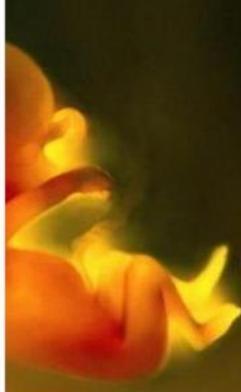




国家儿童医学中心  
National Center for Children's Health, China



北京儿童医院  
BEIJING CHILDREN'S HOSPITAL



图片来源 nopic.com/1shyx78



# 生命早期营养状况对后期健康的影响

中国营养保健食品协会

首都医科大学附属北京儿童医院、北京市儿科研究所

齐可民

2018年10月30日—11月1日



## We Are What We Eat

Food, Nutrition = Human Body, Physical, Mental

**Humans consume a distinct diet compared to other apes. Not only do we consume much more meat and fat, but we also cook our food. It has been hypothesized that adopting these dietary patterns played a key role during human evolution.**

中国营养保健食品协会

人体是各种营养素的集合体。从组织、器官 -- 细胞 -- 细胞因子、酶 -- 基因，无一不是由各种营养素及其代谢产物构成的。日常饮食是保证我们生理和心理健康的基礎。

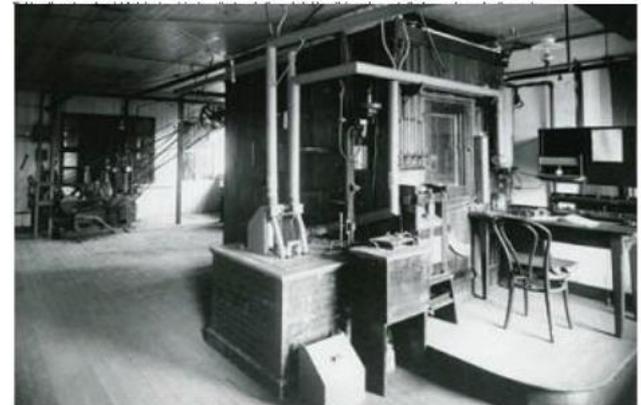
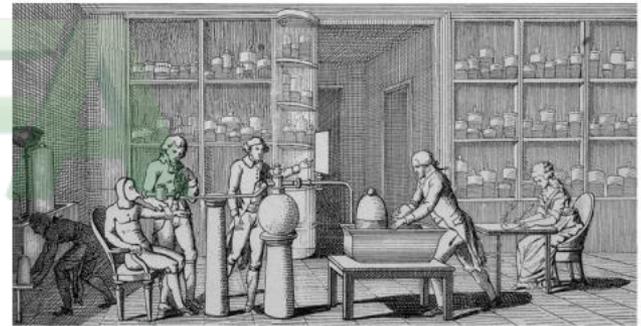
人类所食用的不同于猿类的食物（更多的肉类和脂肪）以及食物加工方式（使用火加工食物），在人类进化过程中起着关键作用。

# 营养与疾病研究发展历程

- \* 古代中国、埃及、希腊等国家，确立食物与健康的关系；
- \* 18世纪，法国化学家Lavoisier发现呼吸气体的交换就像蜡烛的燃烧，能量来源于食物；
- \* 19世纪30年代法国化学家Boussingault 提出了氮平衡理论；
- \* 19世纪末，日本医生Kanehiro发现脚气病与维生素B1、佝偻病与维生素D、坏血病与维生素C、癞皮病与烟酸的关系；
- \* 20世纪80年代，分子营养学发展；
- \* 2000年以来，营养基因组学发展。

