



跨学科选题与设计

发育毒性与胎源性疾病领域的研究策略



武汉大学 汪晖

发育源性疾病湖北省重点实验室

wanghui19@whu.edu.cn





讲座提纲

- 一. 药物/外源物暴露与胎儿发育毒性
- 二. 胎儿发育毒性与胎源性成年疾病
- 三. 发育毒性领域几个关键研究问题





药物与外源物发育毒性

在化学性质上，药物与毒物、食品同源，皆为**外源物**
其暴露途径、发生机制及毒性表现常常存在共性

外源物慢性毒性：

成人：肝肾、骨髓、内分泌

胎儿：早期致畸作用

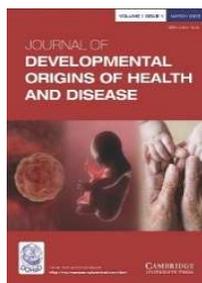
围产期发育毒性及其远期危害？





健康与疾病具有发育起源

近十年来，国内外学者在孕期不良环境、胎儿出生体重与成年慢性疾病（如代谢综合征、神经精神性疾病）之间开展大量循证研究，提出——“健康与疾病发育起源 (DOHaD)” 学说



国际热点问题



发育起源 & 胎儿编程
Barker DJ. *Diabetologia* 1986





2. 宫内发育迟缓及其远期危害



胎儿窘迫

新生儿窒息

围产儿死亡

宫内发育迟缓 (IUGR)

胚胎/胎儿生长发育限制
最常见的发育毒性类型
主要表现为低出生体重
全球发病率2.75%-15.53%



出生后

流行病学调查



体格、智力发育落后

成年多慢性疾病易感

性别差异与跨代遗传





3. 胎源性疾病的病因学

病因学:

- 遗传因素
- 母体环境（母体疾病、营养状况、子宫功能）
- 外源环境（物理、化学、生物因素）



外源环境

环境毒物类：如烟雾/尼古丁、空气有机挥发物
药物类：如地塞米松、咖啡因、可卡因
食品及饮料类：如酒、咖啡、茶、可乐
物理因素：气温过高、噪音等
生物因素：弓形体、风疹病毒、巨细胞病毒等





胎源性疾病的发生机制

IUGR及其成年慢性疾病易感的宫内发生机制



主要发生机制：

- 宫内内分泌发育编程异常
- 发育基因表观遗传调控异常
- 氧化损伤与线粒体功能异常

.....





1-宫内内分泌发育编程异常

宫内多个内分泌轴发育异常:

- 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA轴) 最为公认
- 生长激素-胰岛素样生长因子轴 (GH-IGF轴)
- 下丘脑-垂体-性腺轴 (HPG轴)
- 下丘脑-垂体-甲状腺轴 (HPT轴)
- 肾素-血管紧张素系统 (RAS)

.....

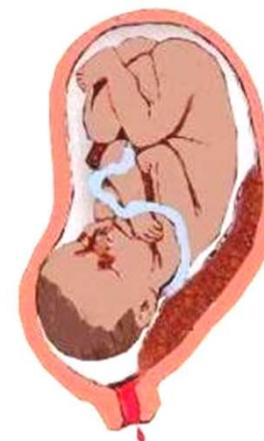




宫内编程模式

几种假说:

- 节俭表型 (**thrifty phenotype**)
- 发育可塑性 (**development plasticity**)
- 预知适应性反应 (**predictive adaptive response**)





2-发育基因表观遗传调控异常

- **表观遗传修饰** 存在于高等真核细胞正常发育过程中，并在胎源性疾病宫内编程及多代遗传中发挥重要作用。
- **外源环境暴露**（如营养、外源物）可通过改变表观遗传修饰引起多脏器发育异常。
- **糖皮质激素机制** 母源性糖皮质激素通过调节表观遗传酶，调控下游多个发育相关重要基因表达，编程胎儿多疾病易感。

参与胎组织的直接和间接损伤机制

汪晖等, 中国药理学与毒理学杂志 2017; Wang H, et al. Toxicology 2014
Moisiadis VG, et al. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2014
Moisiadis VG, et al. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. Nat Rev Endocrinol 2014





3-氧化损伤与线粒体功能异常

- 过量的氧自由基不仅引起生物大分子物质的氧化损伤，还能通过增强一系列胞内“应激敏感通路”，诱导线粒体功能异常，导致组织损伤。
- 外源物可诱导胎儿重要组织器官（如肝脏、胰腺）中CYP同工酶（如CYP1A1、1B1和2E1）变化，加速自身活化和氧化代谢，引起原位组织氧化损伤。

参与胎组织的直接损伤机制

Wang H, et al. Toxicology 2014





讲座提纲

- 一. 药物/外源物暴露与胎儿发育毒性
- 二. 胎儿发育毒性与胎源性成年疾病
- 三. 发育毒性领域几个关键研究问题



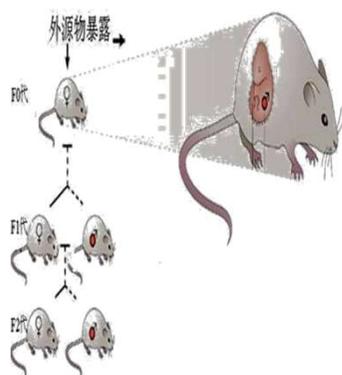


本团队工作 (2002-至今)





外源物发育毒性与胎源性疾病模型



受孕 Wistar 大鼠

(第一次打击)

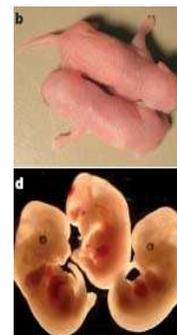
孕期不良环境诱导IUGR
(咖啡因、尼古丁、乙醇、地塞米松)

(第二次打击)

出生后环境变化因素诱导胎源性疾病
(高脂饮食、慢性应激、过度运动等)

(机制及靶标研究)

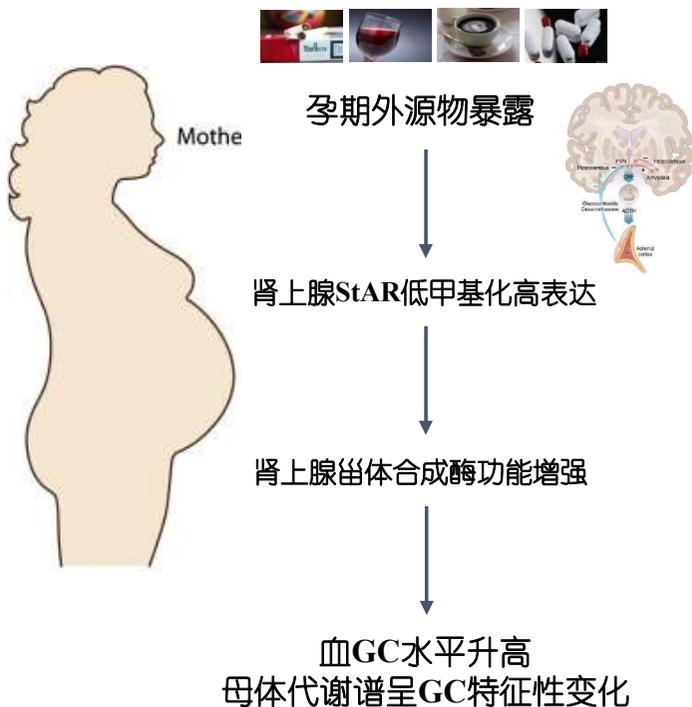
取血、胎盘及多组织脏器
检测出生前、后各组织现象与机制相关指标





研究发现 (1)

