



宫内发育迟缓相关内分泌代谢 异常临床及基础研进展



武汉大学中南医院 廖立红
发育源性疾病湖北省重点实验室

liaolihong@znhospital.cn





提纲

1. 早产儿流行病学
2. 儿童代谢综合征规范化诊治进展
3. 胎儿程序化相关循证学研究
4. 宫内发育迟缓相关内分泌代谢异常基础研究进展





我国早产儿/低出生体重现状



- ▶ 早产儿出生率：我国呈逐年上升趋势
- ▶ 随着围产医学和新生儿医学的进展，极低和超低出生体重早产儿存活率明显提高，国外研究结果显示：在2007-2011年出生的EPI（胎龄 <28 周）中的存活率为79.5%，VPI（ 28 周 $<$ 胎龄 <32 周）的存活率超过了95%，EPI和VPI的整体存活率为92.2%。2009年中国住院新生儿调查显示， <28 周、 $28-30$ 周和 $31-33$ 周的病死率分别为9.3%、7.8%和2.3%
- ▶ 成活患儿远期预后是产科、新生儿科及儿科内分泌医生共同关注的重要问题
 - * 如何改善这些高危儿存活后的远期发育结局
 - * 如何在儿童及青少年期发现早期预警指标





早产儿/低出生体重儿---儿童及青少年期临床特征

- **追赶生长**：大部分生后即出现追赶生长，在2岁时期身高、体重达到正常。约10%无追赶生长者，如不早期干预，易出现成年期矮身材
- **神经系统发育障碍**：部分可出现认知损害、学习成绩差、社交障碍等，需要早期进行神经运动发育评估，对神经运动发育落后者及时进行干预
- **内分泌代谢紊乱**：对有糖尿病和心血管病家族史者以及体重增长过快、肥胖者需要定期监测





提纲

1. 早产儿流行病学
2. 儿童代谢综合征规范化诊治进展
3. 胎儿程序化相关循证学研究
4. 宫内发育迟缓相关内分泌代谢异常基础研究进展





发育源性代谢综合征 (MetS)

➤ MetS是以肥胖、高血糖、高血压及血脂异常等集结发病为特征的一种综合征

➤其发病率有逐年增高趋势，在普通儿科人群中为3%-6%，在肥胖儿童中高达20%-40%

➤病因包括：

1.遗传：迄今已发现200余种基因位点与肥胖、脂代谢和糖代谢紊乱以及MetS 的发生相关

2.环境因素：（1）宫内环境 （2）出生后环境 （3）疾病(肥胖/超重，非酒精性脂肪肝病等)





儿童代谢综合征的诊断进展

Table 2 Definitions of metabolic syndrome: IDF 2007 vs CHN 2012— a comparison

10≤age<16 (adolescents) with metabolic syndrome - component definitions and boundary values

Component	MS-CHN2012 definition	MS-IDF2007 definition
Central Obesity	<ul style="list-style-type: none"> • Central obesity: waist circumference greater than the 90th percentile for those of the same age/same sex (P90) for children and adolescents. • Rapid screening index: WHtR: 0.48 (boys); 0.46 (girls) 	Central obesity: waist circumference greater than the 90 th percentile for those of the same age/same sex (P90) for children and adolescents.
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> • systolic or diastolic pressure greater than the 95th percentile of the same age and gender group • Rapid screening index: <ul style="list-style-type: none"> • BP≥130 mm Hg (systolic) • or ≥85 mm Hg (diastolic) 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure <ul style="list-style-type: none"> ◦ ≥130 mm Hg (systolic) ◦ or ≥85 mm Hg (diastolic)
Elevated Blood Glucose	<ul style="list-style-type: none"> • impaired fasting glucose (IFG)= fasting plasma glucose≥5.6 mmol/L; • or impaired glucose tolerance (IGT) as measured by an oral glucose tolerance test (OGTT) at 2 hr, plasma glucose between 7.8 mmol/L and 11.1 mmol/L; • or existing diagnosis of type 2 diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • fasting plasma glucose ≥5.6 mmol/L • or existing diagnosis of type 2 diabetes mellitus
Dyslipidemia	<ul style="list-style-type: none"> • HDL-cholesterol <1.03 mmol/L • or non-HDL cholesterol≥3.76 mmol/L • Triglycerides ≥1.47 mmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> • HDL-cholesterol <1.03 mmol/L • Triglycerides ≥1.7 mmol/L





≥10岁儿童青少年MetS诊断标准（2012年）：

中心性肥胖（WC≥90百分位）——必备条件

同时具备至少下列2项：

高血压（SBP≥130mmHg或DBP≥85mmHg）

血糖（FPG≥5.6mmol/L

IGT OGTT餐后2小时血糖

7.8-11.1mmol/L)

HDL-C≤1.03mmol/L或非HDL-C ≥ 3.76mmol/L)

甘油三酯≥1.47mmol/L



儿童期心血管疾病危险因素

Table 3 Suggestions of abnormal ranges for childhood CVD risk factors

6≤age <10 (children) with CVD risk factors - component definitions and boundary values

Component	MS-CHN2012 Definition	MS-IDF2007 Definition
Central obesity	<ul style="list-style-type: none"> Central obesity is defined as a waist circumference (WC) greater than the 95th percentile for those of the same age/same sex (P95) for children. OR <ul style="list-style-type: none"> BMI over the 95th percentile for those of the same age/same sex (P95) for children. Rapid screening index: WHtR: 0.48 (boys) 0.48 (girls) 	Age 6 to <10 years Obesity ≥90th percentile as assessed by waist circumference Metabolic syndrome cannot be diagnosed, but further measurements should be made if there is a positive family history of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular disease, hypertension, or obesity
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> systolic or diastolic pressure greater than the 95th percentile of the same age and gender group Rapid screening index: BP≥120 mm Hg (systolic) or ≥80 mm Hg (diastolic) 	
Elevated blood glucose	If impaired fasting glucose (IFG)=fasting plasma glucose≥5.6 mmol / L is found, suggest performing an oral glucose tolerance test (OGTT)	
Dyslipidemia Elevated triglycerides	<ul style="list-style-type: none"> HDL-cholesterol <1.03 mmol/L OR <ul style="list-style-type: none"> non-HDL cholesterol≥3.76 mmol/L Triglycerides ≥1.47 mmol/L 	



6≤年龄 < 10岁儿童CVD危险因素异常界值:

这个年龄段儿童的生理特快速变化中，不宜轻易诊断

MetS，然而近期临床研究发现，该组肥胖儿童已经暴露

多项代谢异常，故提出**CVD**危险因素并予以明确界定



Fu et al. Curr Diab Rep2014;14:447.



