

母代高脂饮食诱导子代在小鼠生命早期出现 糖脂代谢紊乱且具有雄性易感性

郑佳, 肖新华, 张茜, 于淼, 许建萍, 王志新

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 卫生部内分泌重点实验室, 北京 100730)

【摘要】 目的 探讨孕期和哺乳期的高脂饮食能否导致子代在生命早期出现糖脂代谢紊乱。**方法** 成年雌性 C57BL/6J 小鼠与正常饮食雄性小鼠进行交配, 孕鼠随机分为高脂饮食组和正常饮食组, 在孕期和哺乳期喂养高脂饲料或正常饲料, 至交配后第一代鼠断乳时(3 周龄)观察其糖脂代谢相关性指标以及肝脏病理表现。**结果** 较正常饮食组子鼠相比, 高脂饮食子鼠出生体重更低($P < 0.05$)。在断乳时, 高脂饮食组雄性子鼠体重较重($P = 0.038$), 腹腔糖耐量实验 30 min 和 60 min 血糖明显升高(P 值分别为 < 0.001 和 < 0.01), 糖耐量曲线下面积较大($P = 0.0016$), HOMA-IR 值较大($P < 0.05$), 雌性子鼠腹腔糖耐量实验在 30 min 血糖高于正常组($P < 0.01$), 而糖耐量曲线下面积和 HOMA-IR 值在两组之间无明显统计学意义。雄性和雌性子代小鼠空腹胆固醇水平高脂饮食组均高于正常饮食组(P 值分别为 < 0.0001 和 0.0004), 而两组雄性和雌性子代小鼠空腹胰岛素和甘油三酯水平差异均无显著性(P 均 > 0.05)。另外, 在断乳时高脂饮食子鼠出现肝脏脂肪变性, 雌性和雄性子鼠无明显差异。**结论** 母鼠孕期和哺乳期高脂饮食能够诱导子代在生命早期就能出现糖脂代谢紊乱并且雄性子鼠更易出现肥胖、糖耐量异常、胰岛素抵抗。

【关键词】 母代高脂饮食; 糖脂代谢; 早期; 子代; 雄性; 小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 04-0006-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.04.002

Maternal high-fat diet induces aberrant glucose and lipid metabolism in the early life of offspring and male susceptibility

ZHENG Jia, XIAO Xin-hua, ZHANG Qian, YU Miao, XU Jian-ping, WANG Zhi-xin

(Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health,
Peking Union Medical College Hospital, Diabetes Research Center of Chinese
Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective Maternal dietary modifications determine the susceptibility to metabolic diseases in adult life. However, whether maternal high-fat diet can induce early-onset aberrant glucose and lipid metabolism in offspring mice is less understood. **Materials and Methods** We examined the effects of feeding the pregnant mice with either a high fat diet or normal chow diet throughout pregnancy and lactation on the glucose and lipid metabolism in their offsprings. Some glucose and lipid metabolism biomarkers and hepatic histology were analyzed. **Results** At weaning, for males of dams fed high-fat diet, they had heavier body weight, the blood glucose levels were significantly higher at 30 min ($P < 0.001$) and 60 min ($P < 0.01$) after intraperitoneal glucose administration, and the AUC was also significantly larger ($P = 0.0016$) and HOMA-IR was higher ($P < 0.05$). For females of dams fed high-fat diet, they had higher blood glucose levels at 30 min ($P < 0.01$) after intraperitoneal glucose administration. No significant differences were observed of AUC and HOMA-IR. Both males and females of dams fed high-fat diet had elevated total cholesterol levels ($P < 0.0001$ and $P =$

[基金项目] 国家自然科学基金(81170736); 国家临床重点专科建设项目。

[作者简介] 郑佳(1988-), 女, 硕士生。E-mail: zhengjiapumc@163.com。

[通讯作者] 肖新华。E-mail: xiaoxinhua@medmail.com.cn

0.0004, respectively). Triglyceride levels showed no significant differences between the two groups of males and females. The offsprings of high-fat diet group indicated hepatic steatosis and there were no differences between males and females.

