

网络出版时间: 2023-09-19 17:39:28 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230918.1409.002>

小鼠妊娠期甲状腺功能减退 诱导雌性子代生命早期脂质代谢紊乱

李程程¹ 林雁² 刘 鹃² 陈可洋^{1,2}

摘要 目的 通过构建小鼠妊娠期甲状腺功能减退模型,评估对雌性子代生命早期脂质代谢的影响。方法 将雌性小鼠(C57BL/6J)随机分为正常对照组(NC0)、甲状腺功能减退合并妊娠组(PH0)、妊娠伴发甲状腺功能减退组(GH0)。首先对PH0组给予含0.15%丙基硫氧嘧啶饲料喂养28 d,NC0组和GH0组则给予正常饲料喂养。确认造模成功后进行合笼,妊娠期间,GH0组和PH0组雌鼠给予含0.15%丙基硫氧嘧啶饲料,NC0组则给予正常饲料喂养。分娩后,在3周龄时检测各组雌性子代血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)和血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)的水平;HE染色法观察甲状腺、肝脏病理改变;Western blot检测与脂质代谢相关的蛋白水平。结果 与NC0组比较,PH0组与GH0组雌性子代的血清FT3、FT4水平降低,血清TSH水平升高,血清TC水平和肝脏TC、TG水平升高,肝脏存在脂质沉积的现象,肝脏中与脂质代谢相关蛋白HMGCR、FAS、CD36的表达水平升高,CPT1A、LDL-R的表达发生了下调。结论 小鼠妊娠期甲状腺功能减退能够导致雌性子代生命早期脂质代谢紊乱。

关键词 甲状腺功能减退;妊娠期;脂质代谢;雌性子代

中图分类号 R 394.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1622-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.002

甲状腺功能减退(以下简称甲减)是女性在妊娠期间发病率较高的一种内分泌疾病,以妊娠期血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)浓度升高和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)浓度降低为特征。妊娠期甲状腺激素水平是维持胎儿健康发育的关键因素,并影响着脂质代谢的各个方面,包括脂质的合成、动员与分解^[1-2]。脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)催化脂肪酸的从头合成^[3],当FAS活性升高时肝脏脂肪的生成增加;脂

肪酸转位酶(cluster of differentiation 36, CD36)是一种广泛表达的跨膜糖蛋白,异常升高的CD36会使肝细胞中脂肪酸的摄取和脂质积累增加;HMG-CoA还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)是胆固醇生物合成的限速酶,其生物活性直接调节了胆固醇的从头合成的过程;肉碱棕榈酰转移酶-1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)参与游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)诱导的肝内脂解过程;低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDL-R)受甲状腺激素诱导表达,可增加肝脏对胆固醇的摄取^[4]。该研究着眼于妊娠期甲减,并将其分为两种情况:甲减合并妊娠和妊娠伴发甲减,检测其雌性子代甲状腺功能、血脂水平及肝脏脂质代谢相关蛋白表达水平的变化来探讨小鼠妊娠期甲减对其雌性子代脂质代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 普通饲料和0.15%丙基硫氧嘧啶的缺碘饲料(江苏协同医药公司);水合氯醛(上海沪试实验室器材股份有限公司);HMGCR抗体、CD36抗体、CPT1A抗体、LDL-R抗体(英国Abcam公司);FAS抗体(美国CST公司);总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、FT3、FT4、TSH检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);凝胶扫描成像系统Fine-do X6显影仪(上海天能科技有限公司)。

1.2 实验动物与干预 雌性和雄性的4周龄C57BL/6J小鼠购于常州卡文斯实验动物科技公司。适应性喂养1周,饲养温度保持在 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$,相对湿度保持在 $(50 \pm 5)\%$,维持12 h/12 h昼夜节律。垫料通常2~3 d更换一次,定期消毒鼠笼和水瓶。将雌鼠随机分为正常对照组(NC0)、甲减合并妊娠组(PH0)、妊娠伴发甲减组(GH0)。各组雌性子代分组为:正常对照组雌性子代(NC1)、甲减合并妊娠组雌性子代(PH1)、妊娠伴发甲减组雌性子代(GH1)。首先对NC0和GH0组喂养标准饲料,PH0

