

宫内发育迟缓雌性仔鼠早期营养对生长追赶的影响

唐本玉, 陈丹纯, 郭蕾, 李丹, 李茵雅, 朱顺叶
(中山大学附属第三医院儿科, 广东广州 510630)

摘要:【目的】探讨生命早期不同营养状态对宫内发育迟缓(IUGR)雌性大鼠体质量生长追赶、青春发育启动及肥胖的影响。【方法】SPF母鼠孕期限制饮食法建立仔鼠IUGR模型,采用雌性仔鼠进行实验,IUGR仔鼠哺乳期以小窝喂养(SL-IUGR)模拟过度喂养,同时设IUGR仔鼠常规哺乳(CF-IUGR),正常对照组仔鼠常规哺乳(NC),3组仔鼠均在21 d断乳后以基础饲料喂养,分别于仔鼠生后1、7、14、21、35、42和75 d称体质量,记录阴门开启时间,21、35 d采血检测雌二醇(E2)、黄体生成素(LH)、卵泡雌激素(FSH)水平进行比较。【结果】IUGR组仔鼠出生体质量(4.9±0.2) g,低于对照组(6.0±0.3) g,差异有统计学意义($P < 0.001$)。IUGR大鼠生后14 d均出现生长追赶,SL-IUGR组大鼠14~75 d体质量均高于对照组,CF-IUGR组大鼠1~75 d体质量均落后于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SL-IUGR组雌性大鼠的阴门开启时间(29.88±1.81)d,较CF-IUGR组(32.03±2.11)d提前,差异有统计学意义($P = 0.044$);21 d体质量与IUGR大鼠阴门开启时间具有相关性, $R_s = -0.174, P = 0.039$ 。SL-IUGR组大鼠青春期、成年期肥胖率为28.33%、21.67%,较CF-IUGR组7.5%、6.25%增加,差异有统计学意义($P = 0.001, 0.007$)。青春期肥胖IUGR大鼠7 d、21 d体质量生长速度较不发生青春期肥胖者增加,成年期肥胖IUGR大鼠7 d、35 d体质量生长速度较不发生青春期肥胖者增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IUGR组大鼠阴门开启时间和成年期肥胖二元Logistic回归分析OR = 0.419, $P = 0.24$,阴门开启时间不是成年期肥胖的独立因素。【结论】生命早期营养水平提高有利于IUGR体质量追赶;哺乳期体质量过度追赶可导致IUGR大鼠青春期肥胖及成年期肥胖和阴门开启时间提前。

关键词:宫内发育迟缓;生命早期;生长追赶;青春发育;肥胖

中图分类号:R72 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2019)04-0532-08

Effects of Early Life Nutritional Status on Weight Catch-up Growth, Puberty Initiation and Obesity in Female Rats with Intrauterine Growth Retardation

TANG Ben-yu, CHEN Dan-chun, GUO Lei, LI Dan, LI Yin-ya, ZHU Shun-ye

(Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: ZHU Shun-ye; E-mail: 13560315814@163.com

Abstract:【Objective】To investigate the effects of different nutritional status in early life on weight catch-up, puberty initiation and obesity in rats with intrauterine growth retardation (IUGR). 【Methods】IUGR model of newborn rats was established by limiting diet during pregnancy in SPF rats. Female newborn rats were used in the experiment. IUGR rats were divided into two groups: small litter IUGR group (SL-IUGR) and common feeding IUGR group (CF-IUGR). Rats of normal birth weight served as normal control group (NC). The SL-IUGR group was used to simulate overfeeding in lactation period. After weaning, the rats in the three groups were fed with basic diet. The weights were measured at postnatal 1, 7, 14, 21, 35, 42 and 75 days. The time of vaginal orifice opening (VO) was recorded. The levels of estradiol (E2), luteinizing hormone (LH) and follicle estrogen (FSH) were examined on the 21 d and the 35 d. 【Results】The birth weight of IUGR rats was (4.92±0.18) g, which was significantly lower than that in the control group (6.00±0.29 g, $P < 0.001$).

收稿日期:2018-10-14

基金项目:广东省科技计划项目(2014A020212392);广州市天河区科技项目(201404KW029)

作者简介:唐本玉,主治医师,研究方向:儿科内分泌与遗传代谢性疾病;E-mail: 102122429@qq.com;朱顺叶,通信作者,博士,副主任医师,研究方向:儿科内分泌与遗传代谢性疾病,E-mail: 13560315814@163.com

