早期营养对肥胖的程序性影响研究进展

龚清海 综述, 张晓宏 审校

(宁波大学医学院预防医学研究所, 浙江 宁波 315211)

[中图分类号] R723 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)02-0155-04

近年来,成年疾病的胎儿源假说和“营养程序化”的概念越来越被人们所接受,生命早期的营养状况对后期肥胖的影响逐渐成为研究的热点。该文就早期营养失衡对肥胖的程序性作用及可能机制的研究进展做一综述。

1 “营养程序化”学说

近年来,大量流行病学研究和部分动物实验研究证实,生命早期营养状况对成年期肥胖、冠心病等慢性疾病的发生有重要影响。1991年Lucas^[1]率先提出“代谢程序化(metabolic programming)”概念,指出在生命早期的关键时期(胎儿期、哺乳期),机体通过细胞、分子、生化水平的适应对环境刺激做出反应,这种反应将持续改变机体的生理和代谢,即使撤消了刺激或应激,影响仍然持续存在并可导致成年后一些疾病的发生。1992年Barker等^[2]提出冠心病等疾病可能源于胎儿期的“胎儿源”假说,指出这是一个漫长的“程序化”过程。1998年Lucas^[3]将生命早期的营养状况对成年疾病的代谢程序化作用进一步定义为“营养程序化(nutritional programming)”。随着研究的深入,研究者逐渐认识到对营养程序化的敏感时期不仅局限在胎儿期和哺乳期,可能延至断乳后早期。如2005年Armitage等^[4]提出出生后的发育可塑期的营养状况对代谢也有程序化影响。在这些学说或理论的演变和进展中,研究者们主要从生命早期能量摄入失衡、各营养素摄入失衡等为主要方面的动物实验和流行病学调查来进行研究。

2 早期能量失衡与后续肥胖

关于早期营养对成年肥胖的影响最早、最具学术影响资料来自对暴露于1944~1945年荷兰饥荒人群进行的回顾性流行病学研究。该研究发现一些孕妇在妊娠期间因暴露于饥荒而发生营养不良,使其后代出生时身材矮小,成年时发生肥胖和葡萄糖不耐受的危增加^[5]。国内也有学者将3年自然灾害(1959~1961年)期间出生的人群与灾害之后(1964年)出生的人群进行流行病学研究,发现灾害期间出生女性的体重指数(body mass index, BMI)均值和肥胖患病率均显著高于灾害后出生女性^[6]。Jones等^[7]通过动物实验证实,妊娠期内一定时段能量限制后恢复自由进食的孕鼠所产子鼠的体重和体脂含量较对照组高,他们认为在一段时期的能量限制后大鼠的代谢性食欲亢进可能是后代成年时肥胖的原因。目前为止,许多研究资料从出生体重与成年后BMI关系的角度论证早期能量摄入水平与后续肥胖的关系。Parsons等^[8]对10 683例33岁成人调查发现,出生体重与成人BMI呈“J”型关系。Fall等^[9]对297例60~71岁的女性调查发现,出生体重与成人BMI呈“J”或“U”型关系。国内有学者在对2 547名婴幼儿的出生队列研究发现,巨大儿组和低出生体重组儿在第3个月时超重和肥胖的发生率明显高于正常体重组婴儿,巨大儿组在0~30个月的超重和肥胖检出率在3组中处于最高水平^[10]。国内也有学者通过动物实验发现,高能饲料喂养孕鼠所产子鼠体重明显高于正常喂养组子鼠,并且在子鼠12周龄时较正常组明显出现了腹性肥胖^[11]。Ong等^[12]在英国对14 541名出生4个月后婴儿的队列研究表明,婴儿出生后早期能量摄入过多,容易

