

李平丽,吴晓,杨建成. 牛磺酸对宫内生长受限孕鼠生长轴激素与基因的影响[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 345-350.

Li PL, Wu X, Yang JC. Effects of taurine on growth axis hormones and genes in pregnant rats with intrauterine growth restriction [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(3): 345-350.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.03.008

牛磺酸对宫内生长受限孕鼠生长轴激素与基因的影响

李平丽^{1#}, 吴晓^{1,2#}, 杨建成^{1*}

(1. 沈阳农业大学畜牧兽医学院, 沈阳 110866; 2. 辽宁何氏医学院动物实验中心, 沈阳 110163)

【摘要】 目的 观察牛磺酸对宫内生长受限孕鼠血液激素与 IGF 基因表达的影响。**方法** 取健康 SD 系大鼠雌雄 2:1 合笼饲养, 按妊娠顺序随机抽取孕鼠分为正常饲料组 (C)、低蛋白饲料组 (M)、低蛋白饲料+牛磺酸组 (MT)、正常饲料+牛磺酸组 (T)。每组孕鼠各 10 只, M、MT 组孕早期采取低蛋白饲料喂养造模, 孕第 12 天, C 和 M 组孕鼠灌胃饮用水, MT 和 T 组灌胃牛磺酸 300 mg/(kg·d)。每周检测孕鼠体重增长情况, 孕 21 d 取样, 记录胎鼠体重、数量、畸形数; Elisa 方法检测孕鼠血清生长激素 (GH)、胰岛素生长因子 1 (IGF-1)、胰岛素 (INS)、甲状腺素 (T3 和 T4) 水平, 荧光定量 PCR 方法检测孕鼠肝生长激素受体 (GHR)、胰岛素生长因子 1 (IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白 1 (IGFBP-1) 和胰岛素生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) 的 mRNA 表达量。**结果** 添加牛磺酸组胎鼠体重、数量和畸形明显改善, 孕鼠体重增加显著 ($P < 0.05$), 血液 INS 和 T4 增加显著 ($P < 0.05$), 肝 IGF-1、IGFBP-3 mRNA 表达升高显著 ($P < 0.05$), IGFBP-1 mRNA 显著降低 ($P < 0.01$)。**结论** 添加牛磺酸能够改善低蛋白孕鼠甲状腺功能, GH/IGF-1 轴紊乱, 这可能在缓解胎儿子宫生长受限中具有重要作用。

【关键词】 牛磺酸; 生长受限孕鼠; 胰岛素样生长因子 1

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 03-0345-06

Effects of taurine on growth axis hormones and genes in pregnant rats with intrauterine growth restriction

LI Pingli^{1#}, WU Xiao^{1,2#}, YANG Jiancheng^{1*}

(1. College of Veterinary and Animal Science, Shenyang Agricultural University, Shenyang Liaoning 110866, China.

2. Liaoning He's Medical College, Shenyang 110163)

Corresponding author: YANG Jiancheng. Email: syauyjc@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of taurine on blood hormones and hepatic insulin growth factor (IGF) gene expression in intrauterine growth-restricted pregnant rats. **Methods** Healthy SD female and male rats were housed 1:2 in cages and pregnant rats were randomly selected into the blank control group (C), model group (M), model + taurine group (MT), and taurine group (T). In the M and MT groups, 10 pregnant rats were fed a low-protein diet. Day 12 of pregnancy, C, and M were provided drinking water, and MT and T groups received taurine 300 mg/(kg·d). Weekly monitoring of weight gain in pregnant rats. At day 21 of gestation, baseline characteristics of fetuses were determined. Serum growth hormone (GH), insulin growth factor 1 (IGF-1), insulin (INS), and thyroxine (T3 and T4) levels were detected by ELISA. Fluorescent quantitative PCR was used to detect the hepatic expression levels of growth hormone receptor (GHR), insulin growth factor-1 (IGF-1), insulin growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and insulin growth factor

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (31572481, 31872441)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (31572481, 31872441)。

【作者简介】 李平丽 (1990—), 女, 在读硕士, 研究方向: 动物生理与生殖内分泌学。Email: 1244822747@qq.com;

