

精氨酸代谢与常见妊娠相关疾病发生和发展

禹娅琴^{1#}, 刘媛媛^{1#}, 高路^{1,2,3*}

(¹海军军医大学基础医学院生理学教研室, 上海 200433; ²上海市辅助生殖和生殖遗传重点实验室, 上海 200001; ³上海市胚胎源性疾病重点实验室, 上海 200030)

摘要: 氨基酸作为蛋白质的基本组成单位, 是维持妊娠和胎儿发育的必需物质。精氨酸对大多数哺乳动物的胚胎生长和生存而言是“条件必需的氨基酸”, 是许多具有细胞信号转导功能和代谢功能的分子的前体。而妊娠被认为是一种精氨酸相对缺乏的状态, 此时母体精氨酸的缺乏可能会对妊娠结局和胎儿带来不良影响。该文综述了精氨酸与先兆子痫、宫内生长受限和早产等常见妊娠相关疾病的最新研究进展, 旨在为利用精氨酸干预并改善这些不良妊娠结局提供一定的理论基础。

关键词: 精氨酸; 妊娠; 先兆子痫; 宫内生长受限; 早产

The relationship between arginine metabolism and pregnancy-related diseases

YU Yaqin^{1#}, LIU Yuanyuan^{1#}, GAO Lu^{1,2,3*}

(¹Department of Physiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

²Shanghai Key Laboratory for Assisted Reproduction and Reproductive Genetics, Shanghai 200001, China;

³Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Shanghai 200030, China)

Abstract: As the basic building blocks of protein, amino acids are necessary for the maintenance of pregnancy and the normal development of fetus. Arginine is a "conditionally essential amino acid" for embryonic growth and survival in most mammals and is a precursor of many molecules involved in cellular signaling and metabolic functions. However, pregnancy is considered to be a state of relative arginine deficiency, and the lack of maternal arginine may have adverse effects on pregnancy outcome and fetal development. In this article, we summarized the recent studies regarding the effects and mechanisms of arginine on several common pregnancy-related diseases, i.e., preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm birth, to provide theoretical basis for arginine intervention and improvement of these adverse pregnancy outcomes.

Key Words: arginine; pregnancy; preeclampsia; intrauterine growth restriction; premature delivery

妊娠是从受孕到分娩, 母体和胎儿均发生快速而深刻生理变化的时期^[1]。妊娠期间, 胎儿和胎

盘的生长、子宫和乳腺组织增生、血液和细胞外液量的增加都需要大量营养物质的供应^[2]。蛋白质

收稿日期: 2021-08-10

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC1005203); 国家自然科学基金项目(81771608, 82120108011); 上海市教委科研创新计划重大项目(2021-01-07-00-07-E00144); 上海市科学技术委员会优秀学术带头人(18XD1405100); 上海市“曙光学者”(17SG36); 上海市“东方学者”特聘教授

[#]共同第一作者: 禹娅琴, E-mail: 1607817234@qq.com; 刘媛媛, E-mail: liuyy9307@163.com

*通信作者: 高路, E-mail: roadgao@163.com

是生命的物质基础,在人体内可作为结构组分(角蛋白、胶原蛋白等)或发挥各种生物学功能(酶、运输蛋白、激素等),同时也是人类健康饮食的重要组成部分,可以促进生长和维持生命。妊娠期间充足的蛋白质供应对确保母胎健康至关重要。全身的蛋白周转研究表明,与未怀孕女性相比,孕妇在妊娠早期的蛋白质周转增加,并且在妊娠中期与晚期的蛋白质合成分别有15%和25%的绝对增加^[3]。氨基酸是合成蛋白质的前体,根据其碳骨架是否可被动物细胞从头合成分为营养必需型氨基酸(不能从头合成)和非必需型氨基酸(可以从头合成)^[4,5]。胎儿生长发育过程中氨基酸的营养供应指的是氨基酸在脐部的净摄取,即必需和非必需氨基酸从母体循环通过脐带传递给胎儿,胎儿生长所需蛋白的净增加完全由脐带供应的氨基酸合成^[6]。因此,在妊娠期间母体需要为胎儿生长提供大量的氨基酸。

