



孕期外源物暴露所致 宫内发育迟缓的胎盘发生机制



武汉大学中南医院 黄雯
发育源性疾病湖北省重点实验室

1123126341@qq.com





提纲

1. 孕期外源物所致宫内发育迟缓及远期危害
2. 宫内发育迟缓的胎盘糖皮质激素屏障机制
——外源物的直接作用及机制





成人疾病具有胎儿起源

胎源性疾病：

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. 生殖系统相关疾病

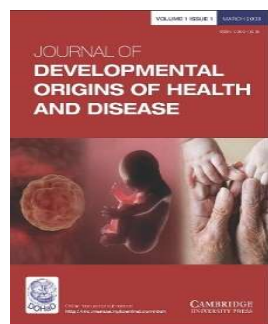
多囊卵巢综合征、卵巢早衰
睾丸发育不全综合征

V. 肿瘤

卵巢癌、乳腺癌、肝母细胞瘤

IV. 免疫性疾病

哮喘、类风湿关节炎



国际前沿问题



胎儿起源 & 宫内编程
Barker DJ. *Diabetologia* 1986





宫内发育迟缓的近/远期危害



宫内发育迟缓
(IUGR)

胎儿窘迫

新生儿窒息

围产儿死亡

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

流行病学调查



出生后

体格、智力发育落后

成年多慢性疾病易感





宫内发育迟缓的病因学

- 遗传因素
- 母体因素（母体营养、应激与疾病）
- 环境因素（物理、化学、生物因素）

环境毒物类：如 烟雾 / 尼古丁、空气污染物

药 物 类：如 咖啡因、地塞米松、可卡因

不良饮食类：如 酒 / 乙醇、咖啡、茶、可乐





我们的系统工作



孕期外源物暴露

外源物
毒性

内分泌
编程

多疾病
易感

跨代
遗传

科学问题

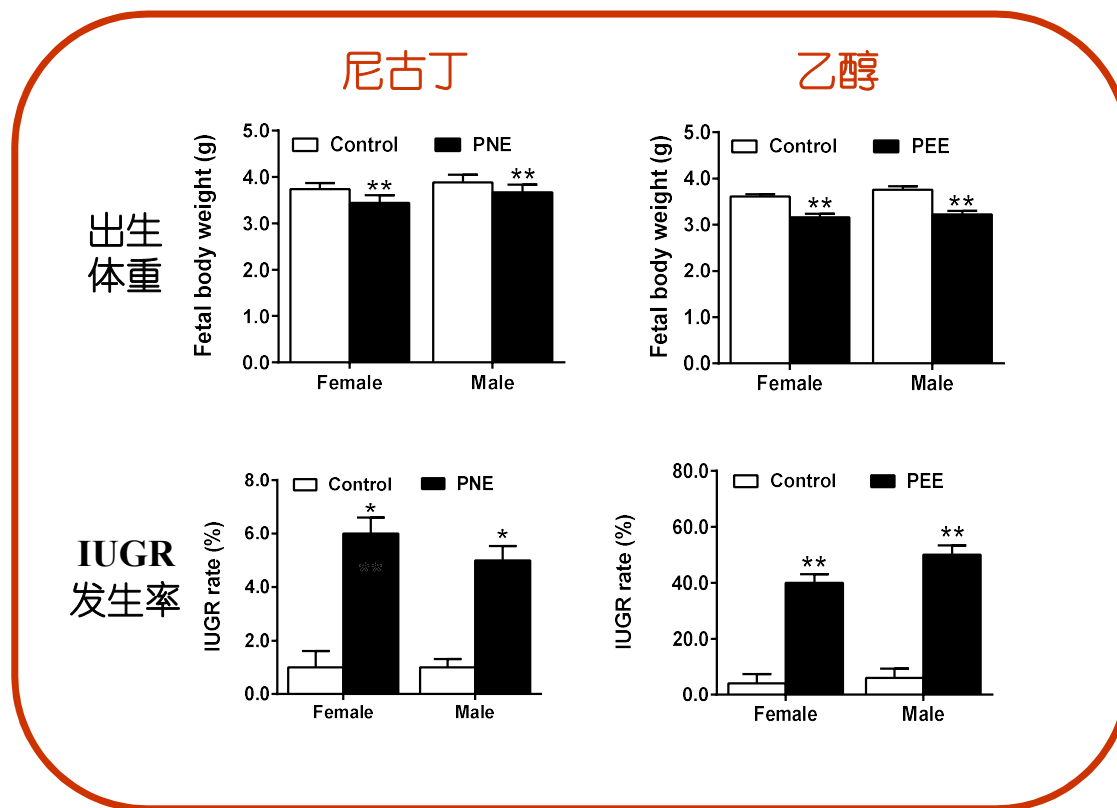
外源物发育毒性
及其宫内编程机制





我们发现 (1)

