

孕期外源物暴露致子代 HPA 轴改变的 不良妊娠结局及远期危害

李 芬¹, 郭 喻², 廖丽娜^{1*}, 敖 英², 王 芬¹

(1. 黄石市妇幼保健院围产保健科, 湖北 黄石 435003; 2. 武汉大学基础医学院药理学系, 武汉 430071)

中图分类号: R99

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)05-0862-05

摘要:孕期外源物暴露致子代下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴编程改变为表观遗传修饰异常,影响胎儿的重要内分泌轴——HPA 轴的发育。HPA 轴实为机体应激的关键神经内分泌轴,孕期外源物暴露可使外源有害物质通过母体-胎盘-胎儿生物学单位多途径的影响宫内胎儿发育,造成 HPA 轴编程改变,影响其出生前和出生后的应激防御应答机制,可导致成年后多种慢性疾病易感性增加,对子代产生深远影响。进一步研究孕期外源物暴露致胎儿子代 HPA 轴编程改变可为规避孕期不良宫内环境造成的胎儿损害及围生预防和管理提供理论根据。

关键词:下丘脑-垂体-肾上腺轴;代谢综合征;表观遗传修饰;糖皮质激素;胎儿生长受限

Adverse Pregnancy Outcome and Long-Term Harm of Alteration of HPA Axis in Offspring Caused by Exposure to Exogenous Substances during Pregnancy LI Fen¹, GUO Yu², LIAO Lina¹, AO Ying², WANG Fen¹. (1. Department of Perinatal Health Care, Huangshi Maternal and Child Health Hospital, Huangshi 435003, China; 2. Department of Pharmacology, School of Basic Medicine, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: The programming change of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis caused by the exposure to foreign substances during pregnancy is an epigenetic modification abnormality, which affects the development of the important endocrine axis——HPA axis of the fetus. HPA axis is the key neuroendocrine axis of the body's stress response, and exposure to exogenous substance during pregnancy can affect the intrauterine fetal development because the exogenous harmful substances can get through multiple pathways of the parent-placenta-fetus biology unit, resulting in changes in HPA axis programming, affecting stress defense response mechanisms before and after birth, which may lead to increased susceptibility to a variety of adult chronic diseases, generating a far-reaching impact on the offspring. Further clinical studies on the subject can provide theoretical basis to avoid fetal damage caused by adverse intrauterine environment during pregnancy and for the perinatal prevention and management.

Key words: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Metabolic syndrome; Epigenetic modification; Glucocorticoid; Fetal growth restriction

近年来,国内外诸多学者针对孕期外源物暴露致子代下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴发育编程改变影响妊娠结局及成年后多种慢性疾病易感机制展开深入研究,并提出健康与疾病发育起源的新概念,其中以 HPA 轴介导的“宫内内分泌发育编程”假说最受关注^[1-2]。HPA 轴是机体应激相关的重要神经内分泌轴,在出生前和

出生后的应激防御应答中发挥重要作用,也是宫内时期胎儿易受损伤的重要靶位。有研究证实,海马区域盐皮质激素/糖皮质激素表达比降低,使海马在应激状态下对 HPA 轴的负反馈调节能力减弱,这可能是 HPA 轴高应激敏感性发生的主要原因^[3]。孕期外源物暴露所产生的多种不良环境因素(外源环境因素和母体健康因素)可通过母体-胎盘-胎儿生物学单位多途径影响宫内胎儿发育,通过影响胎儿 HPA 轴及其高位调节中枢(如海马)发育,导致子代出生后 HPA 轴功能编程改变,主要表现为 HPA 轴低基础活性和高应激敏感性编程,改变胎儿表观

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.05.006

基金项目:湖北省卫生计生委科研项目(WJ2017M005)

*通信作者 E-mail: yanzili9@163.com

遗传修饰模式,影响其生长发育,引起子代低出生体重,造成其出生后轴发育编程改变及成年后多种慢性疾病易感。现就孕期外源物暴露致子代 HPA 轴发育编程改变与不良妊娠结局的相关性及成年后多种慢性疾病易感的研究进展予以综述。

