



胎源性骨关节炎的 宫内编程机制及早期预警技术



武汉大学中南医院 铁楷
发育源性疾病湖北省重点实验室

saindiego2001@sina.com





提纲

1. 发育毒性与胎源性骨关节炎
2. 孕期不良环境与骨关节炎易感
3. 胎源性骨关节炎的宫内编程机制

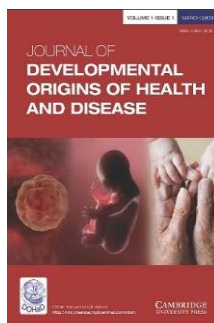
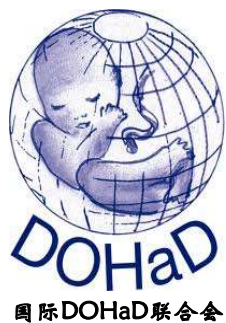




健康与疾病具有发育起源

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)



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

国际热点问题之一





宫内发育迟缓及其远期危害



宫内发育迟缓 (IUGR)
胎儿生长受限 (FGR)

- 胎儿窘迫
- 新生儿窒息
- 围产儿死亡



流行病学调查

最常见的发育毒性结局
主要表现为低出生体重
孕期不良环境是主要诱因

出生后

- 体格、智力发育障碍
- 成年后慢性疾病易感

编程机制及早期预警



骨关节炎与代谢综合征



骨关节炎

- 关节软骨病变为主的慢性疾病
- 老年人关节疼痛的主要原因
- 欧洲国家发病率达12.9%
- 我国患病率10%，60岁以上高达50%

新学术观点1：
骨关节炎属于代谢综合征范畴

研究发现：

- 骨关节炎患者的代谢综合征及相关疾病发病率增加
- 成年骨关节炎机制：软骨基质代谢失衡/胆固醇沉积
- 代谢综合征相关脂质/体液因子介导骨关节炎发生、发展





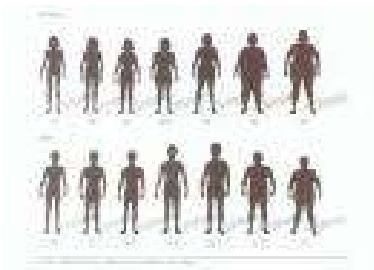
骨关节炎与宫内发育迟缓

至今，骨关节炎与宫内发育迟缓之间相关性实验室报道甚少

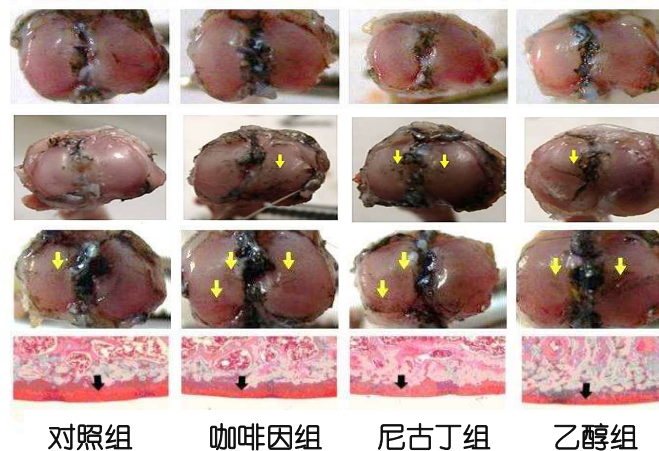
新学术观点2:
骨关节炎有宫内发育起源

流行病学调查 (3项)

低出生体重者关节炎发病率高



我们首次发现：
宫内发育迟缓子代骨关节炎易感性



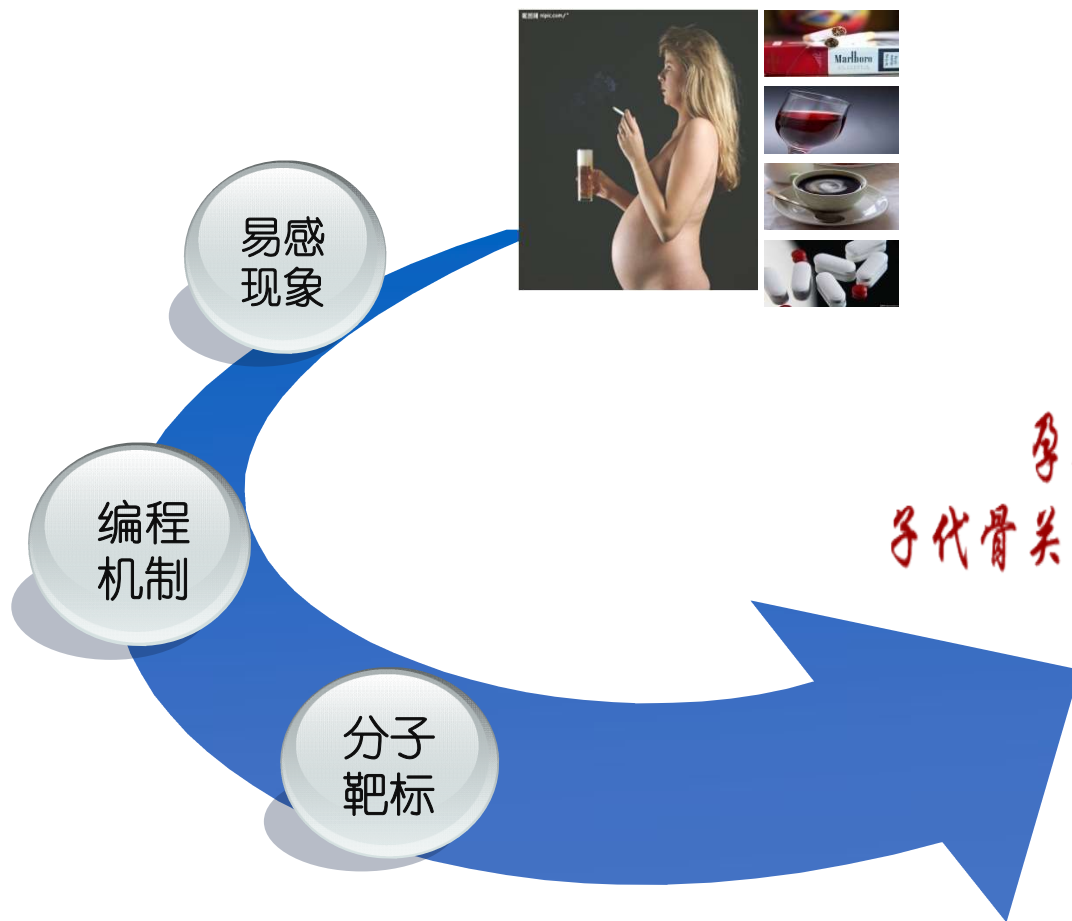
Sayer AA, Arthritis Rheum 2003; Jordan KM, J Rheumatol 2005





