

胰岛素样生长因子与哺乳动物的胚胎发育*

陈才勇 王恬**

(南京农业大学动物科技学院 南京 210095)

摘要: 综述了胰岛素样生长因子(IGFs)在胚胎发育过程中的表达特点和对胚胎发育的作用。许多研究表明,IGFs、IGF受体、IGF结合蛋白(IGFBPs)在不同发育阶段的胚胎中具有不同的表达特点,并具有组织特异性。不论是母体来源的、胎儿自身产生的、还是外源性的IGFs都能促进细胞分化和增殖,对胚胎发育有重要作用。

关键词: 胰岛素样生长因子;胚胎发育;胎儿发育迟缓

中图分类号: Q492.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2003)05-119-05

The Relationship between Insulin-like Growth Factors and the Development of Mammalian Fetuses

CHEN Cai-Yong WANG Tian

(College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: This paper reviews the effects of Insulin-like growth factors (IGFs) on fetal development. A number of results indicate that IGFs, IGF receptors and IGF binding proteins (IGFBPs) have distinct patterns of expression in different fetal tissues. Both IGF-I and IGF-II can stimulate mitosis and cell differentiation, and therefore facilitate fetal growth.

Key words: IGFs; Fetal development; Intrauterine growth restriction

激素和生长因子与胚胎发育密切相关,它们调节着各个器官系统的发育和分化。其中,胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)是一类具有胰岛素样生物活性的细胞生长因子,它们在胚胎发育的各个阶段都发挥着重要功能。目前已发现的IGFs有两种类型:IGF-I和IGF-II,它们之间大约有70%的同源氨基酸序列。IGFs只有与细胞上特异的IGF受体结合才能发挥作用,IGF受体是一种糖蛋白,也分为I型和II型。IGF-I型受体中介IGF-I和IGF-II的大多数生物学作用,IGF-II型受体只与IGF-II有较高的亲和力。血液循环中的IGFs与IGF结合蛋白(IGF binding proteins, IGFBPs)特异性结合成复合物,目前已发现了6种IGFBPs,每种IGFBP都有200~300个氨基酸^[1]。

分器官都能合成IGFs。Han等早在1987年就发现妊娠早期的人和大鼠胚胎各组织的间质细胞中广泛表达IGF-I和IGF-II^[2]。但IGF-I和IGF-II并非总在同种细胞中表达。器官发生的早期,IGF-I mRNA在神经细胞和神经中枢的未分化的间质细胞中表达量较高。但到动物出生时,胃壁、肠壁和肾脏中IGF-I水平较高,肝脏、肺脏、脾脏和胰腺次之,而大脑中的含量较低^[3]。IGF-II在早期胚胎的肝脏、肾脏、肌肉和软骨组织中表达量均比较高。

胎盘合成的IGF-II在胎盘和胚胎发育过程中也起

* 教育部高等学校骨干教师计划项目(No. E200012);

** 通讯作者;

第一作者介绍 陈才勇,男,25岁,硕士研究生;研究方向:动物的营养需要;E-mail: bioccy@hotmail.com.

收稿日期:2002-10-30,修回日期:2003-04-15

1 胚胎IGFs的表达

1.1 胚胎中IGFs的表达部位 哺乳动物胚胎的大部

着重要调节作用^[4]。绒毛细胞滋养层中不仅有 IGFs 的 mRNA, 还有 IGF 受体, 这表明母体胎盘既能合成 IGFs, 同时又是 IGFs 作用的靶器官。胎盘组织分泌的 IGF- I 和 IGF- II 除了通过内分泌途径发挥作用外, 还通过自分泌和旁分泌作用来促进自身组织细胞的增殖与分化。

1.2 早期胚胎 IGFs 的表达 哺乳动物的胚胎在发育早期就能合成 IGF- I 和 IGF- II。通过检测发现, 鼠胚在卵母细胞至胚泡期之间均有 IGF- I 转录, 其含量自卵母细胞阶段以后有下降趋势, 8 细胞时期最低, 随后至囊胚期又呈上升趋势^[5]。试验也发现牛的胚胎在着床前的各个时期都有 IGF- I 及其受体的表达。总的看来, 妊娠期脐血中的 IGF- I 水平随着孕龄的增加而逐渐上升^[6]。