IUGR rats showed weight growth catch-up on the 14th day. The body weight of SL-IUGR group was higher than that of control group from 14 to 75 d. The body weight of CF-IUGR group lagged behind that of control group from 1 to 75 d, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The vaginal opening time of female IUGR rats in SL-IUGR group was (29.88 ± 1.81) d, which was significantly earlier than that of CF-IUGR group (32.03 ± 2.11) days ($P = 0.044$). There was a correlation between body weight of the 21 d and vaginal opening time in IUGR rats, $R_s = -0.174$, $P = 0.039$. The obesity rates of puberty and adulthood of IUGR rats in SL-IUGR group were 28.33% and 21.67%, which were significantly higher than those in CF-IUGR group (7.5%, 6.25%; $P = 0.001$, 0.007). The weight growth rate of adolescent obese IUGR rats at 7 and 21 d was higher than that of non-adolescent obese rats, and the weight growth rate of adult obese IUGR rats at 7 and 35 d was higher than that of non-adolescent obese rats. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis of vaginal opening time and adult obesity in IUGR rats' group OR = 0.419, $P = 0.24$. The time of vaginal orifice opening was not an independent factor of adult obesity. 【Conclusions】 The improvement of nutrition level in the early stage of life is beneficial to weight catch-up of IUGR, and the overweight catch-up during lactation can lead to puberty and adulthood obesity of IUGR rats, as well as the advance of vaginal opening time.

Key words: intrauterine growth retardation; early life; catch-up growth; puberty initiation; obesity

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(4): 532-539]

宫内生长发育迟缓(intrauterine growth restriction, IUGR)是指出生体质量低于同胎龄平均体质量的2个标准差的新生儿,也叫胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR),常伴随子代围产期并发症甚至远期不良结局的发生^[1-2]。因缺乏IUGR简单易行的诊断标准,有时采用小于胎龄儿(small-for-gestational-age, SGA),替代诊断IUGR。出生后随着阻碍胎儿生长的宫内不利因素的去, IUGR儿出现超过相应年龄正常速度的加速生长,称为追赶生长(catch-up growth)。追赶生长可使体质量、身高达到正常范围,但其“代价”是促发胰岛素抵抗,增加成年期心血管疾病、代谢性及内分泌疾病的患病风险^[3-5]。SGA儿即使不发生生长追赶,也会导致生长发育落后、矮身材、自卑心理等一系列问题。人类大约90%的SGA患儿在生后一年内开始追赶性生长,但是至儿童期和青少年期仍然有10%~15%的SGA患儿始终处于矮小状态并持续到成年期^[1,6]。过度的生长追赶,带来体质量显著增加和脂肪囤积,是诱发儿童性早熟的问题之一。本研究将模拟生命早期(宫内期、哺乳期、青春期前)不同营养状态对雌性IUGR大鼠体质量生长追赶、青春发育和肥胖的影响,为IUGR儿童肥胖和性早熟的防治提供新的思路。

1 材料与方

1.1 动物模型

SPF级雌雄SD大鼠由广州中医药大学实验

动物中心提供,许可证号:SCXK(粤)2016-0112。所有的操作和实验流程均遵守《实验动物管理条例》,动物在实验过程中自由进食和进水,室内昼夜温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,昼夜时间均为12 h,湿度控制于55%~65%。整个实验设计经过中山大学动物实验管理与使用委员会批准,符合动物实验伦理。

1.1.1 建立IUGR模型 母鼠受孕1 d后,70只母鼠随机分为对照组(25只)和孕期限制饮食组(45只)。均饲以基础饲料,对照组自由摄水摄食,孕期限制饮食组自由摄水,限制饲料每天每只5~7 g,饲喂至分娩。孕期限制饮食组仔鼠中出生体质量低于对照组仔鼠平均出生体质量减去2个标准差(2SD)者定为IUGR鼠。

1.1.2 建立哺乳期小窝喂养模型 哺乳期营养过剩状态通过小窝哺乳模型模拟。因部分批次大鼠出生后雌雄难辨,21 d前做好体表标记后雌雄仔鼠共同喂养,确定性别以后只取雌性大鼠数据进行统计,21 d后取雌性仔鼠进行实验。IUGR组大鼠分为小窝组IUGR(SL-IUGR, $n = 80$)与普通组IUGR(CF-IUGR, $n = 100$)。SL-IUGR组4只仔鼠1笼由1只母鼠喂养,共20笼;CF-IUGR组10只仔鼠1笼由1只母鼠喂养,共10笼;普通对照组(NC)仔鼠10只仔鼠1笼由1只母鼠喂养,共10笼。3组仔鼠分别由母鼠哺乳至生后21 d。母鼠哺乳期自由摄食摄水。