2023-04-30 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81570786)

作者单位:安徽医科大学公共卫生学院¹ 营养与食品卫生系、² 卫生检验与检疫系,合肥 230032

作者简介:李程程,女,硕士研究生;

陈可洋,男,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: chenkeyang@ahmu.edu.cn

组喂养含 0.15% 丙基硫氧嘧啶的缺碘饲料。饲养期间,记录各组小鼠 24 h 饮水量。4 周后,对 PH0 组进行取血,检测 TSH、FT3、FT4 数值。当 PH0 组 TSH 值高于 NC0 组、FT4 值低于 NC0 组时,则视为造模成功。PH0 组造模成功后,各组雌鼠按照 2:1 的比例与雄鼠进行合笼,次日可观察到阴栓的小鼠则交配成功。从妊娠第 1 天开始给予 GH0 组含 0.15% 丙基硫氧嘧啶的缺碘饲料和标准饮用水。NC0 组、PH0 组则保持不变。

1.3 实验动物干预后处理 使用 10% 水合氯醛对子代小鼠进行麻醉后,从小鼠眼眶内静脉丛收集全血。将小鼠固定在操作台面进行取材。取下包裹在气管两侧的甲状腺并用 4% 的多聚甲醛进行固定;取出肝脏置于 1.5 ml EP 管中,液氮速冻后于 -80 °C 保温箱冷冻保存。本研究经安徽医科大学动物伦理委员会批准,按照安徽医科大学动物实验规范进行。

1.4 样本检测

1.4.1 血清样本检测 收集的全血静置分层后,经 3 000 r/min、4 °C 条件下离心 9 min 后,取上清液。按照 TC、TG、TSH、FT3、FT4 检测试剂盒标准检测其浓度。

1.4.2 肝脏组织样本检测 肝脏组织剪碎后用 PBS 清洗,经 RIPA 裂解液充分裂解后匀浆,离心机 15 000 r/min、4 °C 离心 15 min 后收集上清液。按照 TC、TG 生化检测试剂盒标准检测其浓度。组织上清液经 BCA 蛋白法定量后变性,经凝胶电泳分离目的蛋白、恒流转膜、脱脂牛奶封闭,一抗 (Anti-CPT1A、Anti-CD36、Anti-FAS、Anti-LDL-R、Anti-HMGCR) 4 °C 孵育过夜,二抗室温孵育 60 min,凝胶扫描成像系统显影仪显影。显影结果进行灰度扫描、统计分析,计算各蛋白表达情况。

1.4.3 肝脏组织 HE 染色 取肝脏组织经 4% 多聚甲醛固定后,石蜡包埋,切片 (5 μm),制片,苏木精染色 3 min,脱水,伊红染色 30 s,清洗 3 min 后烘箱 60 °C 烘片 4 h,封片,光学显微镜下观察组织病理变化。

1.4.5 甲状腺组织 HE 染色 取双侧甲状腺组织经 4% 多聚甲醛固定后,石蜡包埋,切片 (5 μm),制片,苏木精染色 5 min,脱水,伊红染色 3 min,光学显微镜下观察组织病理变化。

1.5 统计学处理 应用 GraphPad 8.0 软件绘制统计图,采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间

比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 母代小鼠甲状腺功能检测结果 合笼前,在 PH0 组进行 28 d 含 0.15% 丙基硫氧嘧啶饲料喂养后,对各组进行甲状腺功能检测,3 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。与 NC0 组和 GH0 组比较,PH0 组 FT3 和 FT4 水平明显降低,TSH 的水平显著升高,见图 1A ~ C,提示 PH0 组小鼠甲状腺造模成功。