吴晓 (1982—), 女, 高级实验师, 硕士, 研究方向: 动物生理与生殖内分泌学。Email: wuxiao_1111@163.com。

#共同第一作者

【通信作者】 杨建成 (1978—), 男, 教授, 博士, 研究方向: 动物生理与生殖内分泌学。Email: syauyjc@126.com

binding protein-3 (IGFBP-3) mRNA in pregnant rats. **Results** Taurine markedly improved the baseline characteristics, compared with the M group. Pregnant rats in the MT group had significantly increased ($P < 0.05$) weights, blood INS and T4 levels, and liver IGF-1 and IGFBP-3 mRNA expression, whereas IGFBP-1 mRNA expression was significantly reduced ($P < 0.01$). **Conclusions** The addition of taurine can improve the thyroid function and GH/IGF-1 axis disorder in low-protein diet pregnant rats, and may play an important role in alleviating fetal growth restriction.

【Keywords】 taurine; growth-restricted pregnant rats; insulin-like growth factor 1

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

宫内生长受限(IUGR)是妊娠期最常见的营养缺乏性疾病。其围产儿死亡率为正常儿 6 ~ 10 倍, IUGR 可导致早产, 子代低出生体重和小于胎龄儿的发生^[1]。胎儿接收到的营养供给与母体息息相关, 当各种原因导致母体摄入的营养受到限制时, 随之到达胎儿的营养也会相应减少, 引发胎儿生长受到限制^[2]。IUGR 是国内外发育的主要研究热点之一, 但目前尚无明确药物或方法解决。牛磺酸(Taurine)是一种条件性必需氨基酸, 可以维持细胞膜稳定, 增强机体抗氧化能力, 提高人类和动物繁殖性能等^[3]。牛磺酸已经被当做饲料添加剂广泛应用于动物生产中, 在维持动物机体的正常生理功能以及增强机体生产性能等方面都发挥着重要的调节作用^[4]。牛磺酸对胎儿及新生儿生长发育以及中枢神经系统具有重要作用, 围产期补充牛磺酸可以减少胎儿生长受限的孕妇怀孕期间由于牛磺酸缺乏引起的新生儿出生体重降低等并发症的发生率。因此, 我们推测牛磺酸可能具有改善母体营养的作用。本文拟采用低蛋白饮食制备 IUGR 模型, 考察牛磺酸对孕鼠的影响, 揭示牛磺酸改善 IUGR 的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SD 大鼠 60 只, SPF 级, 其中雄性 20 只, 雌性 40 只, 所有的实验动物均为 8 周龄, 体重 200 ~ 250 g, 购置辽宁长生生物技术有限公司【SCXK(辽)2015-0001】, 饲养于沈阳绿谷生物技术产业有限公司动物实验室【SYXK(辽)2015-0007】。雌雄 2:1 合笼饲养, 第二天清晨取各组实验动物的阴道分泌物并用显微镜进行观察, 当发现精子时记为该实验动物的孕 1 d, 显微镜观察以后, 将同一时间发现阴道分泌物中有精子的实验动物分组, 不限饮水, 饲料均由沈阳茂华生物科技有限公司【SCXK(辽)2017-0001】提供。室温控制在 20 ~ 25 °C, 湿度 40% ~ 70%, 12 h 昼夜交替照明。所有操作均符合沈阳绿谷生物技术产业有限公司的实验伦理要求(审批

号:IACUC 2015007)。

1.1.2 试剂和仪器

牛磺酸(纯度 > 99%), 购自潜江永安药业股份有限公司(批号:SXP17013068)。生长激素(GH)、胰岛素(INS)、胰岛素生长因子(IGF-1)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)(均购自伊莱特生物科技股份有限公司, 批号分别为: AK0018FEB26010、AK0018FEB26018、AK0018FEB26008、AK0018FEB25021、AK0018FEB250171)。50 × TAE Buffer、1 × TE Buffer 批号:C615KA3D123KA4804), 购于上海生工生物工程股份有限公司; RNA 提取试剂 TRIzol(批号: Q5322), 购于沈阳海灵兴业商贸有限公司; DL 2000 DNA Maker(批号: A2510)、PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser(批号: AAK4802)、Free-water(批号: AHF2302A)、SYBR Premix Ex Taq II(批号: A5602), 购于沈阳海灵兴业商贸有限公司。

酶标仪(Infinite M200 PRO, TECAN 公司); HE120 型水平式电泳槽(上海天能科技有限公司); DHP-9162 型生化培养箱(上海一恒科技有限公司); 高速冷冻离心机(AllegraX-22 型, BECKMANCOMLT 公司); GelDoc XR 凝胶成像系统, S1000PCR 扩增仪, iQ5 荧光定量基因扩增仪(Bio-Rad, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 实验处理

