

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.013

论著·实验研究

表没食子儿茶素-3-没食子酸酯对宫内生长受限大鼠肝脏脂代谢的影响和机制

陈联辉 吴敏 胡潇豪 汪勇芬

(福建医科大学附属第二医院儿科, 福建 泉州 362000)

[摘要] **目的** 探讨表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)对宫内生长受限(IUGR)大鼠肝脏脂代谢的影响和机制。**方法** 采用母鼠孕期全程限食法建立IUGR大鼠模型,随机分为IUGR组和EGCG组,EGCG组大鼠在离乳后用含EGCG的饮用水喂养至10周,同时设立正常对照组,每组8只。13周龄时,测量各组大鼠体重后,采集大鼠血液及肝脏组织标本,检测各组大鼠血清空腹总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)、血糖(FPG)、胰岛素(FINS)和肝脏脂质水平,计算稳态模型评估胰岛素抵抗(HOMA-IR)和脂肪组织胰岛素抵抗(adipo-IR),观察肝脏组织病理切片,并采用实时荧光定量PCR法检测肝脏相关基因的相对表达水平。**结果** 13周龄时,各组大鼠体重比较差异无统计学意义($P=0.067$)。各组间的FPG、FFA、FINS、HOMA-IR和adipo-IR水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组间的血清TC和TG水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在肝脏中IUGR组TC和TG水平均明显高于EGCG组($P<0.05$)。油红染色结果提示,IUGR大鼠的肝脏脂肪沉积明显增加,而EGCG能够改善该现象。PCR结果显示,与对照组相比,IUGR组的Ampk mRNA及Adipor1 mRNA表达水平降低,Srebf1 mRNA表达水平增加($P<0.05$),EGCG能逆转IUGR大鼠Ampk mRNA及Srebf1 mRNA的表达水平,且与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 早期EGCG干预可能通过Ampk/Srebf1通路下调脂肪酸的从头合成,并通过改善肝细胞的胰岛素抵抗,从而降低IUGR大鼠的肝脏脂肪积累。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 65-70]**

[关键词] 宫内生长受限;脂代谢;非酒精性脂肪肝病;表没食子儿茶素-3-没食子酸酯;大鼠

Effect of epigallocatechin-3-gallate on liver lipid metabolism in rats with intrauterine growth restriction and related mechanism

CHEN Lian-Hui, WU Min, HU Xiao-Hao, WANG Yong-Fen. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China (Wang Y-F, Email: peditricsfe@gmail.com)

Abstract: Objective To study the effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on liver lipid metabolism in rats with intrauterine growth restriction (IUGR) and related mechanism. **Methods** A rat model of IUGR was established by food restriction during entire pregnancy, and then the rats were randomly divided into an IUGR group and an EGCG group ($n=8$ each). The rats in the EGCG group were fed with water containing EGCG from after weaning to 10 weeks. Eight pup rats born from the pregnant maternal rats without food restriction were used as the control group. At the age of 13 weeks, body weight was measured. Blood and liver tissue samples were collected to measure fasting total cholesterol (TC), triglyceride (TG), free fatty acid (FFA), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), and liver lipids. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and adipose insulin resistance (adipo-IR) were calculated. Pathological sections of the liver were observed and quantitative real-time PCR was used to measure the mRNA expression of related genes in the liver. **Results** At the age of 13 weeks, there was no significant difference in body weight between groups ($P=0.067$). There were significant differences between groups in FPG, FFA, FINS, HOMA-IR, and adipo-IR ($P<0.05$). There were no significant differences in the serum levels of TC and TG between groups ($P>0.05$), while the IUGR group had significantly higher levels of TC and TG in the liver than the EGCG group ($P<0.05$).