科学问题

研究内容



孕期外源物暴露所致
子代骨关节炎易感的宫内编程机制

国家基金重点国合项目
(No: 81220108026)





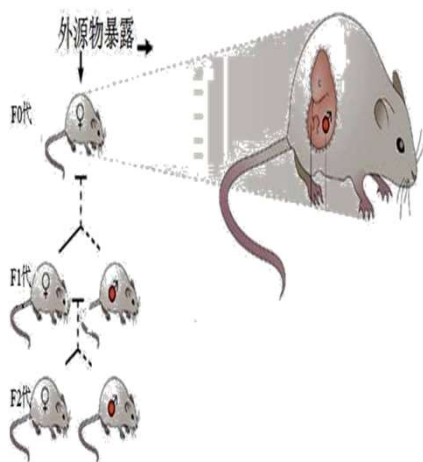
提纲

1. 发育毒性与胎源性骨关节炎
2. 孕期不良环境与骨关节炎易感
3. 胎源性骨关节炎的宫内编程机制





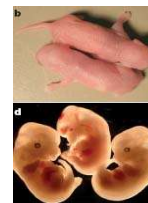
动物模型建立（二步法）



受孕 Wistar 大鼠

第一次打击

孕期外源物暴露诱导宫内发育迟缓
(咖啡因、尼古丁、乙醇、地塞米松)



第二次打击

出生后慢性刺激诱导疾病发生
(老年、高脂、化学、应激、运动等)



取血、肝脏及关节组织
证实代谢综合征及骨关节炎易感，探寻宫内编程机制及毒性靶标





代谢综合征易感……

- 动物实验 -

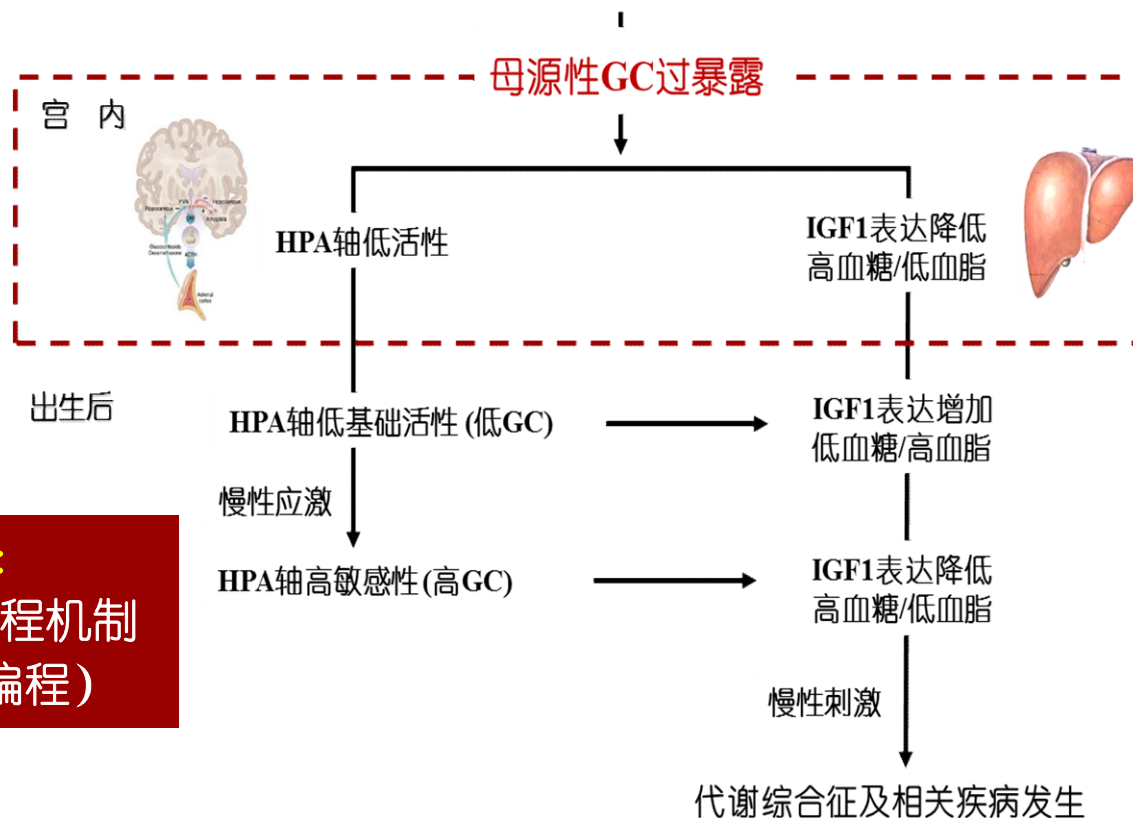
1. 子代代谢综合征易感及宫内编程机制



外源物（咖啡因、尼古丁、乙醇、地塞米松）

关键问题

- 母源性GC过暴露
- HPA轴低基础活性
- HPA轴高应激敏感性
- GC依赖性糖脂代谢改变
- 多代遗传效应



提出新学术观点1:
宫内神经内分泌代谢编程机制
(核心: GC-IGF1轴编程)



