



发育源性疾病研究进展



武汉大学基础医学院 汪晖
发育源性疾病湖北省重点实验室

wanghui19@whu.edu.cn





提纲

1. 发育毒性与胎源性疾病
2. 孕期不良环境及影响因素
3. 胎源性疾病的宫内编程机制
4. 胎源性疾病的早期防治策略





1. 发育毒性与生殖毒性

生殖毒性:

外源因素所致亲代生殖系统结构和功能的变化，影响繁殖能力，甚至累及子代。



发育毒性:

亲代接触外源因素对子代造成的有害作用，表现为致畸、功能不全或异常、生长迟缓、死亡。





2. 健康与疾病具有发育起源

近十年来，国内外学者开展了大量有关孕期不良环境、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）之间的相关性研究，并基于循证研究的结果，提出人类健康与疾病起源的新概念

— “健康与疾病的发育起源” (DOHaD学说)



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





国际研究热点：DOHaD学说



2010



2012

“宫内不良环境与胎源性疾病”
学科发展战略研讨会



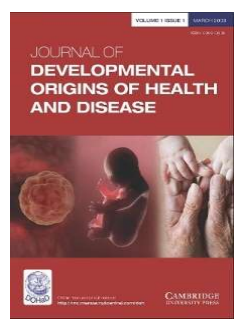
2013-至今

“妇幼保健与儿少卫生”
2015年学科发展战略研讨会

“生育力与生殖健康”
双清论坛2016年



国际DOHaD联合会





3. 宫内发育迟缓及其远期危害



宫内发育迟缓

胎儿窘迫

新生儿窒息

围产儿死亡

机制与早期防治?

流行病学调查



最常见的胎儿发育毒性
主要表现为低出生体重
我国发病率**2.75~15.53%**

出生后

体格、智力发育落后
代谢综合征等疾病易感





4. 流行病学证据

I. 代谢综合征及相关疾病

代谢综合征、动脉粥样硬化、糖尿病、高血压、脂肪肝、骨质疏松、骨关节炎

II. 神经精神性疾病

精神分裂症、焦虑症、抑郁症、自闭症

III. 生殖发育相关疾病

多囊卵巢综合征、卵巢早衰、睾丸发育不全综合征

IV. 免疫相关性疾病

哮喘、类风湿关节炎

V. 肿瘤

卵巢癌、乳腺癌、肝母细胞瘤





代谢综合征与代谢性疾病



代谢综合征

- 高血压、高血糖、血脂紊乱和肥胖等在体内的一种凝集状态
- 胰岛素抵抗是其共同病理生理基础
- 可直接引起糖尿病、心脑血管疾病、脂肪肝等

✓ 欧洲患病率达**49.8%**

✓ 美国患病率达**38.5%**

✓ 我国城市患病率达**18.9%**





代谢综合征具有胎儿起源

流行病学调查与实验室研究：

- ✓ 人群调查表明，低出生体重胎儿的代谢综合征发生率是正常的**2.53**和**5.75**倍。
- ✓ 二战荷兰饥荒时期出生儿追踪研究，首次把不良宫内环境与出生后子代肥胖联系起来。
- ✓ 孕期多种不良环境（如外源物暴露、营养缺乏）所致的**IUGR**大鼠成年后代谢综合征的易感性增加。
- ✓ 与下丘脑-垂体-肾上腺（**HPA**）轴等多个内分泌轴功能发育异常有关。

Silveira VM, Rev Saude Publica. 2008; Sayer AA, Am J Clin Nutr. 2004; Nielsen, Schizophrenia bulletin, 2013





动脉粥样硬化及发病现状

动脉粥样硬化 (AS)：以血管壁脂质沉积及炎性细胞浸润为特征的常见血管性疾病，是引起冠心病、脑中风等严重心脑血管疾病的主要原因。

- ✓ 动脉粥样硬化性疾病是全球死亡的首因；
- ✓ 全球范围内，由AS病变引发心血管疾病的总人数以每年约1720万的速度增长，其年死亡人数约占全球年总死亡人口3600万的一半；
- ✓ 中国每年有300万人死于心血管疾病（占总死亡45%）。



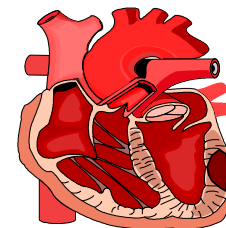
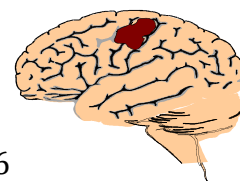
Farzadfar F, Lancet 2011; Guo YL, Int J Cardiol 2011



动脉粥样硬化具有胎儿起源

流行病学调查与实验室研究：

- ✓ 流行病学调查发现，**IUGR**患儿成年后颈动脉内膜中层厚度增加，提示动脉粥样硬化风险增加；
- ✓ 孕期饥饿法建立**IUGR**大鼠模型，出生后脂代谢紊乱，血**TG**、**TC**、**LDL-C**增高，而脂联素、**HDL-C**降低；
- ✓ 孕期慢性缺氧建立**IUGR**模型，出生后**IL-6**升高，诱导炎症因子，使血管内皮功能损伤。



