

小于胎龄儿母婴血浆中甜菜碱的水平 及其与孕妇糖代谢的关系

翟 笑 刘洁颖 李融融 刘俊涛 宋英娜 马良坤 乔宗旭 赵贵芬 王瑞平
张 茜 邓明群 付俊玲 周丽媛 赵 楠 宋 玮 肖新华

摘 要 **目的** 探讨小于胎龄儿母婴血浆中甜菜碱的水平及其对糖代谢的影响。**方法** 以 15 例小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 及 24 例适于胎龄儿 (appropriate for gestational age, AGA) 的孕妇及新生儿为研究对象; 采用液相质谱方法, 检测两组孕妇外周血血浆及脐血血浆中的代谢物, 发现两组血浆甜菜碱水平比较差异有统计学意义, 同时进一步分析孕妇血浆甜菜碱水平与空腹胰岛素、HOMA-IR 的相关性, 以及脐血甜菜碱水平与新生儿体重的相关性。**结果** SGA 组脐血甜菜碱水平明显高于 AGA 组 ($P=0.019$), SGA 组孕妇外周血甜菜碱水平较 AGA 组有升高趋势 ($P=0.094$), 脐血甜菜碱水平与新生儿出生体重呈明显负相关 ($r=-0.410, P=0.018$)。孕妇孕晚期外周血甜菜碱水平与空腹胰岛素水平、HOMA-IR 指数均呈明显负相关 ($r=-0.465, P=0.004; r=-0.548, P=0.000$)。**结论** SGA 组孕妇母婴甜菜碱水平均高于 AGA 组, 脐血甜菜碱水平与出生体重呈负相关。

关键词 小于胎龄儿 甜菜碱 糖代谢

中图分类号 R34

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.011

Maternal and Cord Blood Betaine Status in Small for Gestational Age Infants and Its Correlation with Glucose Metabolism. Zhai Xiao, Liu Jieying, Li Rongrong, et al. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract **Objective** To investigate the level of maternal and cord blood betaine in SGA and AGA infants and the association between betaine status and glucose metabolism. **Methods** We recruited 128 pregnant and their newborns, and a total of 39 pairs of mothers and newborns were selected for plasma metabolomics analysis according to the birthweight of newborns, SGA (<10 th percentile, $n=15$), AGA (10-50th percentile, $n=24$). The plasma levels of betaine in plasma and cord blood of the two groups were compared, and the correlation between cord blood betaine level and birth weight was analyzed. The plasma betaine level of mothers and its correlation with fasting insulin and HOMA-IR was analyzed. The umbilical plasma betaine level and its correlation with birth weight was also analyzed. **Results** The umbilical cord blood betaine levels in the SGA group were significantly higher than those in the AGA group ($P=0.019$). The plasma betaine levels of mothers in the SGA group were higher than those in the AGA group ($P=0.094$). There was a significant negative correlation ($r=-0.410, P=0.018$) between cord blood betaine levels and neonatal birth weight. There was a significant negative correlation between betaine levels of mothers and their fasting insulin levels and HOMA-IR index ($r=-0.465, P=0.004; r=-0.548, P=0.000$). **Conclusion** The mother's plasma and umbilical cord blood plasma betaine levels in the SGA group were higher than those in the AGA group, and the cord blood betaine level was negatively correlated with birth weight.

Key words Small for gestational age; Betaine; Glucose metabolism

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81570715、81870579、81870545); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (3332018015); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本业务费资助项目 (2017PT32020, 2018PT32001)

作者单位: 100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院内分泌科、国家卫计委内分泌重点实验室 (翟笑、张茜、邓明群、付俊玲、周丽媛、肖新华), 中心试验室 (刘洁颖、赵楠、宋玮), 临床营养科 (李融融), 妇产科 (刘俊涛、宋英娜、马良坤); 054001 河北省邢台市人民医院妇产科 (乔宗旭、赵贵芬、王瑞平)

