

论著·实验研究

生长追赶宫内发育迟缓大鼠早期糖脂代谢 及脂肪细胞功能的改变

郑锐丹¹ 汪无尽² 应艳琴¹ 罗小平¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉 430030; 2. 深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518028)

[摘要] 目的 探讨生长追赶宫内发育迟缓(IUGR)大鼠早期糖脂代谢及脂肪细胞功能的改变。方法 母孕期饥饿法建立 IUGR 大鼠模型。禁食组仔鼠作为生长追赶 IUGR 模型组(IUGR 组),正常喂养仔鼠作为对照组(AGA 组)。12 周龄时检测血浆甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-C(LDL-C)、高密度脂蛋白-C(HDL-C)以及脂联素、促酰化刺激蛋白(ASP)的水平。隔日行糖耐量试验(OGTT),检测血浆葡萄糖和胰岛素水平,计算胰岛素抵抗指数(IRI)。随后仔鼠断头处死,共聚焦显微镜下观察免疫荧光染色的成熟脂肪细胞中葡萄糖转运体-4(GLUT4)的表达。结果 12 周末时 IUGR 组大鼠体重、BMI 显著高于 AGA 组(均 $P < 0.01$),血 TG、TC、LDL-C 水平显著高于 AGA 组, HDL-C 水平明显低于 AGA 组($P < 0.05$)。OGTT 中 IUGR 组注射葡萄糖后各时间点血糖水平均高于 AGA 组($P < 0.05$), IRI 值亦显著增高($P < 0.05$)。与 AGA 组比较, IUGR 组 ASP 水平明显升高($P < 0.05$), 而脂联素水平显著降低($P < 0.05$)。IUGR 大鼠成熟脂肪组织中 GLUT4 在基础状态和不同浓度胰岛素刺激下的表达水平与 AGA 组相比均明显降低($P < 0.05$)。结论 IUGR 大鼠生后发生明显的生长追赶, 12 周时即存在高血脂、高血糖及胰岛素抵抗。脂肪细胞分泌功能的异常和脂肪组织 GLUT4 表达水平的降低可能参与了生长追赶 IUGR 大鼠胰岛素抵抗的形成。
[中国当代儿科杂志, 2012, 14(7):543-547]

[关键词] 宫内发育迟缓;胰岛素抵抗;脂肪细胞;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(2012)07-0543-05

Effects of intrauterine growth retardation with catch-up growth on sugar-lipid metabolism and adipocyte function in young rats

ZHENG Rui-Dan, WANG Wu-Jin, YING Yan-Qin, LUO Xiao-Ping. Department of Pediatrics, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China (Luo X-P, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study changes of glycolipid metabolism and adipocyte function in an catch-up growth intrauterine growth retardation (IUGR) rat model. **Methods** IUGR rat model was established by maternal nutrition restriction during pregnancy. Newborn IUGR pups were used as IUGR group, and normal newborn pups were used as control group (appropriate for gestational age, AGA group). At age of 12 weeks, plasma samples were collected for the test of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), adiponectin and acylation stimulating protein (ASP). Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed for the test of glucose and insulin levels, and insulin resistance index (IRI) was calculated. Expression of glucose transfer 4 (GLUT-4) in adipocytes was examined by confocal microscopy. **Results** Body weight and BMI in the IUGR group were significantly higher than in the AGA group by 12 weeks ($P < 0.01$), and plasma TC, TG and LDL-C levels in the IUGR group were higher than in the AGA group, but HDL-C was lower ($P < 0.05$). In the OGTT test, blood glucose level and IRI score in the IUGR group were higher than in the AGA group ($P < 0.05$). Compared with the AGA group, the IUGR group had a higher ASP level ($P < 0.05$) and a lower adiponection level ($P < 0.05$). GLUT4 expression in the adipocytes was significantly lower in the IUGR group than in the AGA group ($P < 0.05$). **Conclusions** Catch-up growth may be obviously noted in IUGR rats after birth. Both hyperlipidaemia and insulin resistance occur at age of 12 weeks. Dysfunction of adipocytes decreased expression of GLUT-4 may be risk factors for insulin resistance in IUGR rats.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(7):543-547]

Key words: Intrauterine growth retardation; Insulin resistance; Adipocyte; Catch-up growth; Rats