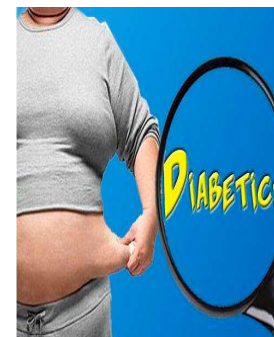
Kyle UG, Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006
Alkemade FE, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; Szostak-Węgierek, Kardiol Pol 2011



糖尿病及发病现状

- ✓全球糖尿病平均患病率为**6.3%**。2000年到2010年，全球患者人数由**1.21亿**增长到**2.85亿**；预计到**2030年**攀升至**4.38亿**，其中绝大多数为**2型糖尿病患者**。
- ✓中国糖尿病平均患病率达**9.7%**。我国每年新增**120万**糖尿病患者，其中**95%**为**2型糖尿病患者**。

Yang SH, N Engl J Med 2010; Shaw JE, Diabetes 2010
People's Daily Online, 2008





糖尿病具有胎儿起源

流行病学调查与实验室研究：

- ✓ 低出生体重胎儿成年后胰岛素抵抗和糖尿病的发病率增加，且存在跨代遗传效应；
- ✓ 胎盘功能不全所致的低出生体重动物，在幼年和成年早期存在高血糖和高胰岛素血症，成年后逐渐出现类似于2型糖尿病的进行性胰岛素分泌和应答失调；
- ✓ 孕期蛋白饮食限制所致的低出生体重动物，胰岛 β 细胞数目减少，这种减少的趋势一直可延续到出生后。

Stoffers DA, Diabetes 2003; Simmons RA, Diabetes 2001
Barker DJ, Diabetologia 1993; Stocker CJ, Nutr Soc 2005





高血压及发病现状

高血压：收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$
多种心、脑血管疾病的重要病因

- ✓ 世界各国高血压发病率高达10-20%；
- ✓ 我国分别是在1958年、1979年、1991年、2001年和2010年5次调查结果表明，高血压患病率分别是5.1、7.73、13.58、27.2和33.5%；
- ✓ 近30年来我国高血压的患病率增加了近3倍。

Kearney, P.M, Lancet. 2005；李镒冲，中华预防医学杂志，2012





高血压具有胎儿起源

流行病学调查与实验室研究：

- ✓ 低出生体重与成年后高血压之间存在一定关系，成年时高血压患病率达**5-10%**；
- ✓ 孕期接触许多不利的因素（如高盐、缺氧、脂多糖）会引起成年子代高血压的敏感性增加；
- ✓ 其发生机制与**RAS**慢性激活、脉管系统异常、肾实质发育异常及**HPA**轴高敏感性有关。

Bilge I, *Pediatr Nephrol* 2011; Crispi F, *Circulation* 2010; Harrison M, *Br J Nutr* 2009
Ding Y, *J Hypertension* 2010; Mao CP, *Am J Nephrol* 2010





脂肪肝及发病现状

脂肪肝：脂肪在肝脏过度沉积的临床病理综合征。

- ✓ 酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝；
- ✓ 欧美国家发病率达20-30%，东亚地区发病率达12-24%；
- ✓ 病程分为单纯性脂肪肝---脂肪性肝炎---肝硬化。



Bedogni G, Hepatology 2005; Park SH, J Gastroenterol Hepatol 2006; Nobili V, Diabetes Care 2007



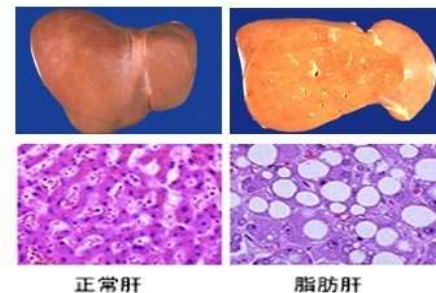


脂肪肝具有胎儿起源

流行病学调查与实验室研究：

- ✓ 低出生体重与非酒精性脂肪肝的发生呈正相关；**IUGR**儿童的非酒精性单纯性脂肪肝患病率是正常体重儿患病率的4倍；
- ✓ 在多种**IUGR**动物模型上（如摄食限制、缺氧、外源物）发现脂肪肝的易感性增加，尤以雌性明显；
- ✓ 与肝脏脂质合成功能增强及胰岛素/**IGF1**信号通路改变有关。

Rueda-Clausen, Diabetes 2011; Nobili V, Pediatr Endocrinol Rev 2008
Cao L, Endocrinology 2012; Carbone DL, Endocrinology 2012

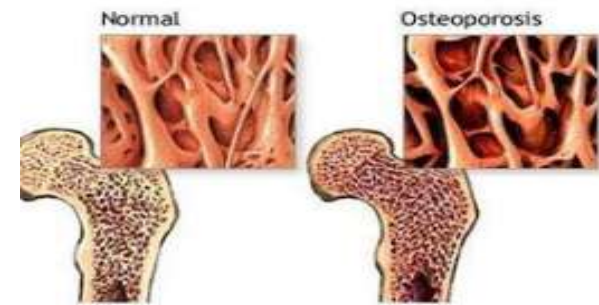




骨质疏松症及发病现状

骨质疏松：以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征，
导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性疾病。