儿童期心血管疾病危险因素

Table 3 Suggestions of abnormal ranges for childhood CVD risk factors

6≤age <10 (children) with CVD risk factors - component definitions and boundary values

Component	MS-CHN2012 Definition	MS-IDF2007 Definition
Central obesity	<ul style="list-style-type: none"> Central obesity is defined as a waist circumference (WC) greater than the 95th percentile for those of the same age/ same sex (P95) for children. OR <ul style="list-style-type: none"> BMI over the 95th percentile for those of the same age/same sex (P95) for children. Rapid screening index: WHtR: 0.48 (boys) 0.48 (girls) 	Age 6 to <10 years Obesity ≥90 th percentile as assessed by waist circumference Metabolic syndrome cannot be diagnosed, but further measurements should be made if there is a positive family history of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular disease, hypertension, or obesity
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> systolic or diastolic pressure greater than the 95th percentile of the same age and gender group Rapid screening index: BP ≥120 mm Hg (systolic) or ≥80 mm Hg (diastolic) 	
Elevated blood glucose	If impaired fasting glucose (IFG)=fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol / L is found, suggest performing an oral glucose tolerance test (OGTT)	
Dyslipidemia Elevated triglycerides	<ul style="list-style-type: none"> HDL-cholesterol <1.03 mmol/L OR <ul style="list-style-type: none"> non-HDL cholesterol ≥3.76 mmol/L Triglycerides ≥1.47 mmol/L 	



CVD危险因素 (2012年) :

中心性肥胖 (WHtR 男0.48 女0.46)

**高血压 (SBP \geq 120mmHg或DBP \geq
80mmHg)**

高血糖 (FPG \geq 5.6mmol/L,行OGTT)

**脂代谢紊乱 (HDL-C \leq 1.03mmol/L
或non- HDL-C \geq 3.76mmol/L)**

甘油三酯 \geq 1.47mmol/L





儿童代谢综合征的诊治

从胎儿期开始，幼儿期加强，以控制体重为基本理念，以行为矫正为关键，以生活方式干预包括饮食调整和运动健康教育为主要手段

生活方式干预3-6月，若无效：

- (1) 空腹血糖受损或糖耐量异常：二甲双胍治疗 500mg，每日2-3次，最大剂量每天2000mg；
- (2) 高血压：非药物治疗6个月无效者，血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂、钙通道阻滞剂、 β 受体阻断剂、利尿剂；
- (3) 重度及部分中度血脂异常：可能须在饮食控制的前提下进行药物干预





小结1-儿童青少年代谢综合征规范化诊疗现状

1. 诊断标准规范化
2. 识别高危因素、防治肥胖、控制血压、纠正血脂和血糖异常
3. 从胎儿期开始，幼儿期加强，长期持续的系统工程
4. 进一步更新了指标的鉴别意义：腰围身高比（WHtR），脂代谢紊乱各指标（HDL-C、non-HDL-C、TG/HDL-C比值）等





提纲

1. 早产儿流行病学
2. 儿童代谢综合征规范化诊治进展
- 3. 胎儿程序化相关循证学研究**
4. 宫内发育迟缓相关内分泌代谢异常基础研究进展





胎儿程序化证据

基于1756名年轻芬兰人进行的以人群为基础的心血管风险研究:

- 基线时三组的血压无差异，但在31年的随访（平均年龄41岁）中，
- 早产SGA组的平均SBP为7.2 mmHg（95%置信区间= 2.3-12.1 mmHg， $P = 0.004$ ）高于胎龄组的早产儿适当出生体重，并且根据年龄和性别调整后，比足月组高7.3 mmHg（95%置信区间= 5.2-9.4 mmHg， $P < 0.0001$ ）。
- 早产SGA个体的成人患病率更高,与足月出生的人相比高血压（36.9 vs. 25.4%；年龄，性别和危险因素调整后的 $P = 0.006$ ）





胎儿程序化证据

- 在奥地利西部进行的临床试验：在青少年（平均年龄16岁）中，通过颈股动脉脉搏波速度（PWV），颈动脉内膜中层厚度（cIMT）和血压测量来评估早期血管老化程度（EVA）
- 930名青少年根据获得有关胎龄和出生体重的完整数据，分为足月或早产，在亚组分析中考虑了出生的SGA





胎儿程序化证据

结果显示:

- 早产儿（平均胎龄为 34.8 ± 2.3 周）的收缩压和舒张压明显高于足月和AGA组（ $P < 0.05$ ），适合胎龄（AGA）组。
- 在所有模型中对协变量进行调整后，这一发现在线性回归分析中仍然具有重要意义。
- SGA组的PWV显著高于AGA组（ 6.67 ± 1.73 m / s vs 6.07 ± 1.09 m / s； $P < 0.05$ ）。在线性回归分析中，这一发现在所有模型中仍然很重要。研究组之间的cIMT没有差异。