通讯作者: 肖新华, 电子信箱: xiaoxinhua@medmail.com.cn

孕期营养对子代的健康起着非常重要的作用, 怀孕期间孕妇营养状态异常, 可能会导致儿童期及成年早期肥胖及代谢性疾病发生风险增加, 目前最新的证据发现, 微量营养素也在其中发挥着重要的作用^[1-3]。甜菜碱是同型半胱氨酸向甲硫氨酸转化的重要甲基供体, 可满足快速分裂细胞中甲基的增加需求。因此, 适量的甜菜碱供应将为表观基因组编程提供有利环境。甜菜碱包含在富含小麦的食品中, 可以

通过氧化必需的营养胆碱来合成^[4-6]。现有的研究已发现,孕妇体内甜菜碱的状态与脐带血中甜菜碱浓度密切相关^[7]。

小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)是指出生体重低于同胎龄儿平均值第 10 百分位数的一组新生儿^[8]。相比于宫内生长正常的婴儿,因遗传或环境因素导致胎儿未达完全宫内生长潜能,其成年期慢性病风险增加,例如肥胖、2 型糖尿病、心脑血管疾病等^[9,10]。而在针对动物及人的研究中均发现,补充甜菜碱可以引起体重及脂肪组织减少,净体重(lean body mass, LBM)增加,然而孕妇及新生儿体内的甜菜碱水平与新生儿出生体重间的关系尚不明确^[11,12]。本研究通过液相质谱的方法,比较分析 SGA 组与适于胎龄儿组(appropriate for gestational age, AGA)两组孕晚期产妇外周血血浆及新生儿脐血血浆的代谢物差异,发现两组的甜菜碱水平存在明显差异,并进一步分析甜菜碱与新生儿体重间的相关性,试图寻找 SGA 胎儿宫内发育异常的可能机制。

对象与方法

1. 研究对象:2017 年 11 月~2018 年 5 月于北京协和医院和邢台市人民医院招募 128 对足月孕妇及其新生儿(孕周 ≥ 37 周),根据新生儿出生体重,选取其中 15 例 SGA 及 24 例适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA)的孕妇及新生儿为研究对象^[13]。排除标准:孕妇方面包括合并高血压、子痫前期,双胎或多胎妊娠,合并其他可能会对代谢有影响的疾病(包括甲状腺功能亢进、肝功能不全、慢性肾炎等),孕期服用阿司匹林、二甲双胍、糖皮质激素等,孕期有吸烟、酗酒、麻毒药品使用史等;新生儿方面除外严重畸形、染色体异常或严重遗传病、青紫型先天性心脏病或有血流动力学改变的非青紫型先天性心脏病。全部患者均签署知情同意书,本研究通过北京协和医院医学伦理学委员会许可。

2. 研究方法:采集足月孕妇分娩前空腹全血 2ml,待胎儿分娩后,新生儿脐带结扎后,用注射器抽取脐血 2ml。采集血样装入含有 EDTA 作为抗凝剂的采血管中,缓慢上下混匀血液和管壁上的抗凝剂后,在 4℃,1000 × g (3000r/min)离心力的作用下低温离心 10~15min;吸取上清至干净的 EP 管中,保存在 -80℃ 冰箱中。

研究采用超高液相色谱质谱法的方法(ultra highperformance liquid chromatography - tandem mass spectroscopy, UPLS - MS)检测。首先将待测血浆于

常温下解冻,取 100 μ l 样本,加入 300 μ l 乙腈,于 -20℃ 预冷,涡旋振荡 1min 后于 -20℃ 静置过夜。于 4℃、12000r/min,离心 20min,取上清,1 × 水稀释,取其中 100 μ l 到进样瓶。

采用 Waters ACQUITY UPLC I - Class 仪器进行色谱分离,色谱条件:HSS - C₁₈ 色谱柱(100.0mm × 2.0mm, 1.7 μ m);流动相 A 相为 0.1% (体积分数)甲酸水溶液,B 相为 0.1% (体积分数)甲酸 - 乙腈溶液;流速 0.3ml/min;柱温 40℃;流动相梯度洗脱条件:0~0.5min, 99% A;0.5~2.0min, 99% 到 50% A;2~9min, 50% 到 1% A;9~10min, 1% A;10.0~10.5min, 1%~99% A;10.5~12.0min, 99% A。