- ✓ 全世界骨质疏松症患者达7千5百万人以上；到2020年全世界骨质疏松症患者数量，仅女性将超1千万；
- ✓ 我国2001年权威统计显示，60-69岁老年女性骨质疏松症发生率高达50-70%，老年男性发生率为30%。





骨质疏松症具有胎儿起源

流行病学调查与实验室研究：

- ✓ 低出生体重与成年后骨质疏松的发生密切相关。老年人群队列研究显示，出生体重与骨矿物质含量正相关，低出生体重儿成年后骨矿物质含量较低；
- ✓ 孕期营养状况显著影响子代骨量，孕期蛋白摄入限制的子代骨量下降、生长板形态改变；
- ✓ 与子代肾素-血管紧张素系统（RAS）及IGF1相关骨生长发育及代谢异常有关。

Dennison EM, *Pediatr Res* 2005; Mehta G, *Calcif Tissue Int* 2002
Callreus M, *Osteoporos Int* 2013; Moisiadis VG, *Nat Rev Endocrinol* 2014





提纲

1. 发育毒性与胎源性疾病
2. 孕期不良环境及影响因素
3. 胎源性疾病的宫内编程机制
4. 胎源性疾病的早期防治策略





1. 孕期不良环境

- 遗传因素
- 母体健康因素（母体营养、应激与疾病）
- 外源环境因素（物理、化学、生物因素）





母体健康因素

母体营养：三大营养素、矿物质及维生素

母体情绪：急慢性应激反应、抑郁反应

母体疾病：先兆子痫、妊娠糖尿病





外源环境因素

化学因素：环境毒物类：如烟雾(尼古丁)、空气污染物

药物类：如地塞米松、咖啡(咖啡因)、可卡因

食品及饮料类：如酒(乙醇)、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、疱疹病毒I/II等





发育毒性药物

- 激素类（如人工合成糖皮质激素、雄激素、孕激素）
- 抗生素类（如四环素、卡拉霉素、喹诺酮类）
- 治疗糖尿病药（如口服磺酰脲类药物）
- 维生素（如维生素A和维生素K）
- 镇静药（如巴比妥类和安定）
- 抗痉挛药（如苯妥英钠）
- 抗甲状腺药（如硫脲类药物）
- 利尿药（如噻嗪类药物）
- 麻醉药（如吗啡类药物）
- 抗癌药（如叶酸拮抗剂）
- 抗凝药物（如华法林）



.....





2. 影响因素

暴露时间

妊娠早期 (0~12周)

0~2周 “全”或“无”现象 — 流产

3~12周 主要器官形成期 — 器官畸形

妊娠中后期 (13周~足月)

