

孕前和孕期母鼠低硒饲料喂养对胎鼠生长发育的损害作用

张翔, 冯玉杰, 朱华龙, 干雨, 罗彪, 李建, 徐德祥, 王华

安徽医科大学公共卫生学院卫生毒理学系, 环境毒理学安徽普通高校重点实验室, 安徽 合肥 230032

摘要:

[目的] 孕期母体硒缺乏导致胎儿生长受限的发生风险升高目前尚存在争议, 本研究旨在从动物实验中探讨孕前和孕期母鼠低硒饲料喂养对胎鼠生长发育的影响及其相关机制。

[方法] 40只3周ICR雌鼠被随机分为对照组和低硒组各20只, 对照组与低硒组分别喂养维持饲料(硒质量分数为0.18 mg/kg)和低硒饲料(硒质量分数为0.02 mg/kg), 连续喂养8周后与正常雄鼠交配, 孕鼠继续分组喂养至受孕第18天, 然后剖杀孕鼠, 评价胎鼠生长发育情况, 收集母鼠、胎鼠血清和胎盘, 用石墨炉原子吸收法检测血清硒质量浓度, 用定量RT-PCR方法检测胎盘 *Cat*、*Sod1* 和 *Sod2* mRNA 水平, 用免疫组化和 Western blot 方法检测胎盘 3-硝基酪氨酸(3-NT)表达。所有计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)来描述, 采用 *t* 检验进行两组之间比较。

[结果] 在孕前和孕期阶段, 低硒组和对照组母鼠总进食量和体重增长之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。硒质量浓度检测结果显示, 对照组孕鼠和胎鼠血清硒质量浓度分别为(121.7 $\pm$ 43.0)和(79.5 $\pm$ 30.8) $\mu\text{g/L}$, 低硒组孕鼠和胎鼠血清硒质量浓度分别为(74.6 $\pm$ 34.7)和(36.2 $\pm$ 26.0) $\mu\text{g/L}$, 低硒组孕鼠血清和胎鼠血清硒质量浓度均低于对照组($P<0.05$)。生长发育检查结果表明, 对照组胎鼠体重为(1.38 $\pm$ 0.08) g, 低硒组胎鼠体重为(1.31 $\pm$ 0.06) g, 低硒组胎鼠体重低于对照组($P<0.05$)。定量RT-PCR结果显示, 低硒组与对照组胎盘组织 *Cat*、*Sod1* 和 *Sod2* mRNA 水平之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。免疫组织化学结果显示, 低硒组小鼠胎盘组织 3-NT 阳性细胞数高于对照组($P<0.05$)。Western blot 结果显示, 低硒组小鼠胎盘组织 3-NT 蛋白表达水平高于对照组($P<0.05$)。

[结论] 孕前和孕期母鼠低硒饲料喂养引起胎鼠生长受限, 可能与胎盘氧化应激反应有关。

关键词: 低硒; 孕前和孕期; 出生体重; 胎盘; 氧化应激

Impairments of maternal exposure to low selenium diet before and during pregnancy on growth and development of mouse fetuses ZHANG Xiang, FENG Yu-jie, ZHU Hua-long, GAN Yu, LUO Biao, LI Jian, XU De-xiang, WANG Hua (Department of Toxicology/Environmental Toxicology of Anhui Higher Education Institutes, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract:

[Objective] Whether maternal selenium deficiency during gestation elevates the risk for fetal growth restriction (FGR) remains controversial. The present study is to explore the adverse effects of maternal exposure to low selenium diet before and during pregnancy on the growth and development of mouse fetuses and related potential mechanisms.

[Methods] Forty ICR female mice (three weeks old) were randomly divided into a control diet (CD) group (0.18 mg/kg selenium) and a low selenium diet (LSD) group (0.02 mg/kg selenium), with 20 mice in each group. Females and males were mated after eight weeks of feeding, and the pregnant mice were fed with the same diet as before until being sacrificed on gestational day (GD) 18. Growth and development of mouse fetuses were evaluated. Maternal and fetal mice serum and placenta samples were collected to detect serum selenium (Se) concentration by graphite furnace atomic absorption spectrometry, the mRNA expression levels of *Cat*, *Sod1*, and *Sod2* in placenta by quantitative RT-PCR, and 3-nitrotyrosine (3-NT) expression level in placenta by immunohistochemistry and Western blot. All measurement data were presented as *mean* $\pm$ *SD* and analyzed by *t* test.

