

出生时机体营养状况对成年后患代谢综合征影响的研究进展

关蕴良^{1,2,3}, 李廷玉^{2*}, 赵 勇¹

1. 重庆医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 重庆 400016

2. 重庆医科大学儿童医院重庆市儿童营养研究中心, 重庆 400014

3. 重庆医科大学学报编辑部, 重庆 400016

[摘要] 随着经济水平的提高,全球老龄化现象的日渐加剧,减少老年人慢性病发病率,提高社会的整体生活质量,是当今医学工作者着力研究的重点。成年后的机体在细胞、组织以及器官等各方面都存在不同程度的不可逆性。“胎源假说”认为生命早期营养不良与成年后患代谢综合征(metabolic syndrome, MS)关系密切,如果在生命早期就采取干预措施,应该能够减少或避免成年后一系列疾病的发生。因此,本文就生命早期营养不良与MS各组分(肥胖、高血糖、高血压及高血脂等)的关系作一综述。

[关键词] 营养不良;代谢综合征;胎儿;生长和发育

[中图分类号] R 151; R 589

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2010)02-0196-04

Influence of nutritional status at birth on development of metabolic syndrome in adulthood: an advance

GUAN Yun-liang^{1,2,3}, LI Ting-yu^{2*}, ZHAO Yong¹

1. Department of Nutrition and Food Hygiene, Public Health College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Children Nutrition Research Centre of Chongqing, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

3. Editorial Office of Journal of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] Aging as a global problem is intensifying with the development of economy; reducing the chronic diseases in the elderly and improving the life quality of the whole population are a study focus of medical researchers of today. The changes of cells, tissues, and organs in adults are not reversible to different extents. Fetal origin hypothesis believes malnutrition early in life is closely associated with the metabolic syndrome in adults, and if measures is taken at early stage of life, it may reduce or avoid a series of disease in adults. This paper reviews the association of malnutrition at early stage of life with metabolic syndrome (obesity, hyperglycemia, hypertension, and hyperlipemia) in adults.

[Key words] malnutrition; metabolic syndrome; fetus; growth and development

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(2):196-199]

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组复杂的代谢紊乱症候群,包括高体质量(包括超重或者肥胖)、高血糖、高血压、高血脂、高血黏稠度、高尿酸血症、高脂肪肝发生率,以及高胰岛素血症(胰岛素抵抗)等表现,具有并发症多和致残率高的特点,其发病率目前呈上升趋势,严重损害人类的健康和生活质量,是目前基础和临床医学各学科研究的热点^[1]。其发病机制目前不很明确,可能与生活水平、行为方式的改变相关,也可能与生命早期营养状况有关^[2]。因此,本文就生命早期营养不良与成年后患代谢综合征的相关性作一综述,为后续研究奠定基础。

1 MS的命名及诊断标准

Kylin^[3]最早于1923年将表现为高血压、肥胖和痛风的一组疾病定义为“X综合征”。Reaven等^[4]认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是此组疾病的发病基础,于1988年将其称为“IR综合征”。世界卫生组织(WHO)根据此组疾病主要是一系列代谢性疾病,于1998年首次推荐使用“代谢综合征”的名称^[5]。MS是一种复杂的代谢紊乱。2001年美国胆固醇计划成人专家组第3次报告(ATPⅢ)认为MS具有以下6个方面的临床表现^[6]:腹部肥胖、高血脂、高血压、IR或

[收稿日期] 2009-05-26 **[接受日期]** 2009-12-07

[基金项目] 教育部人文社会科学研究 2008 年度青年基金(08JC840021). Supported by 2008 Youth Foundation for Humanistic and Social Sciences Study of Education Ministry of China(08JC840021).