主要器官继续发育 — 功能障碍、生长迟缓

骨、牙、生殖系统、神经系统形成期 — 器官畸形



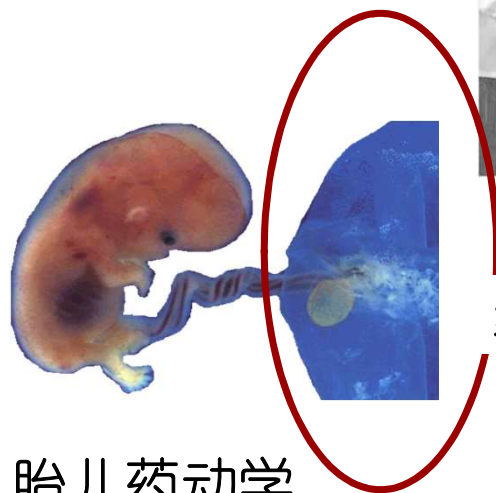


母体-胎盘-胎儿互作

母体-胎盘-胎儿单位



母体药动学



经胎盘转运和代谢

胎儿药动学





母体/胎儿药代动力学特征



吸收：口服吸收慢、少、持久

分布：血浆总药浓降低，结合型减少

代谢：肝药酶活性变化不一

排泄：早期排泄增加，晚期排泄减慢



吸收：羊水-肠道循环

分布：胎脑、肝、心脏中游离浓度高

代谢：胎肝、肾上腺等，活性比成人低

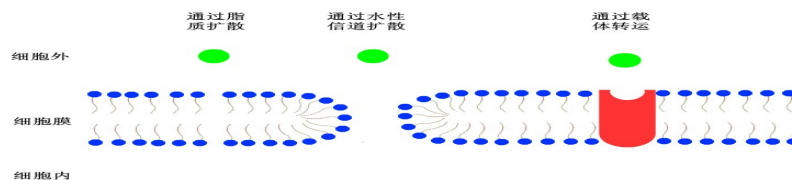
排泄：肾小球滤过率低，排泄慢

外源物及代谢产物易在胎儿体内蓄积





胎盘转运功能



转运部位：血管合体膜

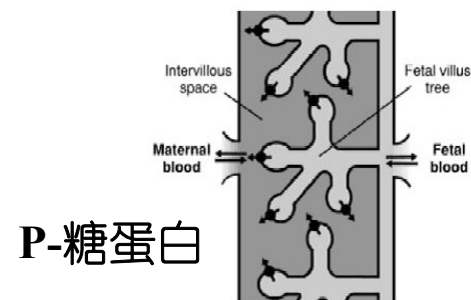
转运方式：简单扩散、易化扩散、主动转运、胞饮作用
经膜孔或细胞裂隙转运等

影响因素：

外源物 — 脂溶性、分子量、解离度、蛋白结合率

胎盘 — 膜表面积、胎盘血流量、膜厚度

外源物对胎儿毒性作用



P-糖蛋白





胎盘代谢功能

- 胎盘具有氧化、还原、水解和结合等代谢形式的酶催化系统，能代谢灭活多种内源物（如皮质酮）和外源物；
- 胎盘上存在多种 CYP 同工酶（如 CYP1A1、CYP2E1），可使一些原本无毒或低毒的外源物经胎盘代谢活化而产生毒性；
- 胎盘 CYP1A1、CYP2E1 表达可为多种外源物所诱导增加，增加环境毒物/致癌物的敏感性。

外源物的胎盘毒性作用

CYP同工酶





提纲

1. 发育毒性与胎源性疾病
2. 孕期不良环境及影响因素
3. 胎源性疾病的宫内编程机制
4. 胎源性疾病的早期防治策略





1. 宫内发生机制假说

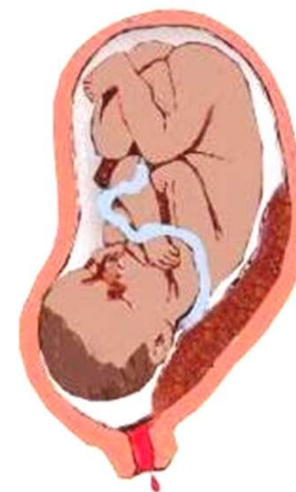
至今胎源性疾病的早期防治困难
与机制复杂、靶标不清、预警技术匮乏有关



机制假说:

- 宫内内分泌发育编程改变
- 表观遗传修饰异常
- 氧化损伤和线粒体功能异常

.....





1-1 宫内内分泌发育编程机制

宫内编程：宫内损伤所致组织形态和功能改变延续至出生后

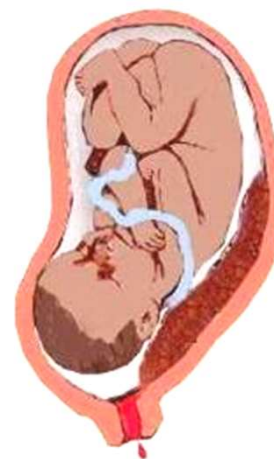
多个内分泌轴发育异常：

- 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）

.....

编程模式假说：

- 节俭表型
- 发育可塑性
- 预知适应性反应





1-2 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。
- 外源物诱导胎儿重要组织器官（如肝脏、肾上腺）中CYP同工酶（如CYP1A1、1B1和2E1），加速自身活化和氧化损伤，引起多组织原位代谢损伤。

主要为损伤机制！





1-3 表观遗传机制

- **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** 孕期不良环境（营养、外源物等）通过改变发育基因表观遗传修饰，引起多脏器功能异常。
- **糖皮质激素编程** 糖皮质激素通过表观遗传酶调控下游多发育相关基因表达，编程胎儿多疾病易感。