[Results] No significant differences were observed in total food intake and weight gain between the CD and LSD groups before and during pregnancy ($P>0.05$). The serum selenium levels of pregnant mice

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18664

基金项目

国家自然科学基金面上项目(81473016); 安徽青年皖江学者项目(0304016207)

作者简介

张翔(1993—)男; 硕士生;
E-mail: zhangxdev@126.com

通信作者

王华, E-mail: wanghuadev@126.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-10-10

录用日期 2019-01-15

文章编号 2095-9982(2019)04-0395-05

中图分类号 R114

文献标志码 A

►引用

张翔, 冯玉杰, 朱华龙, 等. 孕前和孕期母鼠低硒饲料喂养对胎鼠生长发育的损害作用[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(4): 395-399.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18664

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Hua, E-mail: wanghuadev@126.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2018-10-10

Accepted 2019-01-15

►To cite

ZHANG Xiang, FENG Yu-jie, ZHU Hua-long, et al. Impairments of maternal exposure to low selenium diet before and during pregnancy on growth and development of mouse fetuses[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(4): 395-399.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18664

and fetal mice were (121.7 ± 43.0) and (79.5 ± 30.8) $\mu\text{g/L}$ in the CD group and (74.6 ± 34.7) and (36.2 ± 26.0) $\mu\text{g/L}$ in the LSD group; the LSD group had significantly lower pregnant and fetal serum selenium levels than the CD group ($P < 0.05$). The examination results of growth and development showed that the fetal weight was (1.38 ± 0.08) g in the CD group and (1.31 ± 0.06) g in the LSD group; the LSD group had a significantly lower fetal weight than the CD group ($P < 0.05$). The results of quantitative RT-PCR showed no differences between the LSD group and the CD group in the mRNA expression levels of *Cat*, *Sod1*, and *Sod2* ($P > 0.05$). Moreover, the results from immunostaining and Western blot showed that the 3-NT positive cells and protein expression levels in the LSD-exposed mice were significantly higher than those in the CD-exposed mice ($P < 0.05$).

[Conclusion] Maternal exposure to low selenium diet before and during pregnancy could induce fetal growth restriction and the latter may be associated with placental oxidative stress.

Keywords: low selenium; before and during pregnancy; birth weight; placenta; oxidative stress

硒是人体必需的微量元素之一,是谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 和硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxRs) 的重要组成部分,体内硒具有抗氧化、抗炎、抑癌以及预防心血管疾病等功能^[1-2]。我国硒蕴藏量虽占全球硒资源的三分之一以上,但分布极不均匀,仍有约三分之二的地区缺硒^[3]。有调查结果显示,硒缺乏地区的儿童尿液和头发硒水平明显低于其他非硒缺乏地区^[4],人体硒缺乏的主要原因有饮食中硒摄入不足、机体硒代谢紊乱以及非正常硒蛋白的大量合成^[5]。众多研究资料显示,缺硒可以引起克山病、糖尿病、结肠癌和不良妊娠结局等疾病^[6-7]。

母体低硒水平与胎儿生长受限之间的关联尚存在争议。几项人群调查研究发现,母体孕期血清硒水平与低出生体重的发生风险存在负相关^[8-9],然而孕期母体硒缺乏引起胎儿生长受限的发生机制尚不清楚;另一项病例对照研究却发现,孕期母体低硒水平与新生儿低出生体重的发生风险无关联^[10]。本研究拟通过建立硒缺乏孕鼠模型并检测其胎盘组织部分抗氧化酶 (*Cat*、*Sod1*、*Sod2*) 基因及 3-NT 蛋白表达水平,探讨孕前和孕期母鼠低硒饲料喂养对胎鼠生长发育的影响及其氧化应激机制。