功能性胎盘在母体和胎儿之间运输营养物质、呼吸气体及代谢产物。母体对胎盘的氨基酸供应、胎盘血流量、胎盘氨基酸运输系统的能力以及胎盘和胎儿氨基酸代谢都影响着胎儿的氨基酸供应^[7]。在人类妊娠早期,母体血浆中多种氨基酸的浓度下降并始终保持低浓度,下降最快的为糖原性氨基酸(丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺和谷氨酸)和尿素循环中的氨基酸(精氨酸、鸟氨酸、瓜氨酸)^[3]。丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、谷氨酸和精氨酸在足月且健康孕妇的胎盘母体侧进出血管中(桡动脉和子宫静脉)的浓度也高于胎儿侧(脐静脉和脐动脉)^[7]。胎儿从脐血循环中明显摄取8种氨基酸^[7],提示母体血浆中多种氨基酸浓度的下降,可能主要是向胎儿的转运增加所引起的。动物研究发现随着妊娠的进程,猪的胎盘以及胎儿的氨基酸组成有所变化,精氨酸、丙氨酸、甘氨酸和脯氨酸的含量逐渐增加^[8]。但是,在妊娠早期母牛输卵管液中仅能观察到精氨酸浓度在输卵管峡部的增加,未发现其他氨基酸浓度有变化^[9]。可见,不同氨基酸在妊娠期母体和胎儿体内的浓度变化不同,但每种氨基酸都有其独特的代谢功能。精氨酸作为一种功能性氨基酸,不仅对肝脏利用尿素合成以从肝脏和血液中去氨是必需的^[10],其在胚胎着床方面也发挥着重要作用^[11,12]。

因此,精氨酸在妊娠期的浓度变化引起了人们对它在妊娠期所发挥作用的关注。

1 精氨酸代谢网络

精氨酸被认为是饮食中的“条件必需氨基酸”,尤其是对胚胎生长和生存而言至关重要^[10]。体内L-精氨酸的稳态取决于膳食供应、内源性合成、分解代谢和L-精氨酸通过细胞膜的运输效率。精氨酸的饮食来源包括肉类、乳制品、鸡蛋、坚果和种子。大约80%的L-精氨酸来自蛋白质降解释放的回收氨基酸^[13]。而关于精氨酸的内源性合成,大多数成年哺乳动物经“肠-肾”轴从头合成内源性精氨酸:即在小肠上皮细胞的线粒体中,谷氨酸、谷氨酰胺和脯氨酸经吡咯啉-5-羧酸合成酶和其他酶的催化合成瓜氨酸,并将瓜氨酸从小肠中释放,经肾脏吸收并合成精氨酸^[5,13]。因此,瓜氨酸为合成精氨酸的前体。然而,在鸟类和一些哺乳动物(如猫和雪貂)中,由于小肠黏膜中没有吡咯啉-5-羧酸合成酶,不能从头合成精氨酸,所以,精氨酸是这些物种的必需型氨基酸^[4]。除了膳食来源和内源性合成外,L-精氨酸的代谢还取决于其在血浆和线粒体膜上的转运蛋白的作用。L-精氨酸分子不能自由通过细胞膜,因此精氨酸的跨细胞转运需要细胞膜上的转运系统参与,其转运体为阳离子氨基酸转运体(cationic amino acid transporter, CAT),CAT缺乏会限制精氨酸从血浆到细胞的运输^[14]。

精氨酸除了作为蛋白质合成的重要原料,还是许多细胞信号和代谢功能相关分子的前体,参与了鸟氨酸、尿素、谷氨酸、一氧化氮(nitric oxide, NO)、肌酸、脯氨酸和多胺等物质的产生^[10,13,15],这些物质在妊娠和胎儿发育中各发挥着不同的作用。NO为血管舒张剂,可调节血管流速和胎盘血流量^[5,15],参与了妊娠过程中包括排卵、着床、子宫血管重建、调节周围血管阻力和血管活性等在内的诸多重要环节^[16]。鸟氨酸和脯氨酸在基因表达、蛋白质合成和血管生成中起着重要的调节作用^[17]。多胺与RNA和DNA相互作用,可调节蛋白质的合成和细胞的生长及功能^[18]。肌酸是妊娠期间的关键细胞能量代谢物,适当的肌酸水平可能对胎儿生长和生存至关重要^[19]。由于母

体在孕期对精氨酸的需求增加, 妊娠被认为是一种相对缺乏精氨酸的状态。因此, 母体孕期精氨酸供应不足是否会引发不良妊娠结局越发引人注目。下文重点讨论精氨酸代谢异常与几种常见妊娠相关疾病之间的关系。