胎儿程序化证据

➤ 新西兰VLBW研究队列前瞻性纳入了所有BW<1500 g出生于1986年，其中338名（82%）出院。在7-8岁时测量身高和体重。在一个中心进行了为期2天的临床评估，评估了27-29岁的VLBW队列（n = 229；71%存活）和足月对照（n = 100），包括评估代谢综合征的组成部分。



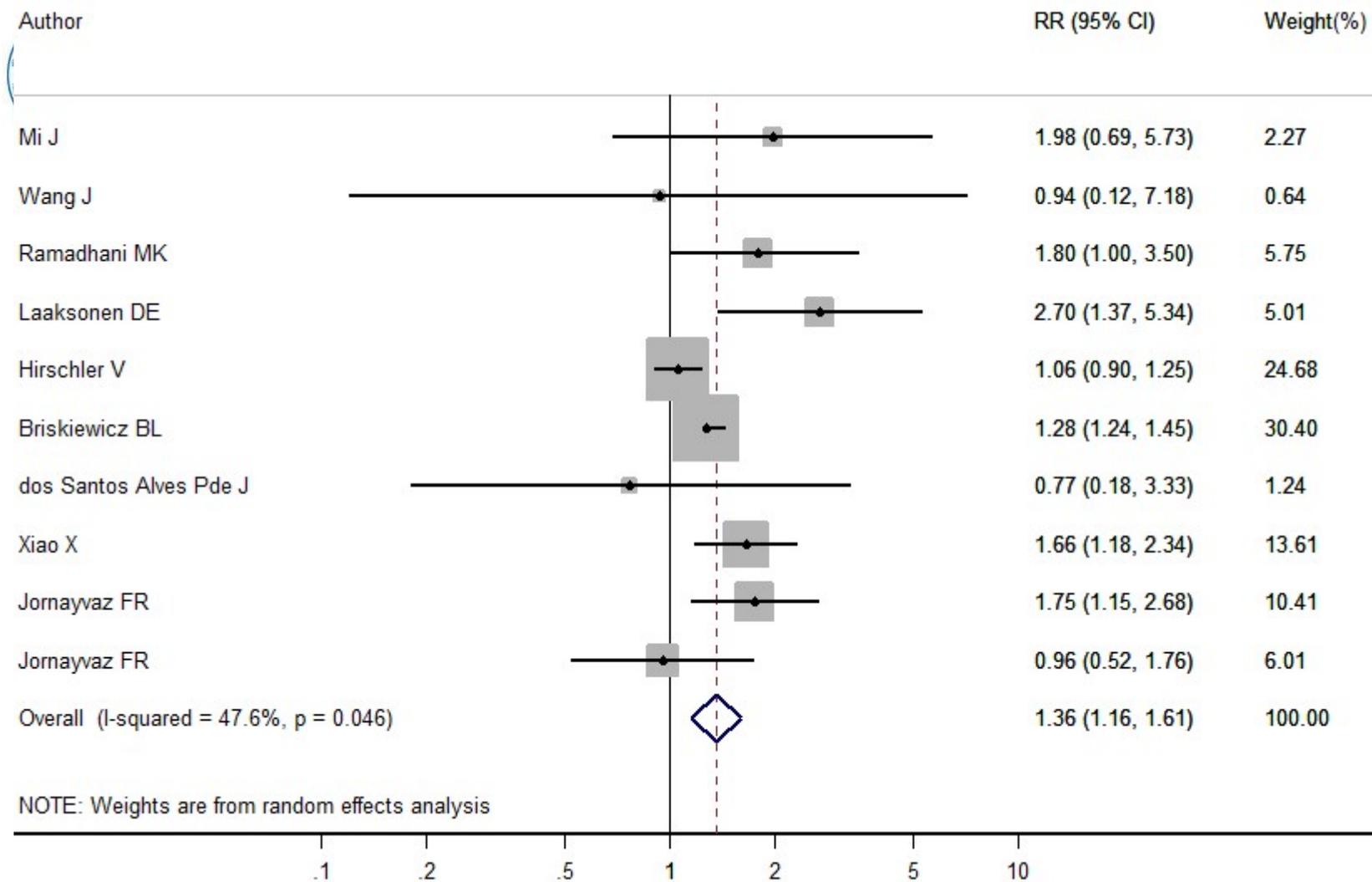


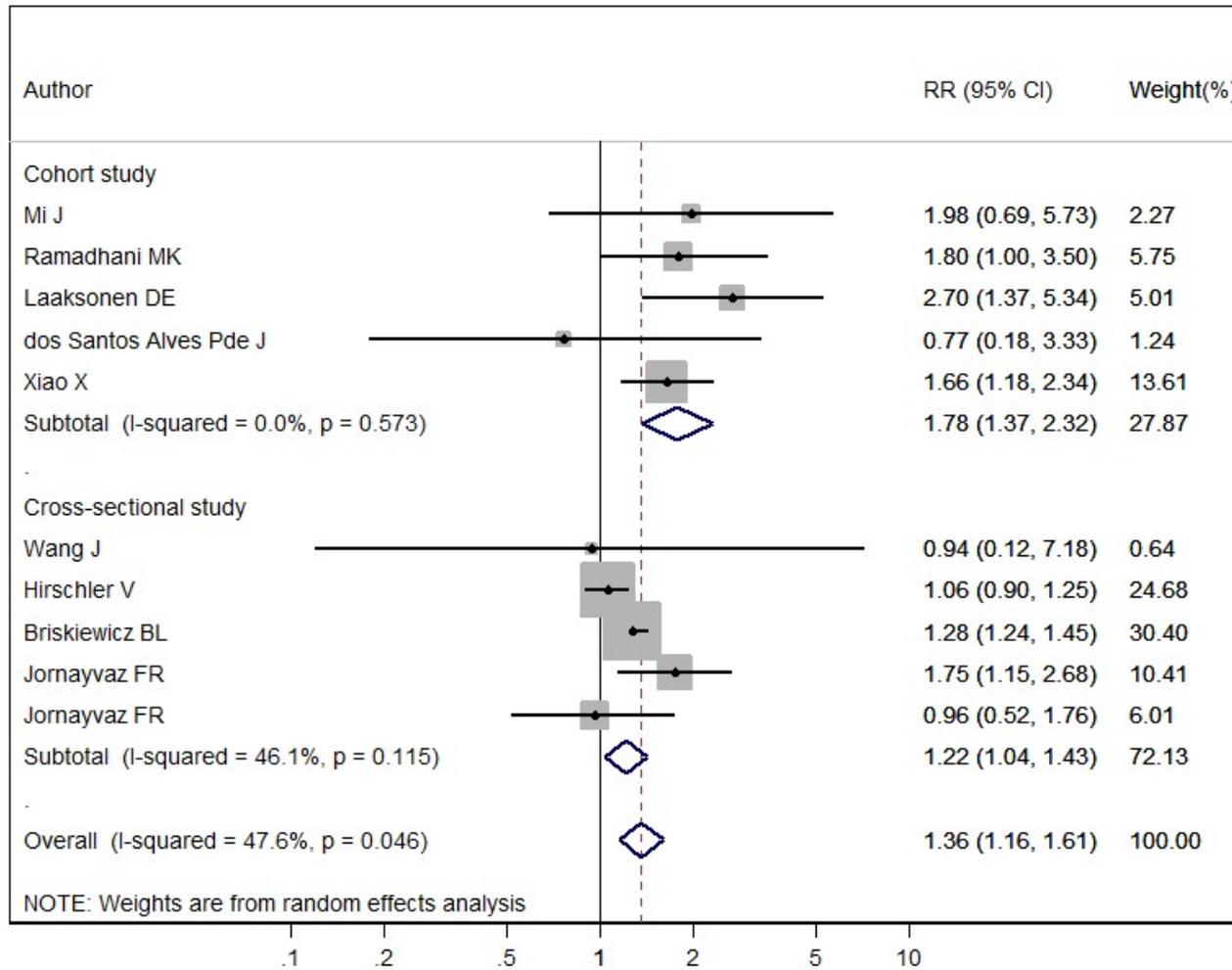
胎儿程序化证据

结果显示:

- ▶与对照组相比，男性和女性VLBW成人均明显较矮小 ($P < 0.001$)，但只有女性体重更轻 ($P < 0.001$)，并且平均体重指数 ($P = 0.044$)，脂肪量和体脂含量更低
