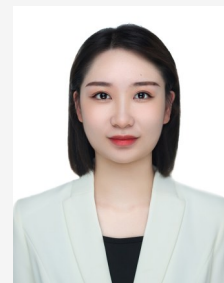




王进华, 南昌大学附属妇幼保健院妇幼医学影像中心主任, 博士, 硕士研究生导师。任中国妇幼保健协会放射介入专委会全国青年学组组长, 中国妇幼保健协会放射介入专委会妇科恶性肿瘤组副组长, 江西省妇幼健康与优生优育放射介入专业委员会主任委员, 中国妇儿介入联盟常务理事, 国家级输卵管造影及输卵管介入治疗基地江西省负责人。2008年3月至2009年4月取得国家留学基金委资助赴美国斯坦福大学从事分子影像学研究, 并在上海市肿瘤研究所癌基因及相关基因国家重点实验室从事动物肿瘤学、肿瘤微环境及脑缺血相关研究。参与人民卫生出版社《子宫腺肌症》等8部书籍编写工作, 发表40余篇SCI及核心期刊论文, 作为主要参与者参与3项国家自然科学基金研究工作, 曾获江西省高等学校科技成果奖、江西省科技技术进步的奖项。

胡祺雯, 南昌大学硕士在读, 主要从事影像诊断研究。主持研究生创新课题1项, 在 *J Pediatr and Adol Gynec* 上发表文章1篇。曾获“挑战杯”全国大学生课外学术科技作品竞赛江西省特等奖, “互联网+”比赛校级三等奖, “创青春”大学生创业大赛校级三等奖等奖项。



胎儿宫内生长受限动物模型的研究进展

胡祺雯^{1,2}, 毕正^{1,2}, 刘海萍¹, 董志华¹, 朱燕林¹, 王进华¹

(1. 江西省妇幼保健院医学影像中心, 南昌 330000; 2. 南昌大学医学院, 南昌 330000)

[摘要] 宫内生长受限 (intrauterine growth restriction, IUGR) 的发生可能与母体营养不良、胎盘功能异常、免疫异常、遗传相关问题以及其他疾病有关, 但其机制尚不明确。因此, IUGR的研究以及其动物模型相关研究的发展是产科学中的关键问题。IUGR模型以实验啮齿类动物如小鼠、大鼠, 以及部分哺乳类动物如猪、兔、羊为主要造模动物。本文介绍几种常用的IUGR模型, 包括营养限制模型、高海拔妊娠模型、自然选择模型、尼古丁暴露模型等, 并描述各种模型的构建方法, 比较它们的优缺点。

[关键词] 动物模型; 宫内生长受限; 研究进展

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)05-0423-09

Research Progress on Animal Models of Intrauterine Growth Restriction

HU Qiwen^{1,2}, BI Zheng^{1,2}, LIU Haiping¹, DONG Zhihua¹, ZHUYanlin¹, WANG Jinhua¹

(1. Radiology department, Jiangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanchang 330000, China; 2. Medical College, Nanchang University, Nanchang 330000, China)

Correspondence to: WANG Jinhua (ORCID:0000-0002-3442-6259), E-mail: wangjinhua80119@163.com

[ABSTRACT] The occurrence of intrauterine growth restriction (IUGR) may be related to maternal malnutrition, abnormal placental function, immune abnormalities, genetically related problems as well as other diseases, but the mechanism is still unclear. Therefore, the study of IUGR and the development of its animal model are critical issues in obstetrics. IUGR models are mainly based on laboratory rodents, such as mice and rats, and other mammals such as pigs, rabbits and sheep. This article introduced several common IUGR animal models, including nutrition restriction model, high-altitude pregnancy model, natural selection model, and nicotine exposure model, and also described the construction methods of IUGR models and the comparison of their advantages and disadvantages.

[Key words] Animal model; Intrauterine growth restriction; Research progress

[基金项目] 江西省卫生健康委科技计划“探讨MR多模态成像对胎儿手结构性畸形的预测价值”(SKJP220201533)

[第一作者] 胡祺雯(1997—), 女, 硕士研究生, 主要从事影像诊断研究。E-mail: mkyhu@outlook.com

[通信作者] 王进华(1972—), 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事妇产科、儿科影像诊断以及血管介入治疗工作。E-mail: wangjinhua80119@163.com。ORCID:0000-0002-3442-6259

宫内生长受限 (intrauterine growth restriction, IUGR) 是指由于母体、胎盘和胎儿受到病理因素影响, 胎儿在子宫内受到生长限制, 不能发挥最佳的生长潜力, 通常被定义为哺乳动物新生儿出生体质量在同龄儿正常体质量的第 10 百分位数以下或低于平均值的 2 个标准差, 即小于孕龄儿 (small for gestational age, SGA)。IUGR 是围产期胎儿死亡的主要原因。IUGR 儿童患代谢、神经、心血管相关疾病的风险较高, 寿命较短, 且没有有效的治疗方法, 影响全球 5%~8% 的妊娠, 在高海拔地区, 其影响甚至可能增加三倍左右^[1-2]。IUGR 的发生可能与母体营养不良、胎盘功能异常、免疫异常、遗传相关问题以及其他疾病有关, 但其机制尚不明确^[3-4]。因此 IUGR 的研究及其动物模型相关研究的发展是产科学中一个关键问题。

1 IUGR 模型动物的选择

IUGR 模型以实验啮齿动物如小鼠、大鼠, 以及部分哺乳类动物如猪、兔、羊为主。大鼠、小鼠等啮齿类动物是目前最常见的造模动物, 也是研究胎儿发育和生物医学的重要动物种类之一^[4-5]。除此之外, 豚鼠, 犬, 非人灵长类动物如猴、狒狒也曾用于构建 IUGR 模型。非人灵长类动物被认为是人类临床转化研究的“黄金标准”动物模型, 对于高度依赖物种种类的研究, 使用非人灵长类动物非常必要。然而, 因为成本昂贵、伦理阻碍等难题, 在研究多物种通用的生理机制时, 使用其他物种无疑是更佳的选择。其中, 羊与人类有诸多相似且可以全程放置导管取样, 因此在使用非人灵长类动物不可行的情况下, 羊比大多数物种更具优势^[6]。IUGR 动物模型多种多样, 目前尚未有 IUGR 动物模型选择的统一标准, 因此需要研究者了解各种动物的特点并进行选择。现分别阐述啮齿类、兔、猪、绵羊以及非人灵长类的动物模型特点。

