



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.04.013

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201404395.pdf>

## 宫内发育迟缓对大鼠肝糖异生关键酶的影响

罗开菊, 陈平洋, 谢宗德, 李雯, 李素萍, 贺鸣凤

(中南大学湘雅二医院新生儿科, 长沙 410011)

**[摘要]目的:** 通过检测宫内发育迟缓(IUGR)仔鼠肝组织中糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)的mRNA表达变化, 探讨IUGR个体发生胰岛素抵抗的机制。**方法:** 通过孕期全程给予孕鼠10%低蛋白饲料建立IUGR仔鼠模型, 对照组给予孕鼠21%正常蛋白饲料建立正常出生体质量仔鼠模型。每组仔鼠出生1周、3周、8周时测定其体质量、空腹血糖、血清胰岛素水平及胰岛素抵抗指数, 并采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测仔鼠肝组织中PEPCK和G-6-Pase的mRNA表达。**结果:** IUGR组仔鼠出生体质量明显低于对照组( $P<0.001$ ), 1周、3周、8周时亦低于对照组( $P<0.05$ )。各时间点IUGR仔鼠空腹血糖、血清胰岛素水平及胰岛素抵抗指数与对照组无明显差异( $P>0.05$ )。IUGR仔鼠各时间点肝组织PEPCK和G-6-Pase mRNA的表达水平均高于对照组( $P<0.01$ )。**结论:** IUGR仔鼠肝糖异生关键酶PEPCK和G-6-Pase的表达明显增高, 可能增加肝糖异生, 是IUGR个体发生胰岛素抵抗和糖尿病的重要机制之一。

**[关键词]** 宫内发育迟缓; 胰岛素抵抗; 肝; 糖异生关键酶

## Effect of intrauterine growth retardation on gluconeogenic enzymes in rat liver

LUO Kaiju, CHEN Pingyang, XIE Zongde, LI Wen, LI Suping, HE Mingfeng

(Department of Neonatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the expression of gluconeogenic enzymes phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and G-6-Pase mRNA of hepatic tissue in rats with intrauterine growth retardation (IUGR) and to explore the molecular mechanism of insulin resistance in IUGR rats.

**Methods:** Pregnant rats were randomly divided into 2 groups: a normal group and a model group. The normal group were fed with 21% protein forage and the model group with 10% low protein forage to obtain IUGR pup rats. The pup rats were introduced to the normal group and the IUGR group prospectively. At 1, 3 and 8 weeks, the body weight, blood glucose, insulin concentration and

收稿日期(Date of reception): 2013-10-01

作者简介(Biography): 罗开菊, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事宫内发育迟缓相关成年期代谢综合征发病机制及防治措施的研究。

通信作者(Corresponding author): 陈平洋, Email: wycpyfu@163.com

基金项目(Foundation item): 湖南省科技计划一般项目(2007SK3042)。This work was supported by the Fund of General Project from Hunan Department of Science and Technology, P. R. China (2007SK3042).

insulin resistance index of the pup rats were measured. Expression of PEPCK and G-6-Pase mRNA were detected by RT-PCR.

**Results:** The birth weight of the IUGR group was significantly lower than that of the normal group ( $P < 0.001$ ). The weight of the IUGR group was still lower than that of the normal group at 1, 3 and 8 weeks. There was no significant difference in the blood glucose, insulin level and insulin resistance index between the 2 groups ( $P > 0.05$ ). The hepatic expression of PEPCK and G-6-Pase mRNA in the IUGR group was significantly higher than that of the normal group at 1, 3 and 8 weeks ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** The significantly increased expression of PEPCK and G-6-Pase mRNA of hepatic tissue in IUGR rats may increase gluconeogenesis, which is probably one of the molecular mechanisms of insulin resistance and diabetes in IUGR.