1 孕期外源物暴露致子代 HPA 轴编程改变的机制

孕期外源物暴露通过母体影响胎儿表观遗传修饰模式及子代海马发育,导致子代 HPA 轴编程改变。流行病学调查显示,孕期不良环境可引起子代低出生体重及其成年后多种慢性疾病(如代谢性疾病和神经精神性疾病等)的易感性增加^[4]。对孕期不良环境所致子代宫内编程机制和成年疾病易感的病因学研究认为,孕期外源物暴露可引起子代宫内神经内分泌代谢编程改变,表观遗传修饰异常,提出外源物“宫内神经内分泌代谢编程”机制。外源物的发育毒性机制为线粒体功能异常和氧化应激损伤,诱导胎儿某些组织的细胞色素 P450 同工酶水平变化,加速自身活化和促进氧化损伤的发生。

1.1 宫内神经内分泌代谢的表观遗传机制 表观遗传修饰主要通过调控参与胎儿基因的表达导致胎儿发育代谢异常。研究发现,不良宫内环境可导致胎儿的物质代谢、免疫应激以及内分泌激素水平发生改变,并发现一些相关基因发生的表观遗传学改变^[5]。孕期外源物暴露通过影响胎儿细胞分化、增殖功能,导致子代 HPA 轴功能发育受损,提示宫内发育迟缓可能与某种重要的基因表达改变有关,且可持续至下一代^[6]。宫内不良环境可致子代 HPA 轴功能发育受损,基因表达发生改变。因母体孕期营养未达到胎儿成长需求或日常饮食习惯不良导致体内脂肪含量增高,导致妊娠期间母体供养障碍,胎儿未获得良好的生长条件,致使胎儿子代 HPA 轴功能发育受损均可能会影响子代(F1 代)的胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能,且不良因素仍会遗传至其子代(F2 代),并可持续遗传至下一代。隔代遗传过程中印迹基因的表观遗传修饰改变存在亲源性和性别差异,动物模型也观察到孕期外源物暴露致子代 HPA 轴编程改变,并导致子代糖代谢异常的可遗传现象^[7]。

表观遗传序列没有发生改变,但基因表达发生了可遗传的改变^[8]。子代 HPA 轴编程与表观遗传修饰以 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的

形式存在于胎儿发育过程中,且对母体的外源环境影响敏感^[9]。表观遗传的不稳定性使表观遗传机制对宫内不良外源环境非常敏感,无论在出生前还是出生后的应激防御应答中均发挥重要作用,同时还是宫内时期胎儿容易遭受损失的重要靶位。HPA 轴编程改变致使线粒体功能紊乱,从而使机体发生氧化应激,导致表观遗传修饰改变。孕期外源物暴露致表观遗传修饰改变,相关研究已经明确 HPA 轴功能发育相关基因的改变作用机制。

1.2 子代 HPA 轴改变是母源性宫内基础糖皮质激素水平的过度表达 孕期外源物暴露可引起胎儿母源性高水平糖皮质激素暴露和 HPA 轴功能低下,子代 HPA 轴呈现基础活性降低和应激敏感性相应提高。研究表明,孕期外源物暴露加剧高脂饮食所致 HPA 轴相关组织和海马的结构与功能损伤,高水平糖皮质激素是影响胎儿 HPA 轴的主要激素之一,母体应激可加剧胰岛素释放和糖代谢功能的异常^[10]。

