

胎儿生长受限SD大鼠模型的建立和相关信号转导机制*☆

樊 杨, 贾咏存, 纳文霞

Establishment of SD fetal growth restriction models and relative signal transduction mechanism

Fan Yang, Jia Yong-cun, Na Wen-xia

Department of
Obstetrics and
Gynecology, People's
Hospital of Ningxia
Hui Autonomous
Region, Yinchuan
750021, Ningxia Hui
Autonomous Region,
China

Fan Yang☆, Doctor,
Chief physician,
Department of
Obstetrics and
Gynecology, People's
Hospital of Ningxia
Hui Autonomous
Region, Yinchuan
750021, Ningxia Hui
Autonomous Region,
China
yangf0803@126.com

Supported by: the
Natural Science
Foundation of
Ningxia Hui
Autonomous Region,
No. NZ09143*

Received: 2010-07-14
Accepted: 2010-09-06

宁夏回族自治区人民
医院妇产科, 宁夏
回族自治区银川市
750021

樊杨☆, 女, 1970
年生, 宁夏回族自
治区银川市人, 汉
族, 2007年解放
军第四军医大学
毕业, 博士, 主任
医师, 主要从事妇
科肿瘤及围产医
学研究。
yangf0803@126.
com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)50-09354-04

收稿日期: 2010-07-14
修回日期: 2010-09-06
(20100405006/ZW·Z)

Abstract

BACKGROUND: Studies found that fetal growth restriction can lead to adaptive change of metabolism and reintegration of hormones system, result in child development delay and insulin resistance after grow up. However, the molecule mechanism of the variation during pathological process from fetal growth restriction to insulin resistance remains poorly understood.

OBJECTIVE: To explore the potential molecule mechanism of fetal growth restriction to insulin resistance, and to provide basis for the early diagnosis and intervention on metabolic disease.

METHODS: SD rats were randomly divided into the fetal growth restriction group and normal control group. Rats in the former group were prepared for fetal growth restriction models. The placenta protein was extracted from each group, and the protein kinase activity and inhibitor on MAP kinase (MAPK) signaling pathway were analyzed by plication of specific anti-phosphorylation antibody immunoprecipitation and Western blot.

RESULTS AND CONCLUSION: MAPK signal transduction pathway of ERK1/2, SAPK/JNK and Raf-1 protein kinase activity of the fetal growth restriction group were obviously decreased than those of the normal control group ($P < 0.05$), but the p38MAPK, MAP Kinase Kinases protein kinase activity in two groups did not change significantly ($P > 0.05$). In contrast, MAPK signal transduction pathway inhibitors in the fetal growth restriction group were higher than that of the normal control group ($P < 0.05$). The incidence of fetal growth restriction is closely related to abnormal MAP kinase signal transduction and apoptosis mechanism.

Fan Y, Jia YC, Na WX. Establishment of SD fetal growth restriction models and relative signal transduction mechanism. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(50): 9354-9357.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 研究发现, 胎儿生长受限可造成胎儿代谢的适应性改变及多种内分泌激素系统重整, 导致胎儿生长发育迟缓以及成年后胰岛素抵抗的发生。但胎儿生长受限演变为胰岛素抵抗的分子机制尚不明确。

目的: 探讨胎儿宫内生长受限发生胰岛素抵抗的潜在分子机制, 为早期诊断和临床干预成年后代代谢性疾病提供理论依据。

方法: SD大鼠分成胎儿生长受限仔鼠组和正常对照仔鼠组。胎儿生长受限仔鼠组大鼠构建胎儿生长受限SD大鼠动物模型。提取各组仔鼠胎盘组织蛋白质, 应用特异性抗磷酸化抗体进行免疫共沉淀和Western blot方法对有丝分裂素激活蛋白激酶信号途径上各蛋白激酶及其抑制剂的活性进行分析。

结果与结论: 在胎儿生长受限仔鼠组中, 有丝分裂素激活蛋白激酶信号转导途径中细胞外信号调节激酶1/2、应激活化蛋白激酶/c-Jun氨基末端激酶及Raf-1蛋白激酶活性比正常对照组显著降低($P < 0.05$), p38有丝分裂素激活蛋白激酶活性两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$); 相反, 有丝分裂素激活蛋白激酶信号转导途径中各抑制剂在胎儿生长受限仔鼠组中表达水平较正常对照组中表达显著升高($P < 0.05$)。结果表明, 胎儿生长受限的发生与有丝分裂素激活蛋白激酶及细胞凋亡信号传导机制异常密切相关。