2 精氨酸和先兆子痫

先兆子痫(preeclampsia, PE)是一种妊娠特有综合征, 发病率为3%~5%。先兆子痫是导致孕产妇、胎儿和新生儿死亡的主要原因之一, 特别是在低收入和中等收入国家^[20]。PE的诊断标准为妊娠20周后出现的新发高血压, 同时至少出现以下一种症状: 蛋白尿、母体终末器官功能障碍(包括肾脏、肝脏、血液学或神经系统并发症)或胎儿生长受限所反映的子宫胎盘功能障碍^[21]。先兆子痫的确切病因尚不清楚, 因此没有明确的预防措施或治疗方法, 但血管功能障碍导致胎盘功能不良被认为是其主要病因。已有研究报道显示, 先兆子痫的发病过程似乎始于滋养细胞浸润过程中的功能障碍, 导致新生血管紊乱, 随后胎盘血管功能障碍使胎盘分泌体液因子进入母体体循环, 这些体液因素会引发多器官损伤^[21,22]。NO合成途径是目前已知的在内皮介导的血管舒张中的重要途径, NO作为调节胎盘血流的关键因素之一, 通过独特的血管生成特性, 积极参与胎盘的滋养细胞血管内浸润和胎盘的发育^[21,23]。

NO由L-精氨酸经一氧化氮合酶合成。一氧化氮合酶有3种亚型, 其中的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)在血管内皮中组成性表达, 通过内源性合成NO维持血管张力^[22]。纯合型敲除eNOS(eNOS^{-/-})导致妊娠时胎盘血管形成减少和胎儿生长受限。PE患者的胎盘中eNOS高度s-谷胱甘肽化, 由于可逆的(还原剂敏感的)s-谷胱甘肽化作用导致eNOS解耦联和NO生成的降低^[24]。不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是eNOS的内源性抑制剂^[25]。有研究者认为, NO的生物利用度取决于精氨酸与ADMA之间的平衡, 即精氨酸/ADMA比值^[26]。但是, 另一种观点认为, 在L-精氨酸-NO途径对先兆子痫的致病机制中, 先兆子痫胎盘中NO活性降低并不是NO合成酶缺陷的结果, 而是由NO

快速降解为一种缺乏血管生成特性的阴离子过氧亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO⁻)所导致的, ONOO⁻在胎盘组织中积累导致胎盘氧化应激增强并损害胎盘功能^[27]。过氧亚硝酸盐是由超氧阴离子(superoxide anion, O²⁻)将NO氧化生成的, 而O²⁻和NO形成的相对数量受到细胞内L-精氨酸水平的严格调控^[23]。在体外, L-精氨酸的消耗已被证明会导致O²⁻和NO的产生, 以及随后的ONOO⁻的产生^[28](图1)。综上所述, 精氨酸既可作为合成NO的底物, 又可作为NO的氧化调节剂, 其局部可获得性可能对于对抗先兆子痫时血管收缩的内皮适应调节机制至关重要。

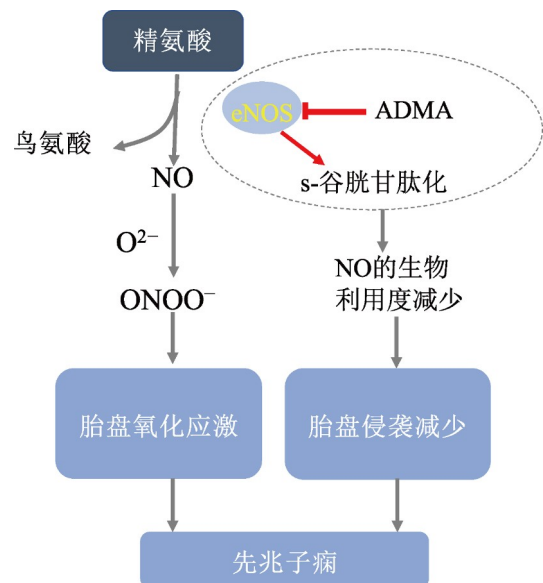


图1 精氨酸与先兆子痫的关系

然而, 精氨酸在正常和先兆子痫时母体内水平的比较研究却呈现出异质结果。几项比较先兆子痫孕妇和正常孕妇血浆精氨酸的研究表明, 先兆子痫孕妇血浆精氨酸水平显著低于正常孕妇^[29-32]; 而另一些研究却显示, 与对照组相比, 先兆子痫母体的精氨酸浓度不变^[33]或更高^[34-36]。其中有趣的是, Khalil等^[29]发现, 孕中期时母体血浆中L-精氨酸的浓度降低, 而在晚期先兆子痫患者中, L-精氨酸的浓度与对照组无明显差异。因此, 他们认为是孕早期先兆子痫的发展, 而不是晚期先兆子痫, 与NO代谢或合成的改变有关。有人认为, 这些研究中的母体精氨酸水平不一致主要是