[作者简介] 关蕴良, 硕士生, 助理研究员. E-mail: guanguan522@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:023-63626904, E-mail: tyli@vip.sina.com

(和)糖耐量异常、前炎症状态及前血栓状态。此外,还包括尿酸血症、微量白蛋白尿、持续轻度炎症反应及血液凝溶异常等病理改变。

目前 MS 的诊断标准较多,除 WHO 诊断标准外,尚有 ATPⅢ、国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)等多个诊断标准,但缺乏各种人群均适用的诊断标准。2004 年中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)根据中国人 MS 的研究提出了 CDS 诊断标准(具备以下 4 项组成成分中的 3 项或全部者)^[7]:(1)超重和(或)肥胖:体质指数(body mass index, BMI)≥25.0 kg/m²; (2)高血糖:空腹血糖≥6.1 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖≥7.8 mmol/L,和(或)已确诊为糖尿病并接受治疗者;(3)高血压:收缩压/舒张压≥140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),和(或)已确认为高血压并接受治疗者;(4)血脂紊乱:空腹血三酰甘油(triglyceride, TG)≥1.7 mmol/L,和(或)空腹血高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)<0.9 mmol/L(男)或<1.0 mmol/L(女)。

2 MS 发病机制分析

我国 MS 患病率目前呈逐年上升趋势,目前约 25%^[8]。其发病机制较为复杂,一般认为是遗传因素、环境因素、行为因素等多种因素综合作用的结果。营养因素作为环境因素之一在 MS 发病过程中也发挥了重要作用^[9-12]。MS 发病机制研究中目前较重要的理论是“胎源假说(fetal origin hypothesis)”。营养和激素的环境尤其是营养素的供给,决定了胎儿在子宫内的生长潜力^[13]。“胎源假说”认为:生命早期身体的各组织细胞均处于快速分裂期,对营养素和氧的供给要求很高,当发生营养不良或氧供减少时,为了继续生存,机体采取了一系列适应性处理,包括:减少腹部内脏的血液流量,优先供给大脑组织,消耗部分肌肉组织以维持能量供应,减少激素分泌,降低机体对激素的敏感性等^[14]。等到成年后,这些早期改变在一定的诱因(吸烟、肥胖、不运动)作用下导致机体发生血管性(高血压)、代谢性(葡萄糖-胰岛素代谢紊乱、血脂异常)、组织结构性(肝、肾疾患)的一系列变化。

3 早期营养不良与代谢综合征各组分的相关性分析

3.1 肥胖 Ravelli 等^[15]对 741 名孕妇进行研究,发现,孕期处于饥荒时期的妇女的后代 BMI 约为正常孕妇后代的 7.4 倍,认为孕早期营养不良所致的中心性肥胖与中枢内分泌调节机制紊乱相关,而非脂肪细胞的分布异常。Curhan 等^[16]研究发现,低出生体质量者较出生体质量正常者成年时发生肥胖的危险性高。Kramer^[17]对加拿大 639 名到儿科门诊就诊的患者和 533 名刚入学的高中生进行研究,发现,非母乳喂养者发生肥胖的危险性是母乳喂养者的 2~4 倍。Singhal 等^[18]研究发现,出生时摄取营养丰富的早产儿配方奶者在青少年时期的瘦素浓度/体脂肪含量比值较摄取母乳或标准配方奶者高 30%,调整了年龄及性别,仍然有统计学差异,提示早期饮食对瘦素浓度的程序化影响可能是早期营养与成年时

肥胖有联系的机制之一。Yura 等^[19]对小鼠进行研究,发现,孕期营养不良可能与后代肥胖症发病风险增加相关。此外, Pond 等^[20]研究发现,大鼠在妊娠 2/3 期间受到能量限制然后自由进食,其所产仔鼠的体质量和体脂肪含量较对照组高 10%~20%。

