

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.11.015

论著·实验研究

母孕前和孕期高脂饮食对新生仔鼠骨骼生长的影响及机制探讨

王云峰¹ 程盼贵¹ 张知新¹ 潘琳² 张芳¹ 刘燕妮¹ 李鸿²

(1. 中日友好医院儿科, 北京 100029; 2. 中日友好临床医学研究所, 北京 100029)

[摘要] **目的** 观察母鼠孕前和孕期高脂饮食对新生仔鼠骨骼生长的影响, 并探讨影响骨骼生长的机制。**方法** 40只雌性 Sprague-Dawley 大鼠随机分为高脂组和对照组 ($n=20$), 分别喂养 35% 高脂饲料和普通饲料。喂养 8 周后, 高脂组和对照组各取 8 只雌鼠观察其肝脏组织病理; 其余与普通饲料喂养的雄性大鼠交配, 孕期分别继续给予高脂饲料或普通饲料喂养。待娩出新生仔鼠后 24 h 内, 测量两组仔鼠体长 (鼻尾长度); 酶联免疫吸附试验测定血清胰岛素样生长因子 -I (IGF-I) 水平; 光镜下观察肝脏组织病理; 免疫组织化学法检测长骨 (胫骨、股骨) 中胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 和磷酸化 IRS-1 (Phospho-IRS-1) 的表达; 蛋白质印迹技术检测长骨软骨细胞中促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷酸化 MAPK (Phospho-MAPK)、磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和磷酸化 PI3K (Phospho-PI3K)、蛋白激酶 B (AKT1) 和磷酸化 AKT1 (Phospho-AKT1) 的蛋白表达。**结果** 高脂组仔鼠的出生体长较对照组显著降低 ($P<0.05$)。高脂组仔鼠血清 IGF-I 水平较对照组下降, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。高脂组母鼠及仔鼠肝组织可见脂肪样变, 而对照组肝脏病理形态正常。两组仔鼠长骨软骨细胞中 IRS-1 的表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。高脂组仔鼠长骨软骨细胞中 MAPK 的表达水平高于对照组 ($P<0.05$), 而 PI3K 及 AKT1/Phospho-AKT1 的表达水平在两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 母鼠孕前和孕期高脂饮食会影响胎鼠在宫内的骨骼发育, 可能与 IGF-I 的下降有关, 但未发现 IGF-I 对骨骼影响的确切发病机制。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16 (11): 1143-1148]

[关键词] 高脂饮食; 后代; 骨骼生长; 大鼠

Effect of maternal high-fat diet before and during pregnancy on bone growth of neonatal offspring rats

WANG Yun-Feng, CHENG Pan-Gui, ZHANG Zhi-Xin, PAN Lin, ZHANG Fang, LIU Yan-Ni, LI Hong. Department of Pediatrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China (Zhang Z-X, Email: zhangzhixin032@163.com)

Abstract: Objective To explore the mechanism and effect of maternal high-fat diet before and during pregnancy on bone growth of neonatal offspring rats. **Methods** Forty female Sprague-Dawley rats were divided into high-fat diet and control groups ($n=20$) that were fed with 35% high-fat diet and standard chow, respectively. After 8 weeks, 8 female rats from each group were sacrificed for liver pathological examinations and the other female rats were mated with male rats and fed continuously with 35% high-fat diet and standard chow throughout gestation, respectively. The body lengths (from apex nasi to end of tail) of the offspring rats from both groups were measured within 24 hours after birth. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum insulin-like growth factor (IGF-I) levels. Liver pathological changes were observed under a light microscope. The expression of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) and phosphorylation IRS-1 (Phospho-IRS-1) in tibia and femur samples were detected by immunohistochemistry. The expression of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and phosphorylation MAPK (Phospho-MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and phosphorylation PI3K (Phospho-PI3K), protein kinase B (AKT1) and phosphorylation AKT1 (Phospho-AKT1) in tibia and femur samples were detected by Western blot. **Results** The offspring rats from the high-fat diet group showed a significant shorter body length compared with those from the

