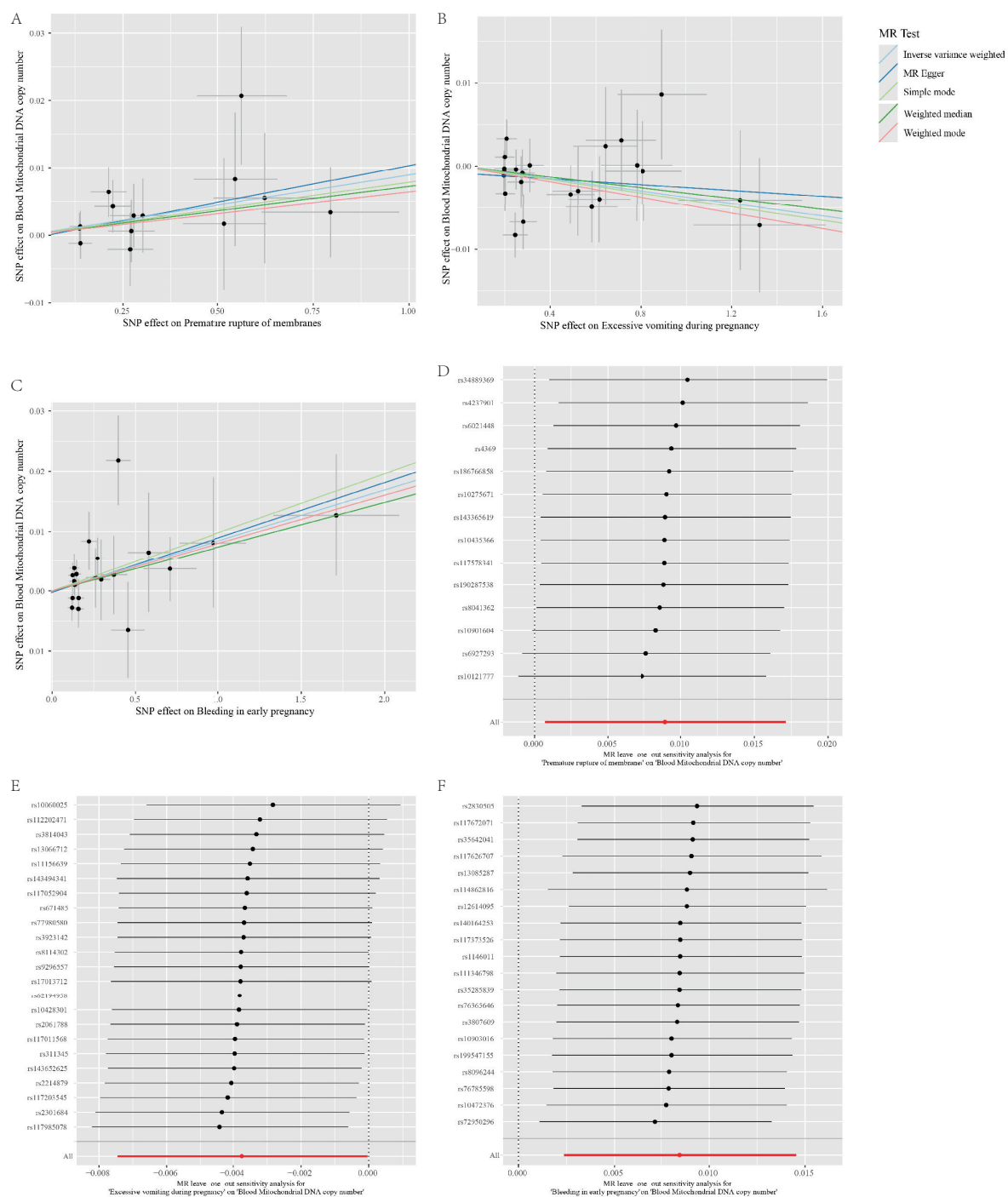
暴露	结局	异质性		多效性	
		Q值	P值	Egger截距	P值
经乳酸调整的血液 mtDNA 拷贝数	妊娠高血压	91.831	0.001	0.001	0.890
	妊娠合并慢性高血压	91.831	0.001	0.001	0.890
	先兆子痫	62.264	0.263	0.008	0.445
	胎膜早破	38.587	0.954	0.003	0.754

mtDNA:线粒体DNA

表6 反向孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局的逆方差加权法分析结果**Table 6** Inverse variance weighted analysis of blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes in reverse Mendelian randomization

