



胎儿宫内发育迟缓(IUGR) 动物模型研究进展

金慧慧, 赵永聚

(西南大学动物科技学院, 重庆市牧草与草食家畜重点实验室, 重庆市草食动物资源保护
与利用工程技术研究中心, 重庆 400716)

【摘要】 胎儿宫内发育迟缓(Intrauterine growth restriction, IUGR) 是一种危害胎儿生存质量的严重并发症, 病因复杂多样。胎盘功能紊乱是引起 IUGR 的主要原因之一, 但其发病机制和带来的影响还不清楚, 治疗及预后较差。建立与人类临床病理特征相似的 IUGR 动物模型是研究其发病机制及寻求有效治疗方法的有效途径。本文主要介绍了建立 IUGR 模型的自然选择法、手术摘除子宫肉阜法、被动吸烟法、营养不良法、子宫动脉结扎法等方法及其效果。

【关键词】 胎儿宫内发育迟缓; 动物模型; 子宫动脉结扎

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2013) 10-0071-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2013.010.016

Research progress of animal models of intrauterine growth retardation

JIN Hui-hui, ZHAO Yong-ju

(Chongqing Key Laboratory of Forage & Herbivore, Chongqing Engineering Research Center for Herbivores Resource Protection and Utilization, College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400716, China)

【Abstract】 Intrauterine growth restriction (IUGR) is one important complications in the perinatal period, and associated with poor perinatal health outcomes. In animal fetuses, IUGR can be caused by factors that are of maternal, placental or fetal origin. The most common cause of IUGR is placental insufficiency. However, there is a range of issues that require further investigation or studies in more than one model. The information of different animal models of IUGR may contribute to investigating its pathogenesis and seeking effective ways. In this article, the authors review the experimental animal models of IUGR, including natural selection, the surgical ablation of the majority of endometrial caruncles, passive smoking, maternal undernutrition, umbilical artery ligation.

【Key words】 Intrauterine growth restriction; Animal model; Ligation of an umbilical artery

胎儿宫内发育迟缓 (intrauterine growth restriction, IUGR) 是指出生体重低于同孕龄正常胎儿体重的第 10 百分位数^[1], 是胎儿在子宫内的生长发育受到阻碍而引起的胎儿出生体重下降的现象, 是多胎妊娠的常见并发症。在我国, IUGR 发生率

为 2.75% ~ 15.53%, 围产儿死亡率较正常体重新生儿高 4 ~ 6 倍, 存活者出生后生长发育迟缓。IUGR 胎儿在子宫内会出现器官生长发育不对称、缺氧、酸血症、宫内死亡等现象, 出生后出现代谢紊乱、脑室出血等症状, 甚至与成年期的心血管病、糖

[基金项目] 国家自然科学基金(31172195); 中央高校基金项目(XDJK2010C092); 2013 年重庆高校创新团队建设计划资助项目资助; 2012 年大学生创新创业计划项目。

[作者简介] 金慧慧(1989-), 女, 硕士生, 主要研究方向为分子遗传学。

[通讯作者] 赵永聚(1974-), 男, 教授, 畜牧学博士后, 主要研究方向动物分子遗传育种、羊生产学畜牧兽医行政管理、转基因动物(产品)检测与安全评价等。

尿病、肥胖等的发生有一定的关系^[2]。

IUGR 是围产期的主要并发症之一,病因多而复杂,胎盘功能紊乱^[3] (placental insufficiency) 是最易引起 IUGR 的原因之一。有实验表明:在人类和动物的妊娠后期,影响胎儿生长发育的主要因素是胎盘向胎儿供应的营养物质和氧以及胎盘血流灌注量。赵惠^[4]的研究显示:不明原因 IUGR 患者胎盘系数较对照组明显增加(0.179 ± 0.036 VS 0.148 ± 0.019)。胎盘质量明显降低(420 ± 68 g VS 542 ± 91 g)。2006 年, Wu 等^[2]认为 IUGR 不仅会降低动物出生后的生长速度和饲料利用率,而且对动物生长后期的体组成、肉品质甚至整个繁育阶段的生育力造成负面影响。IUGR 引起越来越多的动物繁殖工作者和生产实践者的关注。同时,建立与人类临床病理特征相似的 IUGR 动物模型以研究其发病机制及寻求有效的治疗方法就显得尤为重要。