宫内基础糖皮质激素水平是调节胎儿组织形态和功能成熟的关键,过高糖皮质激素水平可引起胎儿发育异常,母源性糖皮质激素过度表达是孕期不良环境所致子代 HPA 轴编程改变,造成胎儿生长受限发生的启动因素。孕期外源物暴露可引起胎儿母源性糖皮质激素过度暴露和 HPA 轴功能低下,呈现低基础活性和高应激敏感性。孕期烟雾(尼古丁)毒性机制与细胞色素 P450 酶系统和 P 糖蛋白介导的胎盘功能改变有关^[11]。妊娠期外源性化学物质作用于母体效应,除暴露剂量和暴露时间等外界参数外,母体代谢能力对有害物质毒性损害效应的发生和强度以及活化代谢和解毒代谢能力均可对有害效应产生影响^[12]。发育毒性由胎儿期母体接触外源性理化因素引起,子代寿命期内出现的任何对发育的有害作用均可影响胎儿体格和神经系统的正常发育,造成宫内发育迟缓,并可伴有近期及远期并发症^[13]。胎盘是维系胎儿正常发育的重要器官,胎盘组织 2 型 11 β -羟类固醇脱氢酶对过度的母源性糖皮质激素起氧化灭活作用,保护胎儿免受母体糖皮质激素干扰,胎盘的 2 型 11 β -羟类固醇脱氢酶可氧化灭活过多的母源性糖皮质激素,保护胎儿免受母体糖皮质激素干扰^[14]。有研究报道,妊娠期母体在营养摄入不足、情感障碍等情况下均可导致胎儿暴露于母体糖皮质激素水平升高。胡航等^[15]通过

检测孕期乙醇暴露所致子代 F2 代与 HPA 轴相关的神经内分泌指标,探讨子代 F1 代神经内分泌代谢编程机制及代谢综合征易感的遗传效应发现,下丘脑精氨酸加压素表达增加,总胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇比值升高,而血胰岛素水平和高密度脂蛋白胆固醇水平降低。

2 孕期不良物质的过度摄入对胎儿机体代谢的影响

营养物质作为构成生命体的物质基础,通过表观遗传调控机制对生命体的代谢活动进行调节,是早期胚胎生长发育的重要因素,营养摄入不足对胎儿机体代谢和发育造成永久性影响^[16]。孕期母体通过体内一系列的生理代谢调整为胎儿生长发育提供所需要的营养,保证充分健康的营养摄入,可降低母体发生贫血和妊娠合并症发生率,降低胎儿宫内发育迟缓、死胎、早产等不良妊娠结局的发生率。在围产保健门诊应开展孕期教育,引导孕妇重视妊娠期的营养补充,以满足胎儿所需营养成分;此外,定期进行检查,避免妊娠期间胎儿可能存在的母体病症,以做到及早发现、及早预防,减少不良妊娠结局的发生。

叶酸对胎儿的生长发育有极大影响,叶酸缺乏可导致孕妇妊娠高血压综合征等妊娠合并症,增加流产、早产、胎盘早剥、产后大出血的发生率。孕妇饮食营养物质的摄入直接影响胎儿的生长发育,通过胎儿内分泌系统间接对其产生影响,孕期营养缺乏可导致不良妊娠结局的发生,是导致胎儿宫内发育迟缓发生率增高的因素。胎儿宫内发育迟缓作为胎盘功能不全的并发症可增加胎儿神经发育延迟的发病风险^[17]。孕期营养指导可纠正孕妇不良嗜好,提高营养摄入水平,保障胎儿生长发育处于良好状态。对 1 217 名孕妇的食谱进行调查发现,48 例存在不良嗜好,其中嗜烟、嗜酒 7 例;喜食辣椒 25 例;喜饮咖啡 11 例,喜食槟榔 5 例,结果发生不良妊娠结局 9 例(18.75%),与正常饮食孕妇不良妊娠发生率(1.64%)存在明显差异;同时还发现,控制不良嗜好孕妇的孕期摄入量还是不能避免不良后果的产生,故还需要进一步的研究确定。

3 孕期外源物暴露所致不良妊娠结局和远期危害

孕期多种不良环境因素(包括外源环境和母体健康因素)可通过母体-胎盘-胎儿生物学单位,影响

宫内胎儿发育,造成其出生后子代 HPA 轴发育编程改变及成年后多种慢性疾病易感。胎儿宫内发育迟缓常伴有多种远期并发症,如体格发育迟缓、神经系统发育障碍以及成年后患冠心病、高血压、糖尿病、肾病等,严重影响患儿的身体素质和生活质量,常伴有近期及远期并发症^[18]。魏小华等^[19]的多因素分析研究发现,孕早期子代 HPA 轴编程表达异常是不良妊娠结局的独立危险因素。