1 材料与方法

1.1 材料与设备

维持饲料与低硒饲料 (南通特洛菲饲料有限责任公司,中国) (硒质量分数分别为 0.18 mg/kg 和 0.02 mg/kg), 硒标准溶液 (坛墨质检科技有限公司,中国), 3-硝基酪氨酸 (3-NT) 一抗 (Santa Cruz, 美国), β -actin (Sigma, 美国), 免疫组化二抗试剂盒及 3, 3'-二氨基联苯胺四盐酸盐 (DAB) 显色试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司,中国), 逆转录试剂盒 (Promega, 美国), TRIzol 试剂 (Invitrogen, 美国), 原子吸收光谱仪 (Analytik Jena AG, 德国), 定量 PCR

扩增试剂盒和荧光定量 PCR 仪 (Roche, 瑞士), 多功能酶标仪 (Biotek, 美国)。

1.2 动物来源与处理

清洁级 ICR 雌性小鼠 (3 周, $18 \sim 22 \text{ g}$) 购自北京维通利华实验动物有限责任公司。小鼠适应性喂养 (自由进食和饮水, 12 h/12 h 明暗光照, 温度 $20 \sim 25^\circ\text{C}$, 湿度 $45\% \sim 60\%$) 3 d 后进行实验。40 只雌性小鼠随机分为对照组和低硒组各 20 只, 分别喂养维持饲料和低硒饲料, 每 2 d 记录母鼠进食量, 每周记录母鼠体重, 连续喂养 8 周后与正常雄鼠交配, 连续交配 1 周后孕鼠继续分组喂养, 每 2 d 记录小鼠进食量, 每 3 d 记录孕鼠体重, 至受孕第 18 天剖杀孕鼠, 小鼠称重后摘眼球取血, 处死后称重子宫连胎、胎鼠和胎盘并测量小鼠身长和胎盘直径, 留取血清和胎盘组织, 其中胎盘用多聚甲醛固定后制备病理标本。采用石墨炉原子吸收法检测血清硒浓度; 采用定量 RT-PCR 方法检测胎盘组织 *Cat*、*Sod1* 和 *Sod2* mRNA 水平; 采用免疫组化和 Western blot 检测胎盘 3-NT 表达。

1.3 血清硒质量浓度的测定

利用石墨炉原子吸收法 (ZEEnit700P 原子吸收光谱仪) 检测母鼠及胎鼠血清硒质量浓度, 标准曲线范围为 $0 \sim 80 \text{ }\mu\text{g/L}$, 血清稀释 5 倍后进行检测, 每个样品测量 3 次, 取平均值后计算血清硒质量浓度。

1.4 免疫组织化学法

将胎盘放入 4% 多聚甲醛中浸泡 24 h 后, 梯度乙醇脱水、石蜡包埋和行组织切片, 将石蜡切片放入 60°C 烤箱烤片 30 min, 之后将切片放入二甲苯脱蜡 30 min, 梯度酒精水化 (100% 、 95% 、 80% 、 70% 、 50% 乙醇) 各浸泡 5 min; 将切片放入 0.3% Triton-100 (细胞通透) 和 3% H_2O_2 (封闭内源性过氧化氢酶) 混合液室温避光浸泡 30 min, 取出后在枸橼酸钠溶液中经高火 5 min 和中火 5 min 进行抗原修复 6 次, 冷却后, 加山羊血清在 37°C 恒温箱中封闭 30 min, 加 3-NT 一抗 (按 1:200 稀释) 在 4°C 冰箱中孵育 $18 \sim 20 \text{ h}$; 二抗 37°C 孵

育 30 min, 链霉素亲和素-过氧化物酶 (SP) 37℃ 孵育 30 min。最后用 DAB 进行显色, 苏木素复染 20 s 后 PBS 返蓝 10 min。经梯度酒精和二甲苯脱水透明后, 用中性树胶封片。在光镜下观察并拍照。

1.5 Western blot 法

取 0.1 g 胎盘组织加入 1 mL 放射免疫沉淀测定裂解液, 置于冰上裂解后用 12 000×g 离心 15 min, 取上清液后用 BCA 法蛋白定量至 4 μg/μL, 100℃ 蛋白变性 10 min 后 -20℃ 保存待使用。每个样品上样量为 5~20 μg, 凝胶电泳 (浓缩胶/分离胶分别为 5%/10% 聚丙烯酰胺琼脂糖) 分离后电转移至聚偏二氟乙烯膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 一抗条件: 3-NT (1: 1000), 4℃ 孵育过夜, β-actin (1: 10000) 室温孵育 1 h; 二抗条件: 3-NT (1: 10 000) 室温孵育 1.5 h, β-actin (1: 10 000) 室温孵育 40 min, 用增强化学发光化学发光试剂盒显影, 每个条带均重复 3 次。