参与代偿/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





2. 我们的研究工作

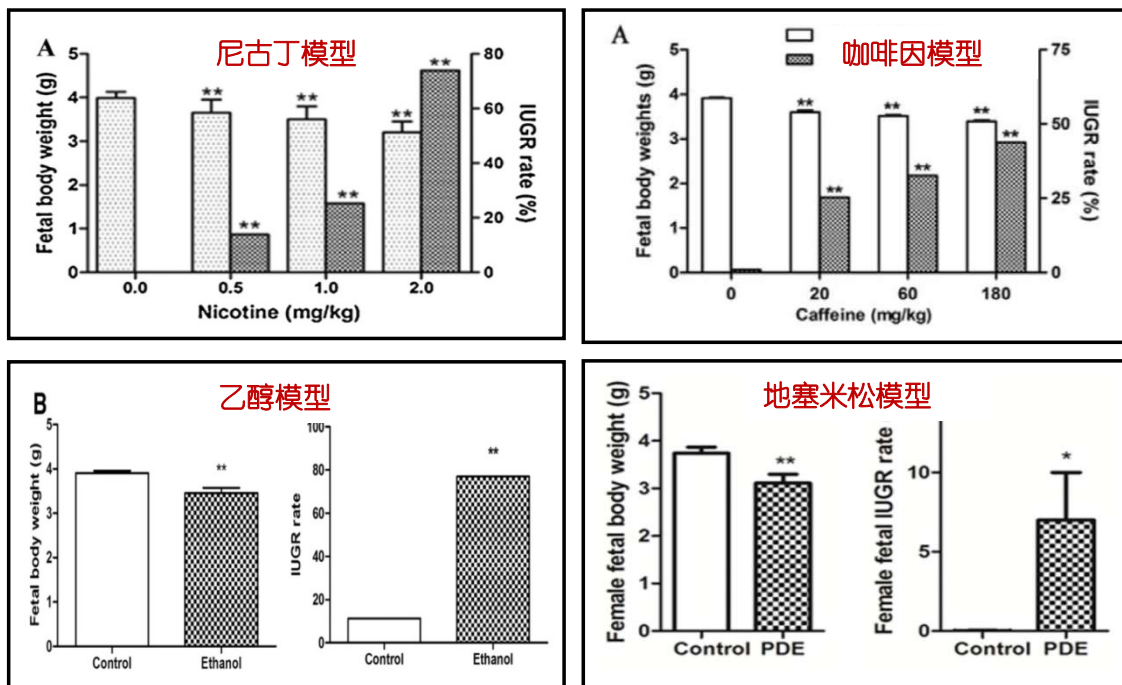




1. 创建系列外源物孕期暴露所致的宫内发育迟缓模型

低出生体重与高IUGR率

孕中、晚期暴露诱导
大鼠宫内发育迟缓模型



Li Y, et al. Pharmacol Res 2004; Yan YE, et al. Acta Pharmacol Sin 2005; Chen M, et al. Exp Toxicol Pathol 2007; Liang G, et al. Exp Toxicol Pathol 2011
Xu D, et al. Environ Toxicol Pharmacol 2011; Xu D, et al. Plos ONE 2012





2. 证实外源物的多靶点直接毒性作用及其分子机制

尼古丁：通过上调海马GAD67而编程HPA轴高敏感性
通过下调SF1/StAR而抑制胎肾上腺甾体合成功能
通过下调TGF β R而抑制胎软骨基质合成功能

咖啡因：通过上调11 β -HSD2而诱导胎海马兴奋性损伤
通过下调StAR而增强胎肾上腺甾体合成功能
通过拮抗A2A而抑制胎关节软骨基质合成功能

地塞米松：通过上调Mig6而抑制胎长骨发育
通过下调StAR而抑制胎睾丸甾酮合成功能



毒性机制

原位代谢损伤机制
表观遗传修饰异常机制

Ping J, et al. Chemico-Biological Interactions 2012
Huang J, Clin Exp Pharmacol Physiol 2012; Xu D, et al. Plos One 2012
Kou H, Toxicol Appl Pharmacol 2014; Wu YM, Toxicol Appl Pharmacol 2015
Tan Y, et al. Toxicol Lett 2018; Xu D, et al. FASEB J 2018; Xu D, Toxicol Lett 2018

Peng RX, et al. Asia Pacific J Pharmacol 1994
Peng RX, et al. N-S Arch Pharmacol 1998
Wang H, et al. Asia Pacific J Pharmacol 2000
Wang H, et al. Acta Pharmacol Sin 2006
Wang H, et al. Acta Pharmacol Sin 2008
Wang H, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2010