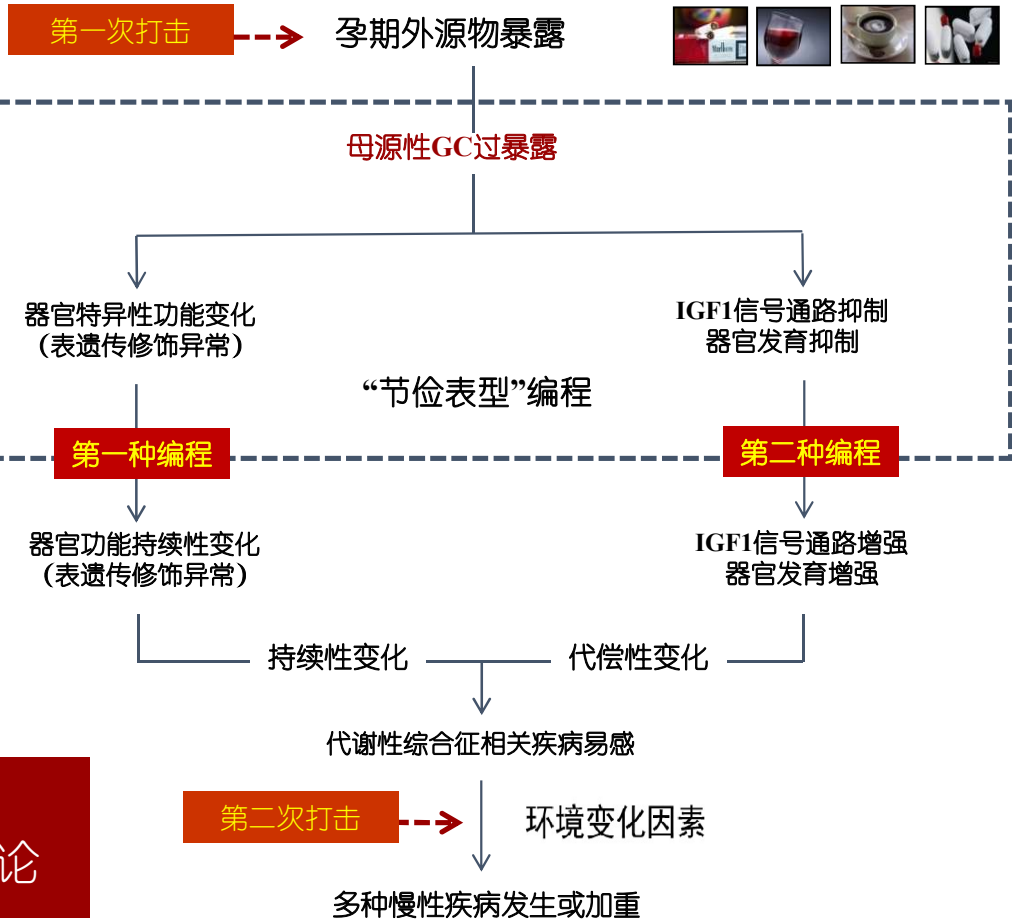


多种疾病易感……

2. 子代多疾病易感及宫内编程机制

胎源性疾病

- 非酒精性脂肪肝
- 肾上腺功能低下
- 高胆固醇血症
- 骨质疏松症
- 骨关节炎
- 糖尿病
- 卵巢早衰
- 睾丸功能不全
- 肾小球硬化症



提出新学术观点2:
“两种编程/两次打击”理论



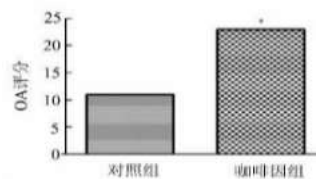
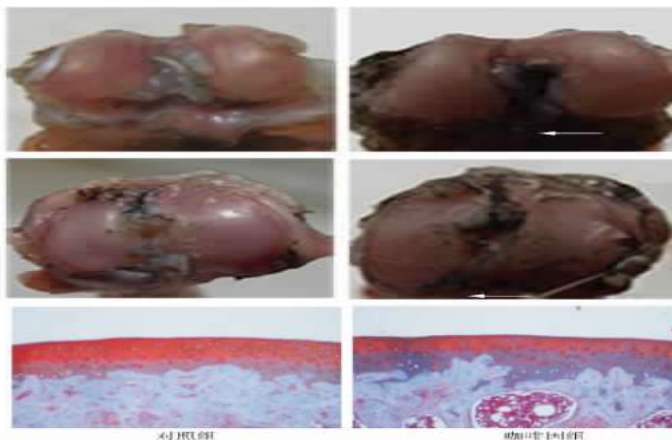


骨关节炎易感.....