[收稿日期]2008-04-30; [修回日期]2008-06-03

[基金项目]浙江省自然科学基金资助项目(Y206583);宁波大学人才基金项目。

[作者简介]龚清海,男,硕士研究生。主攻方向:肥胖程序化的机制研究。

导致儿童体重超重或肥胖,上述资料显示,生命早期能量摄入过多亦可增加后续肥胖的危险性。

3 早期几种主要营养素水平与后续肥胖

3.1 早期蛋白质摄入水平对后续肥胖的影响

关于生命早期蛋白质摄入不足导致出生后乃至成年后的某些代谢改变的研究比较多。Desal 等^[13]建立蛋白质缺乏的动物实验模型,在总能量摄入不变的情况下,对实验鼠和对照鼠孕期和哺乳期分别给予含蛋白 80 g/kg、200 g/kg 的饲料喂养,待其子鼠断乳后恢复正常喂养并观察到第 11 个月,结果发现低蛋白喂养母鼠所出生的子鼠出现永久性发育迟缓,但仅仅孕期低蛋白质摄入的母鼠并不对其仔鼠的体格产生长远影响。有动物研究表明^[14],孕期蛋白质摄入受限的母鼠所生子鼠,食欲要高于对照组,且偏好嗜食高脂饲料,这种观点在其他实验动物中也得到支持。另外一项动物实验^[15]发现,妊娠期蛋白摄入受限(8%)母鼠所生仔鼠的出生体重明显低于对照组(蛋白质摄入 20%)母鼠所生仔鼠,但蛋白质摄入受限仔鼠在出生后予对照组母鼠哺乳,其体重呈现“赶超”现象,在第 7 天时开始并持续性地超过对照组子鼠,提示出生前蛋白质摄入受限在出生后恢复正常营养摄入,易导致超重或肥胖。但是,这种早期总能量摄入正常情况下仅蛋白质摄入不足是否导致成年后肥胖还有待进一步的研究,而生命早期蛋白质摄入过多对出生后甚至成年后肥胖的关系,目前也还存在争论。Gunther 等^[16]通过对人群的前瞻性研究,发现出生后第 12 个月和 5~6 岁是人体发育的关键时期,在此时期摄入过多的动物蛋白特别是乳蛋白会增加后期患肥胖的风险。但是,Hoppe 等^[17]对丹麦儿童的一项队列研究表明,小儿 9 个月和 10 岁时的蛋白质摄入水平与其体重和体长成正相关,但并未发现蛋白质摄入水平与其体脂含量和 BMI 有关,该研究认为婴儿和儿童时期的蛋白质摄入水平与肥胖发生可能并不存在因果关联。Thone-Reineke 等^[18]在动物实验中还发现,孕期和哺乳期给予高蛋白喂饲 Wistar 大鼠与正常水平蛋白喂饲组所出生的仔鼠比较,其出生体重、血压、糖耐量及血脂的水平均没有差别。

3.2 早期碳水化合物、脂肪摄入水平对后续肥胖的影响

生命早期碳水化合物摄入水平对后期生长发育和代谢的影响也已有研究。Kaneko 等^[19]在 Oletf 鼠的动物实验中发现,在总能量摄入保持稳定的情况

下,将出生后 6 周的 Oletf 鼠分成 20%、40%、60%、80% 4 种不同的碳水化合物摄入水平组,到第 25 周时 20% 碳水化合物摄入组 Oletf 鼠的体重显著性大于 40% 组,40% 碳水化合物摄入组的体重又显著性大于 60% 组和 80% 组。结果提示:总能量摄入一定的情况下,低碳水化合物(高脂肪)摄入比高碳水化合物(低脂肪)摄入更易导致肥胖的发生。Srinivasan 等^[20]对出生后第 4 天的幼鼠给予高碳水化合物人工干预喂饲至第 24 天,结果发现可导致幼鼠成年后患肥胖、慢性高胰岛素血症等终生伴随的代谢性疾病,并且这种表现型能遗传给下一代。Srinivasan 等^[21]在另一项动物实验发现,在总能量摄入一定的情况下,妊娠期间持续给予以棕榈酸、油酸、亚油酸和亚麻酸为主的脂肪喂饲雌鼠,其所生雄性子鼠无论在出生后给予正常喂饲还是高蔗糖喂饲,子代成年后的体重、血糖、胰岛素水平、甘油三酯明显高于雌鼠孕期正常喂饲组,并提示这种代谢性改变能对成年后肥胖的发生起到程序化的作用。目前为止,有关生命早期高脂高能膳食导致体重增加并持续影响到成年的结论,研究者们形成了较为一致的共识,但是关于不同脂肪酸与肥胖的关系之有关研究还刚刚起步。国内有学者^[22]在研究断乳后不同饲料构成对肥胖影响的动物实验中发现:断乳后给予高脂肪饲料的 Wistar 大鼠组 9 周后体重、胰岛素水平明显高于基础饲料喂饲组,但高不饱和脂肪酸喂饲的大鼠组 9 周后体重、体脂比例、血脂水平都明显低于高脂肪饲料喂饲组,提示断乳后喂饲高不饱和脂肪酸和高蛋白构成饲料,有缓解高脂膳食大鼠肥胖形成的作用。Aprikian 等^[23]动物研究表明:豚鼠在断乳前后,摄入富含花生四烯酸的添加饲料,能提高脂肪组织的前列腺素水平,但其脂肪数量并未增加。