1.6 RNA 逆转录和 cDNA 扩增

采用 TRIzol 法提取小鼠胎盘总 RNA; 取 50 mg 胎盘组织加 Trizol 匀浆后, 用氯仿萃取、异丙醇析出和 75% 乙醇 (焦碳酸二乙酯水配制) 清洗总 RNA, 用酶标仪微量紫外分光光度计在 260 nm 波长下测定样品中 RNA 含量。用无 RNA 酶水将总 RNA 定量为 0.5 μg/μL 后, 进行 DNA 消化和 RNA 逆转录, 按照试剂盒说明书, 每个样品管加 4 μL 总 RNA、3 μL 无 RNA 酶水、2 μL DNA 消化酶、1 μL 反应缓冲溶液, 在 PCR 仪中 37℃ 保温 30 min 进行 DNA 消化; 然后每管加 1 μL DNA 消化终止液 65℃ 灭活 DNA 消化酶; 冷却后, 加入逆转录体系溶液进行总 RNA 逆转录成 cDNA。每管加 2 μL 逆转录缓冲溶液、2 μL 脱氧核苷酸混合物、0.5 μL 重组核糖核酸酶抑制剂、0.75 μL 禽类成髓细胞瘤病毒逆转录酶、1 μL 随机引物、2.75 μL 无 RNA 酶水; 在 PCR 仪中 42℃ 孵育 1 h 后, 迅速升温至 95℃ 5 min, 然后 -20℃ 保存总 RNA。最后进行 cDNA 扩增, 在 96 孔板中, 每孔含有 1 μL cDNA、10 μL 扩增底物混合液、1 μL 正向引物和 1 μL 反向引物混合液、7 μL 无酶水; PCR 扩增反应在 95℃ 预变性 5 min, 按 95℃ 变性 15 s, 60℃ 退火 15 s, 72℃ 延伸 30 s 三步法循环扩增 50 次, 末次循环后进行熔解曲线分析以检测 PCR 扩增产物质量。以磷酸甘油醛脱氢酶基因 (GAPDH) 作为 PCR 扩增实验的内对照, 用 Lightcycler 480 软件 (Roche, version 1.5.0) 按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标基因相对比值。引物序列见表 1。

表 1 各基因引物序列和基因片段长度

基因名称	正向引物	反向引物	长度
18S	GTAACCGTTGAAGGGATT	CCATCCAATCGGTAGTAGAG	151
Cat	CGCGCTCGAGTGGCCAAC	TGCTGCTCTGGTGCCTGAA	107
Sod1	GCGATGAAAGCGGTGTGCGTG	TGGACGTGGAACCATGCTGG	143
Sod2	AGCGAACGGCCGTGTTCTGAG	AGCGCGCCATAGTCGTAAGGC	162

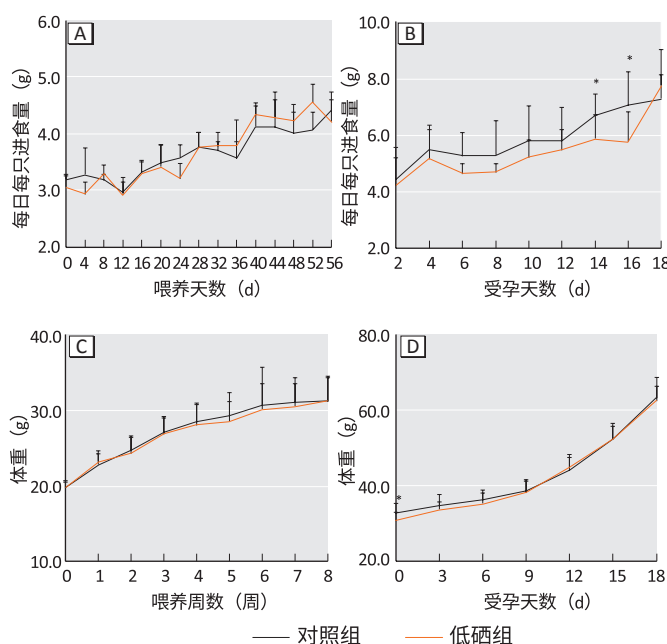
1.7 统计学分析

小鼠胎盘组织 3-NT 蛋白定量采用 Image-Pro Plus 软件进行分析。所有计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 来描述, 采用 *t* 检验进行两组之间比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 母鼠进食量及体重