[收稿日期] 2011-12-29; [修回日期] 2012-04-24
[作者简介] 国家自然科学基金资助项目(No. 30672262)。
[作者简介] 郑锐丹,男,博士研究生。
[通信作者] 罗小平,教授。

宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR)是由于母体、胎盘、胎儿及环境等多种不利因素造成胎儿在宫内不能正常生长^[1]。IUGR 新生儿出生体重、身长明显落后于正常,绝大部分 IUGR 儿在生后早期即开始出现明显的生长追赶。流行病学资料显示, IUGR 儿成年后易出现肥胖、胰岛素抵抗、高血压、脂代谢紊乱及 2 型糖尿病,即代谢综合征^[2-3]。代谢综合征的中心环节是胰岛素抵抗,而 IUGR 儿生后早期生长追赶尤其是脂肪组织的快速生长追赶可能与其发生胰岛素抵抗风险增加有关。为进一步探讨脂肪组织在 IUGR 儿生后出现生长追赶时发生胰岛素抵抗中的作用,本研究建立了 IUGR 大鼠生长追赶模型,旨在观察早期糖脂代谢变化及其脂肪细胞功能的改变。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取健康成年 Sprague-Dawley (SD)雌鼠24只,体重200~250g;SD雄鼠10只,体重300~400g,所有大鼠及饲料均由华中科技大学同济医学院动物中心提供。实验大鼠适应性喂养2周后,雌雄鼠按2:1合笼交配,次日晨取雌鼠阴道分泌物涂片,镜检见精子,当日记为妊娠第1天,孕鼠单笼喂养。采用母孕期饥饿法建立 IUGR 模型^[4],将孕鼠随机分为正常饮食组和限食组:正常饮食组($n=11$)给予充足的饲料和水;限食组($n=13$)母鼠孕全程限制饲料供给(为正常饮食组30%饲料,约每只7.5g/d),不限饮水。分娩后母鼠均自由进食及饮水。仔鼠出生后立即称量体重、测身长。正常饮食组每只母鼠哺乳8只仔鼠作为对照组(appropriate for gestational age, AGA组);限食组仔鼠取体重低于5.1g为IUGR仔鼠(IUGR的标准:限食组新生大鼠体重在正常新生大鼠平均体重2个标准差以下者为IUGR新生鼠),5只一组进行喂养(IUGR组),通过增加哺乳期营养来建立生长追赶模型。生后3周断乳,断乳仔鼠给予正常饮食直至生后12周进行相关实验。

1.2 研究方法

1.2.1 身长及体重的测量 电子天平称量仔鼠体重;而后轻轻将仔鼠拉直固定,测量鼻臀长,均测量2次取平均值,精确到0.01cm。计算体重指数(BMI): $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身长平方(m}^2\text{)}$ 。

1.2.2 糖耐量试验 12周龄大鼠禁食8h后腹腔内注射1.11mmol/L葡萄糖溶液10ml/kg,于葡萄糖溶液注射后0、30、60、120、180min各从尾静脉

采血1次,每次取约0.5mL,血样立即4℃离心10min,转速2000r/min,取血清,放置于-80℃保存,用于血糖、胰岛素测定。采用葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法测静脉血糖,试剂盒由上海荣盛生物技术有限公司提供;ELISA法检测血清胰岛素,严格按试剂盒(Rat Insulin ELISA Kit, Merco-dia AB, Sweden)说明书操作。HOMA MODEL公式计算胰岛素抵抗指数(IRI): $IRI = (\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素}) / 22.5$ 。

1.2.3 生化指标的测定 实验中待检测的生化指标包括空腹甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-C(HDL-C)、高密度脂蛋白-C(HDL-C)以及脂源性激素促酰化蛋白(ASP)和脂联素。12周龄大鼠空腹12h后尾静脉采血,TG、TC及HDL-C的测定分别采用GPO-PAP法、COD-PAP法及沉淀法,试剂盒由中生北控生物科技股份有限公司提供。LDL-C通过公式进行计算: $LDL-C = TC - TG / 2.2 - HDL$ 。ASP和脂联素采用ELISA试剂盒(RB, USA)检测。