## KEY WORDS

intrauterine growth retardation; insulin resistance; liver; gluconeogenic enzyme

胎儿宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)是一种常见的妊娠并发症,是围产儿发病和死亡的主要原因之一。母孕期营养不良、子宫-胎盘供血不足或营养物质通过胎盘受限等原因均可致胎儿IUGR。流行病学研究<sup>[1]</sup>表明:IUGR与成年期代谢综合征(metabolic syndrome, MS),如2型糖尿病或糖调节受损、中心性肥胖、高血压、血脂异常等密切相关,而胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是MS发生的一个共同的病理生理机制<sup>[2]</sup>。IUGR个体成年发生IR的机制目前尚不清楚。肝脏是对胰岛素敏感的组织,肝脏IR主要表现为肝细胞不能有效地抑制糖原分解和糖异生,即促进葡萄糖摄取和利用能力受损。肝脏胰岛素信号转导途径受损,可对糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)的基因转录抑制降低,使糖异生增加,促进IR的发生。本实验通过孕期全程蛋白质营养不良法建立IUGR仔鼠模型,研究IUGR仔鼠肝组织中糖异生关键酶PEPCK和G-6-Pase mRNA的表达变化,探讨IUGR个体发生IR的可能分子机制,为成年期代谢综合征的早期防治提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物模型制备

健康3月龄Sprague Dawley(SD)二级大鼠雌、雄各16只,体质量250~300 g,按雌雄比例1:1于每日18时左右合笼,次日清晨检测出阴栓者定为受孕成功。查找随机数字表,将孕鼠随机分配到正常对照组(对照组)和IUGR组,每组8只孕鼠。对

照组孕鼠全程以常规饲料(蛋白质21%,热量3 375 kcal/kg)喂养,IUGR组孕鼠孕期以低蛋白饲料(蛋白质10%,热量3 405 kcal/kg)喂养,所生仔鼠分别纳入仔鼠对照组和IUGR组。以新生仔鼠体质量低于对照组新生仔鼠平均体质量2个标准差作为IUGR的判断标准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本留取

两组仔鼠分别于生后1周、3周、8周时各取8只,称量体质量,禁食12 h腹腔注射麻醉后杀鼠取血,罗氏血糖仪测定全血微量血糖,收集血清,并迅速分离肝脏存于EP管中,置-70 °C冰箱内保存待测。

#### 1.2.2 生化检测

采用放射免疫法检测血清胰岛素水平,采用稳态模型法计算IR指数(HOMA-IR)<sup>[3]</sup>。

#### 1.2.3 RT-PCR

PCR引物由北京奥科生物技术有限责任公司合成(表1)。用TRIzol试剂抽提肝组织的总RNA,测定紫外吸光度以检验纯度并计算RNA浓度,反转录试剂采用RNA PCR试剂盒。PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳,采用紫外凝胶一次性扫描成像及分析系统对电泳条带进行密度分析,各目的基因的mRNA表达水平以其与内参的相对比值来表示。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行数据分析。所有结果用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,均数的两两比较采用t检验,率的比较用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 目的基因的 PCR 引物序列

Table 1 PCR primer sequences of target genes

目的基因	序列	产物 /bp	退火温度 /℃
β-actin	正向: 5'-TCC TCC CTG GAG AAG AGC TA-3'	20	56
	反向: 5'-TCA GGA GGA GCA ATG ATC TTG-3'	21	
PEPCK	正向: 5'-GGG TGG ACC TCC TGT GGA CT-3'	20	57
	反向: 5'-GGC TTC AGC GAG TCA AAG AGA-3'	21	
G-6-Pase	正向: 5'-GCC CAA GAT CTT CCA CGT CA-3'	20	65
	反向: 5'-CGA TCT CCT CCA CCT CCT TC-3'	20	

## 2 结果

### 2.1 IUGR仔鼠模型的建立

IUGR组孕鼠和对照组每窝产仔数分别为(10.83±1.72)只和(10.75±2.06)只, 两组孕鼠的每窝产仔数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。IUGR组仔鼠出生体质量为(6.09±0.50)g, 对照组为(6.98±0.44)g, IUGR组仔鼠出生体质量明显低于对照组( $P<0.001$ )。IUGR组仔鼠IUGR发生率分别为69.76%, 明显高于对照组的3.08%( $P<0.001$ )。两组仔鼠围产期死亡率差异无统计学意义( $P=0.158$ )。

### 2.2 两组仔鼠各时间点体质量的变化

1周、3周、8周时, IUGR组仔鼠体质量均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

### 2.3 两组仔鼠各时间点空腹血糖、血清胰岛素及HOMA-IR的变化

1周、3周、8周时, IUGR组仔鼠空腹血糖、血清胰岛素及IR指数与对照组比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ , 表2)。