取健康 SD 系大鼠雌雄 2:1 合笼饲养, 按妊娠顺序随机抽取孕鼠分为正常饲料组(C)、低蛋白饲料组(M)、低蛋白饲料+牛磺酸组(MT), 正常饲料+牛磺酸组(T)。动物模型建立参考文献^[5]并加以改进, 采取全程低蛋白饮食法建立 IUGR 模型。自受孕第 1 ~ 21 天, C 组大鼠予标准饲料(能量比例构成: 蛋白质 20%、碳水化合物 60%、脂肪 4%, 其他 16%), IUGR 组和 MT 组予低蛋白饲料(能量比例构成: 蛋白质 8%、碳水化合物 60%、脂肪 4%, 其他 28%); MT、T 组自受孕第 12 天起口服添加牛磺酸 300 mg/(kg·d)至第 21 天。整个饲养过程中采取自由摄食, 饮水充足。孕第 21 天, 取胎鼠, 称重、记

录出生只数,胎鼠畸胎数,取孕鼠血液、肝,Elisa 方法检测孕鼠血清生长激素(GH)、胰岛素生长因子 1(IGF-1)、胰岛素(INS)、甲状腺素(T3 和 T4)水平。肝立即置于 -80°C 冰箱,冻存待检。提取组织 RNA 时,按 RNA 提取试剂盒说明书提取。确定总 RNA 样本质量和浓度,以 500 ng 总 RNA 为范本,按反转录试剂盒说明书合成互补脱氧核糖核酸(complementary deoxyribonucleic acid, cDNA)。q-PCR 的反应体系 20 μL : SYBR Green I RCR buffer 10 μL , 上下游引物各 0.8 μL , cDNA 模板 2 μL , ddH₂O 6.4 μL , 每个样本均做 3 个复孔。反应条件: 95°C 预变性 2 min, 95°C 30 sec, 引物退火温度 55°C 45 sec, 72°C 45 sec, 共 40 个循环。根据 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 对基因表达进行相对定量分析。

1.2.2 目的及内参引物设计

NCBI 网站搜索 GenBank 中已有的大鼠 GHR、IGF-1、IGFBP-1 和 IGFBP-3 基因序列设计相应引物,以 GAPDH 为内参基因,引物由上海生物工程股份有限公司合成。(见表 1)

1.3 统计学分析

使用 SPSS17.0 软件进行统计数据,使用 Graphpad Prism 5 软件作图。两组数据之间差异性用 t 检验的方法进行分析,使用单因素方差分析多

组数据之间的差异性,最终的计量数据采用平均值 $\pm$ 标准差表示($\bar{x} \pm s$)。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组新生仔鼠数量、体重、死胎、畸形和 IUGR 发生率的测定结果

通过表 2 各组数据可以表明 IUGR 造模是否成功。如表 2 所示,与 C 组相比, M 组新生仔鼠平均数量显著减少($P < 0.05$), 平均体重极显著下降($P < 0.01$), 死胎率分别为 16.42% ($P < 0.01$), 畸形率为 1.50% ($P < 0.05$)。与 M 组相比, MT 组新生仔鼠平均数量增加, 但无显著性差异($P > 0.05$), 平均体重显著升高($P < 0.05$), 死胎率和畸形率均降低显著($P < 0.05$)。 MT 和 T 组均无死胎和畸形胎; IUGR 以低于空白胎鼠平均体重 2 个标准差为标准, 计算 IUGR 发生率^[1-2]。与 C 组相比, M 组 IUGR 发生率显著增加, 与 M 组相比, MT 组 IUGR 发生率减少。实验结果表明给怀孕的母鼠补充牛磺酸可以明显降低新生仔鼠的死胎率与畸形率。 T 组与空白组比较, 胎鼠平均体重显著增加, IUGR 发生率则明显减少, 表明牛磺酸对正常营养出生胎鼠生长有促进作用。(见表 2)