[收稿日期] 2019-07-25; [接受日期] 2019-12-16

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81803595);福建省科技厅自然科学基金(2017J01265)。

[作者简介] 陈联辉,男,硕士,主治医师。

[通信作者] 汪勇芬,女,主任医师。Email: peditricsfe@gmail.com。

Oil red staining showed that the IUGR group had a significant increase in hepatic lipid accumulation, while the EGCG group had certain improvement after EGCG treatment. PCR results suggested that compared with the control group, the IUGR group had significant reductions in the mRNA expression of Ampk and Adipor1 and a significant increase in the mRNA expression of Srebf1 ($P<0.05$), while EGCG increased the mRNA expression of Ampk and reduced the mRNA expression of Srebf1, with no significant differences in the two indices between the EGCG and control groups ($P>0.05$).

Conclusions Early EGCG intervention can down-regulate the *de novo* synthesis of fatty acids through the Ampk/Srebf1 signaling pathway and reduce hepatic lipid accumulation in IUGR rats by improving insulin resistance of hepatocytes.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 65-70]

Key words: Intrauterine growth restriction; Lipid metabolism; Non-alcoholic fatty liver diseases; Epigallocatechin-3-gallate; Rats

宫内生长受限 (intrauterine growth restriction, IUGR) 是指基于种族和性别, 胎儿未能到达其期望的生长潜能^[1]。目前认为, IUGR 和许多代谢性疾病有关, 包括 2 型糖尿病、血脂异常和代谢综合征等^[2]。前期研究发现 IUGR 大鼠在成年后更易出现肝脏脂肪堆积, 这和 IUGR 大鼠脂肪酸代谢途径中相关基因的调节紊乱有关^[3]。近年来, 绿茶中所含的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 对非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFLD) 的改善作用被广泛地研究^[4]。然而, EGCG 是否能够防治 IUGR 子代肝脏脂肪变性的发生, 这还并不清楚。脂肪酸的从头合成和 β 氧化通路异常是 NAFLD 发病机制中的重要环节之一。Srebf1 是脂肪酸从头合成调节通路中的关键基因, 受多个上游基因的调控, 包括 Ampk、Pparg、Irs、Adipor 等, 这些基因和能量代谢及胰岛素抵抗密切相关; 而 Cpt1a 是脂肪酸 β 氧化的关键基因, 受到 Ppara、Ppargc1a 等的调节, 对肝脏脂肪酸的代谢起到重要的调节作用^[5-6]。当前研究探索 EGCG 对 IUGR 子代肝脏脂代谢的影响, 并在转录水平上了解脂肪酸合成和氧化相关基因的表达变化, 以期为 IUGR 导致的脂代谢紊乱的防治提供指导。

1 材料与方法

1.1 动物模型的建立

本研究采用孕期全程限食法 (进食量为正常孕鼠前 1 日进食量的 50%) 建立 IUGR 大鼠模型。该模型是 IUGR 的经典动物模型之一, 操作简便, 成功率高, 许多代谢相关性研究均采用该模型^[7-8]。选取未曾交配的雄性和雌性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 体重 250~300 g, 经过 1 周的适应性喂养, 以雌雄 2:1 的比例进行交配, 妊娠第 0 天定义为

阴道涂片中出现精子当天。雌鼠怀孕后, 随机分为正常组 ($n=8$) 和限食组 ($n=8$)。仔鼠出生后, 所有母鼠均不限制饮食, 且新生仔鼠由其母鼠喂养。为避免哺乳条件不同造成的差异, 生后将每笼子鼠数量调整为 8 只。

考虑到性别和性激素对脂代谢的影响, 本研究只采用雄性仔鼠进行后续实验。离乳后, 正常组从每只母鼠分娩的仔鼠中随机取 1 只雄性仔鼠作为对照组 ($n=8$); 限食组从每只母鼠分娩的仔鼠中随机取 2 只雄性仔鼠, 再随机分配到 IUGR 组 ($n=8$, 正常饮水) 和 EGCG 组 ($n=8$, 生后第 21 天起, 给予含 0.25 mg/mL EGCG 的水饮用, 直至第 10 周, 之后改为正常饮水), 以减少组间母体和遗传因素影响。在生后第 13 周, 经过 12 h 禁食, 用血糖仪测量大鼠尾静脉血糖值后, 腹腔内注射 10% 水合氯醛麻醉, 采集血液和肝脏标本。