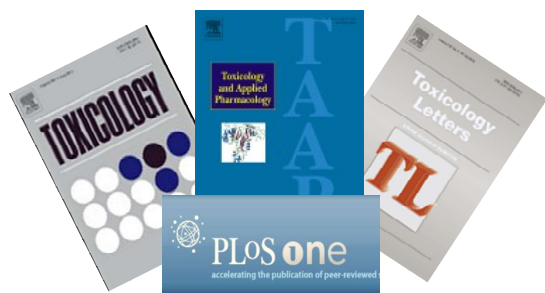
创建系列孕期外源物暴露所致的宫内发育迟缓模型





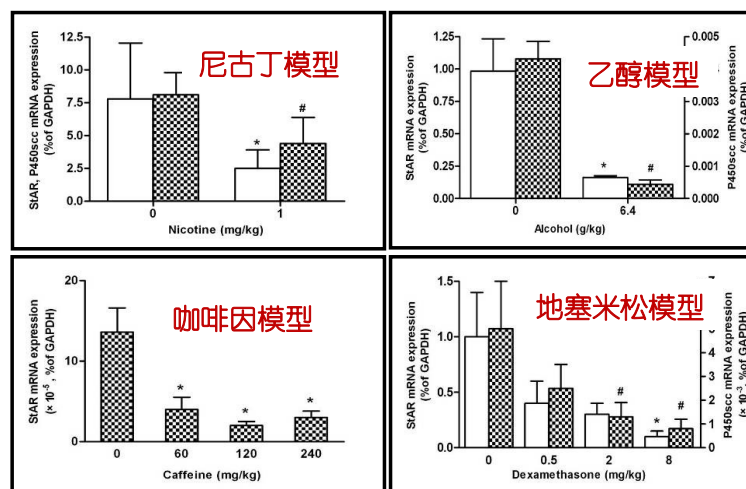
我们发现 (2)

首次发现母源性GC过暴露及其节俭表型编程机制



首次发现

“母源性GC过暴露”现象



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

GCs: 糖皮质激素

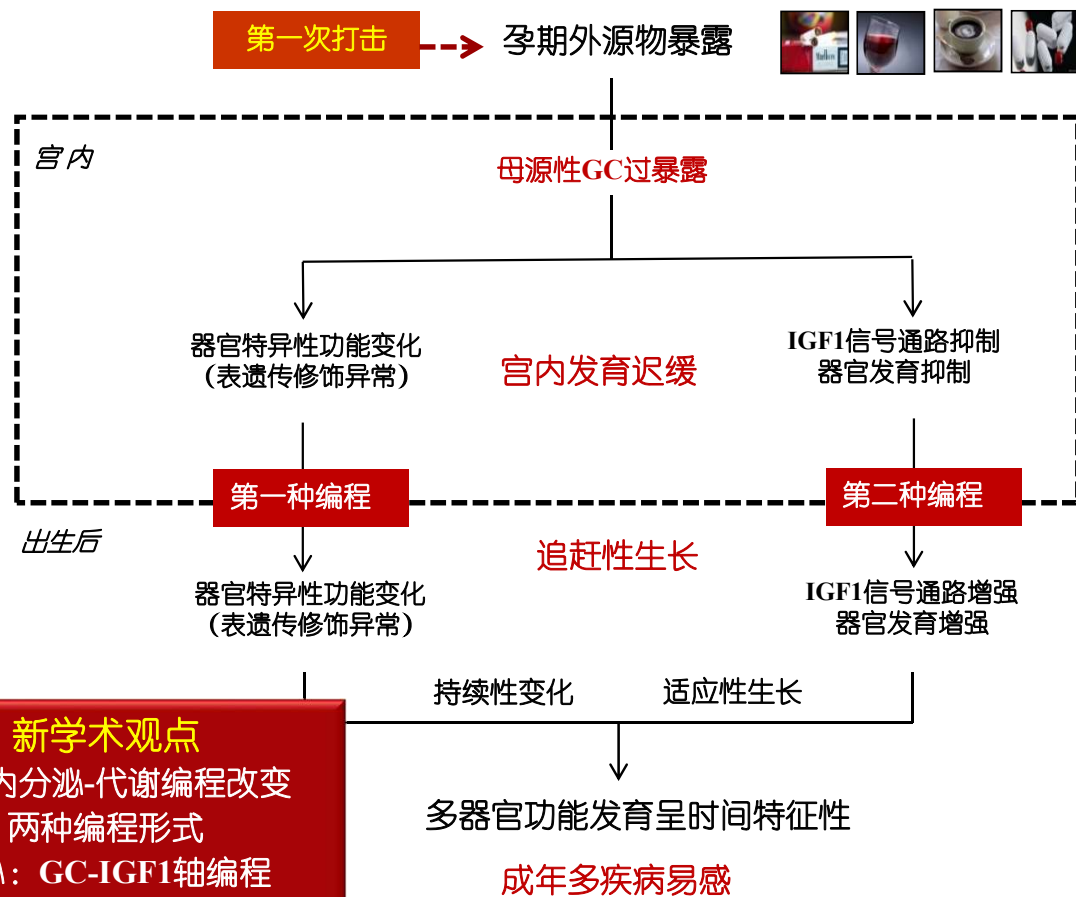
Chen M, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008; Liang G, et al. Exp Toxic Pathol 2011
Xu D, et al. Environ Toxicol Pharmacol 2011; Xu D, et al. Toxicol Lett 2012; Xu D, et al. PLoS ONE 2012