表 1 PCR 引物序列

Table 1 PCR primer sequence

基因 Gene	引物序列(5'-3') Primer sequence (5' - 3')	产物大小(bp) Product size(bp)
IGFBP-3	F: ACTGAGTCTGAGGAGGACCACAATG R: TGAATGGAGTGGATGGAAGTGGAAATC	99
IGFBP-1	R: TCTGAGGATGAGCTTGGCCGAGAG R: ATGCTGCTGTAGGTGCTAATGGC	128
IGF-1	F: CTGGTGGACGCTCTTCAGTTCG R: ACAGTACATCTCCAGCCTCCTCAG	156
GHR	F: AATTGGAGGAGGTGAACACCATCTTG R: CTCTTCAGTCTTCTCATCCGCATCATC	125
GADPH	F: CTCTCTGCTCCTCCCTGTTC R: GCCAAATCCGTTTCACACC	101

表 2 新生仔鼠数量、体重、死胎、畸形和 IUGR 发生率测定结果

Table 2 Number, weight, stillbirth, malformation and incidence of IUGR of newborn rats in each group

分组 Groups	新生仔鼠平均 每窝数量(只) Average litter size of newborn rats (No.)	新生仔鼠 平均体重(g) Average weight of newborn rats (g)	新生仔鼠死胎率(%) Stillbirth rate of newborn rats (%)	新生仔鼠畸形率(%) Deformity rate of newborn rats (%)	IUGR 发生率(%) IUGR incidence (%)
C 组(Group C)	13.00 $\pm$ 0.00	6.46 $\pm$ 0.13	0.00	0.00	17.9
M 组(Group M)	9.60 $\pm$ 0.90 *	5.82 $\pm$ 0.13 **	16.42 **	1.50 *	41.3 *
MT 组(Group MT)	11.50 $\pm$ 1.60	6.10 $\pm$ 0.12 #	0.00 ##	0.00 #	31.0 #
T 组(Group T)	10.80 $\pm$ 2.30	6.99 $\pm$ 0.19 **	0.00	0.00	5.9 **

注:与对照组(C 组)相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组(M 组)相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。(下表/图同)

Note. Compared with the C group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the M group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. (The same in the following Tables and Figures)

2.2 各组孕鼠妊娠期体重增长

妊娠期 1 ~ 7 d, 各组孕鼠体重均增加, 各组增重无差异。第 7 ~ 14 天, M 组增重略低, 但差异不显著 ($P > 0.05$), MT 组与 M 组差异显著 ($P < 0.05$), 第 14 ~ 21 天, M 组增重与 C 组相比极显著 ($P < 0.01$), MT 组增重与 M 组相比差异极显著 ($P < 0.01$), T 组与对照组相比增长迅速 ($P < 0.01$)。 (见表 3)

2.3 各组孕鼠妊娠期末血液变化

妊娠期末, M 组血清中 GH、INS 和 T4 浓度与 C 组相比均降低, 其中 GH 和 T4 降低显著 ($P < 0.05$), INS 降低极显著 ($P < 0.01$)。MT 组血清中 GH、IGF-1、T3 浓度与 M 组均有升高趋势, INS、T4 升高显著 ($P < 0.05$)。T 组 GH、IGF-1、T3 浓度与 C 组相比均升高, GH 升高极显著 ($P < 0.01$), IGF-1、T3 升高显著 ($P < 0.05$)。 (见表 4)

2.4 各组孕鼠肝生长激素受体 (GHR)、胰岛素生长因子 1 (IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白 1

(IGFBP-1) 和胰岛素生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) mRNA 表达水平变化

妊娠期末, M 组大鼠肝 GHR、IGF-1、IGFBP-3 mRNA 表达量降低, IGFBP-3 下降显著 ($P < 0.05$), IGFBP-1 表达明显升高 ($P < 0.01$)。MT 组 GHR、IGF-1、IGFBP-3 mRNA 与 M 组比较均升高, 但 GHR 升高不显著 ($P > 0.05$)。与 C 组相比, T 组 GHR、IGF-1、IGFBP-3 mRNA 均升高, IGFBP-3 升高极显著 ($P < 0.01$) IGFBP-1 表达下降 ($P < 0.05$)。 (见图 1)

3 讨论

IUGR 的发生与母体摄入的营养有关密切关系, 各种引起母体摄入营养受限的因素都有可能引起 IUGR 的发生, 进而导致围产期胎儿高发病率与高死亡率^[7]。本实验采用低蛋白营养制备 IUGR 模型, 出生胎鼠数量、体重、死胎、畸形方面结果显示, 模型制备成立, 牛磺酸无论对低营养或者正常营养的胎鼠, 均有促进生长作用。

表 3 各组孕鼠体重增长情况比较 (g)