GH0 组受孕后与 PH0 组保持同样饮食,待各组妊娠结束后检测母鼠甲状腺功能,3 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。与 NC0 组比较,PH0 组和 GH0 组血清 FT3、FT4、TSH 均降低,见图 1D ~ F,提示 PH0 组与 GH0 组母鼠妊娠后仍处于甲减状态。

表 1 母代小鼠妊娠前甲状腺功能生化检测结果 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mU/L)
NC0	9.60 ± 0.98	16.48 ± 1.17	5.14 ± 0.53
GH0	9.41 ± 0.91	15.98 ± 1.14	4.81 ± 0.55
PH0	7.06 ± 0.65 ***###	11.74 ± 1.35 ***###	6.43 ± 0.40 ***##
<i>F</i> 值	16.29	27.23	17.69
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

与 NC0 组比较: *** $P < 0.001$; 与 GH0 组比较: ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$

表 2 母代小鼠妊娠后甲状腺功能生化检测结果 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mU/L)
NC0	10.47 ± 1.00	18.15 ± 2.05	5.14 ± 0.53
GH0	7.23 ± 0.55 ***	13.33 ± 1.10 ***	6.26 ± 0.06 ***
PH0	7.40 ± 0.30 ***	13.07 ± 1.05 ***	5.96 ± 0.54 *
<i>F</i> 值	38.55	22.53	10.70
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.002

与 NC0 组比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

2.2 雌性子代小鼠甲状腺功能变化 分别检测各组雌性子代血清中 FT3、FT4、TSH 浓度,3 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。与 NC1 组比较,

表 3 雌性子代小鼠甲状腺功能检测结果 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mU/L)
NC1	9.41 ± 0.30	24.75 ± 0.78	4.04 ± 0.41
GH1	7.83 ± 0.63 **	16.64 ± 2.64 ***	5.39 ± 0.62 **
PH1	7.71 ± 0.21 **	17.46 ± 1.12 ***	5.68 ± 0.51 ***
<i>F</i> 值	23.52	27.16	16.96
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

与 NC1 组比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

GH1 组和 PH1 组血清 FT3 和 FT4 的浓度下降,血清 TSH 水平升高,见图 2A ~ C。病理切片结果显示,NC1 组甲状腺组织形态正常,小叶大小不等,小叶内可见甲状腺滤泡,呈体积不等的卵圆形或不规则形,滤泡内胶质充盈,间质结缔组织内血管丰富;与 NC1

组比较, GH1 组和 PH1 组甲状腺组织形态均发生明显的变化,腔内闭塞、滤泡肥大、滤泡间成纤维细胞增生,部分滤泡直径缩小且腔内胶质贮存减少或缺失,形态改变,见图 2D。