- ▶男性（而非女性）的收缩压显著升高 ($P = 0.028$)，但代谢综合征的其他组成部分无显著差异
- ▶与对照组相比，VLBW成人的代谢综合征患病率没有差异（男性，22.2% vs 11.1%； $P = 0.15$ ；女性，12.8% vs 13.1%； $P = 0.95$ ）
- ▶回归分析显示，小于28周的胎龄男性，毛利人/太平洋岛民VLBW队列在7-8岁时BMI大于90%是在27-29岁时代谢综合征发生的重要预测指标，OR值为2-4。

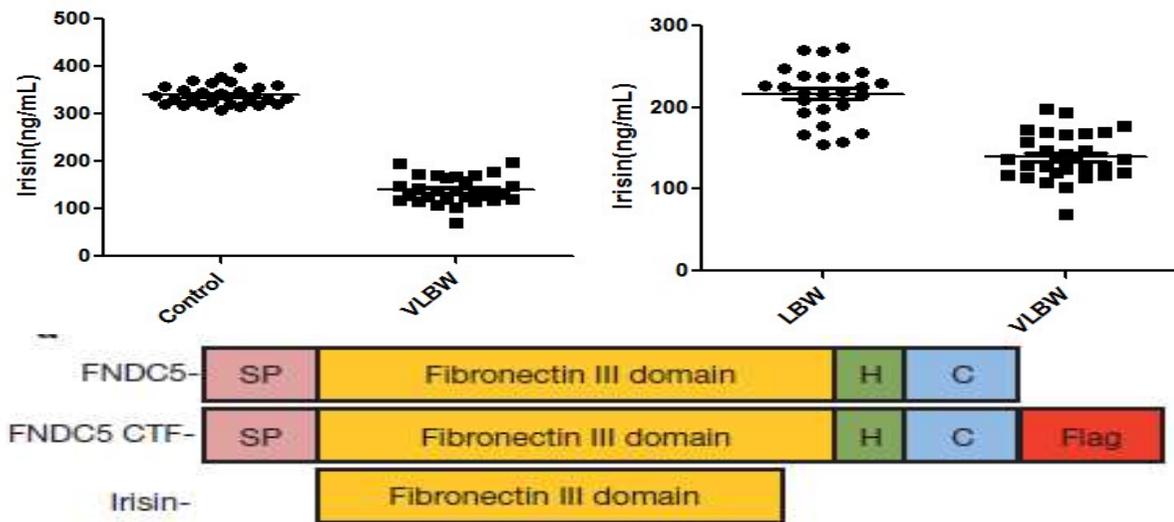








早产儿循环中的血清Irisin水平



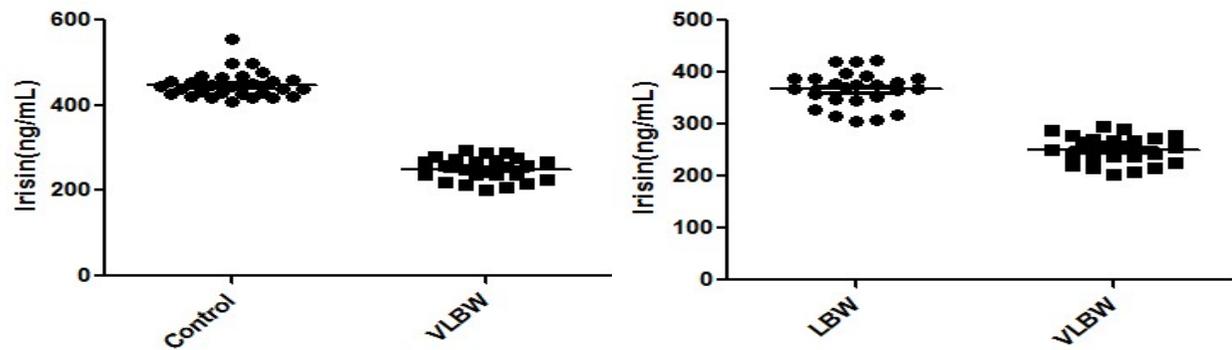
0岁时极低出生体重儿组血清Irisin水平低于正常对照组和低出生体重儿组，差异均具有统计学意义

