

· 综述 ·

宫内发育迟缓与糖脂代谢异常

孙如琼 林少达

【摘要】 流行病学研究显示,宫内发育迟缓(IUGR)是糖耐量异常、肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病的危险因素。下丘脑神经肽 Y 表达上调、瘦素中枢受体分布异常、ghrelin 作用异常及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱;外周内分泌激素如瘦素、脂联素、胰岛素样生长因子-1 的水平异常,胰岛素信号通路的改变以及代谢相关基因、酶的改变均为重要的影响因素。对糖、脂代谢异常机制的探讨可为防治 IUGR 个体出现代谢性疾病提供新的方向。

【关键词】 宫内发育迟缓;糖脂代谢;肥胖

Intrauterine growth retardation and disorder of glucolipid metabolism Sun Ruqiong, Lin Shaoda.
Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

Corresponding author: Lin Shaoda, Email: linshaoda@126.com

【Abstract】 Epidemiologic studies show intrauterine growth retardation (IUGR) is a risk factor of metabolic diseases including impaired glucose tolerance, obesity and type 2 diabetes. Up-regulation of hypothalamic neuropeptide Y (NPY), changed distribution of leptin receptor, abnormal effect of ghrelin, dysfunction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, improperly level of peripheral hormones such as leptin, adiponectin and insulin-like growth factor-1, changed insulin signal pathway, abnormal levels of metabolism related genes and enzymes are important factors. Clarifying the mechanisms of disorder of glucolipid metabolism will supply a new direction for the prevention and treatment of metabolic diseases in individuals with IUGR.

【Key words】 Intrauterine growth retardation; Glucolipid metabolism; Obesity

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 25-28)

宫内发育迟缓(IUGR)是胎儿在子宫内由于遗传、营养及疾病等原因导致出生时体重低于同期妊娠胎儿平均体重的第 10 百分位数或 2 个标准差。发达国家新生儿中 IUGR 的发生率为 4%~8%, 发展中国家为 6%~30%, 我国 IUGR 的发生率约为 7.5%~8.7%。近年来, 大量研究表明孕期营养、出生体重等生命早期发育状况与出生后血压、血糖、血脂、胰岛素敏感性以及肥胖等有重要关系, 出生时低体重的人群在出生后患肥胖、糖耐量异常、2 型糖尿病的风险大大增加。本文对 IUGR 个体糖、脂代谢异常的机制进行综述。

1 IUGR 与糖、脂代谢变化

IUGR 胎儿多数存在身体瘦小, 低能量代谢状态;

另外, IUGR 胎儿出生后早期可表现为胰岛素抵抗及高胰岛素血症, 而其糖异生途径尚未成熟, 二者共同作用下易发生低血糖。出生后 IUGR 胎儿早期以脂肪分解来供能, 但由于其脂肪储量有限而导致脂肪分解降低, 脂肪分解后约有一半的甘油被转化成葡萄糖, IUGR 胎儿肝葡萄糖输出减少, 没有足够的糖供给, 甘油成为一种重要的糖异生底物以补充机体需要的能量。英格兰一项调查显示, IUGR 的印第安儿童在青春期前就表现出糖代谢紊乱, 2~5 岁的 IUGR 者比 2~8 岁正常出生体重儿童空腹胰岛素水平升高, 胰岛素敏感性下降。Faenza 等^[1]对 23 名在出生后 6~12 个月内完成追赶生长的低出生体重儿的肝脏及胰岛素敏感性进行评估, 34.8% 存在非酒精性脂肪性肝病, 并表现明显的胰岛素抵抗和糖代谢紊乱。Li 等^[2]对中国饥荒年代(1959—1961 年)出生的中年人高血糖流行病学调查显示, 胎儿期和儿童晚期饥荒暴露组在成年期的高血糖发生率均

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.007

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170711); 广东省自然科学基金(S20110100051030)