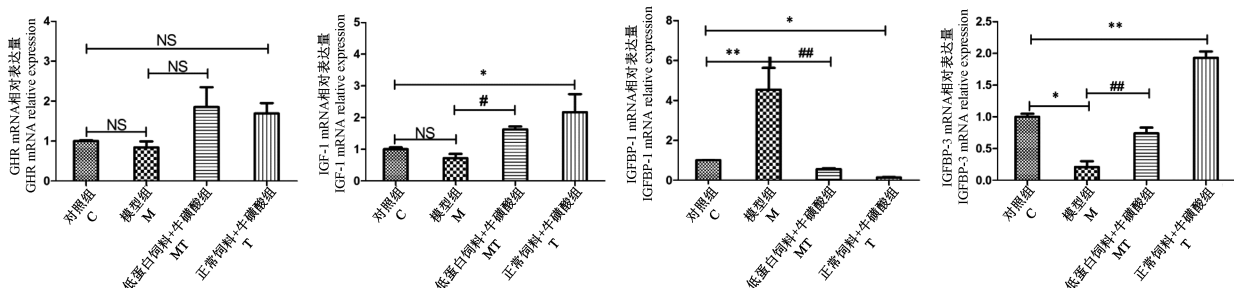
Table 3 Comparison of weight growth of pregnant rats in each group (g)

组别 Groups	1 周 1 week	2 周 2 weeks	3 周 3 weeks
C 组 (Group C)	70.68 ± 16.09	48.50 ± 10.06	28.55 ± 4.65
M 组 (Group M)	66.50 ± 12.7	32.10 ± 8.02	13.64 ± 3.31 **
MT 组 (Group MT)	58.34 ± 13.21	50.62 ± 10.01 [#]	27.15 ± 6.63 ^{##}
T 组 (Group T)	61.94 ± 14.17	49.70 ± 9.21	50.67 ± 10.01 **

表 4 各组孕鼠妊娠期末血液学参数比较

Table 4 Comparison of hematological parameters at the end of pregnancy in each group of pregnant rats

组别 Groups	生长激素 (ng/mL) GH (ng/mL)	胰岛素 (ng/mL) INS (ng/mL)	胰岛素生长因子 (pg/mL) IGF-1 (pg/mL)	三碘甲状腺原氨酸 (pg/mL) T3 (pg/mL)	甲状腺素 (pg/mL) T4 (pg/mL)
C 组 (Group C)	1.02 ± 0.09	1.37 ± 0.04	1535.17 ± 176.92	102.90 ± 5.30	223.27 ± 20.61
M 组 (Group M)	0.64 ± 0.04 *	0.32 ± 0.06 **	1444.00 ± 109.60	109.70 ± 3.74	180.15 ± 13.46 *
MT 组 (Group MT)	0.63 ± 0.01	0.74 ± 0.19 [#]	1610.00 ± 84.47	113.57 ± 8.23	215.08 ± 12.3 [#]
T 组 (Group T)	1.30 ± 0.02 **	0.94 ± 0.13 *	2036.73 ± 174.73 *	136.30 ± 21.24 *	222.21 ± 6.33



注: NS 表示 $P > 0.05$, $n = 10$ 。

图 1 孕鼠肝 GHR、IGF-1、IGFBP-1 和 IGFBP-3 mRNA 相对表量

Note. NS means $P > 0.05$. $n = 10$.

Figure 1 Relative expression of GHR, IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3 mRNA in liver of pregnant rats

母体内分泌激素通过调节代谢而影响胎儿的生长发育,胚胎的生长发育主要受内分泌生长轴的调控,其中GH/IGF-1轴是动物实现营养代谢及促进生长的关键^[8]。本试验,由于妊娠期营养物质较低,营养受限母体血液中GH和INS浓度显著下降,子代发生IUGR,与Berends等人的实验结果一致^[9-13]。母体在孕期时如果营养受到限制,则将直接影响到出生子鼠。例如饲料中的蛋白质水平无法满足正常的需要,那么母体中的血液胰岛素水平将会急剧的降低,进而加快脂肪分解,母体的血糖也会随之升高。低浓度的INS、IGF-1通过调节母体的代谢,加强其组织蛋白质的分解效率,最终导致新生仔鼠体重下降以及发育迟缓等一系列并发症的出现^[14]。甲状腺激素分泌不足可导致胎儿神经系统发育障碍,严重者可出现呆小症^[15]。临床数据显示,妊娠不良结局的发生与甲减关系密切^[16-17]。IUGR脐血T4水平较正常组显著下降,IUGR孕妇体内存在甲状腺功能减低的现象,提示上述结果可能与胰岛素分泌不足影响甲状腺素的代谢有关^[18]。本实验中结果显示牛磺酸能够提高IUGR孕鼠INS、T4水平。综上我们推测,补充牛磺酸提高出生重,除了影响GH/IGF轴外,也可能与增加胰岛素分泌有关。

