

汤琦,李睿,张然,等. 宫内发育迟缓对胰腺发育的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(2): 108-113.
Tang Q, Li R, Zhang R, et al. Effect of intrauterine growth retardation on pancreas development [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(2): 108-113.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 02. 017

宫内发育迟缓对胰腺发育的影响

汤琦,李睿,张然,陈小川*

(西南大学动物科技学院,重庆 400715)

【摘要】 宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)可通过持久性的损害胰腺发育影响胰腺功能,从而引起机体消化不良和糖代谢紊乱,使后代患代谢性疾病的风险增加,甚至导致动物过早死亡。胰腺作为分泌器官,其内、外分泌功能受损在很大程度上取决于胰腺发育。本文就 IUGR 对胰腺发育各阶段重要转录因子的调节机制进行综述,以便于研究者更好地了解 IUGR 与胰腺发育受损相关的病理生理机制,有利于采取新的、合理的和有效的措施来预防和治疗 IUGR。

【关键词】 宫内发育迟缓;IUGR;胰腺发育; β 细胞

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 02-0108-06

Effect of intrauterine growth retardation on pancreas development

TANG Qi, LI Rui, ZHANG Ran, CHEN Xiaochuan*

(College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

【Abstract】 Intrauterine growth retardation (IUGR) can cause persistent impaired development of the pancreas in fetuses. Meanwhile, IUGR can cause dyspepsia and disorganized glucose metabolism, increasing the risk of metabolic diseases in offspring and even leading to the premature death of animals. As a secretory organ, impairments in internal and external secretory functions of the pancreas are to a large extent due to the improper development of the pancreas. This paper reviews the regulatory mechanisms of IUGR that affect transcription factors important at various stages of pancreas development, facilitating research to clarify the pathophysiological mechanisms associated with IUGR and impaired pancreas development. Ultimately such research will lead to new, reasonable and effective measures to prevent and treat IUGR.

【Keywords】 intrauterine growth retardation; IUGR; pancreas development; beta cells

宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)是由于子宫内外不利因素使胎儿生长发育缓慢,在妊娠期结束后导致出生体重降低的一种现象^[1]。IUGR 使新生儿早产并发症频发、死亡率增加^[2],并且 IUGR 胎儿在成年后有肥胖和患有代谢综合征的倾向^[3]。胰腺作为体内最重要的内分泌器官,IUGR 可通过损害胰腺发育来影响出生甚至成年后的胰腺内、外分泌功能。胰腺各发育阶段主要由多种转录因子共同调控,IUGR 可通过干预胰腺发育各阶段转录因子的表达而影响胰腺结构和功能。因此,研究 IUGR 对胰腺各发育阶段的潜在分子机制有利于找到合适的治疗靶基因,在准确的时间用合适的药物来预防和减缓 IUGR 的发生,有利于减少后代死亡率和代谢综合征发病率。

[基金项目] 国家自然科学基金(31602021)。
[作者简介] 汤琦(1994—)女,硕士研究生,主要从事动物生殖与发育调控研究。E-mail:402535146@qq.com
[通信作者] 陈小川(1984—),男,副教授,硕士生导师,主要从事动物生理生化研究。E-mail:dr.frankthetank@gmail.com

1 IUGR 产生原因

胎儿宫内发育迟缓主要是母体、胎儿和胎盘这三方面共同作用的结果,并且 IUGR 的严重程度取决于围产期受损程度和持续时间。母体营养水平和不良生活习惯均可诱发 IUGR。母体饮食中缺乏维生素 B6、B9 和 B12 容易造成高同型半胱氨酸血症^[4],而缺锌容易使母体血清 C 反应蛋白(CRP)、TNF- α 和 IL-8 三种重要炎性细胞因子升高以及胎盘中炎性细胞因子的调节因子 NF- κ B 被激活^[5],最终导致 IUGR。烟草中的有害物质,如尼古丁、CO 等穿过胎盘并进入胎儿循环,使胎儿的氧气供应减少,脐动脉中的碳氧血红蛋白水平增加,抑制细胞氧气输送而使胎儿缺氧,也容易产生 IUGR^[6]。由于人类妊娠时间长和营养种类需求复杂,母体营养不良成为诱发 IUGR 的重要原因。