1.1.3 断乳后喂养 3组仔鼠由母鼠饲喂至21 d断乳,后均饲以基础饲料至成年,自由摄水摄食。

1.2 研究方法

在大鼠1、7、14、21(断乳时)、35、42(发育期)以及75 d(成年期),每组取鼠测量体质量。计算体质量的SDS值(standard deviation score, SDS), $SDS = (\text{体质量的实测值} - \text{对照组同日龄体质量的平均值}) / S$, S 为同日龄对照组仔鼠体质量均值的标准差。用体质量SDS变化值(即 ΔSDS)评价体质量增长速度, $\Delta SDS = \text{本次的SDS} - \text{前1次SDS}$, $\Delta SDS > 0$ 表示本阶段较上一阶段增长速度加快, $\Delta SDS < 0$ 表示增长速度减慢。体质量均值超过普通对照组体质量(均值+SD)为过度追赶^[7];超过普通对照组体质量均值20%定义为肥胖^[8]。21 d、35 d各组取大鼠10只,予以30~50 mL/kg苯巴比妥钠腹腔注射麻醉,开腹行腹主动脉取血,ELISA法检测E2、LH、和FSH水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。3组大鼠体质量、体质量增长速度、E2、FSH、LH水平之间的比较用两因素重复测量方差分析方法,通过Shapiro-Wilk检验学生化残差检验各组数据正态性,通过学生化残差是否超过 ± 3 倍的标准差判断各组数据有无异常值,经Mauchly's球形检验假设, $P > 0.05$ 为方差协方差矩阵相等, $P < 0.05$ 为方差协方差矩阵不等,需要进行Epsilon(ϵ)校正。初生大鼠体质量、IUGR大鼠阴门开启时间、肥胖与非肥胖大鼠体质量增长速度的比较采用独立样本 t 检验。大鼠肥胖率的比较采用卡方检验。IUGR阴门开启时间和体质量、体质量增长速度的相关性分析采用Spearman相关性分析。成年期肥胖与IUGR组大鼠阴门开启时间的关系采用Logistic回归分析。

2 结果

2.1 IUGR模型的建立

母鼠孕期限制饮食组新生仔鼠平均出生体质量为(4.92 \pm 0.18)g,低于对照组的(6.00 \pm 0.29)g,差异有统计学意义($t = 38.338, P < 0.001$)。

2.2 生命早期不同营养状态对IUGR仔鼠的影响

2.2.1 生命早期不同营养状态对IUGR仔鼠体质量的影响 采用两因素重复测量方差分析方法,判断干预措施“生命早期营养状态”随着时间的变化对大鼠体质量的影响。“干预措施和时间”的交互作用($F = 36.731, P < 0.001$;表1),对大鼠体质量的影响有统计学意义。故应对两个受试者内因素干预措施和时间进行单独效应的检验,因考虑初生大鼠的体质量随时间增长是自然过程,时间对体质量的影响是客观存在的。故只对干预措施“生命早期不同营养状态”进行单独效应检验。固定时间因素3组大鼠体质量的差异均有统计学意义($P < 0.001$;表1)。3组大鼠的体质量、干预措施 \times 时间的交互作用、固定时间3组间大鼠体质量差异见表1。

SL-IUGR组与对照组相比,体质量在1 d、7 d低于对照组($P < 0.001$;图1A),在14、21、35和75 d反超于对照组($P < 0.001$;图1A),说明在14 d SL-IUGR组完成了体质量生长追赶,并过度追赶持续至成年。CF-IUGR组与对照组相比,在1、7、14、21、35、42和75 d体质量均低于对照组($P < 0.001$;图1B),说明CF-IUGR组体质量在生后持续落后于对照组。SL-IUGR组与CF-IUGR组相比,两组大鼠体质量在出生1 d差异无统计学意义,在7、

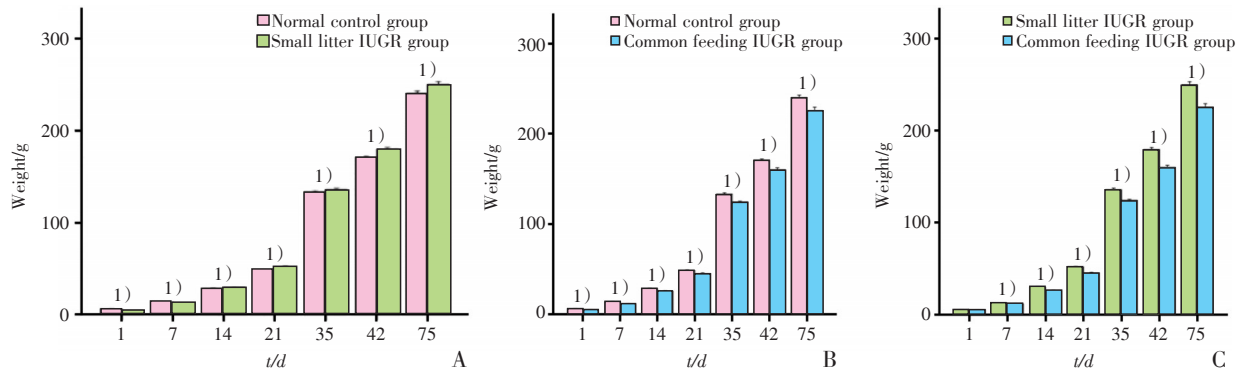
表1 三组大鼠体质量的比较

Table 1 Comparison of body weight of rats in three groups

(g, $n = 60, \bar{X} \pm S$)