Conclusions Maternal high fat diet during pregnancy and lactation can induce early-onset aberrant glucose and lipid metabolism in offspring mice, and the male offsprings are more prone to metabolic changes, such as obesity, glucose intolerance and insulin resistance.

【Key words】 Maternal high-fat diet; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Early-onset; Offspring, male; Mice

众所周知,孕期和(或)哺乳期是影响子代生长发育的关键时期。早在 20 世纪 90 年代,英国南安普敦大学 Barker 教授和剑桥大学 Hales 教授就提出“胎儿代谢编程假说”,认为生命早期包括孕期和(或)哺乳期营养不良对子代一生有长远影响,即早期营养不良者在成年时患肥胖、高血压、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、糖尿病等代谢性疾病风险明显升高^[1]。近年来,大量的临床队列研究和动物模型也证实了这一假说的存在。

大量动物研究表明,母鼠营养过剩能够导致子代出现肥胖,糖耐量异常,胰岛素抵抗和血脂紊乱^[3-5]。然而,这些动物实验普遍关注的是母鼠高脂饮食对子鼠成年期甚至老年期的影响,在子鼠生命更早期如断乳时是否存在代谢紊乱仍不清楚。因此,本研究旨在探讨母鼠高脂饮食对子代生命早期糖脂代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物、分组及处理

SPF 级 C57BL/6J 小鼠,7 周龄,雌性 16 只,雄性 8 只,体重 18~20 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2013-0107】,饲养于中国医学科学院医学实验动物研究所 SPF 级的饲养间【SYXK(京)2013-0012】。普通饲料高脂饲料均由北京科澳协力饲料有限公司提供。基于以往实验动物模型,普通饲料的能量组成为:11.4% 脂肪、62.8% 碳水化合物、25.8% 蛋白质(总热量:12.6 kJ/g)。高脂饲料的能量组成为:58% 脂肪、25.6% 碳水化合物、16.4% 蛋白质(总热量:23.4 kJ/g)^[6]。

7 周龄 C57BL/6J 雌性和雄性小鼠给予 1 周时间适应环境,期间均给予正常饮食。于 8 周龄时进行交配,下午 7 时雌雄鼠 2:1 合笼,翌日上午 6 时观察阴栓,以观察到阴栓记录为确定怀孕并记录怀孕第 0.5 天。孕鼠单笼饲养并随机分为高脂饮食组(high fat diet, HFD)和正常饮食组(normal chow diet, NCD),每组 8 只。生产后将窝仔数量调整为 6

只,在哺乳期继续孕期饮食饲养,3 周后断乳,具体实验流程如图(图 1)。孕期和哺乳期均自由摄食饮水,昼夜各 12 h 循环,环境温度保持在 $22 \pm 2^\circ\text{C}$,湿度适宜,每天记录摄食情况。

子鼠于 3 周龄时,空腹 12 h 后,处死小鼠,从眼眶静脉丛采血,4000 r/min,5 min 常温离心后取血清,置于 -80°C 以待进行代谢指标的测定。另外取肝脏组织置于放入 4% 多聚甲醛固定。所有操作均在中国医学科学院医学实验动物研究所进行,均经过中国医学科学院医学实验动物研究所动物伦理委员会审核通过。