2.3 雌性子代小鼠血脂和肝脂水平 生化指标检

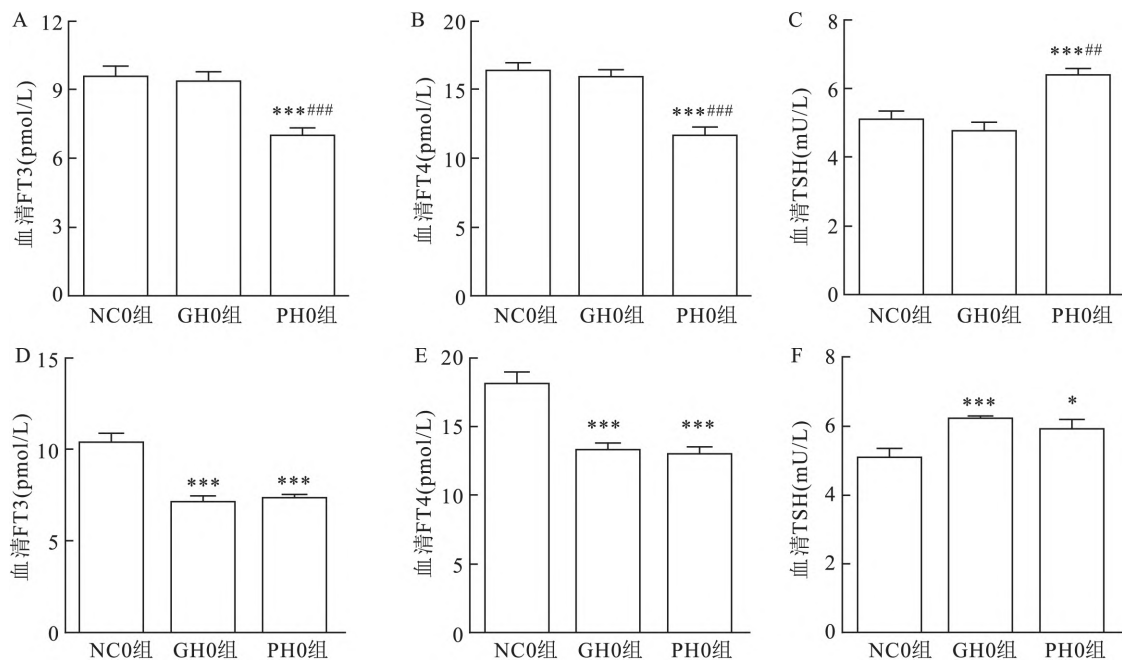


图1 母代小鼠妊娠前后甲状腺功能生化检测结果($n=10$)

A: 妊娠前血清 FT3 水平; B: 妊娠前血清 FT4 水平; C: 妊娠前血清 TSH 水平; D: 妊娠后血清 FT3 水平; E: 妊娠后血清 FT4 水平; F: 妊娠后血清 TSH 水平; 与 NC0 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$; 与 GH0 组比较: ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$