	D ₁	D ₇	D ₁₄	D ₂₁	D ₃₅	D ₄₂	D ₇₅	<i>F</i>	<i>P</i>
SL-IUGR	4.3 \pm 0.2	11.9 \pm 0.4	29.5 \pm 0.8	51.8 \pm 1.8	135.7 \pm 6.3	179.4 \pm 7.9	249.8 \pm 12.8		
CF-IUGR	4.9 \pm 0.2	11.3 \pm 0.5	25.9 \pm 1.9	44.9 \pm 2.6	124.1 \pm 4.2	159.8 \pm 10.7	226.2 \pm 17.5	36.731	0.000
NC	6 \pm 0.3	13.6 \pm 0.6	28.4 \pm 2.2	48.5 \pm 1.8	133.4 \pm 5.1	170.1 \pm 6.3	240.0 \pm 10.8		
<i>F</i> _{interventions}	35.334	524.046	107.651	240.719	95.688	87.039	45.844		
<i>P</i> _{interventions}	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		

SL-IUGR: small litter IUGR group; CF-IUGR: common feeding IUGR group; NC: normal control group



1) Compared between two groups, $P < 0.05$

图1 三组大鼠体质量的比较

Fig.1 Comparison of body weight of rats in three groups

14、21、35、42和75 d IUGR小窝组大鼠体质量均高于IUGR普饲组($P < 0.001$;图1C)。说明提高哺乳期营养摄入有助于IUGR大鼠体质量生长追赶。

2.2.2 生命早期不同营养状态对IUGR仔鼠体质量增长速度的影响 采用两因素重复测量方差因素分析方法,判断干预措施“生命早期不同的营养状态”随着时间的变化对大鼠体质量增长速度的影响。干预措施 \times 时间的交互作用对大鼠体质量生长速度的影响有统计学意义($F = 21.275, P < 0.001$;表2)。因考虑初生大鼠的体质量在各阶段生长速度不同是自然过程。因此只对干预措施“生命早期营养状态”进行单独效应的检验。固定时间因素3组大鼠间体质量增长速度比较,差异均有统计学意义。3组大鼠体质量的增长速度、干预措施 \times 时间的交互作用、固定时间组间差异见表2。

SL-IUGR组与对照组相比,体质量增长速度在14、21、42 d高于对照组($P < 0.001$;图2A);在35 d时体质量增长速度低于对照组($P < 0.001$;图2A);在7 d、75 d与对照组相比无统计学意义。说明SL-IUGR组与对照组相比在哺乳期营养过剩

时体质量增长速度最快,断乳后增长速度有所下降,至青春期则再次出现增加。

CF-IUGR组在14 d增长速度为正值,提示哺乳期出现生长追赶,高于对照组($P < 0.001$;图2B);在7、21 d体质量增长速度低于对照组($P < 0.001$;图2B);在35、42 d与对照组相比无统计学意义。说明CF-IUGR组体质量在生后早期也有生长追赶,但追赶时间较为短暂。

SL-IUGR组与CF-IUGR组相比,两组大鼠体质量增长速度在7、14、21、35和75 d差异有统计学意义($P < 0.001$;图2C)。在7、14、21 d SL-IUGR大鼠体质量增长速度均高于CF-IUGR组($P < 0.001$;图2C);在35、75 d时体质量增长速度低于CF-IUGR组($P < 0.001$;图2C)。提示提高哺乳期营养摄入有助于IUGR大鼠获得更高的体质量增长速度。