1.1 啮齿类动物

小鼠与大鼠价格便宜, 饲养方便, 易在室内进行实验。妊娠期短 (小鼠 19~21 d, 大鼠 19~22 d), 动情周期规律, 重复性好, 且基因与人类高度相似。大鼠生命力强, 可耐受多次手术或采血。但若对小鼠进行大量采血或多次手术, 则易致小鼠受创死亡^[7]。此外, 小鼠、大鼠的子宫结构和胎儿生长发育周期与人类差距较大且存在种属差异, 神经系统发育和妊娠时间与人类不同。比如, 人类胎儿在妊娠晚期大脑加速发育, 而大鼠胎儿产后 7~8 d 大脑才达到生长高

峰^[4]。因此其研究结果不能直接推到人类。

1.2 兔

兔的妊娠期为 30 d, 可以全程规律采样。兔大约在 5~6 月龄时达到性成熟^[8], 排卵可以通过注射排卵剂来实现, 这一特性允许人为控制妊娠开始的时间。兔生殖道的形态大小允许使用人工授精, 使用同一只雄兔的精子可减少父方带来的混杂影响, 且母兔的子宫是双联的, 每个宫角都有单独的子宫颈, 这允许不同遗传背景的胚胎同时移植到同一只母兔子宫的不同宫角, 来研究不同基因型的胎儿产前和产后的生长状况^[9-10]。兔常用于妊娠和产后高脂饮食和代谢性疾病、心血管疾病的相关研究, 是人类疾病起源研究的新兴模型, 但兔是纯粹的食草动物, 饮食结构与人类差异大。兔一胎多仔, 妊娠时胎儿数量以及位置都可能影响研究的结果, 且兔妊娠时间相对较短, 妊娠期的慢性影响因素不能被很好地体现^[11]。

1.3 猪

猪在体型、器官发育和生理学方面都与人类相似, 是研究人类健康与疾病方面非常好的模型。与其他大型动物相比, 猪的性成熟早 (6~8 月龄), 妊娠期短 (110~120 d) 且子代多 (每窝 9~10 头)^[12], 是研究生殖生理学与遗传学良好的 IUGR 动物模型, 可用于研究胚胎、胎儿的生长发育情况, 胎盘的形成功能特点, 母体和胎儿之间的营养、气体交换关系, 妊娠的内分泌状况, 乳房形成和泌乳等方面^[13]。除此之外, 猪的神经发育 (产前大脑发育与产后髓鞘发育) 相较于啮齿类动物以及兔、羊, 与人类更加相似^[4]。同时, 猪也是研究 IUGR 胎儿的胃肠道结构和功能发展的最佳动物模型^[14]。在各种家畜中, 猪最常表现出 IUGR (约有 20%~32% 的仔猪患有 IUGR)^[15], 这使得自然选择法更易于实现。尽管以往的研究表明, 相较于猪和反刍动物, 啮齿类动物在进化上与人类更接近, 但是经过大量基因组比较, 猪与人类的进化距离小于啮齿类动物与人类的距离^[16]。虽然猪与人类拥有类似的血管解剖结构, 但是猪骨盆结构与人类差异较大, 且子宫宫角长约 1 m, 作为手术模型较为困难^[17]。

1.4 绵羊

绵羊在体型、骨盆解剖学、子宫血管大小方面与人类相似, 被广泛用于研究妊娠生理学^[17]。绵羊妊娠常为单胎, 也可有双胎、三胎^[18]; 且与啮齿动物不同, 绵羊肾脏和心血管在产前相对成熟, 器官在妊娠早期就开始形成, 这都与人类类似。此外, 绵羊和人

类对IUGR的生物学反应相似, 绵羊胎儿也可以因宫内损伤产生神经内分泌和心血管反应^[19]。且绵羊体型允许在母体和胎儿血管内放置留置导管, 以便在无应激和非麻醉条件下研究血流、营养吸收和利用以及激素分泌, 因此, 对绵羊体内妊娠生理的研究目前相对完善^[20]。绵羊的子宫动脉与人类十分相似, 但绵羊的胎盘解剖结构和静脉引流方式与人类不同^[17,21]。部分地区绵羊并非全年发情, 这限制了实验的时间与地区应用。母羊4~10月龄性成熟, 初配年龄为1~2岁; 妊娠期长(142~155 d); 子代少(1~3只/胎), 这延长了实验时间, 增加了实验成本。且目前在确定反刍动物胎盘表达的单个基因特定功能或意义方面仍存在缺陷^[20]。

1.5 非人灵长类动物

非人灵长类动物如猴、狒狒等与人类在很多方面最为类似, 如胎盘结构, 妊娠生理学, 妊娠时间线和后代神经发育阶段等^[22], 被认为是人类发展转化研究的“黄金标准”动物模型。其妊娠期长于啮齿动物和反刍动物, 如食蟹猴157~167 d, 恒河猴161~165 d, 狒狒163~185 d^[23-24]。

食蟹猴与恒河猴属于猕猴属, 其中, 食蟹猴体型相对较小且性格温顺, 有利于抓捕及实验操作^[23-24]。食蟹猴的子宫、附件和血管系统的解剖学特征与人类相似, 血管解剖学上唯一重要区别是食蟹猴不存在髂内静脉, 胎盘解剖虽与人类略有不同, 但功能大致相同。食蟹猴和恒河猴常被用作子宫移植手术模型, 但由于其血管较小, 手术比较困难^[17]。狒狒生殖道、胎盘、血管解剖与人类类似, 发情周期和妊娠可以通过观察判断, 性格温顺且不携带猴B病毒(B virus, BV), 在进行实验时更为安全, 是研究生殖的绝佳模型。狒狒体型大, 宫颈短且直, 是很好的手术模型, 但是目前非人灵长类动物最常用的IUGR模型依旧是营养限制模型。虽然非人灵长类动物优势显而易见, 但是它们需专门的喂养设施, 成本很高, 限制了规模化研究, 同时在伦理审批上较复杂, 进一步加大了应用难度^[17]。

2 常见IUGR动物模型建立方法与其优缺点

常见IUGR动物模型有自然选择模型、诱导模型(包括营养限制模型、高海拔妊娠(慢性缺氧)模型等)以及手术干预模型, 下面将介绍这几种模型的构建方法、典型表现、优缺点及比较医学意义。

2.1 自然选择模型

在自然生产的仔猪中选择体重较轻的仔猪作为IUGR模型, 此模型已在实验中广泛应用。研究者将出生体重质量在所有仔猪体重质量平均值加减1个标准差(SD)内的仔猪设定为对照组, 低于平均值减2个SD值的仔猪设定为IUGR组^[25-26]。为了使不同的孕猪同时生产, 同一时间给孕猪注射5 mg前列腺素。出生时, 所有仔猪都肌肉注射15 mg/kg青霉素和100 mg的铁^[27]。自然选择模型简单易行, 造价低, 且不需要人为干预制造模型, 免受人为因素影响。并且, 此模型表现出的性别差异与人类IUGR类似, 即雄性后代常常对子宫不良环境更为敏感而表现出更高的死亡率^[28]。但此模型产生IUGR的病因较为复杂, 与胚胎的数量、妊娠早期的胎盘发育和功能以及妊娠各期子宫容量不足等都有关系, 因此目前此模型应用较少^[29-30]。