营养受到限制,母体可通过调节其体内生长轴相关素与其受体基因的表达而影响动物的生长,肝中GHR、IGF-1等是内分泌生长轴的重要组成部分,是肝代谢变化的重要调节因子^[19-20]。此外,营养摄入低不仅会抑制肝细胞GHR和IGF-1基因的表达还会降低血液中IGF-1水平。杨美霞^[16]发现低营养妊娠母羊肝IGF-1基因表达量极显著低于自由采食。GHR的减少抑制了IGF-1的生成,母体血中IGF-1浓度降低。当然,这也与营养受限后胰岛素浓度降低有关。IGF-1可以通过其结合蛋白调节自身的生物活性,IGF-1主要有IGFBP-1和IGFBP-3两种结合蛋白,其表达与营养调控有关,在循环血液中,IGF-1的活性受IGFBP-1影响,主要是抑制其活性,而IGF-1的输作用主要由IGFBP-3完成^[21]。在本实验中,IUGR组GHR、IGF-1的mRNA表达量均降低,IUGR孕鼠IGFBP-1的mRNA水平显著升高,而IGFBP-3 mRNA水平显著降低,表明营养不良大鼠体内存在GH/IGF-1系统紊乱。补充牛磺酸组的IGF-1/IGFBP-3 mRNA水平明显升高,T组IGFBP-3极显著升高,表明牛磺酸可以从直接和间接两方面

发挥作用。它不仅可以直接促进IGF-1的表达,还可以通过调节IGF结合蛋白的表达间接发挥作用,通过一系列途径发挥改善IGF-1的生物学活性的作用。补充牛磺酸组还可降低IGFBP-1水平,间接增加游离IGF-1水平及活性,提示牛磺酸可通过纠正GH/IGF-1系统的功能紊乱,达到改善孕鼠营养的作用。

综上所述,本次实验营养不良大鼠循环内甲状腺、GH/IGF-1轴紊乱,而牛磺酸可纠正GH/IGF-1系统功能紊乱,改善胎儿生长作用。但因GH/IGF-1系统与胎儿体内激素水平并无定论,所以,关于牛磺酸对IUGR的作用,仍需进一步研究。

致谢:感谢国家自然科学基金的资助。

参 考 文 献(References)

- [1] 王晓凤,曾安军,刘敬,等.胎儿宫内生长受限发生率调查及其对胎儿新生儿健康危害的研究[J].中国儿童保健杂志, 2013,10(1):1020-1023.
Wang XF, Zeng AJ, Liu J, et al. Investigation on the incidence of fetal intrauterine growth restriction and its health hazard to fetus and newborn [J]. Chin J Child Heal Care, 2013,10(1): 1020-1023.
- [2] Holemans K, Aerts L, Van A, et al. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models [J]. J Soc Gynecol Investig, 2003,10(7): 392-399.
- [3] 王和伟,叶继丹,陈建春.牛磺酸在鱼类营养中的作用及其在鱼类饲料中的应用[J].动物营养学报,2013,25(7): 1418-1428.
Wang HW, Ye JD, Chen JC. The role of taurine in fish nutrition and its application in fish feed [J]. Acta Zoonutr Sin, 2013,25 (7): 1418-1428.
- [4] 任慧玲,兴长健,曹忠君.牛磺酸在动物生产中的应用[J].新农业,2018,(5):36-38.
Ren HL, Xing CJ, Cao ZJ. Application of Taurine in Animal Production [J]. Xin Nongye, 2018, (5): 36-38.
- [5] Ramadan WS, Alshiraihi I, Al-karim S. Effect of maternal low protein diet during pregnancy on the fetal liver of rats [J]. Ann Anat, 2013, (195): 68-76.
- [6] Manning J, Vehaskari VM. Low birth weight - associated adult hypertension in the rat [J]. Pediatr Nephrol, 2001;16(5):417-422.
- [7] Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al. Maternal nutrition and fetal development [J]. Nautre, 2004, 134(9): 2169-2172.
- [8] 王小双,米艾,孙捷,等.生长激素受体基因敲除小鼠模型 [J]. 中国实验动物学报,2018,26(5):662-666.
Wang XS, Mi A, Sun J, et al. Mouse model of growth hormone receptor gene knockout [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 26 (5): 662-666.
- [9] Mortensen OH, Olsen HL, Frandsen L, et al. A maternal low protein diet has pronounced effects on mitochondrial gene