表 2 两组仔鼠体质量、空腹血糖、血清胰岛素及 HOMA-IR 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of body mass, blood glucose, insulin and HOMA-IR between the normal and IUGR groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	体质量 /g			血糖 / (mmol/L)		
	1 周	3 周	8 周	1 周	3 周	8 周
对照组	14.76 ± 3.46	36.58 ± 9.77	162.67 ± 29.64	5.53 ± 0.51	5.52 ± 1.05	5.40 ± 1.30
IUGR 组	10.99 ± 0.44	28.53 ± 8.08	99.05 ± 18.83	5.42 ± 0.69	5.73 ± 1.39	5.43 ± 1.26
<i>P</i>	0.035	0.041	0.001	0.965	0.690	0.730
组别	胰岛素 / (mIU/L)			HOMA-IR		
	1 周	3 周	8 周	1 周	3 周	8 周
对照组	119.62 ± 21.73	82.75 ± 17.07	38.96 ± 18.77	3.36 ± 0.17	3.00 ± 0.30	2.12 ± 0.65
IUGR 组	117.11 ± 42.25	81.52 ± 22.52	39.94 ± 19.28	3.28 ± 0.46	3.01 ± 0.39	2.18 ± 0.26
<i>P</i>	0.900	0.917	0.930	0.711	0.966	0.850

### 2.4 两组仔鼠肝组织PEPCK及G-6-Pase mRNA表达

1周时IUGR组PEPCK的mRNA相对表达量为(0.440±0.081), 略高于对照组(0.373±0.088), 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3周、8周时IUGR组PEPCK相对表达量(1.090±0.127, 2.401±0.121)明显高于对照组(0.900±0.043, 1.290±0.070), 差异

有统计学意义( $P<0.01$ , 图1)。

1周、3周及8周时IUGR组G-6-Pase的mRNA相对表达量(1.088±0.037, 1.845±0.075, 2.236±0.139)均高于对照组(0.806±0.118, 1.230±0.154, 1.361±0.036), 两组各时间点比较差异均有统计学意义( $P<0.001$ , 图2)。