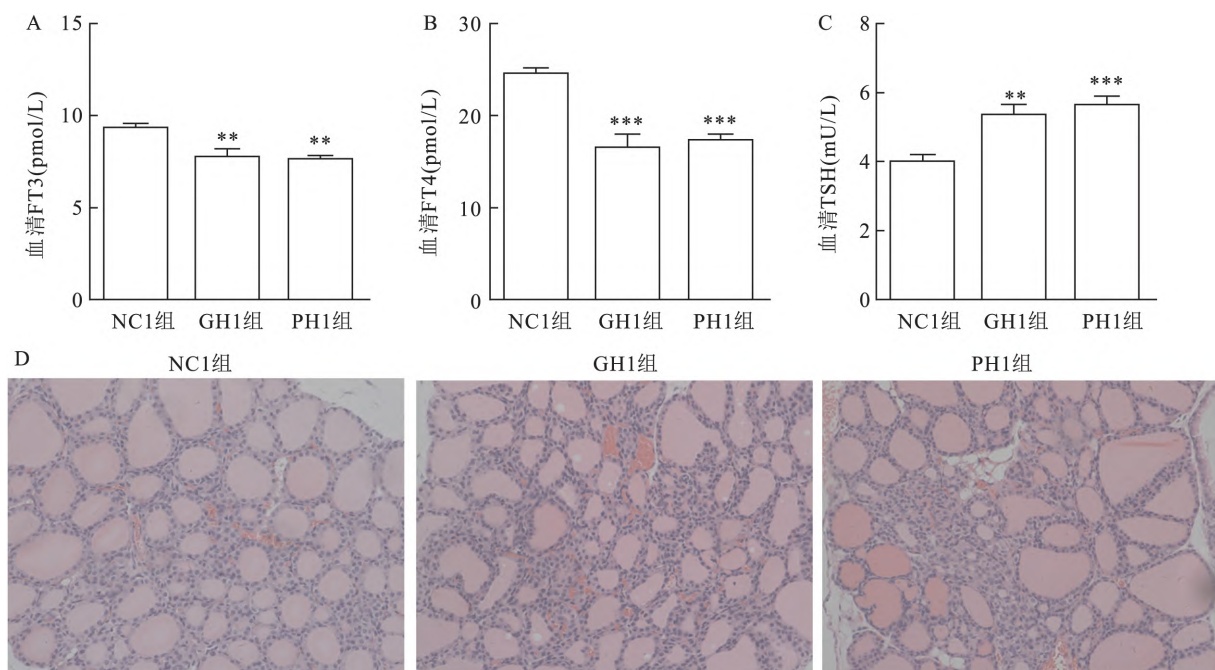


图2 雌性子代小鼠甲状腺功能($n=6$)

A: 血清 FT3 水平; B: 血清 FT4 水平; C: 血清 TSH 水平; D: 甲状腺组织 HE 染色图 $\times 200$; 与 NC1 组比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

测结果显示 3 组间血脂水平和肝脂水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。与 NC1 组比较, GH1 组和 PH1 组血清 TC 和肝脏 TC、TG 水平显著升高, 见图 3A~D。肝组织 HE 染色结果显示, NC1 组肝细胞排列紧密, 结构完整清晰, 细胞核位于胞质中央, 肝细胞以放射状的形式紧密分布在静脉的周围; 与 NC1 组比较, GH1 组和 PH1 组的胞质内则存在空泡样的脂滴且细胞核被挤到胞质一侧, 细胞大小不均

且呈无规则分布, 见图 3E。

2.4 雌性子代肝脏脂质代谢相关蛋白表达水平
检测肝脏脂代谢相关蛋白显示, 与 NC1 组比较, GH1 组和 PH1 组的 FAS、CD36、HMGCR 蛋白表达水平升高, LDL-R、CPT1A 蛋白表达水平下降, 这提示母鼠妊娠期甲减能够导致雌性子代小鼠生命早期发生脂质代谢紊乱。见图 4。

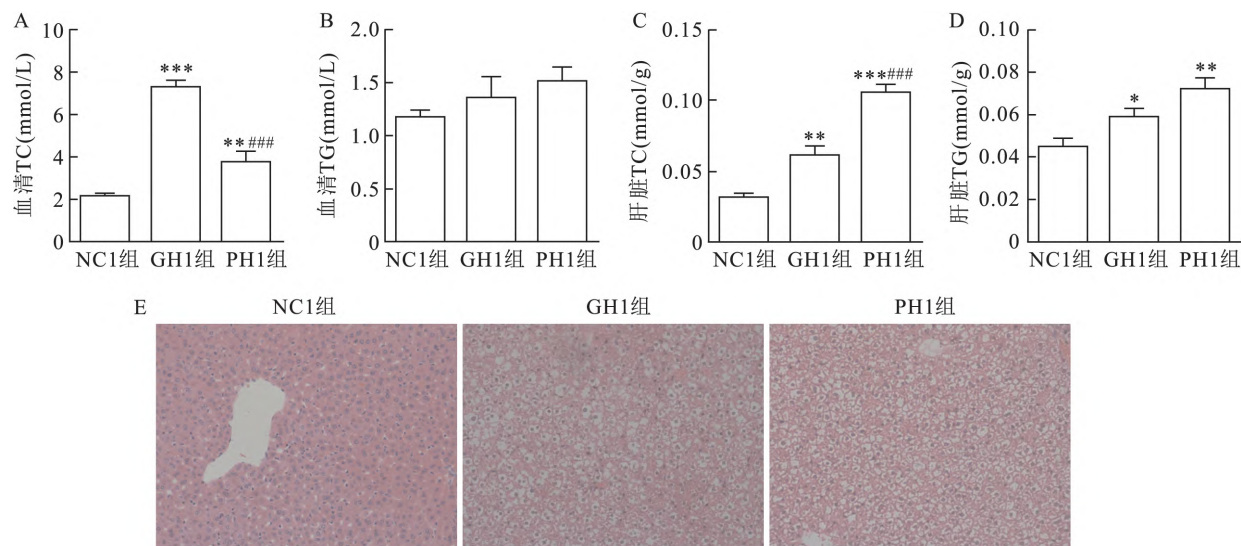


图3 雌性子代小鼠血脂和肝脂水平 ($n = 6$)

