

·论著·

## IU GR 大鼠胰岛素样生长因子与小肠 及体格发育关系的研究

黄婷婷,丘小汕,沈振宇,柯志勇,赖峰

(中山大学附属第一医院儿科,广东 广州 510080)

**[摘要]** 目的 生后早期的生长主要受营养的调控,营养物质-胰岛素-胰岛素样生长因子(IGF)轴在胎儿宫内发育迟缓(IU GR)生长追赶及胃肠发育中起着重要的作用,而胃肠发育又与营养物质的吸收、生长追赶关系密切。目前国内有关 IU GR 出生时小肠发育状况报道甚少,且仅限于 IU GR 出生时胃肠形态结构的观察。该研究探讨生后早期不同蛋白质和热卡水平的营养干预如何调控 IGF 系统及影响 IU GR 大鼠的小肠发育和体格生长追赶,并追踪至成年期。方法 采用孕母饥饿法建立 IU GR 模型。64 只 IU GR 新生鼠随机分为 4 组: IU GR 正常饮食组(SC 组),饮食中蛋白含量 20%; IU GR 高蛋白组(SH 组),饮食中蛋白含量占 30%; IU GR 低蛋白组(SL 组),饮食中蛋白含量为 10%; IU GR 高热卡组(SA 组),饮食中热卡较其它组高 20%。16 只正常新生鼠为正常对照组(C 组)予以正常饮食。幼鼠 3 周断乳后继续予原饮食模式 1 周,第 4 周起各组均予正常饮食喂养。分别于出生时及生后第 4 周、12 周测定各组大鼠的血清 IGF-1、胰岛素生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)浓度及体重、身长和小肠重量、长度。结果 IU GR 大鼠虽然宫内营养不良,但 SH 组及 SA 组呈快速小肠发育和体格生长追赶伴 IGFs 水平明显升高,其中 4 周时 SH 组 IGFs 水平显著高于其余各组( $P < 0.05$ ); SC 组也呈相对较慢的小肠发育和体格生长追赶,IGFs 无明显升高( $P > 0.05$ )。SL 组 4 周和 8 周的体重、身长、小肠长度和重量均低于其它 4 组( $P < 0.05$ ),4 周时 IGFs 水平低于其它各组( $P < 0.05$ )。4 周时 IGF-1 与生长追赶及小肠发育呈正相关(均  $P < 0.05$ ),12 周时无显著相关( $P > 0.05$ )。结论 4 周时血清 IGF-1 是反映生长追赶的灵敏指标,与小肠和体格的生长追赶呈正相关,至成年期这种相关性消失。  
[中国当代儿科杂志,2003,5(6):515-518]

**[关键词]** 胎儿宫内发育迟缓;营养干预;早期;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3;小肠;发育;生长;追赶;大鼠

**[中图分类号]** R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2003)06-0515-04

### Relationship Between Insulin-Like Growth Factors and Intestinal Development as Well as Physical Development in Rats with Intrauterine Growth Retardation

Ting-Ting HUANG, Xiao-Shan QIU, Zhen-Yu SHEN, Zhi-Yong KE, Feng LAI. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 510080, China (Email: huangtt-cn@yahoo.com)

**Abstract:** **Objective** Nutrition-insulin-like growth factors (IGFs) axis is important to body catch-up growth and gastrointestinal development, while gastrointestinal development is closely related to the nutritional absorb and catch-up growth in infants with intrauterine growth retardation (IU GR). Now there are few reports about the postnatal intestinal development of IU GR infants in our country, and the reports have mainly focused on the gastrointestinal morphology and structure of new born IU GR rats. This research aims to study the effects of early postnatal diet with different levels of protein and caloric on serum IGF-1, IGFBP-3, intestinal development and catch-up growth in rats with IU GR. **Methods**

The IU GR rat model was established by nutrition restriction. Sixty-four IU GR pups were randomly assigned into four groups: the IU GR model group, the IU GR high protein diet group, the IU GR low protein diet group and the IU GR high caloric group. The rats in the four groups were fed with a normal protein, a 30% protein and a 10% protein diets, and a diet with caloric being higher by 20% than the other three groups respectively. Sixteen normal pups receiving normal diet