我们发现 (3)

首次证实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

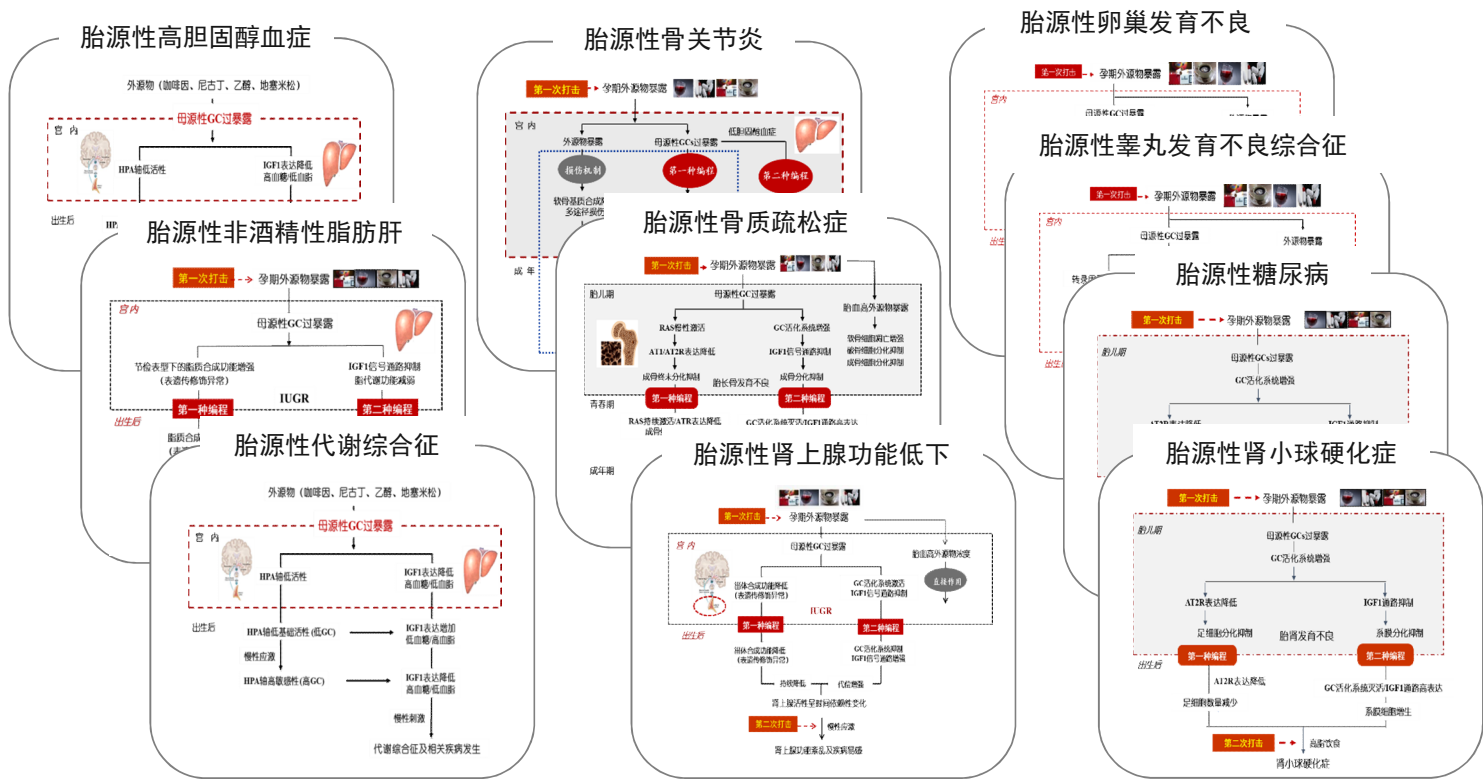
Xu D, et al. Toxicol Lett 2012
Liu L, et al. Toxicol Lett 2012
Xu, et al. Toxicol Appl Pharmacol 2012
Wang LL, et al. Toxicol Lett 2014
Shen L, et al, Toxicol Appl Pharmacol 2014
Luo HW, et al, Toxicol Appl Pharmacol 2014
Li J, et al, Toxicol Appl Pharmacol 2015
He Z, et al. Toxicol Res 2016
Pei LG, 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





研究发现 (4)

首次多种胎源性疾病存在“两种编程/两次打击”