胎儿感染以及多胎也容易诱发 IUGR。胎儿感染病毒,如弓形虫病,梅毒,麻疹,巨细胞病毒和疱疹是造成 IUGR 的常见原因^[7]。另外,临床上也发现双胎 IUGR 发生率明显升高,并且采用助孕技术受孕的双胎 IUGR 发生率明显高于自然妊娠胎儿^[8]。胎盘作为连接母体和胎儿的中间调节者,在胎儿的生长发育过程中起重要作用。胎盘结构异常^[9]、胎盘血管化减少^[10]或胎盘功能不全降低了胎盘血流量,限制了胎儿对营养物质(如:氨基酸、葡萄糖等)、生长因子和激素的利用率^[11],使胎儿处于低氧和低血糖生长环境,从而在妊娠期间延迟生长导致 IUGR。

2 IUGR 对后代内、外分泌胰腺的影响

IUGR 是胎儿早产后围产期死亡的第二大原因,生长受限胎儿在出生前有一半以上没有被发现或发生宫内死亡^[12]。研究发现,IUGR 新生儿经常出现各种围产期并发症,虽然 IUGR 个体在后天表现出追赶性生长以达到正常体重水平,但这些个体仍表现为智力和运动水平低下^[13]。成年后,IUGR 个体患 2 型糖尿病(T2DM)、肥胖、高血压、血脂异常和代谢综合征的风险显著增加^[14],这表明 IUGR 对新生儿的影响延续整体生命周期。1991 年 Lucas^[15]提出了“代谢程序化”这个概念,Lucas 认为如果胎儿在发育的关键或敏感时期受到刺激或损害,就会对生物体的结构或功能产生长期或永久的影响。IUGR 可以持久性的损害胰腺发育来使胎儿

消化和代谢系统等出现功能上的缺陷。胰腺由内分泌胰岛和外分泌腺泡组成,胰岛内分泌功能主要集中在 β 细胞, β 细胞分泌的胰岛素是体内唯一降血糖的激素,而外分泌功能主要集中在腺泡细胞,腺泡细胞分泌的胰液有消化蛋白质、脂肪和糖的作用。

IUGR 使内分泌胰岛细胞体积减小、 β 细胞质量减少,造成 β 细胞功能受损,从而导致胰岛素分泌较低,葡萄糖耐量降低以及成年后发生 2 型糖尿病的机率增加^[16]。研究发现母体营养不良诱导的 IUGR 仔鼠 β 细胞质量明显减少,哺乳期正常喂养也不能恢复 β 细胞质量^[17]。在妊娠后期高热诱导的 IUGR 胎羊中发现,由于 β 细胞有丝分裂速率降低,造成胰岛素阳性细胞面积减少, β 细胞质量和增殖减少^[18]。IUGR 对外分泌胰腺发育的影响还研究得比较少,目前研究可以确认 IUGR 会导致外分泌腺泡细胞功能受损。Kolacek 等^[19]发现 IUGR 胎儿的胰凝乳蛋白酶浓度较低,Lebenthal 等^[20]发现母体胎盘血流量减少导致妊娠晚期胎鼠的淀粉酶和脂肪酶浓度选择性降低。此外,胰腺外分泌异常与 1 型糖尿病(T1DM)的相关性在很大程度上被忽视,T1D 患者存在外分泌功能不全和腺泡萎缩,且患有较长期 1 型糖尿病(>1 年)患者的腺泡变小且酶原耗尽^[21],非内分泌胰腺糖尿病被美国糖尿病协会和世界卫生组织列为继发性或 3 型糖尿病(T3DM)^[22]。这些研究虽然没有直接揭示 IUGR 与外分泌胰腺发育的关系,但也提示 IUGR 可能通过影响胰腺外分泌发育而导致胰腺外分泌功能受损。

3 常见 IUGR 动物模型

与胰腺研究相关的 IUGR 动物模型的构建方法主要有低能量饮食法(CR)、低蛋白饮食法(LP)、子宫动脉结扎法(UAL)和热应激法,前三种动物模型主要用于大、小鼠这样的啮齿动物,而热应激模型主要用于绵羊等类型的大动物。CR 和 LP 是在妊娠期间减少母体对饲料的摄入量或减少母体饮食中的蛋白质含量,从而减少母体对胎儿的营养供应和限制胎盘生长而导致 IUGR。研究表明,自妊娠 11 d 起限制母鼠饮食(予正常 50%)至妊娠结束,导致 IUGR 新生大鼠胰腺发育受损和胰岛面积减少^[23]。在大鼠妊娠期或哺乳期或两个时期都进行 LP 喂养,所有情况下的蛋白质限制都导致 β 细胞面积减少和哺乳期结束时的胰岛形状不规则,并且出

