

[20] SUZUKI K, MASAKI H, TAKEI M. External preparation for skin: Japanese, 8073311[P]. 1996.

[21] MIKI W, HOSODA K, KONDO K, et al. A staxanthin-containing drink: Japanese, 10155459[P]. 1998-06-16.

[22] TORRISSEN O J, CHRISTIANSEN R. Requirements for carotenoids in fish diets [J]. J Appl Ichthyol, 1995, 11: 225.

[23] 李兆华, 刘鹏. 虾青素的功能及应用进展[J]. 食品与药品, 2005, 7(9): 17-20.

[24] US NUTRA LLC. Substantial equivalence application for the approval of an astaxanthin-rich carotenoid oleoresin, Zanthin(r) derived from haematococcus pluvialis for use in dietary supplement tablets and capsules[EB]. [2004]. [http://www. food. gov. uk/multimedia/pdfs/astaxanthinnconf2. pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/astaxanthinnconf2.pdf).

[25] CYANOTECH CORP. Haematococcus algae safety summary[EB]. [1999-06-06]. [http://www. cyanotech. com/pdfs/natuross/nrt119. pdf](http://www.cyanotech.com/pdfs/natuross/nrt119.pdf).

[26] OSFERLIE M, BJERKENG B, LIAAEN-JENSEN S. Accumulation of astaxanthin all-E, 9Z and 13Z geometrical isomers and 3 and 3' RS optical isomers in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) is selective[J]. J Nutr, 1999, 129 (2): 391-398.

090 生命早期营养与成年慢性病的关系

张亮¹综述 马冠生²审校

(1. 中国协和医科大学公共卫生学院, 北京 100021;

2. 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100050)

摘要: 母亲子宫内的营养环境会刺激胎儿机体结构和功能的永久变化, 动物实验研究和流行病学资料均显示母亲孕期的营养状况、孕期的体重增加与其后代成年后发生慢性病相关。本文就目前国际上有关生命早期营养与慢性病之间关系的研究进行了综述。

关键词: 母亲; 胎儿; 营养; 慢性病

中图分类号: R151.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-1226(2007)06-0386-04

目前全球慢性非传染性疾病(心血管疾病、II型糖尿病、肥胖、肿瘤、阻塞型肺疾病等)的患病率不断增加, 已成为主要的公共卫生问题。慢性病不仅加重疾病负担, 而且严重影响人口素质, 尤其是在发展中国家已经成为一个不可忽视的问题。

每个人在生命过程中都不可避免的或多或少地暴露于有害的物理环境、社会环境, 慢性病的发生正是这些有害因素累积的结果。当然并不是所有暴露于有害因素的人都会发生慢性病, 营养是一个很关键的潜在因素。越来越多的证据表明, 生命早期的营养与成年后慢性病的发生有关。不仅出生时的低体重和出生后的体重增加与日后慢性病的发生有关, 母亲在孕期的营养状况、孕期的体重增加、胎儿在子宫内的营养状况均与成年期肥胖、糖尿病、心血

管疾病的发生有关。

1 理论基础

流行病学研究和临床医学研究都发现成人慢性病的发生不仅受遗传和生活方式的影响, 而且与生命早期所处的营养环境有很大关系。Lucas^[1]及Barker^[2]提出成人慢性病的发生可受到胎儿期某些因素的影响, 即在早期发育的关键时期, 环境刺激会引起机体结构和功能的永久变化, 并称之为“程序”(programming)现象。

“程序”现象的生物学基础是发育的可塑性(developmental plasticity): 即在发育阶段某些基因型可对环境变化产生一系列结构和功能上的适应。每个人与其他人的差异不仅来自遗传, 还来自基因表达在发育阶段所受到的如营养等其他因素的影响。在机体发育过程中, 系统和器官的发育有一段对环境敏感且易变的时期, 对多数系统和器官而言这一

收稿日期: 2007-08-01; 修回日期: 2007-09-26

作者简介: 张亮, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 学生营养。

审者简介: 马冠生, 男, 研究员, 研究方向: 学生营养。

关键时期是在胎儿期。发育的可塑性使胎儿有可能更好地适应宫内环境,从而选择一种适宜的生长方式。例如,母亲营养不良,胎儿会产生适应性反应——减少身体大小和改变代谢,以利用有限的营养,帮助自身在出生前存活^[3]。