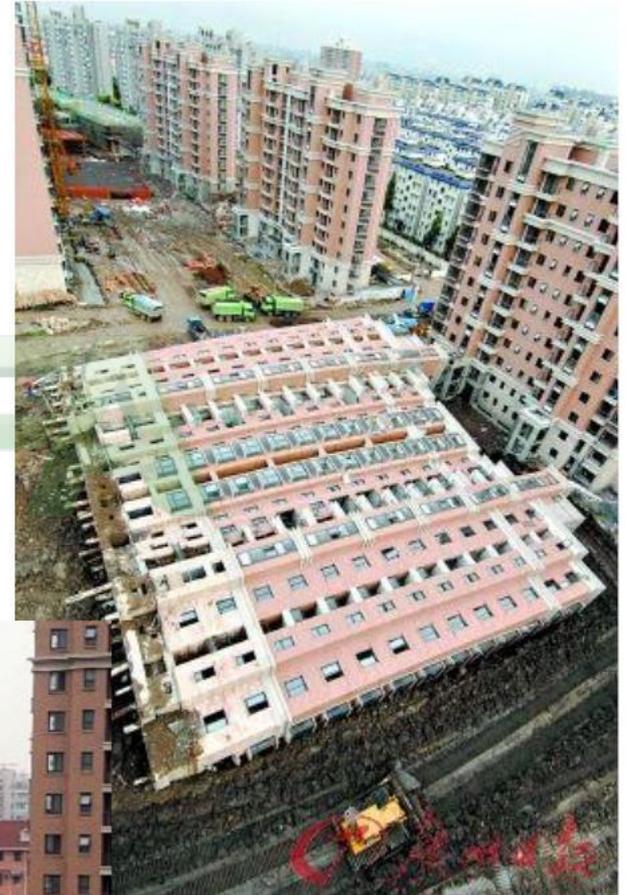
中国营养保健食品协会

《黄帝内经》：五谷为养，五果为助，五畜为益，五菜为充，气味合而服之，以补精益气”饮食有节，谨合五味”



Atwater-Rosa calorimeter used to measure human energy demands.

Stafford N. Nature, 2010, 468(7327): S16-17.