关键词: 胎儿; 生长受限; 胰岛素抵抗; 有丝分裂素激活蛋白激酶; 有丝分裂素激活蛋白激酶信号转导途径; 细胞凋亡
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.50.011

樊杨, 贾咏存, 纳文霞. 胎儿生长受限SD大鼠模型的建立和相关信号转导机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50):9354-9357. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是指孕37周后, 胎儿出生体质量小于2 500 g或低于同孕龄平均体质量的两个标准差, 或低于同孕龄正常体质量的第10百分位数。胎儿生长受限在中国的发生率为7.5%~8.7%, 其围产儿死亡率为正常新生儿的4~6倍^[1-3]。胰岛素抵抗被认为是多种代谢和心血管并发症的始动环节, 最近研究发现, 成年期的胰岛素抵抗可能起源于胎儿时期, 胎儿生

长受限时胎儿对宫内生长环境的反应, 造成胎儿代谢的适应性改变及多种内分泌激素系统重整, 直接影响胰岛素细胞的功能, 决定了胎儿生长发育迟缓以及成年后胰岛素抵抗的发生, 已引起国际围产医学界的关注。然而, 胎儿生长受限演变为胰岛素抵抗的病理过程及分子机制尚不明确, 有丝分裂素激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和细胞凋亡信号传导途径是参与基因表达调控、细胞增殖和死亡的重要机制, 胎儿生长受限的发生很可能以其信号通路功能失调为分子基础^[4-7]。

本实验通过构建SD大鼠胎儿生长受限动物模型, 分析胎儿生长受限相关胰岛素代谢指标和敏感性改变; 同时, 进一步筛选参与胰岛素抵抗发生的MAPK信号转导机制中AKT1, 2, 3、细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)、应激活化蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK)/c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 及P38MAPK信号转导通路, 探讨胎儿宫内生长受限发生胰岛素抵抗的潜在机制, 为成年后代谢性疾病的早期诊断和相应的临床干预治疗提供理论依据。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 2008-07/10在宁夏医科大学实验动物中心构建实验动物模型; 2008-10/2009-03在解放军第四军医大学完成Western blot分析。

材料:

实验动物: 清洁级SD雌性大鼠40只, 鼠龄70~90 d, 体质量220~260 g, 与清洁级SD雄性大鼠(6只, 鼠龄70~90 d, 体质量240~280 g)交配, 所有大鼠均由宁夏医科大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK (宁) 20080002, 标准饮食喂养。

实验过程中对动物的处置符合2006年科技部《关于善待实验动物的指导性意见》的规定^[8]。

主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
mini-PROTEAN 电泳仪, mini-PROTEAN 蛋白转印装置, NIH image 软件	Bio-Rad, 美国
小鼠抗大鼠单克隆抗体, 兔抗大鼠单克隆抗体	Santa Cruz, 美国
Ko-dak 胶片(X-Omat)	柯达公司, 美国

实验方法:

动物分组与模型制备: SD雌性大鼠40只随机分成胎儿生长受限组和正常对照组, 各20只, 与SD雄性大鼠交配, 标准饮食喂养19~22 d后, 胎儿生长受限组大鼠行腹腔氯胺酮麻醉下部分结扎子宫动脉, 制成胎儿生长受限大鼠模型, 正常对照组不做任何处理。两组大鼠待自然分娩、称质量, 每窝超过10个仔鼠者剔除^[9]。

Western blot分析: 取两组大鼠胎盘组织匀浆, 并提取蛋白质, 以 β -actin为内参。用mini-PROTEAN电泳装置将20 μ g 蛋白进行10%SDS-PAGE电泳15~20 mA 2 h, 用mini-PROTEAN蛋白转印装置, 在含20%甲醇的10 mmol/L CAPS(pH11)中, 将蛋白转印至PVDF膜 (Millipore)上, 500 mA 30 min。转印后蛋白用丽春红染液染色。然后用含5%脱脂奶粉和1%小牛血清蛋白的TBST(20 mmol/L Tris, pH 7.5; 150 mmol/L NaCl; 体