2.2 诱导模型

常见的诱导模型包括营养限制模型、脂质摄入过多模型、高海拔妊娠(慢性缺氧)模型、尼古丁暴露模型、乙醇暴露模型、乙醇暴露和被动吸烟联合作用模型、环境污染模型、地塞米松模型及慢性炎症模型。

2.2.1 营养限制模型

母体的营养限制可以使后代发生IUGR, 表现程度取决于营养限制的时间、程度、营养种类以及母体体质量的变化。此模型已被广泛应用于多种动物, 一般通过限制日常维持要求50%食物的方法来诱导, 也有研究通过低蛋白饮食诱导。Chu等^[31]实验使用的是C57BL/6小鼠, 在妊娠10~19 d(小鼠妊娠中晚期)进行食物限制, 因为人类IUGR的发生受中晚期胎盘功能以及基因表达影响较大。Selivanova等^[32]在研究中使用Wistar大鼠, 从妊娠期的第11天开始限制食物, 直到分娩。Garcia-Contreras等^[33]在母猪妊娠第35天到分娩前, 将喂养饮食降至日常维持需求的50%, 来诱导IUGR。Pereira等^[34]在狒狒妊娠30 d时, 限制饮食至正常的70%到妊娠165 d行剖宫产。Simoncin等^[35]使用SD大鼠的低蛋白诱导模型, 对照组给予23%的蛋白质, IUGR组给予9%的蛋白质。Roberts等^[36]给成年恒河猴饲喂含17%或13%的蛋白质(分别比对照组减少33%或50%)来诱导IUGR。

此模型广泛应用于各种动物, 简单易行, 胎儿死亡率低。并且此模型胎儿会受着位处于子宫血供的影响导致非对称性的IUGR, 这与发达国家临床IUGR表现相一致。此模型胎儿死亡率低的原因是单独限制营养而不限供氧^[38]。产前营养不良导致的IUGR是免疫系统

损害的最常见的原因,且与心血管、肺、肝脏等疾病以及代谢综合征关系密切^[37]。研究表明,与对照组相比,低蛋白饮食诱导的IUGR组两性的出生体质量均显著降低。这种体质量下降的情况在IUGR组出生的6个月内持续存在,有利于研究IUGR对胎儿的长期影响^[39]。

2.2.2 脂质摄入过多模型

近年来,脂质摄入过多已经成为一个常见的健康问题。母亲饮食中脂肪摄入增加,特别是胆固醇,会影响胎儿发育和健康。Ralliard等^[40]在雌兔10周龄时,将兔分为高脂饮食组和对照组,给高脂饮食组喂食高脂肪(8%)和高胆固醇(0.2%)的饲料,对照组喂食含2%脂肪的饲料。相较于对照组,高脂饮食组饲料有更多的脂肪酸和热量。此模型制造方便,常用于母体高脂饮食引起的子代代谢相关问题的研究。研究表明,此模型胎儿体质量与活力降低,胎儿的脂质积累与性别有关,如雄性胎儿积累单不饱和脂肪酸较多,雌性为多不饱和脂肪酸较多^[41]。兔的脂质代谢和胎盘结构更接近于人,因此兔常用于动脉粥样硬化和心脏病的模型;而啮齿类动物的胎盘的脂肪酸渗透性较高,常用于母体脂质摄入过多的模型制造^[40]。

2.2.3 高海拔妊娠(慢性缺氧)模型

母体氧合受损(如高原居住地的慢性缺氧导致的氧合受损)会降低胎儿的出生体质量,并使IUGR的发病率增加近3倍^[1]。Lane等^[1]将妊娠14.5~18.5 d的小鼠(C57BL/6)分别置于海平面或高海拔(>5 000 m),以模拟常氧或缺氧。Ducsay等^[39]将实验组妊娠40~130(131) d的孕羊置于3 820 m的高海拔地区,在回到实验室后,即妊娠131~133 d,实验组给孕羊放置血管导管输入氮气以维持缺氧状态,而对照组也放置血管导管以控制变量。高海拔研究模型可以帮助确定缺氧导致胎儿生长受限的机制,而不受其他病理变化的混杂影响。缺氧导致胎儿血液重新分配,保证大脑、心脏等重要器官的血供,导致非对称的IUGR,但是长时间的血液重新分配可能会导致大脑与心脏功能的受损与心脑血管疾病的发生。此模型可用于研究慢性缺氧导致的心脑血管疾病机制^[42]。但模型制造耗时,需将妊娠动物分别置于高海拔地区与海平面地区,且动物在运输途中较难维持低氧水平。

2.2.4 尼古丁暴露模型

尼古丁是一种能够穿过胎盘的血管收缩化合物。在女性中,母亲吸烟与子宫动脉和胎盘血流减少、胎儿缺氧、IUGR和围产期死亡率上升有关^[43]。Wu等^[44]使实验组妊娠7~17 d的Wistar大鼠每天接受两

次1.0 mg/kg尼古丁(妊娠7 d的40%剂量,妊娠8 d的80%剂量,以及妊娠9~17 d的全剂量)的皮下注射。产前尼古丁暴露的大鼠胎儿在产后体质量较对照组轻,顶臀径也较短。Zhang等^[45]给妊娠9~20 d的Wistar大鼠注射不同剂量的尼古丁(2.0 mg/kg)来制造IUGR,研究表明产前尼古丁暴露可造成胎儿血液胆固醇水平降低。Feng等^[46]给妊娠11~20 d的Wistar大鼠用不同剂量的尼古丁(0.5、1.0和2.0 mg/kg)进行灌胃。此模型动物的选择以大鼠较多见,不适用于体型较大的动物。模型制作过程较为温和,死亡率较低。使用尼古丁暴露法构建IUGR模型主要用于子代学习记忆功能、海马功能及肺损伤等方面的相关研究^[29]。但是此模型并不能完全模拟母体吸烟对IUGR的影响,因为烟草以及香烟烟雾中的其他成分可能也对IUGR有促进作用^[47]。

2.2.5 乙醇暴露模型

产前乙醇暴露可导致胎儿乙醇综合征,损害胎盘发育与形成,导致IUGR。Coll等^[48]在CF-1小鼠交配前17 d到妊娠10 d,给予含10% (w/v)乙醇的饮用水。对照组摄取无乙醇饮用水。这种方式使妊娠小鼠在妊娠10 d时产生5.2 mmol/L的血液乙醇浓度。研究表明在小鼠胎儿器官形成阶段,母体摄入乙醇会在子宫肌层和滋养层-蜕膜组织中诱导氧化应激,导致异常胎盘形成,增加IUGR的风险。此模型制造方便且死亡率低,常用于研究母体乙醇暴露的子代的代谢变化以及治疗方案。