IGF- II 与早期胚胎的发育更为密切, 它在整个胚胎发育期间一直保持较高水平^[7]。小鼠胚胎在 2 细胞期就能检测到 IGF- II 及其受体的 mRNA^[5]; 受精后 12 d, 人胚胎的滋养层中也能检测出 IGF- II 的 mRNA。恒河猴胚胎的肝脏、肾脏、大脑皮层、肺中都会大量地表达 IGF- II mRNA^[8]。其中, IGF- II 基因在肝细胞中的表达量要比 IGF- I 的高 10 倍^[9]。

1.3 IGFs 在胚胎体内表达的调控 营养和氧供给是影响胎儿体内 IGFs 水平的两大重要因素。妊娠大鼠或妊娠绵羊限制饲养, 其胎儿血清中的 IGF- I 水平就会下降^[6,10], 妊娠大鼠采食量的下降不仅会引起血清中 IGF- I 水平下降, 而且会引起肝中 IGF- I mRNA 含量的降低。胎儿的营养供给与胎盘大小密切相关, 而胎盘大小又与胎儿血清 IGF- I 水平呈明显正相关, 表明胎儿的营养状态可能也是调节 IGF- I 水平的重要因素。但是, 营养水平对胎儿 IGF- II mRNA 的表达影响不大, 母体禁食既不影响胎儿肝中 IGF- II mRNA 的含量, 也不影响血清中 IGF- II 水平^[10]。实验表明, 限制妊娠绵羊日粮中的能量水平能显著降低胚胎肝脏中 IGF- I mRNA 水平, 但不影响 IGF- II mRNA 水平^[11]。除了营养因素之外, 胎儿缺氧或缺血也会降低 IGFs 的合成速度, 抑制肝脏等组织中 IGFs mRNA 的表达, 加速 IGFs 的清除^[12]。每天结扎胎羊脐带 3~5 h (每次 30 min, 分 6~10 次), 4 d 后胎羊肺脏、心脏和骨骼肌中的 IGF- II mRNA 水平均明显低于正常水平^[13]。

从内分泌学角度分析, 哺乳动物 IGF- I mRNA 的表达主要受生长激素 (growth hormone, GH) 的调控, GH 能刺激胎儿肝细胞合成 IGF- I^[9]。其它激素也会参与调节 IGFs 的基因表达。例如, 胎盘催乳素 (prolactin, PL) 能刺激大鼠胚胎中 IGF- I 和 IGF- II mRNA 的表达,

甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 会促进 IGF- I mRNA 的表达, 促卵泡素 (follicle stimulating hormone, FSH) 能促进人胎儿卵泡粒细胞中 IGF- II mRNA 的表达, 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 能促进大鼠胎儿肾上腺细胞中 IGF- II mRNA 的表达, 胰岛素也可能参与 IGF- I 表达的调节。Forhead 等发现, 绵羊胚胎肌肉中的 IGF- I mRNA 的表达量在胎龄 127~130 d 和 142~145 d 时下降两次, 而这两个阶段正是胚胎血清中皮质醇和三碘甲状腺素 (triiodothyronine, T3) 水平迅速上升的时期^[14]。而且降低胎儿血清中皮质醇水平能显著提高胚胎肌肉中的 IGF- I mRNA 含量, 提高早期胚胎皮质醇水平会降低胚胎肌肉中的 IGF- I mRNA 的量^[15], 这些结果表明血浆皮质醇和 T3 水平会抑制 IGF- I mRNA 的表达。

除此之外, 脐血中 IGF- I 水平与母体身高呈显著正相关, 表明 IGF- I 基因的表达可能受遗传因素的影响。

1.4 IGF 受体和 IGFBPs 的表达 IGF 受体在早期胚胎的神经系统、肝、心、垂体等多种器官系统中都有表达, 这表明 IGFs 很可能在多种组织中发挥广泛的作用。IGF- I 型受体的 mRNA 在 8 细胞期的小鼠胚胎中就能检测到, 但妊娠中期的胚胎中含量最高, 比妊娠初期和妊娠末期的都高 2~3 倍^[7]。IGF- II 型受体在器官开始发生时就有转录, 其在组织细胞中的分布和表达量与 IGF- II 的表达量呈正相关, 至妊娠后期和产后迅速下降。

早期胚胎的肾脏、肺脏、肝脏、大脑等许多器官中都能表达 IGFBP-1 和 IGFBP-2, 其中在肾和脑中 IGFBP-2 的表达量远远高于 IGFBP-1 的表达量。胰腺也能够合成一定量的 IGFBP-3 和 IGFBP-5^[16]。研究表明, IGFBP-1 只有在肝脏中才表达; IGFBP-2 在肝脏中表达量最高, 在其它组织也有适量表达; IGFBP-3 主要在皮肤、肌肉和心脏中表达, 在肝脏和肾脏中也有适量表达; IGFBP-4 在所有组织中均有适量表达; IGFBP-5 主要在皮肤、肌肉和胃中表达; IGFBP-6 在所有组织中少量表达^[6,17]。