质谱检测采用 Waters 公司的 XevoG2 - XS Qtof 系统。Masslynx 软件基于 MS^E(全信息串联质谱)模式对样品进行数据采集。质谱条件:在正离子采集模式下,毛细管电压:2.5kV,锥孔电压 24V,离子源温度 100℃,去溶剂气流速 800L/h,锥孔气流速 50L/h,14min 内对 m/z 为 50~1500Da 的离子进行扫描,0.2 秒/循环。在负离子采集模式下,毛细管电压:2.5kV,锥孔电压 25V,离子源温度 100℃,去溶剂气流速 600L/h,锥孔气流速 10L/h,14min 内对 m/z 为 50~1500Da 的离子进行扫描,0.2 秒/循环。

检测孕妇血浆中血糖、胰岛素水平,胰岛素测定使用 Siemens Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪进行测定,使用 Siemens 试剂盒,采用直接化学发光法,双抗夹心免疫测定方法进行检测。糖化血红蛋白测定采用离子交换高效液相色谱法(试剂盒 Bio - Rad Variant II Turbo)。

3. 统计学方法:样品检测后,经 Markerlynx 软件 (Version 4.1 Waters) 数据处理系统对采集的谱图进行峰识别、峰对齐等操作,得到数据矩阵。再经 EZinfo 软件 (Version 3.0 Waters) 进行多元统计分析,以筛选和分组相关的差异代谢物。建立 OPLS - DA (正交偏最小二乘法 - 判别分析)散点得分图。通过 HMDB (www.hmdb.ca) 精确质量数据库,结合二级质谱图和标准品对照,发现孕妇及脐血甜菜碱水平在两组间比较差异有统计学意义。将检测到的孕妇外周血血浆及脐血血浆中的甜菜碱浓度通过 EXCEL 进行数据标准化处理,用协方差分析,对孕妇年龄、孕晚期 BMI、胎龄 3 个的混杂因素进行校正,比较两组间差异。

采用 SPSS 23.0 统计学软件对人口学信息、血糖、胰岛素等进行统计分析。基线计量资料行正态检验,连续变量数据在各组内均符合正态分布,数据用

均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 正态分布数据的组间统计分析采用独立样本 t 检验。分类变量, 如分娩方式、新生儿性别, 两组间比较采 χ^2 方检验。分析两组孕妇及新生儿脐血中甜菜碱水平的相关性, 两组孕妇外周血血浆中甜菜碱水平与孕妇孕期胰岛素水平、HOMA-IR 指数的相关性, 脐血甜菜碱与新生儿出生体重、脐血胰岛素间的相关分析, 经检验为正态分布数据的, 采用 *Pearson* 相关性分析, 非正态分布数据, 采用 *Spearman* 秩相关, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学特征比较: 孕妇年龄、分娩时 BMI、收缩压、舒张压、分娩方式、胎龄、新生儿性别等, 在两组间比较差异无统计学意义。其中, 两组中新生儿性别, 男性均多于女性, 在 SGA 组更突出, 但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

2. 两组孕妇及新生儿脐血代谢组学聚类分析 (OPLS-DA 得分散点图): 两组样本母体血浆代谢物坐标点的空间分布差异较大, 说明两组孕妇及新生儿脐血血浆的代谢物分布存在差异 (图 1、图 2)。

表 1 人口学特征 ($\bar{x} \pm s$)

项目	SGA 组	AGA 组	P
年龄 (岁)	31.9 $\pm$ 4.4	33.7 $\pm$ 6.9	0.362
分娩时 BMI (kg/m^2)	27.6 $\pm$ 3.4	28.7 $\pm$ 4.8	0.453
收缩压 (mmHg ^Δ)	120.2 $\pm$ 12.9	118.4 $\pm$ 13.5	0.669
舒张压 (mmHg)	75.3 $\pm$ 9.6	74.9 $\pm$ 8.6	0.878
分娩方式 (顺产/剖宫产)	6/9	9/15	0.876
胎龄 (周)	38.6 $\pm$ 1.1	38.4 $\pm$ 0.9	0.583
新生儿性别 (男性/女性)	11/4	13/11	0.231