孕期外源物暴露：母体内分泌干扰物 (EEDs)



1. 母血代谢谱变化 (剂效)

| 代谢分类 | 代谢产物 | 0.781 | - | -0.648 |
|--------|--------|--------|--------|--------|
| 糖代谢 | 乳糖 | 0.781 | - | -0.648 |
| | α-葡萄糖 | - | - | 0.81 |
| | β-葡萄糖 | - | - | 0.772 |
| 糖脂类 | 硬脂酸 | - | - | 0.614 |
| 脂类 | 胆酸 | - | - | 0.614 |
| | 硬脂酸 | - | - | -0.673 |
| 胆汁酸 | 胆汁酸 | - | - | -0.81 |
| | β-酮基丁酸 | - | -0.838 | -0.81 |
| 氨基酸 | β-酮基丁酸 | - | - | -0.847 |
| | 胱氨酸 | - | - | -0.844 |
| | 高亮氨酸 | -0.854 | - | -0.853 |
| 蛋白质代谢 | 胆酸 | - | - | -0.853 |
| 必需氨基酸 | 胆酸 | - | - | 0.853 |
| | 胆汁酸 | - | -0.813 | -0.78 |
| | β-酮基丁酸 | 0.758 | - | -0.78 |
| | 硬脂酸 | - | - | -0.811 |
| | 色氨酸 | - | - | -0.811 |
| | 亮氨酸 | 0.858 | 0.808 | 0.848 |
| 非必需氨基酸 | 亮氨酸 | - | - | - |
| | 必需氨基酸 | - | - | -0.858 |
| 分解产物 | 胆酸 | 0.74 | 0.824 | 0.702 |
| | 硬脂酸 | - | - | -0.807 |
| | 色氨酸 | - | - | 0.785 |
| | 亮氨酸 | - | 0.887 | 0.787 |
| 其它 | 必需氨基酸 | - | -0.858 | - |
| | 亮氨酸 | 0.785 | - | 0.718 |
| | 分解产物 | - | - | 0.758 |
| | β-酮基丁酸 | - | 0.828 | 0.887 |
| | 亮氨酸 | - | - | 0.813 |
| | 其它 | 0.723 | 0.889 | 0.843 |
| | 硬脂酸 | 0.885 | - | - |

2. 母血代谢谱变化 (时效)

表1. 正文化最小二乘法判别分析不同剂量咖啡因暴露后母血代谢谱变化的相关系数。

| 代谢分类 | 代谢产物 | 相关系数 | | |
|--------|--------|------------------|---------------------|-------------------|
| | | Control-low dose | Control-medium dose | Control-high dose |
| 糖代谢 | 乳糖 | 0.781 | - | -0.648 |
| | α-葡萄糖 | - | - | 0.81 |
| | β-葡萄糖 | - | - | 0.772 |
| 糖脂类 | 硬脂酸 | - | - | 0.614 |
| 脂类 | 胆酸 | - | - | 0.614 |
| | 硬脂酸 | - | - | -0.673 |
| 胆汁酸 | 胆汁酸 | - | - | -0.81 |
| | β-酮基丁酸 | - | -0.838 | -0.81 |
| 氨基酸 | β-酮基丁酸 | - | - | -0.847 |
| | 胱氨酸 | - | - | -0.844 |
| | 高亮氨酸 | -0.854 | - | -0.853 |
| 蛋白质代谢 | 胆酸 | - | - | -0.853 |
| 必需氨基酸 | 胆酸 | - | - | 0.853 |
| | 胆汁酸 | - | -0.813 | -0.78 |
| | β-酮基丁酸 | 0.758 | - | -0.78 |
| | 硬脂酸 | - | - | -0.811 |
| | 色氨酸 | - | - | -0.811 |
| | 亮氨酸 | 0.858 | 0.808 | 0.848 |
| 非必需氨基酸 | 亮氨酸 | - | - | - |
| | 必需氨基酸 | - | - | -0.858 |
| 分解产物 | 胆酸 | 0.74 | 0.824 | 0.702 |
| | 硬脂酸 | - | - | -0.807 |
| | 色氨酸 | - | - | 0.785 |
| | 亮氨酸 | - | 0.887 | 0.787 |
| 其它 | 必需氨基酸 | - | -0.858 | - |
| | 亮氨酸 | 0.785 | - | 0.718 |
| | 分解产物 | - | - | 0.758 |
| | β-酮基丁酸 | - | 0.828 | 0.887 |
| | 亮氨酸 | - | - | 0.813 |
| | 其它 | 0.723 | 0.889 | 0.843 |
| | 硬脂酸 | 0.885 | - | - |

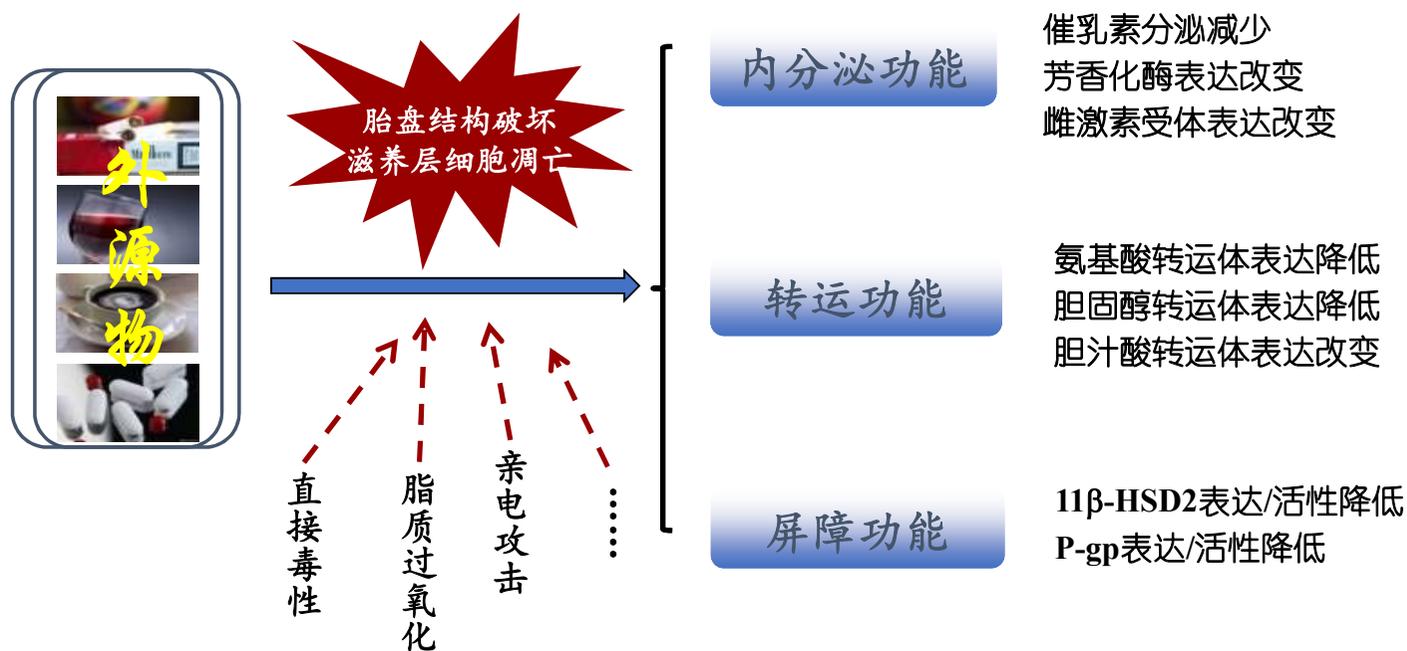
Feng JH, Mol Cell Endocrinol 2014; Kou H, Toxicol Appl Pharmacol 2014; Liu YS, Toxicol Appl Pharmacol 2012; Xu D, Plos One 2012