1.2.4 成熟脂肪细胞的原代培养 参照Cushman^[5]、Zhang等^[6]的方法,于12周末断颈处死大鼠,75%酒精浸泡消毒,无菌状态下取腹股沟或附睾远端白色脂肪组织,PBS或培养基清洗后剪成1mm³小块,0.1%I型胶原酶37℃消化45min,200目筛过滤,2000r/min离心10min,离心重复3次,取上层悬液进行细胞计数,以 5×10^4 个/cm²的密度接种到每孔铺有盖玻片的6孔细胞培养板上,37℃、5%CO₂培养箱中培养。

1.2.5 脂肪细胞中葡萄糖转运蛋白-4的表达 AGA组和IUGR组原代脂肪细胞培养2d后,将6孔板中培养基分别换成含 0 、 10^{-11} 、 10^{-9} 、 10^{-7} mol/L胰岛素的培养基,每个浓度设置3个复孔,继续在培养箱中孵育24h后,将每孔中的盖玻片取出,用预冷的PBS漂洗细胞2~3次,5min/次;4%多聚甲醛室温固定15~20min,PBS漂洗3次,5min/次;0.5%Triton X-100透化处理10min,PBS漂洗3次,5min/次;3%BSA室温封闭30min,PBS漂洗3次,5min/次;加入葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)一抗(英国Abcam公司产品)于4℃湿盒内孵育过夜,PBS漂洗3次,5min/次;加入FITC标记的二抗(美国SouthernBiotech公司产品)室温孵育2h,PBS漂洗3次,5min/次;30%甘油封片;立即用共聚焦显微镜观察并拍照,分析灰度值。

1.3 统计学分析

采用SPSS 15.0统计软件进行统计学分析,测

定结果用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠体格发育状况比较

IUGR 组 ($n = 46$) 出生时身长、体重及 BMI 均显著低于 AGA 组 ($n = 52$) ($P < 0.05$); 12 周时 IUGR 组体重、BMI 超过 AGA 组 ($P < 0.05$), 两组身长差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组仔鼠不同时间点一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	出生时			生后 12 周		
		体重(g)	身长(cm)	BMI	体重(g)	身长(cm)	BMI
AGA	52	6.0 ± 0.4	4.9 ± 0.3	2.54 ± 0.27	227.4 ± 19.9	23.0 ± 0.5	3.68 ± 0.28
IUGR	46	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.2	2.13 ± 0.16	278.7 ± 59.8	22.5 ± 1.7	5.44 ± 0.48
<i>t</i> 值		4.815	2.626	3.417	4.663	2.163	3.021
<i>P</i> 值		0.017	0.048	0.035	0.019	0.064	0.029

表 2 两组大鼠生后前 4 周体格发育变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	出生时			1 周		
		体重(g)	身长(cm)	BMI	BMI	体重(g)	身长(cm)
AGA	52	6.0 ± 0.4	4.9 ± 0.3	2.54 ± 0.27	17.0 ± 1.4	7.6 ± 0.4	3.00 ± 0.27
IUGR	46	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.2	2.13 ± 0.16	13.7 ± 2.5	6.9 ± 0.5	2.86 ± 0.23
<i>t</i> 值		4.018	2.677	3.341	3.336	2.571	1.957
<i>P</i> 值		0.028	0.025	0.016	0.011	0.028	0.065

续表 2

组别	鼠数	2 周			3 周			4 周		
		体重(g)	身长(cm)	BMI	体重(g)	身长(cm)	BMI	体重(g)	身长(cm)	BMI
AGA	52	29.8 ± 3.0	9.6 ± 0.3	3.22 ± 0.29	50.8 ± 2.1	12.0 ± 0.4	3.51 ± 0.22	71.2 ± 2.8	14.8 ± 0.3	3.27 ± 0.16
IUGR	46	33.6 ± 3.8	9.7 ± 0.7	3.62 ± 0.41	59.3 ± 3.0	13.1 ± 0.3	3.45 ± 0.20	74.7 ± 5.8	14.4 ± 0.6	3.59 ± 0.13
<i>t</i> 值		2.542	1.362	4.721	3.015	4.658	1.637	5.793	3.290	2.842
<i>P</i> 值		0.034	0.132	0.048	0.027	0.042	0.971	0.002	0.007	0.031