1.2 测量体重和饮水量

出生时和出生后每周于清晨测量 1 次大鼠体重。断奶后, 于每日清晨供给新鲜的饮水, 并于次日晨丢弃剩余饮水。饮水量每周测定 1 次, 定义为 (供给水量 - 剩余水量) $\times 100$ / 体重, 即为每日每 100 g 体重的饮水量。

1.3 血清和肝脏相关指标测定

将采集的血液标本离心后收集上清, 然后使用总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、胰岛素、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 诊断试剂盒来测定样本的指标水平。使用公式计算稳态模型评估胰岛素抵抗 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 和脂肪组织胰岛素抵抗 (adipose tissue insulin resistance, adipo-IR), 即 $HOMA-IR = \text{空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)} \times \text{空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)} / 22.5$, $adipo-IR = FFA \times FINS$ 。根据试剂盒说明书, 测定肝脏 TG 和

TC 的含量。对肝脏组织冰冻切片行油红染色后，显微镜下观察肝细胞脂肪变性情况。

1.4 实时荧光定量 PCR

提取肝脏组织的总 RNA，使用超微量分光光度计测定其浓度和纯度。经鉴定合格后，取 1 μg 的总 RNA 样本，经逆转录得到单链 cDNA。使用 Primer Premier 6 和 Oligo 7 进行引物设计并验证，实验中采用的引物序列和产物长度列于表 1。采用管家基因 β-actin 作为内参基因。PCR 反应体系：2 × SYBR Green Master Mix 5 μL，上、下游引物各 0.2 μL，cDNA 模板 0.5 μL，RNA-free 水 4.1 μL。混匀后 3 000 r/min 离心 2 min，置于实时荧光定量 PCR 系统上进行扩增反应，反应条件：50℃激活 2 min，95℃激活 2 min；95℃变性 15 s，60℃退火 15 s，72℃延伸 1 min，循环 40 次。分析目的基因相对表达量时，使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行数据分析。

表 1 引物序列和产物长度

基因	序列	产物长度
β-actin	5'-AGGCTGTGTTGTCCCTGTATG-3'	203 bp
	5'-AGCTGTGCTGCTGAAGCTGTA-3'	
Ampk	5'-GGCGTGTGAAGATCGGACA-3'	235 bp
	5'-GTTGGAGTGCTGATCACTTGG-3'	
Adipor1	5'-GGTGGCTTTCGGGATGTTCTT-3'	213 bp
	5'-ATGGAGAGCTAGATGAGCCCT-3'	
Adipor2	5'-TACACACAGAGACGGCAAC-3'	194 bp
	5'-GCAGTACACCGTGTGGAAGA-3'	
Irs1	5'-GTGGCCAGCCAGGCTATTTA-3'	111 bp
	5'-ACTCTTCGAGCCAGTCTCT-3'	
Irs2	5'-GCCACCGTGGTGAAGAGTA-3'	103 bp
	5'-AGCGTGTGTTGGAACATGC-3'	
Nr1h3	5'-CCAGGATGCCCCAATCAACT-3'	236 bp
	5'-GAAGAATCCCTTGCAGCCCT-3'	
Ppargc1a	5'-GACATGTGCAGCCAAGACTC-3'	213 bp
	5'-TATGTTCCGGGGCTCATTGT-3'	
Ppara	5'-GTCCCTCGGAGAGGAGAGTT-3'	170 bp
	5'-TGCCAGGGGACTCATCTGTA-3'	
Pparg	5'-CTGCGTCCCCGCCTTATTAT-3'	293 bp
	5'-GGCATTGTGAGACATCCCCA-3'	
Srebf1	5'-CGCTCTTGACCGACATCGAA-3'	110 bp
	5'-GCCTGTGTCTCTGTCTCAG-3'	
Cpt1a	5'-CCCTGTGAATACTTGGCGCT-3'	275 bp
	5'-ATGGGCCCTTCTTTAAGGC-3'	