[收稿日期] 2003-03-05; [修回日期] 2003-06-28  
[基金项目] 广东省科委攻关基金资助项目(No. 99M04815G)。  
[作者简介] 黄婷婷(1974-),女,博士研究生,住院医师。主攻方向:儿科胃肠病及内分泌。  
[通讯作者] 黄婷婷,广州市中山大学附属第一医院儿科,邮编:510080。

were served as the control group. The serum concentrations of IGF-1 and IGFBP-3, body weight, body length and intestinal weight and length were measured at the 4th and 12th weeks after birth respectively. **Results** The IU GR high protein diet and high caloric diet groups manifested quick intestinal development and catch-up growth, as well as the increased IGFs level; the IGFs level of the IU GR high protein diet group at the 4th week after birth was significantly higher than the other groups ( $P < 0.05$ ). The IU GR model group manifested a relatively slow intestinal development and catch-up growth and a non-increased IGFs level. The body weight, body length and intestinal weight and length in the IU GR low protein diet group at the 4th and 8th weeks after birth were lower than those of other groups and the IGFs level was lower at the 4th after birth compared with that of the other groups ( $P < 0.05$ ). The IGFs level was positively correlated to body weight, body length and intestinal weight and length at the 4th after birth ( $r = 0.930, 0.884, 0.678, 0.978$  respectively, all  $P < 0.05$ ). At the 12th week after birth, there was no correlation among them. **Conclusions** IGF-1 is a sensitive index reflecting catch-up growth and is positively related to intestinal development and body catch-up growth during childhood (4th week of life), while the correlation disappears at adulthood (12th week of life).

[Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(6): 515 - 518]

**Key words:** Intrauterine growth retardation; Nutritional intervention, early; IGF-1; IGFBP-3; Intestine, development; Growth, catchup; Rat

胎儿宫内发育迟缓 (fetus with intrauterine growth retardation, IU GR), 又称小于胎龄儿 (small for gestational age infant, SGA), 约 50% ~ 80% 在生后第一年内有生长追赶现象, 大多追赶至正常同龄儿的  $-1SD \sim -2SD$  的范围, 但是仍有相当一部分 IU GR 不出现生长追赶并持续矮小个体至成年期, 造成最终身材矮小<sup>[1]</sup>。生后早期的生长主要受营养的调控, 营养物质-胰岛素-胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGF) 轴在 IU GR 生长追赶及胃肠发育中起着重要的作用, 而胃肠发育又与营养物质的吸收、生长追赶关系密切。鉴于早期营养对早期生长的重要作用, Lucas<sup>[2]</sup> 提出“营养程序化”概念, 即在发育的关键或敏感时期的营养状况, 将对机体或功能产生长期或终生的影响。目前国外对 SGA 的生长追踪研究多从生长激素/胰岛素样生长因子轴分析, 较少长期纵向追踪研究<sup>[3]</sup>。国内有关 IU GR 出生时小肠发育状况报道甚少, 且仅限于 IU GR 出生时胃肠形态结构的观察<sup>[4]</sup>。本研究从 IGF 轴的角度, 探讨生后早期不同蛋白质和热卡水平的营养干预如何调控 IGF 系统及影响 IU GR 大鼠的小肠发育和体格生长追赶, 并追踪至成年期。

## 1 材料及方法

### 1.1 动物模型的建立

健康 SD 二级 (清洁级) 雌性大鼠 (本校动物实验中心购买) 与雄性大鼠交配后, 采用母孕期饥饿法建立 IU GR 模型<sup>[5]</sup>, 选择自然分娩法。以幼鼠出生体重在正常对照组平均出生体重的第 10 百分位以下 (5.10 g) 为 IU GR 大鼠判断标准。正常喂养雌鼠所

生新生雌性鼠仔 16 只为正常对照组 (C 组), 予正常饲料喂养。饥饿法喂养雌鼠所生雌性 IU GR 鼠仔 64 只随机分 4 组, 每组 16 只: IU GR 大鼠正常饮食组 (蛋白质含量 20%, SC 组); IU GR 低蛋白饮食组 (蛋白 10%, SL 组); IU GR 高蛋白饮食组 (蛋白 30%, SH 组) 及 IU GR 高热卡饮食 (热卡较其他组高出 20%, SA 组) 组。各组幼鼠分别予上述不同饮食模式, 3 周断乳 (相当于人类 1 周岁), 第 4 周起各组均予正常饮食喂养。于出生时、第 4 周、第 12 周时分别由同一人、用同一测量工具在同一时间测量体重、身长。

### 1.2 实验方法及观察指标

各组大鼠分别于 4 周、12 周 (相当于人类幼年期及成年期) 取 8 只于禁食 10 ~ 12 h 后以摘眼球法取血, 立即离心吸取血清, 放免法测定 IGF-1, 胰岛素生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 浓度, 试剂盒购自 Diagnostic Systems Laboratories (USA)。处死后迅速打开腹腔, 取出小肠, 测量小肠重量、长度。