作者单位: 515041 汕头大学医学院第一附属医院内分泌科

通信作者: 林少达, Email: linshaoda@126.com

为 5.9%, 而未暴露组只有 2.4%, 并且胎儿期饥荒暴露组在出生后如果接受西方饮食习惯或有较好的经济状况, 则在中年期高血糖的发生率显著升高。

IUGR 患儿在成年期后肥胖的发生率也明显增加, 一项对 300 000 名胎儿期经历饥荒的荷兰人的队列调查研究显示, 他们在 19 岁时肥胖的发生率明显高于普通人。另外, de Arriba 等^[3]对 167 名青春前期和 102 名青春后期个体进行横向研究, 发现小于胎龄儿追赶生长后肥胖、胰岛素抵抗发生率较正常出生体重儿明显增加。Ibáñez 等^[4]对 29 名低出生体重儿生长发育情况进行 6 年随访, 显示其在 2 岁时已完成体重和身高的追赶生长, 且此后虽然生长速度与对照组一致, 但体脂分布异常特别是内脏脂肪加速生长。通常 IUGR 患儿在出生后会通过追赶生长以抵消出生时低体重, 这种现象在出生后的高营养、高能量饮食者中表现更为明显, 主要表现为向心性脂肪组织的增加, 且成年期后增长速度更快。

2 IUGR 个体糖、脂代谢异常的相关机制

2.1 IUGR 与内分泌系统的变化

2.1.1 IUGR 与中枢内分泌变化 下丘脑摄食神经元神经肽 Y/刺鼠相关蛋白(AgRP)和抑食神经元阿片促黑激素皮质素原(POMC)/可卡因安非他明转录调节肽共同调节机体摄食行为。Fukami 等^[5]观察到正常出生体重仔鼠在空腹时神经肽 Y/AgRP 激活, 神经肽 Y 表达上调, POMC 受抑制, 饱腹时则相反; 而与正常对照组相比, 成年 IUGR 肥胖鼠无论在空腹或进食后, 下丘脑神经肽 Y/AgRP 的表达均显著上调, POMC 表达下降。另一动物实验显示母鼠妊娠期和哺乳期低蛋白饮食的 IUGR 仔鼠与正常饮食对照组和仅是妊娠期低蛋白饮食的 IUGR 仔鼠相比, 断奶后第 1 天(出生后第 22 天)神经肽 Y 表达显著上调。Li 等^[6]观察到营养不良诱导的 IUGR 鼠在妊娠晚期神经肽 Y/POMC 比例上调、抑制食欲通路信号转导与转录激活因子 3 下调。提示 IUGR 个体出现肥胖可能与下丘脑神经肽 Y/AgRP 的过度激活有关。

下丘脑中瘦素也调控个体的肥胖, 下丘脑弓状核有瘦素受体的表达。研究表明瘦素信号通路的激活可上调 POMC 的表达并激活其受体而抑制摄食神经元神经肽 Y/AgRP 的活性^[7]。研究显示, IUGR 胎猪与正常胎猪的下丘脑瘦素受体分布区域存在差异, 出生体重正常的胎猪瘦素受体主要分布在弓状

核, 而 IUGR 胎猪的瘦素受体则同时在弓状核和室旁核中等量表达, 导致弓状核区瘦素受体的绝对表达量减少, 瘦素中枢效应减弱。另外, Coupé 等^[8]认为 IUGR 鼠出现追赶生长与瘦素信号通路中蛋白激酶 B(Akt)和哺乳动物雷帕霉素靶细胞变化引起的瘦素抵抗有关。Adam 等^[7]认为 IUGR 仔鼠出生后第 2 天瘦素水平降低, 细胞因子信号转导抑制因子 3 和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 表达上调, 雌仔鼠瘦素抵抗明显, 导致中枢神经元 AgRP 激活和 POMC 受体表达下调; 另外, 研究还显示出生后给予充足热量的饮食后瘦素抵抗更为明显, 出生第 21 天的仔鼠已出现明显的高瘦素血症。提示下丘脑瘦素受体表达区域的变化以及瘦素中枢信号转导通路的改变, 可引起 IUGR 个体下丘脑摄食神经元和抑食神经元功能异常, 从而对物质代谢产生影响。