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间均数比较采用两独立样本 *t* 检验；多组间均数比较采用方差分析，组间两两比较采用 SNK-*q* 法。不符合正态分布计量资料以中位数（四分位间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验，组间两两比较采用 Dunn 法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

出生时，正常大鼠的体重为 6.7 ± 0.6 g，IUGR 大鼠为 5.8 ± 0.6 g，两者出生体重比较差异有统计学意义 ($t=10.206, P<0.001$)。出生后，各组大鼠的生长曲线见图 1。生后第 13 周，对照组大鼠体重为 385 ± 22 g，IUGR 组大鼠为 359 ± 21 g，EGCG 组大鼠为 367 ± 21 g，各组间的体重比较差异无统计学意义 ($F=3.085, P=0.067$)。此外，方差分析结果显示，各个时间点三组间饮水量的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

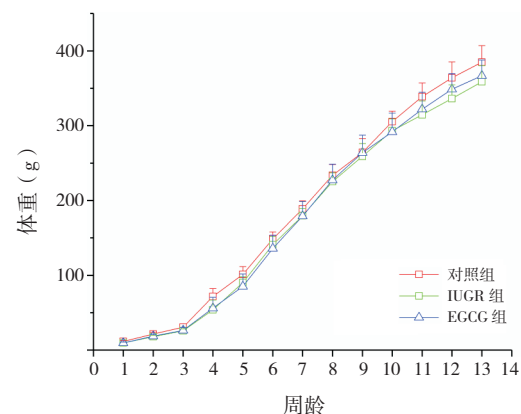


图 1 各组大鼠生后 1~13 周的生长曲线

2.2 血糖、血脂和病理学改变

三组大鼠的 FPG 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，IUGR 组大鼠的 FPG 水平较对照组升高，且离乳后 EGCG 干预能够降低 IUGR 大鼠的 FPG 至正常水平 ($P>0.05$)。三组之间的血清 TG、TC 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；

但是肝脏组织的 TG 和 TC 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，与对照组大鼠比较，IUGR 组的肝脏 TG 和 TC 水平有升高，但差异未达到统计学意义 ($P>0.05$)，与 IUGR 组大鼠比较，EGCG 组的肝脏 TG 和 TC 水平明显下降 ($P<0.05$)，且与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。三组之间 FFA、FINS、HOMA-IR 和 adipo-IR 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.001$)。与对照组相比，

IUGR 组大鼠 FFA、FINS 及 adipo-IR 水平明显升高，EGCG 能降低其水平，但仍高于对照组 ($P<0.05$)。IUGR 组大鼠 HOMA-IR 水平高于对照组，EGCG 组的 HOMA-IR 水平低于 IUGR 组 ($P<0.05$)，且与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。油红染色结果显示，与对照组大鼠相比，IUGR 大鼠的肝脏呈现明显的脂肪变性，而 EGCG 能够减少肝细胞的脂肪储积，见图 2。

表 2 各组血清生化指标和肝脏脂质水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	血清 TG (mmol/L)	血清 TC (mmol/L)	FFA (mmol/L)	FINS (mIU/L)	HOMA-IR	adipo-IR	肝脏 TG ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	肝脏 TC ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
对照组	8	3.6 ± 0.3	0.42 ± 0.14	1.39 ± 0.30	0.68 ± 0.11	26 ± 4	4.2 ± 0.9	17 ± 4	12.9(8.8, 13.9)	3.4 ± 1.0
IUGR 组	8	4.2 ± 0.7^a	0.54 ± 0.21	1.12 ± 0.31	1.38 ± 0.11^a	53 ± 4^a	9.9 ± 1.4^a	74 ± 8^a	15.9(11.3, 21.0)	4.1 ± 0.8
EGCG 组	8	3.6 ± 0.4	0.49 ± 0.11	1.17 ± 0.13	$1.00 \pm 0.11^{a,b}$	$34 \pm 9^{a,b}$	5.3 ± 1.3^b	$34 \pm 10^{a,b}$	9.8(8.3, 11.2) ^b	2.9 ± 0.6^b
<i>F/H</i> 值		3.985	1.066	2.357	79.268	41.312	49.209	111.975	6.664	4.581
<i>P</i> 值		0.034	0.362	0.119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.036	0.022