暴露	结局	SNP个数	F值中位数	β (95%CI)	P值
妊娠高血压	血液 mtDNA 拷贝数	37	23.077	0.001(-0.009~0.011)	0.823
妊娠合并慢性高血压		37	23.114	0.001(-0.009~0.011)	0.823
先兆子痫		23	20.790	-0.002(-0.008~0.003)	0.415
胎膜早破		14	21.021	0.009(0.001~0.017)	0.033
妊娠期间过度呕吐		23	20.774	-0.004(-0.007~0.000)	0.048
妊娠早期出血		20	21.516	0.008(0.002~0.015)	0.006

mtDNA:线粒体DNA;SNP:单核苷酸多态性; β :标准化回归系数;CI:置信区间



A:胎膜早破散点图;B:妊娠期间过度呕吐散点图;C:妊娠早期出血散点图;D:胎膜早破留一图;E:妊娠期间过度呕吐留一图;F:妊娠早期出血留一图. mtDNA:线粒体DNA

图3 反向孟德尔随机化分析中血液mtDNA拷贝数与不良妊娠结局关联的散点图和留一图

Figure 3 Scatter and leave-one-out plots for blood mtDNA copy number and adverse pregnancy outcomes in reverse Mendelian randomization

质性(表7),提示工具变量效应一致性良好。MR-PRESSO分析未检测到显著离群SNP,排除了单个SNP异常多效性对结果的干扰;留一法分析也显示以上结果均不受单个SNP剔除的影响(图

3),说明结果具有稳定性。

4 讨论

mtDNA是线粒体中的内源基因组,每个线粒

表7 在反向孟德尔随机化分析中血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局的异质性和多效性分析结果

Table 7 Heterogeneity and pleiotropy analysis of blood mitochondrial DNA copy number and adverse pregnancy outcomes in reverse Mendelian randomization analysis

暴露	结局	异质性			多效性	
		方法	<i>Q</i> 值	<i>P</i> 值	Egger截距	<i>P</i> 值
胎膜早破	血液 mtDNA 拷贝数	MR Egger	6.614	0.882	-0.001	0.772
		IVW	6.702	0.917		
妊娠期间过度呕吐		MR Egger	20.593	0.484	-0.001	0.516
		IVW	21.030	0.519		
妊娠早期出血		MR Egger	19.528	0.360	0.000	0.842
		IVW	19.573	0.421		

MR: 孟德尔随机化; mtDNACN: 线粒体 DNA 拷贝数; IVW: 逆方差加权法

体中包含了线粒体基因组的多个拷贝,即 mtDNA 拷贝数^[16]。mtDNA 拷贝数能够准确地反映线粒体功能,其可以从外周血中估算得出,是一种易于获取的生物标志物。研究发现血液 mtDNA 拷贝数与肾脏疾病、癌症、心血管疾病等显著相关。在肾脏疾病中,Liu 等^[17]指出 IgA 肾病患者血液 mtDNA 拷贝数与肾功能指标显著相关,血液 mtDNA 拷贝数越低,肾损伤越严重,这一发现在糖尿病肾病和慢性肾脏病中也得到了验证^[18-22]。癌症研究中,血液 mtDNA 拷贝数的作用因癌症类型而异,高血液 mtDNA 拷贝数对胰腺癌具有保护作用^[23],而极高或极低的血液 mtDNA 拷贝数均与肝癌风险增加相关^[24]。在心血管疾病中,多项研究均支持低血液 mtDNA 拷贝数会增加冠心病风险^[25-27]。此外,血液 mtDNA 拷贝数还可作为神经退行性疾病和克罗恩病的潜在生物标志物^[28-29]。这些结果共同提示,血液 mtDNA 拷贝数异常与疾病风险密切相关,并可能为疾病诊断和治疗提供新方向。

尽管血液 mtDNA 拷贝数在多种疾病中的作用已得到广泛研究,但其在妊娠相关疾病中的作用证据仍较为有限。Spencer 等^[30]利用爱荷华大学妇女健康组织库的血液样本发现,血液中较低的 mtDNA 拷贝数与先兆子痫风险增加有关。然而,另一项研究结果表明,较高的血液 mtDNA 拷贝数与先兆子痫较高的风险相关^[7]。为此,本研究基于更大规模的人群,重新评估了血液 mtDNA 拷贝数与先兆子痫之间的关系。结果表明,血液 mtDNA 拷贝数与先兆子痫风险呈显著负相关。这一发现确立了血液 mtDNA 拷贝数与先兆子痫之间关系的可靠性,为先兆子痫的早期预测提供了新的科学依据。此外,本研究还将研究范围扩