[收稿日期] 2014-05-22; [接受日期] 2014-07-14

[基金项目] 国家自然科学基金 (81270496)。

[作者简介] 王云峰, 女, 博士, 主任医师。

[通信作者] 张知新, 女, 主任医师, 教授。

control group ($P<0.05$). The level of serum IGF-I in offspring rats from the high-fat diet group decreased by 20.1% in comparison to those from the control group, but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Fatty degeneration was found in livers of both high-fat diet-fed maternal rats and their offspring rats under a light microscope. There were no significant differences in IRS-1 and Phospho-IRS-1 expression in chondrocytes of tibia and femur samples between the offspring rats of the two groups ($P>0.05$). The protein expression of MAPK in chondrocytes of tibia and femur samples of offspring rats from the high-fat diet group was higher than that from the control group ($P<0.05$). There were no significant differences of PI3K and AKT1/Phospho-AKT1 between the offspring rats of the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** A maternal high-fat diet before and during pregnancy may affect the bone growth of offspring rats in utero, which is possibly associated with the decreased IGF-I level. However, further study on the exact mechanism of IGF-I on the bone growth is needed. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(11): 1143-1148]

Key words: High-fat diet; Offspring; Bone growth; Rats

儿童肥胖的发病率呈逐年上升趋势, 美国在 2009~2010 年间进行的全国健康和营养调查发现, 儿童和青少年的肥胖发病率为 16.9%^[1], 我国 10 年前的大规模调查显示儿童肥胖的发病率为 5%~8%^[2], 近年张格祥等^[3]通过对兰州市城区 3~6 岁儿童 2001~2010 年的体格发育趋势分析, 显示超重和肥胖的平均患病率呈逐年上升。已知摄入过多脂肪等高热量饮食是导致肥胖的重要原因之一, 虽然随着全民健康教育水平的普及和推广, 越来越多的人们已经意识到高脂饮食及肥胖对自身及后代健康的危害, 并自觉地进行预防和干预, 但大量的人群研究显示, 母亲高脂饮食以及肥胖对后代的危害仍然是一个重要的社会问题^[4]。但目前的报道多侧重于高脂饮食导致的母亲肥胖对后代体重、代谢异常及心血管疾病危险性的研究^[5-8], 而关于母亲高脂饮食对后代骨骼影响的报道很少。本课题组的前期研究显示, 幼鼠在高脂饮食喂养 5 周后导致了非酒精性脂肪肝, 同时出现了生长障碍, 并伴随有胰岛素样生长因子 -I (insulin-like growth factor, IGF-I) 的表达下降^[9]。因此, 本研究希望在前期研究的基础上利用高脂饮食建立动物模型, 观察母鼠孕前和孕期高脂饮食对新生仔鼠体长的影响, 加强对母亲肥胖所致后代生长发育障碍的认识。IGF-I 对生长有促进作用^[10], 其与受体结合后, 磷酸化胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1), 并可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT1) 和促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 两条信号转导通路而调节骨骼生长。因此, 本研究进一步检测了母鼠高脂饮食后仔鼠 IGF-I 的变化、以及 IGF-I 对以上两条信号通路的影响, 初步探讨

影响胎儿骨骼生长的病理机制, 为临床采取措施早期干预提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

64 只 3 周龄断乳 Sprague Dawley 大鼠购于军事医学科学院实验动物中心, 其中雌鼠 40 只, 雄鼠 24 只, 体重 50~60 g。将 40 只雌性大鼠随机分为高脂组和对照组, 每组 20 只。

1.2 试剂与材料

35% 高脂饲料 (总热量 5240 kcal/kg, 脂肪占能量比例为 60%) 和普通饲料 (总热量 3850 kcal/kg, 脂肪占能量比例为 10%) 购于北京华阜康生物科技股份有限公司。IGF-I 酶联免疫吸附试验试剂盒购于美国 R&D Systems 公司, 抗 PI3K 抗体、抗磷酸化 PI3K (Phospho-PI3K) 抗体、抗 AKT1 抗体、抗磷酸化 AKT1 (Phospho-AKT1) 抗体、抗 IRS-1 抗体和抗磷酸化 IRS-1 (Phospho-IRS-1) 抗体均购于美国 abcam 公司, 抗 MAPK 抗体和抗磷酸化 MAPK (Phospho-MAPK) 抗体均购于美国 CST 公司。