研究发现 (2)

外源物引起宫内发育迟缓发生的胎盘损伤机制



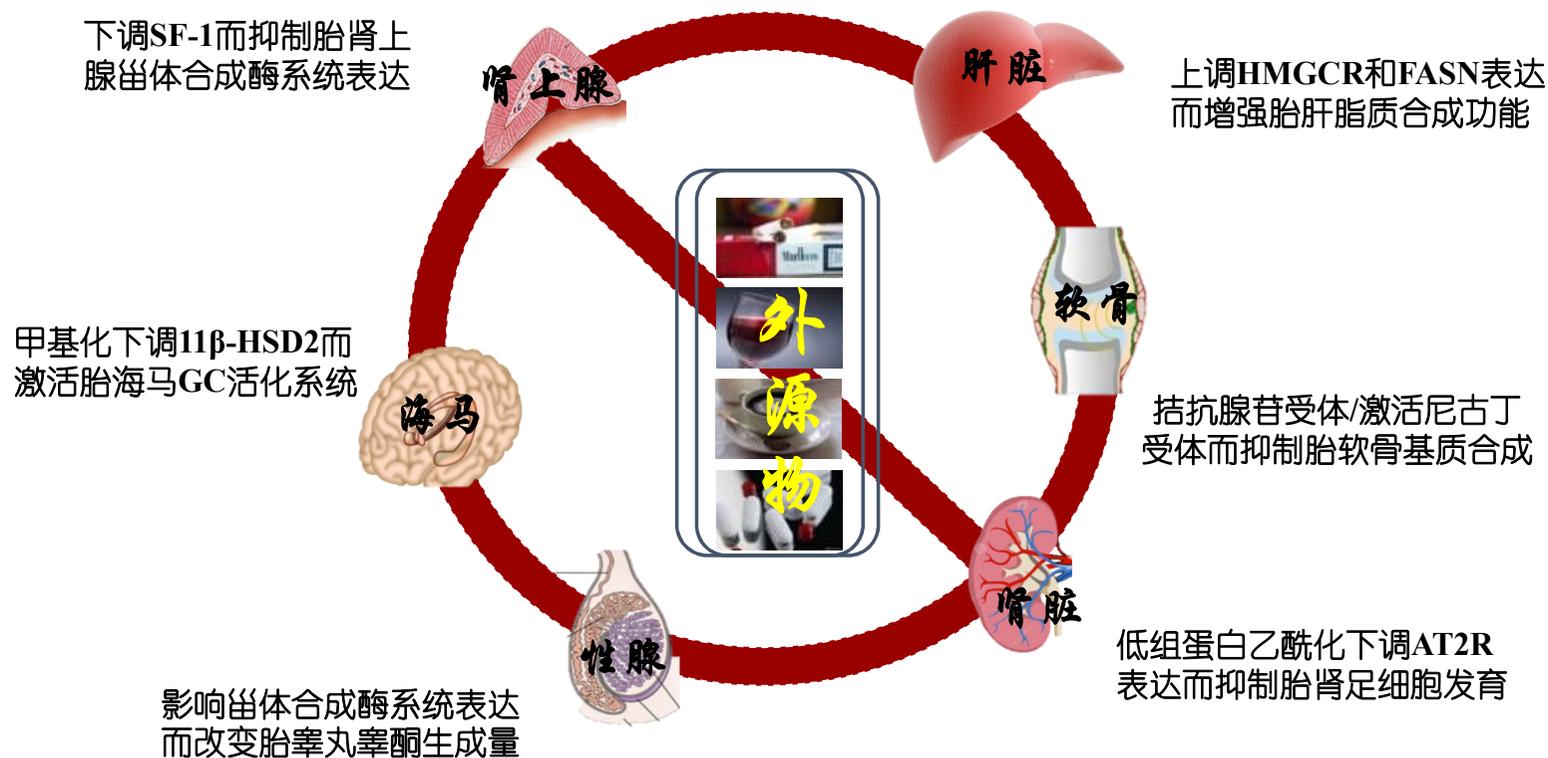
Zhang XR, et al. British J Pharmacol 2016; Yan YE, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2014
Deng Y, et al. Toxicol Appl Pharmacol, 2013; Deng Y, et al. Biomed Mater Eng 2012
Ping J, et al. Chemico-Biological Interactions. 2012; Wang TT, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2011





研究发现 (3)

外源物所致胎儿“多脏器、多靶点”直接损伤作用



Zhang XR, et al. British J Pharmacol 2016; Yan YE, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2014
Deng Y, et al. Toxicol Appl Pharmacol, 2013; Deng Y, et al. Biomed Mater Eng 2012
Ping J, et al. Chemico-Biological Interactions. 2012; Wang TT, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2011





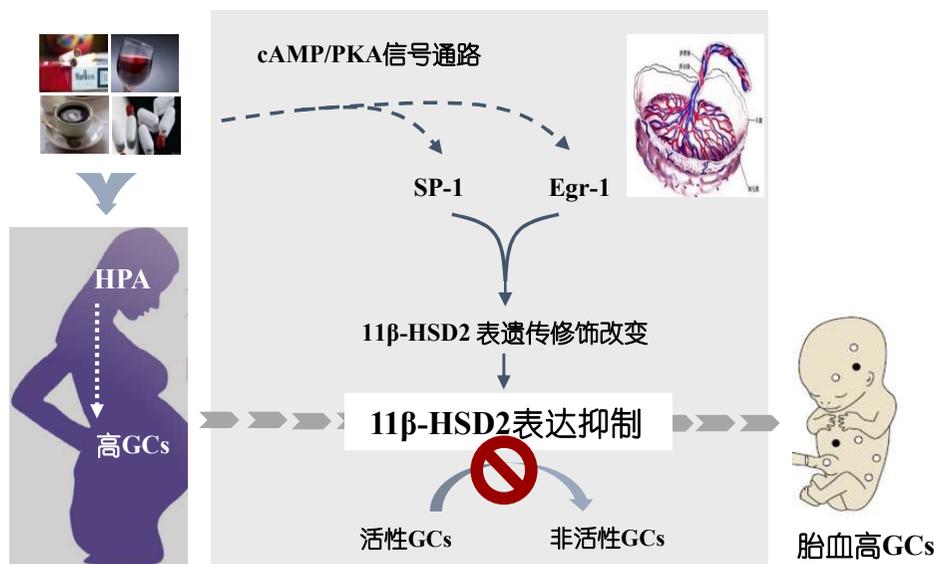
研究发现 (4)

孕期外源物暴露所致“胎儿母源性GC过暴露”共性现象

“母源性糖皮质激素过暴露”现象

——咖啡因、尼古丁、乙醇——

胎血/母血GC浓度↑
胎肾上腺内生GC生成↓
胎盘11β-HSD2↓
胎盘P-gp表达↓



人群和动物实验:

孕期营养缺乏、感染、低氧和应激也存在“母源性GCs过暴露”

Chen M, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008; Liang G, et al. Exp Toxic Pathol 2011
Xu D, et al. Environ Toxicol Pharmacol 2011; Xu D, et al. Toxicol Lett 2012; Xu D, et al. PloS ONE 2012