2.3 生命早期不同营养状态对雌性IUGR大鼠青春发育的影响

2.3.1 对雌性IUGR大鼠阴门开启时间的影响

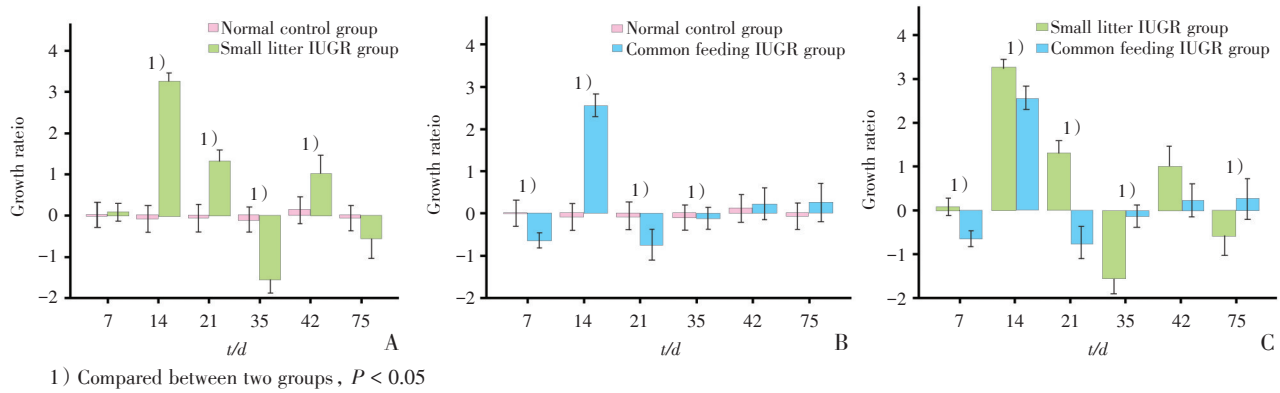
SL-IUGR组雌性大鼠阴门开启时间(vaginal ori-

表2 三组大鼠体质量增长速度(Δ SDS)的比较

Table 2 Comparison of body weight growth rate (Δ SDS) of rats in three groups ($n = 60, \bar{X} \pm S$)

	Δ SDS _{7d}	Δ SDS _{14d}	Δ SDS _{21d}	Δ SDS _{35d}	Δ SDS _{42d}	Δ SDS _{75d}	F	P
SL-IUGR	0.08 \pm 0.80	3.26 \pm 0.71	1.31 \pm 1.07	-1.56 \pm 1.30	1.01 \pm 1.73	-0.57 \pm 1.77	21.275	0.000
CF-IUGR	-0.55 \pm 0.85	2.64 \pm 1.22	-0.97 \pm 1.70	-0.11 \pm 1.13	0.21 \pm 1.79	0.36 \pm 2.15		
NC	0.01 \pm 1.48	-0.01 \pm 1.48	0.00 \pm 1.43	0.00 \pm 1.34	-0.00 \pm 1.51	0.00 \pm 1.48		
$F_{interventions}$	12.710	190.597	49.415	38.239	6.006	4.307		
$P_{interventions}$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		

SL-IUGR: small litter IUGR group; CF-IUGR: common feeding IUGR group; NC: normal control group

图2 三组大鼠体质量增长速度(Δ SDS)的比较Fig.2 Comparison of body weight growth rate(Δ SDS) of rats in three groups

fic opening, VO)为(29.88 ± 1.81 d)较CF-IUGR组(32.03 ± 2.11 d)提前,两者之间差异有统计学意义($t = -2.191, P = 0.044$)。

2.3.2 对雌性大鼠21 d、35 d性激素水平的影响 采用两因素重复测量方差因素分析方法,判断干预措施“生命早期不同营养状态”在21、35 d对大鼠E2、FSH、LH的影响。干预措施对E2的影响有统计学意义。干预措施 \times 时间的交互作用、时间对大鼠E2的影响无统计学意义,干预措施 \times 时间的交互作用、干预措施、时间对大鼠FSH、LH的影响无统计学意义。3组大鼠在21、35 d,E2、LH、FSH的水平及比较见表3。

检验干预措施“生命早期营养状态”的单独效应。干预措施对21 d大鼠E2的影响有统计学意义($P < 0.001$;图3)。SL-IUGR组21 d E2水平高于对照组($P = 0.005$;图3A);CF-IUGR组21 d E2水平低于对照组($P = 0.004$;图3B);SL-IUGR组

21 d E2水平高于CF-IUGR组($P < 0.001$;图3C)。

检验干预措施“生命早期营养状态”的单独效应。干预措施对35 d大鼠E2的影响影响有统计学意义($P < 0.001$;图3)。SL-IUGR组35d E2水平高于对照组,但无统计学意义($P = 0.15$;图3A);CF-IUGR组35d E2水平低于对照组($P = 0.032$;图3B);SL-IUGR组35 d E2水平高于CF-IUGR组($P < 0.001$;图3C)。