3.3 早期微量营养素摄入水平对后续肥胖的影响

除宏量营养素外,近年来也逐步开始研究生命早期微量营养素的摄入水平对后期代谢的影响,但目前研究仍较少。Venu 等^[24]在动物实验研究中发现:在总能量摄入正常的情况下,对母体孕期和哺乳期维生素(包括维生素 A、B₁₂、C、D₃、E、K₁、烟酸、泛酸、B₆、硫胺酸、核黄素、叶酸、生物素)摄入量限制在正常水平的 50%,导致子代出生后的体脂含量、甘油三酯和瘦体质量增加,并可能改变体质构成。有趣的是,母体孕前期的维生素摄入不足并不一定影响幼鼠出生后的体重,但是母体维生素缺乏持续到生产后却能使子代体重减轻,这表明,孕期母体维生素摄入受限可能增加子代成年后肥胖、胰岛素抵抗等代谢性疾病的易患性。但是,早期微量营养

素摄入水平对后续肥胖的影响大多缺乏流行病学调查和动物实验双重证据,且尚存在争论。至于生命早期其他矿物质的摄入水平不同与后期肥胖程序性的关系,目前报道较少,需要进一步研究。

4 早期营养影响肥胖程序性形成的可能机制

4.1 器官功能的破坏导致胰岛素分泌和敏感性的改变

研究发现,母鼠营养不足和低蛋白饮食可以导致胰岛素血管分布、结构和功能的持续改变^[25]、影响胰岛素的分泌,而胰岛素是影响胎儿生长的重要因素。研究发现大鼠围生期营养不良可以持续降低胰岛素的血管形成,为此 Snoeck 等^[26]提出,早期营养可以在器官发生过程中改变器官的结构,影响机体的代谢进而导致程序化作用,该作用机制与单个细胞能够对体内的外部信号产生和作出应答有关。如果在器官发生期间器官的血管形成模式长期受到营养素的影响,就会改变细胞对来自血液的营养素或激素信号的应答。如在肝脏内,器官发生期间形成的肝细胞、内皮细胞和库普弗氏细胞的特异排列方式可对于肝脏的代谢有长期的影响。胎儿期营养缺乏一方面可引起胎儿的生长发育迟缓,另一方面则引起机体相应的生理、生化和结构的变化,尤其是胰岛素敏感性的改变和抵抗,其远期影响可能导致成年期发生肥胖和代谢综合征的易患性增加。

4.2 脂肪代谢的改变

脂肪的生长在胚胎期开始,出生后加速,这两个时期是肥胖发育程序化的关键时期,但母体是怎样影响胎儿的脂肪形成尚不明确。有动物实验表明:直接向羊胎儿注射葡萄糖能够使胎儿脂肪量增多^[27],持续性的改变影响脂肪发育和解脂作用的有关蛋白的表达,如过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR- γ),能够对脂肪细胞肥大和增殖产生永久性的影响。有动物实验研究发现出生前营养受限的羊,其糖皮质激素作用和 11β -羟化类固醇脱氢酶 1 型 (11β -HSD-1) 表达增强对出生后脂肪细胞的增殖有关^[28]。在人体研究中发现, 11β -HSD-1 在皮下脂肪的表达量与 BMI 有关^[29];有研究表明出生前暴露于蛋白缺乏饮食的子代可在其肝脏中发现 PPAR- α 的甲基化改变^[30],这些研究均提示,脂肪细胞有关蛋白表达的改变影响脂肪的生成和分解,可能为我们提供重要的分子治疗靶点。