展到其他不良妊娠结局,全面探讨了血液 mtDNA 拷贝数与不良妊娠结局之间的潜在联系。分析结果显示,在正向分析中,血液 mtDNA 拷贝数与妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫及胎膜早破之间存在正向因果关系。在反向分析中,胎膜早破、妊娠期间过度呕吐、妊娠早期出血与血液 mtDNA 拷贝数之间存在反向因果关系。其可能存在的机制如下:先兆子痫、妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压的发病核心为胎盘血管重塑异常与全身血管内皮损伤^[31]。异常的血液 mtDNA 拷贝数可作为损伤相关分子模式激活固有免疫^[32-33],促使血管内皮细胞分泌血管紧张素 II、内皮素-1 等缩血管因子,并抑制一氧化氮释放,打破血管舒缩平衡^[34],最终推动疾病发生和发展。而胎膜早破的发病核心为羊膜上皮细胞和绒毛膜结缔组织构成的胎膜结构完整性破坏^[35]。血液 mtDNA 拷贝数异常与氧化应激有关^[36],进而促进基质金属蛋白酶 9 等分泌^[37],降解胎膜细胞外基质,降低胎膜机械强度^[38],最终增加胎膜早破风险。同样,反向 MR 分析结果提示,胎膜早破、妊娠早期出血、妊娠期间过度呕吐引发的局部炎症微环境可能进一步影响全身线粒体功能状态^[39],从而影响血液 mtDNA 拷贝数。这些发现不仅深化了对血液 mtDNA 拷贝数在妊娠中作用的理解,也为后续机制研究奠定了基础。在反向 MR 分析中,放宽工具变量筛选阈值后,并未发现妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫与血液 mtDNA 拷贝数之间存在显著的反向因果关联。这类疾病对血液 mtDNA 拷贝数的影响可能是继发性、间接性的,即疾病引发的局部微环境改变(如氧化应激、炎症因子释放)间接作用于线粒体功能,而非直接调控。而 MR 分

析对直接、强效应的因果关联检出效能较高,对这种间接作用的效应强度通常较弱。未来研究可通过整合多中心前瞻性妊娠队列数据,进一步验证两者可能存在的间接效应,以便全面地揭示二者的相互作用关系。

除血液mtDNA拷贝数外,代谢微环境改变也可能是不良妊娠结局的重要调控因素。其中,乳酸作为人体循环系统中最丰富的代谢产物之一^[40],其生成主要依赖于糖酵解代谢途径^[41-42],也是评估线粒体功能障碍的特异性代谢标志物与经典生物学指标^[43-44]。线粒体作为细胞能量代谢的核心,其功能异常(如mtDNA拷贝数异常)会直接导致氧化磷酸化通路受阻,机体为维持能量稳态会代偿性激活糖酵解途径,进而引发乳酸的异常积累^[44],二者构成了直接的因果链。同时,乳酸可通过调控免疫细胞代谢和炎症反应参与多种疾病的发生,如癌症、神经退行性疾病、心血管疾病等^[45-47]。作为能量载体和信号分子,乳酸在妊娠过程中同样发挥着复杂而关键的调控作用,其代谢异常会导致不良妊娠结局发生^[48]。一项回顾性观察队列研究表明,乳酸水平升高与产前感染风险呈正相关^[49]。此外,MR分析证实,乳酸等代谢物与先兆子痫之间存在因果关系,乳酸可通过表观遗传调控促进滋养细胞衰老,从而参与先兆子痫的发展^[12, 50]。同时,其他证据也表明,乳酸水平升高还能影响绒毛外滋养层细胞的增殖能力及纤维化相关基因的表达谱,进而参与妊娠糖尿病和先兆子痫等妊娠并发症的发病机制^[51-52]。鉴于乳酸在不良妊娠结局中的潜在作用,且既往研究未明确血液mtDNA拷贝数与不良妊娠结局的关联是否通过乳酸代谢途径实现,因此本研究选择乳酸作为调控变量,验证血液mtDNA拷贝数对不良妊娠结局的影响是否独立于乳酸代谢。结果表明,在调整乳酸水平后,血液mtDNA拷贝数仍然与妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫、胎膜早破之间存在显著的因果关系,说明血液mtDNA拷贝数是妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫及胎膜早破的独立因果因素,其效应不依赖乳酸代谢。