提纲

1. 孕期外源物所致宫内发育迟缓及远期危害
2. 宫内发育迟缓的胎盘糖皮质激素屏障机制
——外源物的直接作用及机制

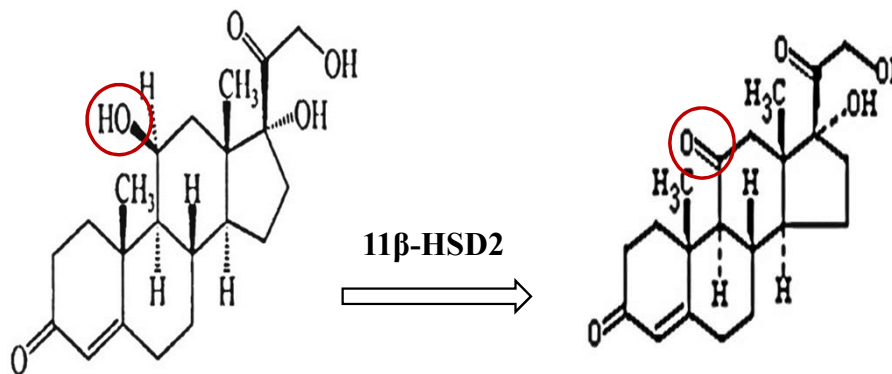
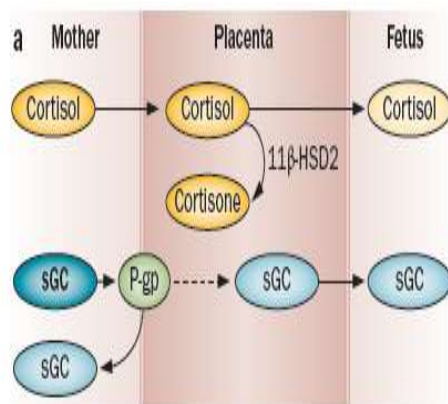




胎盘GC屏障与11 β -HSD2

已知孕期母血GC浓度随时间递增，高达胎循环5~10倍

胎盘GC屏障：2型11 β -羟类固醇脱氢酶（11 β -HSD2）与P-糖蛋白（P-gp）



人类： 皮质醇/氢化可的松（有活性）

啮齿动物： 皮质酮（有活性）

皮质酮/可的松（无活性）

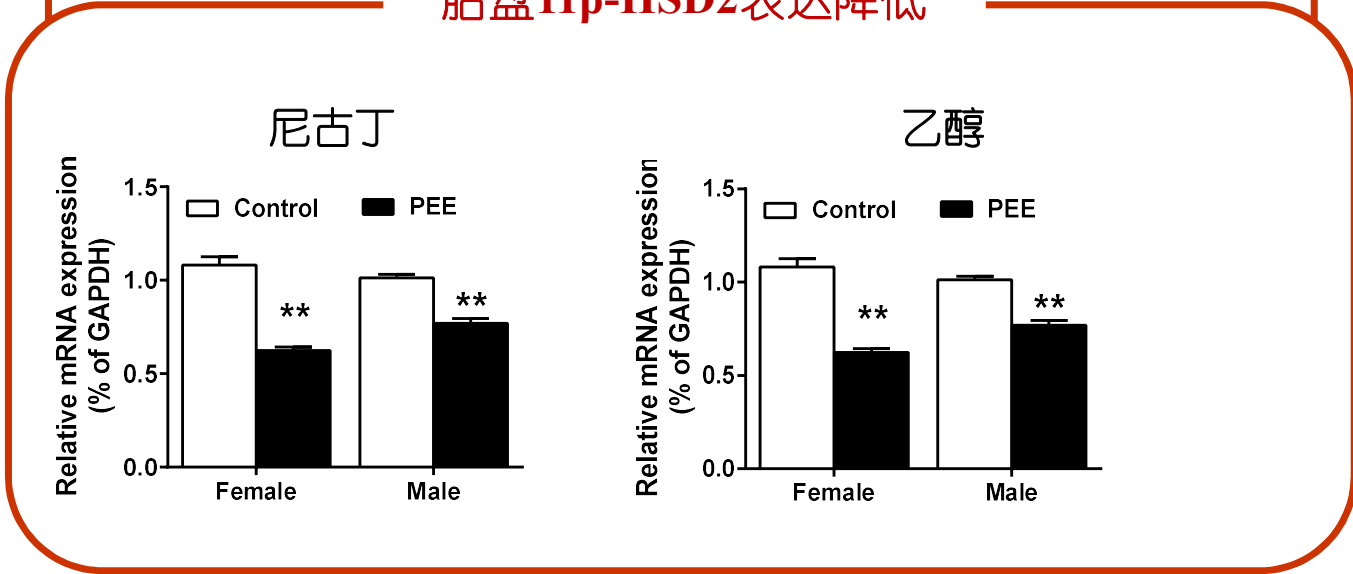
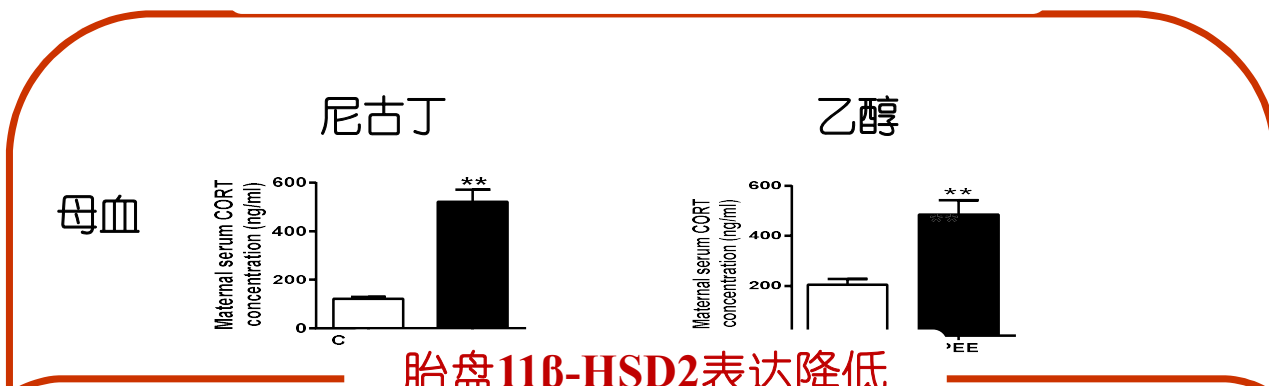
脱氢皮质酮（无活性）