目前已知的由于**宫内营养不良所致日后慢性病的机制**有如下几种: ①**肾脏细胞数减少**: 低体重儿的肾脏体积较小,肾单位的数量也少,经过每个肾单位的血流量就相对增多,长期下去会导致未成熟肾单位死亡,继而血压升高,如此周而复始形成恶性循环^[4]; ②**激素和代谢的调整**: 营养不良的胎儿会形成一种“节俭”的方式来处理营养物质,其组织对胰岛素的作用产生抵抗,减少运送到肌肉组织中的糖,以维持一定的血糖浓度来保证大脑的发育,从而为日后发生 II 型糖尿病留下隐患; ③**易感性**: 低体重儿日后在不利的生活中更易受到伤害^[5, 6]。

2 动物实验研究

许多动物实验都观察到生命早期的营养与日后慢性病的发生相关。例如,当孕鼠处于营养不良状态时,其子代就会出现高血压、中心性肥胖,此外还会表现出不同的摄食喜好^[7]。

Gambling 等^[8]给雌鼠喂饲含铁 50mg/kg 的饲料 2 周后,将其随机分为缺铁组和对照组,分别喂饲含铁 7.5mg/kg 和 50mg/kg 的饲料 4 周后,让其交配,维持各组喂饲至其分娩。发现铁缺乏组子代的血压在出生第 10 周时即高于对照组子代($P < 0.05$),且一直持续至第 35 周(对照组: 20.5 ± 0.5 kPa; 缺铁组: 22.1 ± 0.4 kPa, $P = 0.03$ ^[9]),而且血压的升高发生于肥胖之前,并不是由于肥胖引起的。

Anguita 等^[10]在大鼠怀孕最初 2 周只喂饲足量饲料的 50%,对照组喂饲足量饲料。发现实验组子代中雌鼠在出生 53 天时体脂含量明显增高(对照组: $14.04g \pm 1.29g$; 实验组: $21.53g \pm 1.68g$, $P < 0.01$),而且这种肥胖不需要用高脂饲料来诱导。

Bellinger 等^[11]自大鼠怀孕开始喂饲不同蛋白含量的饲料(对照组 18%; 低蛋白组 9%),观察其子代的摄食行为。子代出生后最初给予两组喂饲同样的食物,12 周时提供高脂肪、高蛋白和高碳水化合物 3 类饲料,让其自由选择,发现雌性大鼠更喜好选择高脂饲料。这说明食欲的形成是在胎儿期就被“程序”规划发展的,而且存在性别差异。它是通过改变(控制摄食的)下丘脑结构来实现的^[7]。

以上均说明宫内的任何营养不均衡都会导致子代为了适应宫内环境而采取相应的代谢应答^[7]。Gluckman^[12]指出,机体会对将来可能处于的长期环境做出预先的适应准备,以便使自己的生存处于最好的状态。

3 流行病学观察和人体干预研究

3.1 不同孕期的营养不足与婴儿出生体重以及成年后慢性病的关系

Roseboom 等^[6]通过对荷兰在饥荒年代中怀孕的母亲及其后代的研究发现,怀孕不同时期的营养不良对后代的影响是有差别的,这个影响因当时胎儿发育的系统和器官的不同而不同。这项研究中把怀孕 1~2 个月定义为怀孕早期,怀孕 3~6 个月定义为怀孕中期,怀孕 7~10 个月定义为怀孕晚期。不同孕期遭遇饥饿与孕期未遭遇饥饿的母亲其后代基本情况比较见表 1。

表 1. 不同孕期遭遇饥饿与孕期未遭遇饥饿的母亲后代的基本情况比较^[6]

	饥荒前出生	孕早期遇饥饿	孕中期遇饥饿	孕晚期遇饥饿	饥荒后怀孕
出生体重(g)	3373	3470	3217*	3133*	3413
出生身长(cm)	50.5	50.9	49.8*	49.5*	50.5
出生头围(cm)	32.9	32.8	32.1*	32.3*	33.2
凝血因子 VII(%)	128	117*	133	131	133
冠心病(%)	3.8	8.8*	0.9	2.5	2.6
气道阻塞性疾病(%)	15.5	23.0	24.8*	15.0	17.3
餐后 2h 血糖(mmo/L)	5.7	6.1	6.1	6.3*	5.9

* 与未暴露饥荒组母亲的后代比较 $P < 0.05$

怀孕早期遭遇饥饿的母亲所生的孩子比没有遭遇饥饿的母亲所生的孩子平均出生体重要重,平均

出生身长要长。这些孩子发生动脉粥样硬化的可能性比较高,其体内凝血因子 VI 的血浆浓度较低,冠心

病的发生率也较高^[6]。Painter等^[13]的研究也指出怀孕早期的营养对于冠心病的发生起着重要的作用。由于饥荒很快就结束了,所以在怀孕早期营养没有得到足够满足的母亲在怀孕中、晚期都得到了足够的营养,这可能是使她们的孩子平均出生体重要重的原因。营养状况的转变也导致了胎儿代谢的紊乱,从而增加了他们日后在成人期患病的危险性。