3.1 孕期外源物暴露所致不良妊娠结局 孕期外源物暴露可引起多种不良妊娠结局,新生儿子代外观和功能异常,包括流产、死胎、死产、胎儿宫内发育迟缓、发育异常等不良结局,不仅影响儿童健康,也可能与成年慢性疾病(如心血管疾病、糖尿病和肿瘤)的发生、发展相关^[20]。孕期不良宫内环境严重影响出生后 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞的发育、迁移、归巢及功能,可暂时甚至永久地损伤机体的免疫系统。已有研究表明,孕期不良环境可通过影响胎儿 HPA 轴及其高位调节中枢(如海马)发育,导致子代出生后 HPA 轴编程功能改变,主要表现为 HPA 轴低基础活性和高应激敏感性编程^[3]。孕期外源物暴露造成的不良宫内环境将会导致胎儿发育毒性,据统计,我国胎儿宫内发育迟缓的发生率为 7.5% ~ 8.7%,胎儿宫内发育迟缓围生儿死亡率为正常新生儿的 4 ~ 6 倍^[21]。胎儿宫内发育迟缓指妊娠期母体宫内环境无法提供胎儿正常的生长发育所需营养,由于胎儿生长发育及组织结构发育都无法达到正常胎儿的需求而出现生长迟缓,严重时还可能导致母体出现严重的妊娠期并发症^[22]。胎儿宫内发育迟缓是常见的胎儿不良孕育结局,其主要表现结果为降低胎儿生长质量,胎儿在子宫内会出现器官生长发育不对称、缺氧、甲基丙二酸血症、宫内死亡等结果^[23]。胎儿宫内发育迟缓严重危害胎儿生命质量,胎儿成年后出现慢性疾病的概率显著增高。有研究认为,孕期吸烟可引起自然流产、胎盘早剥、胎死宫内、早产和胎盘异常等^[24]。孕期咖啡因暴露不仅可引起胎鼠 HPA 轴功能抑制,表现为下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素、肾上腺甾体合成急性调节蛋白和 P450 胆固醇侧链裂解酶的表达降低,且能引起外周组织(肝脏和骨骼肌)糖和脂代谢通路改变^[25-26]。对 37 例孕 32 ~ 38 周有孕期外源物暴露史的孕妇进行跟踪随访发现,5 例(13.50%)死胎、

低出生体重 (< 2 500 g)。孕期外源物暴露所致胎儿宫内发育的不良因素是多方面的,乙醇及其中间代谢产物(乙醛)可妨碍脂肪和脂溶性维生素的吸收,严重影响胰腺功能^[27]。有研究显示,子代多动症状可能与产前尼古丁暴露有关,且此影响是持久性的^[28]。

刘永斌等^[29]对 Wistar 孕鼠孕期尼古丁暴露引起成年子代大鼠代谢综合征易感的宫内起源机制进行研究,分别于孕 11 d 给予尼古丁 2 mg/(kg·d) 皮下注射至分娩,发现雌鼠海马组织 1 型 11 β -羟类固醇脱氢酶表达增加。有研究认为,主动或被动吸烟均对胎儿的生长发育有很大影响^[30]。刘晓梅等^[31]认为,DNA 甲基化与组蛋白乙酰化等机制间复杂的相互作用导致组蛋白去乙酰化酶参与基因转录的调控,下游转录因子表达也相应改变,可能与肝脂肪变性有关。

3.2 孕期外源物暴露所致子代 HPA 轴编程改变的远期危害 孕期外源物暴露可引起多种不良妊娠结局,导致胎儿宫内发育迟缓。胎儿宫内发育迟缓是围生期主要并发症之一,不仅影响胎儿时期的发育,对其出生后状况也存在不良影响^[27]。Raychaudhuri 等^[32]研究发现,胎儿生长受限子鼠胎儿期首先出现葡萄糖转运修饰异常,在成年、老年期逐步出现 DNA 甲基化的积累,导致葡萄糖转运蛋白 4 表达下降。孕期外源物暴露致子代宫内胎儿期个体记忆模式形成,改变自身的基因表达程序,通过表观遗传修饰逐步传递,最终导致子代多种疾病的演进,出生后“高营养”,体重呈追赶式生长和后期慢性应激的尼古丁子代成年雌鼠 HPA 轴功能亢进状态,导致代谢性疾病发生率升高^[28]。