2.2.6 乙醇暴露和被动吸烟联合作用模型

Li等^[49]从大鼠妊娠7 d开始,每天上午9点将妊娠大鼠放在充满香烟烟雾的40 cm×28 cm×18.5 cm的空间内,烟雾浓度设定为9 g/m³。香烟的焦油和尼古丁产生量分别为每支香烟15.0 mg和1.1 mg。1 h后,每只大鼠使用2 mL葡萄酒(45%乙醇)灌胃。正常对照组的妊娠大鼠在同一个房间,但没有烟草烟雾,每日灌胃2 mL蒸馏水。实验组大鼠胎儿体质量、体尾长、肝脏质量、以及胎盘质量下降明显,在烟酒暴露下,胎儿平均体质量下降28.6%。此模型一般应用于研究香烟和乙醇联合暴露对于妊娠母体以及子代的影响。

2.2.7 地塞米松模型

此模型应用广泛,一些研究给妊娠14~21 d的SD大鼠注射400 μg/kg地塞米松(dexamethasone, DEX)^[50]或给妊娠14~19 d的Wistar大鼠注射200 μg/kg DEX来诱发大鼠IUGR^[51]。也有研究在妊娠12.5 d的小鼠体内植入DEX渗透泵,每小时注入1 μg/kg DEX,

并持续2 d^[52]。Arias等^[53]研究表明,给妊娠14~15 d的BALB/c小鼠8 mg/kg DEX诱导的IUGR成功率最高,而且可以制造出对称型IUGR模型,即整个身体与器官均匀缩小。DEX模型可以导致胎儿体质量、胎盘质量下降,影响血管因子生成并导致血管生成障碍,这与人类产生IUGR的情况类似。但人类女性使用DEX的剂量与实验不同,且人类女性一般在有早产风险的情况下才使用糖皮质激素,而模型动物是在正常妊娠过程中给予过量糖皮质激素来促使IUGR的形成^[53]。并且与其他模型(手术模型、营养限制)相比,DEX暴露产生的IUGR程度较轻。此模型常用于研究母体产前应激、DEX过度暴露与IUGR的关系以及低出生体质量与胎儿心血管疾病、代谢疾病、神经发育缺陷之间的联系。

2.2.8 慢性炎症模型

母体子宫炎症和氧化应激会影响胎儿的发育。Shalom-Paz等^[54]在SD大鼠妊娠14、16和18 d,给实验孕鼠注射LPS(50 µg/kg)制造母体慢性炎症,从而诱导胎儿IUGR(对照组注射生理盐水),这种模型诱导的IUGR是非对称型的IUGR^[55]。研究表明,LPS会导致母体产生慢性炎症,炎症通过胎盘介导,从而使胎儿产生炎症、β细胞功能受损、骨骼肌葡萄糖代谢受损,这些改变在母体炎症消失后会持续存在。此模型常用于研究母体慢性炎症对子代内分泌以及生殖系统发育的影响。

2.2.9 环境污染模型

空气中的颗粒物、柴油机排放气体、多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHS)等环境污染物会诱发IUGR^[56],一般使用1-硝基芘(1-nitropyrene, 1-NP)和氰戊菊酯(fenvalerate, FEN)来诱导IUGR。1-NP在城市大气颗粒物、柴油机排放物,甚至在大米、蔬菜中已有检出^[56-57]。Wang等^[56]在CD-1小鼠妊娠早中或晚期每天灌胃溶于玉米油的1-NP(100 µg/kg),对照组灌胃玉米油。结果显示只有在妊娠晚期暴露于1-NP的胎儿体质量和头臀径有显著的减小。类似地,Guo等^[58]在ICR小鼠妊娠早中或晚期每天灌胃溶于玉米油的FEN(20 mg/kg),发现FEN对IUGR的影响主要在妊娠晚期,且与胎盘氧化应激有关。而暴露于FEN对妊娠早、中期的鼠体质量无影响,这与对人类的研究相一致,即仅在妊娠晚期暴露于含FEN杀虫剂的胎儿才有较大的发育障碍风险。此模型制造简单,且创伤小。研究表明,此模型胎儿体质量减轻、脂质代谢改变。但造模所用的1-NP剂量远超环境存在的剂

量,且1-NP和FEN暴露导致IUGR的原因复杂。一般应用于研究环境污染对于妊娠母体以及子代的影响。

2.3 手术干预模型的建模方法以及优缺点

下文介绍5种较常见的手术干预模型(表1),手术干预模型可以模拟胎儿宫内缺氧和营养限制的状态,造成胎儿IUGR的比例较高,但此方法复杂且创伤大,胎儿死亡率较高。

2.3.1 子宫动脉结扎模型

Ruff等^[59]在大鼠妊娠第20天行手术将子宫动脉结扎(uterine artery ligation, UAL)可产生IUGR。Sutherland等^[60]给妊娠105~110 d的母羊进行单侧子宫动脉结扎(single uterine artery ligation, SUAL)诱导IUGR。UAL导致子宫和胎盘血液供应不足,导致胎儿慢性低氧血症,影响胎儿器官的生长速度,同时子宫血供减少影响了子宫的扩张和适应胎儿生长的能力,导致胎儿IUGR。此模型常用于研究胎儿IUGR慢性缺氧导致的心血管、脑损伤、神经行为改变的病理生物学和潜在的治疗策略^[59-60]。

2.3.2 选择性子宫胎盘动脉结扎模型

兔的手术通常在妊娠21~25 d进行,按20%~30%或40%~50%的比例结扎所有孕囊部分的子宫胎盘血管。术后用丝线将腹部分两层缝合^[61]。此方法若在妊娠早期进行并且将40%~50%的血管被结扎,通常导致高死胎率。此模型减少氧气和营养供应,是诱导大鼠、豚鼠、兔IUGR的常用模型。子宫胎盘动脉结扎改变了子代大脑的结构和代谢以及心脏和肾脏的结构和功能。子宫胎盘血流量减少降低胎儿心脏重量,导致心肌肥厚以及心脏收缩和舒张功能障碍;降低肾脏重量,减少肾小球数量,导致肾小球毛细血管充血和氧化应激。此外,子宫胎盘功能不全的兔和大鼠后代表现出神经行为改变^[41]。但是Eixarch等^[38]在给造模后的兔行B超检查时发现其心搏动指数(MCA-PI)并无变化,在人类中MCA-PI是识别脑血流再分布的关键体征,MCI-PI减低与后代5岁时的认知功能有关。原因可能是兔与人存在根本差异,当然也不排除行B超检查时的麻醉因素影响。总之,此模型可用于研究胎盘功能不全引起的IUGR相关的大脑、心血管和肾脏疾病的机制。