3.2 糖代谢异常 Ravelli 等^[15]研究发现,孕期处于饥荒年代的孕妇后代比正常孕妇的后代,糖耐量试验服糖后血糖增高($P=0.006$),孕早、中、晚期处于饥荒年代的孕妇所分娩的后代服糖后 2 h 血糖分别较正常者高 0.1、0.4、0.5 mmol/L,提示孕中晚期营养缺乏对后代的糖代谢影响较大。受饥荒影响的孕妇后代快速餐前胰岛素水平增高($P=0.05$),2 h 胰岛素水平增高($P=0.04$)。Hales 等^[21]对 468 名 64 岁男性测定其血糖、胰岛素、胰岛素前体及口服 75 g 葡萄糖后 30 min 和 120 min 的血糖和胰岛素浓度,结果发现:93 例糖耐量受损患者均为出生时低体质量及 1 岁时低体质量,30 min 及 120 min 的血糖浓度随着出生体质量的增加而下降。动物实验研究^[22]结果也揭示由于早期宫内营养不良,大鼠出生后虽然生活在营养正常的环境中,仍然发生了胰岛素抵抗;宫内与出生后早期蛋白质营养不足时,幼鼠的葡萄糖转化减低,骨骼肌氧化利用葡萄糖减少,机体不能对胰岛素增多起反应,可导致胰岛素抵抗。母体孕期低蛋白饮食,所生的新生鼠胰岛内胰岛数目、 β 细胞增殖水平及胰岛内血管化均见下降^[23-24]。孕期低蛋白饮食,鼠子代在第 21 天时,其 β 细胞的体积和数量下降了 66%^[25]。孕期低蛋白鼠子代 15 个月龄时的基础状态下骨骼肌的糖摄取水平与对照组无差别,但在胰岛素刺激下的摄取几乎无反应,明显低于对照组^[26]。

3.3 高血压 Roseboom 等^[27]研究发现,孕期受饥荒影响者的后代平均收缩压较正常后代高 1.3 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),出生体质量低的后代血压更高,体质量每增加 1 000 g 收缩压下降 2.7 mmHg。Laws 等^[28]发现 1994~1995 年出生的 1 570 名 3~6 岁中国、智利、尼日利亚等国家的孩童收缩压与出生体质量明显相关,且出生体质量每下降 1 kg,收缩压便上升 4.9 mmHg; Zhao 等^[29]的研究显示出生体质量与确诊的高血压(20~40 岁)负相关。Zureik 等^[30]对 210 例 8~24 岁受试者调查发现出生体质量越低,平均收缩压越高;出生体质量每增加 1 kg,平均收缩压下降 0.49 kPa(3.7 mmHg)。陈径等^[31]对正常品系的 SD 大鼠给予孕期全程低蛋白营养,其宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)子代在 8 周时即出现高血压,并且血压增高趋势随着年龄的增长更为明显,提示至少在大鼠,产前遗传因素可以程序化高血压的发生。

3.4 血脂异常 Roseboom 等^[32]在对 704 名早孕期营养不良孕妇的研究发现,后代 LDL/HDL 比例较营养正常者高 13.9 倍,而且 HDL 和 apoA 浓度较正常低,血浆总胆固醇、LDL 和载脂蛋白 B 浓度较正常高;另外,出生体质量低与血脂异常(包括 HDL 降低、LDL 升高、三酰甘油升高)发生相关。Barker 等^[33]对 1939~1940 年出生的 219 名男性和女性进行的研究发现,出生时腹围小者其血清总胆固醇、低密度

脂蛋白胆固醇及载脂蛋白 B 浓度较高;且腹围每增加 2.54 cm,血清总胆固醇浓度降低 0.25 mmol/L,LDL-C 浓度降低 0.26 mmol/L,apoB 降低 0.04 mmol/L。猪和大鼠的孕期营养状况对胆固醇的合成将产生永久性作用。总之,胆固醇的代谢与孕早期营养状况相关,且不受孕期营养缺乏造成的后代肥胖的影响^[32]。

4 展 望

2004年10月12日卫生部宣布“中国居民营养与健康现状”报告^[34]:估计全国成人超重和肥胖人数分别为2.0亿和6000多万;糖尿病现患病人数2000多万,另有近2000万人空腹血糖受损;高血压患病人数1.6亿多;血脂异常现患病人数1.6亿。Snoeck等^[23]认为:“如果认识到人类的生命是从一个细胞开始的,而且3/4以上的细胞分裂过程发生在胎儿期,那么不难理解胎儿阶段的生长发育对健康和疾病起着至关重要的作用,实际上生长和发育在出生前就基本完成”。

“胎源假说”让我们意识到生命早期营养不良与成年后患MS之间联系的重要性。母体孕期营养状况对子代后继健康的影响也有报道^[35]。如果能够找到胎儿是如何适应营养不良的,这些适应又是怎样对其结构、生理、病理等产生长期效应的有关机制,将可以更有效地预防和控制MS。与此同时,随着经济生活的逐步提高,人人都应做到健康饮食:孕妇应该合理控制体质量,不应过分进补;小孩减少“垃圾”食品的摄入,改掉偏食的习惯;老年人饮食不宜过咸或过甜,应常吃水果、蔬菜及素食;青、中年人群坚持吃早餐,注意不同食物的合理搭配,切忌暴饮暴食。