4.3 中枢神经功能异常导致食欲调节紊乱

有研究表明下丘脑是控制摄食的中枢神经,而瘦素在下丘脑程序调控肥胖的发生中起到重要作用。瘦素与下丘脑的瘦素受体结合后,导致神经肽 Y 减少、黑色素细胞刺激素增加、交感神经兴奋性增加,从而发挥对食欲、能量代谢及脂肪细胞分化发育的正常调节^[31]。通过对出生后 3 ~ 13 d 的大鼠皮下注射瘦素能够逆转出由于出生前营养不良造成的食欲旺盛和肥胖现象^[32]。在新生大鼠下丘脑的研究中发现,瘦素可以促进泌乳期的大鼠神经元从下丘脑弓状核 (ARC) 向室旁核 (PVN) 生长,因此与下丘脑饮食调节系统有着潜在联系。Franke 等^[33]的一项动物研究显示,妊娠期患有糖尿病的母鼠,如未经过治疗,其所产仔鼠下丘脑弓状核有关开胃神经肽如神经肽 Y 与仔鼠相关肽的免疫阳性面积增加,减低食欲激素如促黑激素的免疫阳性面积降低,即肽能神经元发生不良程序化,从而使仔鼠表现为食欲亢进,易导致超重或肥胖;而经过有效治疗的母鼠所产仔鼠的下丘脑肽能神经元没有异常变化。

4.4 不同营养素通过影响基因表达引起代谢程序化

生命早期接触不同构成的膳食,对营养素代谢相关基因的表达谱的影响是不同的,从而使机体对脂肪、碳水化合物和蛋白质的代谢能力也不同。哺乳期由于乳汁是高脂膳食,可刺激激素敏感性脂肪酶 (HSL)、肉碱基转移酶 I (CPT-I)、解偶联蛋白 (UCPs) 表达增加,而脂肪酸合成酶 (FAS) 表达减少;断乳后,进食高碳水化合物,可以刺激 FAS 表达增加,HSL、CPT-I 表达减少。也就是说,生命早期接触高脂肪膳食,脂肪代谢相关基因表达谱增加,脂肪代谢能力增强;如果生命早期接触高碳水化合物膳食,碳水化合物代谢相关基因表达增加,碳水化合物的代谢能力增强^[34]。至于营养素是如何影响基因表达程序化形成的机制,目前还不明确。

5 结语

人体蛋白质、脂肪、碳水化合物及维生素等营养物质的失衡对代谢调节程序化的影响研究目前刚刚起步,流行病学和动物实验研究结果都提示肥胖的程序性发展可能发生在胚胎期、婴儿期和幼年期。肥胖的程序化产生是一个多因子共同作用的结果,但其程序性形成的机制还未全部明确,目前的这些假说还有待于进一步证实,各营养素与基因的相互作用,到底谁在程序化过程中起到决定性作用等问

题还不清楚,故从基因水平上揭示肥胖程序性形成的根本机制应是今后努力的方向。

[参 考 文 献]

[1] Lucas A. Programming by early nutrition in man[J]. CIBA Found Symp, 1991, 156(1): 38-55.

[2] Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease [J]. BMJ, 1995, 311(6998):171-174.

[3] Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach [J]. J Nutr, 1998, 128(2): 401-406.

[4] Armitage JA, Taylor PD, Poston L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development [J]. J Physiol, 2005, 565(1): 3-8.

[5] Ravelli AC, Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally [J]. Am J Clin Nutr, 1999, 70(5):811-816.

[6] 赵文华, 杨正雄, 翟屹, 孔灵芝, 陈春明. 生命早期营养不良对成年后超重和肥胖患病危险影响的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(8):647-650.

[7] Jones AP, Simson EL, Friedman MI. Gestational undernutrition and the development of obesity in rats [J]. J Nutr, 1984, 114(8):1484-1492.

[8] Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study [J]. BMJ, 2001, 323(7325): 1331-1335.