### 1.3 统计学分析

所有数据均以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 应用 SPSS 10.0 软件包进行运算, 多组均数的比较采用单因素方差分析, 均数间两两比较采用 LSD 最小显著差异法、 $t$  检验及积差相关性直线相关分析。

## 2 结果

### 1.1 IU GR 各组大鼠与对照组体重、身长比较

出生时, IU GR 大鼠体重  $[(4.50 \pm 0.41) \text{ g}]$ 、身长  $[(5.96 \pm 0.40) \text{ cm}]$  显著小于正常对照组  $[(6.01 \pm 0.55) \text{ g}, (6.26 \pm 0.44) \text{ cm}]$ ,  $P < 0.05$ 。生后 SH 组生长追赶最快, 第 4 周体重、身长已达对照组水

平,  $P > 0.05$ ; 12 周 SH 组体重显著高于 C、SC、SL 组, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。SA 组第 4 周体重、身长分别达到正常对照组水平, 第 12 周体重显著高于 C、SC、SL 组 ( $P < 0.05$ ), 而与 SH 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); SH、SA 组第 12 周身长与 SC、C 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。SC 组第 4 周体重、身长小于 C 组、SA 组和 SH 组, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ ); 第 12 周与 C 组比差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。SL 组 4 周、12 周时体重、身长显著小于其余各组 ( $P < 0.05$ )。见表 1、2。

表 1 4 周时各组 IGFs 水平、小肠及体格发育的比较

Table 1 Comparison of IGFs levels, intestinal and body development of each group at the 4th week (n = 8, $\bar{x} \pm s$ )							
分组	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (ng/ml)	体重 (g)	身长 (cm)	小肠重量 (g)	小肠长度 (cm)	小肠长/身长
C 组	539.4 ±198.4	4.77 ±2.98	60.80 ±9.47	23.10 ±1.42	2.24 ±0.22	74.77 ±9.06	3.43 ±0.33
SC 组	602.4 ±245.0	6.71 ±2.10	52.00 ±10.91 <sup>a,c,d</sup>	21.02 ±2.50 <sup>a,c,d</sup>	1.44 ±0.25 <sup>a,c,d</sup>	70.25 ±3.39	3.41 ±0.27
SH 组	724.0 ±153.5 <sup>a,b,d</sup>	9.69 ±3.13 <sup>a,b,d</sup>	70.00 ±4.50 <sup>b</sup>	23.61 ±0.49 <sup>b</sup>	1.91 ±0.16	80.67 ±9.47	3.40 ±0.26
SL 组	346.7 ±85.3 <sup>a,b,c,d</sup>	1.4 ±0.21 <sup>a,b,c,d</sup>	21.41 ±3.54 <sup>a,b,c,d</sup>	15.96 ±1.29 <sup>a,b,c,d</sup>	0.82 ±0.41 <sup>a,b,c,d</sup>	53.95 ±3.08 <sup>a,b,c,d</sup>	3.52 ±0.27
SA 组	640.1 ±123.3	4.59 ±1.07	67.00 ±4.69 <sup>b</sup>	22.02 ±0.75 <sup>b</sup>	1.80 ±0.10	75.80 ±5.69	3.44 ±0.30

注: a 与 C 组比较  $P < 0.05$ ; b 与 SC 组比较  $P < 0.05$ ; c 与 SH 组比较  $P < 0.05$ ; d 与 SA 组比  $P < 0.05$

表 2 12 周时各组 IGFs 水平、小肠及体格发育的比较

Table 2 Comparison of IGFs level, intestinal and body development of each group at the 12th week (n = 8, $\bar{x} \pm s$ )							
分组	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (ng/ml)	体重 (g)	身长 (cm)	小肠重量 (g)	小肠长度 (cm)	小肠长/身长
C 组	3 047.3 ±500.6	12.02 ±1.33	235.50 ±43.37	38.53 ±0.75	4.28 ±0.71	122.73 ±12.61	3.10 ±0.25
SC 组	2 432.6 ±314.2 <sup>a</sup>	11.66 ±1.80 <sup>a</sup>	208.63 ±21.58	36.89 ±1.71	3.94 ±0.94	101.21 ±5.77 <sup>a</sup>	2.89 ±0.13
SH 组	2 515.4 ±561.7 <sup>a</sup>	11.45 ±1.83 <sup>a</sup>	254.75 ±23.54 <sup>a,b</sup>	37.06 ±0.35	4.08 ±0.37	122.30 ±12.98	2.91 ±0.15
SL 组	2 957.7 ±460.9 <sup>d</sup>	11.00 ±2.77 <sup>d</sup>	169.33 ±6.65 <sup>a,b,c,d</sup>	33.23 ±0.75 <sup>a,b,c,d</sup>	1.91 ±0.16 <sup>a,b,c,d</sup>	99.59 ±6.87 <sup>a,c,d</sup>	3.04 ±0.24
SA 组	3 594.7 ±320.8 <sup>a,b,c</sup>	12.66 ±0.56 <sup>a,b,c</sup>	265.00 ±42.57 <sup>a,b</sup>	40.92 ±2.18	4.30 ±0.58	124.73 ±11.68	3.05 ±0.21