孕期外源物暴露可通过母体影响子代,表观遗传修饰异常和发育改变,影响胎儿的重要内分泌轴(HPA 轴)的发育,进而引起胎儿宫内发育迟缓和成年后的代谢性疾病^[33]。外源性理化因子对胚胎着床前后直到器官形成期结束时的有害毒性,外源有害物质通过母体多途径地影响宫内胎儿发育,对子代产生深远影响,包括出生后 HPA 轴低基础活性与高应激敏感性变化、成年后多种慢性疾病易感性增加。宫内编程涉及的发育早期损伤所致的组织形态和功能永久改变^[34]。综上所述,孕期外源物暴露通过 HPA 轴编程修饰异常对胎儿子代产生影响,以致

出生后 HPA 轴低基础活性、高应激敏感性增加和成年后多种慢性疾病易感性增加。

4 小结

孕期外源物暴露致子代 HPA 轴编程改变的发生机制可能主要与宫内神经内分泌代谢编程所致的重要基因/器官表观遗传修饰及功能发育异常有关^[4]。外源有害物质通过母体-胎盘-胎儿生物学单位,造成胎儿 HPA 轴发育编程改变,外源性理化因子对母体宫内胚胎着床前后直到器官形成期结束时的有害毒性,可对子代产生深远的影响。孕期外源物暴露通过 HPA 轴编程修饰异常的表现形态,临床医学和环境医学应用人类基因和基因组研究,从孕妇个体发育和家族遗传方面进行诊断以及确定治疗方案,认为不同个体在相关基因结构上的多形态,影响孕期某些疾病易感性,治疗方案选择的特殊性以及预后效应方面的差异。目前,对孕期外源物暴露致子代 HPA 轴改变的实验室理论研究较多,故需要进一步的临床研究为围产预防和管理不良妊娠结局及其远期危害提供理论根据。

参考文献

- [1] Reynolds RM. Corticosteroid-mediated programming and the pathogenesis of obesity and diabetes[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010,122(1/3):3-9.
- [2] Zhang C, Xu D, Luo H, et al. Prenatal xenobiotic exposure and intrauterine hypothalamus-pituitary-adrenal axis programming alteration[J]. Toxicology, 2014, 325:74-84.
- [3] Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring[J]. Brain Behav Immun, 2005, 19(4):296-308.
- [4] 汪晖,焦哲潇. 孕期不良环境所致的子代多种疾病易感及其宫内编程机制[J]. 中国药理学与毒理学, 2017, 31(1):12-27.
- [5] 刘晓林,赵正言. 宫内环境与成年代谢综合征表观遗传学研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(10):2240-2242.
- [6] 曾玉,黄培林. 宫内发育迟缓与成年期代谢综合征的表观遗传调控机制[J]. 医学综述, 2010, 16(11):1629-1631.
- [7] 上官杨帆. 孕期尼古丁暴露致子代宫内发育迟缓大鼠骨关节炎易感[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015(6):648-651, 655.
- [8] Waterlund RA, Jirtle RL. Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(15):5293-5300.
- [9] Swanson JM, Entringer S, Buss C, et al. Developmental Origins of health and disease: Environmental exposures[J]. Semin Reprod Med, 2009, 27(5):391-402.