2.3 两组大鼠血糖和胰岛素水平的比较

两组大鼠均在注射葡萄糖后 30 min 出现血糖高峰, 随后下降。IUGR 组与 AGA 组注射前的血糖水平差异无统计学意义, 其他各个时间点 IUGR 组血糖水平均显著高于 AGA 组 ($P < 0.05$) (表 3)。IUGR 组注射前血胰岛素浓度及 IRI 均明显高于 AGA 组 (分别 $t = 3.339, 3.336; P = 0.018, 0.012$)。

2.4 两组大鼠脂代谢水平及脂联素、ASP 水平比较

与 AGA 组大鼠相比, IUGR 组大鼠血 TG、TC、LDL-C 及 ASP 水平明显升高, HDL-C 及脂联素水平降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.2 前 4 周 IUGR 组与 AGA 组幼鼠体格发育变化比较

IUGR 组大鼠在出生早期即发生生长追赶。2 周后体重、BMI 均显著大于 AGA 组 ($P < 0.05$), 身长增长相对缓慢, 两组间差异无统计学意义; 3 周时 IUGR 组大鼠身长发生明显的生长追赶, 体重、身长均显著大于 AGA 组 ($P < 0.05$), 但两组间 BMI 差异无统计学意义; 4 周时 IUGR 组体重大于 AGA 组 ($P < 0.05$), 而身长落后于 AGA 组 ($P < 0.05$), 且 BMI 显著大于 AGA 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 3 两组大鼠不同时间点血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	鼠数	时间点				
		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
AGA	52	6.1 ± 0.6	7.7 ± 0.6	6.8 ± 0.5	6.3 ± 0.6	5.9 ± 0.4
IUGR	46	6.5 ± 0.3	9.3 ± 0.6	8.3 ± 0.7	7.1 ± 0.6	6.9 ± 0.7
<i>t</i> 值		1.543	2.903	2.761	5.642	3.339
<i>P</i> 值		0.084	0.025	0.016	0.009	0.019

2.5 两组成熟脂肪细胞中 GLUT-4 在胰岛素刺激前后的表达的变化

12 周龄 IUGR 大鼠成熟脂肪细胞中 GLUT-4 在基础状态和 10^{-11} mol/L 、 10^{-9} mol/L 浓度胰岛素刺激下的表达水平较 AGA 组明显下降; 与同组内基础

状态比较,不同浓度胰岛素刺激下 GLUT-4 表达水平 均明显升高(均 $P < 0.05$)。见表 5,图 1。

表 4 两组大鼠代谢水平及脂联素、ASP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	脂联素 (mg/mL)	ASP (ng/mL)
AGA	52	3.7 ± 0.8	0.8 ± 0.4	1.26 ± 0.14	2.6 ± 0.6	4.3 ± 0.6	3.5 ± 0.5
IUGR	46	4.0 ± 1.2	1.3 ± 0.4	0.96 ± 0.12	3.1 ± 0.8	2.8 ± 0.6	6.7 ± 0.6
<i>t</i> 值		2.231	2.657	2.891	2.953	3.154	1.754
<i>P</i> 值		0.049	0.023	0.016	0.015	0.012	0.074

表 5 两组脂肪细胞中 GLUT-4 在不同浓度 (mol/L) 胰岛素刺激下的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	基础状态	浓度 10^{-11}	浓度 10^{-9}	浓度 10^{-7}	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
AGA	52	65 ± 6	79 ± 7 ^a	100 ± 11 ^a	132 ± 8 ^a	37.72	<0.0001
IUGR	46	59 ± 5	73 ± 6 ^a	89 ± 5 ^a	125 ± 6 ^a	67.40	<0.0001
<i>t</i> 值		6.561	6.609	8.549	2.591		
<i>P</i> 值		0.003	0.020	0.010	0.063		

a: 与同组基础状态下比较, $P < 0.05$

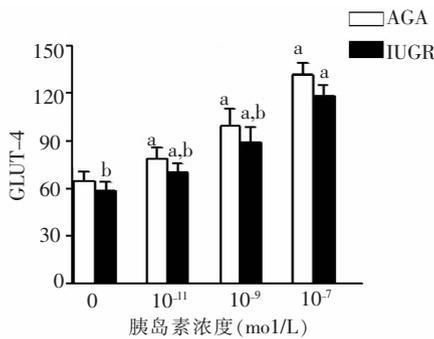


图 1 不同胰岛素浓度刺激下两组细胞 GLUT-4 的表达水平比较 a: 与同组内基础状态比较, $P < 0.05$; b: 与相同浓度胰岛素刺激下 AGA 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