早期营养  
更重要



# 生命早期营养决定一生健康

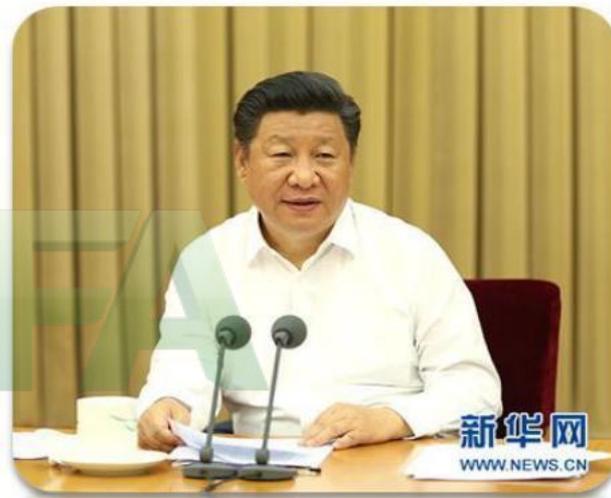
生命早期不良营养等  
环境因素



中国营养保健食品协会

出生缺陷、  
先天代谢  
性疾病。

成年期慢性非传  
染性疾病：糖尿  
病、肥胖、心血  
管病、神经退行  
性疾病、慢性阻  
塞性肺病、癌症  
等



2016年8月19日至20日，全国卫生与健康大会，提出“努力全方位、全周期保障人民健康”。健康全生命周期理论首次写入国家战略。

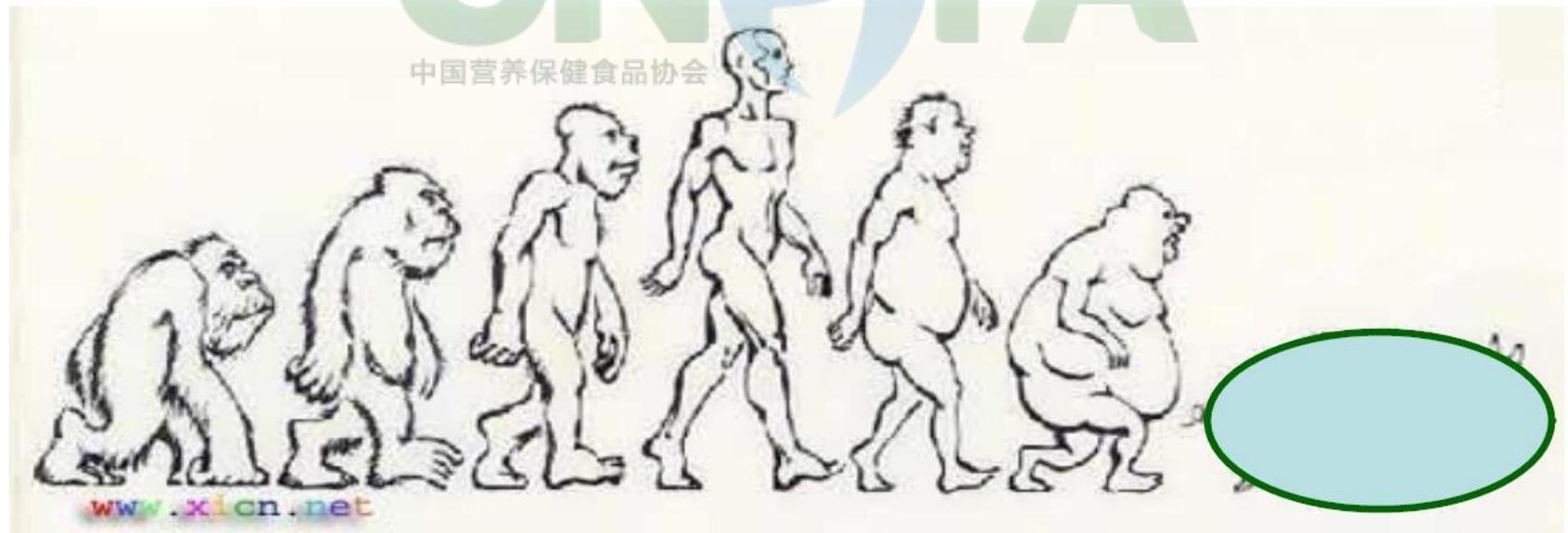
# 生命早期

- 群体（人类进化古人类、家族前辈）
- 个体（胎儿、婴幼儿、儿童青少年）

# 人类进化过程中饮食营养转变 对健康的影响

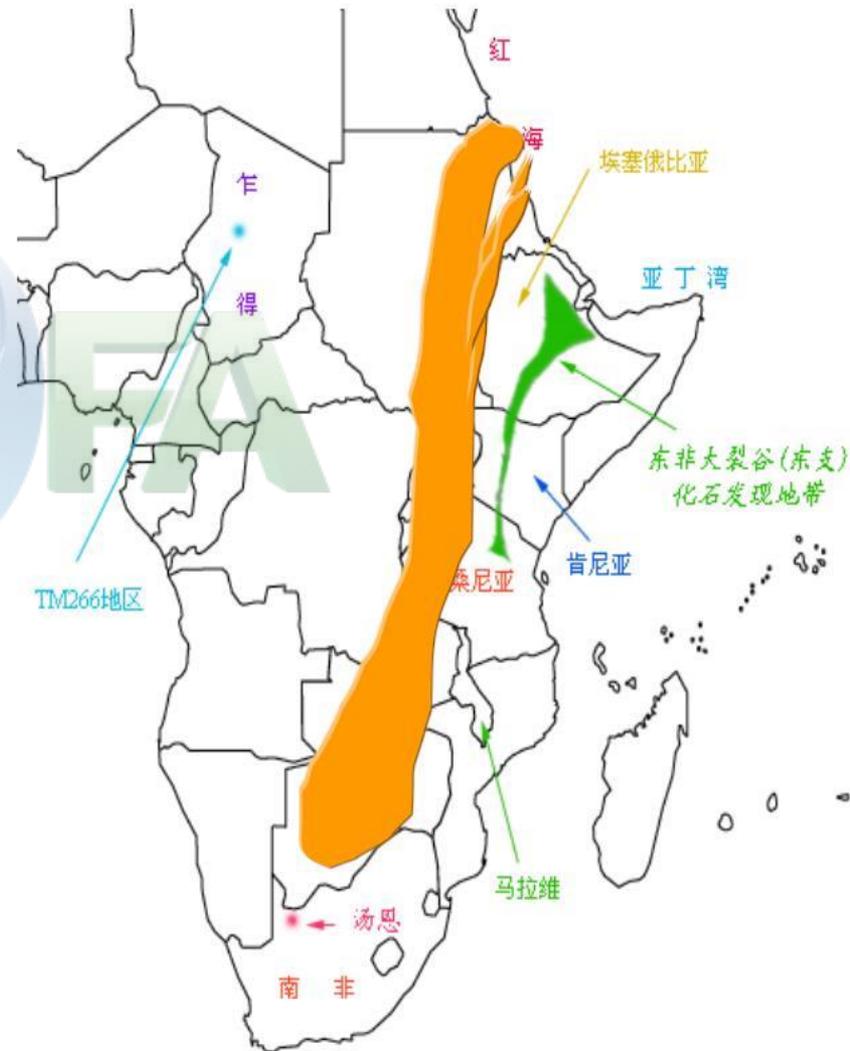