1. 胎盘11 β -HSD2表达降低介导母源性GC过暴露

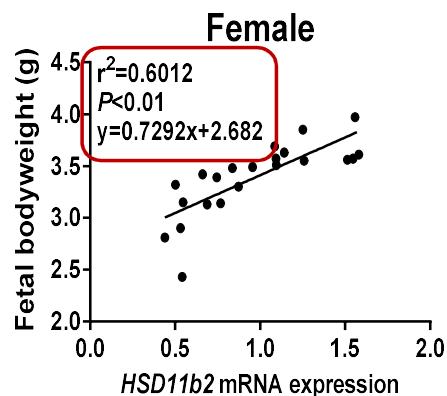
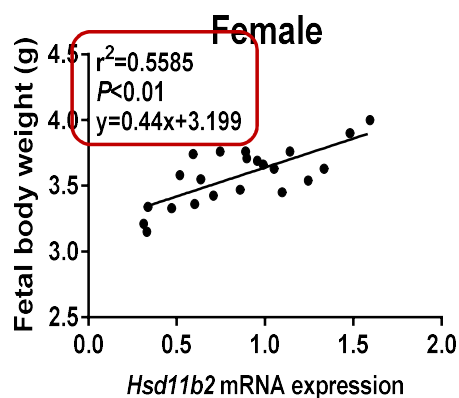
母血、胎盘、胎血皮质酮水平升高