1.3 动物模型的制备

高脂组喂养 35% 高脂饲料, 对照组及 24 只雄鼠喂养普通饲料。喂养 8 周后, 高脂组和对照组各取 8 只母鼠行苏木精-伊红 (HE) 染色, 观察肝脏病理; 其余按雌雄比例 1:1 合笼交配, 孕期 3 周左右, 孕期分别继续给予高脂饮食或普通饲料喂养。仔鼠出生后检测各项指标。

1.4 仔鼠体长测量及血清学检测

仔鼠出生 24 h 内使用游标卡尺测量鼻尾长度 (鼻尖到尾尖) 后, 断头取血, 离心后取上清液,

酶联免疫吸附试验测定血清 IGF-I 水平。

1.5 组织病理分析及免疫组织化学检测

高脂组和对照组各取 10 只仔鼠的肝脏组织，行 HE 染色，光镜下观察肝脏组织病理情况。同时取两组仔鼠的左下肢长骨（胫骨、股骨），10% 中性甲醛溶液固定 72 h，然后进行脱水、透明、浸蜡、包埋、制片，应用免疫组化 EnVision 法标记骨组织切片 IRS-1 和 Phospho-IRS-1；采用 IPP（Image-Pro Plus，Media Cybernetics 公司，美国）图像分析软件分析长骨组织切片 IRS-1 的含量，每个样本随机选取 3 张切片，每张切片随机选取 6 个视野，读取阳性区域的积分光密度值和平均吸光度值，取每组均值进行比较。

1.6 蛋白质印迹技术

两组各另取 6 只仔鼠左下肢长骨（胫骨、股骨）存于 -80°C 冰箱待检，检测仔鼠长骨 PI3K/Phospho-PI3K、AKT1/Phospho-AKT1、MAPK/Phospho-MAPK 的蛋白表达量。常规行 SDS-PAGE 电泳，将蛋白转移至 PVDF 膜，加入一抗后 4°C 过夜。第 2 天洗膜，加入相应二抗 37°C 孵育 1 h 后，应用 WCL 法行化学发光、显影、定影，最后用 Quantity One 软件分析各蛋白图像的灰度值，以与内参 β -actin 的灰度值之比作为其蛋白的相对表达量。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析，符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组比较采用两个独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组仔鼠的体长比较

高脂组共产 95 只仔鼠，平均体长 67 ± 4 mm；对照组共产 128 只仔鼠，平均体长 77 ± 4 mm。两组比较，高脂组仔鼠的体长较对照组显著降低 ($t = -2.282$, $P = 0.023$)。

2.2 两组仔鼠的血清 IGF-I 水平比较

高脂组仔鼠血清 IGF-I 水平为 43 ± 17 pg/mL，

对照组为 54 ± 12 pg/mL，高脂组较对照组下降，但差异无统计学意义 ($t = -1.324$, $P = 0.185$)。

2.3 两组母鼠及仔鼠的肝脏组织病理比较

对照组母鼠和仔鼠的肝小叶结构完整，肝细胞呈多边形，围绕中央静脉呈放射状分布，大小一致。而高脂组母鼠及仔鼠肝组织可见脂肪样变，肝细胞胞浆内有较多小而密的脂质沉积，肝细胞胞浆呈透明的空泡状，小叶结构不清。见图 1。

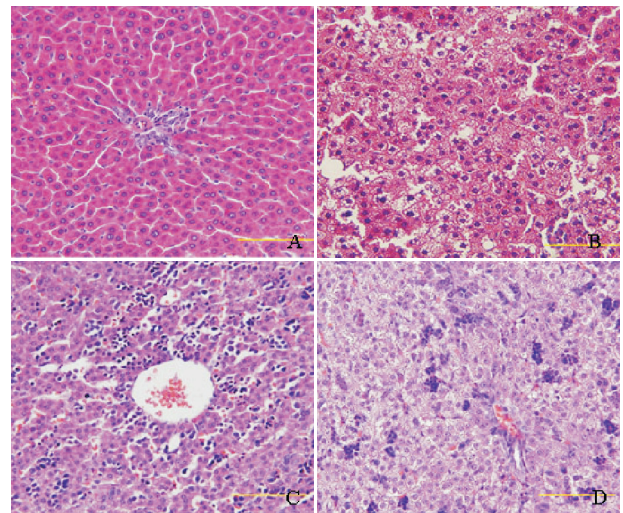


图 1 两组母鼠和仔鼠的肝脏病理染色（苏木精-伊红染色， $\times 400$ ） A 和 C 分别为对照组母鼠和仔鼠，肝小叶结构完整，肝细胞呈多边形，围绕中央静脉呈放射状分布，大小一致；B 和 D 分别为高脂组母鼠和仔鼠，与对照组相比，肝组织可见脂肪样变，肝细胞胞浆内有较多小而密的脂质沉积，肝细胞胞浆呈透明的空泡状，小叶结构不清。