胎儿和母体 IGFBPs 的表达均呈现时间上的特异性, 不同种属之间也存在着显著差异。例如, 胎盘合体滋养层中的 IGFBP-1 和 IGFBP-2 mRNA 水平随妊娠期的延长而下降^[18]。

IGFBPs 的合成也受到许多因素的调节。胰岛素可抑制绵羊胚胎 IGFBP-1 的基因表达, 重组人 IGF- I (recombinant human IGF- I, rhIGF- I) 能提高胎血中 IGFBP-1 和 IGFBP-3 的浓度^[19]。通过体外实验发现, 角化

细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)都会促进胚胎肺脏成纤维细胞中IGFBP-3的合成,减少IGFBP-2的合成;成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)能促进IGFBP-4的合成^[20]。此外,母体在妊娠初期营养不良也会降低胎血中IGFBP-3水平^[21],提高IGFBP-2水平^[6]。

2 IGFs对胚胎发育的作用

IGFs作为一类重要的生长发育调节因子,不仅能促进细胞的有丝分裂和胚胎的细胞增殖,还能促进细胞分化。

2.1 IGF-I对胚胎发育的作用 试验表明,人类和其它哺乳动物胎儿血清中的IGF-I水平与胎儿初生重及体高呈正相关。IGF-I能够促进小鼠胚胎DNA、RNA和蛋白质的合成,促进原脂肪细胞的分化^[22]。IGF-I和胰岛素共同作用可启动卵裂、促进胚泡形成,并可刺激胚细胞和滋养层细胞中蛋白质的合成^[23];到囊胚期,随着IGF-I浓度的增加,胚胎的蛋白质合成增加^[24]。

另外,IGF-I能促进胚胎肌肉组织的发育^[15],刺激胚胎莱氏细胞的有丝分裂,促进睾丸间质细胞的分化^[25]。给绵羊胚胎静脉灌注IGF-I 4d后,胚胎肾血流量、肾素浓度和活力、肾小球滤过率、远曲小管重吸收能力均明显增加^[26]。通过胎儿肠道灌注IGF-I也能够促进包括肠道在内的一些组织器官的发育^[27]。肝脏分泌的IGFs在局部还通过自分泌和旁分泌机理发挥促生长作用,试验已经发现大鼠胎儿肝脏分泌的IGF-I能刺激肝细胞中糖原的合成^[28]。除此之外,IGF-I还促进了胎盘的调节功能,从而在胎儿生长发育过程中发挥着重要的调节作用。

虽然孕妇血清中的IGF-I不能经过胎盘屏障,但它也会调节胎儿营养供给、增加胎儿IGF-I的分泌及生物利用度,从而起到促进胎儿正常发育的作用^[29]。Klauwer等研究发现,孕妇血清IGF-I水平与新生儿体重、身高呈正相关,表明母体的IGF-I水平对胎儿的生长发育有重要作用^[30]。

外源性IGF-I对细胞增殖和胚胎发育也发挥着重要作用。Harvey等的实验表明0.1~1.0 ng/ml的IGF-I就能促进细胞分化^[24]。IGF-I刺激培养的细胞有丝分裂的作用通常需要其它因子的参与,IGF-I只有与促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)协调才能刺激大鼠甲状腺源细胞的DNA合成;培养液中只有存在FSH时,IGF-I才有明显的促孕酮合成的能力。

2.2 IGF-II对胚胎发育的作用 IGF-II作为胚胎生长因子,不仅促进细胞增殖和分裂,而且调节胚胎的物

质代谢。到妊娠中、后期,胎儿血液中的IGF-II可随血流抵达各组织、器官,并与靶细胞上相应的受体作用,促进细胞的DNA、RNA及蛋白质的生物合成。小鼠胚胎IGF-II基因失活后,胚胎在发育早期生长就会受到影响,至分娩时体重仅为正常初生体重的60%^[31]。缺失胎盘IGF-II基因的转录体PO也会影响胎盘自身发育,引起胎儿发育迟缓(intrauterine growth restriction, IUGR)^[4]。