1 IUGR 的临床诊断与治疗

诊断 IUGR 的一般临床方法有腹脐静脉穿刺、羊膜腔穿刺、多普勒血流测定、超声生物计量学检测等。多数研究以胎儿体重作为惟一预测 IUGR 的标准,但动态监测胎儿生长情况对预后的判断却更具有价值,并且把母体体重、产次及胎儿性别等也纳入诊断参考因素。

羊水量是评估胎儿宫内安全性的一项重要指标。羊水量过少,则提示 IUGR 及死胎发生率增加。77%~83% IUGR 孕妇的超声检查结果可见羊水量过少。子宫动脉多普勒血流测定^[5]是在早孕和中孕期筛查早发型 IUGR 的较好方法,灵敏度分别为 25% 和 75%,假阳性率为 5%~10%。

目前,超声作为一种无创性的检查方法,是预测 IUGR 的一种主要手段。超声估计胎重 (estimated fetal weight, EFW)、头围 (head circumference, HC)、腹围 (abdominal circumference, AC) 或其他胎儿发育指数的生物计量学指标^[6],被广泛应用于 IUGR 的临床诊断。超声检测指标 EFW 或 AC 值小于同孕龄正常胎儿的第 10 个百分位,则提示可能是 IUGR^[7]。其中,超声 AC 测量是 EFW 最准确的方法,灵敏度为 72.9%~94.5%,特异度为 50.6%~83.8%。

贺晶^[8]提出了糖皮质激素治疗、肝素和乙酸水杨酸治疗、激素补充、抗氧化剂治疗、卧床休息、高压氧治疗、胎儿宫内感染治疗等治疗 IUGR 的方法。

有文献^[5]报道指出:羊膜腔内输注氨基酸、静脉营养、硫酸镁治疗等方法也可达到治疗 IUGR 的目的。2012 年, Pandey Kiran 等^[9]的研究显示:57.8% 的 IUGR 孕妇患有高同型半胱氨酸血症,服用叶酸、维生素 B6 和维生素 B12 能有效的改善临床症状,并成功的提出了 IUGR 维生素治疗法。

2 模型动物的选择

目前, IUGR 的实验动物模型有大鼠、小鼠、豚鼠、兔等啮齿类动物和羊、猪、牛等家养动物。理想的 IUGR 动物模型首先要求实验动物要与人类具有较好的相似性,解剖和生理学特点尽可能与人类相似,可重复性好,便于检测评价,经济可行。

大鼠数量多,繁殖快,适应力强,怀孕时间短,造模成本较低,是科学实验最常用的动物。但是啮齿动物体型较小,生理结构和胎儿发育进程与人类有着较大的差异,当涉及胎盘功能不足引起的 IUGR 和胎盘形态学的研究时,该类模型就不恰当。2011 年, Fung 等人^[10]用 U-46619 血栓素 A(2) 注射小鼠诱导发生 IUGR,并引起母鼠产生妊娠高血压病。同年, Novitskaya T 等人^[11]用 *Cited1* 基因敲除的小鼠制造妊娠后期胎盘功能紊乱的 IUGR 模型,并探讨了 *Cited1* 基因在胎盘和胎儿的发育中的作用。

大鼠 IUGR 模型的研究利用最早,使用也最广泛,但是以羊、猪为 IUGR 模型比大鼠更有优势。母羊和羊羔在各生理阶段的发育和解剖学特点与人类相似,其个体大小适宜于手术、解剖、采样、采血等实验操作,所获得的模型与人的相似。有些品种具有产羔数多、性成熟早的特点,容易获得 IUGR 个体和便于建立对照组。在我国,羔羊易人工饲养,饲料来源广泛,试验成本较低。但是制模所需要的时间较长,过程也比较繁琐。

2003 年,陈才勇^[12]认为当需要的 IUGR 仔猪样本不大时,通常直接选择自然条件下产生的弱仔,该方法随机性强。另一种方法就是通过妊娠母猪限饲、子宫动脉结扎、被动吸烟、降低空气氧含量等方法来获得 IUGR 样本。