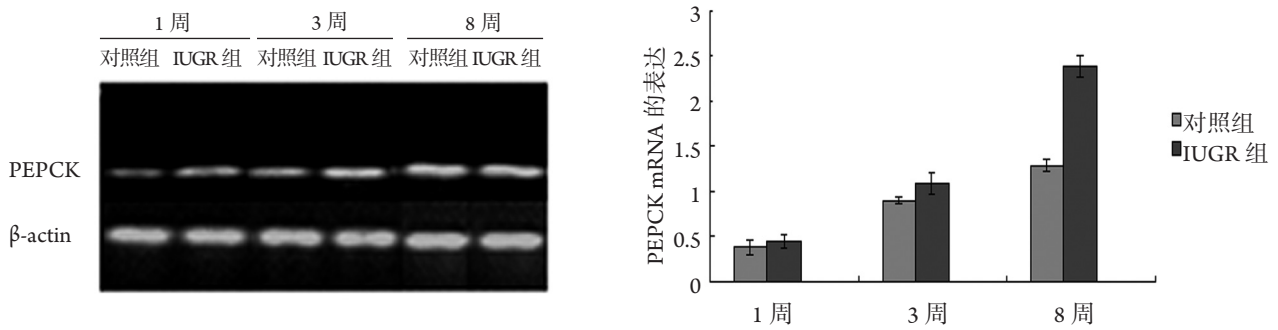


图1 两组仔鼠各时间点肝脏 PEPCK mRNA 的表达

Figure 1 Expression of hepatic PEPCK mRNA between the normal and IUGR groups

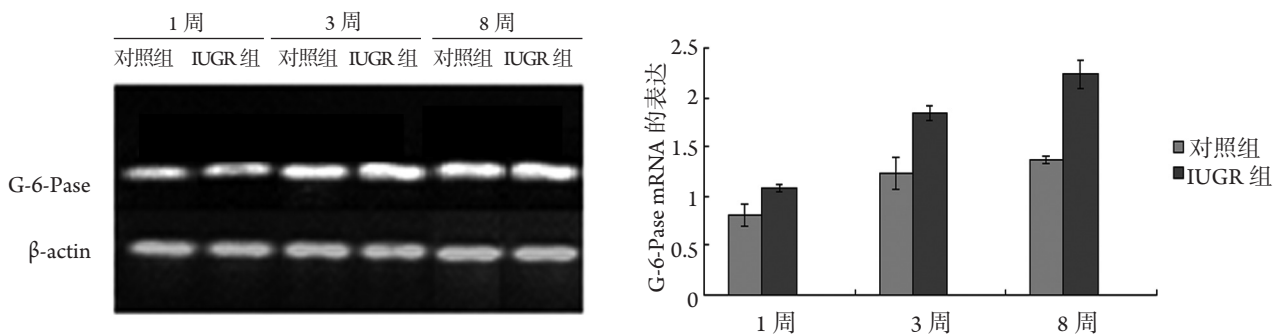


图2 两组仔鼠各时间点肝脏 G-6-Pase mRNA 的表达

Figure 2 Expression of hepatic G-6-Pase mRNA between the normal and IUGR groups

### 3 讨论

IUGR是IR发生的高危因素<sup>[4]</sup>, 机体IR持续存在使IUGR个体成年后发生代谢综合征的风险明显增高。许多病因可导致IUGR, 如孕母营养不良、子宫血流供应不足或经胎盘向胎儿输送营养障碍等均可导致胎儿营养不良的发生<sup>[5]</sup>。本研究采用母孕期营养不良法(10%低蛋白饲料喂养法), 通过减少胎儿蛋白质的供给量, 延缓胎儿的生长发育, 结果显示IUGR组新生仔鼠平均出生体质量明显低于对照组, 且IUGR的发生率明显增高, 成功建立了IUGR大鼠模型; 且IUGR仔鼠生后8周内(青春期前)体质量持续低于对照组, 未出现生长追赶现象。郑锐丹等<sup>[6]</sup>研究表明: 在充足的营养支持下, IUGR发生了快速的生长追赶, 12周时体质量、BMI明显超过对照组。Ong等<sup>[7]</sup>的一项大规模临床研究亦证实, 由宫内营养不良导致的生后追赶生长多发生在生后2年内。本研究显示8周前IUGR仔鼠空腹血糖、血清胰岛素水平及HOMA-IR与对照组均没有明显差异, 提示8周前IUGR仔鼠尚未出现明显IR、体质量迅速增加及血糖值升高等可能发展为肥胖、糖尿病等成年期MS的倾向。Simmons

等<sup>[8]</sup>发现子宫动脉结扎法制造的IUGR仔鼠第1周时血糖和血清胰岛素水平无明显异常, 3周断乳后用普通饲料喂养7~10周, IUGR大鼠才开始出现轻度空腹高血糖, 26周时血糖增高更加明显。Heltemes等<sup>[9]</sup>发现该方法制造的IUGR仔鼠在第9周时开始出现糖耐量降低。黄婷婷等<sup>[10]</sup>证实孕期营养不良导致的IUGR仔鼠生长至12周时出现IR。不同IUGR仔鼠模型出现追赶生长、高血糖、IR的年龄段不尽相同的原因可能是建立动物模型的方法不同、动物种类差别、饲养条件各异以及观察时间等不同。研究<sup>[11]</sup>表明IUGR个体自幼年期机体就可能存在IR, 但出现明显血生化指标异常均见于IUGR仔鼠的成年期; 提示如果适当延长实验时间, 可能会观察到追赶生长及明显IR现象的发生。李雯等<sup>[12]</sup>采用此模型成功证实3月龄仔鼠IUGR组与对照组体质量比较无明显差异( $P=0.097$ ), IUGR组仔鼠血糖较正常组高, 提示IUGR仔鼠在2月至3月龄出现了生长追赶现象及血糖升高等可能发生MS的倾向。刘晓梅等<sup>[13]</sup>亦通过孕期蛋白质营养不良法建立大鼠IUGR模型, 显示IUGR仔鼠成年后出现高胰岛素血症, 空腹胰岛素水平及IR指数高于对照组。

“营养程序化”概念指出在发育的关键或敏

感时期的营养状况将对机体或各器官功能产生长期乃至终生的影响<sup>[14]</sup>, 所以IUGR大鼠成年后出现血糖增高、IR可能是由于宫内营养不良造成发育的特定“程序化”, 提示IUGR个体在成年期之前可能已经出现细胞甚至基因水平的改变, 只是在生命早期组织能够发挥代偿机制, 以维持其正常生理功能, 如果损伤因素持续存在, 组织可能失去有限的代偿能力, 继而出现功能失常。