^Δ1mmHg = 0.133kPa

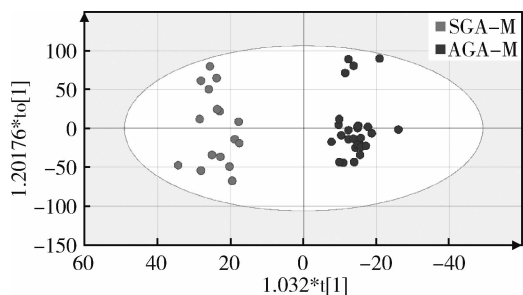


图 1 SGA 组和 AGA 组孕妇血 OPLS-DA 散点得分图

SGA-M. SGA 组孕妇; AGA-M. AGA 组孕妇

3. 两组孕妇及新生儿脐血甜菜碱水平比较及母婴关联分析: 表 2 及图 3 显示, 在校正了孕妇年龄、分娩时 BMI、胎龄、新生儿性别后, SGA 新生儿血甜菜碱水平显著低于 AGA 组, 差异有统计学意义 ($P =$

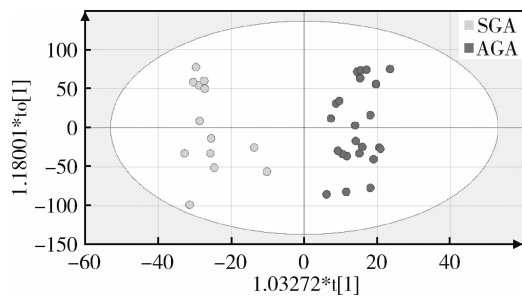


图 2 SGA 组和 AGA 组新生儿脐血 OPLS-DA 散点得分图

SGA. SGA 组新生儿; AGA. AGA 组新生儿

0.021)。SGA 组孕妇的血甜菜碱水平低于 AGA 组, 趋势明显, 但差异无统计学意义 ($P = 0.09$)。两组中脐血血浆中甜菜碱水平明显高于孕妇外周血血浆中甜菜碱水平。孕妇外周血甜菜碱水平与新生儿脐血甜菜碱水平存在明显相关趋势 (校正孕妇孕晚期体重、糖化血红蛋白、新生儿出生体重、新生儿性别), 但差异无统计学意义 ($r = 0.394, P = 0.069$)。

表 2 两组母婴血浆甜菜碱水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	孕妇血浆甜菜碱	脐血血浆甜菜碱
SGA 组	-0.370 $\pm$ 0.186	0.995 $\pm$ 0.201
AGA 组	-0.782 $\pm$ 0.146	0.363 $\pm$ 0.151
P	0.094	0.019

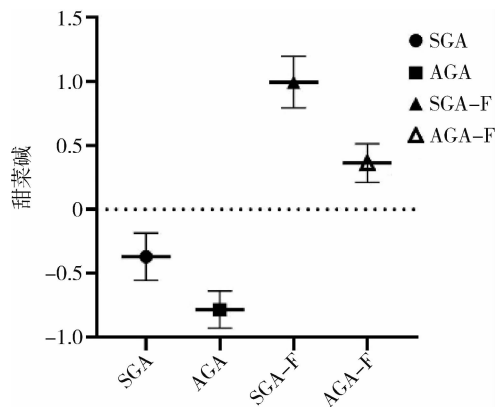


图 3 两组母婴甜菜碱水平比较

甜菜碱数值为标准化后结果; SGA、AGA 代表两组孕妇血浆中甜菜碱水平, SGA-F、AGA-F 代表两组新生儿脐血中甜菜碱水平

4. 两组孕妇孕晚期糖代谢水平比较及与甜菜碱相关性分析: 比较两组孕妇空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素及 HOMA-IR 指数水平, 差异均无统计学意义 (表 3)。孕妇孕晚期甜菜碱水平与空腹胰岛素水平、HOMA-IR 指数进行相关分析, 均呈明显负相关 ($r = -0.465, P = 0.004; r = -0.548, P = 0.000$, 图 4、图 5)。