积分数0.1% Tween-20)室温将PVDF膜封闭1 h, TBST洗涤3次, 5 min/次。分别加入1:400稀释的抗磷酸化ERK1/2(42/44)、SAPK/JNK和p38MAPK小鼠抗大鼠单克隆抗体, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜; TBST充分洗膜后与过氧化物酶交联的兔抗小鼠二抗(1:10 000)室温反应1 h, TBST洗涤后与化学发光剂NEN反应, 曝光于Ko-dak胶片(X-Omat), 图像扫描后经NIH image 软件处理, 实验重复3次, 取算术平均数进行t 检验分析。

免疫共沉淀分析: 取各组大鼠胎盘组织匀浆, 并提取蛋白质, RIPA裂解液(50 mmol/L Tris-HCl, pH 7.5, 50 mmol/L NaCl, 1 mmol/L EDTA, 1 mmol/L PMSF, 0.1 mmol/L Na₂SO₄, 10 g/L leupeptin, 10 g/L aprotinin)200 μ L裂解细胞, 酚试剂法进行蛋白定量; 取少量裂解液以备Western blot分析, 剩余裂解液分别加入1 μ g Raf-1、PD98059、SD203580、U0126和MAPK小鼠抗大鼠单克隆抗体, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜; 取10 μ L GST-Sepharose A 琼脂糖珠, 用适量裂解缓冲液洗3次, 每次3 000 r/min 离心3 min; 将预处理过的10 μ L GST-Sepharose A 琼脂糖珠加入到和抗体孵育过夜的细胞裂解液中4 $^{\circ}$ C缓慢摇晃孵育2~4 h, 使抗体与GST-Sepharose A 琼脂糖珠偶联; 免疫沉淀反应后, 4 $^{\circ}$ C以3 000 r/min离心3 min, 弃上清液, 琼脂糖珠用1 mL裂解缓冲液洗三四次; 最后加入15 μ L的2 \times SDS上样缓冲液, 沸水煮5 min, Western blot分析, 以 β -actin抗体为内参。

主要观察指标: 磷酸化ERK1/2、磷酸化SAPK/JNK、Raf-1蛋白激酶活性、ERK1/2 抑制剂PD98059、p38抑制剂SD203580、MKK1/2 抑制剂U0126及MAPK蛋白激酶活性分析。

设计、实施、评估者: 设计、实施及评估为全体作者共同完成。

统计学分析: 采用SPSS 11.5软件进行数据处理, 应用方差分析、配对t 检验对数据进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 共纳入SD雌性大鼠40只, 实验过程中动物无脱落, 最终进入结果分析的实验动物为40只。

2.2 两组大鼠所分娩仔鼠平均体质量比较 将两组大鼠分娩仔鼠的体质量数据进行t 检验。胎儿生长受限组大鼠所分娩仔鼠平均体质量9.4 g明显低于正常对照组17.9 g, 两者比较差异有显著性意义($t=2.95, P < 0.05$)。

2.3 MAPK信号转导途径中蛋白激酶活性分析

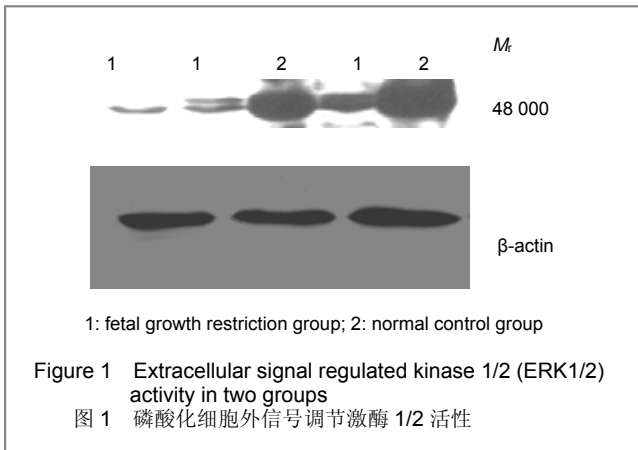
磷酸化ERK1/2活性分析: 在胎儿生长受限仔鼠组大鼠胎盘组织中ERK1/2活性较正常对照组明显降低($P <$