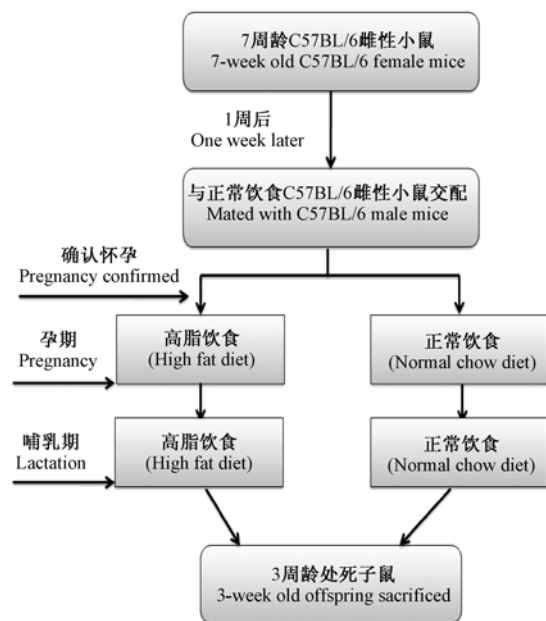


图 1 动物实验流程图

Fig. 1 The flow diagram of animal experiment

1.2 实验方法

1.2.1 子代体重测量

母鼠于怀孕第 0.5 天与怀孕第 20 天测定体重。子鼠于出生第 0.5 天记录出生体重,为了减少窝仔数量的差异,出生体重 = 窝重/只数。在哺乳期每只子鼠每三天测量 1 次体重。

1.2.2 子代腹腔糖耐量实验

子代小鼠 3 周龄时禁食 12 h 后取尾静脉血用

德国拜安康血糖仪测定空腹血糖值,记为 BG0。随即,给予 20% 葡萄糖溶液(2 mg/g 体重)腹腔注射,分别于注射后 30 min,60 min 和 120 min 取尾静脉血测定血糖值,记为 BG30、BG60 及 BG120。根据四个时间点的血糖值计算糖耐量曲线下面积(area under the curve, AUC),糖耐量曲线下面积公式为: $AUC = 0.5 \times BG0 + BG30)/2 + 0.5 \times (BG30 + BG60)/2 + 1 \times (BG60 + BG120)/2$ [7]。

1.2.3 子代胰岛素测定和 HOMA-IR 值

小鼠血清胰岛素测定采用小鼠超敏酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购于美国 ALPCO 公司,试剂盒编号为:80-INSMSU-E01, Salem, NH, 批间差异为 4.2%。所有操作均严格按照试剂操作说明书进行,并且所有样本均进行双孔重复。另外,采用胰岛素抵抗指数稳态模型(HOMA-IR)来评估子代小鼠胰岛素抵抗的情况。HOMA-IR 的计算公式为: $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} (\mu\text{U/mL}) \times \text{空腹血糖} (\text{mmol/L}) / 22.5$ [8]。

1.2.4 子代甘油三酯和胆固醇的测定

小鼠血清甘油三酯和胆固醇的测定采用比色法,试剂盒分别购于美国 BioVision 公司,试剂盒编号分别为甘油三酯(K603-100, Mountain View, CA),胆固醇(K622-100, Mountain View, CA)。所有操作均严格按照试剂操作说明书进行,并且所有样本均进行双孔重复。

1.2.5 子代肝脏组织 HE 染色

3 周龄子代小鼠处死后,剪开腹部,取肝脏,放入 4% 多聚甲醛固定,24 h 后放入梯度酒精常规脱水包埋切片,切片后进行苏木精-伊红(HE)染色,观察不同组别之间肝脏的病理改变。

1.2.6 统计学分析

采用 SPSS 15.0 统计软件进行统计学分析,计量资料数据用均数 ± 标准差表示,子鼠的出生体重,3 周龄体重、糖耐量曲线下面积,胰岛素, HOMA-

IR 值,总胆固醇、甘油三酯采用独立样本 *t* 检验实现,子鼠 3 周龄糖耐量实验各个时间点血糖采用方差分析, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 母鼠孕期体重、血糖变化情况

正常饮食组母鼠与高脂饮食组母鼠在孕前体重和血糖均无明显统计学差异(19.2 ± 1.61 vs. 19.6 ± 1.23 , $P > 0.05$)。产后第 0.5 天,较正常饮食组母鼠相比,高脂饮食组母鼠体重稍重(22.63 ± 2.31 vs. 26.43 ± 2.32 , $P = 0.043$),而两组之间血糖差异无显著性($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 子代小鼠体重增长情况

较正常饮食组子鼠相比,高脂饮食组子鼠出生体重稍轻(1.67 ± 0.17 vs. 1.51 ± 0.14 , $P < 0.05$)。然而出生后第 17 天和出生后第 21 天,高脂饮食子鼠较正常组体重较重(图 2),其中雄鼠在两组之间具有统计学意义(8.74 ± 1.14 vs. 9.73 ± 0.79 , $P = 0.038$),而雌鼠未见明显差异(表 2)。