IGF-II能促进成肌细胞的增殖、肌纤维的分化以及软骨中I型胶原的形成^[32]和肾的发生^[33],促进胎儿肠上皮细胞和肠道成纤维细胞的分化。IGF-II也是中枢神经系统的一种生长和分化因子,给妊娠大鼠中枢补充IGF-II能提高采食量并改变大鼠的摄食行为。

IGF-II型受体对哺乳动物胚胎的正常发育也至关重要。缺少IGF-II型受体基因会造成小鼠胚胎的心脏畸形,而且这种小鼠循环系统中IGF-II的水平比正常小鼠胚胎中的要高^[34]。

2.3 IGFBPs对胚胎发育的作用 IGFBPs通过调节IGFs的功能从而对胚胎发育起重要作用。它们对IGFs的调节机制还不甚明了,目前认为它们至少具有两种功能,即(1)参与IGFs的转运,延长IGFs的半衰期,促进IGFs的内分泌功能;(2)与IGF受体竞争性结合IGFs,从而减弱或抑制IGFs的作用。

在胎儿发育过程中,IGFBPs是IGFs旁分泌作用的重要调节因子。其中,不论是胚胎产生的还是母体合成的过量IGFBP-1对胎盘和胎儿的发育都有不良影响^[35]。Doublie等实验也发现,妊娠母鼠体内IGFBP-1的过量表达会导致小鼠胎儿发育迟缓^[33]。

随着胚龄的增加,母体脐血中IGFBP-1水平逐渐降低,而IGFBP-2不发生变化,IGFBP-3逐渐升高^[36],这表明IGFBP-1、IGFBP-2可能与胎儿的关系较大,IGFBP-3对动物生后发育的作用大。但是,也有试验发现妊娠末期母体血清中IGFBP-3水平与胎儿大小呈正相关^[30],而且,较高水平的IGFBP-3可能促进小鼠胎儿心脏、肝脏和胰腺的发育,表明IGFBP-3的对胚胎发育的作用与IGFBP-1的可能不同。

3 IGFs与胎儿发育迟缓

胎儿在子宫内发育情况与IGFs水平密切相关,脐血与胎盘血中生长因子水平与新生儿身长、体重成正比^[36]。当IGF-I基因发生无意义突变或IGF-II基因被破坏后,胎儿出现IUGR现象。试验发现,IUGR大鼠胎儿的血清中IGF-I和IGF-II水平均比对照组低^[37];新生IUGR仔猪的体重和血清IGF-I浓度分别比正常仔

猪低 10% 和 30%^[38]。在人类医学临床也发现了类似结果,即 IUGR 胎儿脐血中 IGFs 水平明显低于正常水平^[39,40]。此外,人为结扎子宫动脉、外科手术切除部分胎盘组织或切除胎儿胰腺造成胎儿 IUGR 时,胎儿血清 IGF-I 水平降低,而且胎儿发育迟缓时,母体胎盘血管常常出现病变,这样使胎儿的血液供应减少而处于“营养不良”状态,从而降低血清和组织 IGF-I 的水平^[10]。不过,也有试验发现 IUGR 胎儿体内的 IGFs 水平非但不降低,反而升高^[41],这有可能是一种补偿效应。另外,胎儿发育迟缓时,母体血清中 IGFBP-1 和 IGFBP-3 水平明显高于正常值^[39,40],这表明 IGFbps 可能通过抑制 IGFs 的作用影响胎儿生长发育。

提高胚胎 IGF-I 水平是治疗 IUGR、促进胎儿正常生长的一种有效方法。rhIGF-I 能明显增加胎儿血清 IGF-I 含量、胎盘重量和 IUGR 胚胎的重量^[42]。Bloomfield 给妊娠后期的 IUGR 绵羊胚胎补充 rhIGF-I,10 d 后胚胎的肠道重量、肠壁厚度均恢复到正常水平^[43]。给 IUGR 猪胚胎灌注 IGF-I,胚胎的循环 IGF-I 浓度、生长速度、体组织中蛋白质和脂肪沉积量均明显增加^[38]。