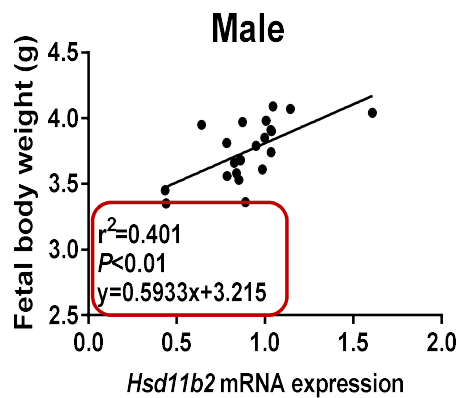


2. 胎盘11 β -HSD2表达与胎鼠体重呈正相关

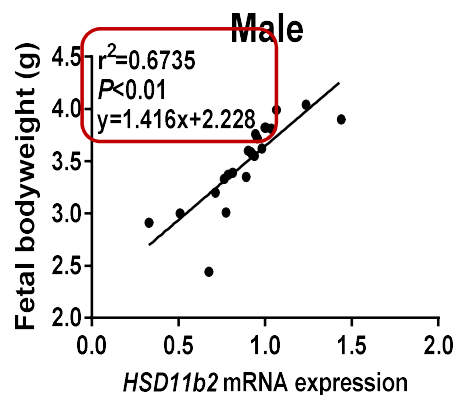
11 β -HSD2表达与胎鼠体重呈正相关



尼古丁



乙醇



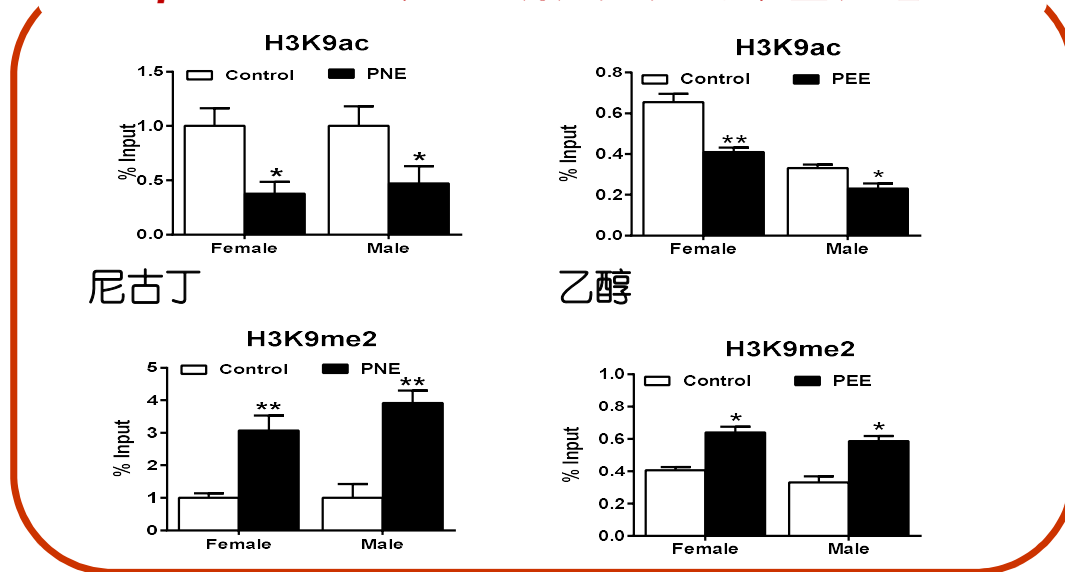


3. Egr1可能介导胎盘11 β -HSD2表遗传改变及表达抑制

转录抑制因子Egr1表达增加



11 β -HSD2组蛋白乙酰化降低与甲基化增加

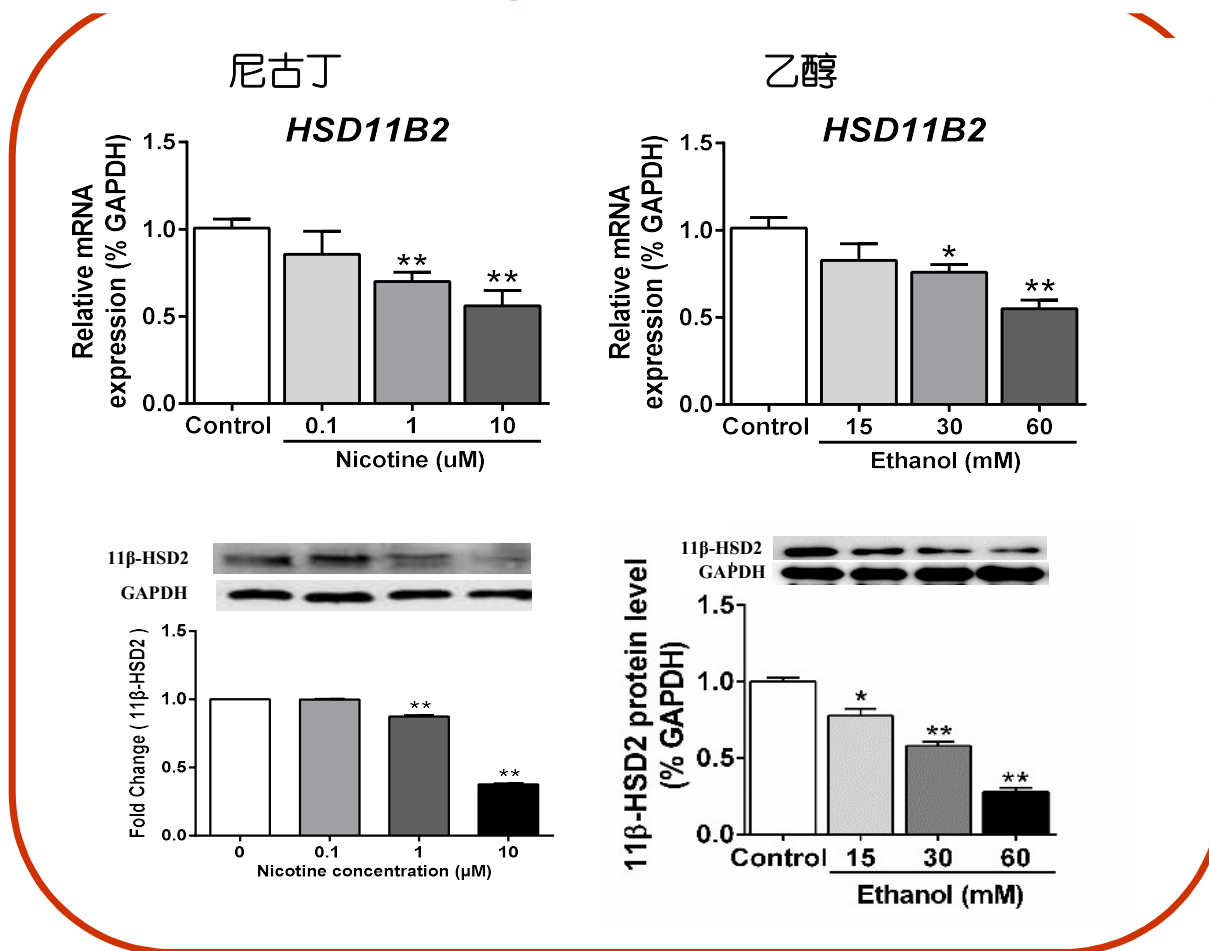




4. 外源物致胎盘滋养层细胞 11β -HSD2表达降低

细胞水平.....