- 动物实验 -

3. 子代成年后骨关节炎易感现象

老年性的骨关节炎



以咖啡因模型为例



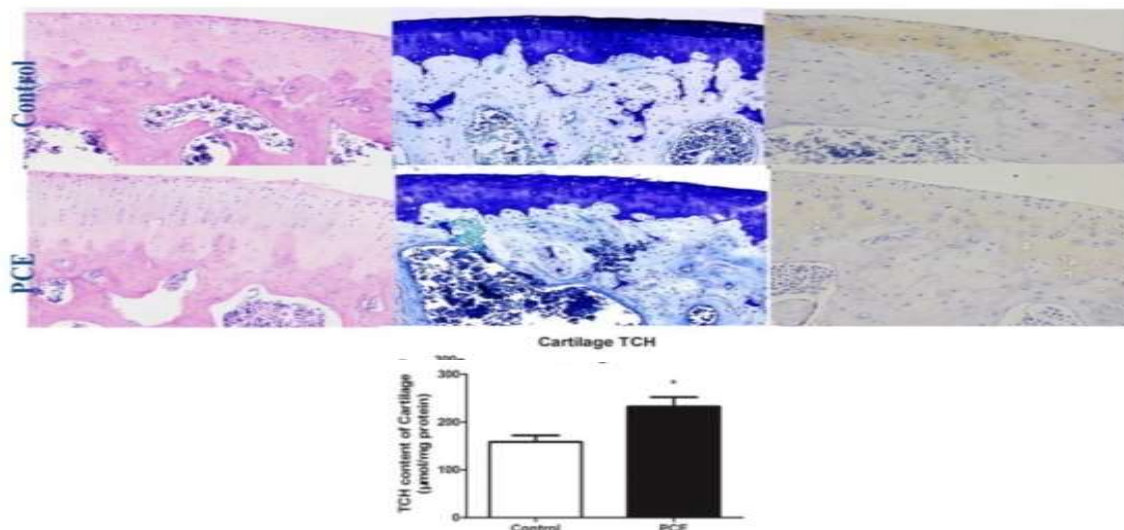


骨关节炎易感……

- 动物实验 -

“二次打击” 建立胎源性骨关节炎模型

高脂饮食诱导的骨关节炎



以咖啡因模型为例



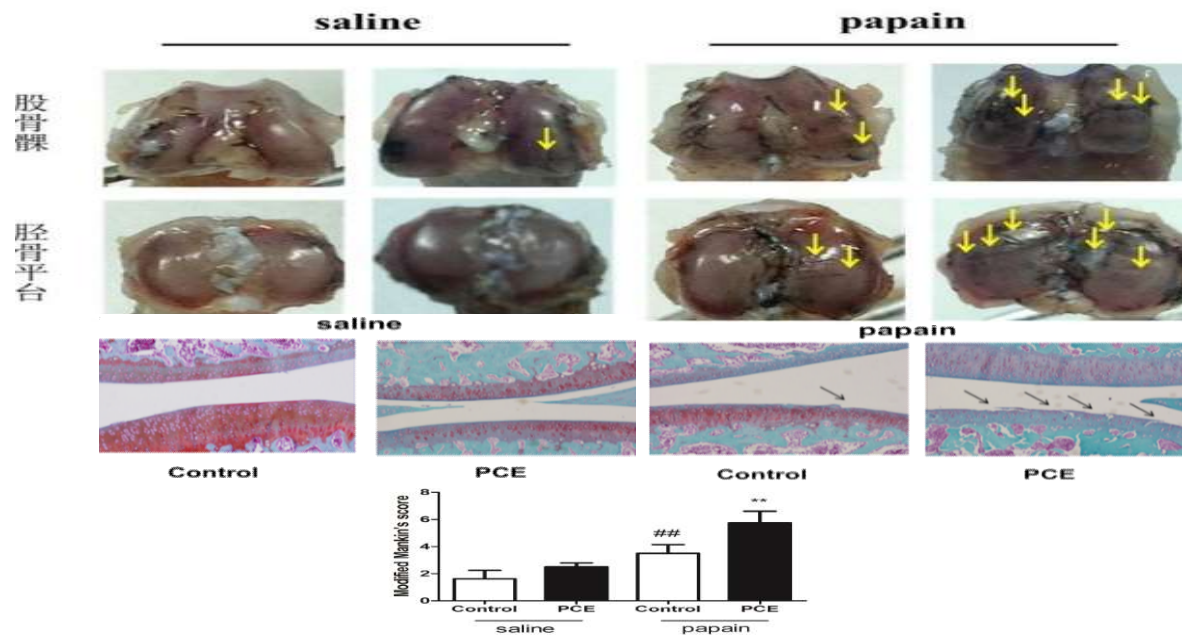


骨关节炎易感……

- 动物实验 -

“二次打击” 建立胎源性骨关节炎模型

化学物质诱导的骨关节炎



以咖啡因模型为例