由样本分析的技术不同造成的,研究的调查人群和研究设计之间的差异则为次要因素^[23]。另外,由于精氨酸和ADMA分别作为NOS的底物和内源性抑制剂,一些学者认为精氨酸/ADMA比值才是NOS活性的关键决定因素^[29,35]。精氨酸/ADMA比值可能比精氨酸水平更重要。虽然NO在先兆子痫的作用还不完全清楚,内皮功能障碍是由低精氨酸水平引起的证据也不明确,但一些研究已经尝试了用L-精氨酸作为补充剂来预防先兆子痫。对具有先兆子痫高危因素的墨西哥孕妇在妊娠中期开始补充精氨酸直至妊娠晚期,结果显示可有效降低先兆子痫的发生率^[37,38]。2019年的一项研究对母体补充精氨酸后可缓解先兆子痫症状的现象做出了一定的解释:由于先兆子痫小鼠体内的精氨酸转运蛋白CAT-1被抑制,若给予精氨酸补给可减轻对CAT-1的抑制,使小鼠内皮NO的合成增加,从而改善血管的反应性^[39](表1)。

3 精氨酸和宫内生长受限

宫内生长受限(intrauterine growth restriction, IUGR)是指胎儿在子宫内未达到最大生长潜能的状态。这些新生儿的出生体重明显低于正常新生儿的体重。宫内发育不全的发病率在发达国家为4%

~8%,在发展中国家为6%~30%^[47]。IUGR会增加新生儿死亡率和发病率,并危及出生后的生长和健康。已有研究发现,第13至15周羊水水中的精氨酸浓度可作为胎儿发育指标(出生体重、长度和头围等)的强预测因子^[48]。母体营养作为胎儿发育的重要影响因素,从母体的饮食上补充精氨酸可促进胎儿生长和缓解IUGR^[44,45]。

在哺乳动物中,胎盘是胎儿生长发育所必需的营养吸收、废物排出以及胎儿与母体血液气体交换的关键器官。目前普遍认为,胎盘功能不全会减少氧气和营养物质的转运,从而限制胎儿的生长,导致IUGR的发生。精氨酸可通过激活mTOR信号通路,促进胚胎和胎盘细胞的增殖^[49]。精氨酸还可通过增加NO的合成来调节血液流速和胎盘血流量,影响胎盘与胎儿的物质交换效率。若敲除eNOS基因后,小鼠内源性NO合成减少,其子宫和脐动脉功能改变,子宫与胎盘以及胎儿与胎盘之间的血流量均减少,胎鼠生长受限^[40]。在妊娠中晚期给小鼠注射NO合成酶抑制剂硝基精氨酸甲酯(L-nitro-arginine-methyl-ester, L-NAME),可降低胎盘迷路、交界区和蜕膜区的氧饱和度,母体会因缺氧而出现IUGR^[41];而补充瓜氨酸或精氨酸则可促进IUGR大鼠的胎儿生长^[50,51]。在临床

表1 精氨酸缺乏或补充影响妊娠结局的可能机制

疾病	研究对象	处理	机制	参考文献
先兆子痫	小鼠	饮用水中添加精氨酸	精氨酸转运蛋白CAT-1的抑制减轻,内皮NO的合成增加,改善胎盘血管的反应性	[39]
		敲除eNOS	内源性NO合成减少,子宫和脐动脉功能改变,胎盘血流量减少	[40]
	小鼠	妊娠中晚期注射L-NAME	胎盘迷路、交界区和蜕膜区的氧饱和度降低,导致母体缺氧	[41]
	人	IUGR孕妇口服NO供体硝酸甘油	表皮生长因子受体和NOTCH表达增加,激活MAPK信号通路,改善母体、胎儿和胎盘的血流动力学	[42]
	人	双胎孕妇口服精氨酸和普伐他汀	显著降低脐动脉的阻力	[43]
	羊	日粮中添加精氨酸或NCG	改善母胎和胎盘的抗氧化能力	[44]
宫内生长受限	羊	日粮中添加精氨酸或NCG	改善胎儿内分泌代谢稳态、增加胎儿肝脏和背长肌中氨基酸的可获得性、影响生长发育轴基因的表达	[45]
早产	人	NO供体静脉注射或皮肤贴片	NO促进平滑肌细胞中cGMP的合成,cGMP的增加导致肌球蛋白轻链激酶激活,使平滑肌松弛,降低早产风险	[46]