Ghrelin 与下丘脑弓状核和腹内侧核的 ghrelin 受体结合后, 一方面影响个体摄食行为; 另一方面, 刺激生长激素分泌, 激活生长激素/胰岛素样生长因子轴以调节机体能量代谢^[9]。当个体处于饥饿状态时, 胃肠道 ghrelin 分泌增加, 下丘脑 AMP 活化蛋白激酶、肉碱棕榈酸脂酰转移酶 1A 基因表达上调, 致中枢神经内脂质 β 氧化分解增加, 引起游离脂肪酸减少, 氧自由基增加, 神经中枢内游离脂肪酸减少后, 下丘脑感知能量的物质不足, 神经肽 Y 表达增加而产生食欲^[9]。在能量限制诱导的 IUGR 模型中, 与对照组比较, IUGR 新生鼠和成年鼠血循环和胃中的 ghrelin 表达上调^[10]。另外, 有学者通过比较小于胎龄儿及正常出生体重儿生后第 5 天血清 ghrelin 水平, 观察到小于胎龄儿 ghrelin 水平显著升高, 并与出生体重呈负相关。提示 ghrelin 水平增加可能是 IUGR 个体出现代谢改变的原因之一。

另外, IUGR 个体下丘脑-垂体-肾上腺轴也发生改变, 孕期母体紧张时儿茶酚胺类释放增加, 胎盘血管收缩导致胎儿缺血、缺氧, HPA 轴处于较高水平, 皮质醇分泌增加。孕期低蛋白饮食使母体营养不良, 其胎儿下丘脑-垂体-肾上腺轴上调。Xu 等^[11]报道尼古丁诱导的 IUGR 模型中, 因胎盘中 11 β -羟类固醇脱氢酶表达量及活性下降, 导致母体皮质醇和皮质酮灭活减少, 进而使通过胎盘屏障进入胎鼠的皮质醇和皮质酮增多。Xu 等^[12]观察到可卡因诱导的 IUGR 仔鼠出生后促肾上腺皮质激素及皮质酮

水平早期升高,随后下降;慢性应激后,促肾上腺皮质激素及皮质酮水平再次升高,引起糖、脂代谢紊乱。Li 等^[6]认为 IUGR 个体下丘脑弓状核糖皮质激素受体表达上调亦是其出现肥胖的原因之一。

2.1.2 IUGR 与外周内分泌变化 多数学者认为 IUGR 个体在胎儿后期瘦素水平升高,出生后水平下降,并认为出生后瘦素干预可逆转胎儿期子宫内不良环境对胎儿的影响。Djiane 和 Attig^[13]观察到 IUGR 个体胰腺、肝脏、肾脏体积均减小,脂肪细胞数目增多,体积减小,并认为这是对宫内不良环境的适应性反应,以储存更多脂肪,节约能量,但成年期的高脂饮食使脂肪细胞体积增大而导致肥胖;而对其进行瘦素干预后,代谢相关器官胰腺、肝脏及肾脏的质量快速增加,并促使脂肪细胞分化成熟,细胞数量减少、体积增大,IUGR 个体体重呈线性增加,通过这些改变,成年期的代谢异常状态可能得到纠正。

脂联素是脂肪细胞分泌的另一种脂肪因子,通过与其受体结合,激活过氧化物酶体增殖物活化受体 α 而增加葡萄糖激酶表达,提高葡萄糖转运。当肝脏脂联素受体高表达时可增加脂肪酸 β 氧化过程相关酶表达和(或)激活 β 氧化旁路,使肝脏中的游离脂肪酸快速氧化,改善脂代谢,增强胰岛素敏感性。有学者认为 IUGR 母体处于慢性应激状态或体内有炎症反应时血清脂联素水平降低,可能是造成出生后仔鼠胰岛素抵抗的原因之一。Bagley 等^[14]报道 IUGR 仔鼠血清脂联素水平下降,通过给予妊娠晚期及哺乳期母鼠二十二碳六烯酸干预,仔鼠血清脂联素水平升高且脂代谢异常改善。另外,有研究显示曾患 IUGR 的青年血清脂联素水平明显下降。Martos-Moreno 等^[15]通过检测 190 名小于胎龄儿和正常出生体重儿脐带血脂联素水平,观察到小于胎龄儿血清脂联素水平下降与其糖代谢紊乱关系密切。上述研究提示血清脂联素水平下降是 IUGR 个体糖、脂代谢异常风险增加的重要原因之一。