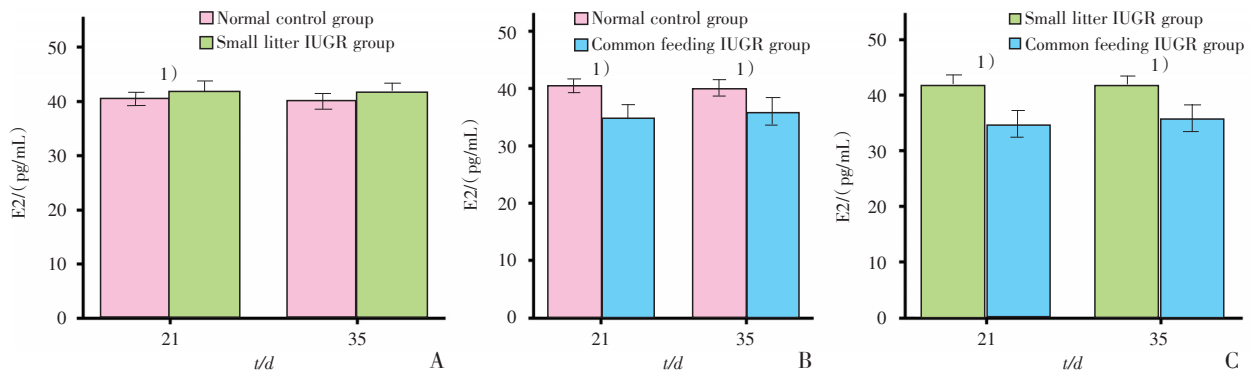
2.3.3 IUGR雌性大鼠阴门开启时间的相关性分析 采用Spearman相关判断1、7、14、21、28 d IUGR雌性大鼠体质量、体质量增长速度与阴门开启时间的关系,通过绘制散点图(图4),直观判断21 d体质量与阴门开启时间存在单调关系。结果显示IUGR雌性大鼠21 d体质量与阴门开启时间之间存在相关关系, $R_s = -0.174, P = 0.039$ 。表明IUGR雌性大鼠21 d体质量越大,阴门开启时间越早。

表3 三组雌性大鼠21、35 d性激素水平的比较

Table 3 Comparison of hormone level of rats in three groups

 $(n = 10, \bar{X} \pm S)$

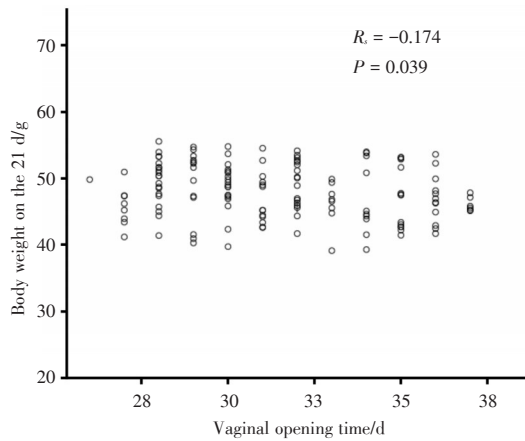
	E2 ₂₁ /(pg/mL)	E2 ₃₅ /(pg/mL)	FSH ₂₁ /(mU/mL)	FSH ₃₅ /(mU/mL)	LH ₂₁ /(mU/mL)	LH ₃₅ /(mU/mL)
SL-IUGR	42.01 \pm 2.40	42.00 \pm 1.72	11.86 \pm 2.41	12.23 \pm 2.28	20.78 \pm 2.09	20.13 \pm 1.59
CF-IUGR	34.84 \pm 3.29	35.87 \pm 3.39	12.09 \pm 1.97	12.15 \pm 2.07	20.33 \pm 2.23	22.22 \pm 2.83
NC	40.44 \pm 1.63	40.07 \pm 1.89	11.54 \pm 2.44	12.18 \pm 2.13	20.27 \pm 2.12	20.26 \pm 2.40
$F_{\text{interventions} \times \text{times}}$		0.856		0.075		1.712
$P_{\text{interventions} \times \text{times}}$		0.087		0.928		0.209
$F_{\text{interventions}}$		71.228		0.073		1.100
$P_{\text{interventions}}$		0.000		0.930		0.354
F_{times}		0.123		0.638		0.761
P_{times}		0.734		0.445		0.445



1) Between two groups, $P < 0.05$

图3 三组大鼠 21、35 d E2 的比较

Fig.3 Comparison of E2 at 21 and 35 d of rats in three groups



The vaginal opening time was plotted against the body weight on the 21 d ($R_s = -0.174, P = 0.039$). Correlation was assessed using the Spearman's rank test.

图4 IUGR 大鼠 21 d 体质量与阴门开启时间的关系

Fig.4 Correlation between body weight on the 21 d and vaginal opening time of IUGR rats

2.4 生命早期不同营养状态对 IUGR 大鼠肥胖的影响

SL-IUGR 组青春期及成年期肥胖率(28.33%,

21.67%) 均比 CF-IUGR 增高(7.5%, 6.25%), 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 10.839, 7.273; P = 0.001, 0.007$)。把 IUGR 大鼠分为 IUGR 青春期肥胖组、IUGR 成年期肥胖组, 分别与不发生肥胖的 IUGR 大鼠 7、14、21、35 和 42 d 的体质量增长速度进行对比。发现青春期肥胖 IUGR 大鼠 7 d 体质量增长速度、21 d 体质量增长速度较不发生青春期肥胖者高, 差异有统计学意义($P < 0.001$, 表 4)。成年期肥胖 IUGR 大鼠 7、35 d 体质量增长速度较不发生成年期肥胖者高, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 4)。

2.5 IUGR 大鼠阴门开启时间和成年期肥胖的二元 Logistic 回归分析

将 IUGR 组大鼠阴门开启时间和成年期肥胖做二元 Logistic 回归分析, 结果显示 OR: 0.419, 95%CI: 0.099-1.769, $P = 0.24$, 说明 IUGR 组大鼠阴门开启时间不是影响成年期肥胖的独立因素。