CNFA

中国营养保健食品协会



# 人类起源—东边的故事

一千多万年前，整个非洲被热带森林覆盖。地壳运动导致非洲大陆东部高地及大裂谷的形成，改变了气候。东部干燥少雨，森林破坏，猿不得不下从树上来适应空旷的新环境；西部仍是热带森林，猿的生活没有改变。同时高地和裂谷也阻断了东西部之间物种的交流。这样为东部的猿向人的进化创造了条件。



现代人

智人

直立人

能人

人科古猿



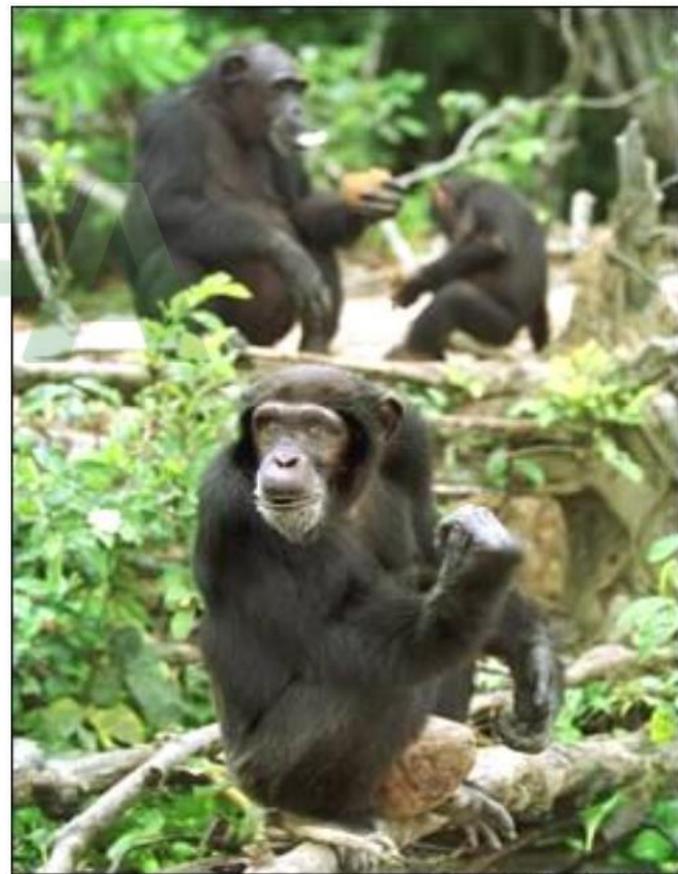


# 人类饮食进化历程

## 人科古猿 (700-200万年前非洲)

由于1千万年前发生的地形地貌改变，加上200至250万年前出现的冰川气候，使得广泛连续的热带和亚热带雨林被进一步破坏，出现大片草地，环境变得更加空旷。迫使猿从树上下到地面并走出森林，直立行走。脑容量400 - 500 ml。采集为获取食物的主要方式。