研究中, 给IUGR孕妇口服NO供体硝酸甘油可以通过调节与胎盘发育和功能密切相关的因子(如表皮生长因子受体7和NOTCH)的表达, 激活MAPK信号通路并改善母体和胎儿、胎盘血流动力学, 从而维持妊娠和促进胎儿生长^[42]。孕晚期(33周以后)女性若连续7 d静脉输注L-精氨酸, 可使不明原因IUGR的胎儿体重有所增加, 这可能就是通过增加胎儿体内的NO生物利用度实现的^[52]。在2013年至2016年间, 有5名双胎孕妇接受了每日的精氨酸和普伐他汀治疗以预防IUGR和宫内胎儿死亡, 结果显示, 该治疗显著降低了脐动脉的阻力并维持妊娠^[43]。在反刍动物中, 由于精氨酸易被瘤胃分解, 通常给母体补充代谢较稳定的N-乙酰谷氨酸(N-carbamylglutamate, NCG)来增加血浆精氨酸的浓度和内源性精氨酸的合成^[44]。有研究表明, 在不充分供粮的妊娠期母羊日粮中添加NCG或精氨酸, 可以改善母体、胎儿和胎盘的抗氧化能力, 促进胎儿和胎盘发育^[44], 还可以缓解IUGR对胎儿胸腺发育和免疫功能的负面影响^[53]。而Sun等^[45]的研究表明, 母羊补充精氨酸和NCG可通过改善胎儿内分泌代谢稳态、增加胎儿肝脏和背长肌中氨基酸的可获得性、影响生长发育轴基因的表达, 从而降低胎儿IUGR的可能性(如表1所示)。

虽然已有许多研究表明母体孕期补充精氨酸可改善IUGR, 但也有不同结论的研究出现。一项针对严重血管源性IUGR孕妇的研究表明, 产前口服精氨酸既没有影响硝酸盐/亚硝酸盐水平, 也没有影响新生儿结局或出生体重, 他们猜测精氨酸对IUGR的疗效可能取决于IUGR的严重程度和给药的时间及方式^[54]。另一项动物研究则表明, 在妊娠0~14 d, 母体补充精氨酸对猪胚胎的存活和生长会产生不利影响, 可能是精氨酸所产生的NO会损害卵巢的ERK1/2信号和肝脏受体同族体1, 从而减少排卵的卵泡数量、黄体数量以及降低母体血浆中孕酮的浓度^[55]。因此, 精确的选取孕期母体精氨酸补充的时间窗, 可能对改善胎儿的发育和母体的妊娠结局至关重要。

4 精氨酸和早产

早产是指妊娠满28周而不足37周的分娩^[56]。早产在全球及我国新生儿死因中的比例分别高达

35.4%^[57]和33%^[58]。研究显示, 在已存在威胁妊娠的并发症的背景下实验给药精氨酸, 精氨酸处理组的孕妇分娩时的孕周会长于对照组^[54,59,60]或早产率低于对照组^[37]。2017年的一项对饮食精氨酸摄入量与出生结局之间关系的前瞻性队列研究显示, 精氨酸摄入量与所有早产和34周前发生的早产均呈非线性相关。然而, 当孕妇饮食中精氨酸的摄入量达到约1 500 mg/1 000 kcal时, 早产的几率会迅速降低, 虽然这一几率并不会随着精氨酸摄入量的增加而进一步降低, 但是这种快速下降在34周之前的早产中尤为明显^[61]。我们课题组利用过期产小鼠模型研究发现, 在过期产小鼠中, 胎肺分泌的精氨酸明显升高, 这也进一步提示了精氨酸的含量可能与分娩的启动有密切的关系。机制研究方面, Rizzo等^[62]的研究结果显示, L-精氨酸可以拮抗孕犬子宫肌条中同型半胱氨酸引起的子宫收缩频率的增加, 但是对妊娠中期和接近足月产的子宫肌条的自发收缩均未显示出有影响。精氨酸的下游代谢物NO对维持正常平滑肌张力至关重要, 有研究显示, NO对母马子宫自发收缩有剂量依赖性的抑制作用^[63]。此外, NO供体在临床上可做为保胎药。已有研究显示, 孕19~24周出现胎盘灌注异常的女性每天口服NO供体季戊四烯四硝酸酯可显著降低32周前分娩的可能性^[64]。有研究者认为, NO供体预防早产的作用机制为NO促进平滑肌细胞中环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的合成, 而cGMP的增加导致肌球蛋白轻链激酶的激活, 从而导致平滑肌松弛^[46](表1)。有研究提出, 孕期母体的营养改善可以通过提高精氨酸到NO的生物合成、抑制NO氧化来提高NO的生物利用度, 降低早产风险^[52]。虽然目前仍然缺乏精氨酸和人类自然分娩的数据, 但以上这些机制学研究结果提示, 精氨酸摄入在预防早产的临床应用中是可行的。