[9] Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women [J]. BMJ, 1995, 310(6977): 428-432.

[10] 许韶军, 陶芳标, 苏晋亚, 朱鹏, 王军, 曲荣, 等. 不同出生体重儿体格发育水平与营养状况的出生队列研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2005, 13(6): 499-501.

[11] 宋薇薇, 尚涛, 刘洪波, 张世妹. 孕鼠营养异常对子鼠成年后激素抵抗影响的实验研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(1):39-42.

[12] Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB, Team AS. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index [J]. Pediatrics, 2006, 117(3):503-508.

[13] Desal M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers [J]. Brit J Nutr, 1996, 76(4):591-603.

[14] McMillen C, Adam CL, Muhlhausler BS. Early origins of obesity: Programming the appetite regulatory system [J]. J Physiol, 2005, 565(1): 9-17.

[15] Ozanne SE, Lewis R, Jennings BJ, Hales CN. Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet [J]. Clin Sci, 2004, 106(2):141-145.

[16] Gunther ALB, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(6):1765-1772.

[17] Hoppe C, Molgaard C, Thomsen BL, Jull A, Michaelsen KF. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(3):494-501.

[18] Thone-Reineke C, Kalk P, Dorn M, Klaus S, Simon K, Pfaf T, et al. High-protein nutrition during pregnancy and lactation programs blood pressure, food efficiency, and body weight of the off-

spring in a sex-dependent manner [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291(4): 1025-1030.

[19] Kaneko T, Wang PY, Wang Y, Sato A. The low term effect of low carbohydrate/high fat diet on the development of diabetes mellitus in spontaneously diabetic rats [J]. Diabetes Metabolism, 2000, 26(6):459-464.

[20] Srinivasan M, Laychock SG, Hill DJ, Patel MS. Neonatal nutrition; metabolic programming of pancreatic islets and obesity [J]. Exp Biol Med, 2003, 228(1):15-23.

[21] Srinivasan M, Katewa SD, Palaniyappan A, Pandya JD, Patel MS. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291(4): 792-799.

[22] 张晓宏, 孙长颢, 王舒然, 王小春, 赵丽军. 断乳后不同饲料构成对高脂膳食大鼠肥胖发生的影响 [J]. 卫生研究, 2005, 34(4):439-441.

[23] Aprikian O, Reynaud D, Asciac CP, Leone P, Blancher F, Monnard I, et al. Neonatal dietary supplementation of arachidonic acid increases prostaglandin levels in adipose tissue but does not promote fat mass development in guinea pigs [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 293(5): 2006-2012.

[24] Venu L, Harishankar N, Krishna PT, Raghunath M. Maternal dietary vitamin restriction increases body fat content but not insulin resistance in wistar rat offspring up to 6 months of age [J]. Diabetologia, 2004, 47(9):1493-1501.

[25] Hale CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus; the thrifty phenotype hypothesis [J]. Diabetologia, 1992, 35(7):595-601.

[26] Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas [J]. Biol Neonate, 1990, 57(2):107-118.

[27] Stevens D, Alexander G, Bell AW. Effect of prolonged glucose infusion into fetal sheep on body growth, fat deposition and gestation length [J]. J Dev Physiol, 1990, 13(5):277-281.

[28] Gnanalingham MG, Mostyn A, Symonds ME, Stephenson T. Ontogeny and nutritional programming of adiposity in sheep: potential role of glucocorticoid action and uncoupling protein-2 [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 289(5):1407-1415.

[29] Wake DJ, Walker BR. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome [J]. Mol Cell Endocrinol, 2004, 215(1-2):45-54.

[30] Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring [J]. J Nutr, 2005, 135(6): 1382-1386.

[31] Considine RV. Human leptin: an adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions [J]. Semin Vasc Med, 2005, 5(1): 15-24.

[32] Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming [J]. Endocrinology, 2005, 146(10): 4211-4216.

[33] Franke K, Harder T, Aerts L, Melchior K, Fahrenkrog S, Rodekamp E, et al. 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats [J]. Brain Res, 2005, 1031(2):276-283.

[34] 孙长颢. 分子营养学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2006,187-188.

(本文编辑:邓芳明)