2.4 两组仔鼠长骨中 IRS-1 和 Phospho-IRS-1 的表达比较

免疫组化结果显示，高脂组和对照组的 IRS-1 和 Phospho-IRS-1 在长骨软骨细胞中均呈阳性表达，且两组间 IRS-1 表达的积分光密度值和平均吸光度值差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，见表 1，图 2。

表 1 两组仔鼠长骨中 IRS-1 的表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	积分光密度	平均吸光度 (A)
对照组	10	6789 ± 2730	121 ± 56
高脂组	10	6391 ± 2626	189 ± 121
t 值		-0.460	-1.621
P 值		0.120	0.663

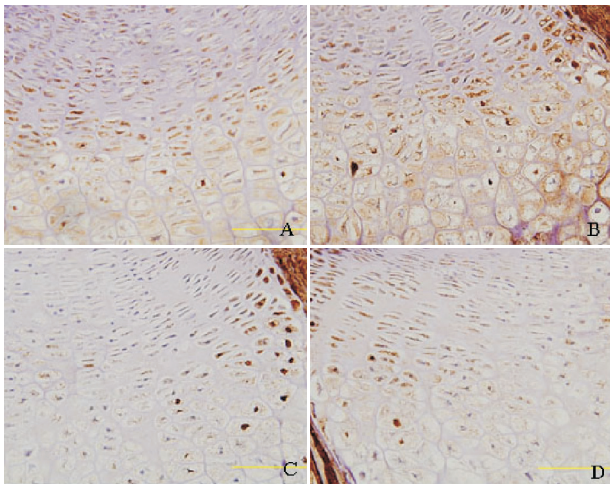


图 2 两组仔鼠长骨中 IRS-1 及 Phospho-IRS-1 的表达 (EnVision 法, $\times 400$) A 和 C 分别为对照组 IRS-1 和 Phospho-IRS-1 的表达; B 和 D 分别为高脂组 IRS-1 和 Phospho-IRS-1 的表达。两组 IRS-1 和 Phospho-IRS-1 的表达分布均无明显差异。IRS-1 和 Phospho-IRS-1 的阳性表达呈棕黄色。

2.5 两组仔鼠长骨中 PI3K、AKT1/Phospho-AKT1 及 MAPK 的表达比较

高脂组长骨软骨细胞中 MAPK 表达高于对照组 ($P < 0.05$), 而 PI3K 和 AKT1/Phospho-AKT1 与对照组比较差异均无统计学意义。见表 2, 图 3。

表 2 两组仔鼠长骨中 MAPK、PI3K 及 AKT1/Phospho-AKT1 的表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	MAPK	PI3K	AKT1/Phospho-AKT1
对照组	6	0.88 ± 0.13	0.83 ± 0.26	1.18 ± 0.44
高脂组	6	1.13 ± 0.12	1.19 ± 0.44	0.97 ± 0.14
t 值		-2.191	-1.732	-0.726
P 值		0.028	0.083	0.468