2.3 子代小鼠 3 周龄糖耐量情况和曲线下面积

由图 2 可知,高脂饮食组 3 周龄雄性子鼠腹腔糖耐量实验 30 min 和 60 min 血糖明显高于正常组($P < 0.001$ 和 $P < 0.01$),雌性小鼠在 30 min ($P < 0.01$)血糖高于正常组,差异均具有显著性(图 3)。糖耐量曲线下面积比较,雄性子鼠高脂饮食组明显大于正常组,具有统计学意义(8.08 ± 1.49 vs. 16.45 ± 5.95 , $P = 0.0016$)。而雌性子鼠糖耐量曲线下面积在两组之间差异无显著性(表 2)。

2.4 子代小鼠 3 周龄血清胰岛素和胰岛素抵抗指标的评价

3 周龄时,两组雄性和雌性子代小鼠空腹胰岛素水平的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。在评估胰岛素抵抗的指标方面,雄性小鼠 HOMA-IR 值高脂饮食组明显高于正常饮食组($P < 0.05$),而

表 1 高脂饮食组和正常组母鼠体重和血糖情况

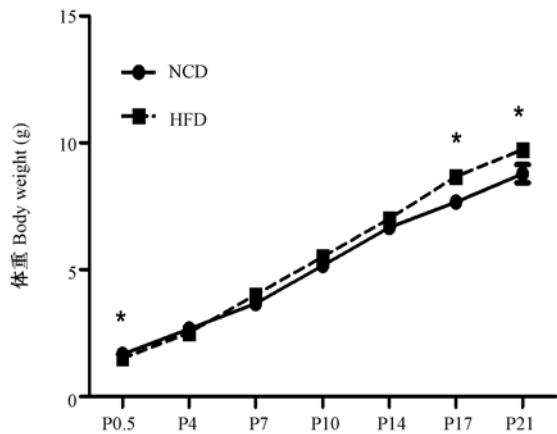
Tab.1 Body weight and blood glucose of the dams during pregnancy in the high-fat diet and normal chow diet groups

组别 Groups		体重/g Body weight	空腹血糖/mmol/L Fasting blood glucose
正常饮食组 NCD group	孕 前 Pre-pregnant	19.2 ± 1.61	4.29 ± 1.16
高脂饮食组 HFD group		19.6 ± 1.23	4.36 ± 1.82
<i>P</i> 值 <i>P value</i>		0.52	0.61
正常饮食组 NCD group	孕 后 Post-pregnant	22.63 ± 2.31	4.52 ± 2.08
高脂饮食组 HFD group		26.43 ± 2.32	4.97 ± 2.69
<i>P</i> 值 <i>P value</i>		0.043	0.28

注:数据用均数 ± 标准差表示, * $P < 0.05$ vs. NCD 组, 各组 $n = 8$, NCD: 正常饮食, HFD: 高脂饮食。

Note: Data are presented as the mean ± S. D. * $P < 0.05$, vs. the NCD group ($n = 8$ per group). NCD: Normal chow diet. HFD: High fat diet.

雌性小鼠 HOMA-IR 值在两组之间差异无显著性($P=0.13$) (图 4)。



注: * $P < 0.05$ vs. NCD 组, 各组 $n = 8$, NCD: 正常饮食, HFD: 高脂饮食。

图 2 高脂饮食组和正常组子代小鼠体重增长情况

Note: * $P < 0.05$ vs. the NCD group ($n = 8$ per group). NCD: Normal chow diet. HFD: High fat diet.