胰岛素样生长因子(IGF)-1 在胎儿的生长发育过程中起重要作用^[16]。Xu 等^[17]报道 IUGR 胎儿血清 IGF-1 水平下降,宫内注射 IGF-1 可使胎儿生长明显改善,各脏器质量亦有所增加。提示正常 IGF-1 水平对胎儿的生长及重要脏器的发育非常重要;进一步研究认为小于胎龄儿出生后第 1 年 IGF-1 水平快速升高,在 3 岁时追赶生长完成后,持续高水平

的 IGF-1 与体重指数及胰岛素抵抗相关,并显示存在 IGF-1 抵抗。另外,有研究表明母体高血糖状态及 IUGR 均增加子代胰岛素抵抗风险,可能与 IGF-1 mRNA 突变体及 H3Me3K36 基因表达升高,增加胰岛素抵抗的易感性有关^[18]。

2.2 IUGR 与胰岛素信号通路变化 胰岛素通过激活胰岛素受体底物(IRS)-磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-Akt 信号通路实现对葡萄糖、脂肪、蛋白质代谢的调节作用。Bueno 等^[19]研究表明,IUGR 鼠肝脏中 IGF β 受体和胰岛素 β 受体表达升高,而 IRS-1 和 IRS-2 表达减少。Muhlhausler 等^[20]报道妊娠晚期 IUGR 胎羊和出生后 21 d 的羊仔骨骼肌中胰岛素受体表达量均上调,认为是宫内不良环境的适应性改变;同时显示这两个阶段中胰岛素信号转导通路也发生变化,妊娠晚期胎羊的胰岛素信号途径下游分子蛋白激酶 C 表达量减少,而 21 d 的羊仔 Akt1、Akt2 则增加,可能与出生后早期胰岛素分泌量减少有关。围产期给予母鼠酒精干预,可造成 IUGR 仔鼠成年后骨骼肌中的胰岛素受体和 IRS-1 的酪氨酸磷酸化水平及 PI3K 活性明显低于正常对照组。胎盘营养供给不良的 IUGR 羊仔骨骼肌中胰岛素受体、IRS-1、Akt2 均显著下降。

另外,IUGR 个体代谢与葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT-4)关系密切,GLUT-4 受胰岛素调节,主要存在于对胰岛素敏感的骨骼肌和脂肪细胞中,其水平下降可致胰岛素抵抗。胰岛素通过 IRS-PI3k-Akt 信号通路促进 GLUT-4 从细胞质转运至细胞膜^[20]。研究表明 IUGR 患儿成年期骨骼肌及脂肪细胞中 GLUT-4 mRNA 表达及转运至细胞膜的量均减少^[21]。

2.3 IUGR 与代谢相关基因、酶的变化 Bol 等^[22]观察到 IUGR 小鼠 9 月龄时脂肪组织中与脂代谢相关的基因表达受抑制。动物实验表明,IUGR 仔鼠脂肪组织中转录调控因子过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 、固醇调节元件结合蛋白 1 和脂肪酸合成酶 mRNA 表达均升高。另外,有研究从出生后的 IUGR 小鼠和正常小鼠肝脏中分离出完整的线粒体,发现 IUGR 小鼠肝脏线粒体氧化磷酸化受损,丙酮酸氧化抑制和糖异生增加,导致葡萄糖生成增加,血糖升高。Thorn 等^[23]证实 IUGR 羊肝脏中的葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和果糖 1,6-二磷酸酶的活性增强,直接促进肝糖异生。另外,上述学者

还报道了 IUGR 羊肝脏真核转录起始因子 4 表达减少 45%, 翻译过程受限制, 并认为肝脏 ATP 产生减少和细胞营养传感器的未充分激活是 IUGR 羊成年期代谢异常的重要原因之一^[23]。进一步研究认为肝 X 受体 α 启动子活性下降是 IUGR 鼠成年后糖耐量异常的重要原因, 其活性下降后可减弱对糖异生关键酶基因表达的抑制, 从而促进肝糖异生^[24]。