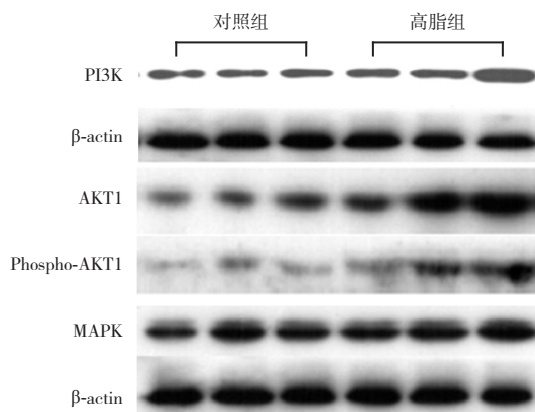


图 3 Western blot 检测两组仔鼠长骨中 MAPK、PI3K 及 AKT1/Phospho-AKT1 水平

3 讨论

目前仅有少量研究探讨了母亲孕期高脂饮食对后代骨骼的影响, 结果提示部分后代、尤其是其中的雌性后代在成年期将出现骨小梁的结构改变, 并进一步影响长骨的结构^[11-12]。在本研究中发现, 高脂组新生仔鼠体长较对照组显著降低, 提示母鼠孕期高脂饮食对胎鼠体长发育的抑制作用。这些结果与在临床上发现的部分非酒精性脂肪肝患儿身高增长缓慢, 就诊时身高常低于同龄儿身高的现象基本一致^[9]。文献显示, 高脂饮食导致的肥胖母鼠具有显著增多的凋亡卵泡, 且卵母细胞小而少、胚胎的 IGF-I 受体染色减少, 最终导致胎鼠发育较小, 提示母亲肥胖产生的不良影响可以早至卵母细胞阶段和胚胎植入阶段, 这些影响将导致后代长期的病态^[13]。但也有文献显示, 3 周龄的小鼠在高脂饮食喂养 6 周后, 其体长和胫骨生长速度、胫骨生长板高度和血清胰岛素浓度均高于普通饮食组^[14], 这与本研究结果有所不符, 作者推测由于胰岛素抵抗和继发的高胰岛素血症导致了骨骼的生长加速。与本研究对比, 推测研究结果的差异受到所应用高脂饮食的具体成分比例、所选用的动物种类及年龄、高脂喂养的持续时间、以及是否伴随代谢异常 (如高胰岛素血症) 等多种因素的影响。

Kavanagh 等^[15]研究发现, 高脂饮食喂养的大鼠, 其仔鼠出生身长较短, 出生后如果继续给予高热量饮食喂养, 则会发生生长追赶, 成年后体长将明显超过正常对照组。本研究的局限性在于未能对出生仔鼠继续高脂饮食喂养并观察体长的动态变化, 有待以后进一步连续观察。尽管如此, 本研究初步的研究结果显示母亲高脂饮食对后代体长的不良影响, 提示应重视母亲孕期合理饮食的重要性, 避免过量的高脂等高热量饮食, 对指导孕妇合理营养仍具有一定的临床意义。

人体的纵向生长主要通过长骨的线性生长来完成, 骨骺软骨生长板是实现长骨纵向生长的重要场所。在儿童生长发育过程中, IGF-I 的促生长作用是通过介导作用于软骨生长板、刺激软骨细胞的增殖而实现的^[16-17]。IGF-1 基因敲除鼠骺板软骨增殖受损、矿化延迟、肥大区软骨细胞减少^[18]。Govoni 等^[19-20]通过灭活鼠软骨细胞和成骨细胞中

IGF-I 的活性,发现身长分别降低 7% 和 14%, 骨骺板宽度分别降低 7% 和 20%。本研究中,高脂组的仔鼠在出生体长下降的同时,伴有血清 IGF-I 水平下降,似乎提示,可能由于 IGF-I 的下降影响了胎鼠在宫内的生长发育。肝脏是 IGF-I 合成的主要场所,本实验显示,高脂饮食导致母鼠和仔鼠的肝脏均出现了明显的脂质沉积,提示肝脏脂质代谢能力下降,并影响了 IGF-I 的合成。虽然未对母鼠的 IGF-I 水平进行检测,但结合既往本课题组的研究结果^[9],推测母鼠的 IGF-I 水平同样是下降的。IGF-I 水平下降对仔鼠体长及骨骼影响的下游机制如何,本研究进行了初步探讨。