Fig. 2 Body weight gain of the offsprings at weaning in the high-fat diet and normal chow diet groups

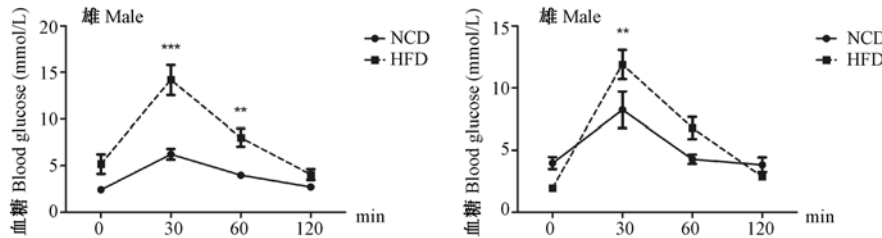
表 2 高脂饮食组和正常组子鼠 3 周龄时各项代谢相关指标的比较

Tab. 2 Metabolic parameters of the offsprings at weaning in the high-fat diet and normal chow diet groups

组别 Groups	空腹血糖 /mmol/L Fasting blood glucose	体重/g Body weight	糖耐量曲线 下面积 /mmol/L·h AUC of IPGTT	胰岛素 /μU/mL Serum insulin	甘油三酯 /mmol/L Triglyceride	总胆固醇 /μg/μL Total cholesterol
雄性 Male						
正常饮食组 NCD group	3.89 ± 1.56	8.74 ± 1.14	8.08 ± 1.49	0.56 ± 0.37	1.11 ± 0.43	1.24 ± 0.12
高脂饮食组 HFD group	5.19 ± 3.17	9.73 ± 0.79	16.45 ± 5.95	0.37 ± 0.20	0.83 ± 0.19	1.77 ± 0.21
P 值 P value	0.21	0.038 *	0.0016 **	0.55	0.15	<0.0001 ***
雌性 Female						
正常饮食组 NCD group	3.54 ± 1.72	8.79 ± 1.42	10.24 ± 2.69	0.69 ± 0.19	1.10 ± 0.71	1.12 ± 0.17
高脂饮食组 HFD group	4.89 ± 2.96	9.33 ± 0.53	12.97 ± 4.03	0.51 ± 0.25	0.62 ± 0.18	1.52 ± 0.13
P 值 P value	0.18	0.32	0.12	0.35	0.11	0.0004 ***

注: 数据用均数 ± 标准差表示。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. NCD 组, 各组雌雄 $n = 8$, NCD: 正常饮食, HFD: 高脂饮食。

Note: Data are presented as the mean ± S. D. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. the NCD group (8 males and 8 females per group). NCD: Normal chow diet. HFD: High fat diet.



注: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs NCD 组, 各组雌雄 $n = 8$, NCD: 正常饮食, HFD: 高脂饮食。

图 3 高脂饮食组和正常组子代小鼠 3 周龄腹腔糖耐量

Note: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. the NCD group (8 males and 8 females). NCD: Normal chow diet. HFD: High fat diet.

Fig. 3 Glucose tolerance test of the offsprings at weaning in the high-fat diet and normal chow diet groups

2.5 子代小鼠 3 周龄血脂情况

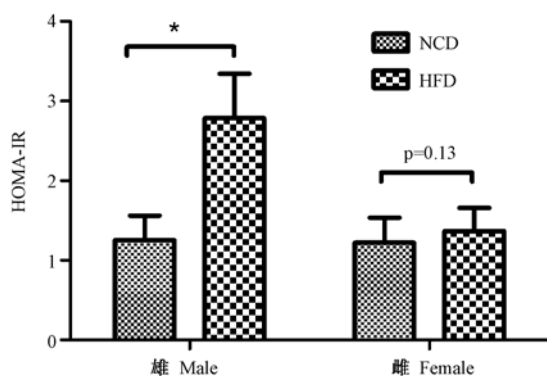
3 周龄时, 两组雄性和雌性子代小鼠空腹甘油三酯水平的差异均无显著性(P 均 > 0.05)。而雄性和雌性子代小鼠空腹胆固醇水平高脂饮食组均高于正常饮食组, 差异均具有显著性(P 值分别为 < 0.0001 和 0.0004) (表 2)。

2.6 子代小鼠 3 周龄肝脏病理情况

由肝脏 HE 染色可知, 高脂饮食组子鼠在 3 周龄时肝细胞就已经出现明显气球样变, 伴有大量脂肪空泡形成, 多为小泡型。而在正常饮食组子鼠的肝脏组织中没有发现这一改变 (图 5, 见彩插 1)。