0.05), 见图1, 表1。

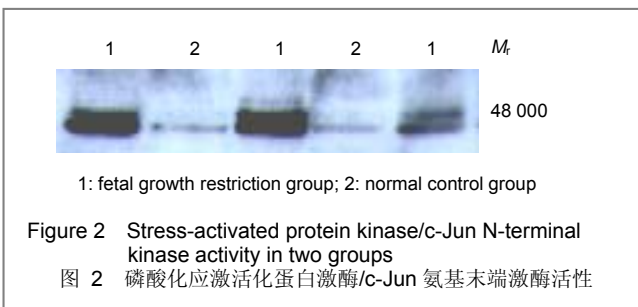
表 1 胎儿生长受限组与正常对照组大鼠胎盘组织中细胞外信号调节激酶 1/2 活性比较
Table 1 Comparison of extracellular signal regulated kinase 1/2 (ERK1/2) activity in two groups ($\bar{x} \pm s, n=20$)

Group	ERK1/2	β -actin	ERK1/2/ β -actin
Fetal growth restriction	194.75 \pm 13.81 ^a	1 103.71 \pm 40.72	0.17 \pm 0.03 ^a
Normal control	1 049.20 \pm 37.18	1 148.33 \pm 43.06	0.91 \pm 0.05

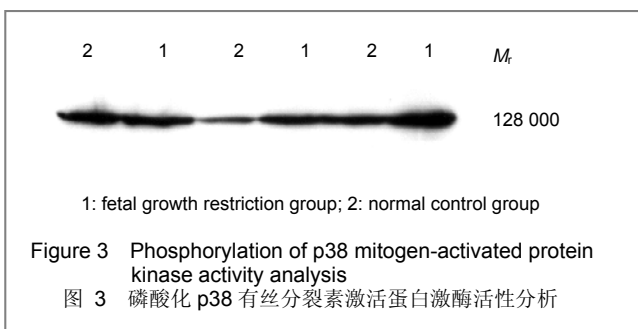
^a $P < 0.05$, vs. normal control group



磷酸化 SAPK/JNK 活性分析: 大鼠胎盘组织中 SAPK/JNK 蛋白激酶活性在胎儿生长受限仔鼠组 (0.24 \pm 0.05) 较正常对照组 (0.94 \pm 0.07) 明显降低 ($P < 0.05$), 见图 2。

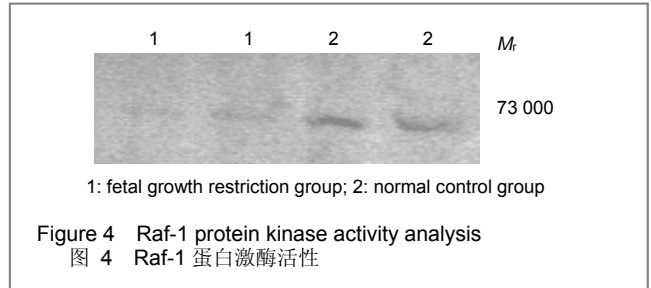


磷酸化 p38MAPK 活性分析: 在胎儿生长受限仔鼠组 (0.83 \pm 0.06) 和正常对照组 (0.89 \pm 0.04) 大鼠胎盘组织中 p38MAPK 蛋白激酶活性差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 见图 3。



2.4 胎儿生长受限仔鼠 MAPK 信号转导途径

Raf-1 蛋白激酶活性分析: 胎儿生长受限组 Raf-1/ β -actin 为 0.13 \pm 0.06, 正常对照组 Raf-1/ β -actin 为 0.84 \pm 0.08; 大鼠胎盘组织中 Raf-1 蛋白激酶活性在胎儿生长受限仔鼠组较正常对照组显著降低 ($P < 0.05$), 见图 4。



ERK1/2 抑制剂 PD98059、p38 抑制剂 SD203580、MKK1/2 抑制剂 U0126 及 MAPK 蛋白激酶活性分析: MAPK 信号转导途径中 ERK1/2 抑制剂、p38 抑制剂、MKK1/2 抑制剂在胎儿生长受限仔鼠组较正常对照组中水平显著升高 ($P < 0.05$); MAPK 蛋白激酶在胎儿生长受限仔鼠组和正常对照组差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 磷酸化 p38 有丝分裂素激活蛋白激酶信号转导途径中各抑制剂活性分析
Table 2 Analysis of inhibitor activity in phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway ($\bar{x} \pm s, n=20$)