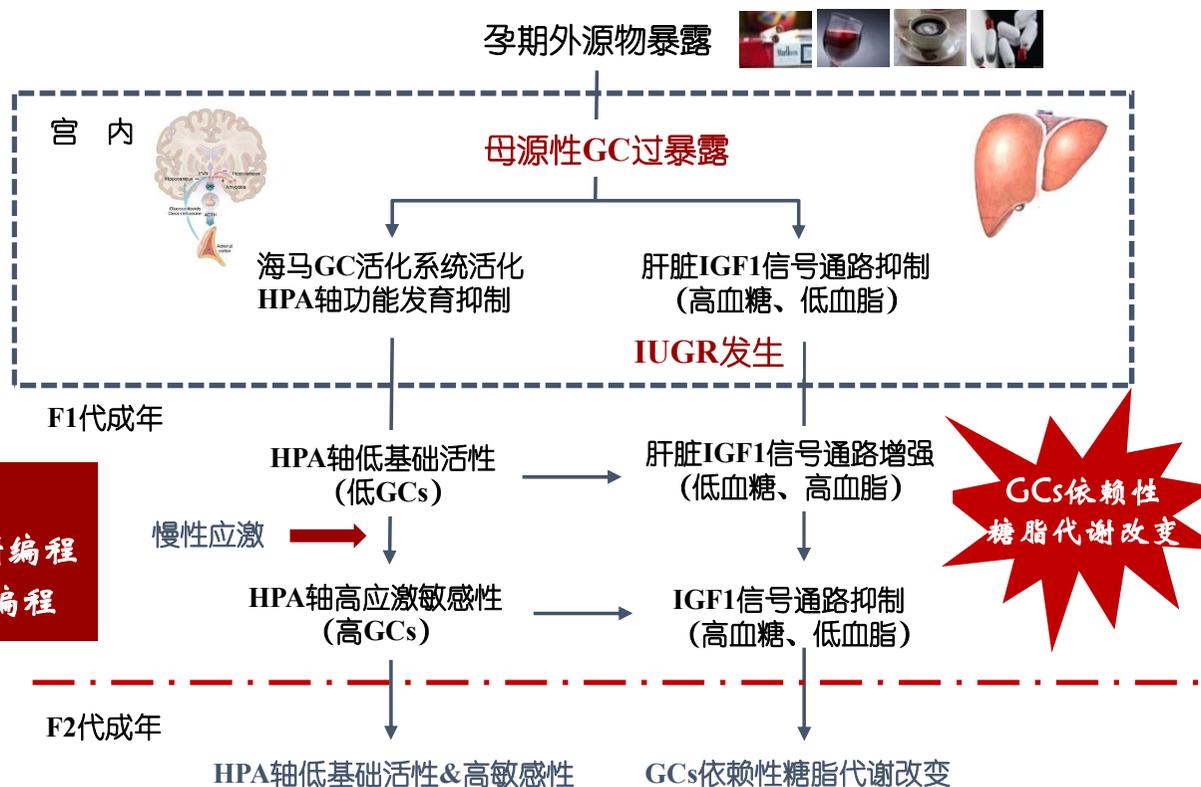


研究发现 (5)

IUGR子代神经内分泌代谢编程改变及多代遗传效应

关键问题
表观遗传机制
宫内编程改变
多代遗传效应
疾病易感现象

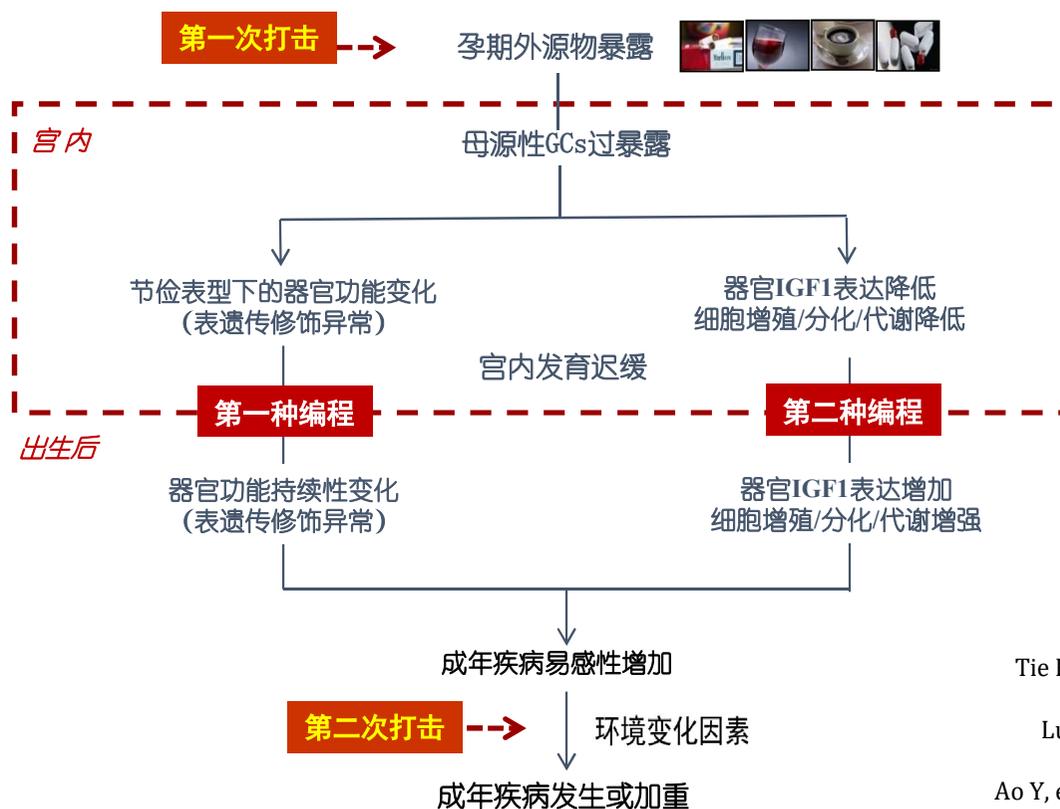
新学术观点:
宫内神经内分泌代谢编程
核心: GC-IGF1轴编程





研究发现 (6)