参 考 文 献

- [1] Bach L A, Rechler M M. Insulin-like growth factor binding proteins. *Diabetes Rev*, 1995, **3**:38 ~ 61.
- [2] Han V K, D'Ercole A J, Lund P K. Cellular localization of somatomedin(insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science*, 1987, **236**:193 ~ 197.
- [3] Xu R J, Wang T. Gastrointestinal absorption of insulin-like growth factor-I in neonatal pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996, **23**:430 ~ 437.
- [4] Constancia M, Hemberger M, Hughes J, et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature (London)*, 2002, **417**(6 892):945 ~ 948.
- [5] Doherty A S, Temeles G L, Schultz R M. Temporal pattern of IGF-I expression during mouse preim-plantation embryogenesis. *Mol Repro Dev*, 1994, **37**:21 ~ 26.
- [6] Osgerby J C, Wathes D C, Howard D, et al. The effect of maternal undernutrition on ovine fetal growth. *J Endocr*, 2002, **173**(1):131 ~ 141.
- [7] Aberdeen G W, Pepe G J, Albrecht E D. Developmental expression of and effect of betamethasone on the messenger ribonucleic acid levels for peptide growth factors in the baboon fetal adrenal gland. *J Endocr*, 1999, **163**(1):123 ~ 130.
- [8] Lee Chang I, Goldstein O, Han Vitor K M, et al. IGF-II and IGF binding protein (IGFBP-1, IGFBP-3) gene expression in fetal rhesus monkey tissues during the second and third trimesters. *Pediatr Res*, 2001, **49**(3):379 ~ 387.
- [9] Goodyer Cynthia G, Figueiredo Rilene M O, Krackovitch Stephanie. Characterization of the growth hormone receptor in human dermal fibroblasts and liver during development. *Am J Physiol*, 2001, **281**(6 Part 1):E1 213 ~ E1 220.
- [10] Davenport M L, D'Ercole A J, Underwood L E. Effect of maternal fasting on fetal growth, serum insulin-like growth factors, and tissue IGF messenger ribonucleic acids. *Endocrinol*, 1990, **126**:2 062 ~ 2 206.
- [11] Brameld J M, Mostyn A, Dandrea J, et al. Maternal nutrition alters the expression of insulin-like growth factors in fetal sheep liver and skeletal muscle. *J Endocr*, 2000, **167**(3): 429 ~ 437.
- [12] Stewart C E, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiol Rev*, 1996, **76**(4):1 005 ~ 1 026.
- [13] Green L R, Kawagoe Y, Hill D J, et al. The effect of intermittent umbilical cord occlusion on insulin-like growth factors and their binding proteins in preterm and near-term ovine fetuses. *J Endocr*, 2000, **166**(3):565 ~ 577.
- [14] Forhead A J, Li J, Gilmour R S, et al. Thyroid hormones and the mRNA of the GH receptor and IGFs in skeletal muscle of fetal sheep. *Am J Physiol*, 2002, **282**(1 Part 1):E80 ~ E86.
- [15] Li J, Forhead A J, Dauncey M J, et al. Control of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I expression by cortisol in ovine fetal skeletal muscle. *J Physiol (Cambridge)*, 2002, **541**(2):581 ~ 589.
- [16] Hill D J, Hogg J, Petrik J, et al. Cellular distribution and ontogeny of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding protein messenger RNAs and peptides in developing rat pancreas. *J Endocr*, 1999, **160**(2):305 ~ 317.
- [17] Han V K, Matsell D G, Delhanty P J, et al. IGF-binding protein mRNAs in the human fetus: tissue and cellular distribution of developmental expression. *Horm Res*, 1996, **45**:160 ~ 166.
- [18] Zollers W G, Babischkin J S, Pepe G J, et al. Developmental regulation of placental insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF-binding protein-1 and -2 messenger RNA expression during primate pregnancy. *Biol Reprod*, 2001, **65**(4):1 208 ~ 1 214.
- [19] Shen W H, Yang X, Boyle D W, et al. Effects of intravenous insulin-like growth factor-I and insulin administration on insulin-like growth factor-binding proteins in the ovine fetus. *J Endocr*, 2001, **171**(1):143 ~ 151.
- [20] Price W A. Peptide growth factors regulate insulin-like growth factor binding protein production by fetal rat lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, **20**(2):332 ~ 341.