胎盘滋养层细胞 11β -HSD2基因与蛋白表达降低

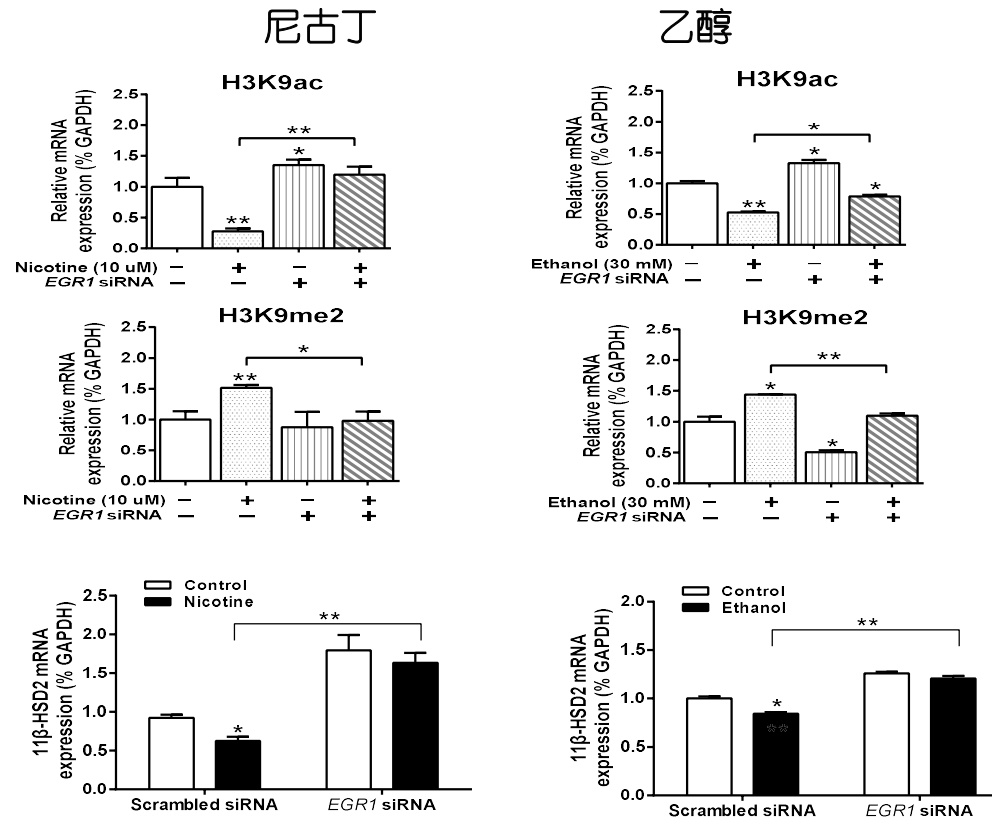




5. Egr1介导外源物致11 β -HSD2表遗传及表达改变

外源物致Egr1表达增加、11 β -HSD2表遗传改变

尼古丁 乙醇
 敲除Egr1逆转外源物致11 β -HSD2表遗传及表达改变

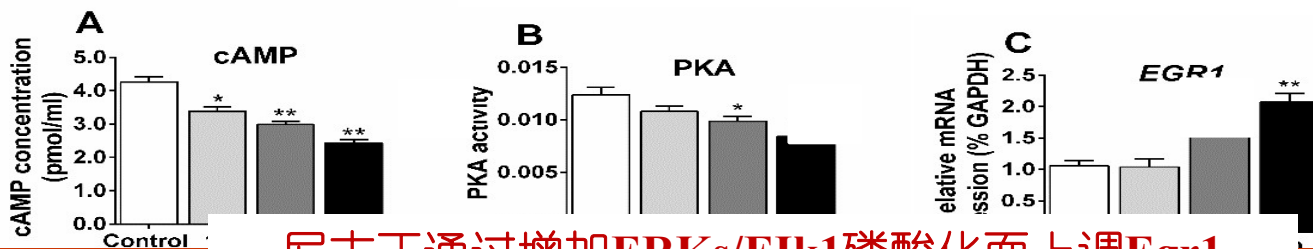




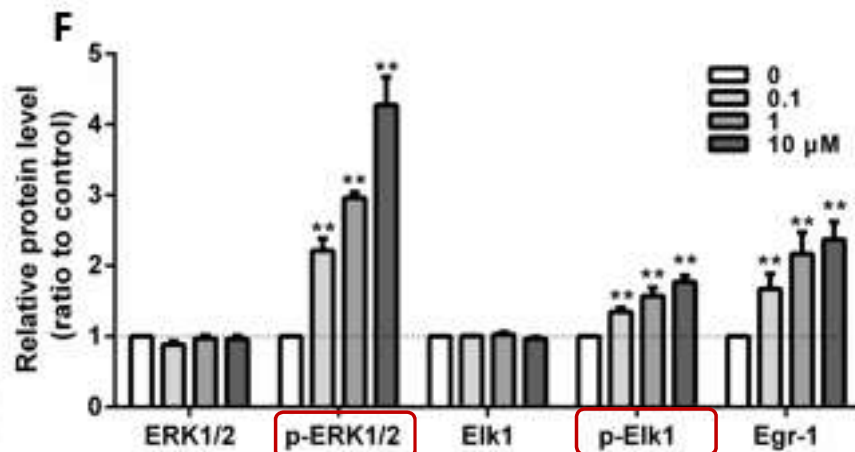
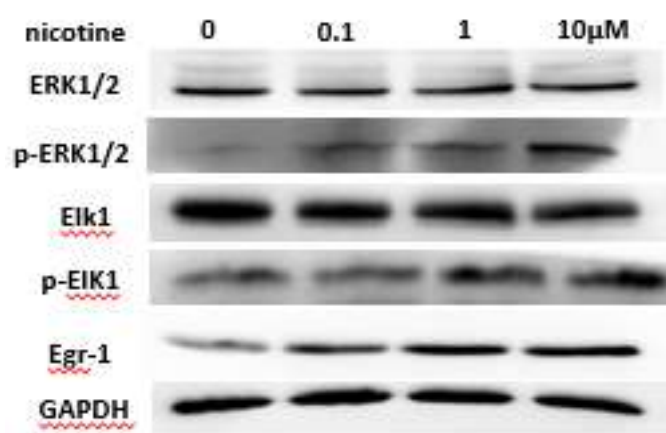
6. 不同外源物所致Egr1表达增加的分子机制