生后蛋白质限制导致 β 细胞和胰岛数量有更大程度的减少^[24]。UAL 是通过动物子宫动脉进行结扎来减少子宫胎盘血流灌注量、胎盘营养物质和氧气的供应,产生突然的全身营养和氧限制而导致 IUGR。在妊娠后期高热诱导的绵羊胎儿中发现,低氧血症和高儿茶酚胺血症可能有助于降低胰岛素阳性细胞面积,减少 β 细胞质量和增殖^[18]。像绵羊和人类的胰腺在产前就已经发育成熟,而啮齿动物的胰腺发育在出生后仍在继续,如表 1 所示。因此,啮齿动物的胰腺在相对不连续的阶段发育,使得啮齿动物模型的 β 细胞受损能够与不同阶段的发育转变联系起来,而绵羊模型更接近人类胰腺的发育。

4 IUGR 对胰腺各发育阶段的影响机制

胰腺的发育是许多转录因子在时空上选择性表达的结果(见表 2),根据胰腺发育各阶段特定祖细胞的形成顺序可以将胰腺发育分为胰腺发生、胰腺祖细胞分化和胰腺内分泌祖细胞分化这三个阶

段^[25-27]。胰腺发生阶段决定了胰腺是否发生,胰腺祖细胞分化阶段是祖细胞向内分泌祖细胞和腺泡祖细胞分化的过程,胰腺内分泌祖细胞分化阶段是内分泌祖细胞向胰岛 α 、 β 、 δ 、PP 细胞分化的过程。IUGR 对胰腺发育的影响主要是通过调控胰腺发育各阶段相关转录因子,这些转录因子之间相互作用,同时还受表观遗传学(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 修饰等)的影响。

4.1 IUGR 对胰腺发生的影响

IUGR 通过延迟或抑制胰腺发生导致最后的胰腺体积减小甚至胰腺缺失。胰十二指肠同源盒基因-1(pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX-1)的表达是胰腺开始形成的标志,Pdx-1 可促进肠内胚层背侧及腹侧的胰腺萌芽的生长分化。研究显示早在生长发育迟缓开始 24 h 后,IUGR 胎鼠的 Pdx-1 mRNA 水平降低 50%以上^[28]。虽然 Pdx-1 在 IUGR 胎儿胰腺发生时期的变化没有直接研究,但 IUGR 可以通过调控转录因子 Pdx1 来控制胰腺发生。

表 1 胰腺发育关键时期的物种比较
Table 1 Species comparison during critical period of pancreas development

	小鼠 Mouse	大鼠 Rat	绵羊 Sheep	人 Human
初级转型 Primary transformation	E9.5 (0.5G)	E11 (0.5G)	< 24 d GA (< 0.16G)	25-26 dGA (0.09G)
次级转型 Secondary transformation	E1.5-15.5 (0.71-0.82G)	E15-18 (0.68-0.82G)	24-147 dGA (0.16-1.0G)	7.5-40 wGA (0.19-1.0G)
胰岛发生 Islet genesis	E15-19 (0.79-1.0G)	E17-21 (0.77-0.95G)	33-147 dGA (0.2-1.0G)	1-40 wGA (0.28-1.0G)
内分泌细胞增殖 Endocrine cell proliferation	E18.5-P30 (0.97-1.0G)	E21.5-22 (0.95-1.0G)	33-147 dGA (0.2-1.0G)	8-40 wGA (0.20-1.0G)
怀孕期限 Duration of pregnancy	E19	E22	147 dGA	40 wGA

注:E;embryonic day,胚胎日;dGA;days of gestational age,天胎龄;wGA,weeks of gestational age,周胎龄;G;fraction of gestation,妊娠分数。

表 2 人和小鼠胰腺正常发育各阶段相关转录因子
Table 2 Transcription factors associated with normal development of human and mouse pancreas