注: a 与 C 组比较  $P < 0.05$ ; b 与 SC 组比较  $P < 0.05$ ; c 与 SH 组比较  $P < 0.05$ ; d 与 SA 组比较  $P < 0.05$

2.2 IU GR 各组大鼠与对照组小肠重量、长度比较

4 周时, SL 组小肠长度、重量小于其它各组 ( $P < 0.05$ ); C、SH、SA 3 组小肠长度、重量差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。SC 组小肠重量显著小于 C、SH 和 SA 组 ( $P < 0.05$ ), 小肠长度与 C、SH、SA 组差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。12 周 SL 组小肠重量显著小于其余各组 ( $P < 0.05$ ), 长度显著小于 C、SH 和 SA 组 ( $P < 0.05$ ); SC 组小肠长度显著小于 C 组 ( $P < 0.05$ ), 而重量与 C 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); SH、SA 组小肠长度、重量与 C 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。4 周、12 周 C、SC、SH、SL、SA 组之间两两比较, 小肠长度/身长差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。

2.3 IU GR 各组大鼠与对照组 IGF-1 和 IGFBP-3 比较

4 周时, SH 组 IGF 和 IGFBP-3 显著高于 SC、SA、C、SL 组, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ ); SA 组高于 SC、C 组, 但差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); SC 与 C 组无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); SL 组显著低于其余各组, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。12 周时, SA 组 IGF 和 IGFBP-3 显著高于其余各组 ( $P < 0.05$ ), C 组显

著高于 SC、SH 组 ( $P < 0.05$ ), SC、SH 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), SL 组与 C、SC、SH 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。

2.4 IGF-1、IGFBP-3 与体重、身长及小肠长度、重量的相关性分析

IGF-1 与大鼠的体重、身长及小肠重量、长度在 4 周时均呈高度正相关, 相关系数分别为 0.930, 0.884, 0.678, 0.938 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 12 周时与体重、身长及小肠重量、长度均无相关性 ( $P > 0.05$ )。IGFBP-3 在 4 周时与体重、身长呈高度正相关, 相关系数分别为 0.884, 0.824 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 12 周时与体重及身长无显著相关性 ( $P > 0.05$ )。4 周、12 周时 IGFBP-3 与小肠重量、长度均无显著相关 ( $P > 0.05$ )。

3 讨论

目前公认体格生长主要受遗传、营养、内分泌三大因素调控, 经历宫内、生后至青春期两个阶段最终达到成年体格。对生长起重要调控作用的促生长素

轴系统包括:生长激素(GH)、胰岛素样生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白和胰岛素样生长因子受体(IGF-R)等。近年研究发现婴儿早期的生长呈非生长激素依赖性,促生长素轴以调控代谢轴的功能实现其促生长效应,该时期 IGF-1 是经胰岛素而非生长激素介导分泌的,其启动因素是营养物质,即小年龄儿具有特别的“营养物质-胰岛素-胰岛素样生长因子”代谢轴的功能实现促生长<sup>[6]</sup>。促生长素轴是调节体格生长的重要内分泌轴,它对生长和代谢具有双重调控作用。IGFs 是一类既有胰岛素样合成代谢作用,又有促生长作用的多肽,IGF-1 促生长作用体现在刺激细胞分化增殖,增强肝脏、肌肉对葡萄糖、氨基酸摄取,抑制蛋白质分解,在代谢调节水平促进生长。IGFBP-3 是血中 IGF-1 的主要结合蛋白,可延长 IGF-1 的半衰期,促进 IGF-1 的活性。