宫内营养不良时胎儿调整自身代谢以保证重要脏器如脑的发育, 这些适应性变化将影响外周组织(如肝、脂肪、骨骼肌等)的代谢发生“永久性”的改变, 从而产生IR<sup>[15]</sup>, 但此过程的具体机制尚不完全清楚。肝脏IR主要表现为肝细胞不能有效地抑制糖原分解和糖异生, 即促进葡萄糖摄取和利用的能力受损。2型糖尿病患者中, 高水平的肝糖生成以及胰岛素对肝葡萄糖输出抑制作用的降低是其空腹和餐后高血糖的重要原因。2型糖尿病空腹血糖升高现被认为是肝糖异生增加的结果, PEPCK和G-6-Pase是糖异生的主要限速酶, 其调节主要在转录水平, PEPCK在转录水平的变化一定程度上可反映PEPCK的活性以及糖异生速率的改变<sup>[16]</sup>。IR导致肝糖产生的增加是糖尿病重要的病理生理改变, 可能与PEPCK基因的过度表达, 以及胰岛素受体后信号转导的异常有关<sup>[17]</sup>。Sun等<sup>[18]</sup>发现在PEPCK过度表达的小鼠出现肝组织IRS2蛋白表达下调, 从而可使PI3K活性降低导致IR。转基因研究<sup>[19]</sup>证实, 糖尿病小鼠肝二磷酸果糖(FDP)含量较低, 增加FDP可增加PKB的蛋白含量, 上调肝葡萄糖激酶的基因表达, 降低G-6-Pase的基因表达, 从而影响糖酵解和糖异生。本实验以1周、3周、8周的IUGR鼠为研究对象, 采用RT-PCR法检测不同发育阶段仔鼠肝组织中PEPCK和G-6-Pase的mRNA表达, 结果显示: 1周龄时, IUGR仔鼠PEPCK的mRNA表达无明显变化, 但G-6-Pase的mRNA表达明显高于对照组; 3周、8周龄时PEPCK及G-6-Pase的mRNA表达均较对照组升高。Vuguin等<sup>[20]</sup>在结扎孕鼠子宫动脉所致的IUGR仔鼠中发现, 2月龄仔鼠肝脏胰岛素信号转导途径受损, 从而对PEPCK和G-6-Pase基因转录抑制降低, 使糖异生增加, 且先于高血糖的发生, 与本研究结果一致。这表明IUGR仔鼠自1周至8周已出现糖异生关键酶PEPCK和G-6-Pase基因转录的异常。Yuan等<sup>[21]</sup>研究证实孕期蛋白质营养不良造成的IUGR鼠幼年期即有空腹胰岛素增高, 成年后有明显的糖耐量受损和糖尿病表现。据此可推测宫内营养不良可能使胎儿的肝脏代谢结构发生变化, 诱导了糖异生关键酶的表达, 使糖异生和肝

糖输出增加, 这种病理生理改变持续存在, 从而促进了成年后IR及糖尿病的发生。但本实验发现8周前IUGR仔鼠尚未出现体质量迅速增加及血糖值升高等可能发展为糖尿病等成年期MS的倾向, 由此可见预示成年期MS发生的表现在早期可能仅发生在微观领域, 比如肝糖异生关键酶的变化等, 而体质量、血糖及胰岛素水平等的变化可能发生在较晚。

综上所述, IUGR导致IUGR个体于生命早期就发生了肝糖代谢的相关基因PEPCK和G-6-Pase表达的变化, 这种病理生理改变将持久存在, 对糖异生的抑制作用减弱, 使糖的生成增加, 促进IR的发生, 构成了IUGR个体肝脏IR的分子基础。而且部分异常变化出现早, 始于新生鼠期, 这些异常变化可能被逐渐放大, 直至机体不能有效代偿, 一直延续到成年期, 促进机体IR, 继而导致成年期糖尿病等代谢综合征的发生。但其具体发生机制有待进一步研究。

## 参考文献

1. Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(3): e290-296.
2. Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes and impact on dietary needs: a review[J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37(2): 115-120.
3. 朱海清, 杨兆军, 张波, 等. 中国正常糖耐量人群胰岛功能及胰岛素敏感性随增龄的变化[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(28): 1948-1953.  
ZHU Haiqing, YANG Zhaojun, ZHANG Bo, et al. Ageing related changes of insulin secretion and insulin sensitivity among normal glucose tolerance individuals in China[J]. *National Medical Journal of China*, 2012, 92(28): 1948-1953.
4. Lakshmy R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14(3): 229-240.
5. 卢岩, 吴旭, 李书琴. 左旋精氨酸对宫内发育迟缓胎鼠脑组织中NO、MDA和SOD的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(11): 1624-1627.  
LU Yan, WU Xu, LI Shuqin. Effect of L-arginine on brains of IUGR fetal rats and levels of NO, MDA and SOD[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2005, 15(11): 1624-1627.
6. 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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(7): 543-547.