3 讨论

近年来, 糖尿病的发病率急剧攀升。尽管人们普遍认为基因与生活方式是糖尿病等代谢性疾病增加的主要因素, 但是糖尿病发病率的急剧上升很难仅仅从基因和生活方式上得到解释。随着 Barker 等^[1]提出“胎儿代谢编程假说”这一理论之后, 越来越多的研究开始关注早期发育环境对成年期发生代谢性疾病的影响。大量的临床研究和动物模型显示



注: * $P < 0.05$ vs. NCD 组, 各组雌雄 $n = 8$, NCD: 正常饮食, HFD: 高脂饮食。

图 4 高脂饮食组和正常组子代小鼠 3 周龄胰岛素抵抗指标

Note: $P < 0.05$ vs. the NCD group 8 males and 8 females. NCD: Normal chow diet. HFD: High fat diet.

Fig. 4 Insulin resistance indicator of the offsprings at weaning in the high-fat diet and normal chow diet groups

早期营养不良者(包括营养缺乏与营养过剩)在成年期甚至老年期患肥胖、动脉硬化、胰岛素抵抗、糖尿病等代谢性疾病的风险明显升高^[9-12]。

本研究显示,较正常饮食组子鼠相比,高脂饮食子鼠虽然出生体重更低,然而 3 周以后,在断乳时,高脂饮食子鼠体重就高于正常饮食组,并且在雄性小鼠中差异更为明显。高脂饮食小鼠的生长率提示“追赶型生长”现象的存在。所谓追赶生长又叫补偿性生长,用来描述因不良因素导致生长迟缓的个体在去除这些因素后出现的生长加速现象。大量证据显示追赶生长能显著增加肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的易感性^[13]。如果追赶生长发生在生命早期即一出生就开始出现体重的急剧增加,那么追赶生长所带来的风险会更大^[14]。通过监测母鼠摄食量从而评价母鼠和子鼠的摄食情况,结果显示,在孕期和哺乳期两组母鼠摄食量明显差异,那么造成这一现象的存在可能与高脂饮食有关,与正常饮食相比,高脂饮食含有猪油、蛋黄粉、蔗糖、胆固醇和酪蛋白等原料,因此能量较高。哺乳期的高脂饮食相对于正常饮食仍处于一种不良的宫内环境之下,因此可以解释高脂饮食组子鼠体重较低,而孕后期这一不良的宫内环境解除,伴随着高脂饮食的摄入,可能导致母乳能量较高,加之子鼠处于生长发育的高峰期,摄食量会较大,从而导致断乳后体重明显高于正常组。

另外,本研究发现,较正常饮食组子鼠相比,在断乳时,高脂饮食组子鼠体重较重,并且已经出现糖耐量异常,胰岛素抵抗,血清胆固醇水平升高和肝脏脂肪变性。既往有研究显示,母鼠在孕前、孕期和哺乳期持续高脂饮食能够导致子代在 8 周至 36 周龄出现代谢性疾病,如肥胖,血脂紊乱,胰岛素抵抗和糖尿病^[5, 15-17]。另一项研究显示,母鼠高脂饮食能够导致子代在 15 周龄出现非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎,继续饲养至 30 周龄,这种现象更为严重^[18]。然而,这些实验都局限于只能观察到早期不良营养对子鼠成年期或者老年期的影响,并不清楚这种不良的影响是何时开始出现的。因此与以往研究不同的是,本研究关注的是早期营养不良对子代生命更早期(断乳时)的影响,而不是成年期或者老年期,结果提示,在断乳时这种不良的影响已经存在并且会持续影响。

本研究显示,在高脂饮食组,较雌性子鼠而言,雄性子鼠更易出现肥胖、糖耐量异常、胰岛素抵抗,这与之前的研究结果一致^[19, 20]。这可能与雄性小鼠摄食量更多相关,另一解释可能为雌性小鼠的糖脂代谢可能受到性激素水平的调节。