5 总结与展望

本综述在一定程度上总结了精氨酸和先兆子痫、宫内生长受限和早产等常见妊娠相关疾病的关系。目前, 先兆子痫与IUGR的大多数研究是从精氨酸的代谢物NO与这2种不良妊娠结局关系的角度去解释精氨酸的影响。然而, 机体的代谢是极

其复杂的, 精氨酸的下游代谢物种类繁多, 通过下游代谢物, 精氨酸可与多种代谢途径相互联系, 再加上不良妊娠结局的程度有轻重之分, 仅从NO单一代谢物的角度去解释精氨酸和不良妊娠结局的关系可能会出现偏差。例如, 对先兆子痫母体精氨酸水平的研究出现了异质结果, 母体孕期补充精氨酸是否会改善IUGR也出现了2种不同的答案。此外, NO在先兆子痫中所发挥的作用仍然不清楚, 暂时也缺乏精氨酸与先兆子痫和IUGR的大规模临床试验数据, 这就给基础和临床研究指明了未来的研究方向。另一方面, 随着非靶向和靶向代谢组学的发展, 现如今可一次性检测生物样本中上百种代谢物的水平, 代谢物检测的准确度也有大幅度提高, 为从整体代谢的角度来揭示精氨酸在先兆子痫和IUGR中发挥的作用提供了可能性。虽然妊娠期母体补充精氨酸的研究较多, 但当下仍未有确切的机制可解释精氨酸对孕妇的影响。鉴于精氨酸代谢的复杂性, 其在免疫、代谢、氧化应激和血管生成等多方面又发挥重要作用, 未来若可通过新的技术追踪妊娠期所补充的精氨酸在母体、胎盘和胎儿之间的转运和代谢, 有利于明确精氨酸在调控胎儿生长发育方面的具体功能。最后, 有关精氨酸和早产相关性的研究较少, 机制层面的研究更少, 母胎界面作为妊娠维持和分娩启动母体和胎儿发生交互对话的重要媒介, 其精氨酸的含量和功能是否在妊娠过程中发生动态变化。这一动态变化是否在早产时发生异常, 从而导致母胎界面免疫微环境调控的改变, 这些都是未来非常值得关注的问题。

参考文献

- [1] Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: an overview of recent evidence. *Nutrients*, 2019, 11(2): 443
- [2] Ennis MA, Rasmussen BF, Lim K, et al. Dietary phenylalanine requirements during early and late gestation in healthy pregnant women. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(2): 351-359
- [3] Elango R, Ball RO. Protein and amino acid requirements during pregnancy. *Adv Nutr*, 2016, 7(4): 839S-844S
- [4] Hou Y, Wu G. Nutritionally essential amino acids. *Adv Nutr*, 2018, 9(6): 849-851
- [5] Hou Y, Yao K, Yin Y, et al. Endogenous synthesis of amino acids limits growth, lactation, and reproduction in animals. *Adv Nutr*, 2016, 7(2): 331-342
- [6] Manta-Vogli PD, Schulpis KH, Dotsikas Y, et al. The significant role of amino acids during pregnancy: nutritional support. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(2): 334-340
- [7] Holm MB, Bastani NE, Holme AM, et al. Uptake and release of amino acids in the fetal-placental unit in human pregnancies. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185760
- [8] Jang YD, Ma YL, Payne RL, et al. Amino acid composition of fetus, placenta, and uterus in gilts throughout gestation. *J Anim Sci*, 2017, 95(10): 4448-4461
- [9] Rodríguez-Alonso B, Maillo V, Acuña OS, et al. Spatial and pregnancy-related changes in the protein, amino acid, and carbohydrate composition of bovine oviduct fluid. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1681
- [10] Herring CM, Bazer FW, Johnson GA, et al. Impacts of maternal dietary protein intake on fetal survival, growth, and development. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(6): 525-533
- [11] Lenis YY, Johnson GA, Wang X, et al. Functional roles of ornithine decarboxylase and arginine decarboxylase during the peri-implantation period of pregnancy in sheep. *J Anim Sci Biotechnol*, 2018, 9(1): 10
- [12] Wang X, Johnson GA, Burghardt RC, et al. Uterine histotroph and conceptus development. II. Arginine and secreted phosphoprotein 1 cooperatively stimulate migration and adhesion of ovine trophectoderm cells via focal adhesion-MTORC2 mediated cytoskeleton reorganization. *Biol Reprod*, 2016, 95(3): 71
- [13] Hsu CN, Tain YL. Impact of arginine nutrition and metabolism during pregnancy on offspring outcomes. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1452
- [14] Szeffel J, Danielak A, Kruszewski WJ. Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors. *Adv Med Sci*, 2019, 64(1): 104-110
- [15] Weckman AM, McDonald CR, Baxter JAB, et al. Perspective: L-arginine and L-citrulline supplementation in pregnancy: a potential strategy to improve birth outcomes in low-resource settings. *Adv Nutr*, 2019, 10(5): 765-777
- [16] Sutton EF, Gemmel M, Powers RW. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. *Nitric Oxide*, 2020, 95: 55-62
- [17] Hussain T, Tan B, Murtaza G, et al. Role of dietary amino acids and nutrient sensing system in pregnancy associated disorders. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 586979
- [18] Igarashi K, Kashiwagi K. The functional role of polyamines in eukaryotic cells. *Int J Biochem Cell Biol*,