胎源性疾病发生的“两种编程与两次打击”机制



胎源性疾病

- 非酒精性脂肪肝
- 高胆固醇血症
- 肾小球硬化症
- 糖尿病样反应
- 骨质疏松症
- 骨关节炎
- 卵巢早衰
- 多囊卵巢综合征
- 睾丸发育不良综合征

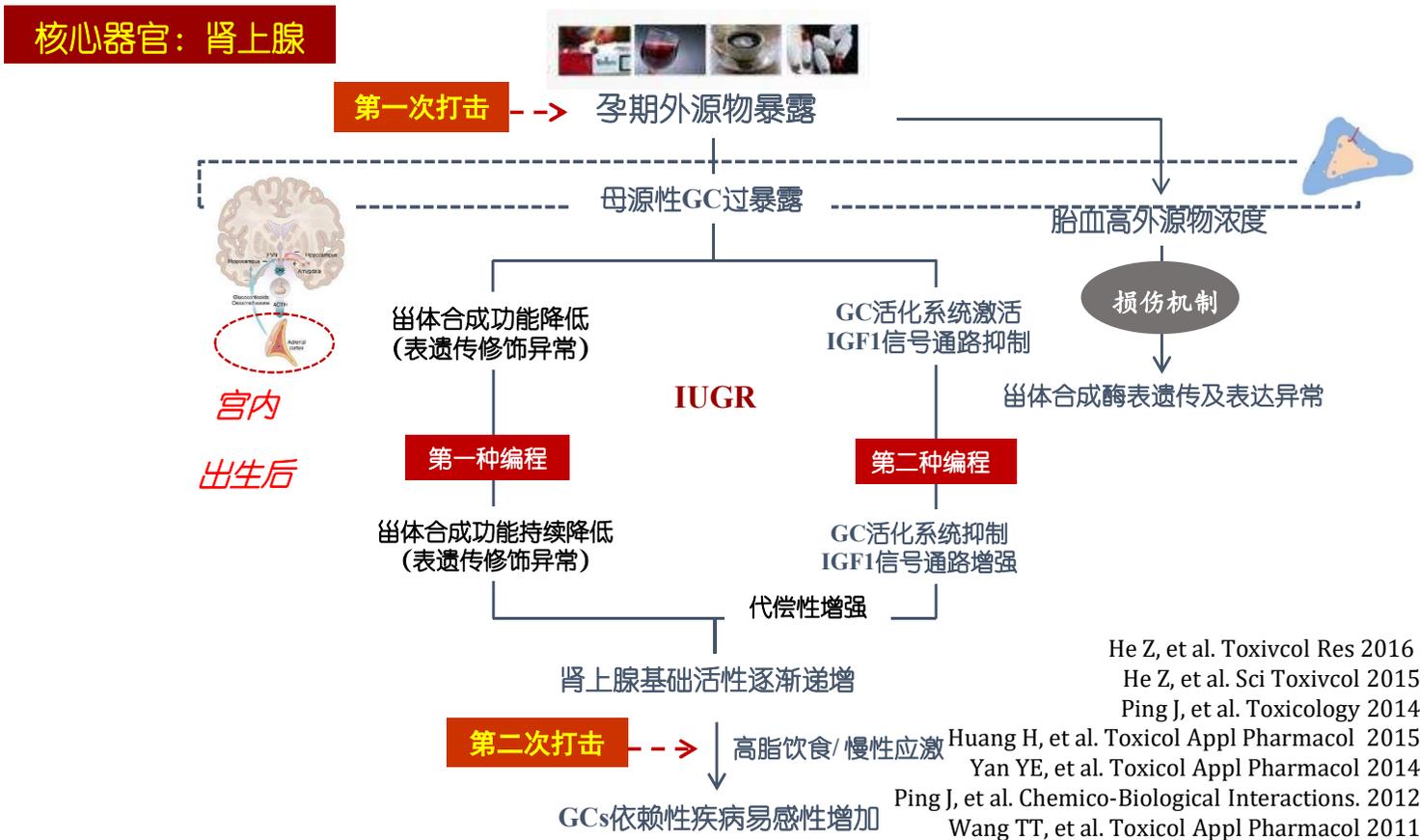
Tie K, et al. The FASEB J 2016
Tie K, et al. Reproductive Toxicol 2016
He Z, et al. Toxicol Res 2016
Luo HW, et al. Scientific Report 2015
Ni QB, et al. Scientific Report 2015
Ao Y, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2015
Huang H, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2015
Shen L, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2014





研究发现 (7)

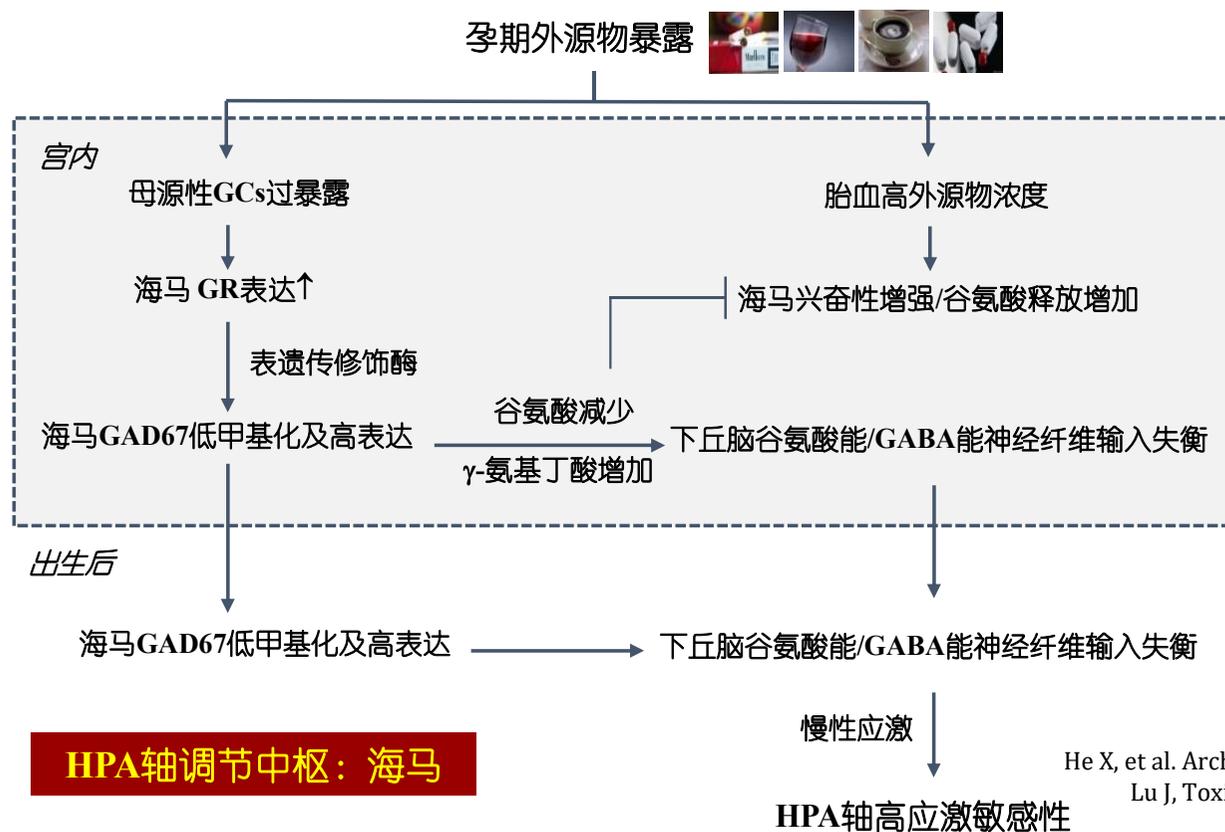
肾上腺发育异常的“两种编程与两次打击”机制





研究发现 (8)