表 4 IUGR 大鼠体质量增长速度与肥胖发生的关系

Table 4 Relationship between weight growth rate and obesity in IUGR rats ($n = 140, \bar{X} \pm S$)

	Obesity in puberty				Obesity in adulthood			
	With ($n = 23$)	Without ($n = 117$)	t	P	With ($n = 18$)	Without ($n = 122$)	t	P
ΔSDS_{7d}	0.68±0.86	-0.37±0.46	3.162	0.006	1.17±0.08	-0.37±0.44	4.796	0.000
ΔSDS_{14d}	3.45±0.14	3.46±0.76	-0.018	0.986	3.39±0.10	3.47±0.73	-0.159	0.876
ΔSDS_{21d}	1.15±0.08	0.09±0.71	2.521	0.023	1.16±0.11	0.16±0.73	1.881	0.078
ΔSDS_{35d}					1.93±0.04	0.02±0.77	3.399	0.004
ΔSDS_{42d}					0.73±0.45	0.41±0.57	0.765	0.456

3 讨论

早期发育有“机体可塑性”,在发育关键时间窗,机体改变结构和功能以适应环境,而改变的效应若持续,可成为日后疾病的基础^[9-10]。表观遗传变化被认为是该现象的中心机制^[11]。生命早期包括胎儿期、新生儿期、婴幼儿期,是发育关键时间窗之一。生命早期不利因素会改变机体代谢模式以提高宫内及生后早期的生存率^[12]。当威胁解除,代谢模式与当下环境不适应,反而驱动代谢综合征、心血管疾病发生。本实验中宫内营养匮乏的仔鼠,宫内发育迟缓,出生体质量较对照组下降。CF-IUGR(普饲喂养)和SL-IUGR(小窝喂养模拟过度喂养)仔鼠生后14 d体质量增长速度均较对照组升高,说明两种喂养方式均能促使IUGR仔鼠发生追赶生长,然而这两种营养状态对生长追赶的影响是不同的。

CF-IUGR组仔鼠的体质量增长在生后早期(14 d)短暂加速,很快回落(21 d低于对照水平),哺乳期后增长速度与对照组比较无统计学差异,故体质量从出生至成年期始终落后于对照组。此现象与“节俭表型学说”较为一致。根据“节俭表型假说”^[12],胎儿为适应宫内不良环境,自身代谢模式和器官组织结构发生适应性调节,节俭能源以保证生存和重要器官的发育。但这样的生长限制也抑制了无脂肪体质量的增长,抑制了机体对丰富饮食的代谢能力。生后早期CF-IUGR组仔鼠仍处于宫内这种产热抑制的代谢模式,即使没有过度的食物摄入,能量消耗较低,多余的能量会转为脂肪储存,从而呈现出体质量的增长加快。当这个恢复期的效应逐渐减弱,IUGR仔鼠体质量仅以正常的速度(与对照组相比)增长,体质量始终落后,宫内发育迟缓持续至宫外。这提示SGA患儿出生后可适当增加营养的摄入,以保证追赶生长。

SL-IUGR组仔鼠在生后14、21 d出现显著的体质量生长追赶。断乳改为基础饲料喂养,生长速度下降,35 d时体质量增长速度较对照组低。至发育期(42 d)再次加速。研究认为生长追赶的发生可能与脂肪组织的过度生长有关^[13-15]。追赶生长过程中,宫内生长相对较弱的脂肪组织会获得较强的生长潜力。脂肪组织快速增加是体质量

增加原因之一,过度的脂肪生长会导致体脂沉积过多,尤其腹部和内脏脂肪的过度积累。青春期也是体脂增加的关键时期,若机体早期体脂沉积较多,此时期脂肪直径增加,脂肪生长加速,体质量随之快速增长。过多的脂肪囤积可能是IUGR大鼠过度追赶、肥胖发生率增加的原因。本实验中IUGR大鼠青春期肥胖与成年期肥胖发生率均与7 d的生长速度增加相关,说明这一时期可能是生后“机体可塑性”的高度敏感期。实验中我们看到SL-IUGR组大鼠成年期肥胖较青春期肥胖的发生率稍降低,提示青春期可能也是一个“机体可塑性”的关键时期,予以饮食控制有可能改善肥胖,实验设计中如加入大鼠饲料的摄入量的计算,可以对当中原因进行进一步分析。