- 2019, 107: 104-115
- [19] De Guingand DL, Ellery SJ, Davies-Tuck ML, et al. Creatine and pregnancy outcomes, a prospective cohort study in low-risk pregnant women: study protocol. *BMJ Open*, 2019, 9(1): e026756
- [20] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2016, 387(10022): 999-1011
- [21] Dymara-Konopka W, Laskowska M. The role of nitric oxide, ADMA, and homocysteine in the etiopathogenesis of preeclampsia—review. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2757
- [22] Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, et al. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 4600-4614
- [23] Khalil A, Hardman L, O'Brien P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy. *Amino Acids*, 2015, 47(9): 1715-1727
- [24] Guerby P, Swiader A, Augé N, et al. High glutathionylation of placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*, 2019, 22: 101126
- [25] Dragievi M, Kouta I, Kruezi E, et al. Association of asymmetric dimethylarginine and nitric oxide with cardiovascular risk in patients with end-stage liver disease. *Medicina*, 2020, 56(11): 622
- [26] Jarquin Campos A, Risch L, Baumann M, et al. Shrunken pore syndrome, preeclampsia, and markers of NO metabolism in pregnant women during the first trimester. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(1-2): 91-98
- [27] Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*, 2021, 40: 101861
- [28] Ramachandran J, Peluffo RD. Threshold levels of extracellular¹-arginine that trigger NOS-mediated ROS/RNS production in cardiac ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(2): C144-C154
- [29] Khalil AA, Tsikas D, Akolekar R, et al. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11–13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study. *J Hum Hypertens*, 2011, 27(1): 38-43
- [30] Kim YJ, Park HS, Lee HY, et al. Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta*, 2006, 27(4-5): 438-444
- [31] Speer PD, Powers RW, Frank MP, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(1): 112.e1-112.e7
- [32] Tamás P, Bódis J, Sulyok E, et al. L-arginine metabolism in early-onset and late-onset pre-eclamptic pregnancies. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(5): 436-443
- [33] Pimentel AML, Pereira NR, Costa CA, et al. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia. *Hypertens Res*, 2013, 36(9): 783-788
- [34] Turan F, İlhan N, Kaman D, et al. Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in Turkish pre-eclamptic women without fetal growth retardation. *J Obstet Gyna Ecol Res*, 2010, 36(3): 495-501
- [35] Braekke K, Ueland PM, Harsem NK, et al. Asymmetric dimethylarginine in the maternal and fetal circulation in preeclampsia. *Pediatr Res*, 2009, 66(4): 411-415
- [36] Tashie W, Fondjo LA, Owiredu WKBA, et al. Altered bioavailability of nitric oxide and L-arginine is a key determinant of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-9
- [37] Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *Brit Med J*, 2011, 342(may19 1): d2901
- [38] Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: a double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*, 2016, 35(2): 217-225
- [39] Shashar M, Zubkov A, Chernichovski T, et al. Profound decrease in glomerular arginine transport by CAT (cationic amino acid transporter)-1 contributes to the FLT-1 (FMS-like tyrosine kinase 1) induced preeclampsia in the pregnant mice. *Hypertension*, 2019, 73(4): 878-884
- [40] Finn-Sell SL, Cottrell EC, Greenwood SL, et al. Pomegranate juice supplementation alters utero-placental vascular function and fetal growth in the eNOS/ mouse model of fetal growth restriction. *Front Physiol*, 2018, 9: 1145
- [41] Yamaleyeva LM, Sun Y, Bledsoe T, et al. Photoacoustic imaging for *in vivo* quantification of placental oxygenation in mice. *FASEB J*, 2017, 31(12): 5520-5529
- [42] Massimiani M, Tiralongo GM, Salvi S, et al. Treatment of pregnancies complicated by intrauterine growth restriction with nitric oxide donors increases placental expression of epidermal growth factor-like domain 7 and improves fetal growth: a pilot study. *Transl Res*, 2021, 228: 28-41
- [43] Jurisic A, Jurisic Z, Lefkou E, et al. Pravastatin and L-arginine combination improves umbilical artery blood flow and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies through an nitric oxide-dependent vasorelaxant effect. *Vascular Pharmacol*, 2018, 110: 64-70