注：[FPG] 空腹血糖；[TG] 甘油三酯；[TC] 总胆固醇；[FFA] 游离脂肪酸；[FINS] 空腹胰岛素；[HOMA-IR] 稳态模型评估胰岛素抵抗；[adipo-IR] 脂肪组织胰岛素抵抗。a 示与对照组比较， $P<0.05$ ，b 示与 IUGR 组比较， $P<0.05$ 。

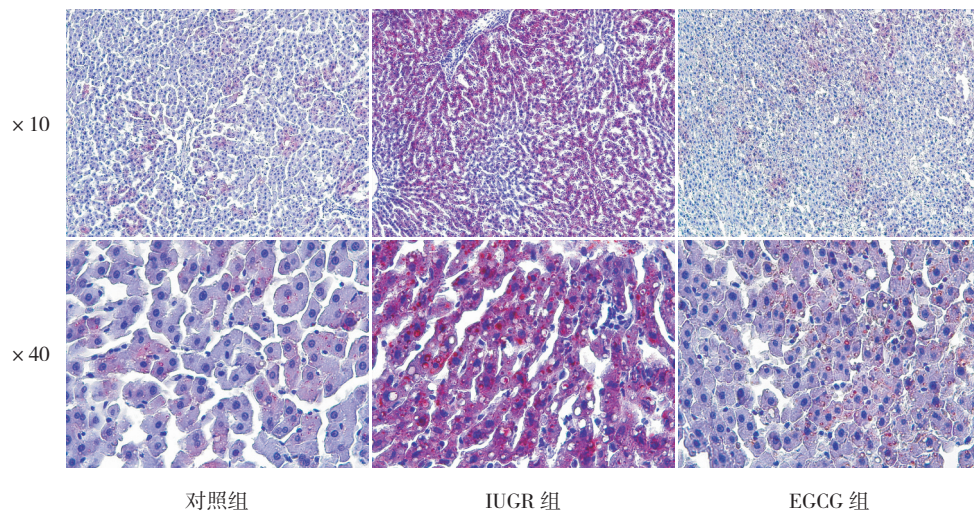


图 2 各组大鼠在生后 13 周时的肝脏组织病理切片 (油红染色) 与对照组大鼠相比，IUGR 组大鼠的肝细胞出现明显的脂肪变性 (低倍镜下示肝组织油红染色面积增大，高倍镜下示肝细胞内染色脂滴体积增大)，而经 EGCG 干预后的 IUGR 大鼠肝脏脂肪颗粒体积和数量均有减少。

2.3 肝脏相关基因的转录水平

三组之间 Ampk、Adipor1、Irs2 和 Srebf1 的 mRNA 表达水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与对照组相比，IUGR 组的 Ampk mRNA 及 Adipor1 mRNA 水平均降低，Srebf1 mRNA 水平增加 ($P<0.05$)；EGCG 组与对照组比较，Ampk mRNA 及 Srebf1 mRNA 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；EGCG 组与 IUGR 组比较，Adipor1