与对照组比较, 孕前、孕期低硒组母鼠总进食量和母鼠体重均无变化 ($P>0.05$); 仅孕期第 14、16 天低硒组平均进食量低于对照组 ($P<0.05$) (图 1)。



[注] A: 孕前母鼠进食量; B: 孕期母鼠进食量; C: 孕前母鼠体重变化; D: 孕期母鼠体重变化。*: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

图 1 孕前及孕期母鼠进食量及体重变化

2.2 胎鼠生长发育指标

低硒组与对照组着床数、活胎数、吸收胎数和死胎数之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 低硒组胎鼠体重较对照组降低 ($P<0.05$), 但胎鼠身长、胎盘重、胎盘直径及胎盘重/胎仔重两组之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2)。

表2 孕前及孕期母鼠低硒饲料喂养对胎仔及胎盘结局的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	孕鼠数	着床数	活胎数	吸收胎数	死胎数	胎鼠体重 (g)	胎鼠身长 (mm)	胎盘重 (g)	胎盘直径 (mm)	胎盘重 / 胎仔重
对照组	11	14.73±1.95	13.45±1.69	1.00±1.00	0.27±0.47	1.38±0.08	22.49±0.73	0.092±0.016	7.99±0.46	0.067±0.011
低硒组	14	15.14±2.18	13.79±2.72	0.57±0.76	0.79±1.19	1.31±0.06	22.71±0.63	0.089±0.016	7.92±0.60	0.066±0.011
P	—	0.63	0.73	0.23	0.19	0.02	0.45	0.65	0.74	0.78

[注] 表中除胎盘重 / 胎仔重以外的所有数据的计算均为窝胎仔数的均值。

2.3 孕鼠和胎鼠体内硒水平

本研究用石墨炉原子吸收法检测孕鼠及胎鼠血清硒质量浓度。表3结果表明，低硒组孕鼠和胎鼠血清硒的质量浓度均明显低于对照组 ($P<0.05$)。

表3 母鼠及胎鼠血清硒质量浓度 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	孕鼠	胎鼠
对照组	121.7±43.0	79.5±30.8
低硒组	74.6±34.7	36.2±26.0
P	0.006	0.004

2.4 胎盘组织 *Cat*、*Sod1*、*Sod2* mRNA 及 3-NT 的表达水平

图2结果表明，低硒组与对照组胎盘组织 *Cat*、*Sod1*、*Sod2* mRNA 表达水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)；图3结果表明，低硒组胎盘组织 3-NT 阳性细胞数明显高于对照组胎盘组织 ($P<0.05$)。图4表明，低硒组胎盘组织 3-NT 蛋白表达水平明显高于对照组胎盘组织 ($P<0.05$)。

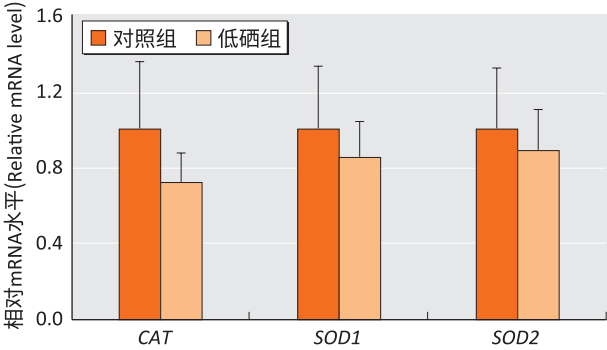
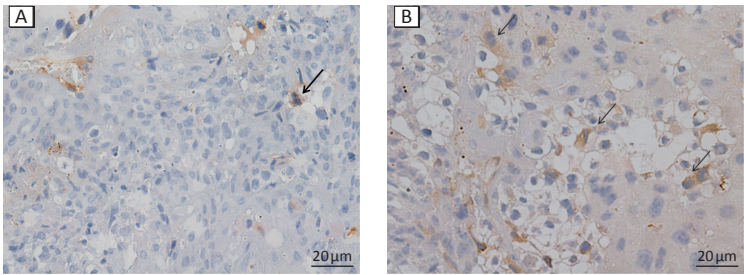