综上所述,本文资料揭示了血液mtDNA拷贝数在女性不良妊娠结局中的作用。正向分析结果显示血液mtDNA拷贝数是妊娠高血压、妊娠合并慢性高血压、先兆子痫及胎膜早破的独立因果

因素,其效应不依赖乳酸代谢。反向分析揭示了胎膜早破、妊娠期间过度呕吐、妊娠早期出血与血液mtDNA拷贝数与之间存在关联。然而,本研究也存在一定局限性。首先,本研究仅纳入乳酸这一代谢指标,未纳入血糖、血压等其他代谢指标。其次,研究样本主要来自欧洲人群,限制了对非欧洲血统人群的适用性。接下来将通过前瞻性妊娠队列研究,检测不同种族、不同孕周人群的血液mtDNA拷贝数,并纳入更多代谢指标,进一步完善血液mtDNA拷贝数对不良妊娠结局的作用。

本文附加文件见电子版。

致谢 本研究得到重庆市自然科学基金(CSTB2024 NSCQ-MSX0484)

Acknowledgements This study was supported by Natural Science Foundation of Chongqing Municipality (CSTB2024 NSCQ-MSX0484)

作者贡献 肖春婷、陈振银、李伟轲、高茹菲、周志益和陈元澜参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions XIAO Chunting, CHEN Zhenyin, LI Weike, GAO Rufe, ZHOU Zhiyi and CHEN Yuanlan participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据可在IEU OpenGWAS Project数据库公开获取:<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>

Data Availability All relevant data supporting the findings of this study are available in the IEU OpenGWAS Project repository, accessible via <https://gwas.mrcieu.ac.uk/>

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) XXXX. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献()

- [1] LYU X, YU Y, JIANG Y, et al. The role of mitochondria transfer in cancer biological behavior, the immune system and therapeutic resistance[J]. **J Pharm Anal**, 2025, 15(3): 101141.
- [2] QIN P, QIN T, LIANG L, et al. The role of mitochondrial DNA copy number in cardiometabolic disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. **Cardiovasc Diabetol**, 2024, 23(1): 45.
- [3] ASHAR F N, ZHANG Y, LONGCHAMPS R J, et al. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease[J]. **JAMA Cardiol**, 2017, 2(11): 1247-1255.
- [4] BOBETSIS Y A, IDE M, GÜRSOY M, et al. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. Present and future[J]. **Periodontol** 2000, 2023: 10.1111/prd.12486.
- [5] MI N, LIN X, JIN Y. Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: progress in related mechanisms and management strategies[J]. **Front Med (Lausanne)**, 2022, 9: 963956.
- [6] BUSNELLI A, LATTUADA D, FERRARI S, et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood in the first trimester of pregnancy and different preeclampsia clinical phenotypes development: a pilot study[J]. **Reprod Sci**, 2019, 26(8): 1054-1061.
- [7] ZHANG R, DU J, XIAO Z, et al. Association between the peripartum maternal and fetal telomere lengths and mitochondrial DNA copy numbers and preeclampsia: a prospective case - control study[J]. **BMC Pregnancy Childbirth**, 2022, 22(1): 483.
- [8] PRILIANI L, FEBINIA C A, KAMAL B, et al. Increased mitochondrial DNA copy number in maternal peripheral blood is associated with low birth weight in Lombok, Indonesia[J]. **Placenta**, 2018, 70: 1-3.
- [9] CAI X, NG C P, JONES O, et al. Lactate activates the mitochondrial electron transport chain independently of its metabolism[J]. **Mol Cell**, 2023, 83(21): 3904-3920.e7.