mRNA 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与对照组比较，IUGR 组大鼠的 Irs2 mRNA 水平虽然没有降低 ($P>0.05$)，但是 EGCG 能提高其表达水平 ($P<0.05$)。脂肪酸氧化相关基因 (Ppara、Ppargc1a 和 Cpt1a) 的 mRNA 水平，以及 Adipor2、Pparg、Irs1 和 Nr1h3 的 mRNA 水平在各组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 各组肝脏相关基因的 mRNA 水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	Ampk	Adipor1	Adipor2	Irs1	Irs2	Nr1h3	Ppargc1a
对照组	8	1.00 ± 0.38	1.00 ± 0.49	1.00 ± 0.30	0.15(0.09, 0.30)	1.00 ± 0.93	1.00 ± 0.46	0.64(0.48, 1.63)
IUGR 组	8	0.50 ± 0.26 ^a	0.55 ± 0.31 ^a	0.75 ± 0.40	0.17(0.13, 0.24)	1.00 ± 0.40	0.60 ± 0.27	0.97(0.83, 1.18)
EGCG 组	8	0.68 ± 0.36	0.55 ± 0.31 ^a	0.81 ± 0.40	0.32(0.12, 0.77)	2.94 ± 2.55 ^{a,b}	0.71 ± 0.34	1.98(0.92, 5.61)
F/H 值		4.431	3.716	0.979	0.720	3.997	2.537	4.055
P 值		0.025	0.042	0.392	0.698	0.034	0.103	0.132

Ppara	Pparg	Srebf1	Cpt1a
1.00 ± 0.97	1.00 ± 0.82	1.00 ± 0.27	1.00 ± 0.56
0.59 ± 0.37	1.03 ± 0.76	1.65 ± 0.51 ^a	0.72 ± 0.41
0.50 ± 0.37	0.63 ± 0.55	1.35 ± 0.57	0.77 ± 0.83
1.396	0.780	3.807	0.472
0.270	0.471	0.039	0.630

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$, b 示与 IUGR 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究的主要发现是 EGCG 能够改善 IUGR 诱导的肝脏脂肪堆积, 这可能是由于 EGCG 可导致肝脏细胞的 Ampk mRNA 表达增加, 从而抑制 Srebf1 mRNA 的表达, 减少肝脏脂肪酸的从头合成。此外, 本研究还发现, EGCG 能够显著改善 IUGR 大鼠的胰岛素抵抗。

临床研究发现, 虽然 IUGR 子代出生时表现为体重降低, 但是大部分会在生后早期出现追赶生长^[9]。这和本研究结果相似, 虽然出生时 IUGR 大鼠体重明显降低, 但至生后 13 周时, 其和正常大鼠的体重比较差异已无统计学意义, 表明有出现追赶生长。但是, IUGR 大鼠在成年早期就已经出现了肝脏的脂质代谢紊乱, 包括 TG 和 TC 的水平升高, 且病理学检查也发现肝细胞出现了脂肪的积累。这个和 Niu 等^[10]的研究结果类似, 他们在 IUGR 大鼠的肝脏组织也发现了 TG 水平的升高, 进一步的 PCR 结果显示 IUGR 的 Ampk mRNA 水平降低而 Srebf1 mRNA 水平升高。AMPK 在脂代谢中发挥着重要的作用, AMPK 的激活能够降低脂肪酸的从头合成、增加脂肪酸氧化及改善胰岛素抵抗^[11]。AMPK 作为多个代谢路径的重要调节因子, 是代谢相关性疾病的重要治疗靶点之一^[12]。IUGR 大鼠的 Ampk mRNA 表达降低, 继而减少对 Srebf1 mRNA 的抑制, 增加肝脏的脂肪酸从头合成, 导致脂肪在肝脏的堆积。

本研究发现, 离乳后的 EGCG 干预能够改善肝脏的脂肪堆积。目前认为, EGCG 的作用机制之一是通过激活 AMPK 而引起下游一系列改善脂代谢的效应^[13]。与此相应, 我们也发现离乳后 EGCG 摄入能够增加 IUGR 大鼠的 Ampk mRNA 水平。Li 等^[14]对高脂饮食喂养的小鼠研究发现, 在皮下和附睾脂肪组织, EGCG 喂养的小鼠 AMPK 活性明显增加。Srebf1 是脂肪酸合成路径中的重要调控基因, 能够增加脂肪酸合成酶等相关基因表达, 增加肝脏细胞的脂肪酸从头合成^[15-16]。EGCG 干预的 IUGR 大鼠 Srebf1 mRNA 水平降低, 可能是通过 EGCG 增加 Ampk mRNA 表达介导的。