人类胚胎时间点(d) Point in time of human embryo	转录因子(人) Transcription factors (human)	胰腺发育阶段 Stage of pancreatic development	转录因子(小鼠) Transcription factors (mouse)	小鼠胚胎时间点(d) Point in time of mouse embryo
25	pdx-1、foxa2、sox9 gata4、 sox17、Shh	胰腺发生 Pancreatogenesis	pdx-1、ptf1a、hnf6 hlxb9、 hes1、tcf2 gata4	E8
30	pdx-1、ptf1a、gata4 gata6、 sox9、nkx6.1 hnf1 β 、glis3、 foxa2	胰腺祖细胞分化 Differentiation of pancreatic progenitor cells	pdx-1、hes1、hnf6 delta1、 fgfs、nkx2.2	E9.5
45	pdx-1、foxa2、gata4 cpa1、 sox9、nkx2.2 nkx6.1、rfx6、 pax6 isl1、mnx1、mafa mafb、arx	胰腺内分泌祖细胞分化 Differentiation of pancreatic endocrine progenitor cells	ngn3、vegfa、nkx2.2 nkx6.1、 pax4、hlxb9 insm1、pax6、 neurod isl1、foxa2、gata4 mnx1、arx	E14
12~14weeks		胰岛细胞形成 Islet cell formation		接近出生(E19-21)

4.2 IUGR 对胰腺祖细胞定向分化的影响

IUGR 通过损害胰腺祖细胞的增殖和胰腺祖细胞向内分泌、外分泌细胞分化之间的平衡,造成胰腺祖细胞增殖减少,内分泌祖细胞和外分泌腺泡祖细胞形成能力降低,最终可能导致胰腺发育畸形、胰岛和腺泡数量减少、内分泌胰岛和外分泌腺泡功能受损。Pdx-1 在早期外分泌腺泡发育、成熟和生长中也起重要作用,研究显示在小鼠胎龄 13.5~14 d(E13.5~E14),Pdx-1 表达抑制导致腺泡数量减少且腺泡发育不成熟^[29]。因此,IUGR 胎儿胰腺中 Pdx-1 表达的持续降低会抑制外分泌腺泡形成。

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)作为细胞间信号分子能刺激 DNA 的合成和细胞分裂来促进细胞增殖和细胞分化,Fgfr2IIIb、Fgf7 和 Fgf10 促进胰腺祖上皮细胞增殖^[30],在 IUGR 胎羊胰腺中发现 Fgf7 和 Fgfr2IIIb 的 mRNA 表达水平降低,并且胰腺祖上皮细胞减少^[31]。

发状分裂相关增强子 1(hairy and enhancer of split, HES1)能够抑制胰腺内分泌细胞分化而促进外分泌腺泡细胞分化。研究表明,Hes1 缺陷的小鼠存在内分泌细胞提前发育而早熟,而外分泌腺泡细胞发生凋亡而发育不全的现象^[32]。IUGR 能显著增加母体和胎儿的糖皮质激素水平^[33],糖皮质激素通过上调外分泌转录因子 Hes1 的表达而有利于外分泌腺泡分化,同时使内分泌转录因子 Pdx-1、Pax-6 和 Nkx6.1 的表达下调而抑制胰腺祖细胞向内分泌细胞分化^[34]。因此,IUGR 可以通过上调糖皮质激素水平来增加 Hes1 浓度,从而调节胰腺内分泌和外分泌细胞分化之间的平衡,最终促进胰腺外分泌分化而抑制内分泌分化。

4.3 IUGR 对胰腺内分泌祖细胞分化的影响

IUGR 通过降低胰岛细胞增殖或破坏内分泌祖细胞谱系向 α 、 β 、 δ 、PP 细胞分化的平衡,使胎儿胰岛面积减小、胰岛数量减少、胰岛细胞功能障碍以及 β 细胞质量降低。神经元素 3(neurogenin-3, NGN3)是胰腺内分泌祖细胞标记物,决定胰腺内分泌细胞分化命运。Ngn3 的下游靶基因包括 Neurod1、Pax4、Arx、Insm1、Rfx6、Nkx2.2,这些转录因子与内分泌分化相关。研究发现,Ngn3 基因敲除的小鼠没有胰腺内分泌细胞^[35],且 Pdx1 启动子下的 Ngn3 异常表达诱导胰腺祖细胞过早分化为主要是 α 细胞的内分泌细胞^[36]。在妊娠期低能量饮食的胎鼠胰腺中发现 Ngn3 阳性细胞数量在 E15 时减