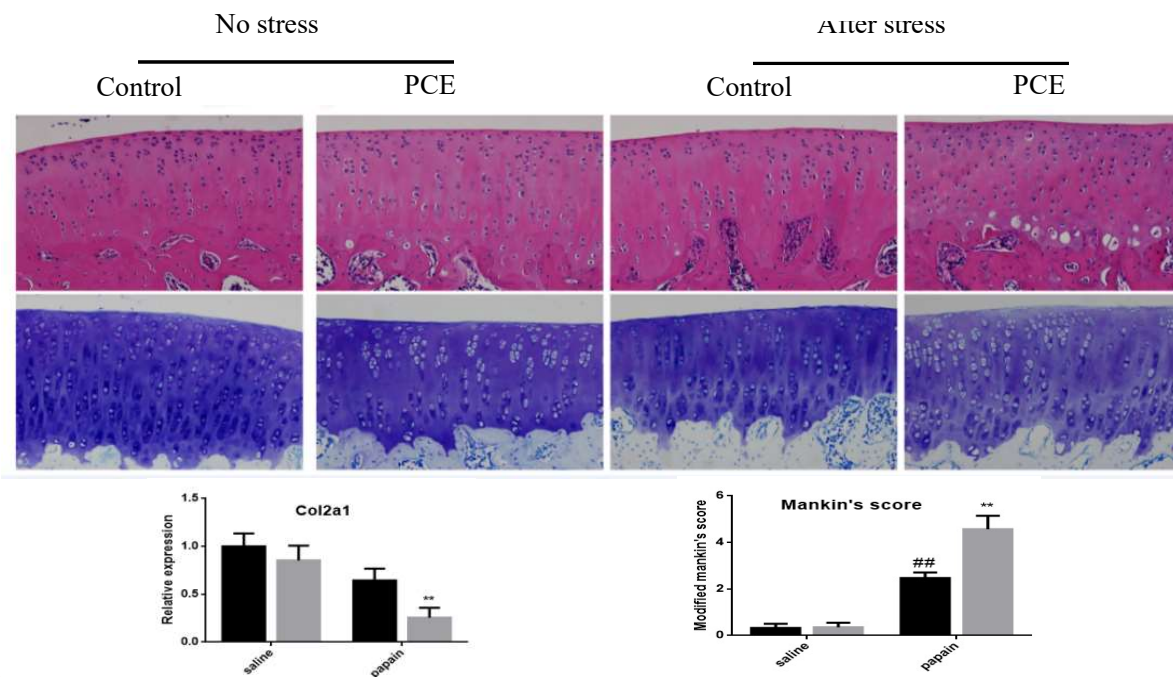


骨关节炎易感……

- 动物实验 -

“二次打击” 建立胎源性骨关节炎模型

慢性应激诱导的骨关节炎



以咖啡因模型为例



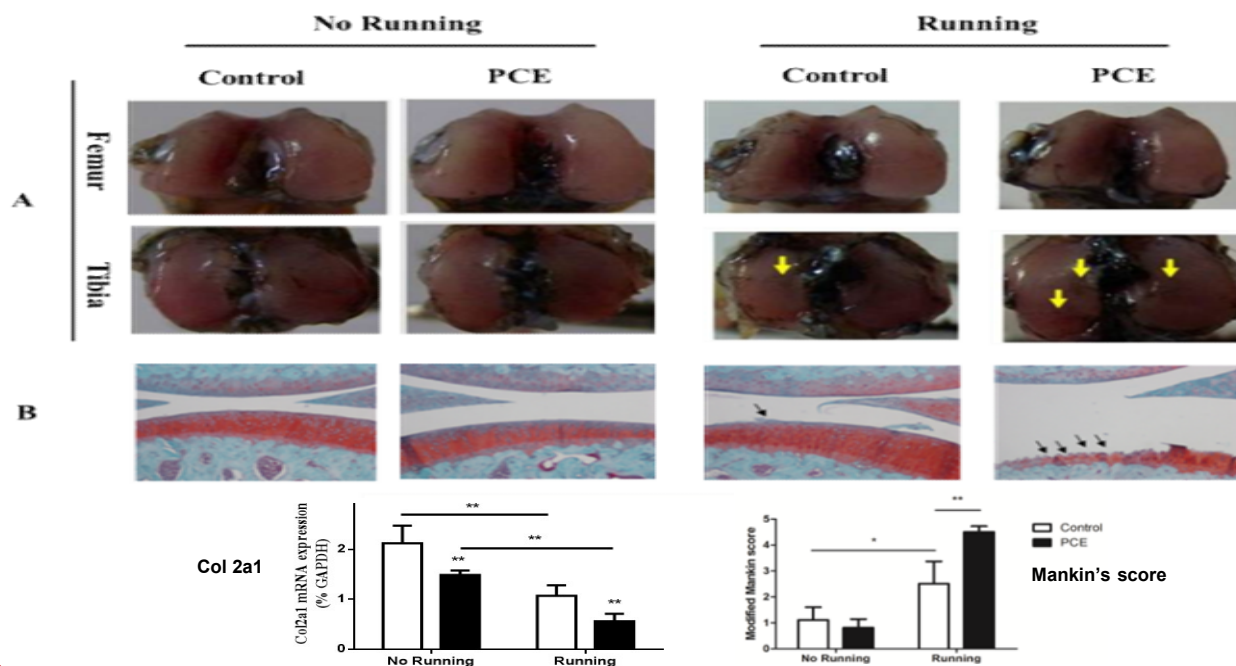


骨关节炎易感……

“二次打击”建立胎源性骨关节炎模型

- 动物实验 -

过度跑步诱导的骨关节炎



以咖啡因模型为例

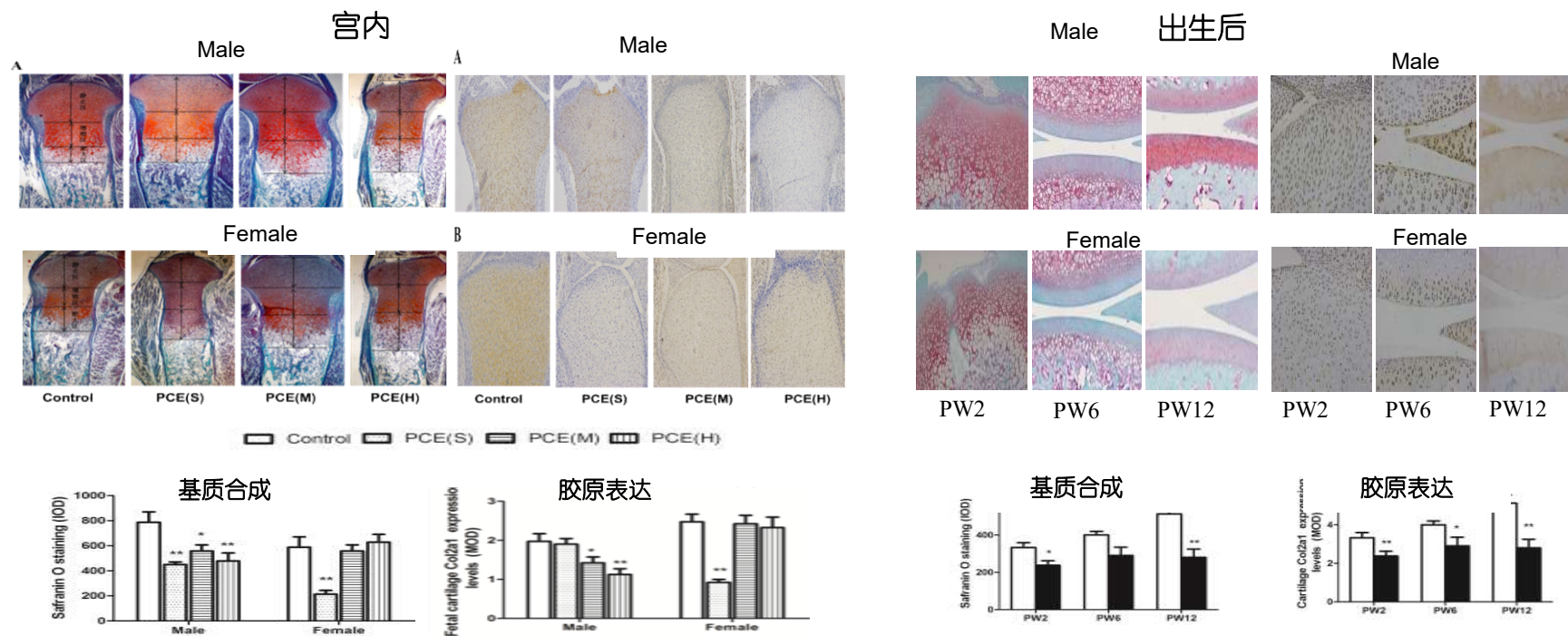




宫内起源现象……