胰岛素抵抗是非酒精性脂肪肝病的关键环节之一。IUGR 子代的空腹 FFA 和胰岛素水平明显升高, 且反映胰岛素抵抗水平的两个指标 HOMA-IR 和 adipo-IR 也均升高, 提示 IUGR 大鼠存在明显的胰岛素抵抗。蛋白组学的研究发现, 肝脏中代谢相关的关键激素和酶的改变可能是 IUGR 猪在成年后更容易发生胰岛素抵抗的原因^[17]。本研究发现 IUGR 大鼠肝脏的 Adipor1 mRNA 表达较对照组降低近一半, 这可能会导致肝脏对脂联素的反应性降低, 从而降低胰岛素敏感度, 遗憾的是, EGCG 并不能上调 Adipor1 mRNA 的表达。虽然如此, 本研究还是发现离乳后的 EGCG 干预能够改善胰岛素抵抗相关指标, 这可能与 EGCG 上调 Irs2 mRNA 的表达有关系。

综上所述, 本研究发现早期 EGCG 干预可能通过 Ampk/Srebf1 通路下调脂肪酸的从头合成, 并通过改善肝细胞的胰岛素抵抗, 从而降低 IUGR 大鼠的肝脏脂肪积累。

[参 考 文 献]

- [1] Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine growth restriction: postnatal monitoring and outcomes[J]. Pediatr Clin North Am,

- 2019, 66(2): 403-423.
- [2] Mierzynski R, Dluski D, Darmochwal-Kolarz D, et al. Intra-uterine growth retardation as a risk factor of postnatal metabolic disorders[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(7): 587-596.
- [3] 陈联辉, 梁黎, 朱伟芬, 等. 宫内生长迟缓和高脂饮食对大鼠血脂及肝脏相关基因转录水平的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(10): 1124-1130.
- [4] Chen C, Liu Q, Liu L, et al. Potential biological effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(1). doi: 10.1002/mnfr.201700483. Epub 2017 Oct 12.
- [5] Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(12): 710-730.
- [6] Enjoji M, Yasutake K, Kohjima M, et al. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: the significance of cholesterol[J]. *Int J Hepatol*, 2012, 2012: 925807.
- [7] Garofano A, Czernichow P, Bréant B. In utero undernutrition impairs rat beta-cell development[J]. *Diabetologia*, 1997, 40(10): 1231-1234.
- [8] Schwitzgebel VM, Somme E, Klee P. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: impact on pancreas development and glucose homeostasis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 304(1-2): 78-83.
- [9] Kayemba-Kay's S, Maillet O, Hindmarsh P, et al. Growth screening in children aged 3-5 years: a useful tool for public health programs in community pediatrics[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(7): 727-732.
- [10] Niu Y, He J, Ahmad H, et al. Curcumin attenuates insulin resistance and hepatic lipid accumulation in a rat model of intrauterine growth restriction through insulin signaling pathway and sterol regulatory element binding proteins[J]. *Br J Nutr*, 2019, 122(6): 616-624.
- [11] Smith BK, Steinberg GR. AMP-activated protein kinase, fatty acid metabolism, and insulin sensitivity[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(4): 248-253.
- [12] Day EA, Ford RJ, Steinberg GR. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 545-560.
- [13] Yang CS, Zhang J, Zhang L, et al. Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(1): 160-174.
- [14] Li F, Gao C, Yan P, et al. EGCG reduces obesity and white adipose tissue gain partly through AMPK activation in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1366.
- [15] Song Z, Xiaoli AM, Yang F. Regulation and metabolic significance of *de novo* lipogenesis in adipose tissues[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10). pii: E1383.
- [16] Moslehi A, Hamidi-zad Z. Role of SREBPs in liver diseases: amini-review[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(3): 1-7.
- [17] Ferenc K, Pietrzak P, Wierzbicka M, et al. Alterations in the liver of intrauterine growth retarded piglets may predispose to development of insulin resistance and obesity in later life[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(2): 211-218.

(本文编辑: 万静)