2.3.3 卵巢中动脉灼烧模型

Camprubí等^[62]提出使用卵巢中动脉灼烧(cauterization of meso-ovarian vessels, CMO)代替UAL。手术在妊娠17 d进行,在2.5%异氟烷的全身麻醉下,

对 Wistar 大鼠进行中线剖腹手术, 暴露子宫角及其血管, 烧灼宫角的上中以及中下三分之一边界的两个中卵巢血管。通过 CMO 干预获得的 IUGR 后代器官重量改变与胎儿严重 IUGR 的病理生理表现相一致。胎盘疾病导致胎儿低氧血症和呼吸衰竭, 进而引发代偿性血流动力学变化, 血流重新分布到胎儿重要器官 (大脑和心脏), 同时损害了其他器官 (如肾脏、肝脏和胸腺)。胎儿代偿反应导致流向大脑的血流量增加, 也称为“大脑保护效应”^[62]。此模型由 Camprubi 等在 2009 年提出, 但是目前应用较少。

2.3.4 子宫动脉灌注减少模型

子宫动脉灌注减少 (reduced uterine perfusion pressure, RUPP) 模型是 Coats 等^[63] 建立。在妊娠 14 d 的大鼠腹腔中线做切口打开腹腔, 将 0.203 mm 银色血管夹放在髂血管分叉上方和肾动脉下方的腹主动脉周围, 再在卵巢动脉的两根子宫支流上放置两个血管夹 (0.100 mm)。对照组打开腹腔后不放置血管夹。RUPP 使子宫胎盘血流受限, 子宫动脉阻力增加; 子宫螺旋动脉和子宫动脉的数量减少, 大小和扩张度降低, 导致细胞活性因子的释放, 触发螺旋动脉的减少、进一步的子宫动脉灌注减少和进行性的胎盘缺血、IUGR 和妊娠期高血压三者的恶性循环^[64-66]。

此外, RUPP 可引起大鼠体内自然杀伤细胞活性增强, 胎盘氧化应激, 前内皮素表达升高, 血硝酸盐、亚硝酸盐减少, 导致产妇高血压和 IUGR^[67]。此模型胎儿头围与对照组相比并没有减小, 但腹围减小, 是不对称的 IUGR, 可用于研究 IUGR 胎儿出生后的高血压与心功能关系、青年期葡萄糖代谢受损与胰岛素抵抗及母体妊娠晚期内分泌和代谢变化^[68]。

2.3.5 肾脏压迫模型

McArdle 等^[69] 将兔分为双肾-双包裹组 (2 kidney-2 wrapped, 2K-2W)、双肾-单包裹组 (2 kidney-1 wrapped, 2K-1W) 以及假手术组 (对照组), 用异丙酚 (10 mg/kg) 诱导麻醉实验组兔, 用异氟烷维持麻醉。三组均作侧切口暴露双肾, 2K-2W 组用玻璃纸包裹 (15 cm×12 cm) 双肾; 2K-1W 组包裹左肾, 右肾不包裹; 对照组双肾均不包裹。使用肾脏压迫模型可导致肾脏产生炎症与损伤, 肾血流量减少约 50%, 最终引起慢性高血压, 这是子痫前期、宫内发育迟缓和早产的风险因素。此模型导致胎儿出生时去甲肾上腺素含量和血浆肾素活性降低。此外, 其后代在成年后也更易患心血管疾病^[41]。因此, 此模型可用于研究肾性高血压、子痫前期相关的 IUGR 对子代肾素血管-紧张素系统和心血管疾病的影响研究。

表1 五种宫内生长受限手术干预模型的优缺点

Table 1 Advantage and disadvantage of five models for intrauterine growth restriction (IUGR) surgical intervention

造模办法 Modeling method	优点 Advantage	缺点 Disadvantage
子宫动脉结扎模型 Uterine artery ligation (UAL)	在大鼠中应用较广; 发明时间早 (最早由 Wigglesworth 在 1964 年提出), 可参考的研究较多 ^[70]	围产期母体和胎儿死亡率高; 胎儿体质量 (IUGR 程度) 受胎儿所在的子宫位置影响大, 使得离宫角最近的胎儿血供完全被阻, 导致胎儿死亡率达 30% ~ 85% ^[62]
选择性子宫胎盘动脉结扎模型 Selective ligation of uteroplacental vessels	胎儿体质量 (IUGR 程度) 不受胎儿所在子宫位置的影响; 可通过调整结扎血管的比例来控制 IUGR 的时间和严重程度; 此模型限制血流, 因此可模拟氧和营养的双重限制 ^[61] ; 与食物限制模型相比, 此模型更好地模拟了 IUGR 胎儿的血流动力学改变, 特别是心血管改变 ^[38]	结扎比例高时, 胎儿死亡率高 ^[61]
卵巢中动脉灼烧模型 Cauterization of meso-ovarian vessels	手术时间短; CMO 对胎儿/胎盘重量比的影响比 UAL 模型更显著; 子宫-胎盘缺血均匀, 使得胎儿之间体质量较均匀 ^[62]	胎儿死亡率与 UAL 相当, 都较高
子宫动脉灌注减少模型 Reduced uterine perfusion pressure	可使得子宫灌注压减少约 40%; 此模型可用于研究胎儿 IUGR 与高血压的关系	后代性别特异性较大, 雄性较雌性更易表现为 IUGR
肾脏压迫模型 Kidney wrapped	可使得胎盘血流灌注减少 50% 可通过包裹一个肾或者两个肾来控制高血压程度从而影响 IUGR 的发生率。此模型可用于研究胎儿 IUGR 与高血压或肾疾病的关系	手术较为复杂, 目前应用较少

3 总结

IUGR 易产生多种后遗症, 如高血压、糖尿病等, 但是 IUGR 的发病机制尚未完全清晰, 因此构建各种类型的 IUGR 动物模型至关重要。根据研究目的不同, 研究人员需要选择不同的 IUGR 动物模型。本文从 IUGR 模型的动物选择、常见 IUGR 动物模型建立方法与其优缺点等方面对目前已有的 IUGR 动物模型进行综述, 系统阐述了啮齿类动物如小鼠、大鼠, 以及部分哺乳类动物如猪、兔、羊、非人灵长类动物包括猴、狒狒作为 IUGR 模型的优缺点, 并介绍了自然选择模型、诱导模型 (包括营养限制模型等)、手术干预模型等几种常用的 IUGR 动物模型的构建方法、典型表现、优缺点及比较医学意义, 较全面地提供 IUGR 模型的现状和最新进展, 为研究人员和临床工作者选择和构建 IUGR 模型提供重要的参考。