- ZHENG Ruidan, WANG Wujin, YING Yanqin, et al. Effects of intrauterine growth retardation with catch-up growth on sugar-lipid metabolism and adipocyte function in young rats[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2012, 14(7): 543-547.
7. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study[J]. BMJ, 2000, 320(7240): 967-971.
  8. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat[J]. Diabetes, 2001, 50(10): 2279-2286.
  9. Heltemes A, Gingery A, Soldner EL, et al. Chronic placental ischemia alters amniotic fluid milieu and results in impaired glucose tolerance, insulin resistance and hyperleptinemia in young rats[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2010, 235(7): 892-899.
  10. 黄婷婷, 丘小汕, 沈振宇, 等. 孕期营养不良对子代大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(3): 38-41.  
HUANG Tingting, QIU Xiaoshan, SHEN Zhenyu, et al. The effects of pregnancy malnutrition on the development of insulin resistance in rat offspring[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2004, 38(3): 38-41.
  11. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, et al. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes[J]. Semin Reprod Med, 2011, 29(3): 225-236.
  12. 李雯. 低出生体质量仔鼠骨骼肌PI3K信号传导途径变化机制及营养干预的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2008.  
LI Wen. Study on the change mechanism of PI3K pathway of skeletal muscle and nutritional intervention in low birth weight rat[D]. Changsha: Central South University, 2008.
  13. 刘晓梅, 卢岩, 潘莉莉, 等. 宫内生长受限大鼠肝脏糖异生酶的表达增加与胰岛素抵抗[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2): 216-220.  
LIU Xiaomei, LU Yan, PAN Lili, et al. Increased expression of gluconeogenic enzymes in the liver of IUGR rats and subsequent insulin resistance[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2008, 10(2): 216-220.
  14. 罗开菊, 陈平洋, 谢宗德, 等. 左旋精氨酸对低出生体重仔鼠PI3K和PKB的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 682-685.  
LUO Kaiju, CHEN Pingyang, XIE Zongde, et al. Effects of L-Arg on expression of PI3K and PKB of liver in low birth weight rats[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2013, 15(8): 682-685.
  15. Fukuoka H, Mukai S, Taniguchi T. Nutritional environment in utero and development of obesity[J]. Nihon Rinsho, 2013, 71(2): 237-243.
  16. Hanson RW, Reshef L. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression[J]. Annu Rev Biochem, 1997, 66: 581-611.
  17. Millward CA, Desantis D, Hsieh CW, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase (Pck1) helps regulate the triglyceride/fatty acid cycle and development of insulin resistance in mice[J]. J Lipid Res, 2010, 51(6): 1452-1463.
  18. Sun Y, Liu S, Ferguson S, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase overexpression selectively attenuates insulin signaling and hepatic insulin sensitivity in transgenic mice[J]. J Biol Chem, 2002, 277(26): 23301-23307.
  19. Wu C, Khan SA, Peng LJ, et al. Roles for fructose-2,6-bisphosphate in the control of fuel metabolism: beyond its allosteric effects on glycolytic and gluconeogenic enzymes[J]. Adv Enzyme Regul, 2006, 46(1): 72-88.
  20. Vuguin P, Raab E, Liu B, et al. Hepatic insulin resistance precedes the development of diabetes in a model of intrauterine growth retardation[J]. Diabetes, 2004, 53(10): 2617-2622.
  21. Yuan Q, Chen L, Liu C, et al. Postnatal pancreatic islet beta cell function and insulin sensitivity at different stages of lifetime in rats born with intrauterine growth retardation[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e25167.

(本文编辑 彭敏宁)

**本文引用:** 罗开菊, 陈平洋, 谢宗德, 李雯, 李素萍, 贺鸣凤. 宫内发育迟缓对大鼠肝脏糖异生关键酶的影响[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(4): 395-400. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.04.013  
**Cite this article as:** LUO Kaiju, CHEN Pingyang, XIE Zongde, LI Wen, LI Suping, HE Mingfeng. Effect of intrauterine growth retardation on gluconeogenic enzymes in rat liver[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2014, 39(4): 395-400. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.04.013