- [21] Callaher B W, Breier B H, Keven C L, *et al.* Fetal programming of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3: evidence for an altered response to undernutrition in late gestation following exposure to periconceptual undernutrition in the sheep. *J Endocr*, 1998, **159**(3):501 ~ 508.
- [22] Smith E P, Sadler T W, D'Ercole A J. Somatomedins/insulin-like growth factors, their receptor and binding proteins are present during mouse embryogenesis. *Dev*, 1987, **101**:73 ~ 82.
- [23] Wu J, Zhang L, Liu P. Development of human fetal preantral follicles *in vitro*. *Chin J Obstet Gynecol*, 1998, **33**(9):520 ~ 523.
- [24] Harvey M B, Kaye P L. Mouse blastocysts respond metabolically to short-term stimulation by insulin and IGF-I through the insulin receptor. *Mol Reprod Dev*, 1991, **29**:253 ~ 258.
- [25] Rouiller F V. Expression and effect of insulin-like growth factor I on rat fetal Leydig cell function and differentiation. *Endocrinol*, 1998, **139**(6):2926 ~ 2934.
- [26] Marsh A C, Gibson K J, Wu J, *et al.* Chronic effect of insulin-like growth factor I on renin synthesis, secretion, and renal function in fetal sheep. *Am J Physiol*, 2001, **281**(1 Part 2): R318 ~ R326.
- [27] Kimble R M, Breier B H, Gluckman P D, *et al.* Enteral IGF-I enhances fetal growth and gastrointestinal development in oesophageal ligated fetal sheep. *J Endocr*, 1999, **162**(2): 227 ~ 235.
- [28] 王凡, 羊惠君, 李瑞祥等. 胰岛素样生长因子-I 在胎儿肝、肾等组织的免疫组化研究. *四川解剖学杂志*, 1999, **7**(4):230 ~ 233.
- [29] Bass J, Oldham J, Sharma M, *et al.* Growth factors controlling muscle development. *Domest Anim Endocrinol*, 1999, **17**(2):191 ~ 197.
- [30] Klauwer D, Blun W F, Hanitsch S, *et al.* IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP 1, 2 and 3 levels in venous cord blood: relationship to birth weight, length, and gestational age in health newborns. *Acta Paediatr*, 1997, **86**:826 ~ 833.
- [31] 岳占磁, 杨增明. 哺乳动物基因印迹及其与胚胎发育的关系. *动物学杂志*, 1999, **34**(4):56 ~ 59.
- [32] D'Ercole A J, Ye P, Gutierrez-Ospina G. Use of transgenic mice for understanding the physiology of insulin-like growth factors. *Horm Res*, 1996, **45**:5 ~ 7.
- [33] Doublier S, Amri K, Seurin D, *et al.* Overexpression of human insulin-like growth factor binding protein-1 in the mouse leads to nephron deficit. *Pediatr Res*, 2001, **49**(5):660 ~ 666.
- [34] Han V K. The ontogeny of growth hormone, insulin-like growth factors and sex steroids: molecular aspects. *Horm Res*, 1996, **45**:61 ~ 66.
- [35] Crossey P A, Pillai C C, Miell J P. Altered placental development and intrauterine growth restriction in IGF binding protein-1 transgenic mice. *J Clin Invest*, 2002, **110**(3):411 ~ 418.
- [36] 周坚, 黎丽红, 朱斌等. 胰岛素样生长因子-II 与胎儿生长迟缓的探讨. *中华围产医学杂志*, 2000, **3**(1):36.
- [37] 姚裕家, 白波, 李炜如等. 鼠血清胰岛素样生长因子水平改变与追赶生长的关系研究. *中华围产医学杂志*, 2001, **4**(1):42 ~ 44.
- [38] Schoknecht P A, Ebner S, Skottner A, *et al.* Exogenous insulin-like growth factor-I increases weight gain in intrauterine growth-retarded neonatal pigs. *Pediatr Res*, 1997, **42**(2):201 ~ 207.
- [39] Holmes R, Montemagno R, Jones J, *et al.* Fetal and maternal plasma insulin-like growth factors and binding proteins in pregnancies with appropriate or retarded fetal growth. *Early Hum Dev*, 1997, **49**(1):7 ~ 17.
- [40] Cianfarani S, Germani D, Rossi P, *et al.* Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of action-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res*, 1998, **44**(3):374 ~ 380.
- [41] Bauer R, Walter B, Hoppe A, *et al.* Body weight distribution and organ size in newborn swine (*sus scrofa domestica*): a study describing an animal model for asymmetrical intrauterine growth retardation. *Exp Toxicol Pathol*, 1998, **50**:59 ~ 65.
- [42] Skarsgard E D, Amii L A, Dimmitt R A, *et al.* Fetal therapy with rhIGF-I in a rabbit model of intrauterine growth retardation. *J Surg Res*, 2001, **99**(1):142 ~ 146.
- [43] Bloomfield F H, Bauer M K, van Zijl P L, *et al.* Amniotic IGF-I supplements improve gut growth but reduce circulating IGF-I in growth-restricted fetal sheep. *Am J Physiol*, 2002, **282**(2 part 1): E259 ~ E269.