A: 血清 TC 水平; B: 血清 TG 水平; C: 肝脏 TC 水平; D: 肝脏 TG 水平; E: 肝组织 HE 染色图 $\times 200$; 与 NC1 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与 GH1 组比较: ### $P < 0.001$

表4 雌性子代小鼠血清脂质和肝脏脂质水平 ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	血清 TC(mmol/L)	血清 TG(mmol/L)	肝脏 TC(mmol/g)	肝脏 TG(mmol/g)
NC1	2.21 \pm 0.19	1.18 \pm 0.15	0.032 \pm 0.005	0.045 \pm 0.009
GH1	7.32 \pm 0.57 ***	1.37 \pm 0.47	0.062 \pm 0.006 *	0.060 \pm 0.008 *
PH1	3.82 \pm 0.43 ***###	1.53 \pm 0.30	0.107 \pm 0.005 ***###	0.073 \pm 0.012 **
F 值	59.93	6.80	82.17	10.73
P 值	<0.001	0.008	<0.001	0.002

与 NC1 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与 GH1 组比较: ### $P < 0.001$

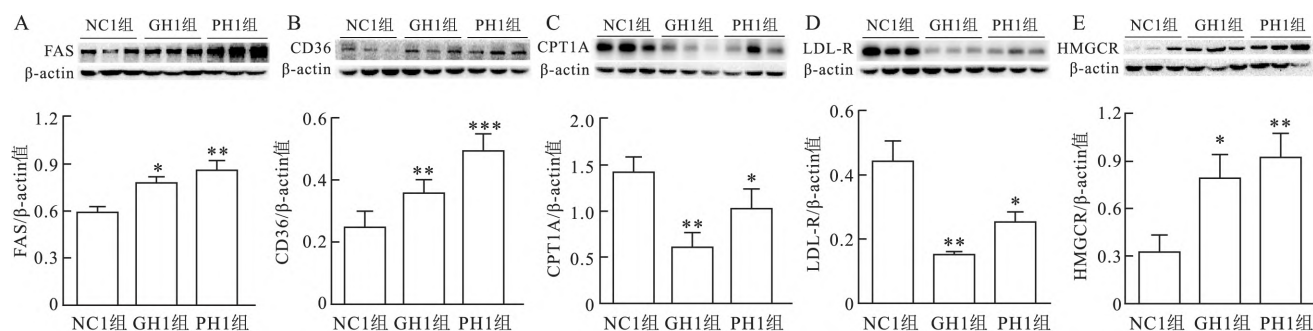


图4 雌性子代肝脏脂质代谢相关蛋白表达

A: FAS 蛋白的表达水平; B: CD36 蛋白的表达水平; C: CPT1A 蛋白的表达水平; D: LDL-R 蛋白的表达水平; E: HMGCR 蛋白的表达水平; 内参均为 β -actin; 与 NC1 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

3 讨论

本研究中,与 NC1 组比较, GH1 组和 PH1 组血清甲状腺激素水平下降、血清 TSH 水平、血清 TC 水平升高, FAS、CD36、HMGCR 在肝脏中表达上调, CPT1A、LDL-R 表达下降。结果表明,小鼠妊娠期甲减可导致其雌性子代个体生命早期甲状腺功能异常和脂质代谢紊乱。