少^[37]。以上研究提示,IUGR 通过下调 Ngn3 的表达而抑制胰岛细胞形成或损害内分泌祖细胞分化。

Pdx-1 能抑制胰岛细胞凋亡,研究表明在 Pdx-1 敲除的胰岛细胞中抗凋亡蛋白减少而凋亡相关蛋白活性增强^[38],说明 IUGR 可以通过下调 Pdx-1 水平使胰岛细胞凋亡增加。此外,血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)在胰岛中的作用是使胰岛增生和血管内皮细胞增加。在低蛋白饮食(LP)胎儿的研究发现, β 细胞质量减少与 β 细胞增殖受损和晚期胰岛血管形成减少有关^[35]。IUGR 通过下调 VegfA 的表达使早期胰岛血管密度降低,从而导致胰岛发育受损^[39-40]。

肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 A(macrophage-activating factor A, MAFA)是 β 细胞特异性转录因子,其特异性归因于 MafA 启动子特异性结合 Pdx1、Nkx2.2 和 Foxa2^[41],而这些转录因子又与胰腺内分泌祖细胞的分化相关。同时,研究发现 MafA 既可以增强 Pdx1 将 Ngn3 阳性内分泌祖细胞诱导 β 细胞形成的能力,还能够使 Pdx1 将定向的胰高血糖素阳性 α 细胞转分化为 β 细胞^[42]。在 IUGR 大鼠胚胎后期直至出生时的胰腺中,MafA 的 mRNA 和蛋白质的表达量一直降低^[43]。因此,IUGR 可以通过降低 MafA 表达来抑制 β 细胞形成。

4.4 IUGR 对 β 细胞增殖分化和存活的影响

除了早期胰腺在宫内的发育之外,已有大量的研究证明在出生后的 β 细胞生长过程中,IUGR 通过增加 β 细胞凋亡、降低 β 细胞增殖和存活,最终使 β 细胞数量减少或质量降低。

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)可以通过改变 β 细胞复制和凋亡的平衡来调节 β 细胞增殖分化和存活,而它们的结合蛋白(IGFBPs)可以抑制或增强 IGF 活性。在绵羊上的研究发现,IUGR 胎儿胰腺中 IGF-1 的 mRNA 表达水平降低,而 IUGR 胎儿胰岛中 IGF-2 的 mRNA 表达水平升高^[31]。另一项研究也表明,促进细胞生长和存活的生长因子 IGF2、IGF1R 和 IGF2R 在 IUGR 胎儿胰岛中均上调,而 IGF2BP1 则减少了 2.9 倍^[44]。IGFBPs 水平的降低有助于增强 IGF 与 IGF-1R/2R 的相互作用而降低 IGF 浓度,而 IGF-2 水平的升高可以通过抑制糖原合成酶激酶 3 而部分抑制 β 细胞凋亡,促进新生大鼠胰岛 β 细胞存活^[45]。以上研究提示,IUGR 一方面通过降低 IGF-1 来抑制 β 细胞增殖和分化,而另一方面 IGF-2 的局部升高可能是

对 β 细胞再生的一种补偿调控。

Pdx-1 表达对于胰岛 β 细胞增殖、分化和存活也是必需的。Pdx-1 的表达在 IUGR 胎儿的 β 细胞中永久性地减少^[46],其主要影响机制为表观遗传修饰中的甲基化和乙酰化。从 IUGR 胎儿中分离的胰岛显示在 Pdx-1 的近端启动子处的 H3 和 H4 的脱乙酰化而失去 USF-1 结合,USF-1 是 Pdx-1 转录的关键激活剂,其结合减少显著降低 Pdx-1 转录^[47]。此外,在 IUGR 动物 β 细胞中组蛋白甲基转移酶 (SET7/9) 与 Pdx-1 的近端启动子的结合丧失,其导致 Pdx-1 区域中 H3K4 的甲基化显著减少,Pdx-1 的转录被抑制,其表达量降低^[27]。因此,IUGR 可以通过在妊娠后期持续性的抑制 Pdx-1 表达来降低 β 细胞增殖。