- [10] KOZAI A, MURAKAMI R, CHIBA Y, et al. Immunohistochemical localization of HCA1 receptor in placenta in presence of fetal growth restriction[J]. **Placenta**, 2024, 154: 80-87.
- [11] CERTO M, LLIBRE A, LEE W, et al. Understanding lactate sensing and signalling[J]. **Trends Endocrinol Metab**, 2022, 33(10): 722-735.
- [12] LIN Q, LI S, WANG H, et al. Investigating genetic links between blood metabolites and preeclampsia[J]. **BMC Womens Health**, 2024, 24(1): 223.
- [13] NI F, LIU X, WANG S. Impact of negative emotions and insomnia on sepsis: a mediation Mendelian randomization study[J]. **Comput Biol Med**, 2024, 180: 108858.
- [14] ZHOU L, GAO H, ZHANG J, et al. Metabolic syndrome and cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study of European ancestry [J]. **Int J Surg**, 2025, 111(1): 311-21.
- [15] ZHOU L, GAO H, ZHANG J, et al. Metabolic syndrome and cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study of European ancestry [J]. **Int J Surg**, 2025, 111(1): 311-21.
- [16] LIU Z, WANG H, YANG Z, et al. Causal associations between type 1 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. **Cardiovasc Diabetol**, 2023, 22(1): 236.
- [17] LEI S, LIU Y. Identifying blood mitochondrial DNA copy number as a biomarker for development of neurodegenerative diseases: evidence from Mendelian randomization analysis[J]. **Neuroscience**, 2025, 573: 421-429.
- [18] LIU J, WANG R, LUO N, et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood of IgA nephropathy: a cross-sectional study[J]. **Ren Fail**, 2023, 45(1): 2182133.
- [19] TIN A, GRAMS M E, ASHAR F N, et al. Association between mitochondrial DNA copy number in peripheral blood and incident CKD in the atherosclerosis risk in communities study[J]. **J Am Soc Nephrol**, 2016, 27(8): 2467-2473.
- [20] RAO M, LI L, DEMELLO C, et al. Mitochondrial DNA injury and mortality in hemodialysis patients[J]. **J Am Soc Nephrol**, 2009, 20(1): 189-196.
- [21] FAZZINI F, LAMINA C, FENDT L, et al. Mitochondrial DNA copy number is associated with mortality and infections in a large cohort of patients with chronic kidney disease[J]. **Kidney Int**, 2019, 96(2): 480-488.
- [22] CZAJKA A, AJAZ S, GNUDI L, et al. Altered mitochondrial function, mitochondrial DNA and reduced metabolic flexibility in patients with diabetic nephropathy[J]. **EBioMedicine**, 2015, 2(6): 499-512.
- [23] LEE J E, PARK H, JU Y S, et al. Higher mitochondrial DNA copy number is associated with lower prevalence of microalbuminuria[J]. **Exp Mol Med**, 2009, 41(4): 253-258.
- [24] GENTILUOMO M, KATZKE V A, KAAKS R, et al. Mitochondrial DNA copy-number variation and pancreatic cancer risk in the prospective EPIC cohort