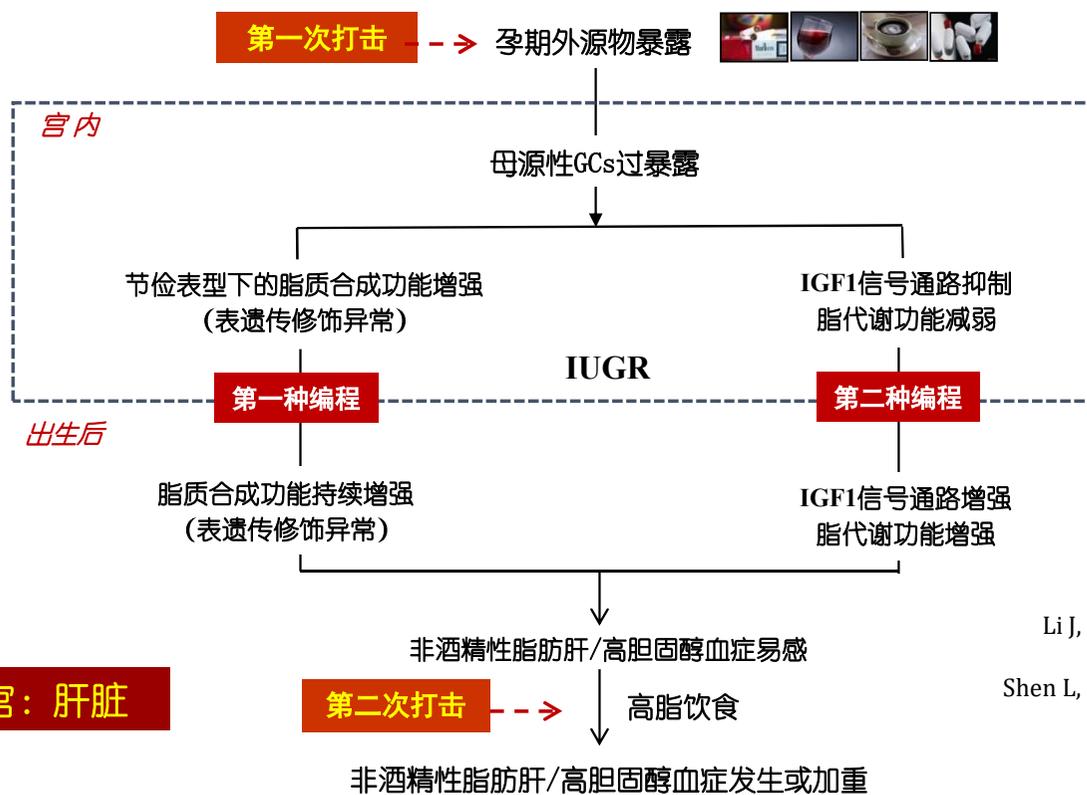
海马GAD67编程介导外源物所致HPA轴高应激敏感性





研究发现 (9)

胎源性脂肪肝/高胆固醇血症存在“两种编程与两次打击”



重要器官：肝脏

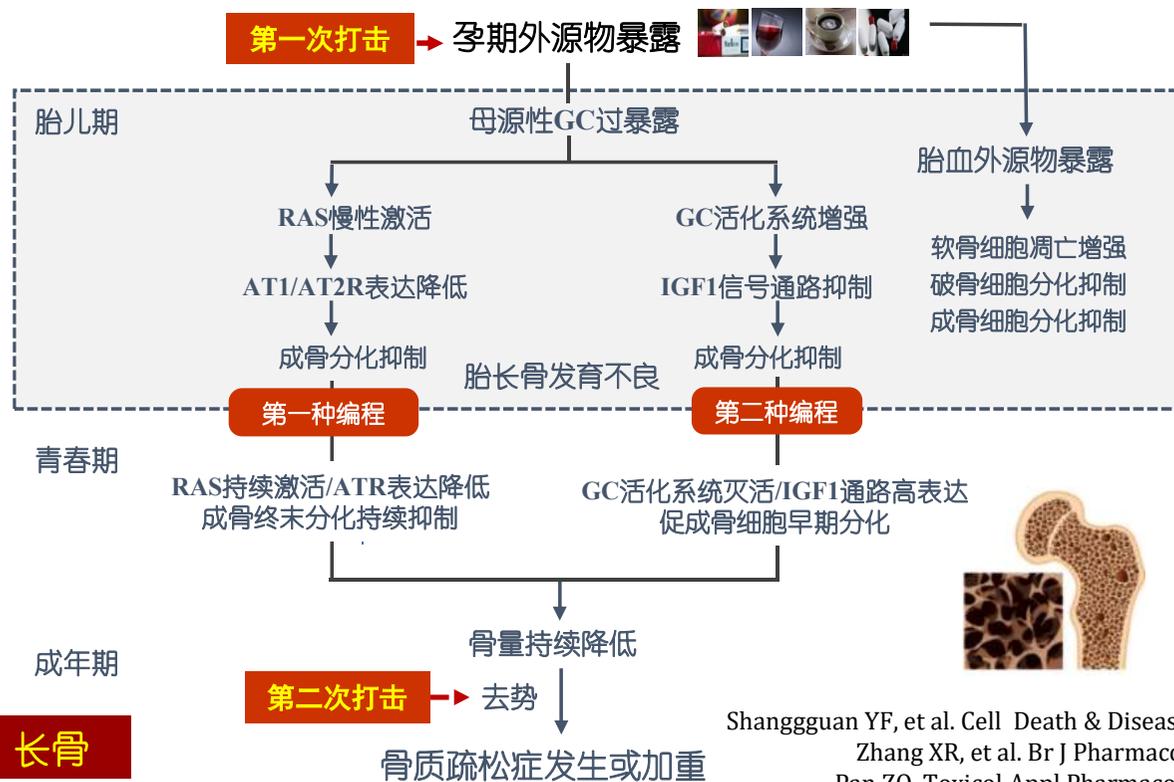
Zhang L, et al, *ReprodToxicol* 2016
Xu D, et al, *Toxicol Res* 2015
He Z, et al, *Scientific Report* 2015
Li J, et al, *Toxicol Appl Pharmacol* 2015
Wang LL, et al, *Toxicol Lett* 2014
Shen L, et al, *Toxicol Appl Pharmacol* 2014





研究发现 (10)

胎源性骨质疏松症存在“两种编程与两次打击”机制



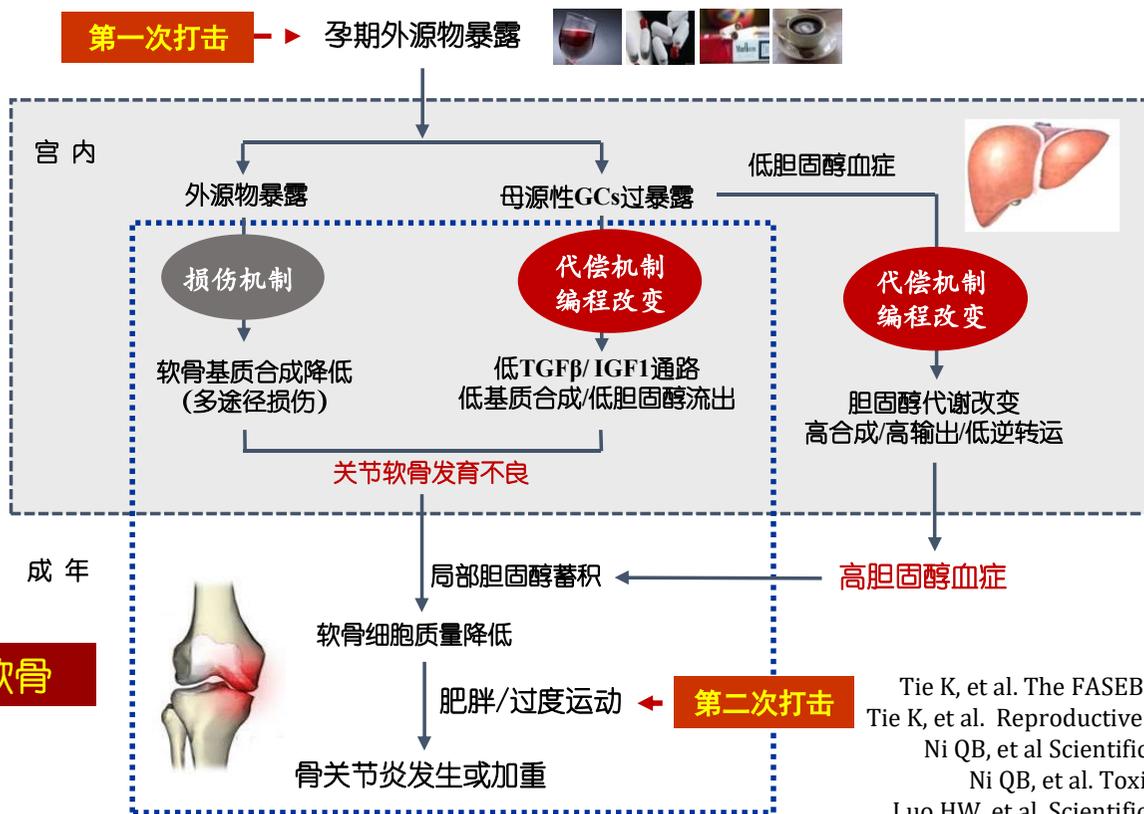
Shanggguan YF, et al. Cell Death & Disease 2017
Zhang XR, et al. Br J Pharmacol 2016
Pan ZQ, Toxicol Appl Pharmacol 2016