综上所述,母代高脂饮食可以在生命早期水平就能影响子代小鼠的代谢状态,使代谢相关器官功能受损,从而增加子代发生代谢性疾病的风险,推测可能是因为母代不良的营养状况引起宫内环境的改变,从而导致在胚胎发育期或新生儿期造成与代谢相关的一些基因功能发生改变,从而引起子代在生命早期水平出现代谢紊乱^[21]。如今,表观遗传学已经成为众多领域的研究热点。越来越多的数据显示表观遗传学机制在糖脂代谢异常的发生发展的过程中起着十分关键的作用^[22]。因此,表观遗传修饰是否与宫内环境改变而造成子代在生命早期出现代谢性疾病有关,这也是我们即将要进一步深入研究和探讨的问题。

(本文图 5 见彩插 1。)

参考文献

- [1] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease [J]. *Lancet*, 1989, 2 (8663): 577-580.
- [2] Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? [J]. *Br J Prev Social Med*, 1977, 31(2): 91-95.
- [3] Yokomizo H, Inoguchi T, Sonoda N, et al. Maternal high fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic beta

- cell function in adult offspring with gender differences in mice [J]. *Am J Physiol Endocr Metab*, 2014, 306(10):E1163 – 75.
- [4] Treesukosol Y, Sun B, Moghadama A, et al. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation reduces the appetitive behavioral component in female offspring tested in a brief-access taste procedure [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 306(7):R499 – 509.
- [5] Zhang J, Zhang F, Didelot X, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring [J]. *BMC Genomics*, 2009, 10:478.
- [6] Winzell MS, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2004, 53 Suppl 3:S215 – 219.
- [7] Purves RD. Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the-curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC) [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1992, 20(3):211 – 226.
- [8] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7):412 – 419.
- [9] McKay JA, Xie L, Manus C, et al. Metabolic effects of a high-fat diet post-weaning after low maternal dietary folate during pregnancy and lactation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(5):1087 – 1097.
- [10] Watkins AJ, Sinclair KD. Paternal low protein diet affects adult offspring cardiovascular and metabolic function in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*, DOI: 10.1152/ajpheart.00981.2013
- [11] Goyal R, Longo LD. Maternal protein deprivation: sexually dimorphic programming of hypertension in the mouse [J]. *Hypert Res*, 2013, 36(1):29 – 35.
- [12] Benatti RO, Melo AM, Borges FO, et al. Maternal high-fat diet consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) expression in offspring [J]. *Br J Nutr*, 2014, 111(12):2112 – 122.
- [13] Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels [J]. *Diabetologia*, 2004, 47(6):1064 – 1070.
- [14] Dulloo AG. A role for suppressed skeletal muscle thermogenesis in pathways from weight fluctuations to the insulin resistance syndrome [J]. *Acta Physiol Scand*, 2005, 184(4):295 – 307.
- [15] Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, et al. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice [J]. *Br J Nutr*, 2009, 102(4):514 – 519.
- [16] Borengasser SJ, Kang P, Faske J, et al. High fat diet and in utero exposure to maternal obesity disrupts circadian rhythm and leads to metabolic programming of liver in rat offspring [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84209.
- [17] Masuyama H, Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(6):2823 – 2830.
- [18] Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression [J]. *Hepatology*, 2009, 50(6):1796 – 1808.
- [19] tsuduki T, Kitano Y, Honma T, et al. High dietary fat intake during lactation promotes development of diet-induced obesity in male offspring of mice [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2013, 59(5):384 – 392.
- [20] Van Straten EM, Bloks VW, Van Dijk TH, et al. Sex-dependent programming of glucose and fatty acid metabolism in mouse offspring by maternal protein restriction [J]. *Gender Med*, 2012, 9(3):166 – 79 e13.
- [21] Velloso LA. Maternal consumption of high-fat diet disturbs hypothalamic neuronal function in the offspring: implications for the genesis of obesity [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2):543 – 545.
- [22] Aguilera O, Fernandez A F, Munoz A, et al. Epigenetics and environment: a complex relationship [J]. *J Appl Physiol*, 2010, 109(1):243 – 251.

[收稿日期] 2014-05-09