- [10] 陈振江, 古桂雄, 花静. 孕期大气污染物暴露对婴幼儿过敏性疾病影响的发病机制[J]. 中国儿童保健, 2017, 25(9): 914-916, 920.
- [11] 汪晖. 孕期烟雾暴露致子代发育毒性的胎盘发育机制及其防治研究[C]. 中国毒理学会. 第八届海峡两岸毒理学研讨会论文集, 武汉, 2015. 北京: 清华大学出版社, 2016: 44-45.
- [12] Fowden AL, Li J, Forhead AJ. Glucocorticoids and the Preparation for life after birth: Are there long-term consequences of the life insurance? [J]. Proc Nutr Soc, 1998, 57(1): 113-122.
- [13] Agrawal A, Scherrer JF, Grant JD, et al. The effects of maternal smoking during pregnancy on offspring outcomes[J]. Prev Med, 2010, 50(1/2): 13-18.
- [14] Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: Intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action[J]. Physiol Rev, 2013, 93(3): 1139-1206.
- [15] 胡航, 陈廖斌, 罗瀚文, 等. 孕期乙醇暴露所致 F2 代大鼠代谢综合征易感及其神经内分泌代谢编程机制[J]. 中国药理学与毒理学, 2014, 28(2): 221-226.
- [16] 李小鹏, 颜琼娟, 谭支良, 等. 孕期营养不良影响子代生长发育的表观遗传机制[J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 35(3): 520-527.
- [17] 何志明. 对宫内生长受限(FGR)胎儿的神经发育的研究[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2014(1): 58.
- [18] 吴媚, 梁琨. 胎儿宫内发育迟缓远期并发症的研究进展[J]. 昆明医学院学报, 2012(1B): 27-33.
- [19] 魏小华, 雷春梅, 闫慧, 等. 孕产妇不良妊娠结局危险因素病例对照研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(1): 23-25.
- [20] 王欣, 张亚玮, 冯永亮, 等. 不良妊娠结局影响因素的病例对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(18): 2948-2950.
- [21] 马向东, 陈必良, 辛晓燕. 胰岛素抵抗及信号转导在胎儿生长受限中的意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2007, 18(2): 151-152.
- [22] Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal M, et al. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress[J]. J Neurosci, 1996, 16(12): 3943-3949.
- [23] 金慧慧, 赵永聚. 胎儿宫内发育迟缓(IUGR)动物模型研究进展[J]. 中国比较医学, 2013, 23(10): 71-75.
- [24] 徐一鸣, 刘琰, 韩宁. 不良妊娠结局与孕早期不良暴露的相关性[J]. 实用预防医学, 2015, 22(1): 79-81.
- [25] Xu D, Zhang BJ, Liang G, et al. Caffeine-induced activated glucocorticoid metabolism in the hippocampus causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis inhibition in fetal rats [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44497.
- [26] Liu Y, Xu D, Feng J, et al. Fetal rat metabolome alteration by prenatal caffeine ingestion probably due due to the increased circulatory glucocorticoid level and altered peripheral glucose and lipid metabolic pathways [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 262(2): 205-216.
- [27] 李源, 赵艳晖. 胎儿生长受限研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(31): 5242-5245.
- [28] 曹慧, 严双琴, 陶芳标, 等. 孕期不良因素对学龄前儿童注意缺陷多动障碍的影响[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(29): 4904-4906.
- [29] 刘永斌, 夏利平, 裴林国, 等. 孕期尼古丁暴露所致成年子代雌鼠代谢综合征易感的宫内起源机制[J]. 中国生育健康, 2017, 28(3): 205-211.
- [30] Matsubara F, Kida M, Tamakoshi A, et al. Maternal active and passive smoking and fetal growth: A prospective study in Nagoya, Japan [J]. J Epidemiol, 2000, 10(5): 335-343.
- [31] 刘晓梅, 张海兰, 宋薇薇, 等. 宫内生长受限大鼠肝脏组蛋白 H3 乙酰化的研究[J]. 中国当代儿科, 2009, 11(9): 753-756.
- [32] Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamocharan M, et al. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring [J]. J Biol Chem, 2008, 283(20): 13611-13626.
- [33] 周炯亮. 为了 21 世纪的化学安全第 8 届国际毒理学大会动态[R]. 深圳: 中国工业毒理学第 3 次学术会议, 1998: 1-3.
- [34] 段文娇, 刘蓉. 超声评价宫内发育迟缓胎儿及预后的研究进展[J]. 海南医学, 2017, 28(16): 2675-2678.

收稿日期: 2018-08-29 修回日期: 2019-01-14 编辑: 李瑾