在发展中国家,母亲严重营养不良是导致 IUGR 的首要原因。母鼠孕期营养不良法、子宫动脉结扎法、被动吸烟法、更生霉素腹腔注射法是建立 IUGR 大鼠模型的常用方法^[7-8]。母鼠孕期营养不良法相对于其他方法 IUGR 发生率较高,且仔鼠数量较多,是研究 IUGR 的经典方法^[4]。本研究在之前 IUGR 模型的基础上,联合生后的营养干预建造一种生长追赶 IUGR 模型来研究生长追赶与代谢综合征的关系。结果表明, IUGR 组出生体重、身长明显落后于 AGA 组。在充足的营养支持下,其发生了快速的生长追赶,12 周时体重、BMI 明显超过 AGA 组,与 Ong 等^[9]的临床研究结果一致,提示模型构建成功。

本研究发现第 4 周 IUGR 组身长低于 AGA 组,12 周时也未超过 AGA 组。美国第 3 次国家健康与

营养调查也表明, IUGR 儿即使发生生长追赶,成年后身高仍不能达到正常儿的水平^[10]。这说明追赶生长主要是体重的追赶生长。因其 BMI 显著增高,说明脂肪组织显著增多,与 Dulloo 等^[11]报道的结果一致。其他研究也表明,出生低体重与儿童肥胖呈相关性^[12-13]。这些说明追赶生长使得脂肪组织过度增加,导致了肥胖的发生。进一步研究发现 IUGR 组大鼠血 TG、TC、LDL 显著高于 AGA 组,而 HDL-C 却显著下降,说明其体内存在脂代谢紊乱。IUGR 追赶生长时出现脂肪组织的快速堆积,导致肥胖和高脂血症,这可能是代谢综合征发生的机制之一。

胰岛素抵抗是代谢综合征的中心环节。追赶生长 IUGR 儿往往存在着高胰岛素血症和胰岛素抵抗^[14-15]。本研究结果表明追赶生长 IUGR 大鼠 12 周时存在着糖耐量受损、高空腹胰岛素水平和高 IRI。用其他方法建造的 IUGR 大鼠同样也在成年后出现血浆和肝中 TG 水平升高,糖耐量指数和胰岛素敏感性降低^[16],这表明追赶生长 IUGR 与胰岛素抵抗密切相关。Forsén 等^[17]在芬兰的一项调查中也证实 2 型糖尿病的发生除了与低出生体重有关外,低出生体重儿生后的追赶性生长也是一个主要的危险因素。

GLUT-4 是体内一种重要的胰岛素敏感型葡萄糖运输载体,可介导骨骼肌、心脏、白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞中由胰岛素刺激引起的葡萄糖转运,其与胰岛素的偶联情况与胰岛素抵抗的产生密切相关,而脂肪组织作为胰岛素外周作用的靶器官,在调节血糖方面起着重要的作用。本研究用不同浓度的

胰岛素刺激后发现, IUGR 组大鼠成熟脂肪细胞中 GLUT-4 在基础状态和不同浓度胰岛素刺激下的表达均明显低于 AGA 组。这表明追赶生长 IUGR 大鼠的脂肪组织存在着胰岛素抵抗。本课题组的另一项研究也表明, 追赶生长 IUGR 大鼠的肌肉组织同样存在胰岛素抵抗^[18]。胰岛素的两大靶器官肌肉和脂肪组织都存在着胰岛素抵抗, 在追赶生长 IUGR 大鼠胰岛素抵抗的形成中起到了重要作用。