Irisin (12个氨基酸组成, 12587Da), 由骨骼肌细胞和脂肪细胞分泌的一种肽类激素
PGC-1 α 可促进其下游分子III型纤连蛋白结构域5 (fibronectin type III domain containing protein 5, FNDC5) 裂解, FNDC5在体内被剪切转变为Irisin.





早产儿2岁时循环中的血清Irisin水平



Irisin水平的降低与糖尿病血管病变及非酒精性脂肪肝的发生显著相关

2岁时极低出生体重儿组血清Irisin水平低于正常对照组和低出生体重儿组，差异均具有统计学意义





小结2-早产儿及生活方式与代谢综合征相关性

1. 在发育敏感时期，即使是短暂的相对营养不足时期对以后的发育有显著的不良影响。
2. 婴儿后期和儿童期的发育似乎是晚期代谢和心血管疾病的主要决定因素，这表明这一时期的营养干预值得进一步研究。
3. 缺乏在住院期间对早产儿营养影响的精心设计和控制的研究与出院后患高血压或胰岛素抵抗的风险相关性的研究。





提纲

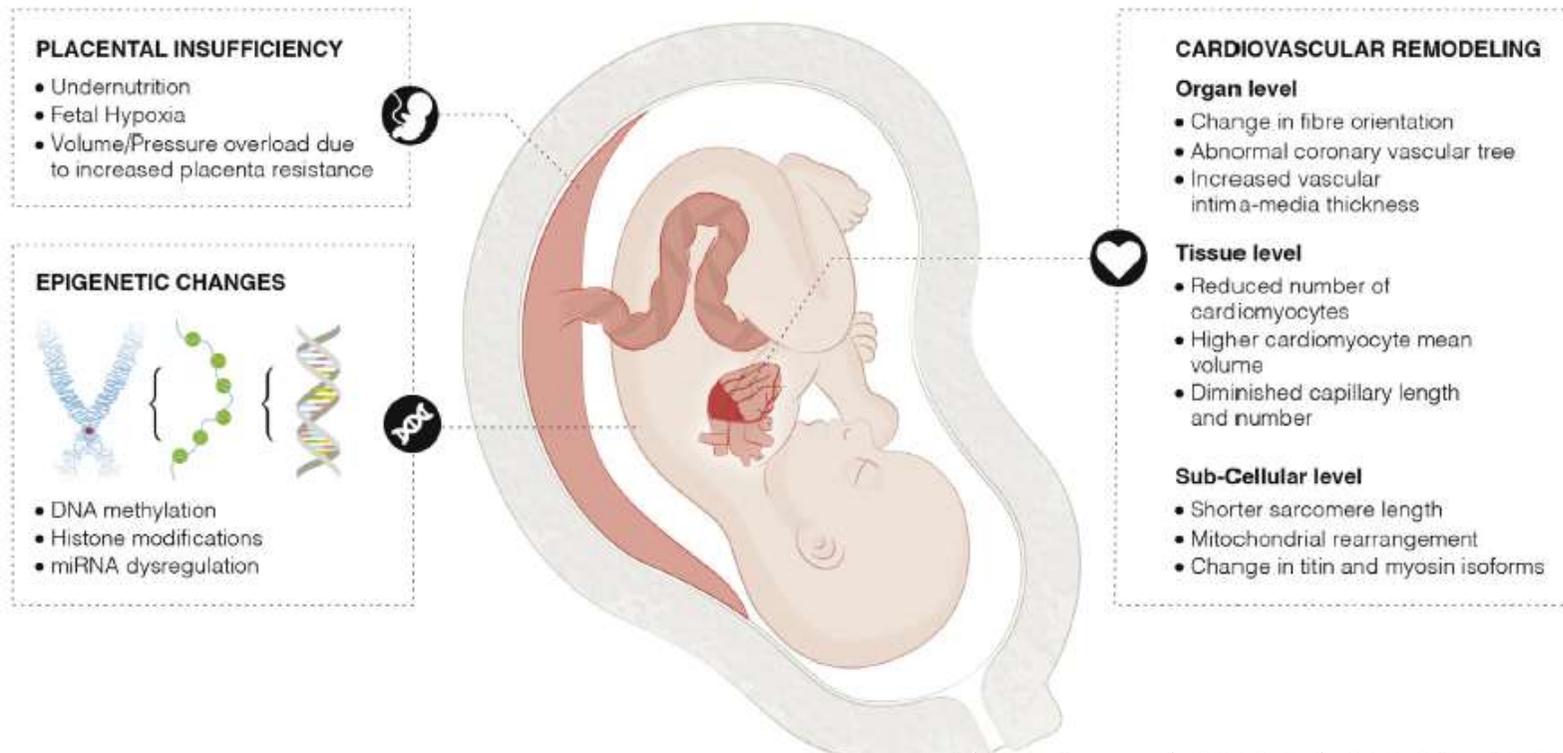
1. 早产儿流行病学
2. 儿童代谢综合征规范化诊治进展
3. 胎儿程序化相关循证学研究
4. 宫内发育迟缓相关内分泌代谢异常基础研究进展





胎儿心血管发育程序化

FIGURE 1
Fetal cardiovascular programming and remodeling associated to fetal growth restriction

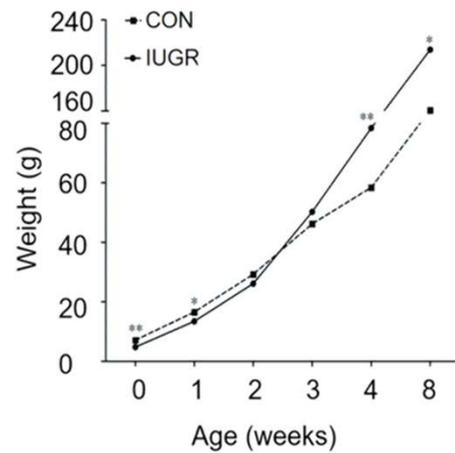


Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2S): S869-S879.