Group	PD98059	SD203580	U0126	MAPK
Fetal growth restriction	187.17 \pm 7.12 ^a	157.29 \pm 9.03 ^a	214.38 \pm 9.25 ^a	135.79 \pm 5.04
Normal control	53.73 \pm 4.75	41.58 \pm 3.26	61.79 \pm 5.51	141.64 \pm 4.18

^a $P < 0.05$, vs. normal control group

3 讨论

研究发现, 成年期的胰岛素抵抗可能起源于胎儿时期^[5, 10], 胎儿生长受限时胎儿对宫内不良环境的反应造成胎儿代谢的适应性改变及多种内分泌激素系统重整, 直接影响胰岛素分泌和胰岛细胞功能, 决定了胎儿生长发育迟缓以及成年后胰岛素抵抗的发生^[4, 6, 11]。其发生机制与多种因素参与有关, 但引起胚胎发育畸形的具体分子机制和作用方式尚不清楚。实验通过部分结扎 SD 孕鼠子宫动脉所建立的胎儿生长受限动物模型仔鼠平均体质量明显低于正常对照组, 该动物模型的成功建立为以后更深入研究胎儿生长受限的病因、机制提供了可能。

实验结果显示, 在胎儿生长受限仔鼠胎盘组织中磷酸化的 ERK1/2、SAPK/JNK 及 Raf-1 蛋白激酶活性明显降低, 而 ERK1/2 抑制剂、p38 抑制剂、MKK1/2 抑制剂明显升高; 这提示 Raf-ERK-JNK-p38MAPK 信号通路参与胎儿生长受限的发生, 与磷酸化的 ERK1/2、

SAPK/JNK及Raf-1蛋白激酶活性降低密切相关。胎儿生长受限引起卵黄囊细胞内信号传导机制障碍,很可能通过信号通路上蛋白激酶的表达和功能改变引起胰岛素代谢障碍及胰岛素敏感性的改变,使机体成年后发生胰岛素抵抗。细胞发育和分化受到细胞外生长调节信号的调节,各种信号通过细胞膜传递至细胞核而发挥作用。胞外信号向核内传递通过MAPK信号传导途径等实现,MAPK信号传导机制包括以下信号通路:ERK1/2、JNK/SAPK及p38MAPK。MAPK信号通路分别由各自上游特异的蛋白激酶所激活,如MKK1/2作用于ERK1/2,对细胞生长信号反应,促进细胞的生长、存活;MKK4/7作用于JNK/SAPK1/2, MKK3/6激活p38MAPK, JNK1/2和p38MAP Kinase对压力刺激作出反应,参与细胞凋亡过程^[12-18]。哺乳动物胚胎发育过程中,细胞凋亡信号传导机制的启动对保护早期胚胎发育,去除异常细胞有重要作用^[19-21]。

实验结果证实了MAPK及细胞凋亡信号传导机制异常在胎儿生长受限中的重要作用。MAPK信号传导通路中,磷酸化的ERK1/2、JNK1/2蛋白激酶在胎儿生长受限仔鼠胎盘组织中下调起重要作用,对细胞生长信号反应减弱,抑制细胞的生长;Raf-1蛋白激酶是MAPK信号传导通路中的上游基因,其活性降低使MAPK信号传导障碍;ERK1/2抑制剂、p38抑制剂、MKK1/2抑制剂的上调表达,对凋亡抑制基因AKT活性的抑制,启动细胞凋亡程序,促使了胎儿生长受限的发生^[22-23]。

综上所述,实验通过构建SD大鼠胎儿生长受限动物模型,筛选出胎儿生长受限时,参与胰岛素抵抗发生的MAPK信号转导机制中ERK1/2、SAPK/JNK1/2及p38MAPK信号转导通路的变化,为阐明胎儿宫内生长受限发生胰岛素抵抗的潜在机制奠定理论依据,为胎儿生长受限所致胰岛素抵抗分子机制研究以及有效的预防和治疗措施具有重要理论意义。