乙醇通过抑制cAMP/PKA通路而上调Egr1

乙醇



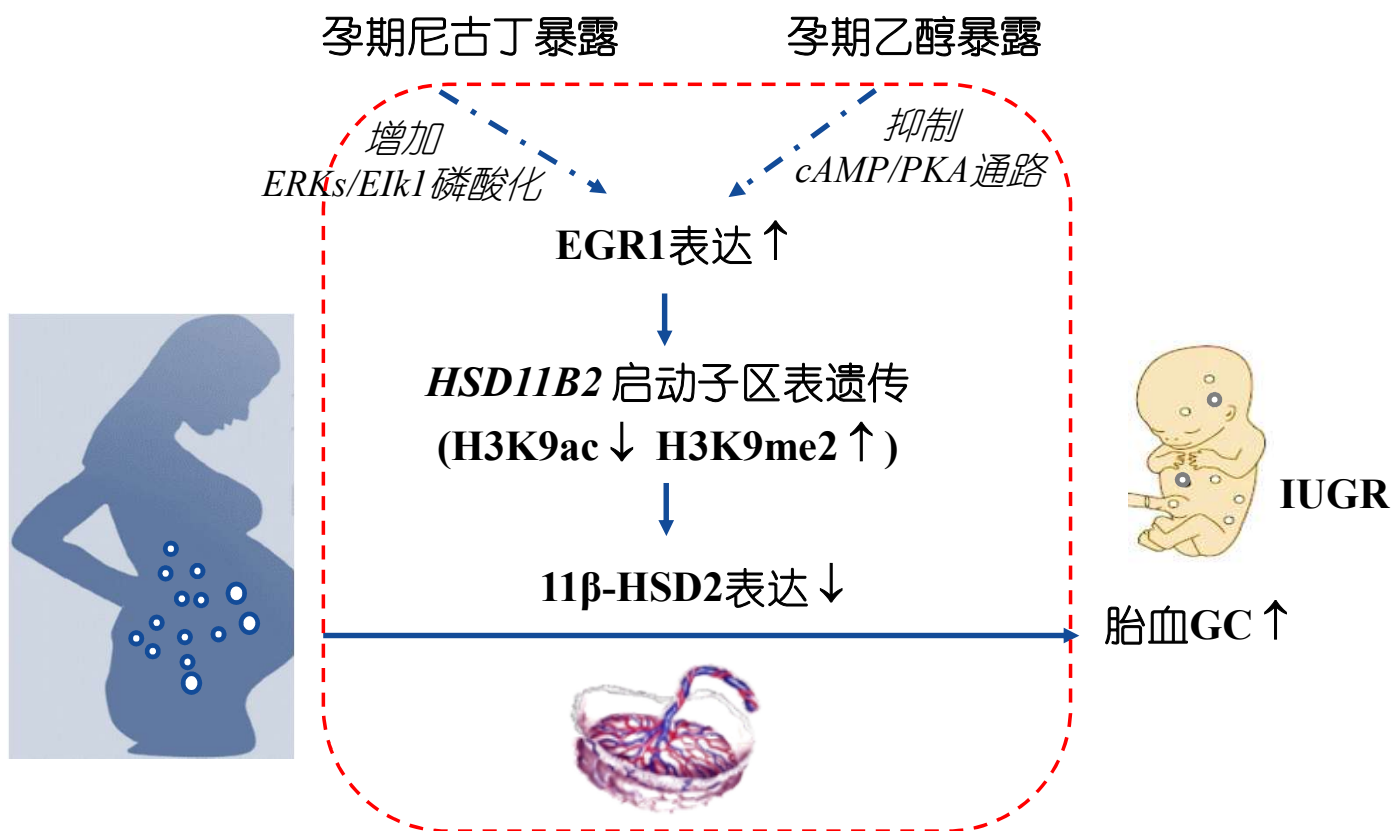
尼古丁通过增加ERKs/EIk1磷酸化而上调Egr1





研究结论 (1)

外源物对胎盘糖皮质激素屏障的抑制作用及机制





全文总结

1. 胎盘GC屏障— 11β -HSD2表达受到cAMP/PKA/SP1信号通路的表遗传调节，其表达抑制可减少GC灭活，使胎儿过暴露于母源性GC，导致宫内IUGR及出生后胎源性疾病易感。
2. 外源物（尼古丁、乙醇）可浓度依赖性抑制胎盘 11β -HSD2表达，其发生与多途径增加Egr1表达有关。





Thank You