甲状腺激素可调节生长、发育和代谢等生理过程^[5-6], FT3 是甲状腺激素的活性形式。Sinha et al^[7]指出甲状腺激素可通过对肝脏的作用调节脂肪酸、胆固醇和碳水化合物的稳态。CD36 促进肝细胞对脂肪酸的摄取^[8], FAS 促进肝脏内脂肪酸的从头合成。本研究结果显示,妊娠期甲减组小鼠雌性子代个体生命早期甲状腺激素水平低下,且 CD36、FAS 蛋白表达上升,肝脏 TC、TG 水平增加。CPT1A 是脂肪酸在机体内发生氧化的重要限速酶,对于维持全身能量的稳态至关重要。先前的研究^[9]发现,补充甲状腺激素可以使 CPT1A mRNA 水平增加 5 倍,并且在患有甲减的大鼠中观察到 CPT1A mRNA 水平是下降的。与之一致的是,本研究结果中,与 NC1 组比较, GH1 组和 PH1 组 FT3、FT4 水平下降,且 CPT1A 表达下降。

正常的血清甲状腺激素水平对于维持足够的胆固醇池以满足机体需求以及调节胆固醇合成、摄取和代谢的关键步骤至关重要^[5],而在甲减状态下,较低的甲状腺激素水平会导致 LDL-R 表达的降低,进而使得 LDL 从血液中的清除发生障碍从而导致高胆固醇血症和肝脏低密度脂蛋白的积聚^[10]。HMGCR 是胆固醇合成的限速酶, Zhang et al^[11]研究表明 TSH 可通过肝细胞中促甲状腺素受体激活 cAMP/PKA 通路增强 HMGCR 蛋白表达,从而升高肝细胞胆固醇水平。相同的是,本研究中,与 NC0 组雌性子代个体比较, GH0 组和 PH0 组雌性子代个体的血清 FT3、FT4 水平降低,肝脏 LDL-R 表达下

降, HMGCR 表达上升,血清 TC 水平升高。

综上所述,本研究表明小鼠妊娠期甲减能够诱导雌性子代小鼠生命早期的脂质代谢紊乱,其作用的机制与雌性子代小鼠甲状腺激素水平下降导致肝内脂代谢相关蛋白表达水平的变化有关,但其具体机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism [J]. *Horm Metab Res* 2005, 37(9): 545-9.
- [2] Chidake A, Mentuccia D, Celi F S. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis [J]. *Thyroid* 2005, 15(8): 899-903.
- [3] Jensen-Ustad A P, Semenkovich C F. Fatty acid synthase and liver triglyceride metabolism: housekeeper or messenger? [J]. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1821(5): 747-53.
- [4] Lopez D, Abisambra Socarrás J F, Bedi M, et al. Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone [J]. *Biochim Biophys Acta* 2007, 1771(9): 1216-25.
- [5] Mullur R, Liu Y Y, Brent G A. Thyroid hormone regulation of metabolism [J]. *Physiol Rev* 2014, 94(2): 355-82.
- [6] Drigo R A E, Fonseca T L, Werneck-De-Castro J P S, et al. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling [J]. *Biochim Biophys Acta* 2013, 1830(7): 3956-64.
- [7] Sinha R A, Singh B K, Yen P M. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab* 2014, 25(10): 538-45.
- [8] Li Y, Huang X, Yang G, et al. CD36 favours fat sensing and transport to govern lipid metabolism [J]. *Prog Lipid Res* 2022, 88: 101193.
- [9] Heimberg M, Olubadewo J O, Wilcox H G. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states [J]. *Endocr Rev* 1985, 6(4): 590-607.
- [10] Zhou J, Dong X, Liu Y, et al. Gestational hypothyroidism elicits more pronounced lipid dysregulation in mice than pre-pregnant hypothyroidism [J]. *Endocr J* 2020, 67(6): 593-605.
- [11] Zhang X, Song Y, Feng M, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver [J]. *J Lipid Res* 2015, 56(5): 963-71.