[参 考 文 献]

- [1] Ripsin C. The metabolic syndrome; underdiagnosed and undertreated[J]. *South Med J*, 2009, 102:1194-1195.
- [2] Barker D J. Fetal origins of coronary heart disease[J]. *BMJ*, 1995, 311:171-174.
- [3] Kylin E. Studien uber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrome[J]. *Zentralblatt Fur Innere Medizin*, 1923, 44:105-127.
- [4] Reaven G M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease[J]. *Physiol Rev*, 1995, 75:473-486.
- [5] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15:539-553.
- [6] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report [J]. *Circulation*, 2002, 106:3143-3421.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12:156-161.
- [8] 时颖, 张普洪, 焦淑芳. 代谢综合征流行水平及其危险因素研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2007, 15:615-617.
- [9] Yoo S, Nicklas T, Baranowski T, Zakeri I F, Yang S J, Srinivasan S R, et al. Comparison of dietary intakes associated with metabolic syndrome risk factors in young adults: the Bogalusa Heart Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80:841-848.
- [10] 胡以松, 翟凤英, 何宇纳, 杨晓光. 中国居民代谢综合征与膳食营养素的相关性研究[J]. *公共卫生与预防医学*, 2008, 19:20-23.
- [11] Riccardi G, Rivellese A A. Dietary treatment of the metabolic syndrome—the optimal diet[J]. *Br J Nutr*, 2000, 83 Suppl 1: S143-S148.
- [12] 顾海波, 腾雅萍, 施海红, 杜美芳, 邹月珍, 文杏珠. 强化饮食干预对代谢综合征患者代谢指标的影响[J]. *现代医院*, 2008, 8:8-9.
- [13] Barker D J, Gluckman P D, Godfrey K M, Harding J E, Owens J A, Robinson J S. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life[J]. *Lancet*, 1993, 341:938-941.
- [14] Fall C H, Yajnik C S, Rao S, Davies A A, Brown N, Farrant H J. Micronutrients and fetal growth[J]. *J Nutr*, 2003, 133(5 Suppl 2):S1747-S1756.
- [15] Ravelli A C, van Der Meulen J H, Osmond C, Barker D J, Bleker O P. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally[J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70:811-816.
- [16] Curhan G C, Chertow G M, Willett W C, Spiegelman D, Colditz G A, Manson J E, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women[J]. *Circulation*, 1996, 94:1310-1315.
- [17] Kramer M S. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity[J]? *J Pediatr*, 1981, 98:883-887.
- [18] Singhal A, Farooqi I S, O'Rahilly S, Cole T J, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life[J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75:993-999.
- [19] Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition[J]. *Cell Metab*, 2005, 1:371-378.
- [20] Pond W G, Mersmann H J, Yen J T. Severe feed restriction of pregnant swine and rats: effects on postweaning growth and body composition of progeny[J]. *J Nutr*, 1985, 115:179-189.
- [21] Hales C N, Barker D J, Clark P M, Cox L J, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64[J]. *BMJ*, 1991, 303:1019-1022.
- [22] 肖新华. 宫内发育迟缓与成年期糖代谢异常[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26:211-212.
- [23] Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet J J. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas [J]. *Biol Neonate*, 1990, 57:107-118.
- [24] Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, Remacle C, Hoet J J. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation[J]. *Diabetes*, 1991, 40 Suppl 2:115-120.
- [25] Garofano A, Czernichow P, Bréant B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat[J]. *Diabetologia*, 1998, 41:1114-1120.
- [26] Ozanne S E, Olsen G S, Hansen L L, Tingey K J, Nave B T,