研究发现 (11)

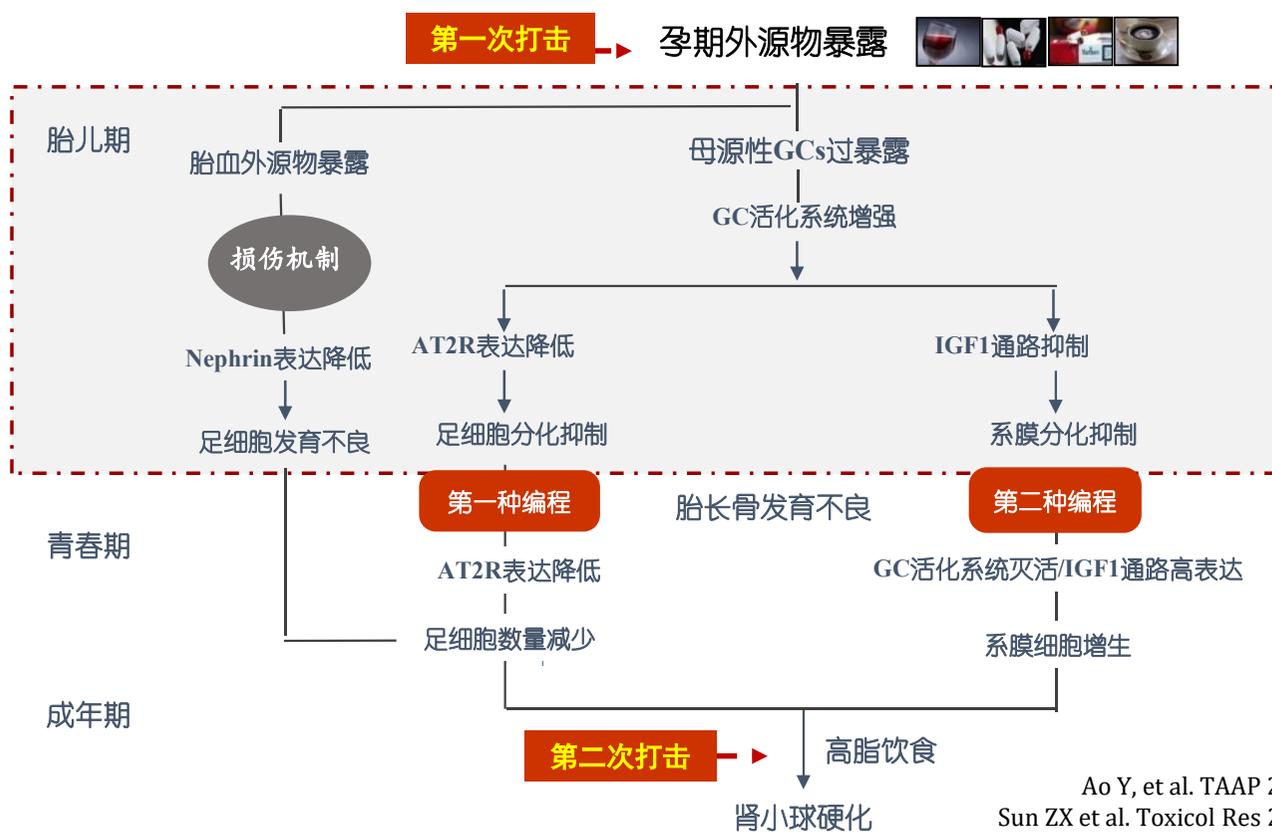
骨关节炎属于代谢综合征具有胎儿起源





研究发现 (12)

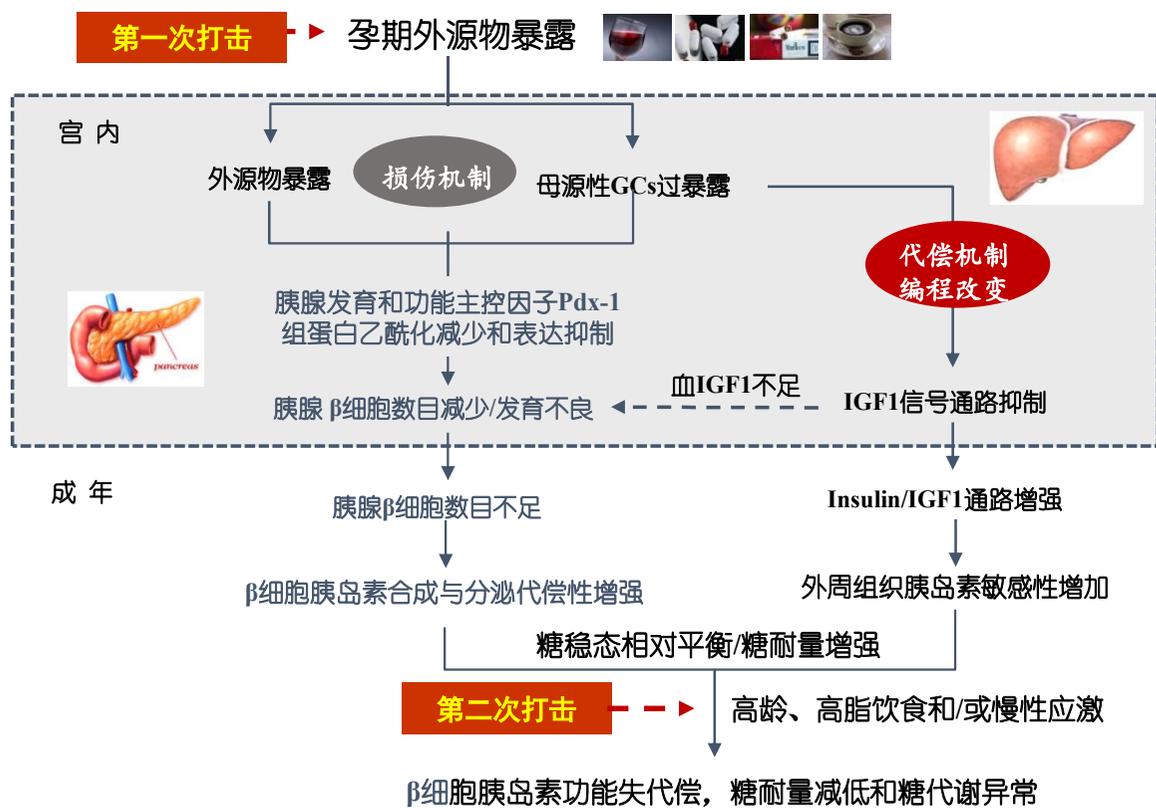
胎源性肾小球硬化存在“两种编程与两次打击”机制





研究发现 (13)