- expression in offspring liver and skeletal muscle; Protective effect of taurine[J]. J Biomed Sci, 2010, 17 Suppl 1(Suppl 1):S38.
- [10] 张靖霄, 段丽红, 宋春红, 等. 胰岛素样生长因子与胎儿宫内生长受限的相关性[J]. 临床荟萃, 2014, 29(8):930-932. Zhang JX, Duan LH, Song CH, et al. Correlation between insulin-like growth factor and fetal intrauterine growth restriction [J]. Clin Focus, 2014, 29(8): 930-932.
- [11] 张芳. IGF-1、IGFBP-3 与胎儿宫内生长发育及妊娠期高血压疾病相关性研究[D]. 南开大学, 2013. Zhang F. Correlation between IGF-I, IGFBP-3 and fetal intrauterine growth and development and hypertension during pregnancy[D]. Nankai University, 2013.
- [12] 高峰, 侯先志, 刘迎春. 妊娠后期限饲母羊血液理化指标变化对其胎儿生长发育的影响[J]. 中国科学, 2007, 37(5):562-567. Gao F, Hou XZ, Liu YC. Effects of changes in blood physical and chemical indexes on postnatal pregnancy ewes on fetal growth and development [J]. Sci Chin, 2007, 37(5): 562-567.
- [13] Osgerby JC, Wathes DC, Howard D. The effect of maternal undernutrition on ovine fetal growth[J]. J Endocrinol, 2014, 173:131-141.
- [14] Wang G, He B, Hu W, et al. Low-expressional IGF1 mediated methimazole-induced liver developmental toxicity in fetal mice [J]. Toxicology. 2018, 408:70-79.
- [15] 程小侠, 史征, 王玉珠, 等. 妊娠期甲状腺功能减退与妊娠不良结局的相关性分析[J]. 中国临床医生, 2015, 43(8): 68-70. Cheng XX, Shi Z, Wang YZ, et al. Correlation between hypothyroidism during pregnancy and adverse pregnancy outcomes [J]. Chin J Clin, 2015, 43(8): 68-70.
- [16] 杨美霞. 限饲及补偿生长对母羊器官组织中生长轴激素表达水平的影响[D]. 内蒙古农业大学硕士学位论文, 2007. Yang MX. Effects of feed restriction and compensatory growth on hormone hormone expression levels in ewe organs and tissues [D]. Master's Thesis of Inner Mongolia Agricultural University, 2007.
- [17] Clemmons DR, Busby WH, Arai T, et al. Role of insulin-like growth factor binding protein the control of IGF actions[J]. Prog Growth Factor Res, 1995, 6(24): 357-366.
- [18] Meinil J, Koivusalo SB, Valkama A, et al. Nutrient intake of pregnant women at high risk of gestational diabete[J]. Food Nutr Res, 2015, 59: 26676.
- [19] Edwards, Jand Mc, Millenl C. Impact of materna lunder nutrition during the periconptional period, fetal number, and fetalsex on the development of the hypothalamo-pituitaryadrenaxis in sheep during late gestation [J]. Biol Reprod, 2002, 6(6): 1562-1569.
- [20] Yuen BS, Owens PC, McFarlane JR, et al. Circulating leptin concentrations are positively related to leptin messenger RNA expression in the adipose tissue of fetal sheep in the pregnant ewe fed at or below maintenance energy requirements during late gestation[J]. Biol Reprod, 2002;67(3):911 - 916.
- [21] 田雨光, 王玉珏, 庞炜, 等. 西藏小型猪 IGF-1 基因在不同生长发育阶段和不同组织器官中的差异表达[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(6): 628-631. Tian YG, Wang YZ, Pang W, et al. Differential expression of IGF-1 gene in Tibet mini-pigs at different growth stages and in different tissues and organs [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2016, 24(6):628-631.

[收稿日期] 2019-10-27