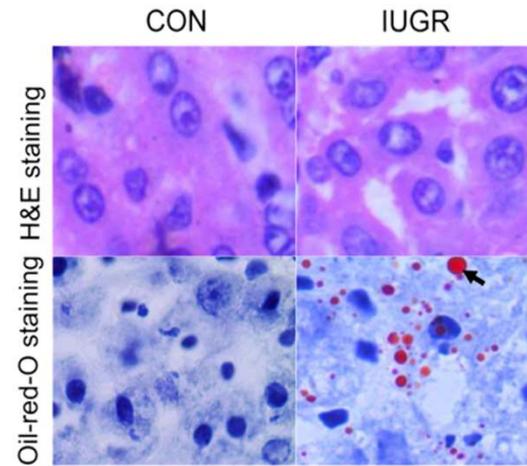


胎儿发育迟缓与追赶生长

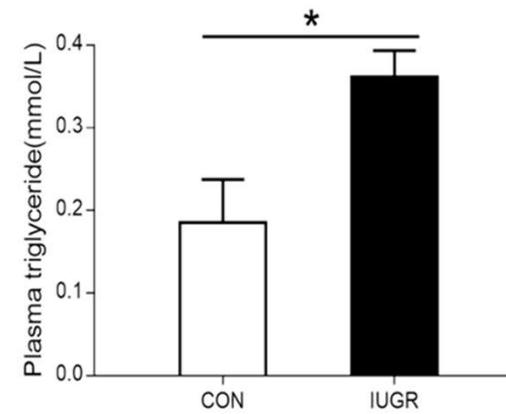
A



B



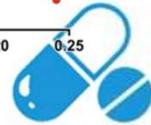
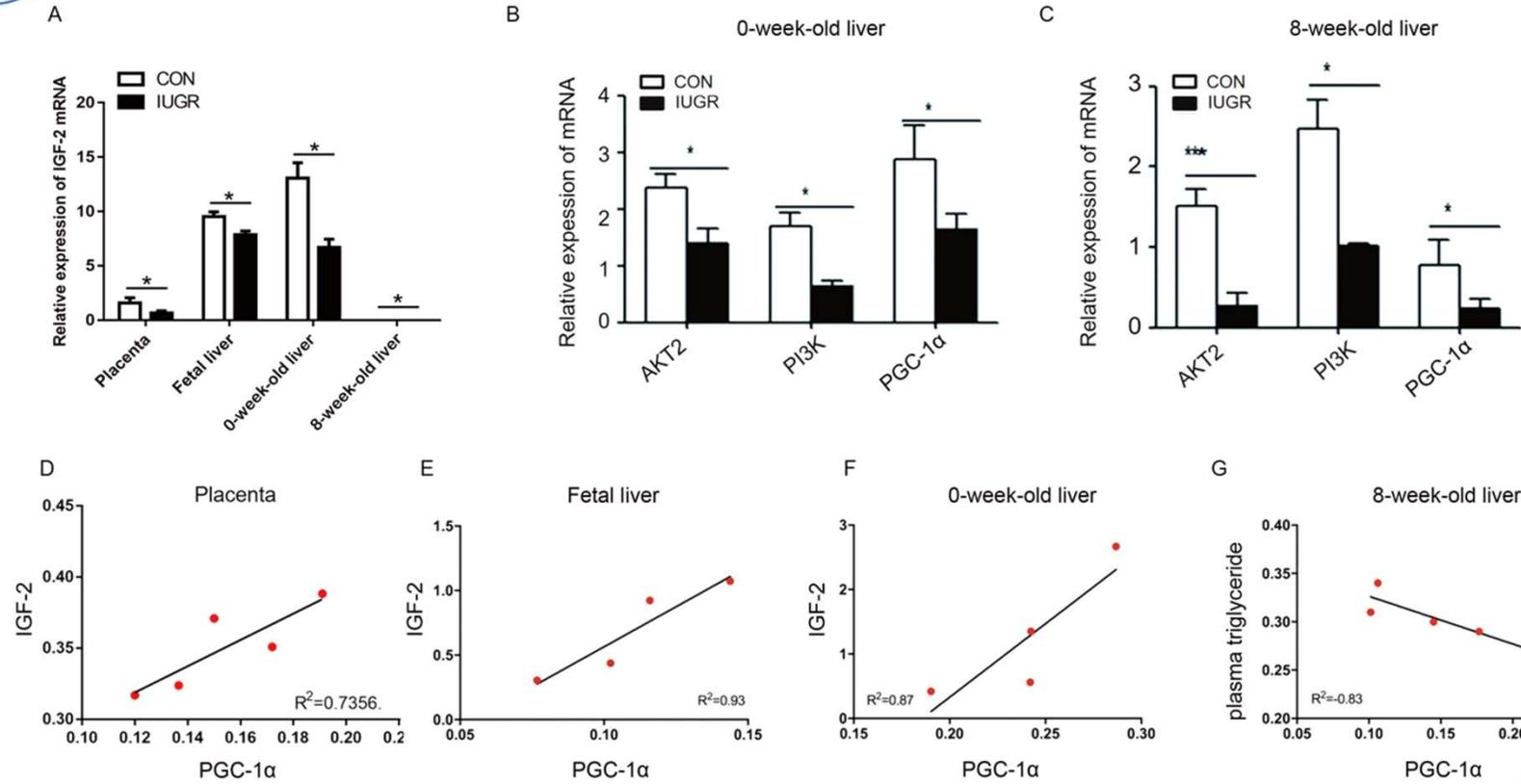
C



Liao LH. Unpublished data.