表 3 两组孕妇血糖、胰岛素水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	孕妇空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	孕妇胰岛素 (μ IU/ml)	HOMA - IR
SGA 组	4.49 $\pm$ 0.69	5.38 $\pm$ 0.31	10.87 $\pm$ 7.11	1.97 $\pm$ 1.93
AGA 组	4.63 $\pm$ 0.51	5.36 $\pm$ 0.49	11.93 $\pm$ 3.85	2.46 $\pm$ 0.82
P	0.473	0.403	0.213	0.309

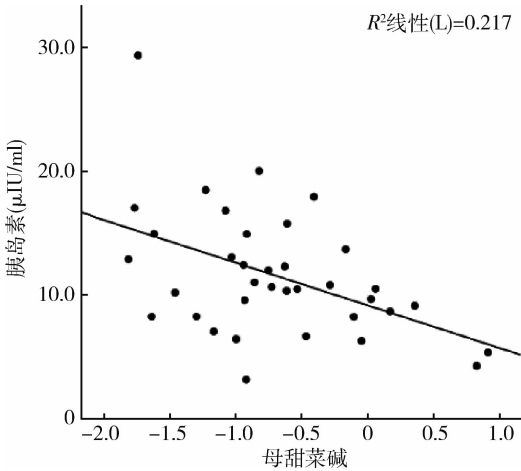


图 4 孕妇甜菜碱水平与空腹胰岛素相关性曲线
甜菜碱为标准化后结果

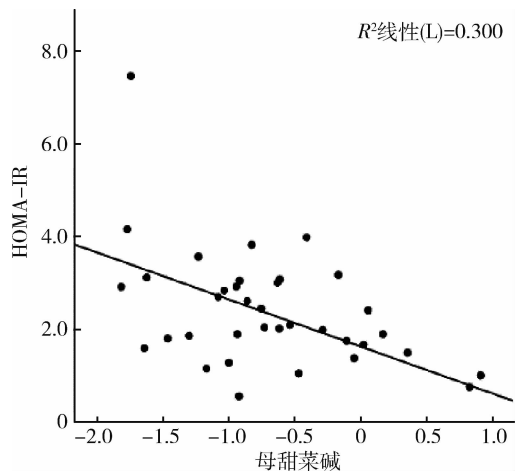


图 5 孕妇甜菜碱与 HOMA - IR 指数的相关性曲线
甜菜碱为标准化后结果

5. 新生儿脐血甜菜碱水平与新生儿出生体重、脐血胰岛素水平相关性: 如图 6 所示, 新生儿脐血甜菜碱水平与出生体重呈负相关 ($r = -0.410, P = 0.018$)。脐血甜菜碱水平与脐血胰岛素水平呈明显负相关 ($r = -0.469, P = 0.010$)。