- [44] Zhang H, Sun L, Wang Z, et al. N-carbamylglutamate and L-arginine improved maternal and placental development in underfed ewes. *Reproduction*, 2016, 151(6): 623-635
- [45] Sun L, Zhang H, Wang Z, et al. Dietary rumen-protected arginine and N-carbamylglutamate supplementation enhances fetal growth in underfed ewes. *Reprod Fertil Dev*, 2018, 30(8): 1116-1127
- [46] Patel SS, Ludmir J. Drugs for the treatment and prevention of preterm labor. *Clin Perinatol*, 2019, 46(2): 159-172
- [47] Liu J, Chen XX, Li XW, et al. Metabolomic research on newborn infants with intrauterine growth restriction. *Medicine*, 2016, 95(17): e3564
- [48] Bjørke-Jenssen A, Ueland PM, Bjørke-Monsen AL. Amniotic fluid arginine from gestational weeks 13 to 15 is a predictor of birth weight, length, and head circumference. *Nutrients*, 2017, 9(12): 1357
- [49] Wang X, Burghardt RC, Romero JJ, et al. Functional roles of arginine during the peri-implantation period of pregnancy. III. Arginine stimulates proliferation and interferon tau production by ovine trophoblast cells via nitric oxide and polyamine-TSC2-MTOR signaling pathways. *Biol Reprod*, 2015, 92(3): 75
- [50] Bourdon A, Hannigsberg J, Misbert E, et al. Maternal supplementation with citrulline or arginine during gestation impacts fetal amino acid availability in a model of intrauterine growth restriction (IUGR). *Clin Nutr*, 2020, 39(12): 3736-3743
- [51] Bourdon A, Parnet P, Nowak C, et al. L-citrulline supplementation enhances fetal growth and protein synthesis in rats with intrauterine growth restriction. *J Nutr*, 2016, 146(3): 532-541
- [52] Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatric Perinat Epidemiol*, 2012, 26: 4-26
- [53] Zhang H, Zhao F, Nie H, et al. Dietary N-carbamylglutamate and rumen-protected L-arginine supplementation during intrauterine growth restriction in undernourished ewes improve fetal thymus development and immune function. *Reprod Fertil Dev*, 2018, 30(11): 1522-1531
- [54] Winer N, Branger B, Azria E, et al. L-arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr*, 2009, 28(3): 243-248
- [55] Wu G, Bazer FW, Johnson GA, et al. BOARD-INVITED REVIEW: Arginine nutrition and metabolism in growing, gestating, and lactating swine. *J Anim Sci*, 2018, 126(12): 5035-5051
- [56] Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, et al. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 52: 3-12
- [57] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3027-3035
- [58] Song P, Theodoratou E, Li X, et al. Causes of death in children younger than five years in China in 2015: an updated analysis. *J Glob Health*, 2016, 6(2): 020802
- [59] Neri I, Monari F, Sgarbi L, et al. L-Arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(12): 1456-1460
- [60] Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, et al. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 138(1): 23-28
- [61] Darling AM, McDonald CR, Urassa WS, et al. Maternal dietary L-arginine and adverse birth outcomes in Dar es Salaam, Tanzania. *Am J Epidemiol*, 2017, 186(5): 603-611
- [62] Rizzo A, Trisolini C, Spedicato M, et al. *In vitro* effects of L-arginine on spontaneous and homocysteine-induced contractility of pregnant canine uteri. *Theriogenology*, 2011, 76(4): 715-720
- [63] Khan FA, Chenier TS, Murrant CL, et al. Dose-dependent inhibition of uterine contractility by nitric oxide: a potential mechanism underlying persistent breeding-induced endometritis in the mare. *Theriogenology*, 2017, 90: 59-64
- [64] Schleussner E, Lehmann T, Kähler C, et al. Impact of the nitric oxide-donor pentaerythrityl-tetranitrate on perinatal outcome in risk pregnancies: a prospective, randomized, double-blinded trial. *J Perinat Med*, 2014, 42(4): 507-514