综上所述, IUGR 个体出现糖、脂代谢异常, 导致代谢性疾病的发生, 不仅与中枢及外周内分泌调节、胰岛素信号通路的变化有关, 而且与代谢相关基因、酶的变化有关, 对其机制有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Faienza MF, Brunetti G, Ventura A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in prepubertal children born small for gestational age: influence of rapid weight catch-up growth [J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79(2): 103-109.
- [2] Li Y, He Y, Qi L, et al. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood [J]. *Diabetes*, 2010, 59(10): 2400-2406.
- [3] de Arriba A, Domínguez M, Labarta JI, et al. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and Gh therapy [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013, 10(3): 297-307.
- [4] Ibáñez L, Suárez L, Lopez-Bermejo A, et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 925-928.
- [5] Fukami T, Sun X, Li T, et al. Mechanism of programmed obesity in intrauterine fetal growth restricted offspring: paradoxically enhanced appetite stimulation in fed and fasting states [J]. *Reprod Sci*, 2012, 19(4): 423-430.
- [6] Li C, McDonald TJ, Wu G, et al. Intrauterine growth restriction alters term fetal baboon hypothalamic appetitive peptide balance [J]. *J Endocrinol*, 2013, 217(3): 275-282.
- [7] Adam CL, Bake T, Findlay PA, et al. Effects of altered glucose supply and adiposity on expression of hypothalamic energy balance regulatory genes in late gestation growth restricted ovine fetuses [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2011, 29(7): 775-781.
- [8] Coupé B, Grit I, Hulin P, et al. Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30616.
- [9] Andrews ZB, Liu ZW, Wallingford N, et al. UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals [J]. *Nature*, 2008, 454(7206): 846-851.
- [10] Nagata E, Nakagawa Y, Yamaguchi R, et al. Altered gene expressions of ghrelin, PYY, and CCK in the gastrointestinal tract of the hyperphagic intrauterine growth restriction rat offspring [J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(3): 178-182.
- [11] Xu D, Liang G, Yan YE, et al. Nicotine-induced over-exposure to maternal glucocorticoid and activated glucocorticoid metabolism causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic alterations in fetal rats [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(3): 282-290.
- [12] Xu D, Wu Y, Liu F, et al. A hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic programmed alteration in offspring rats of IUGR induced by prenatal caffeine ingestion [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264(3): 395-403.
- [13] Djiane J, Attig L. Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(Suppl 1): 55-63.
- [14] Bagley HN, Wang Y, Campbell MS, et al. Maternal docosahexaenoic acid increases adiponectin and normalizes IUGR induced changes in rat adipose deposition [J]. *J Obes*, 2013, 2013: 312153.
- [15] Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(3): 381-389.
- [16] 徐冬川, 鄯国书, 孙如琼, 等. 宫内发育迟缓与 2 型糖尿病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013, 33(3): 206-209.
- [17] Xu YP, Liang L, Wang XM. The levels of Pdx1/insulin, Cacna1c and Cacna1d, and beta-cell mass in a rat model of intrauterine undernutrition [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(3): 437-443.
- [18] Zinkhan EK, Fu Q, Wang Y, et al. Maternal hyperglycemia disrupts histone 3 lysine 36 trimethylation of the IGF-1 gene [J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 930364.
- [19] Bueno MP, Guadagnini D, Goncalves FL, et al. Assessment of the expression of IRbeta, IRS-1, IRS-2 and IGF-IRbeta in a rat model of intrauterine growth restriction [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010, 28(3): 145-152.
- [20] Muhlhauser BS, Duffield JA, Ozanne SE, et al. The transition from fetal growth restriction to accelerated postnatal growth: a potential role for insulin signalling in skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 17): 4199-4211.
- [21] 郑锐丹, 汪无尽, 应艳琴, 等. 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. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(7): 543-547.
- [22] Bol VV, Delattre AI, Reusens B, et al. Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(2): R291-R299.
- [23] Thorn SR, Regnault TR, Brown LD, et al. Intrauterine growth restriction increases fetal hepatic gluconeogenic capacity and reduces messenger ribonucleic acid translation initiation and nutrient sensing in fetal liver and skeletal muscle [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(7): 3021-3030.
- [24] Vo TX, Revesz A, Sohi G, et al. Maternal protein restriction leads to enhanced hepatic gluconeogenic gene expression in adult male rat offspring due to impaired expression of the liver X receptor [J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(1): 85-97.

(收稿日期: 2013-10-23)