4. 子代胎软骨发育不良并延续至出生后

出生前、后关节软骨发育不良



以咖啡因模型为例





提纲

1. 发育毒性与胎源性骨关节炎
2. 孕期不良环境与骨关节炎易感
3. 胎源性骨关节炎的宫内编程机制



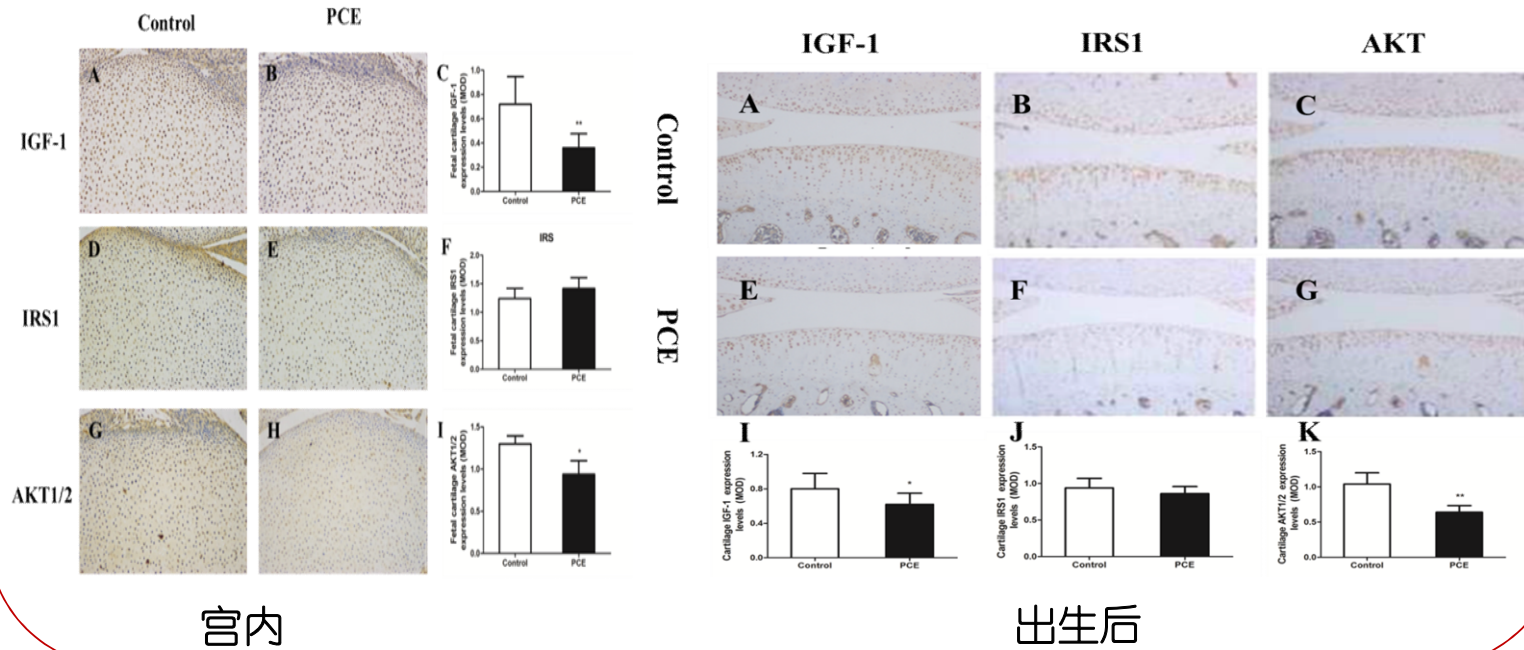


宫内编程机制

- 动物实验 -

5. 软骨TGFβ/IGF1通路呈表遗传相关低功能编程

IGF1信号通路低功能编程



以咖啡因模型为例

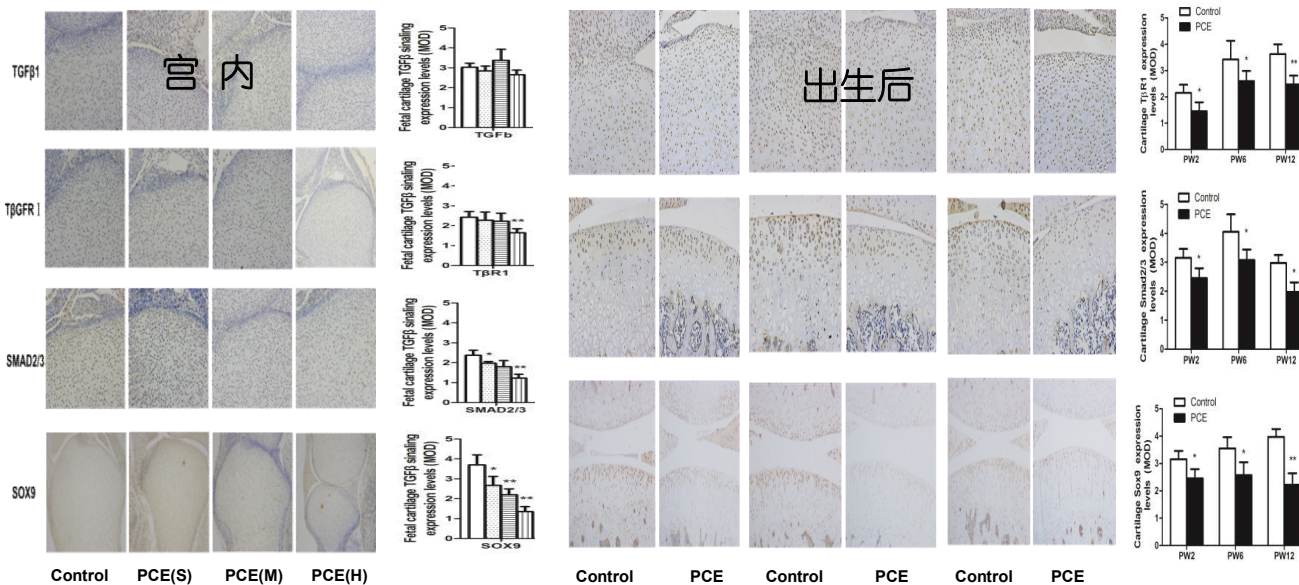




宫内编程机制