目前, 制备 IUGR 模型的评价较为单一, 即按照 SGA 的标准来定义, 但大多数 SGA 并未出现后遗症等不良表现, 因此现有的模型评价标准或许存在问题。2018 年, 由 57 名胎儿生长专家组成的国际 Delphi 共识小组建议, 将胎儿生长受限定义为出生体质量小于第 3 百分位或以下 4 个中的 3 个: 出生体质量小于第 10 百分位; 头围小于第 10 百分位数; 长度小于第 10 百分位数; IUGR 的产前诊断和母体疾病。这种定义可以降低经典定义的高假阳性率^[70]。Hutcheon 等^[71]结合胎儿出生体质量、胎盘质量、胎盘灌注不良、母体疾病以及胎儿代谢性酸中毒对出生婴儿进行 IUGR 的定义, 此方法总结了多项指标对 IUGR 的定义进行完善, 但仍需大量工作来优化。

[作者贡献 Author Contribution]

胡祺雯建立文章框架, 撰写并修改文章, 检查文章中语汇并定稿; 毕正修改文章框架及内容, 对文章的思路有重要建议; 刘海萍参与文章语句检查并修改; 董志华提供论文材料及整理文献资料; 朱燕林参与选题与设计, 以及资料分析; 王进华终审论文, 并提供指导性支持。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] LANE S L, DOYLE A S, BALES E S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma blunts endothelin-1-mediated contraction of the uterine artery in a murine model of high-altitude pregnancy[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3):4283-4292. DOI:10.1096/fj.201902264RR.
- [2] CORTES-ARAYA Y, STENHOUSE C, SALAVATI M, et al. KLB

- dysregulation mediates disrupted muscle development in intrauterine growth restriction[J]. *J Physiol*, 2022, 600(7):1771-1790. DOI:10.1113/JP281647.
- [3] DARENDELIER F. IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(3):101260. DOI:10.1016/j.beem.2019.01.001.
- [4] HUNTER D S, HAZEL S J, KIND K L, et al. Programming the brain: common outcomes and gaps in knowledge from animal studies of IUGR[J]. *Physiol Behav*, 2016, 164:233-248. DOI:10.1016/j.physbeh.2016.06.005.
- [5] GONZALEZ-BULNES A, ASTIZ S, PARRAGUEZ V H, et al. Empowering translational research in fetal growth restriction: sheep and swine animal models[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(10):848-855. DOI:10.2174/1389201017666-160519111529.
- [6] MORRISON J L, BERRY M J, BOTTING K J, et al. Improving pregnancy outcomes in humans through studies in sheep[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 315(6): R1123-R1153. DOI:10.1152/ajpregu.00391.2017.
- [7] 杨杏, 潘兴芳, 赵天易, 等. 继发性淋巴水肿动物模型的研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2022, 42(1):62-67.
- [8] DANIEL-CARLIER N, HARSCOËT E, THÉPOT D, et al. Gonad differentiation in the rabbit: evidence of species-specific features[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60451. DOI:10.1371/journal.pone.0060451.
- [9] NATURIL-ALFONSO C, MARCO-JIMÉNEZ F, JIMÉNEZ-TRIGOS E, et al. Role of embryonic and maternal genotype on prenatal survival and foetal growth in rabbit[J]. *Reprod Domest Anim*, 2015, 50(2):312-320. DOI:10.1111/rda.12493.
- [10] VICENTE J S, LLOBAT M D, JIMÉNEZ-TRIGOS E, et al. Effect of embryonic and maternal genotype on embryo and foetal survival in rabbit[J]. *Reprod Domest Anim*, 2013, 48(3):402-406. DOI:10.1111/rda.12087.
- [11] GONZALEZ-BULNES A, CHAVATTE-PALMER P. Contribution of large animals to translational research on prenatal programming of obesity and associated diseases[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(7): 541-551. DOI: 10.2174/1389201018666170811150920.
- [12] DUNLOP K, SARR O, STACHURA N, et al. Differential and synergistic effects of low birth weight and western diet on skeletal muscle vasculature, mitochondrial lipid metabolism and insulin signaling in male Guinea pigs[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12):4315. DOI:10.3390/nu13124315.
- [13] BAZER F W, JOHNSON G A. Pig blastocyst-uterine interactions[J]. *Differentiation*, 2014, 87(1-2): 52-65. DOI: 10.1016/j.diff.2013.11.005.
- [14] FERENC K, PIETRZAK P, GODLEWSKI M M, et al. Intrauterine growth retarded piglet as a model for humans: studies on the perinatal development of the gut structure and function[J]. *Reprod Biol*, 2014, 14(1):51-60. DOI:10.1016/j.repbio.2014.01.005.
- [15] GAO H M, ZHANG L C, WANG L G, et al. Liver transcriptome profiling and functional analysis of intrauterine growth restriction (IUGR) piglets reveals a genetic correction and sexual-dimorphic gene expression during postnatal development[J]. *BMC Genom*, 2020, 21(1): 701. DOI: 10.1186/s12864-020-07094-9.
- [16] BAILEY M, CHRISTOFORIDOU Z, LEWIS M C. The evolutionary basis for differences between the immune systems of man, mouse, pig and ruminants[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 152(1-2):13-19. DOI:10.1016/j.vetimm.2012.09.022.
- [17] FAVRE-INHOFFER A, CARBONNEL M, DOMERT J, et al.