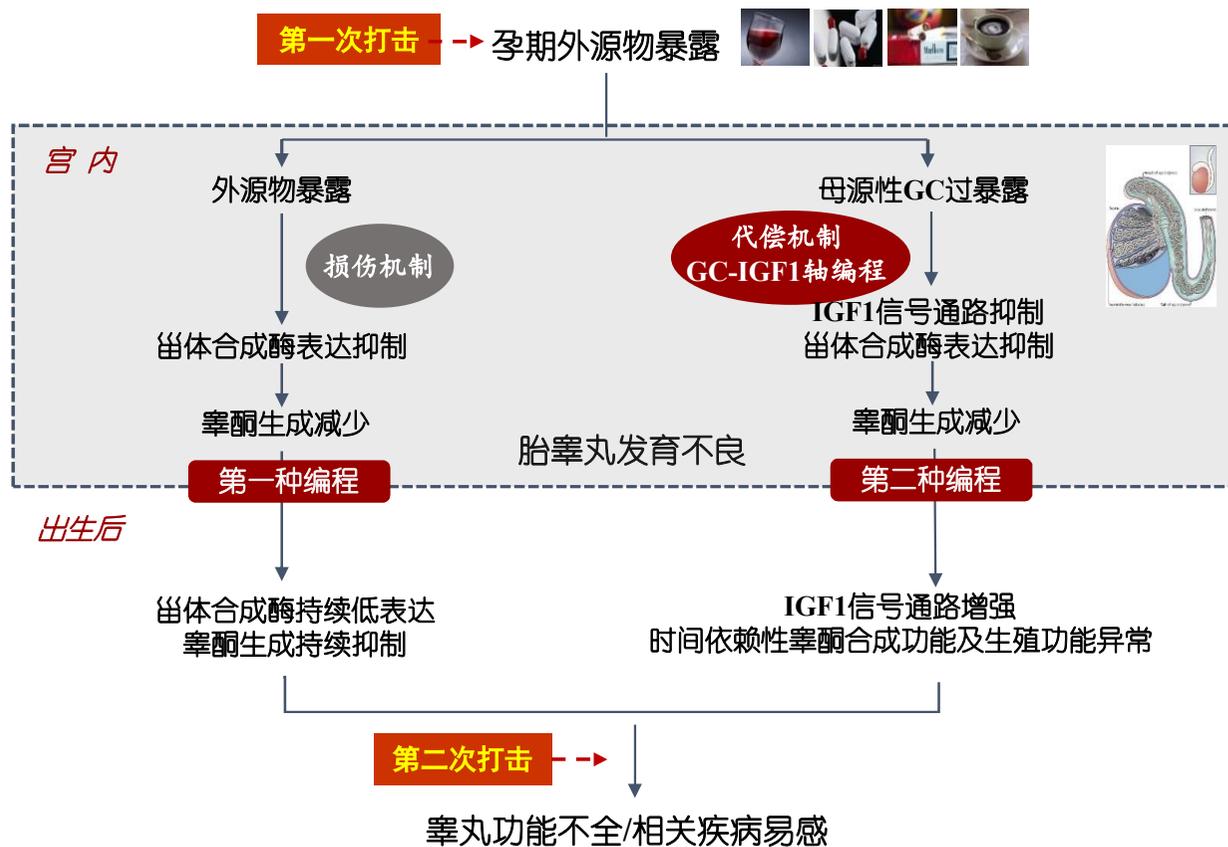
胎源性糖尿病存在“两种编程与两次打击”机制





研究发现 (14)

胎源性睾丸功能不全存在“两种编程与两次打击”机制





研究发现 (15)

胎源性卵巢早衰存在“两种编程与两次打击”机制





研究结论

1. 全面展现孕期外源物（咖啡因、尼古丁、乙醇、地塞米松）暴露所致的子代IUGR及出生后多种慢性疾病易感性增加。
2. 系统提出孕期外源物暴露导致子代多种慢性疾病发生的“母-胎互作影响胎儿发育”、“宫内神经内分泌代谢编程”、“两种编程与两次打击”机制，解析“DOHaD”学说。
3. 首次提出宫内母源性GC过暴露通过GCs活化系统介导多脏器IGF1轴编程（即GC-IGF1轴编程），后者是多脏器发育毒性的共性和代偿机制。
4. 创新性提出母体血GC及代谢物水平可用于IUGR及胎源性疾病的孕期风险评估，为早期防治IUGR及胎源性成年疾病提供了新思路。





讲座提纲

- 一. 药物/外源物暴露与胎儿发育毒性
- 二. 胎儿发育毒性与胎源性成年疾病
- 三. 发育毒性领域几个关键研究问题





1. 本领域研究意义大难度也大

- ✓ **研究意义重大：**发育毒性具有近期和远期危害，涉及孕期合理用药、优生优育、人口健康及成年疾病早期防治，同时对于多学科发展（如环境毒理、卫生毒理、生殖医学、发育及遗传学等）具有重要的借鉴和指导作用。
- ✓ **动物实验优势：**该领域主要以整体动物实验为主，较少涉及伦理问题，能很好展现人群试验难以开展的研究，如宫内发育毒性、远期危害、跨代遗传及其宫内编程机制。
- ✓ **研究难度较大：**存在动物数多、表达量低、机制难以确证、早期干预困难等问题。同时，机制解析难度高，涉及多学科相关理论。





2. 宫内糖皮质激素编程为“双刃剑”

- ✓ **宫内代偿作用**：孕期多种不良环境（如营养缺乏、外源物暴露、感染、低氧和应激）可“开放”胎盘GCs屏障，造成宫内高GCs环境，促使胎儿“节俭表型”编程（小胎儿事件），以帮助胎儿度过危险期。
- ✓ **生后疾病易感**：宫内高水平GCs通过表观遗传修饰调控关键基因表达，是胎儿出生后宫内编程改变、多代遗传效应的物质基础，与多种慢性疾病易感性增加有关。





3. 内、外源性GCs所致发育毒性存在差异

- ✓ **作用程度不同**：均可致子代IUGR、多器官损伤及出生后多疾病易感，但其损伤程度多以地塞米松为重。
- ✓ **作用性质不同**：内源性高GCs对胎儿是间接作用，可引起适应性、代偿性、全身性变化（即节俭表型编程），而地塞米松对胎儿是直接、损伤性、局部性作用。
- ✓ **作用机制不同**：内源性高GCs是增强GC-IGF1轴编程，加强机体代偿反应，故毒性较小，而地塞米松抑制GC-IGF1轴编程，削弱机体代偿反应，故毒性较大。





4. 胎源性疾病性别差异及可能机制

- ✓ **性别差异源于宫内：**流行病学调查和动物实验发现，低出生体重儿成年后慢性疾病易感存在明显的性别差异，以女性（雌性）为主，主要出现在**HPA**轴活性变化上；进一步证实，这种性别差异源于宫内并在出生后放大。
- ✓ **GCs介导性别差异：**性别差异主要在胎盘、**HPA**轴及其海马功能基因表达差异上，可能与雌、雄性个体对GCs反应性或耐受性不同有关，各脏器GCs屏障可能介导其性别差异性变化。





Thank You