- [J]. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 2020, 29 (3): 681-686.
- [24] 李梦颖, 冯越, 管鑫, 等. 外周血线粒体DNA拷贝数与肝癌发病风险的病例队列研究[J]. **中华预防医学杂志**, 2022, 56(9): 1289-1294.
LI Mengying, FENG Yue, GUAN Xin, et al. The relationship between peripheral blood mitochondrial DNA copy number and incident risk of liver cancer: a case-cohort study[J]. **Chinese Journal of Preventive Medicine**, 2022, 56(9): 1289-1294. (in Chinese)
- [25] LUO J, NOORDAM R, JUKEMA J W, et al. Low leukocyte mitochondrial DNA abundance drives atherosclerotic cardiovascular diseases: a cohort and Mendelian randomization study[J]. **Cardiovasc Res**, 2023, 119(4): 998-1007.
- [26] SUNDQUIST K, SUNDQUIST J, PALMER K, et al. Role of mitochondrial DNA copy number in incident cardiovascular diseases and the association between cardiovascular disease and type 2 diabetes: a follow-up study on middle-aged women[J]. **Atherosclerosis**, 2022, 341: 58-62.
- [27] YUE P, JING S, LIU L, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis[J/OL]. **PLoS One**, 2018, 13 (11): e0206003.
- [28] YANG S Y, CASTELLANI C A, LONGCHAMPS R J, et al. Blood-derived mitochondrial DNA copy number is associated with gene expression across multiple tissues and is predictive for incident neurodegenerative disease[J]. **Genome Res**, 2021, 31 (3): 349-358.
- [29] CAI X, LI X, LIANG C, et al. Mitochondrial DNA copy number is associated with Crohn's disease: a comprehensive Mendelian randomization analysis[J]. **Sci Rep**, 2023, 13: 21016.
- [30] CUSHEN S C, RICCI C A, BRADSHAW J L, et al. Reduced maternal circulating cell-free mitochondrial DNA is associated with the development of preeclampsia[J/OL]. **J Am Heart Assoc**, 2022, 11(2): e021726.
- [31] STUART J J, TANZ L J, RIMM E B, et al. Cardiovascular risk factors mediate the long-term maternal risk associated with hypertensive disorders of pregnancy[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2022, 79(19): 1901-1913.
- [32] MENG L, WEN W. Mitochondrial dysfunction in diabetic periodontitis: mechanisms and therapeutic potential[J]. **J Inflamm Res**, 2025, 18: 115-126.
- [33] CHANDIMALI N, BAK S G, PARK E H, et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review[J]. **Cell Death Discov**, 2025, 11: 19.
- [34] HUANG X, HU L, LI J, et al. Dietary intake of live microbes mitigates the mortality risk associated with sedentary behavior in US hypertensive individuals[J]. **Sci Rep**, 2025, 15: 16483.
- [35] AMBALPADY P A, SAMANTROY S, MISHRA A, et al. Microbiome diversity in vaginal fluid and sensitivity patterns in preterm premature rupture of membrane cases[J/OL]. **Cureus**, 2022, 14(1): e20999.
- [36] XU W, HONG Y S, HU B, et al. Mitochondrial DNA copy number variation in asthma risk, severity, and exacerbations[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2025, 155(4): 1224-1235.
- [37] WOLOSOWICZ M, PROKOPIUK S, KAMINSKI T W. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a therapeutic target: insights into molecular pathways and clinical applications[J]. **Pharmaceutics**, 2025, 17 (11): 1425.
- [38] DENG Y, LI Y, LIU T, et al. Interaction of vaginal microbiota and biomarkers in Premature rupture of membranes: from bench to bedside[J]. **Front Immunol**, 2025, 16: 1642942.
- [39] LI Y, KHALEGHI GHADIRI M, GORJI A. Impact of NQO1 dysregulation in CNS disorders[J]. **J Transl Med**, 2024, 22(1): 4.
- [40] APOSTOLOVA P, PEARCE E L. Lactic acid and lactate: revisiting the physiological roles in the tumor microenvironment[J]. **Trends Immunol**, 2022, 43 (12): 969-977.
- [41] MA L N, HUANG X B, MUYAYALO K P, et al. Lactic acid: a novel signaling molecule in early pregnancy [J]. **Front Immunol**, 2020, 11: 279.
- [42] GARDNER D K. Lactate production by the mammalian blastocyst: manipulating the microenvironment for uterine implantation and invasion [J]. **BioEssays**, 2015, 37(4): 364-371.
- [43] LIU S Y, XU S Y, YIN L, et al. Management of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: guideline recommendations from Chinese emergency medical doctor consensus[J]. **Mil Med Res**, 2023, 10(1): 23.
- [44] CHEN X, ZHANG Y, WANG H, et al. The regulatory effects of lactic acid on neuropsychiatric disorders[J]. **Discov Ment Health**, 2022, 2(1): 8.
- [45] LI X, YANG Y, ZHANG B, et al. Lactate metabolism in human health and disease[J]. **Sig Transduct Target Ther**, 2022, 7(1): 305.
- [46] OUYANG J, WANG H, HUANG J. The role of lactate in cardiovascular diseases[J]. **Cell Commun Signal**, 2023, 21(1): 317.
- [47] ZHAO L, QI H, LV H, et al. Lactylation in health and disease: physiological or pathological [J]. **Theranostics**, 2025, 15(5): 1787-1821.
- [48] ABBASI RANJBAR Z, SHARAMI S H, FAKOR F, et al. Lactate plasma level as a potential biomarker in early diagnosis of ectopic pregnancy: a case-control survey[J/OL]. **Health Sci Rep**, 2023, 6(11): e1705.
- [49] AGUILERA M N, HOFFMAN S, WUNDERLICH W,

- et al. Association of peripartum lactate levels with infection outcomes[J]. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, 2024, 53(3): 285-295.
- [50] LI X, WANG Q, FEI J, et al. Lactate promotes premature aging of preeclampsia placentas through histone lactylation-regulated GADD45A[J]. **Placenta**, 2025, 161: 39-51.
- [51] HUANG X, YIP K, NIE H, et al. ChIP-seq and RNA-seq reveal the involvement of histone lactylation modification in gestational diabetes mellitus[J]. **J Proteome Res**, 2024, 23(6): 1937-1947.
- [52] LI X, YANG N, WU Y, et al. Hypoxia regulates fibrosis-related genes *via* histone lactylation in the placentas of patients with preeclampsia[J]. **J Hypertens**, 2022, 40(6): 1189-1198.