脂肪组织分泌的多种脂源性激素在机体的糖脂代谢中发挥着重要的作用^[19-20]。其中, ASP 能显著促进脂肪细胞 TG 的合成和抑制脂解^[21], 而脂联素则是目前所知的唯一一种增加胰岛素敏感性的脂源性激素。本研究发现追赶生长 IUGR 大鼠体内的 ASP 水平显著增高, 而脂联素水平却显著下降。增高的 ASP 促进了脂肪细胞的形成并引起肥胖, 而增多的脂肪细胞又分泌更多的 ASP, 形成一个正反馈循环; 同时脂联素分泌的减少, 又加重了胰岛素抵抗的发生。这说明脂肪组织不仅存在着过度分化堆积, 而且分化成熟的脂肪细胞也存在着分泌功能的异常。

研究表明胰岛素信号途径可以促进前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化^[22]。结合本研究, IUGR 大鼠追赶生长导致了脂肪组织的快速堆积; 异常堆积的脂肪细胞存在分泌功能障碍和葡萄糖代谢障碍, 从而引起高胰岛素血症; IUGR 大鼠体内的高胰岛素水平又促进了其体内脂肪组织的异常堆积, 加重了胰岛素抵抗, 最终导致了 IUGR 大鼠成年后代谢综合征、糖尿病的形成。

综合以上研究结果说明, 追赶生长 IUGR 大鼠的脂肪组织过度增加而分泌功能却存在着异常, 导致了肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗等的发生。其原因可能在于宫内营养不良造成了组织器官功能的程序性、永久性改变, 也就是所说的胎儿源性成人疾病。

本研究成功建立了生长追赶 IUGR 大鼠模型, 证实其在生后早期存在着肥胖、高血脂、胰岛素抵抗等代谢综合征的表现; 部分阐明了脂肪组织在代谢综合征形成中的作用; 为进一步研究脂肪组织在胎儿源性成人疾病发生中的作用提供了基础。

[参 考 文 献]

[1] Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(2): 219-251.
[2] Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease[J]. *BMJ*, 1990, 301(6761): 1111.
[3] Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hyperten-

sion and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth[J]. *Diabetologia*, 1993, 36(1): 62-67.
[4] 王谦, 应艳琴, 宁琴, 罗小平. 胰岛素受体底物在宫内发育迟缓新生鼠肌肉组织中的表达及意义[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(8): 460-462.
[5] Cushman SW. Structure-function relationships in the adipose cell. I. Ultrastructure of the isolated adipose cell[J]. *J Cell Biol*, 1970, 46(2): 326-341.
[6] Zhang HH, Kumar S, Barnett AH, Eqqo MC. Ceiling culture of mature human adipocytes: use in studies of adipocyte functions[J]. *J Endocrinol*, 2000, 164(2): 119-128.
[7] 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.
[8] 周跟来, 陈才勇, 王恬. 胎儿宫内发育迟缓的动物模型[J]. *中国比较医学杂志*, 2003, 13(2): 117-120.
[9] Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2000, 320(7240): 967-971.
[10] Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarki RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1998, 152(12): 1225-1231.
[11] Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(1): 155-171.
[12] Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3): 451-456.
[13] Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity [J]. *BMJ*, 2005, 331(7522): 929.
[14] Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth[J]. *Curr Opin Pediatr*, 1999, 11(4): 340-347.
[15] Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(17): 1802-1809.
[16] Chen L, Nyomba BL. Whole body insulin resistance in rat offspring of mothers consuming alcohol during pregnancy or lactation: comparing prenatal and postnatal exposure[J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96(1): 167-172.
[17] Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(3): 176-182.
[18] Liao L, Zheng R, Wang C, Gao J, Ying Y, Ning Q, et al. The influence of down-regulation of suppressor of cellular signaling proteins by RNAi on glucose transport of intrauterine growth retardation rats[J]. *Pediatr Res*, 2011, 69(6): 497-503.
[19] Fnautzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(5): 911-919.
[20] Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome[J]. *J Intern Med*, 2005, 257(2): 167-175.
[21] Cianflone KM, Sniderman AD, Walsh MJ, Vu HT, Gagnon J, Rodriguez MA. Purification and characterization of acylation stimulating protein[J]. *J Bio Chem*, 1989, 264(1): 426-430.
[22] 高金枝, 郑锐丹, 王成斌, 应艳琴, 罗小平. PI3K 抑制剂 LY294002 对鼠前脂肪细胞分化和 C/EBP α 及 PPAR γ 表达的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(10): 823-826

(本文编辑: 万静)