- Involving animal models in uterine transplantation[J]. Front Surg, 2022, 9:830826. DOI:10.3389/fsurg.2022.830826.
- [18] CARTER A M. Evolution of placentation in cattle and antelopes[J]. Anim Reprod, 2020, 16(1):3-17. DOI:10.21451/1984-3143-AR2018-00145.
 - [19] MORRISON J L. Sheep models of intrauterine growth restriction: fetal adaptations and consequences[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(7): 730-743. DOI: 10.1111/j. 1440-1681.2008.04975.x.
 - [20] TANNER A R, KENNEDY V C, LYNCH C S, et al. *In vivo* investigation of ruminant placenta function and physiology—a review[J]. J Anim Sci, 2022, 100(6): skac045. DOI:10.1093/jas/skac045.
 - [21] GRIGSBY P L. Animal models to study placental development and function throughout normal and dysfunctional human pregnancy[J]. Semin Reprod Med, 2016, 34(1): 11-16. DOI: 10.1055/s-0035-1570031.
 - [22] RYAN A M, BAUMAN M D. Primate models as a translational tool for understanding prenatal origins of neurodevelopmental disorders associated with maternal infection [J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2022, 7(5): 510-523. DOI:10.1016/j.bpsc.2022.02.012.
 - [23] 王宏, 付学魏, 陈智岗, 等. 昆明地区恒河猴、食蟹猴种群繁殖规律和繁殖性能研究[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(7):34-39. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2017.07.007.
WANG H, FU X W, CHEN Z G, et al. Population reproductive regularity and reproductive performance of rhesus monkeys and cynomolgus monkeys in Kunming area[J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(7): 34-39. DOI: 10.3969. j. issn. 1671-7856.2017. 07.007.
 - [24] BAUER C. The baboon (*Papio sp.*) as a model for female reproduction studies[J]. Contraception, 2015, 92(2): 120-123. DOI:10.1016/j.contraception.2015.06.007.
 - [25] LI W, LI B, LV J Q, et al. Choline supplementation improves the lipid metabolism of intrauterine-growth-restricted pigs[J]. Asian-Australas J Anim Sci, 2018, 31(5):686-695. DOI:10.5713/ajas.15.0810.
 - [26] TANG X P, XIONG K N. Intrauterine growth retardation affects intestinal health of suckling piglets via altering intestinal antioxidant capacity, glucose uptake, tight junction, and immune responses[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:2644205. DOI:10.1155/2022/2644205.
 - [27] PAREDES S P, JANSMAN A J M, VERSTEGEN M W A, et al. Identifying the limitations for growth in low performing piglets from birth until 10 weeks of age[J]. Animal, 2014, 8(6): 923-930. DOI:10.1017/S175173111400069X.
 - [28] VAN GINNEKEN C, AYUSO M, VAN BOCKSTAL L, et al. Prewaning performance in intrauterine growth-restricted piglets: characteristics and interventions[J]. Mol Reprod Dev, 2022:2022 Jun 2. DOI:10.1002/mrd.23614.
 - [29] 段畅, 王曜晖, 高静, 等. 各种宫内发育迟缓动物模型的比较[J]. 重庆医学, 2016, 45(5):696-699. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.042.
DUAN C, WANG Y H, GAO J, et al. Comparison of various animal models of intrauterine developmental delay [J]. Chongqing Med, 2016, 45(5):696-699. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.042.
 - [30] TAN C Q, HUANG Z H, XIONG W Y, et al. A review of the amino acid metabolism in placental function response to fetal loss and low birth weight in pigs[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2022, 13(1):28. DOI:10.1186/s40104-022-00676-5.
 - [31] CHU A, THAMOTHARAN S, GANGULY A, et al. Gestational food restriction decreases placental interleukin-10 expression and markers of autophagy and endoplasmic reticulum stress in murine intrauterine growth restriction[J]. Nutr Res, 2016, 36(10): 1055-1067. DOI: 10.1016/j. nutres. 2016. 08.001.
 - [32] SELIVANOVA E K, SHVETSOVA A A, SHILOVA L D, et al. Intrauterine growth restriction weakens anticontractile influence of NO in coronary arteries of adult rats[J]. Sci Rep, 2021, 11:14475. DOI:10.1038/s41598-021-93491-3.
 - [33] GARCIA-CONTRERAS C, VAZQUEZ-GOMEZ M, PESANTEZ-PACHECO J L, et al. Maternal metformin treatment improves developmental and metabolic traits of IUGR fetuses[J]. Biomolecules, 2019, 9(5):166. DOI:10.3390/biom9050166.
 - [34] PEREIRA S P, TAVARES L C, DUARTE A I, et al. Sex-dependent vulnerability of fetal nonhuman primate cardiac mitochondria to moderate maternal nutrient reduction[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(9): 1103-1126. DOI: 10.1042/CS20201339.
 - [35] SIMONCINI S, COPPOLA H, ROCCA A, et al. Endothelial colony-forming cells dysfunctions are associated with arterial hypertension in a rat model of intrauterine growth restriction[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18):10159. DOI:10.3390/ijms221810159.
 - [36] ROBERTS V H J, GAFFNEY J E, MORGAN T K, et al. Placental adaptations in a nonhuman primate model of gestational protein restriction[J]. J Dev Orig Health Dis, 2021, 12(6):908-914. DOI:10.1017/S204017442000121X.
 - [37] ARMENGAUD J B, ZYDORCZYK C, SIDDEEK B, et al. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood[J]. Reproductive Toxicol, 2021, 99:168-176. DOI:10.1016/j.reprotox.2020.10.005.
 - [38] EIXARCH E, HERNANDEZ-ANDRADE E, CRISPI F, et al. Impact on fetal mortality and cardiovascular Doppler of selective ligature of uteroplacental vessels compared with undernutrition in a rabbit model of intrauterine growth restriction[J]. Placenta, 2011, 32(4): 304-309. DOI: 10.1016/j. placenta.2011.01.014.
 - [39] DUCSAY C A, MLYNARCZYK M, KAUSHAL K M, et al. Long-term hypoxia enhances ACTH response to arginine vasopressin but not corticotropin-releasing hormone in the near-term ovine fetus[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 297(3): R892-R899. DOI:10.1152/ajpregu.00220.2009.
 - [40] ROUSSEAU-RALLIARD D, AUBRIÈRE M C, DANIEL N, et al. Importance of windows of exposure to maternal high-fat diet and feto-placental effects: discrimination between pre-conception and gestational periods in a rabbit model[J]. Front Physiol, 2021, 12:784268. DOI:10.3389/fphys.2021.784268.
 - [41] LOPEZ-TELLO J, ARIAS-ALVAREZ M, GONZALEZ-BULNES A, et al. Models of Intrauterine growth restriction and fetal programming in rabbits[J]. Mol Reprod Dev, 2019, 86(12):1781-1809. DOI:10.1002/mrd.23271.
 - [42] ROCK C R, WHITE T A, PISCOPO B R, et al. Cardiovascular and cerebrovascular implications of growth restriction: mechanisms and potential treatments[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14):7555. DOI:10.3390/ijms22147555.
 - [43] AIZER A, CURRIE J. The intergenerational transmission of inequality: maternal disadvantage and health at birth[J]. Science, 2014, 344(6186):856-861. DOI:10.1126/science.1251872.
 - [44] WU D M, HE Z, CHEN T, et al. DNA hypermethylation of acetoacetyl-CoA synthetase contributes to inhibited cholesterol supply and steroidogenesis in fetal rat adrenals under prenatal nicotine exposure[J]. Toxicology, 2016, 340:43-52. DOI:10.1016/j.tox.2016.01.002.
 - [45] ZHANG G H, ZHOU J, HUANG W, et al. Placental mechanism of prenatal nicotine exposure-reduced blood cholesterol