图2 对照组及低硒组胎盘组织 *Cat*、*Sod1*、*Sod2* mRNA 表达水平



[注] A. 对照组胎盘组织 3-NT 阳性细胞；B. 低硒组胎盘组织 3-NT 阳性细胞；C. 胎盘组织 3-NT 阳性细胞率。图 A 和 B 为苏木素复染，放大倍数为 400 倍，图中箭头表示 3-NT 阳性细胞；*： $P<0.05$ 。

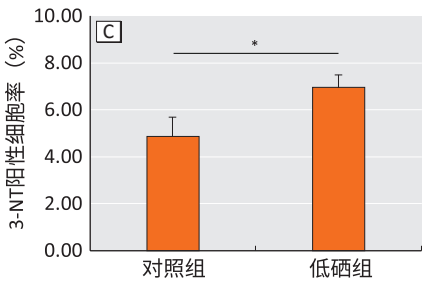
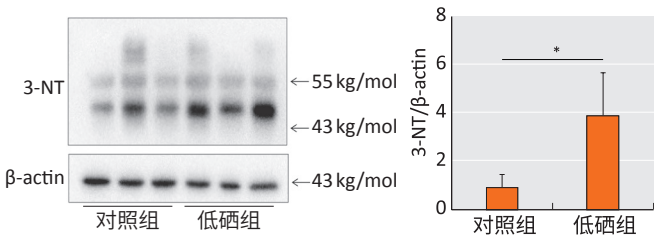


图3 小鼠胎盘组织 3-NT 阳性细胞率



[注] *： $P<0.05$ 。

图4 小鼠胎盘组织 3-NT 蛋白质表达水平

3 讨论

人体主要通过食物摄取硒，本实验模拟人体摄入硒的方式通过给予低硒饲料（硒含量 0.02 mg/kg）的方式探究孕前及孕期母鼠低硒饲料喂养对胎鼠生长发育的影响，结果发现低硒饲料喂养并未影响母鼠总

进食量及体重增长；分组喂养 8 周后与正常雄鼠交配并继续分组喂养至受孕第 18 天，通过对母鼠及胎鼠血清硒的检测发现，孕前及孕期母鼠低硒饲料喂养引起母鼠及胎鼠血清硒浓度的降低，其中对照组与低硒组母鼠血清硒质量浓度分别为 (121.7±43.0) $\mu\text{g/L}$ 、(74.6±34.7) $\mu\text{g/L}$ ，对照组与低硒组胎鼠血清硒质量浓度分别为 (79.5±30.8) $\mu\text{g/L}$ 、(36.2±26.0) $\mu\text{g/L}$ ，结果表明孕前及孕期母鼠低硒饲料引起母鼠及胎鼠硒水平明显下降。进一步研究发现，低硒组胎鼠体重较对照组降低，该研究结果与前期人群调查、大鼠实验结果基本一致 [8-9, 11]。上述结果提示，孕期母体硒缺乏可能引起胎鼠生长受限，但其作用机制尚不清楚。

硒是机体重要的自由基清除剂，主要存在于 GPx

和 TrxRs 中, 主要发挥抗氧化作用^[12]。孕期胎盘中活性氧簇的产生会引起不良妊娠结局, GPx 可以在谷胱甘肽或其他硫醇的共同作用下, 清除活性氧簇^[13]。已有研究发现, 胎盘氧化应激反应与胎儿生长受限呈现正向关联, 而自由基清除剂 N-叔丁基- α -苯基硝酮 (N-tert-butyl- α -phenylnitron, PBN) 可减轻小鼠胎盘还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的耗竭, 抑制胎盘组织 3-NT 及血红素氧化酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 蛋白表达的上调^[14-15]。3-NT 是氧化应激反应的重要指标^[16], 机体氧化应激时常发生蛋白质硝基化, NO 或由 NO 衍生的活性氮簇与活性氧簇共同联合发生生物化学反应, 使细胞蛋白质中的酪氨酸硝基化生成 3-NT^[17]。本研究利用免疫组织化学和 western blot 方法观察对照组与低硒组胎盘组织 3-NT 蛋白表达情况, 结果显示低硒组小鼠胎盘组织 3-NT 阳性细胞数和蛋白表达水平均高于对照组, 这提示孕前及孕期母鼠低硒饲料喂养引起胎鼠生长受限可能与胎盘氧化应激有关。但本研究中仅检测了胎盘组织 *Cat*、*Sod1*、*Sod2* 的 mRNA 表达水平和 3-NT 蛋白表达水平, 未检测胎盘组织 GSH 蛋白及 mRNA 的表达水平, 而且未进一步探索孕期硒缺乏引起胎鼠生长受限的其他可能的分子机制, 均为本实验不足之处, 尚需要进一步探讨。