营养状态是调节血清 IGF-1 浓度的重要因素,蛋白质和热量的摄入不足均可致 IGF-1 浓度的降低<sup>[7]</sup>。本研究结果显示 IU GR 大鼠虽然宫内营养不良,但生后分别予高蛋白及高热卡饮食则呈快速生长追赶,表现为 4 周时身长、体重、小肠长度和重量达正常对照组水平。IU GR 大鼠生后恢复正常饮食的也呈生长追赶,但生长追赶较 SH 和 SA 组慢,第 12 周时身长、体重、小肠重量达到正常对照组水平,但小肠长度仍小于正常对照组。IU GR 大鼠生后予低蛋白饮食者,体重、身长、小肠长度和重量均低于正常对照组及其它各组,不出现生长追赶,提示蛋白质营养不良可能损伤小肠的发育,不利于营养吸收和生长追赶。4 周时,虽然 SC 和 SL 组小肠长度、重量小于正常对照组,但小肠长/身长差异无显著性,说明 IU GR 大鼠小肠发育受到一定程度的代偿性自我保护,通过增加小肠相对长度,增加小肠相对吸收面积,有利于营养物质的吸收。我们的研究显示 4 周龄时 IGF-1 与 IU GR 大鼠的体重、身长及小肠长度、重量呈正相关,IGFBP-3 与体重、身长呈正相关,说明 IGFs 与 IU GR 生后的体格及小肠的生长追赶密切正相关,血清 IGF-1 是反映生长追赶的灵敏指标,不同蛋白质含量及热卡通过调控 IGFs 的水平来达到不同程度的生长追赶。IU GR 高蛋白、高热卡组快速生长追赶伴 IGFs 水平的明显升高;正常蛋白组相对较慢的生长追赶无明显 IGFs 水平升高;低蛋白组 IGFs 水平低下,不出现生长追赶,这与黄永兰等<sup>[8]</sup>的研究认为血清 IGF-1 水平也反映了目前的营养状态和营养不良程度的结果相一致。说明不同蛋白质及热卡通过对“营养物质-胰岛素-胰岛素样生长因子”代谢轴的调控,促进 IGFs 的

合成及分泌实现促生长追赶作用以及促进肠道上皮的增殖分化,促进营养的吸收,IU GR 生后早期的营养干预直接影响 IGFs 水平及 IU GR 的生长追赶。12 周时,IGFs 与体重、身长、小肠长度及重量均无关,说明 IGFs 主要与早期生长追赶有关,是反映生长追赶的灵敏指标,生长追赶达成年期时这种相关性消失。但是高蛋白、高热卡组在 8 周呈现体重显著高于正常对照组趋势,尤以高热卡组为甚,12 周时体重高于正常对照组 12.5%,IGFs 水平仍持续升高,提示成年期肥胖存在代谢异常的可能,有待进一步追踪观察。高蛋白组与高热卡组不同,虽体重增加,但 IGF-1 水平不高,说明体重继续增长的趋势减少。然而,我们认为尚有必要调整早期营养干预饲料中蛋白含量及喂养持续时间,以利于其健康追赶生长又不致有肥胖倾向。

因此,本研究结果显示 IU GR 早期高蛋白、高热卡饮食通过对“营养物质-胰岛素-胰岛素样生长因子”代谢轴的调控促进 IGF-1、IGFBP-3 的合成和分泌,促进 IU GR 大鼠的小肠发育和营养吸收,实现促生长追赶的作用。而低蛋白组 IGFs 的合成及分泌不足导致小肠发育受损,营养吸收障碍,不出现生长追赶,表现为持续小个体。IGFs 水平主要与早期生长追赶密切相关,而成年期后相关关系消失。

## [参 考 文 献]

- [1] Preece MA. Puberty in children with intrauterine growth retardation [J]. *Horm Res*, 1997, 48(Suppl 1): 23 - 26.
- [2] Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach [J]. *J-Nutr*, 1998, 128(2 Suppl): 401s - 406s.
- [3] Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, Breier B, Blum WF, Robinson EM, et al. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1): 235 - 239.
- [4] 张庆,黎海芪,郑惠连. 宫内生长迟缓对新生幼鼠胃肠发育的影响 [J]. *中华儿科杂志*, 1997, 35(11): 567 - 570.
- [5] 柯志勇,刘军,丘小汕. 三种宫内发育迟缓大鼠模型方法的比较 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2000, 2(1): 24 - 26.
- [6] Sara VR, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding portions [J]. *Physiol Rev*, 1990, 70(3): 591 - 614.
- [7] Soliman AT, Hassan AE, Aref MK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Rogol AD. Serum IGF- and concentration and growth hormones and insulin response to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation [J]. *Periatr Res*, 1986, 20(11): 1123 - 1130.
- [8] 黄永兰,杨约约,孙文英,苏怀远. 营养不良性生长迟缓儿童 IGF-I 水平与体格发育指标的观察 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2000, 8(8): 217 - 218.

(本文编辑:俞燕)