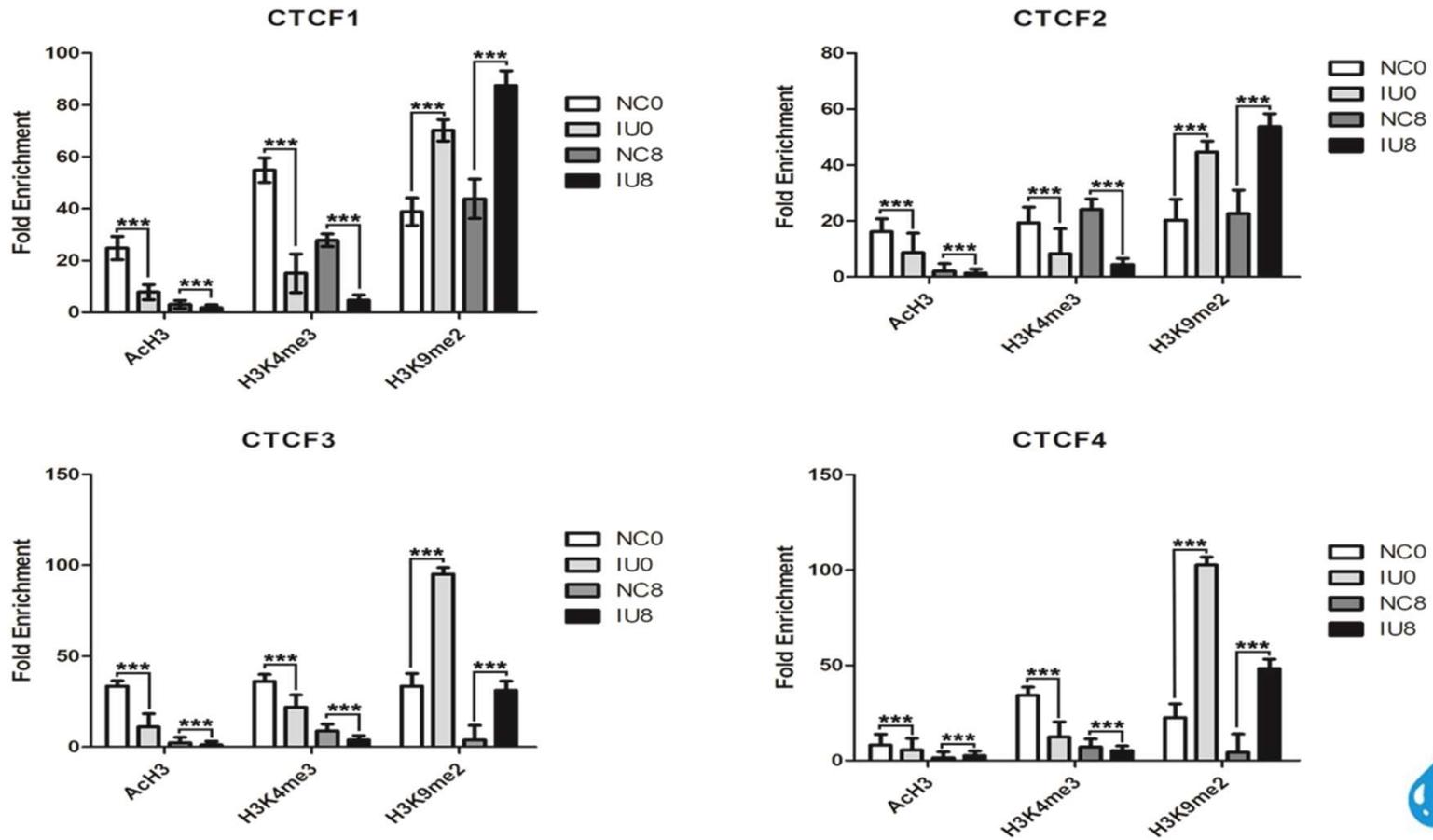
胎儿发育迟缓与追赶生长



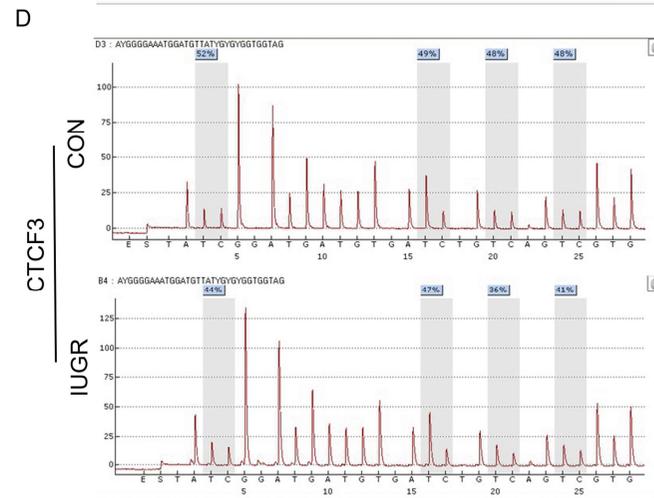
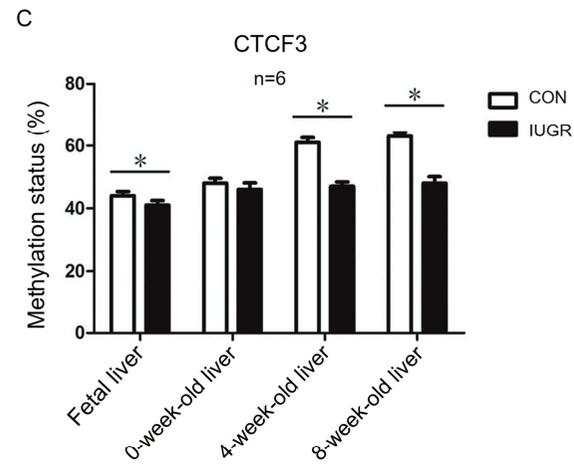
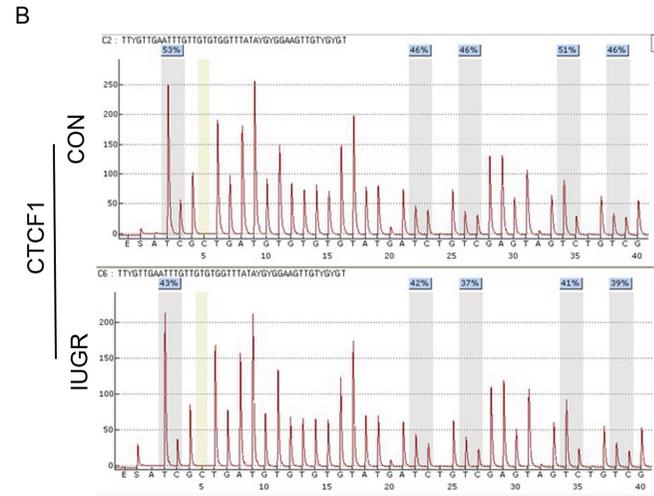
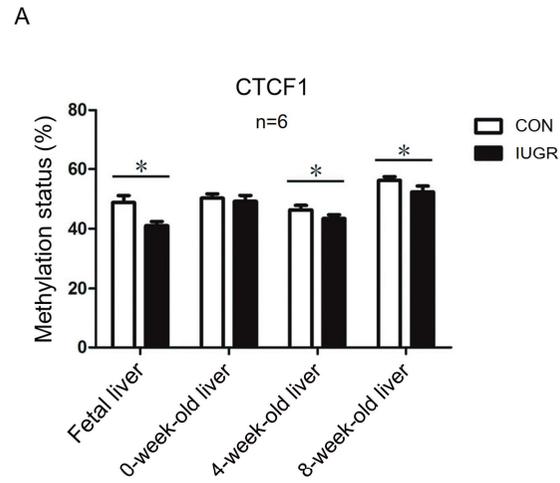
Liao LH. Unpublished data.



胎儿发育迟缓与追赶生长



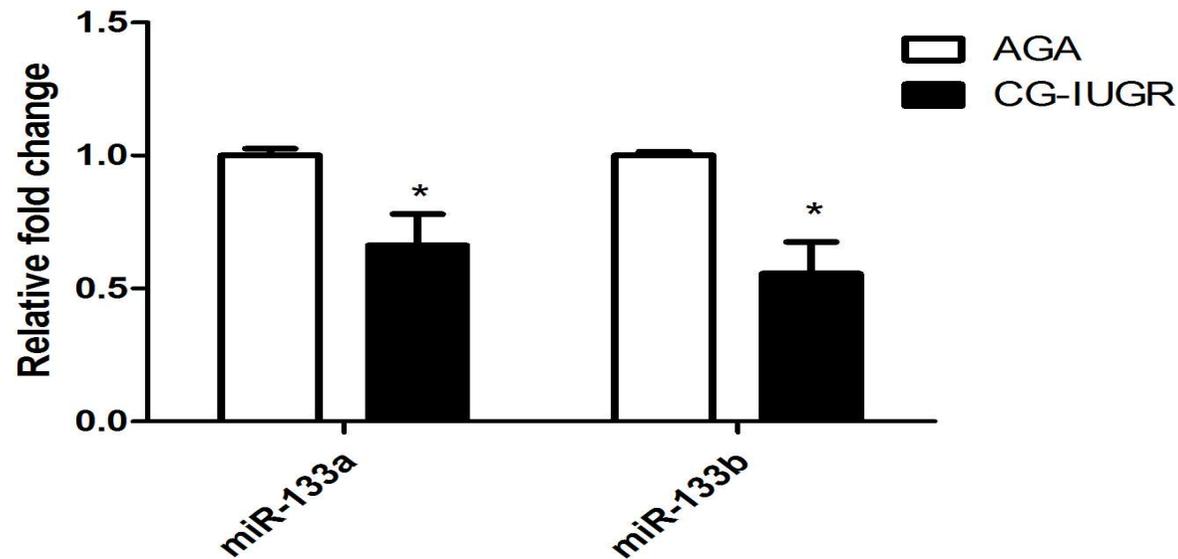
Liao LH. Unpublished data.



Liao LH. Unpublished data.



追赶生长IUGR大鼠骨骼肌microRNA-133表达



➤ 追赶生长IUGR大鼠骨骼肌microRNA-133表达较对照组明显减少，但其靶基因蛋白KLF15、GLUT4均减少，二者变化不一致，推测可能与其他表观遗传学调控如组蛋白乙酰化和DNA甲基化等起主要作用抑制基因表达相关



Liao LH. Unpublished data.



小 结

1. 宫内环境改变导致早产儿/低出生体重儿, 易出现胰岛素抵抗、血管结构异常和脂质代谢异常; 建议对特定指标进行长期跟踪随访
2. 基因、炎症及表观遗传因素可能在其中发挥重要影响
3. 未来努力的方向包括规范早产儿/低出生体重儿的随访评估及系统化管理
4. 深入探讨追赶生长早产儿/低出生体重儿个体在儿童及青少年期的内分泌代谢异常及其机制, 发现早期预警指标, 早期积极干预





Thank You