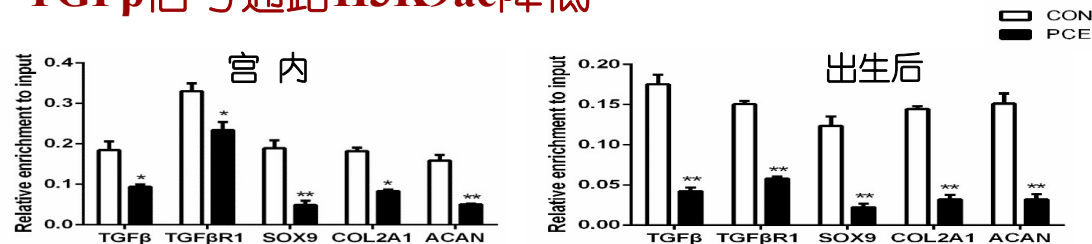
6. 软骨TGFβ/IGF1通路呈表遗传相关低功能编程

TGFβ信号通路低功能编程



以咖啡因模型为例

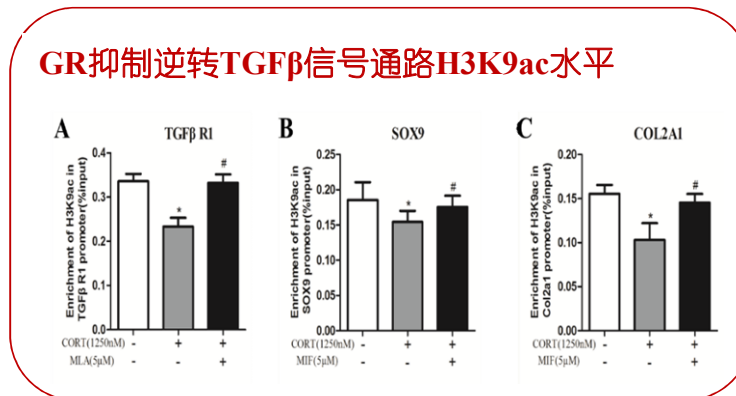
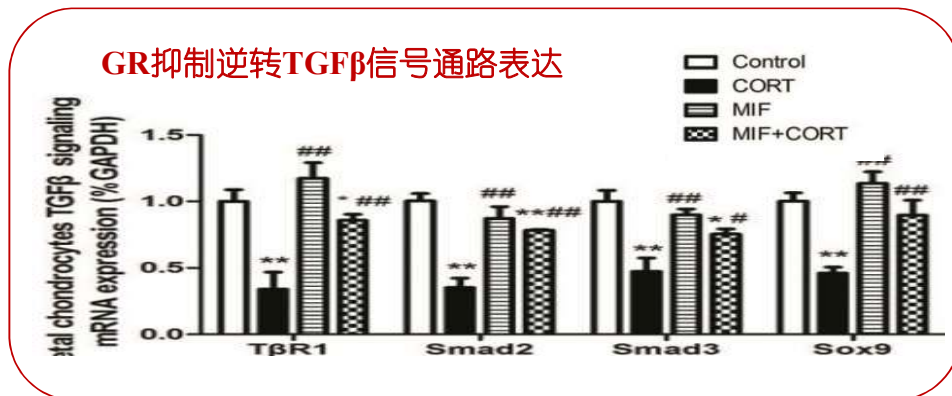
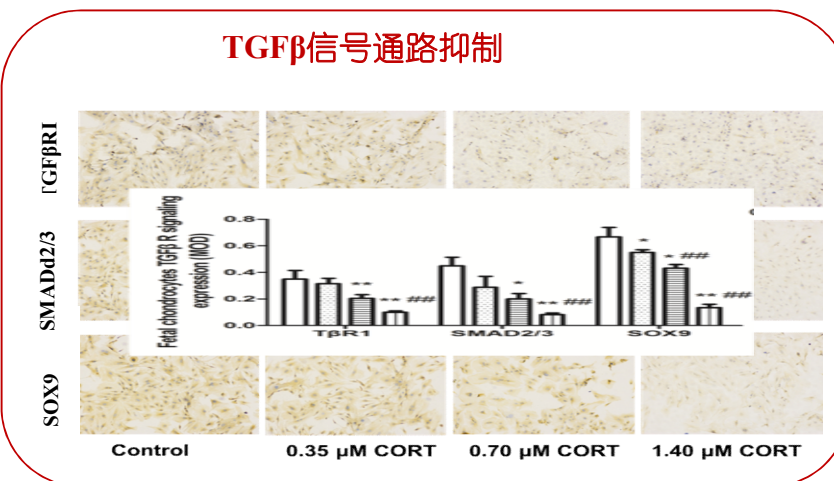
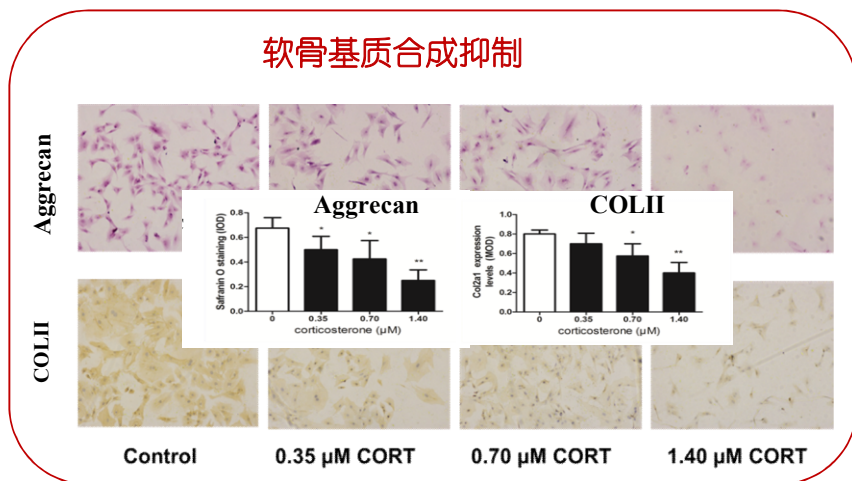
TGFβ信号通路H3K9ac降低