- levels in female fetal rats[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 296:31-38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.07.022.
- [46] FENG J H, YAN Y E, LIANG G, et al. Maternal and fetal metabonomic alterations in prenatal nicotine exposure-induced rat intrauterine growth retardation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 394(1-2): 59-69. DOI: 10.1016/j.mce.2014.06.016.
- [47] MORALES-PRIETO D M, FUENTES-ZACARÍAS P, MURRIETA-COXCA J M, et al. Smoking for two-effects of tobacco consumption on placenta[J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 87: 101023. DOI:10.1016/j.mam.2021.101023.
- [48] COLL T A, CHAUFAN G, PÉREZ-TITO L G, et al. Cellular and molecular oxidative stress-related effects in uterine myometrial and trophoblast-decidual tissues after perigestational alcohol intake up to early mouse organogenesis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 440(1):89-104. DOI: 10.1007/s11010-017-3158-y.
- [49] LI Y, YAN Y E, WANG H. Enhancement of placental antioxidative function and P-gp expression by sodium ferulate mediated its protective effect on rat IUGR induced by prenatal tobacco/alcohol exposure[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 32(3):465-471. DOI:10.1016/j.etap.2011.08.013.
- [50] GHADHANFAR E, ALSALEM A, AL-KANDARI S, et al. The role of ACE2, angiotensin- (1-7) and Mas1 receptor axis in glucocorticoid-induced intrauterine growth restriction[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15(1):97. DOI:10.1186/s12958-017-0316-8.
- [51] HUNG T H, LIU Y C, WU C H, et al. Antenatal low-intensity pulsed ultrasound reduces neurobehavioral deficits and brain injury following dexamethasone-induced intrauterine growth restriction[J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(6): e12968. DOI: 10.1111/bpa.12968.
- [52] CUFFE J S M, SAIF Z, PERKINS A V, et al. Dexamethasone and sex regulate placental glucocorticoid receptor isoforms in mice[J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(2):89-100. DOI:10.1530/JOE-17-0171.
- [53] ARIAS A, SCHANDER J A, BARIANI M V, et al. Dexamethasone-induced intrauterine growth restriction modulates expression of placental vascular growth factors and fetal and placental growth[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(3): gaab006. DOI:10.1093/molehr/gaab006.
- [54] SHALOM-PAZ E, WEILL S, GINZBERG Y, et al. IUGR induced by maternal chronic inflammation: long-term effect on offspring's ovaries in rat model—a preliminary report[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(10):1125-1131. DOI:10.1007/s40618-017-0681-3.
- [55] CADARET C N, MERRICK E M, BARNES T L, et al. Sustained maternal inflammation during the early third-trimester yields intrauterine growth restriction, impaired skeletal muscle glucose metabolism, and diminished β -cell function in fetal sheep 1,2[J]. *J Anim Sci*, 2019, 97(12):4822-4833. DOI:10.1093/jas/skz321.
- [56] WANG B, XU S, LU X, et al. Reactive oxygen species-mediated cellular genotoxic stress is involved in 1-nitropyrene-induced trophoblast cycle arrest and fetal growth restriction[J]. *Environ Pollut*, 2020, 260: 113984. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.113984.
- [57] LI R, WANG X L, WANG B, et al. Gestational 1-nitropyrene exposure causes gender-specific impairments on postnatal growth and neurobehavioral development in mice[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 180: 123-129. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.05.016.
- [58] GUO C, YANG Y, SHI M X, et al. Critical time window of fenvalerate-induced fetal intrauterine growth restriction in mice[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 172:186-193. DOI:10.1016/j.ecoenv.2019.01.054.
- [59] RUFF C A, FAULKNER S D, RUMAJOGEE P, et al. The extent of intrauterine growth restriction determines the severity of cerebral injury and neurobehavioural deficits in rodents[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184653. DOI: 10.1371/journal.pone.0184653.
- [60] SUTHERLAND A E, YAWNO T, CASTILLO-MELENDZ M, et al. Does antenatal betamethasone alter white matter brain development in growth restricted fetal sheep? [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:100. DOI:10.3389/fncel.2020.00100.
- [61] EIXARCH E, FIGUERAS F, HERNÁNDEZ-ANDRADE E, et al. An experimental model of fetal growth restriction based on selective ligation of uteroplacental vessels in the pregnant rabbit[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 26(4):203-211. DOI:10.1159/000264063.
- [62] CAMPRUBÍ M, ORTEGA Á, BALAGUER A, et al. Cauterization of meso-ovarian vessels, a new model of intrauterine growth restriction in rats[J]. *Placenta*, 2009, 30(9): 761-766. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.06.010.
- [63] COATS L E, BAKRANIA B A, BAMRICK-FERNANDEZ D R, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation in late gestation does not mitigate asymmetric intrauterine growth restriction or cardiovascular risk induced by placental ischemia in the rat[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(5): H1923-H1934. DOI:10.1152/ajpheart.00033.2021.
- [64] LIN C, HE H, CUI N, et al. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and-9 in hypertensive pregnancy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(1): H165-H180. DOI:10.1152/ajpheart.00602.2019.
- [65] COATS L E, BAMRICK-FERNANDEZ D R, ARIATTI A M, et al. Stimulation of soluble guanylate cyclase diminishes intrauterine growth restriction in a rat model of placental ischemia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 320(2): R149-R161. DOI:10.1152/ajpregu.00234.2020.
- [66] SEKIMOTO A, TANAKA K, HASHIZUME Y, et al. Tadalafil alleviates preeclampsia and fetal growth restriction in RUPP model of preeclampsia in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3):769-774. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.10.186.
- [67] TRAVIS O K, BAIK C, TARDO G A, et al. Adoptive transfer of placental ischemia-stimulated natural killer cells causes a preeclampsia-like phenotype in pregnant rats[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(6): e13386. DOI:10.1111/aji.13386.
- [68] GILBERT J S, BAUER A J, GINGERY A, et al. Circulating and utero-placental adaptations to chronic placental ischemia in the rat[J]. *Placenta*, 2012, 33(2): 100-105. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.025.
- [69] MCARDLE A M, ROBERTS C T, MADUWEGEDERA D, et al. Chronic maternal hypertension characterized by renal dysfunction is associated with reduced placental blood flow during late gestation in rabbits[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(4): R1043-R1049. DOI:10.1152/ajpregu.00202.2009.
- [70] BEUNE I M, BLOOMFIELD F H, GANZEVOORT W, et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn[J]. *J Pediatr*, 2018, 196: 71-76. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059.
- [71] LAI J, SYNGELAKI A, NICOLAIDES K H, et al. Using ultrasound and angiogenic markers from a 19- to 23-week assessment to inform the subsequent diagnosis of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(2): 294.e1-294.e11. DOI:10.1016/j.ajog.2022.03.007.

(收稿日期:2022-05-11 修回日期:2022-07-26)
(本文编辑:丁宇菁,富群华,周晓铎)