IGF-I 与受体结合后,磷酸化受体底物 IRS-1 并使其活化,形成 Phospho-IRS-1。研究显示,IRS-1 基因敲除小鼠股骨和胫骨的长度比野生型小鼠短 20%,说明 IRS-1 通过对软骨细胞的调节作用参与骨骼生长,而在 IRS-1 基因敲除后 IGF-I 的作用不能传导而影响了骨骼生长^[21]。本实验结果显示,高脂组仔鼠软骨细胞不论是基础的 IRS-1、还是活化后的 Phospho-IRS-1 的表达,与对照组比较均无明显差异。提示高脂组的 IGF-I 水平虽然有所下降,但并未影响到 IRS-1 的活化。Phospho-IRS-1 激活两条信号转导通路,以调节代谢为主的 PI3K/AKT1 通路和介导促细胞增殖效应为主的 MAPK 信号通路,以促进骺板软骨细胞增殖分化、矿化,抑制软骨细胞凋亡,缓解骺板闭合^[10]。在这两条信号通路中,PI3K/AKT1 和 MAPK 只有在发生磷酸化后才能最大程度地发挥活性作用,并维持活性稳定性,故研究中多以磷酸化后的表达水平作为衡量其活性的指标。本结果中,高脂组仔鼠软骨细胞的 MAPK 表达高于对照组,而 PI3K 和 AKT1/Phospho-AKT1 与对照组比较均无显著差异,限于技术原因,未能检测到 Phospho-PI3K 和 Phospho-MAPK 的表达。因此,尚不能肯定母鼠高脂饮食是否通过该两条信号通路影响仔鼠的骨骼生长。另外,已知 MAPK 存在于大多数细胞内,在将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内、引起细胞生物学反应(如细胞增殖、分化、转化及凋亡)的过程中具有至关重要的作用。本实验中出现高脂组仔鼠 MAPK 表达高于对照组的結果,推测是否因为高脂饮食导致机体的一系列变化影响了其它信号通路所致,目前尚未可知。此外,高脂饮

食中不同的蛋白质和脂肪比例是否对仔鼠的生长有不同的影响、IGF-I 下降的程度是否会对下游通路产生不同影响、以及是否通过其它信号通路发挥作用等,都有待于进一步研究。

综上,本研究的意义在于通过母亲孕期高脂饮食建立动物模型,在国内率先探讨了孕前和孕期高脂饮食对仔鼠体长及骨骼发育的影响,并希望了解 IGF-I 下降导致体长发育迟缓的病理机制。初步结果显示,孕前及孕期暴露于高脂环境不利于胎鼠在宫内的发育,造成仔鼠出生短小,可能与 IGF-I 的下降有关,但对骨骺板软骨的确切影响机制尚有待进一步阐明。

[参 考 文 献]

- [1] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010[J]. JAMA, 2012, 307(5):483-490.
- [2] 米杰,程红,侯冬青,等.北京市 2004 年 2~18 岁儿童青少年超重和肥胖流行现状[J].中华流行病学杂志,2006,27(6):469-474.
- [3] 张格祥,余小龙,马剑华,等.兰州市城区 3~6 岁儿童 2001~2010 年体格发育变化趋势分析[J].中国当代儿科杂志,2012,14(7):539-542.
- [4] Olson CM, Demment MM, Carling SJ, et al. Associations between mothers' and their children's weights at 4 years of age[J]. Child Obes, 2010, 6(4): 201-207.
- [5] Nivoit P, Morens C, Van Assche FA, et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance[J]. Diabetologia, 2009, 52(6): 1133-1142.
- [6] Long NM, George LA, Uthlaut AB, et al. Maternal obesity and increased nutrient intake before and during gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in adult offspring[J]. J Anim Sci, 2010, 88(11): 3546-3553.
- [7] Samuelsson AM, Morris A, Igosheva N, et al. Evidence for sympathetic origins of hypertension in juvenile offspring of obese rats[J]. Hypertension, 2010, 55(1): 76-82.
- [8] 梁贞贞,朱鹏,高荣,等.孕期增重对婴幼儿体重和肥胖风险影响的随访研究[J].中国当代儿科杂志,2011,13(10):794-798.
- [9] 张琼,张知新,苏慧敏,等.高脂饮食对幼鼠生长及胰岛素样生长因子表达的影响[J].临床儿科杂志,2011,29(12):1137-1142.
- [10] Zhang ZX, Liu YK, Pan H, et al. The effect of polyethylene glycol recombinant human growth hormone on growth and glucose metabolism in hypophysectomized rats[J]. Growth Horm IGF Res, 2012, 22(1): 30-35.
- [11] Lanham SA, Roberts C, Hollingworth T, et al. Maternal high-fat diet: effects on offspring bone structure[J]. Osteoporos Int, 2010, 21(10): 1703-1714.