怀孕中期遭遇饥饿的母亲所生的孩子比没有遭遇饥饿的母亲所生的孩子平均出生体重要轻,平均出生身长要短,平均出生头围要小。这些孩子气道阻塞型疾病的发生率也要高于一般人群。这主要是因为怀孕中期正是支气管发育成长的关键时期,母亲的营养不良导致胎儿为了适应环境而使气道在结构和生理上都发生了变化,使支气管的反应性增高^[6]。

怀孕晚期遭遇饥饿的母亲所生的孩子比没有遭遇饥饿的母亲所生的孩子平均出生体重轻,平均出生身长短。且葡萄糖耐量减低,表现为餐后2h血糖浓度增高^[6]。

3.2 孕期母亲补充钙、蛋白质与其后代血压之间的关系

Hatton等^[14]把孕妇分为2组,实验组自怀孕13周至21周开始补钙(2g/d),一直持续至分娩,对照组服用安慰剂,测量其后代血压并进行研究。在孩子2岁时发现补钙组收缩压比对照组低0.64kPa($P < 0.05$),舒张压低0.40kPa($P > 0.05$)。Beliz n等^[15]给怀孕20周的孕妇补充钙(2g/d)至分娩,同样也发现她们的孩子在5~9岁时的平均收缩压比对照组低0.19kPa。进一步研究发现:在这些孩子中,即使是发生较高的收缩压,补钙组的发生比率也低于对照组(补钙组11.4%,对照组19.3%, $RR = 0.59$,95% $CI = 0.39 \sim 0.90$);舒张压的情况也相同(补钙组10.2%,对照组12.7%, $RR = 0.80$,95% $CI = 0.49 \sim 1.30$)。这两项研究均发现母亲在孕期补钙对其后代的血压有一定的保护作用,但是否对其成年后的血压有长期影响还需要进一步的研究观察。

另一项研究发现孩子的血压不仅与母亲孕期动物蛋白质的摄入量有关,还和碳水化合物的摄入量及其胎盘的重量有关。当母亲每天从动物蛋白中(考虑了其他的蛋白质摄入途径)摄取少于50g的蛋白质时,随着碳水化合物摄入的增多,胎盘的重量随

之减轻,其后代的血压随之增高:每增加100g碳水化合物的摄入,收缩压增加0.4kPa($P = 0.02$);而当母亲每天摄入的动物蛋白高于50g时,随着碳水化合物摄入的减少,胎盘的重量随之减轻,其后代的血压随之增高:每减少100g碳水化合物的摄入,收缩压升高1.47kPa($P = 0.004$)^[16]。研究者指出,调整了其他营养素摄入量影响因素后,发现摄入的蛋白质和碳水化合物之间是否平衡可能是影响其后代血压的关键因素,这个平衡可以通过胎盘的重量改变来反映,这些都还有待更多的研究来证实。

3.3 母亲孕期体重增加与孩子肥胖之间的关系

Moreira等^[17]通过Logistic回归分析发现,孕期体重增加 $\geq 16\text{kg}$ 相对于 $< 9\text{kg}$ 的母亲所生的孩子在6~12岁发生肥胖的危险度是1.27($OR = 1.27$,95% $CI = 1.01 \sim 1.61$)。Sharma等^[18]发现低体重($BMI < 19.8\text{kg/m}^2$)的母亲孕期体重增加得越多,孩子发生肥胖的几率就越大,而随着母亲孕前BMI值的增加这种关联性就被削弱,并指出低体重母亲孕期体重增加最好不要超过20.43kg。但是目前有关母亲孕期体重增加与孩子发生肥胖之间关联性的研究并不深入,也没有更多的数据支持,只是提出了这种关联性的存在,还需要更进一步的研究^[19]。

综上所述,可见成年慢性病的发生不仅仅是遗传与生活方式相互作用的结果,也与母亲怀孕期间的营养状况有关。因此,很有必要继续进一步研究生命早期营养与成年慢性病之间的关系,探讨其中的潜在机制,掌握代谢程序化的全过程,从而更好地指导孕期营养,努力营造良好的宫内环境,同时改变不良生活方式以减少各种高危因素,从而降低相关疾病的发生。

参考文献:

- [1] LUCAS A. Programming by early nutrition: an experimental approach[J]. J Nutr, 1998, 128(Suppl 2): 401S-406S.
- [2] BARKER D J P. The developmental origins of adult disease[J]. Eur J Epidemiol, 2003, 18: 733-736.
- [3] GLUCKMAN P D, HANSON M A, PINAL C. The developmental origins of adult disease[J]. Matern Child Nutr, 2005, (1): 134-141.
- [4] HINCHELIFFE S A, LYNCH M R J, SARGENT P H, et al. The effect of intrauterine growth retardation in the development of renal nephrons[J]. Br J Obstet Gynaecol,

- 1992, 99(1): 296-301.
- [5] PAINTER R C, DE ROOIJ S R, BOSSUYT P M, et al. Blood pressure response to psychological stressors in adults after prenatal exposure to the Dutch famine [J]. *J Hypertens*, 2006, 24(9): 1772-1778.
- [6] ROSEBOOM T J, VAN DER MEULEN J H P, RAVELLI A C J, et al. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 185: 93-98.
- [7] LANGLEY-EVANS S C, BELLINGER L, MCMULLEN S. Animal models of programming: early life influences appetite and feeding behaviour[J]. *Matern Child Nutr*, 2005, (1): 142-148.
- [8] GAMBLING L, DUNFORD S, WALLACE D I, et al. Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat[J]. *J Physiol*, 2003, 552(2): 603-610.
- [9] GAMBLING L, MALONEY C A, ANDERSEN H S, et al. Maternal iron deficiency during pregnancy in the rat induces high blood pressure, obesity and dyslipidaemia in her offspring[J]. *Pediatr Res*, 2005, 58(5): 1024.
- [10] ANGUITA R M, SIGULEM D M, SAWAYA A L. Intrauterine food restriction is associated with obesity in young rats[J]. *J Nutr*, 1993, 123: 142F-1428.
- [11] BELLINGER L, LILLYEY C, LANGLEY-EVANS S C, et al. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat[J]. *Br J Nutr*, 2004, 92(3): 513-520.
- [12] GLUCKMAN P D, HANSON M A. The developmental origins of the metabolic syndrome[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, 15: 183-187.
- [13] PAINTER R C, DE ROOIJ S, BOSSUYT P M, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84: 322-327.
- [14] HATTON D C, HARRISON-HOHNER J, COSFE S, et al. Gestational calcium supplementation and blood pressure in the offspring[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(10): 801-805.
- [15] BELIZÁN J M, VILLAR J, BERGEL E, et al. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomized controlled trial[J]. *Br Med J*, 1997, 315: 281-285.
- [16] CAMPBELL D M, HALL M H, BARKER D J P, et al. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103: 273-280.
- [17] MOREIRA P, PADEZ C, MOURÃO-CARVALHAL I, et al. Maternal weight gain during pregnancy and overweight in Portuguese children[J]. *Int J Obes*, 2007, 31: 608-614.
- [18] SHARMA A J, COGSWELL M E, LAURENCE M, et al. The association between pregnancy weight gain and childhood overweight is modified by mother's pre-pregnancy BMI[J]. *Pediatr Res*, 2005, 58(5): 1038.
- [19] OKEN E, TAVERAS E M, KLEINMAN K P, et al. Gestational weight gain and child adiposity at 3 years[J]. *Am J Obstet Gynaecol*, 2007, 196(4): 322. e1-322. e8.

征订启事

《国外医学卫生学分册》,由卫生部主管、中国疾病预防控制中心主办、营养与食品安全所承办。

主要以综述、编译及简讯等形式报道国外劳动卫生、职业病、工业中毒、环境卫生、环境毒理学、营养与食品卫生、食品毒理学、各种有关的检测方法、儿少卫生等卫生学各个领域的新成果、新进展,为有关科研、教学和卫生防病人员及时提供大量新信息、新知识、新技术、新方法。本刊的突出特点是报道内容新、信息量大、刊出快。本刊在专业人员更新知识、开拓科研思路、选择科研课题、充实教学内容、引进新的实验技术方法以及提高专业、写作和外语水平方面产生了明显的社会效益,是卫生学科研、教学及卫生防病人员的主要参考期刊。

本刊为双月刊,64页,公开发行。全国各地邮局均可订阅,邮发代号:2-608;国内刊号:CN 11-2160;单价:8.00元,全年定价:48.00元。如未能在邮局及时订阅,可直接从编辑部邮购。

本编辑部通讯地址:100050,北京市宣武区南纬路29号

电话:(010)83132329

E-mail: gwyxwsc@126.com