讨 论

本研究发现,SGA 组脐血甜菜碱水平明显高于 AGA 组,SGA 组孕妇血浆甜菜碱水平与 AGA 组比较,也存在升高趋势。同时,脐血甜菜碱水平与新生

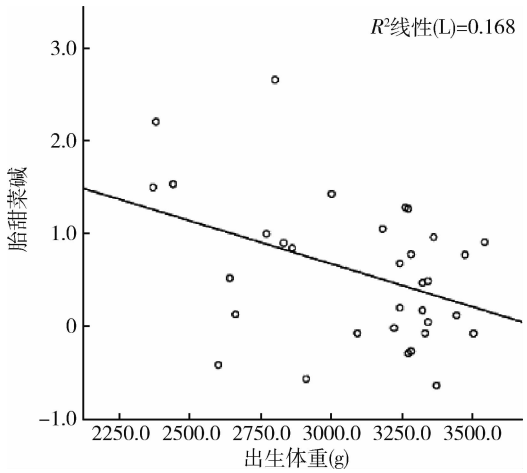


图 6 新生儿出生体重与脐血甜菜碱水平的相关性曲线
胎甜菜碱是指脐血血浆甜菜碱水平,为标准化后结果

儿出生体重呈明显负相关。此前,国外已有 2 项研究分别报道了孕妇孕期的甜菜碱水平以及脐血的甜菜碱水平与新生儿出生体重呈负相关,与本研究结果一致^[14,15]。但本研究前瞻性地纳入 SGA 组及 AGA 组孕妇,孕妇样本均在孕 37 周后留取,并进行母婴配对分析,创新性强,结果更加可靠。

关于甜菜碱可影响新生儿出生体重的生物学机制,目前尚不明确。低出生体重/宫内发育迟缓与成年期肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征等疾病密切相关,目前来自于动物和人体的研究认为,其中主要的发病机制,可能与胎儿脂肪发育不良以及表观遗传学的改变有关^[9,10]。脂肪组织为新生儿体重的重要组成部分,有研究发现,脐血甜菜碱浓度与新生儿腹部皮下脂肪的减少相关,因此推测,胎儿的高甜菜碱环境会改变胎儿期皮下脂肪组织的代谢和形态^[15]。胎儿期脂肪组织的代谢和形态改变,以及后期出现的婴儿期的追赶生长,为低出生体重儿成年期发生肥胖、代谢综合征的重要原因^[16]。综上所述,胎儿期的高甜菜碱环境可能会通过影响胎儿的脂肪发育,而导致成年期代谢综合征的发生风险增加。

另一机制可能为表观遗传学的改变。甜菜碱为同型半胱氨酸向甲硫氨酸转化的重要甲基供体,高甜菜碱浓度可引起同型半胱氨酸向甲硫氨酸转化增加。动物研究发现,给 3 月龄母鼠补充甜菜碱可引起子代出生体重下降;伴随子代 IGF - 1 基因高度甲基化和肝脏 IGF - 1 mRNA 表达的下降^[17]。另有研究发现,母猪妊娠期增加甜菜碱摄入可以通过表观遗传和糖皮质激素受体 (GR) 介导,减少子代的肝脏脂肪生成^[18]。目前暂无人类妊娠期甜菜碱补充与表观遗传

方面的研究报道,甜菜碱在妊娠期如何通过影响表观遗传学,影响新生儿出生体重,还有待于进一步验证。

在非妊娠人群和动物的研究中已发现,补充甜菜碱可以引起体重及脂肪组织减少,净体重增加;糖尿病预防计划(DPP)发现,甜菜碱水平与2型糖尿病的发生呈负相关,且糖尿病高危人群经生活方式干预或二甲双胍治疗,血甜菜碱水平增加^[11,12,19]。另有研究发现,胰岛素抵抗人群中甜菜碱水平明显减低,甜菜碱水平与胰岛素敏感度明显相关;后续的动物研究发现,甜菜碱补充剂通过增加成纤维细胞生长因子21(FGF21)的表达来改善大鼠葡萄糖稳态。最新的动物研究发现,母代补充甜菜碱的子代大鼠的肝脏IGF-2 mRNA和蛋白表达上调,血IGF-2水平升高;同时,甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶及DNA甲基转移酶1的表达增加,IGF-2/H19区域的甲基化水平上调^[20]。

甜菜碱在非妊娠人群存在代谢保护作用,且与胰岛素敏感度密切相关。本研究发现,妊娠人群的血甜菜碱水平与空腹胰岛素水平、HOMA-IR指数呈负相关,这与在非妊娠人群中的报道一致。妊娠人群在产后的胰岛素敏感度是否可持续尚不清楚。