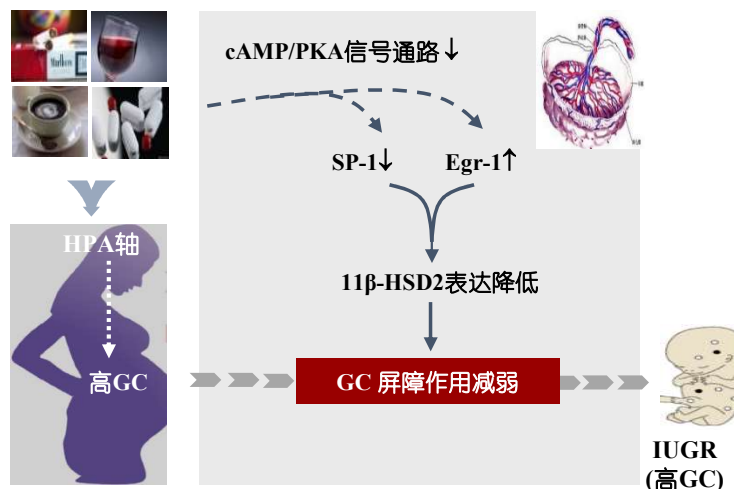
3. 发现母源性GC过暴露并证实其节俭表型编程机制

GC：糖皮质激素



首次发现

“母源性GC过暴露”现象



胎盘GC屏障开放机制

创新性提出

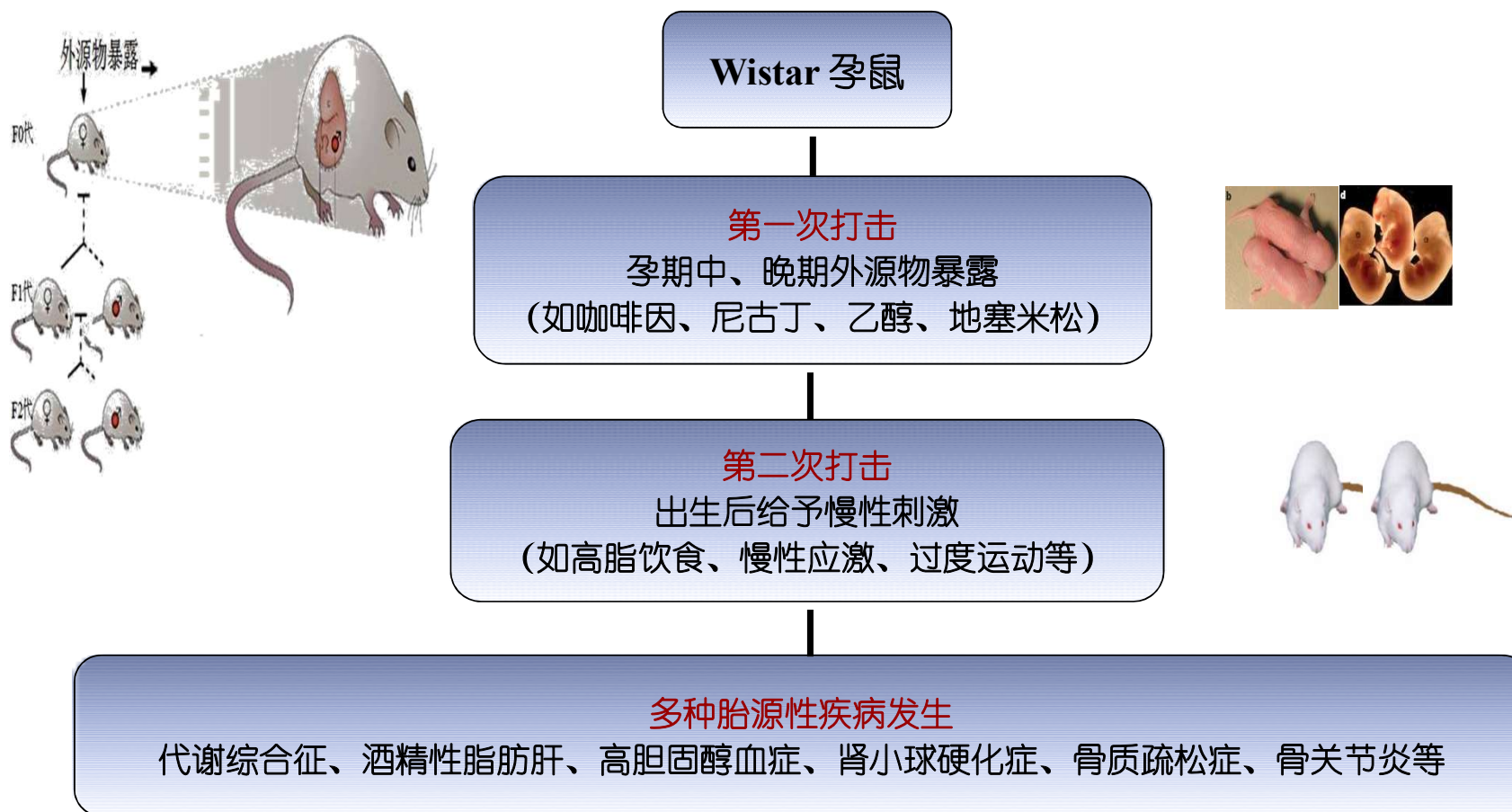
高GC通过编程胎儿“节俭表型”，帮助其度过宫内危险期

Chen M, et al. Exp Toxicol Pathol 2007; Liang G, et al. Exp Toxic Pathol 2011; Xu D, et al. Toxicol Lett 2012
Xu D, et al. PloS ONE 2012; Ping J, et al. Toxicology 2014; Shen L. Toxicol Appl Pharmacol 2014; Pan ZQ, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2016
Shangguan, et al. Cell Death Dis 2017; Tan Y, et al. Toxicol Lett 2018, Yu LT, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2018; Zhou J, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2018