食物从树叶、植物花和果实，扩展到草及草根，少量肉类、鱼类。食物出现多样化。



## 能人

250—150万年前，手完全被解放出来，能群居、制造工具，进入狩猎时代。真正意义上的人类，最早的人属成员。脑容量600 - 700 ml。

植物性食物为主，动物性食物逐渐增加。

中国营养保健食品协会



## 直立人

开始于约200万年前，出现第二次冰川气候，热带森林进一步被分割。随大型动物从非洲移居欧洲和亚洲。开始使用火，狩猎更加广泛。脑容量700 - 1200 ml。

植物性食物为主，动物性食物为辅。知道贮存坚果、洋葱、马铃薯、番薯等球径类易保存的食物。因火的使用而开始食用熟食。



## 智人

远古智人 - 50-20 万年前

现代智人 - 20-1 万年前

发明了弓箭，狩猎达到了高峰。脑容量1400 ml。在3-4万年前完成了生理包括基因的进化。

肉类为主，鱼类等水产品普遍食用；后期出现第三次冰川气候，使得环境更为恶劣，大量动物死亡。开始食用野生小麦、燕麦等谷物类。



射猎图



## 农业化时期

1 万年前开始，野兽、野禽濒临灭亡，野生草和谷物类繁茂生长。

培植野生草、谷物类植物，驯化野生的猪、牛、羊、鸡等。

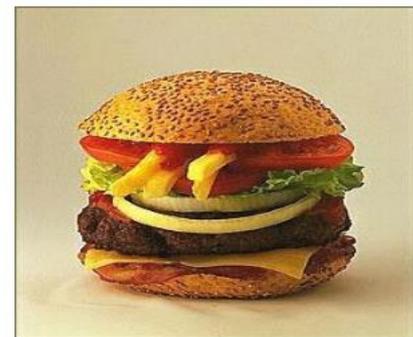
不再奔波猎杀动物，居所稳定下来，人类文明开始快速发展。

## 工业化时期

- 食物种类减少
- 食物的生产、加工更精细
- 化肥、农药以及食品添加剂广泛使用
- 转基因食品

中国营养保健食品协会

——导致食物正常营养成分丧失而额外异常成份增加。



植物性食物

野生

粮食  
蔬菜  
水果

采集时代

狩猎时代

农业化时代  
工业化时代

野生

家畜  
家禽  
水产

动物性食物

# Gather-Hunter



## The Food Guide Pyramid

A Guide to Daily Food Choices

Fats, Oils, & Sweets  
**USE SPARINGLY**

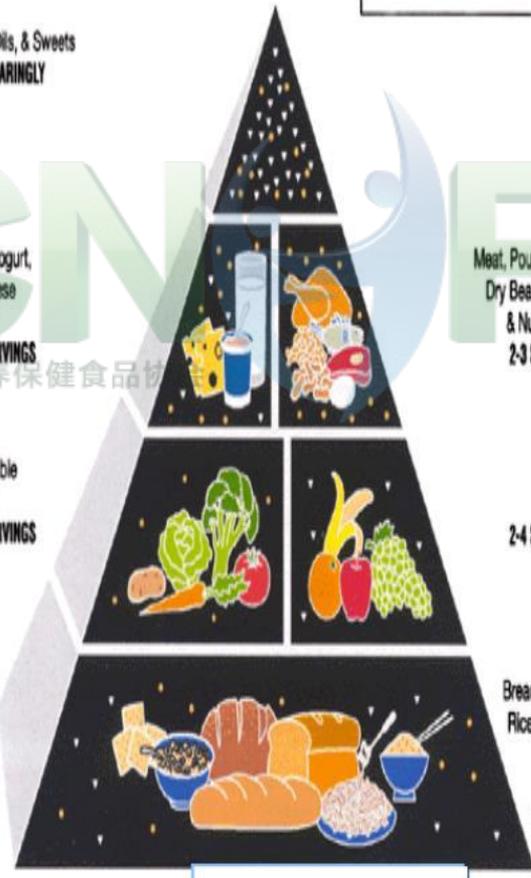
Milk, Yogurt, & Cheese Group  
2-3 SERVINGS

Vegetable Group  
3-5 SERVINGS

**KEY**

- Fat (naturally occurring and added)
- Sugars (added)

These symbols show fat and added sugars in foods.