- Wang C L, et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle[J]. *J Endocrinol*, 2003, 177: 235-241.
- [27] Roseboom T J, van der Meulen J H, Ravelli A C, van Montfrans G A, Osmond C, Barker D J, et al. Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine[J]. *J Hypertens*, 1999, 17: 325-330.
- [28] Law C M, Egger P, Dada O, Delgado H, Kylberg E, Lavin P, et al. Body size at birth and blood pressure among children in developing countries[J]. *Int J Epidemiol*, 2001, 30: 52-57.
- [29] Zhao M, Shu X O, Jin F, Yang G, Li H L, Liu D K, et al. Birthweight, childhood growth and hypertension in adulthood[J]. *Int J Epidemiol*, 2002, 31: 1043-1051.
- [30] Zureik M, Bonithon-Kopp C, Lecomte E, Siest G, Ducimetiere P. Weights at birth and in early infancy, systolic pressure, and left ventricular structure in subjects aged 8 to 24 years[J]. *Hypertension*, 1996, 27(3 Pt 1): 339-345.
- [31] 陈 径, 徐 虹, 沈 茜, 郭 维, 孙 利, 林善铤. 宫内发育迟缓对大鼠血压及肾功能影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22: 706-707.
- [32] Roseboom T J, van der Meulen J H, Osmond C, Barker D J, Ravelli A C, Bleker O P. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72: 1101-1016.
- [33] Barker D J, Martyn C N, Osmond C, Hales C N, Fall C H. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life[J]. *BMJ*, 1993, 307: 1524-1527.
- [34] 中华人民共和国卫生部, 中华人民共和国科学技术部, 中华人民共和国国家统计局. 中国居民营养与健康现状[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2004, 2: 919-922.
- [35] 张苏江, 单安山, 夏 蕾. 母体孕期营养状况对子代后继健康的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29: 112-114.

[本文编辑] 贾泽军

· 消 息 ·

我校曹广文、谢渭芬教授当选新世纪百千万人才工程国家级人选

国家人力资源和社会保障部等七部委联合下发通知, 批准我校基础部流行病学教研室主任曹广文教授、第二附属医院消化内科主任谢渭芬教授入选新世纪百千万人才工程国家级人选, 这是继曹雪涛、戚中田、何 成、章卫平、张卫东、夏照帆、杨甲梅之后, 我校专业技术干部再次获此殊荣。

“百千万人才工程”于 1995 年 11 月设立, 其含义是指争取到二十世纪末, 在我国重点学科领域, 培养造就上百名能进入世界科技前沿, 在世界科技界有较大影响的杰出青年科学家, 此为第一层次; 上千名具有国内先进水平, 保持学科优势的学术和技术带头人, 此为第二层次; 上万名在各学科领域里有较高学术造诣、成绩显著、起骨干或核心作用的学术和技术带头人后备人选, 此为第三层次。入选对象一般应具有博士学位, 年龄在 45 周岁以下。对入选的各层次人才, 主要通过吸收参加国家和省地重大科研生产项目、加大科研经费投入、优先进入博士后科研流动站或国家重点开放实验室、支持出国研修和留学等措施进行培养。

2000 年前该“工程”分两个阶段进行: 第一个阶段, 到 1997 年遴选和掌握五、六千名或更多一些 30~40 岁左右的优秀人才, 作为重点培养对象。第二个阶段, 到 2000 年, 在对国民经济和社会发展影响重大的大约 50 个左右的一级学科和 500 个左右的二级学科门类中, 造就一批国内一流或具有世界先进水平的专家、学者, 成为各学科领域的跨世纪的学术和技术带头人。

进入 21 世纪后, 人事部、科学技术部、教育部、财政部、国家发展计划委员会、国家自然科学基金委员会、中国科学技术协会根据中共中央办公厅、国务院办公厅《关于加强专业技术人才队伍建设的若干意见》精神, 为深入实施人才战略, 加速培养造就年轻一代学术技术带头人, 制定并印发了《新世纪百千万人才工程实施方案》。根据我国社会主义现代化建设第三步战略目标和实施人才战略的总体部署, 到 2010 年, 培养造就数百名具有世界科技前沿水平的杰出科学家、工程技术专家和理论家; 数千名具有国内领先水平, 在各学科、各技术领域有较高学术技术造诣的带头人; 数万名在各学科领域里成绩显著、起骨干作用、具有发展潜能的优秀年轻人才。