3 IUGR 动物模型

3.1 自然选择法

自然选择法是直接选用自然情况下产生的弱仔,通过统计学方法来确定 IUGR 胎仔。在孕龄相同的胎仔群体中,初生体重最轻的、低于平均体重

10% 的胎仔个体认为是 IUGR 仔。1982 年, Royston^[13] 建立了确定 IUGR 仔猪的另一种方法, 即把一窝仔猪按初生重从小到大排列在正态分布纸上绘制一条曲线, 横坐标为仔猪的初生重, 纵坐标为仔猪按体重排名位次与该窝产活仔数的比值。如果所有仔猪的体重分布正常, 制成的图应为一条直线; 如果某些仔猪过小或过大, 它们的体重会偏离直线, 体重低于整个直线的仔猪就是 IUGR 仔猪。

鉴于绝大多数 IUGR 胎儿都是在自然条件下产生的, 没有受到手术、药物或是限食的作用, 减少动物受到的伤害, 增加了胎仔的出生率和存活率, 所以自然状态下的 IUGR 胎仔更具有代表性。这种获得 IUGR 幼子的方法不仅适用于绵羊、猪、牛等家养动物, 也适合于小鼠、大鼠等啮齿动物。

3.2 手术摘除子宫肉阜模型

子宫肉阜是母体-胎儿界面唯一能与胎儿细胞直接接触的母体免疫系统。因此在摘除子宫肉阜之后, 胎盘细胞的数目会下降, 胎盘的生长和功能受到限制, 并且阻碍了胎盘向胎儿氧和营养物质的运输。1964 年, G. Alexander^[14] 的研究就表明出生体重和完整的子叶、胎儿子叶的重量是呈正相关的。胎儿的子叶数会随着羊的品种, 母羊的配种, 羊羔大小、产次、性别, 外界环境和肉阜数目的变化而变化。2001 年, Phillips 等^[15] 通过手术去除妊娠期母羊子宫内膜的肉阜来限制胎盘的发育和功能, 从而阻碍胚胎的正常生长发育。2007 年, JL Morrison 等^[16] 的研究表明: 在交配期前手术摘除大部分的子宫肉阜可以诱导产生胎儿生长受限; 出生后的胎儿出现长期缺氧、生长迟缓等现象, 血浆中皮质醇浓度上升、心脏中单核心肌细胞比例上升等异常现象。

在无菌的环境下麻醉母羊, 打开母羊子宫, 切除子叶表面的绒毛膜。尽可能地切掉肉蒂到子叶之间的肉阜, 吸干子叶并计数、称重。双胞胎的左、右子宫角中的子叶则要分别处理。术后观察母羊的恢复情况, 10 周后母羊进入交配期^[14-17]。

绵羊的生理结构和胎儿的生长发育与人相似, 能进行各种手术和植入导管进行检测, 可以研究子宫内胎儿对短期或长期的胎盘功能不全的功能性应答。切除大部分的子宫肉阜破坏了胎盘的正常结构和功能, 会导致母羊的怀孕率大大降低, 增大实验难度; 并且母羊经过手术之后要修养 4 d 以上, 增加实验成本。啮齿动物无法进行这样的手术, 因

为小鼠和大鼠等啮齿动物的个体较小, 出生的幼子相对不成熟。

3.3 被动吸烟模型

吸烟能产生多种有毒物质, 如氰化物、CO、尼古丁等, 它们通过降低胎盘血液灌注量及血液带氧能力, 降低血氧饱和度, 影响胎盘对营养物质和维生素的转运, 进而影响胎盘和胎儿的发育, 导致 IUGR 的发生。

张秀泉等^[18] 用被动吸烟法创制了 IUGR 兔模型, 发现孕兔母体及其胎仔血浆游离氨基酸的浓度均明显下降。之后, 用被动吸烟法制造了 IUGR 大鼠模型, 成功率可达 48.33%。尤昭玲等^[19] 在上述制模的基础上进行了改进, 在被动吸烟的同时给大鼠饮酒 2 mL/次/只, 成功制作了 IUGR 大鼠模型, 成功率高达 51.0%。柯志勇^[20] 比较了被动吸烟法、更生霉素腹腔注射法、子宫动脉结扎法这三种制模方法, 发现被动吸烟法获取存活的 IUGR 仔鼠数量最多, 效果最好, 更生霉素腹腔注射法次之, 子宫动脉结扎法效果最差; IUGR 的发生率分别为 61.6%、42.2%、27.8%。