总之, 在本实验研究条件下, 孕前及孕期母鼠低硒饲料喂养引起胎鼠生长受限, 可能与胎盘氧化应激反应有关。本研究结果为今后进一步探索母体低硒饲料喂养引起胎儿生长受限的作用机制提供线索。

参考文献

- [1] STRANGES S, GALLETTI F, FARINARO E, et al. Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: an 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart Study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217 (1): 274-278.
- [2] NAVARRO-ALARCÓN M, LÓPEZ-MARTÍNEZ MC. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases [J]. *Sci Total Environ*, 2000, 249 (1/2/3): 347-371.
- [3] 彭大明. 中国硒矿资源概述 [J]. *化工矿产地质*, 1997, 19 (1): 36-42.
- [4] 王晓玲. 微量元素硒在人体内的作用 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2009, 24 (6): 420-422.
- [5] RENKO K, HOFMANN PJ, STOEDTER M, et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice [J]. *FASEB J*, 2009, 23 (6): 1758-1765.
- [6] SOBIECKI JG. Vegetarianism and colorectal cancer risk in a low-selenium environment: effect modification by selenium status? A possible factor contributing to the null results in British vegetarians [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56 (5): 1819-1832.
- [7] 侯振江, 张宗英, 闫瑞霞. 硒的生物学特性及其在肿瘤诊疗中的应用 [J]. *微量元素与健康研究*, 2003, 20 (4): 11-13.
- [8] TSUZUKI S, MORIMOTO N, HOSOKAWA S, et al. Associations of maternal and neonatal serum trace element concentrations with neonatal birth weight [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (9): e75627.
- [9] BOGDEN JD, KEMP FW, CHEN X, et al. Low-normal serum selenium early in human pregnancy predicts lower birth weight [J]. *Nutr Res*, 2006, 26 (10): 497-502.
- [10] NAZEMI L, SHARIAT M, CHAMARI M, et al. Comparison of maternal and umbilical cord blood selenium levels in low and normal birth weight neonates [J]. *J Family Reprod Health*, 2015, 9 (3): 125-128.
- [11] NOGALES F, OJEDA ML, FENUTRÍA M, et al. Role of selenium and glutathione peroxidase on development, growth, and oxidative balance in rat offspring [J]. *Reproduction*, 2013, 146 (6): 659-667.
- [12] ARTHUR JR, BECKETT GJ. Some biochemical functions of selenium in animals and man [M] // ROUSSEL AM, ANDERSON R A, FAVRIER A E. *Trace Elements in Man and Animals 10*. Boston, MA: Springer, 2002: 843-847.
- [13] JAUNIAUX E, BURTON GJ. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy [J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2016, 45 (8): 775-785.
- [14] LIN F, YU X, ZHANG X, et al. A synthetic analog of lipoxin A4 partially alleviates dexamethasone-induced fetal growth restriction in rats [J]. *Placenta*, 2013, 34 (10): 941-948.
- [15] 王华. 孕期母体镉暴露与胎儿生长受限的关联及其机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [16] PETERS B, BALLMANN C, QUINDRY T, et al. Experimental woodsmoke exposure during exercise and blood oxidative stress [J]. *J Occup Environ Med*, 2018, 60 (12): 1073-1081.
- [17] 谢香荣. 人血清硫氧还蛋白、3-硝基酪氨酸与糖尿病视网膜病变相关性研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2013.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 宋琪)