探寻诱导因素

7. 高糖皮质激素表遗传调控胎软骨TGFβ信号通路及基质合成

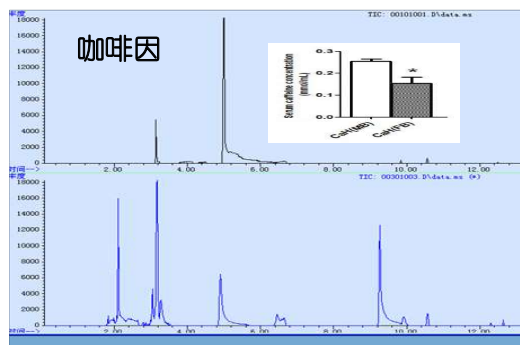


以咖啡因模型为例

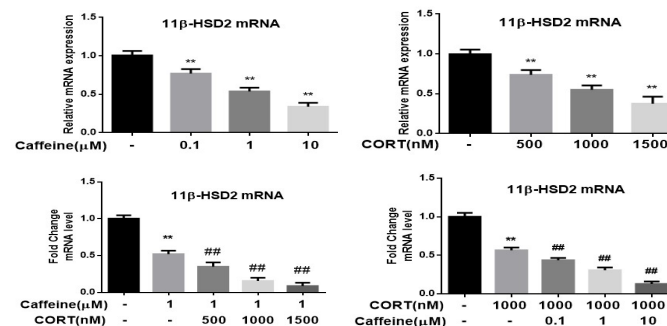
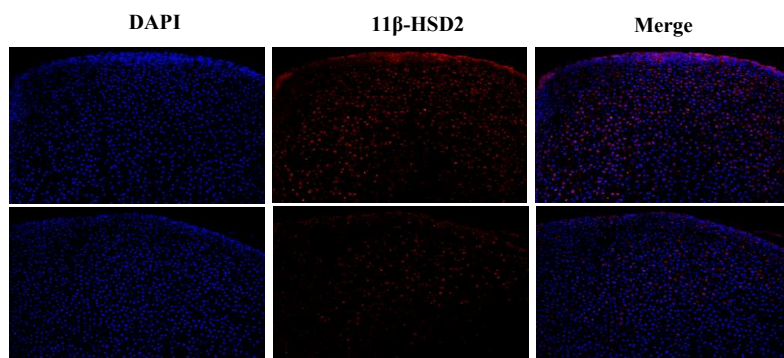
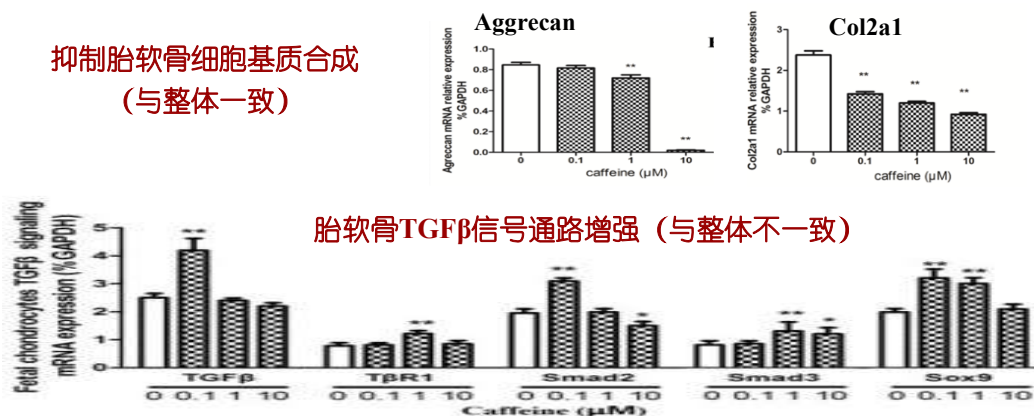


探寻诱导因素

8. 外源物协同糖皮质激素下调11β-HSD2而加重软骨分化抑制



胎血咖啡因浓度为母血61%



以咖啡因模型为例





总结：外源物所致子代骨关节炎易感及宫内内分泌代谢编程机制



骨关节炎属于代谢综合征范畴并具有宫内发育起源!





全文总结

- I. 孕期外源物暴露可引起子代IUGR、多脏器发育毒性、成年后代谢综合征及相关多种疾病易感。
- II. 孕期外源物暴露可引起IUGR子代宫内软骨发育不良及成年后骨关节炎易感，并存在多代遗传效应，其发生存在“两种编程”和“两次打击”。
- III. 第一次打击（孕期外源物暴露）所致的软骨发育不良，与宫内外源物直接作用（损伤作用）和母源性糖皮质激素间接作用（代偿作用）有关，后者具有宫内编程效应；
- IV. 第二次打击（出生后不良生活习惯）与第一次打击具有交互作用，可加剧关节软骨基质代谢失衡和胆固醇蓄积。

“两种编程、两次打击”机制





Thank You