4 参考文献

- [1] Liu ZL, Liang K. Guowai Yixue Fuyou Baojian Fence. 2004; 15(6): 321-323.
刘占利,梁琨.胎儿生长迟缓与胰岛素抵抗的研究.国外医学妇幼保健分册,2004,15(6):321-323.
- [2] Laviola L, Perrini S, Belsanti G, et al. Intra-uterine growth restriction in humans is associated with abnormalities in placental insulin-like growth factor signaling. *Endocrinology*. 2004;146(3):1498-1505.
- [3] Vuguin P, Raab E, Liu B, et al. Hepatic insulin resistance precedes the development of diabetes in a model of intrauterine growth retardation. *Diabetes*. 2004;53(10):2617-2622.
- [4] Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev*. 2001;22(2):153-183.
- [5] Sticker CJ, Arch JR, Cawthorne NA. Fetal origins of insulin resistance and obesity. 2005. *Proc Nutr Soc*. 2005;64(2): 143-151.
- [6] Soto IN, Mericq GV. Fetal growth restriction and insulin resistance. New findings and review of the literature. *Rev Med Chil*. 2005;133(1):97-104.
- [7] Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127(5):515-526.

- [8] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30.
中华人民共和国科学技术部.关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.
- [9] Yan YH, Li L, Yu LL, et al. Zhongguo Shiyan Dongwu Xuebao. 2007;15(1):44-45.
颜耀华,李力,俞丽丽,等.阻断子宫动脉建立 FGR大鼠模型的研究[J].中国实验动物学报, 2007,15(1):44-45.
- [10] Thamotharan M, Shin BC, Suddirikk DT, et al. GLUT4 expression and subcellular localization in the intrauterine growth-restricted adult rat female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(5):E935-947.
- [11] Simmons R, Templeton L, Gertz SI. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes*. 2001;50(10):2279-2286.
- [12] Ma XD, Chen BL, Xin XY. Zhongguo Fuyou Jianshi Yanjiu. 2007;18(2):151-152.
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.
- [13] Barr RK, Bogoyevitch MA. The c-jun N-terminal protein kinase family of mitogen-activated protein kinases (JNK MAPKs). *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33(11):1047-1063.
- [14] Ozanne SE, Olsen GS, Hansen LL, et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle. *J Endocrinol*. 2003;177(2): 235-241.
- [15] Reid GJ, Flozak AS, Simmons RA. Placental expression of insulin-like growth factor receptor-1 and insulin receptor in the growth-restricted fetal rat. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9(4): 210-214.
- [16] Ma H, Zhang HF, Zhang QJ, et al. Vasculoprotective effect of insulin in the ischemic/reperfused canine heart: Role of AKT-stimulated NO production. *Cardiovasc Res*. 2006;69(1): 57-65.
- [17] Reece EA, Ma XD, Wu YK, et al. Aberrant patterns of cellular communication in diabetes-induced embryopathy II. Apoptotic pathways. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):967-972.
- [18] Li M, Sun YY. Guowai Yixue Fuyou Baojian Fence. 2003;14(2): 65-67.
李旻,孙永玉.产科领域的胰岛素抵抗[J].国外医学妇幼保健分册, 2003,14(2):65-67.
- [19] Reece EA, Ma XD, Dhanasekaran D. Aberrant patterns of cell lular communication in diabetes induced embryo pathy I: membrane signaling. *J Mater Fetal Med*. 2002;11(4):249-253.
- [20] Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(3):490-496.
- [21] Huang TT, Qiu XS, Shen ZY, et al. Zhonghua Yufang Yixue Zazhi. 2004;38(3):182-185.
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):182-185.
- [22] Liu Z, Cao W. p38 mitogen-activated protein kinase: a critical node linking insulin resistance and cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009;9(1):38-46.
- [23] Wolf G. Adult type 2 diabetes induced by intrauterine growth retardation. *Nutr Rev*. 2003;61(5pt1):176-179.

来自本文课题的更多信息--

基金资助:宁夏自然科学基金项目(编号: NZ09143), 项目名称: 胎儿宫内生长受限的胰岛素抵抗及其MAPkinase信号转导机制。

致谢:课题受到解放军第四军医大学西京医院的陈必良教授、马向东教授以及宁夏医科大学实验动物中心的大力帮助,在此深表感谢!

利益冲突:课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

设计或课题的偏倚与不足:实验对象为SD大鼠,无法得知是否会得出与人体同样的结果和结论。

提供临床借鉴的价值:实验旨在探讨胎儿生长受限和低出生体重儿有关胰岛素代谢相关指标的变化及胰岛素敏感性的改变,揭示胎儿生长受限和成人期代谢紊乱的信号转导分子机制,以阐明胎儿生长受限的发生、发展机制,为早期诊断和进行临床干预、降低成年后代谢异常等多种疾病探索新途径。