5 展望

IUGR 成因复杂且对人类疾病和动物生产影响巨大。目前,IUGR 对胰腺发育的研究主要集中在内分泌 β 细胞,而外分泌腺泡和导管占据胰腺大部分结构,其外分泌功能异常会造成胰腺炎、胰腺癌和 3 型糖尿病等疾病,因此 IUGR 是否通过损害外分泌胰腺发育来影响外分泌功能仍然值得深入研究。与此同时,由于 Pdx-1 在胰腺各发育阶段都发挥重要作用,因此目前胰腺发育相关转录因子的研究主要围绕 Pdx-1 展开,然而胰腺发育受损是多种转录因子共同作用的结果,因此除 Pdx-1 之外的其他重要转录因子在 IUGR 上的变化还有待进一步的研究。此外,miRNA 是一类在转录后水平上调调控基因表达的小分子 RNA,miRNA 可以通过结合特定的转录因子来抑制其表达,从而影响胰腺发育。已经有大量的研究证明 miRNA 与胰腺发育和 β 细胞存活有关^[48-49],因此,表观遗传修饰除了 DNA 甲基化和组蛋白修饰外,miRNA 修饰可能是 IUGR 调节胰腺发育相关转录因子表达的一种新机制,也是未来研究的新方向。

参考文献:

- [1] Dessi A, Ottonello G, Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(5): 13-18.
- [2] Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction [J]. Clin Obstet Gynecol, 2006, 49(2): 257-269.
- [3] Raghow R. Gestational nutrition and the development of obesity during adulthood [J]. World J Diabetes, 2012, 3(11): 178

- 181.
- [4] Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M, et al. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: a dangerous association [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2000, 29(4): 363-372.
- [5] Wang H, Hu YF, Hao JH, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11262.
- [6] Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review [J]. J Transl Med, 2015, 13: 327.
- [7] Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction [J]. Semin Perinatol, 2008, 32(3): 161-165.
- [8] Pastore LM, Williams CD. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis [J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(2): 411-412.
- [9] Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction [J]. Placenta, 2003, 24(2-3): 219-226.
- [10] Abulé RM, Bernardes LS, Doro GF, et al. Reduced placental volume and flow in severe growth restricted fetuses [J]. Clinics (Sao Paulo), 2016, 71(6): 332-337.
- [11] Ogata ES, Bussey ME, Finley S. Altered gas exchange, limited glucose and branched chain amino acids, and hypoinsulinism retard fetal growth in the rat [J]. Metabolism, 1986, 35(10): 970-977.
- [12] Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003, 110(1): 99-107.
- [13] Liu J, Wang XF, Wang Y, et al. The incidence rate, high-risk factors, and short-and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from mainland China [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(27): 210.
- [14] Longo S, Bollani L, Decembrino L, et al. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR) [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(3): 222-225.
- [15] Lucas A. Programming by early nutrition in man [J]. Ciba Found Symp, 1991, 156: 38-50, 50-55.
- [16] Boehmer BH, Limesand SW, Rozance PJ. The impact of IUGR on pancreatic islet development and β -cell function [J]. J Endocrinol, 2017, 235(2): R63-R76.
- [17] Garofano A, Czernichow P, Bréant B. In utero undernutrition impairs rat beta-cell development [J]. Diabetologia, 1997, 40(10): 1231-1234.
- [18] Limesand SW, Rozance PJ, Macko AR, et al. Reductions in insulin concentrations and β -cell mass precede growth restriction in sheep fetuses with placental insufficiency [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304(5): 516-523.
- [19] Kolacek S, Puntis JW, Lloyd DR, et al. Ontogeny of pancreatic exocrine function [J]. Arch Dis Child, 1990, 65(2): 178