- [12] Devlin MJ, Grasemann C, Cloutier AM, et al. Maternal perinatal diet induces developmental programming of bone architecture[J]. J Endocrinol, 2013, 217(1): 69-81.
- [13] Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, et al. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring[J]. Endocrinology, 2010, 151(8): 4039-4046.
- [14] Wu S, Aguilar AL, Ostrow V, et al. Insulin resistance secondary to a high-fat diet stimulates longitudinal bone growth and growth plate chondrogenesis in mice[J]. Endocrinology, 2011, 152(2): 468-475.
- [15] Kavanagh K, Sajadian S, Jenkins KA, et al. Neonatal and fetal exposure to trans-fatty acids retards early growth and adiposity while adversely affecting glucose in mice[J]. Nutr Res, 2010, 30(6): 418-426.
- [16] Wang Y, Cheng Z, Elalieh HZ, et al. IGF-1R signaling in chondrocytes modulates growth plate development by interacting with the PTHrP/Ihh pathway[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(7): 1437-1446.
- [17] Wang J, Zhou J, Cheng CM, et al. Evidence supporting dual, IGF-I-independent and IGF-I-dependent, roles for GH in promoting longitudinal bone growth[J]. J Endocrinol, 2004, 180(2): 247-255.
- [18] Wang Y, Nishida S, Sakata T, et al. Insulin-like growth factor-I is essential for embryonic bone development[J]. Endocrinology, 2006, 147(10): 4753-4761.
- [19] Govoni KE, Lee SK, Chung YS, et al. Disruption of insulin-like growth factor-I expression in type II alpha1 collagen-expressing cells reduces bone length and width in mice[J]. Physiol Genomics, 2007, 30(3): 354-362.
- [20] Govoni KE, Wergedal JE, Florin L, et al. Conditional deletion of insulin-like growth factor-I in collagen type 1 alpha2-expressing cells results in postnatal lethality and a dramatic reduction in bone accretion[J]. Endocrinology, 2007, 148(12): 5706-5715.
- [21] Hoshi K, Ogata N, Shimoaka T, et al. Deficiency of insulin receptor substrate-1 impairs skeletal growth through early closure of epiphyseal cartilage[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(2): 214-223.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

“国际儿科肾脏病学会（中国）培训中心” 招募学员通知

北京大学第一医院儿（肾）科联合香港玛嘉烈医院青少年部是国内首家国际儿科肾脏病学会培训中心（IPNA Training Center）；该中心主任为丁洁教授（北京），副主任为谢纪超医生（香港）、肖慧捷主任医师（北京）、姚勇主任医师（北京）。按照 IPNA 规定，学员在培训中心经过系统培训期满后，经中心评估、IPNA 审查后可以获得“IPNA Fellow”的称号，并享有 IPNA 给予的如下待遇：（1）获得 IPNA 颁发的“IPNA Fellow”证书；（2）获得 IPNA 赠送的一部 Pediatric Nephrology 专著；（3）由 IPNA 资助（免会议注册费，提供交通费和食宿费）参加一次亚洲或国内学术会议、或继续医学教育（CME）课程。

IPNA（中国）培训中心（北京－香港）将于 2015 年继续招收培训学员，预计招收 2~4 名学员，培训时间约 9 个月（部分培训在香港玛嘉烈医院青少年部进行）；IPNA 将资助学员在培训期间的食宿费用、学员所在地至北京及北京至香港的往返机票。

申请者条件：医学本科以上学历、有儿内科执业医师证书并有 3 年以上儿科临床工作经验、有一定英语基础的儿科医生。

申请程序：（1）申请者将个人简历（包括性别、年龄、学历、职称、英语水平以及肾脏领域的医、教、研经历和联系方式等）、所在单位（科室）负责人和一位正高职称医师的书面推荐信寄往北京大学第一医院儿（肾）科，注意请在简历中表明申请目的（本人或本单位的发展规划，希望借助培训达到的目标等）；（2）培训中心将对申请者材料进行审核；（3）获准学员的资料将被报送 IPNA 备案；（4）由培训中心通知被批准学员具体事宜。

申请材料邮寄地址：北京市西城区西安门大街 1 号，北京大学第一医院儿科（信封外面标注“IPNA 培训中心”字样）；邮编 100034；收件人钟旭辉医师。申请截止日期为 2015 年 2 月 15 日。

联系人：钟旭辉医师（010-83572168；xuhui7876@126.com）。

北京大学第一医院儿（肾）科
2014 年 9 月