将大鼠置于室温 23 ~ 25℃、湿度 55% ± 5%、通风清洁的环境, 饲道固定, 给水充分。雌鼠阴道涂片, 将动情期雌鼠与雄鼠合笼过夜, 次晨取阴道生理盐水冲洗液镜检, 发现精子者为妊娠第 1 天。确定妊娠的第 2 天开始进行被动吸烟制模, 方法为^[20]: 将孕鼠连笼置于特制的半封闭木箱中, 侧面相对各留一通气口, 将香烟点燃置箱中, 每天分别于 9 am、12 am、2 pm、4 pm 进行一次, 前 10 d 每次燃 1 支香烟, 后 10 d 每次 2 支, 共 20 d, 后待其自然分娩。孕鼠分娩后, 即称量鼠仔体重, 部分仔鼠进行解剖称量脏重。

被动吸烟法较温和而持久, 效果较好。但是妊娠初期就进行吸烟制模, 会影响大鼠孕卵着床, 降低妊娠成功率, 从而影响制模效果。在制模时, 动物需要呆在一个特制的半封闭的控制室内, 而绵羊活动所需要的空间大, 吸烟的量也大, 这就造成制模的不便, 也造成成本加大, 因此该模型不适用于绵羊。

3.4 子宫动脉结扎法

子宫动脉结扎法是通过减少子宫胎盘血液灌注, 直接减少胎盘血液和氧的供应量, 导致胎儿慢性缺血缺氧, 最终形成 IUGR, 这与人类子宫胎盘灌注不足、血液循环异常导致 IUGR 的机制十分相似。

从 1964 年以后,子宫动脉结扎法开始被广泛应用,这种方法也称为 Wigglesworth 法。但是此种方法也存在着操作复杂繁琐、影响急剧、较完全的血液供应中断常使相应部位胎儿死于宫内而导致流产等缺点。Terry H 等^[21-22]采取的部分结扎方法也存在着结扎过紧则钢丝抽出后血流量大大减少,宫内死胎率很高,结扎过松则 IUGR 发生率较低的问题。因此,潘石蕾等^[23]采用双侧子宫动静脉部分结扎法,建立了良好的 IUGR 动物模型。实验组大鼠体质量为 (3.32 ± 0.54) g, IUGR 发生率为 33.33%,胎鼠死亡率低,为 4.94%;对照组大鼠体质量为 (4.55 ± 0.76) g, IUGR 发生率为 1.14%。此方法简化了手术操作,缩短了手术及麻醉时间,还减少了因子宫暴露于腹腔外时间过长对胎儿所造成的影响。

参照 Terry Hagashi 等的 Wigglesworth 改良法,在妊娠 108 ~ 119 d 时进行手术。麻醉后母羊取平卧位,固定四肢于手术台,暴露腹部皮肤,取下腹正中切口逐层进腹,暴露子宫,以温生理盐水纱布保护子宫,寻找子宫脐动脉,在结扎处并行置一钢丝,一并结扎子宫动脉和钢丝,然后将钢丝轻轻抽出,远端动脉即可见血液充盈,但充盈程度不及近端。结扎单侧子宫动脉后关闭腹腔,这样就会在胎盘上造成一个局部的梗塞,并使胎盘的运输能力受到限制。大鼠子宫动脉结扎时间宜选在妊娠 17 d,在妊娠 14 d、15 d 结扎,胎仔死亡率、流产率都会增加;子宫动脉不能完全结扎,否则胎仔死亡率明显增高(达 60 ~ 80%)。

毛萌等人^[24]认为动脉结扎法胎仔死亡率高,建立了短暂钳夹子宫卵巢动脉建立大鼠 IUGR 模型。钳夹组于孕 17 d 进行双侧子宫及卵巢动脉钳夹术 30 min,假手术组同期行剖腹、关腹术,但不钳夹子宫及卵巢动脉。结果发现:钳夹组胎仔、胎盘、肝脏重量明显低于假手术组($P < 0.001$),脑重亦低于假手术组($P < 0.05$),胎盘结构和功能出现明显异常。