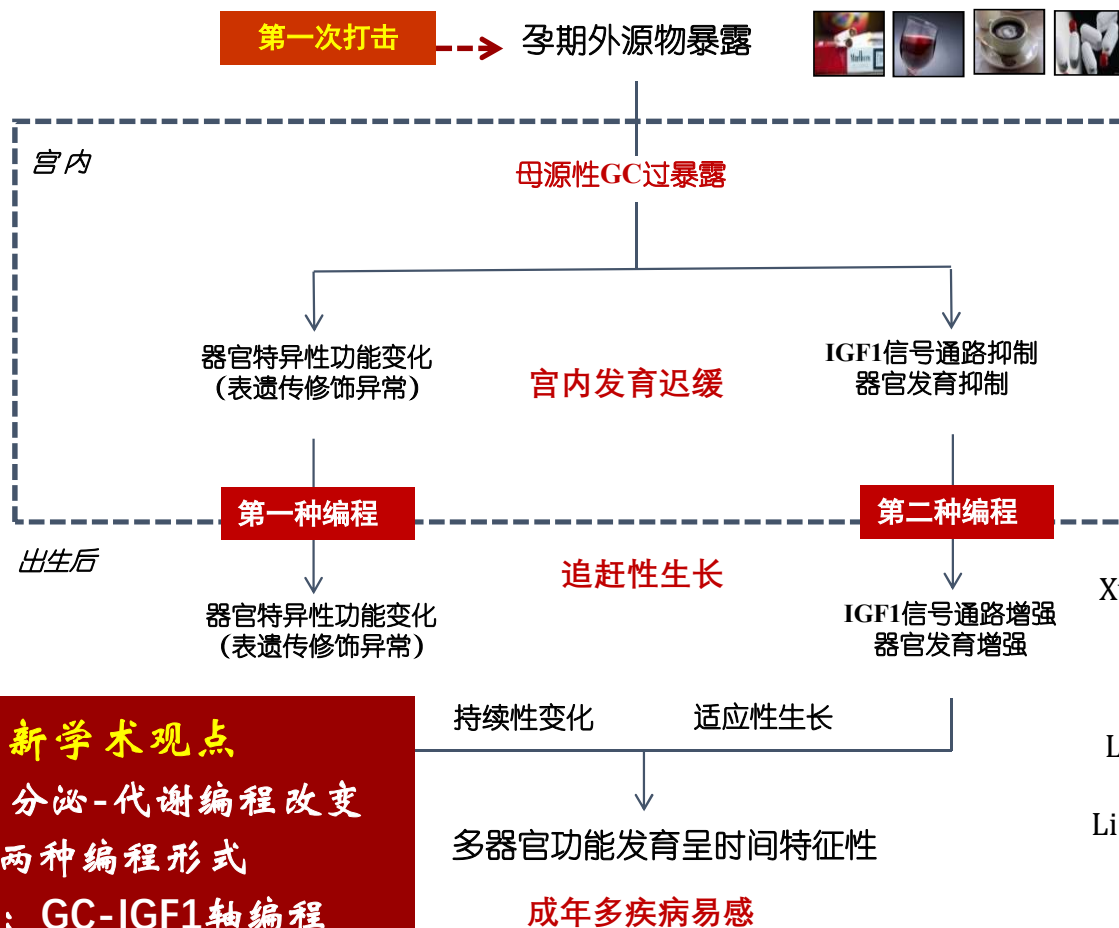


4. 构建基于“二次打击”理论的胎源性成年疾病模型





5. 提出宫内发育迟缓子代存在神经内分泌代谢编程



新学术观点
神经内分泌-代谢编程改变
两种编程形式
核心: GC-IGF1轴编程

关键问题
表遗传修饰异常
宫内编程改变
多代遗传效应
性别差异原因

Xu D, et al. Toxicol Lett 2012
Liu L, et al. Toxicol Lett 2012
Xu, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2012
Wang LL, et al. Toxicol Lett 2014
Shen L, et al, Toxicol Appl Pharmacol 2014
Luo HW, et al, Toxicol Appl Pharmacol 2014
Li J, et al, Toxicol Appl Pharmacol 2015
He Z, et al. Toxicol Res 2016
Pei LG, et al. Reprod Toxicol 2017
Kou H, et al. Reprod Toxicol 2017
Lv F, et al. Endocrinology 2018
Xu D, et al. FASEB J 2018





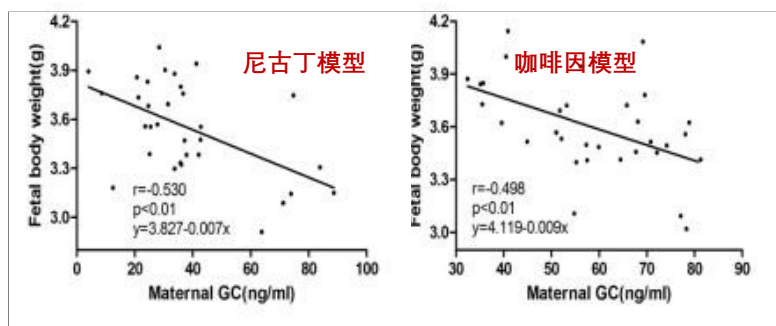
6. 提出基于母体血代谢谱的孕期疾病风险评估指标

母体血糖皮质激素及相关代谢物水平变化可用于孕期宫内发育迟缓风险评估

1. 胎血代谢谱变化		
胎血	胰岛素	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-1	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-2	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-3	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-4	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-5	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-6	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-7	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-8	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-9	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-10	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-11	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-12	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-13	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-14	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-15	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-16	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-17	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-18	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-19	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-20	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-21	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-22	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-23	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-24	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-25	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-26	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-27	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-28	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-29	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-30	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-31	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-32	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-33	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-34	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-35	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-36	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-37	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-38	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-39	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-40	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-41	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-42	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-43	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-44	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-45	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-46	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-47	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-48	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-49	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-50	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-51	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-52	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-53	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-54	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-55	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-56	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-57	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-58	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-59	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-60	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-61	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-62	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-63	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-64	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-65	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-66	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-67	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-68	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-69	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-70	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-71	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-72	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-73	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-74	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-75	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-76	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-77	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-78	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-79	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-80	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-81	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-82	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-83	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-84	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-85	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-86	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-87	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-88	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-89	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-90	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-91	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-92	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-93	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-94	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-95	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-96	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-97	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-98	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-99	0.1000
胎血	胰岛素样生长因子-100	0.1000

母血糖皮质激素(GC) :

- 母血GC水平增加
- 母血GC量与胎鼠体重呈反比
- 母血代谢谱呈GC特征性变化



母血小分子代谢物 :

- 糖代谢: α , β -葡萄糖
- 脂代谢: HDL-C、 β -羟丁酸

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



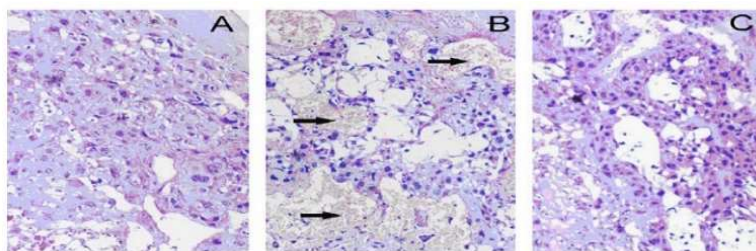


7. 研发宫内发育迟缓及胎源性疾病的早期防治药物

当归成分—阿魏酸钠和当归注射剂有效防治烟酒所致宫内发育迟缓发生

Tab. 1 Effects of sodium ferulate (SF) on fetal development parameters in rats with IUGR.