综上所述,妊娠人群的高甜菜碱血症与胰岛素敏感度增加有关,但其高甜菜碱状态可通过影响脐血甜菜碱水平,引起子代出生体重减少,导致SGA的风险增加,是新生儿未来糖脂代谢健康的不利因素。因此,探究妊娠期最优的甜菜碱环境,明确其中潜在的病理生理机制,进而通过对其调控以减少孕妇及子代未来肥胖、2型糖尿病等疾病的患病风险,是今后亟待探求的科学问题。

参考文献

- Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, *et al.* Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review[J]. *Am J Prevent Med*, 2016, 50(6):780-789
- Christian P. Micronutrients, birth weight, and survival[J]. *Ann Rev Nutr*, 2010, 30(1):83-104
- Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, *et al.* The association between maternal dietary micronutrient intake and neonatal anthropometry - secondary analysis from the ROLO study[J]. *J Interdisciplin Mathemat*, 2015, 8(1):21-37
- Rima O. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway[J]. *Nutrients*, 2013, 5(9):3481-3495
- Filipcev B, Kojic J, Krulj J, *et al.* Betaine in cereal grains and grain-based products[J]. *Foods*, 2018, 7(4):49
- Yonemori KM, Lim U, Koga KR, *et al.* Dietary choline and betaine intakes vary in an adult multiethnic population[J]. *J Nutr*, 2013, 143(6):894-899
- Visentin CE, Shannon M, Lesley P, *et al.* Maternal choline status, but not fetal genotype, influences cord plasma choline metabolite concentrations[J]. *J Nutr*, 2015, 145(7):1491-1497
- Yerushalmy J. The classification of newborn infants by birth weight and gestational age[J]. *J Pediatr*, 1967, 71(2):164-172
- Xiao X, Zhang ZX, Cohen HJ, *et al.* Evidence of a relationship between infant birth weight and later diabetes and impaired glucose regulation in a Chinese population[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(3):483-487
- Gretchen K, Prem S, Maroun M, *et al.* Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction[J]. *Diabetes Metabo Syndrome Obesity*, 2017, 10:285-295
- Lai YJ, Luo HL, Wang ZZ, *et al.* Research progress on physiological function of betaine and its application in livestock production[J]. *China Animal Husbandry Veter Med*, 2014, 41(1):101-107
- Huang BX, Zhu YY, Tan XY, *et al.* Serum betaine is inversely associated with low lean mass mainly in men in a Chinese middle-aged and elderly community-dwelling population[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(12):2181-2188
- 朱丽, 张蓉, 张淑莲, 等. 中国不同胎龄新生儿出生体重曲线研制[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2):97-103
- Hogeveen M, Den Heijer M, Semmekrot BA, *et al.* Umbilical choline and related methylamines betaine and dimethylglycine in relation to birth weight[J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(6):783-787
- Van Lee L, Tint MT, Aris IM, *et al.* Prospective associations of maternal betaine status with offspring weight and body composition at birth: the GUSTO (Growing Up in Singapore Toward healthy Outcomes) cohort study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(5):1327-1333
- Lapillonne A. Intrauterine growth retardation and adult outcome[J]. *Bull Acad Natl Med*, 2011, 195(3):477-484
- Zhao N, Yang S, Hu Y, *et al.* Maternal betaine supplementation in rats induces intergenerational changes in hepatic IGF-1 expression and DNA methylation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(8):1600940
- Cai D, Wang J, Jia Y, *et al.* Gestational dietary betaine supplementation suppresses hepatic expression of lipogenic genes in neonatal piglets through epigenetic and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Biol Lipids*, 2016, 1861(1):41-50
- Walford GA, Ma Y, Clish C, *et al.* Metabolite profiles of diabetes incidence and intervention response in the diabetes prevention program[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5):1424-1433
- Yang S, Zhao NN, Yang Y, *et al.* Mitotically stable modification of DNA methylation in IGF2/H19 imprinting control region is associated with activated hepatic IGF2 expression in offspring rats from betaine-supplemented dams[J]. *J Agr Food Chem*, 2018, 66(11):2704-2713

(收稿日期:2019-03-11)

(修回日期:2019-04-07)