SL-IUGR大鼠,较CF-IUGR大鼠在21、35 d有较高的雌二醇水平,这可能与SL-IUGR组雌性大鼠体质量增加、体脂增加有关。因为脂肪细胞的芳香化酶活性依赖于体脂含量,当外周组织体脂含量增加,有更多的睾酮转为雌二醇。同理CF-IUGR组雌性大鼠,21、35 d的雌二醇水平均较对照组低。SL-IUGR大鼠,阴门开启时间提前,且阴门开启时间与IUGR大鼠21 d体质量相关。究其原因,一方面,过度生长追赶、体脂快速增加,可引起胰岛素抵抗,降低性激素结合水平,使性激素生物利用度提高,影响青春发育的进程。另一方面,啮齿类动物的阴门开启反映性激素水平,不一定意味着中枢性青春发育启动。这可能也是两组IUGR大鼠的LH、FSH水平差异无统计学意义的原因。此外在青春发育的早期,外周血清中基础LH、FSH水平仍较为低下,中枢性青春发育需通过GnRH α 激发方能诊断,此时LH、FSH的基础水平差异性也可能仍不显著。对于IUGR大鼠来说,阴门开启时间的提前,是体质量增长、体脂增加的结果,此时青春发育进程的改变,可能并不会独立脂肪储存的状态、加重胰岛素抵抗等代谢紊乱,所以阴门开启时间提前不是IUGR大鼠成年期肥胖的独立因素。本实验虽然观察到两组IUGR大鼠分别与对照组对比,阴门开启时间并无统计学差异,但是青春发育的进程、生殖功能仍然可能存在明显差异,需要进一步实验观察。本实验采用自身对照,未在相同的实验条件下与大鼠群体正常体质量增长曲线进行对比,有一定局限性。

参考文献

- [1] Salam RA, Das JK, Bhutta ZA, et al. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(3):249-254.
- [2] 孙如琼,林少达. 宫内发育迟缓与糖脂代谢异常[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(1):25-28. Sun RQ, Lin SD. Intrauterine growth retardation and disorder of glucolipid metabolism [J]. *Intern J Endocrinol and Metab*, 2014, 34(1): 25-28.
- [3] Mäkikallio K, Shah J, Slorach C, et al. Fetal growth restriction and cardiovascular outcome in early human infancy: a prospective longitudinal study [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(9): 1504-1513.
- [4] Alexeev EE, Lönnerdal B, Griffin IJ, et al. Effects of postnatal growth restriction and subsequent catch-up growth on neurodevelopment and glucose homeostasis in rats[J]. *BMC Physiol*, 2015, 15: 3.
- [5] Shalom-Paz E, Weill S, Ginzberg Y, et al. IUGR induced by maternal chronic inflammation: long-term effect on offspring's ovaries in rat model—a preliminary report [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(10): 1125-1131.
- [6] de Arriba A, Dominguez M, Labatra, et al. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and Gh therapy[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013, 10(3): 297-307.
- [7] 张金,张慧,邢燕. 宫内发育迟缓大鼠早期追赶生长与胰岛素敏感性变化的关系[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(6): 595-598. Zhang J, Zhang H, Xing Y, et al. Relationship between early catch-up growth and insulin sensitivity of intrauterine growth retardation rats [J]. *Chin J Child Health Care*, 2015, 23(6): 595-598.
- [8] 朱磊,路瑛丽,冯连世. 不同配方高脂饲料构建SD大鼠肥胖模型的实验研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2016, 35(7): 642-647. Zhu L, Lu YL, Feng LS, et al. Experimental study on establishing obese model of male SD rat with different fat percentages in high-fat diet [J]. *Chin J Sports Med*, 2016, 35(7): 642-647.
- [9] Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(5): 1215-1222.
- [10] Oestreich AK, Moley KH. Developmental and transmittable origins of obesity-associated health disorders [J]. *Trends Genet*, 2017, 33(6): 399-407.
- [11] 陈联辉,梁黎. 宫内生长迟缓对生后脂代谢的影响及其机制[J]. *国际儿科学杂志*, 2014, (4): 347-350. Chen LH, Liang L. The role of intrauterine growth retardation on postnatal lipid metabolism and its mechanism [J]. *Int J Pediatrics*, 2014, (4): 347-350.
- [12] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis [J]. *Br Med Bull*, 2001, 60: 5-20.
- [13] 陈丹纯,唐本玉,郭蕾,等. 生后营养过剩对雌性SD大鼠生长的影响[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2019, 40(3): 401-406. Chen DC, Tang BY, Guo L. Effect of over-nutrition in postnatal life on growth of female SD rats [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med)*, 2019, 40(3): 401-406.
- [14] Marcelino H, Veyrat-Durebex C, Summermatter S, et al. A role for adipose tissue de novo lipogenesis in glucose homeostasis during catch-up growth: a Randle cycle favoring fat storage [J]. *Diabetes*, 2013, 62(2): 362-372.
- [15] Berends LM, Dearden L, Tung YCL. Programming of central and peripheral insulin resistance by low birthweight and postnatal catch-up growth in male mice [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2225-2234.

(编辑 余菁)