Hypothyroidism during pregnancy in mice induces lipid dysregulation in female offspring's early life

Li Chengcheng¹, Lin Yan², Liu Juan², Chen Keyang^{1,2}

(¹Dept of Nutrition and Food Hygiene, ²Dept of Health Inspection and Quarantine, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To evaluate the effect of maternal hypothyroidism on lipid metabolism in the early life of (下转第 1633 页)

Evaluation of acute ulcerative colitis model induced by different concentrations of dextran sodium sulfate in mice

Xu Hepeng ,Dong Weibo ,Wei Wei ,Chang Yan

(*Institute of Clinical Pharmacology ,Anhui Medical University ,Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicine ,Ministry of Education ,Rheumatoid Arthritis Research Center ,
Anhui Medical University ,Hefei 230032*)

Abstract **Objective** To compare acute ulcerative colitis (UC) model induced by dextran sulfate sodium (DSS) at 1.5% and 3.0% concentrations and obtain a cost-effective modeling scheme with low mortality. **Methods** C57BL/6J mice were randomly divided into control group ,1.5% and 3.0% DSS group. The mice in control group drank sterilized water and the mice in each group of DSS drank the corresponding concentration of DSS solution ,all mice were treated for 7 days. And all mice drank sterilized water on day 8 to 14. The blood stool of mice was observed and the disease activity index ,the percentage of body weight loss and the percent of survival of mice were calculated on day 1 to 14. Mice were sacrificed on day 8. The spleen index was calculated and the length of colon was measured; HE staining was used to observe the histopathological changes of colon; The expressions of tight junction protein Claudin-1 and Occludin in colon tissue were detected by immunohistochemistry; Immunofluorescence detected the ratio of macrophage in colon tissue; Levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and colon tissue homogenates were detected by ELISA. **Results** Compared with the control group ,both mice of 1.5% DSS group and mice of 3.0% DSS group showed similar clinical and pathological features to human UC; The colon lengths were both shortened ($P < 0.01$); The expressions of Claudin-1 and Occludin in colon tissue both decreased ($P < 0.01$); Spleen index increased ($P < 0.01$); The proportion of macrophages in colon tissue increased ($P < 0.01$); Levels of TNF- α in serum and colon tissue homogenates both increased ($P < 0.01$). The percent of survival of 1.5% DSS mice within 14 days was higher than that of 3.0% DSS mice. **Conclusion** The acute UC model can be established efficiently and economically by giving 1.5% concentration of DSS solution in mice for 7 days.

Key words dextran sodium sulfate; acute ulcerative colitis; model

(上接第 1626 页)

female offspring by constructing a murine model during pregnancy. **Methods** Female mice C57BL/6J were randomly divided into normal control group (NC0) ,hypothyroidism complicated with pregnancy group (PH0) and pregnancy complicated with hypothyroidism group (GH0) . Firstly ,PH0 group was given 0.15% propylthiouracil diet for 28 days ,while NC0 and GH0 groups were given normal diet. After the successful modeling of PH0 was confirmed ,female mice in GH0 and PH0 groups were given 0.15% propylthiouracil diet during pregnancy ,and NC0 group was still given normal diet. After delivery ,the levels of free triiodothyronine (FT3) ,free thyroxine (FT4) , thyroid stimulating hormone (TSH) and total cholesterol (TC) ,triglyceride (TG) in each group were detected at 3 weeks of age for female offspring. The pathological changes of thyroid and liver were observed by HE staining. Western blot detected the levels of proteins associated with lipid metabolism. **Results** Compared with the NC0 group , the levels of serum FT3 and FT4 decreased ,the levels of serum TSH ,serum TC ,hepatic TC and TG increased in the female offspring of the PH0 and GH0 groups ,and lipid deposition was observed in their livers. The expression levels of HMGCR ,FAS and CD36 related to lipid metabolism in livers increased ,while the expressions of CPT1A and LDL-R were down-regulated. **Conclusion** Hypothyroidism during pregnancy may lead to the disturbance of lipid metabolism in the early life of female offspring mice.

Key words hypothyroidism; pregnancy; lipid metabolism; female offspring