Groups	Body weight (g)	Body length (cm)	Tail length (cm)	Liver weight (g)	Brain weight (g)
Control	4.9±0.6	4.22±0.28	1.35±0.05	0.36±0.05	0.17±0.01
IUGR	3.5±0.4 [*]	3.64±0.16 ^{**}	1.21±0.07 ^{**}	0.25±0.03 ^{**}	0.14±0.02 ^{**}
SF(25 mg·kg ⁻¹)	4.1±0.6 [#]	3.80±0.32	1.28±0.09	0.28±0.03 [#]	0.16±0.04
SF(50 mg·kg ⁻¹)	4.4±0.5 ^{##}	3.83±0.15 [#]	1.30±0.06 [#]	0.32±0.04 ^{##}	0.16±0.03



对照 烟酒模型 烟酒模型+阿魏酸钠

表 1 当归注射液对烟酒所致宫内发育迟缓胎鼠生长发育的影响($\bar{x} \pm s$)

观察指标	正常对照组	模型对照组	当归注射液组
胎儿数 / n	79	73	77
平均胎盘重 /g	0.56 ±0.07	0.44 ±0.07 ^c	0.54 ±0.06 ^f
体重 /g	5.18 ±0.30	4.27 ±0.38 ^c	4.88 ±0.15 ^f
身长 /cm	4.34 ±0.15	4.00 ±0.11 ^c	4.18 ±0.04 ^f
尾长 /cm	1.59 ±0.04	1.46 ±0.09 ^c	1.52 ±0.02
肝脏重量 /mg	340 ±28	264 ±40 ^c	319 ±42 ^e
脑组织重量 /mg	195 ±2	175 ±12 ^c	190 ±11 ^e
IUGR 发生率 /%	7.6	67.1 ^e	28.6 ^f

与正常对照组相比^c $P < 0.01$; 与模型对照组相比^{e, f} $P < 0.01$

表 2 当归注射液对烟酒所致宫内发育迟缓孕鼠胎盘组织抗氧化功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

观察指标	正常	模型	当归
	对照组	对照组	注射液组
MDA /nmol mg ⁻¹ pro	30 ±6	60 ±14 ^c	41 ±9 ^e
GSH /nmol mg ⁻¹ pro	2.7 ±0.5	3.4 ±0.4 ^b	2.9 ±0.3 ^e
SOD /U mg ⁻¹ pro	3.9 ±1.2	1.6 ±0.5 ^c	3.0 ±1.5 ^e
GSH Px /U mg ⁻¹ pro	7.8 ±1.3	5.7 ±1.2 ^b	7.2 ±1.1 ^e
Cat /k mg ⁻¹ pro	0.62 ±0.16	0.43 ±0.07 ^b	0.56 ±0.10 ^e

与正常对照组相比^{b, e} $P < 0.05$; ^c $P < 0.01$; 与模型对照组相比^e $P < 0.05$





提纲

1. 发育毒性与胎源性疾病
2. 孕期不良环境及影响因素
3. 胎源性疾病的宫内编程机制
4. 胎源性疾病的早期防治策略





出生缺陷的三级预防

一级预防措施

目的：减少危险因素，防止出生缺陷的发生

目标人群：育龄妇女、怀孕妇女、整个社会

主要内容：遗传咨询、孕前咨询、健康教育、孕期保健

二级预防措施

目的：减少出生缺陷的发生（孕期各外源物暴露）

目标人群：怀孕妇女

主要内容：产前诊断、宫内治疗

三级预防

目的：使出生缺陷及时得到治疗和控制在（出生后药物治疗）

目标人群：已出生的新生儿

主要内容：新生儿筛查、内外科治疗和康复





早期综合防治

孕期综合防治：

- 遗传咨询、孕前咨询、健康教育、孕期保健
- 合理安排孕前、孕期生活，避免各种应激刺激（如营养不良、外源物暴露、母体应激等），防止IUGR发生；
- 建立预测母源性GC过暴露的孕早期预警技术，开展出生缺陷一级预防，如母体代谢谱预测、脐带预测等；
- 孕期药物防治IUGR发生，如当归注射液、阿魏酸钠、褪黑激素等





早期综合防治

出生后早期防治：

- 营养干预（控制饮食），防止追赶性生长、过度肥胖及胰岛素抵抗发生；
- 外周血预警标记物检测，如HMGCR组蛋白乙酰化等；
- 建立基于HPA轴功能异常的胎源性疾病早期诊治技术，如幼年丰富环境以改善HPA轴功能发育；HPA轴功能异常的早期筛查；胰岛素抵抗及糖脂代谢表型变化等。
- 出生后早期药物治疗，如维生素C/E、叶酸、 ω -3脂肪酸、白藜芦醇等，减缓代谢性疾病发生。





Thank You