- 181.
- [20] Lebenthal E, Nitzan M, Chrzanowski BL, et al. The effect of reduced maternofetal blood flow on the development of fetal pancreatic acinar cells and enzymes [J]. *Pediatr Res*, 1980, 14(12): 1356-1359.
 - [21] Campbell-Thompson M, Rodriguez-Calvo T, Battaglia M. Abnormalities of the exocrine pancreas in type 1 diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(10): 79.
 - [22] Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(4): 338-342.
 - [23] Ozanne SE. Metabolic programming in animals [J]. *Br Med Bull*, 2001, 60(1): 143-152.
 - [24] Berney DM, Desai M, Palmer DJ, et al. The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas; major structural changes and their recuperation [J]. *J Pathol*, 1997, 183(1): 109-115.
 - [25] Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, et al. Human pancreas development [J]. *Development*, 2015, 142(18): 3126-3137.
 - [26] Jennings RE, Berry AA, Kirkwood-Wilson R, et al. Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3514-3522.
 - [27] Murtaugh LC. Pancreas and beta-cell development; from the actual to the possible [J]. *Development*, 2007, 134(3): 427-438.
 - [28] Simmons RA. Developmental origins of beta-cell failure in type 2 diabetes; the role of epigenetic mechanisms [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(5 Pt 2): 64R-67R.
 - [29] Hale MA, Kagami H, Shi L, et al. The homeodomain protein PDX1 is required at mid-pancreatic development for the formation of the exocrine pancreas [J]. *Dev Biol*, 2005, 286(1): 225-237.
 - [30] Ohuchi H, Hori Y, Yamasaki M, et al. FGF10 acts as a major ligand for FGF receptor 2 IIIb in mouse multi-organ development [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277(3): 643-649.
 - [31] Chen X, Rozance PJ, Hay WW Jr, et al. Insulin-like growth factor and fibroblast growth factor expression profiles in growth-restricted fetal sheep pancreas [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(5): 524-529.
 - [32] Jensen J, Pedersen EE, Galante P, et al. Control of endodermal endocrine development by Hes-1 [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(1): 36-44.
 - [33] Blondeau B, Lesage J, Czernichow P, et al. Glucocorticoids impair fetal beta-cell development in rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281(3): 592-599.
 - [34] Gesina E, Tronche F, Herrera P, et al. Dissecting the role of glucocorticoids on pancreas development [J]. *Diabetes*, 2004, 53(9): 2322-2329.
 - [35] Gradwohl G, Dierich A, Lemeur M, et al. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(4): 1607-1611.
 - [36] Schwitzgebel VM, Scheel DW, Connors JR, et al. Expression of neurogenin3 reveals an islet cell precursor population in the pancreas [J]. *Development*, 2000, 127(16): 3533-3542.
 - [37] Dumortier O, Blondeau B, Duvill   B, et al. Different mechanisms operating during different critical time-windows reduce rat fetal beta cell mass due to a maternal low-protein or low-energy diet [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(12): 2495-2503.
 - [38] Johnson JD, Ahmed NT, Luciani DS, et al. Increased islet apoptosis in Pdx1+/- mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(8): 1147-1160.
 - [39] Ham JN, Crutchlow MF, Desai BM, et al. Exendin-4 normalizes islet vascularity in intrauterine growth restricted rats; potential role of VEGF [J]. *Pediatr Res*, 2009, 66(1): 42-46.
 - [40] Rozance PJ, Hay WW Jr. Pancreatic islet hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor A signaling in growth restricted fetuses [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 435: 78-84.
 - [41] Raum JC, Gerrish K, Artner I, et al. FoxA2, Nkx2.2, and PDX-1 regulate islet beta-cell-specific mafa expression through conserved sequences located between base pairs-8118 and -7750 upstream from the transcription start site [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(15): 5735-5743.
 - [42] Matsuoka TA, Kawashima S, Miyatsuka T, et al. Mafa enables Pdx1 to effectively convert pancreatic islet progenitors and committed islet alpha-cells into beta-cells in vivo [J]. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1293-1300.
 - [43] Zhang L, Chew W, Dai Y, et al. Detection of expressional changes induced by intrauterine growth restriction in the developing rat pancreas [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(13): 1446-1456.
 - [44] Kelly AC, Bidwell CA, McCarthy FM, et al. RNA Sequencing exposes adaptive and immune responses to intrauterine growth restriction in fetal sheep islets [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(4): 743-755.
 - [45] De Miguel-Santos L, Fernández-Mill  n E, Angeles Martín M, et al. Maternal undernutrition increases pancreatic IGF-2 and partially suppresses the physiological wave of β -cell apoptosis during the neonatal period [J]. *J Mol Endocrinol*, 2010, 44(1): 25-36.
 - [46] Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, et al. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1 [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2316-2324.
 - [47] Simmons RA. Developmental Origins of Diabetes; The Role of Epigenetics [M]//Seckl J R, Christen Y. *Research and Perspectives in Endocrine Interactions*. 2014: 139-156.
 - [48] Joglekar MV, Parekh VS, Mehta S, et al. MicroRNA profiling of developing and regenerating pancreas reveal post-transcriptional regulation of neurogenin3 [J]. *Dev Biol*, 2007, 311(2): 603-612.
 - [49] Wagner JA, Williams SA, Webster CJ. Biomarkers and surrogate end points for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(1): 104-107.