3.5 营养不良模型

母体妊娠期间,减少母体的摄食量会减少母羊体重,从而限制了供给胎儿的营养物质,子宫和脐动脉的血流量减少,限制了胎盘的生长和功能,最终形成 IUGR^[25]。

低蛋白饮食和低能量饮食是建立 IUGR 营养不良动物模型的常用方法,以采用低蛋白质饮食法居多。2005 年,刘彦慧等^[26]用限食和饮酒的方法制

得混合型 IUGR 大鼠模型。实验组孕鼠从妊娠第 1d 起直至妊娠结束,每日均给予对照组饲料的 40%,从妊娠第 7 天起给孕鼠每日酒精灌胃(0.9 mL/100g),并记录孕鼠每日体重的变化。结果发现:实验组胎鼠体重、胎盘重、肝重、脑重、身长、尾长明显低于对照组, IUGR 发病率显著高于对照组(65.35% VS 2.48%)。2010 年,Rezzoug F 等人^[27]用限食和被动吸烟的方法成功诱导不对称型 IUGR。

给母体喂食缺乏维生素 B1 的食物^[28],同时皮下注射维生素 B1 拮抗剂抗硫胺素可使妊娠动物出现选择性营养不良,从而表现出典型的维生素 B1 缺乏症状,导致胎儿发生 IUGR。但是饥饿法难于掌握饥饿程度,选择性低蛋白法给实验配制饲料带来很多不便,营养水平难以控制;同时,不同的低营养水平、不同的限饲时间对 IUGR 的发生也有很大的影响。

3.6 其他制模方法

更生霉素^[29-30]能与 DNA 形成化合物,选择性抑制 RNA 和蛋白质的合成,抑制细胞的增殖。因此,注射更生霉素将直接影响胎儿和胎盘中细胞的生长发育,引起胎盘功能不足,减少对胎儿营养物质的供给,导致 IUGR 的发生。该方法简单方便,仅需一次注射就可以完成,但是更生霉素毒性较大,有一定的副作用。

此外,研究人员还尝试使用了热应激母羊模型、胎盘塞栓法、缺氧法等模型方法,并受到科研人员的关注。每一个 IUGR 动物模型都能引起人 IUGR 的临床症状,也都有特定的优势和劣势,还需要继续研究并取得突破。

4 IUGR 模型的应用

IUGR 动物模型在临床上和动物繁殖育种方面都有着积极地作用。在临床上, IUGR 动物模型的建立对降低低出生体重儿出生和患病有重大意义,对判断胎儿生长迟缓是否存在以及严重程度有巨大的帮助。在此模型的基础上,采用羊膜腔穿刺、多普勒血流测定、超声生物计量学检测等方法,使医生了解胎儿、胎盘血流动力学特点及胎儿宫内发育情况,有利于采用适当的治疗和预测不良妊娠的结局,提高围产学质量。

IUGR 对新生仔猪的适应能力和成活、产后生长、饲料利用率、体组成、肉质和运动性能等均存在长期的负面影响。通过对胎儿发育过程和模型的

认识 探索 IUGR 发生机制 在发育关键阶段就开始采取提高家畜产后生长发育的措施 从而减少 IUGR 的发生。尤昭玲等^[31]以孕晚期大鼠为实验对象 采用被动吸烟加饮酒的方法建立 IUGR 模型 探讨血管活性物质 如一氧化氮(NO)、内皮素(endothelin, ET)、血管紧张素(angiotensin, Ang)等在大鼠 IUGR 发病中的作用。

5 结束语

随着营养学、繁殖生理学、血管生物学等多学科交叉的创新研究的发展 对设计新的动物模型和家畜管理方案起着关键作用 这将会提高建立动物模型的成功率和改善动物健康状况。但是 考虑到物种间存在着许多生物学因素的差异 我们需谨慎选择实验动物和造模方法 从而避免对人类 IUGR 的实验研究产生误导。

参考文献:

- [1] 万婷, 何渊利, 潘石蕾. 建立胎儿生长受限大鼠动物模型的实验研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(12): 2133-2135.
- [2] Wu G, Baser FW, Wallace JM, et al. Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences[J]. J Anita Sci, 2006, 84: 2316-2337.
- [3] Morrison JL. Sheep models of intrauterine growth restriction: fetal adaptations and consequences[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(7): 730-743.
- [4] 赵惠. IUGR 的胎盘病理改变及胎儿 EGFR 免疫组化分析[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2010, 32(2): 81-84.
- [5] 刘佳, 李燕. 胎儿宫内发育迟缓的诊疗进展[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(3): 250-251.
- [6] 韩振艳, 方群, 罗艳敏, 等. 超声预测双胎体重不同一性的探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(4): 288-291.
- [7] Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25: 80-89.
- [8] 贺晶, 温弘. 胎儿宫内生长迟缓值得关注[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2012, 8(1): 5-9.
- [9] Kiran P, Preeti D, Ajay B, et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for IUGR[J]. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 2012, 62(4): 406-408.
- [10] Fung C, Brown A, Cox J, et al. Novel thromboxane A(2) analog-induced IUGR mouse model[J]. Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 2011, 2(5): 291-301.
- [11] Novitskaya T, Baserga M, de Caestecker MD, et al. Organ-specific defects in insulin-like growth factor and insulin receptor signaling in late gestational asymmetric intrauterine growth restriction in Cited1 mutant mice[J]. Endocrinology, 2011, 152(6): 2503-2516.
- [12] 陈才勇, 周根来, 王恬. 以猪为动物模型对子宫内生长阻滞的研究进展[J]. 实验动物科学与管理, 2003, 20: 33-36.
- [13] Royston JP, Flecknell PA, Wootton R. New evidence that the intra-uterine growth retarded piglet is a member of a discrete subpopulation. Biol Neonate, 1982, 42: 100-104.
- [14] Alexander G. Studies on the placenta of the sheep (Ovis aries L.) Effect of surgical reduction in the number of caruncles[J]. Reprod Fertil, 1964, 30: 307-322.
- [15] Phillips ID, Anthony RV, Simonetta G, et al. Restriction of fetal growth has a differential impact on fetal prolactin and prolactin receptor mRNA expression[J]. Neuroendocrinology, 2001, 13: 175-181.
- [16] Morrison JL, Botting KJ, Dyer JL, et al. Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 293: 306-313.
- [17] Robinson JS, Kingston EJ, Jones CT, et al. Studies on experimental growth retardation in sheep: the effect of removal of endometrial caruncles on fetal size and metabolism[J]. J Dev Physiol, 1979, 1: 379-398.
- [18] 张秀泉, 严隽鸿. 被动吸烟宫内生长迟缓孕兔胎血血浆氨基酸的变化胎儿[J]. 中华妇产科杂志, 1993, 10: 582-585.
- [19] 尤昭玲, 王若光. 胎儿宫内发育迟缓的研究进展[J]. 中国中医药科技, 1997, 4(1): 46-47.
- [20] 柯志勇, 刘军, 丘小汕. 三种宫内发育迟缓大鼠模型方法的比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2: 24-26.
- [21] Terry H, Mary ED. A rat model for the study of intrauterine growth retardation[J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 158: 1203.
- [22] 周根来, 陈才勇, 王恬. 胎儿宫内发育迟缓的实验动物模型[J]. 中国比较医学杂志, 2003, 13(2): 117-120.
- [23] 潘石蕾, 余艳红. 一种新型胎儿宫内生长迟缓大鼠动物模型[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(4): 339-340, 343.
- [24] 毛萌, 赵肱, 罗蓉. 短暂钳夹子宫卵巢动脉建立大鼠宫内生长迟缓模型[J]. 中国儿童保健杂志, 2000, 8(3): 181-183.
- [25] 吴秋珏, 吕佳琪, 王恬. 营养不良对宫内胎儿发育迟缓动物模型影响的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(2): 232-236.
- [26] 刘彦慧, 刘振宅, 梁明辉. IUGR 动物模型建立及宫内胚胎胎心电改变的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2005, 26(6): 614-615.
- [27] Rezzoug FK, Horn H, et al. Maternal dietary remediation of cigarette smoke induced intrauterine growth retardation: an animal model[J]. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, Teratology 2010, 88(5): 398-398.
- [28] 陈光亮, 张蕾, 王钦茂. 胎儿宫内生长迟缓的实验动物模型[J]. 中国药理学通报, 2001, 17: 108-110.
- [29] 杨速飞, 毛萌. 建立大鼠宫内生长迟缓模型的方法[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(2): 174-175.
- [30] 张为远, 谷丽萍, 阎国来. 胎儿宫内生长迟缓动物模型的建立[J]. 中华医学杂志, 1989, 69(11): 629-630.
- [31] 尤昭玲, 王慧颖. 不均称型胎儿宫内生长迟缓动物模型的建立及其母鼠胎盘一氧化氮等含量的变化[J]. 湖南中医学院报, 1999, 19, 4: 27-29.

(修回日期)2013-08-30