**USDA**

## 中国居民平衡膳食宝塔 (2016)



每天活动至少6000步

**水** 1500-1700毫升

## 现代与远古人类膳食比较

	狩猎时代	现代西方	现代中国
能量密度	低	高	中
摄入	低-中	高	中
动物	高(56-65%)	低-中	低(19%)
植物	低	高	高
碳水化合物	22-40%	49%	61%
蛋白质	19-35%	15.5%	13%
脂肪	28-58%	34%	26%
	(多不饱和FA)	(饱和FA)	(饱和FA)
n-6/n-3脂肪酸	1-2:1	15-20:1	--
纤维	高	低	低-中
酸碱负荷	碱性	酸性	酸性

## 现代与远古人类膳食比较 (mg/d)

	狩猎时代	现代西方
维生素 A	17.2	7.02
维生素 E	32.8	7-10
维生素 C	604	77-109
叶酸	0.357	0.149-0.205
钙	1500-2000	800-1600
钾	多	少
钠	690	1100-3300





## 饮食转变对健康的影响—农业化时期

谷物类食物增加，动物性食物减少，导致：

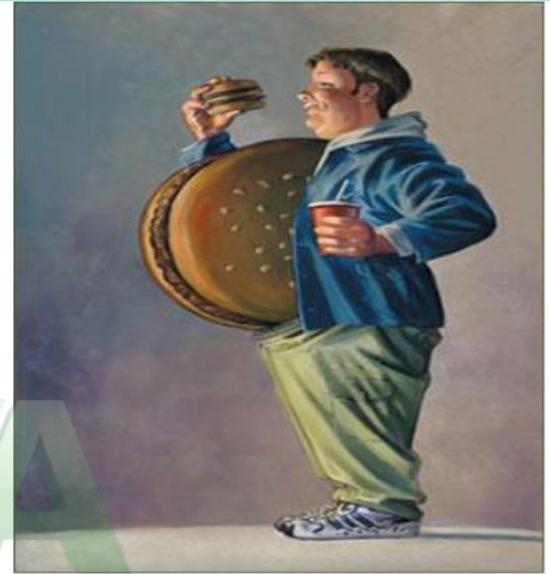
- \* 脑容量减小
- \* 身材变矮
- \* 颌面部变小
- \* 寿命缩短
- \* 骨质疏松
- \* 缺铁性贫血和感染性疾病增加
- \* 婴儿死亡率上升
- \* 龋齿及牙釉质发育障碍

## 饮食转变对健康的影响 —工业化时代

- 高能量、高脂肪膳食
- 微量营养素摄入减少
- 食品污染
- 静逸的生活方式



肥胖、糖尿病、心血管病、癌症、免疫性疾病等多种慢性营养相关性疾病的流行





首都医科大学附属北京儿童医院  
北京市儿科研究所

# 饮食营养进化影响健康的 机制

CNIFA

中国营养保健食品协会



## 胰岛素抵抗

**\*采集-狩猎时代:** 动物性食物为主, 蛋白摄入多而碳水化合物摄入少。使得人类胰岛素持续处于低水平抑制状态, 以维持血糖浓度、减少肌肉对糖的利用, 从而保证糖对脑、胚胎和乳腺的供应, 利于生存和繁衍。这样决定了人类在长期的进化过程中塑造了适应低水平胰岛素状态的基因型。

**\*农(工)业化以来:** 碳水化合物、脂肪摄入增加, 刺激胰岛素分泌、高胰岛素血症、抵抗。

## 瘦素抵抗

**\*采集-狩猎时代:** 所处的缺食、饥饿环境使得瘦素处于被抑制的低水平, 以驱使机体寻找、摄取更多的食物, 降低基础代谢, 保存能量。从而塑造了人类适应瘦素低水平状态的基因型。

**\*农(工)业化以来:** 碳水化合物和脂肪以及总能量摄入的增加, 导致瘦素抑制状态的压力得以解除, 过量表达、形成抵抗状态, 从而发生肥胖。

## 两个特殊的例子

**欧洲白种人：**糖尿病的发生率较低，原因：

- \* 农业化在欧洲开始较早
- \* 碳水化合物与胰岛素抵抗基因型长期作用，二者已经相互适应。

中国营养保健食品协会

**美印第安人和澳大利亚土著人：**高胰岛素血症、胰岛素抵抗、肥胖的高发人群，原因：

- \* 实行农业化的时间短
- \* 大量高碳水化合物及高脂食物引起强烈的胰岛素反应。

# 中国居民半个世纪的饮食营养 转变对健康的影响

膳食营养的巨变  
体力活动减少  
生活、工作压力加大  
环境污染

肥胖、糖尿病、高血压等慢性非感染性疾病发病率急剧增加

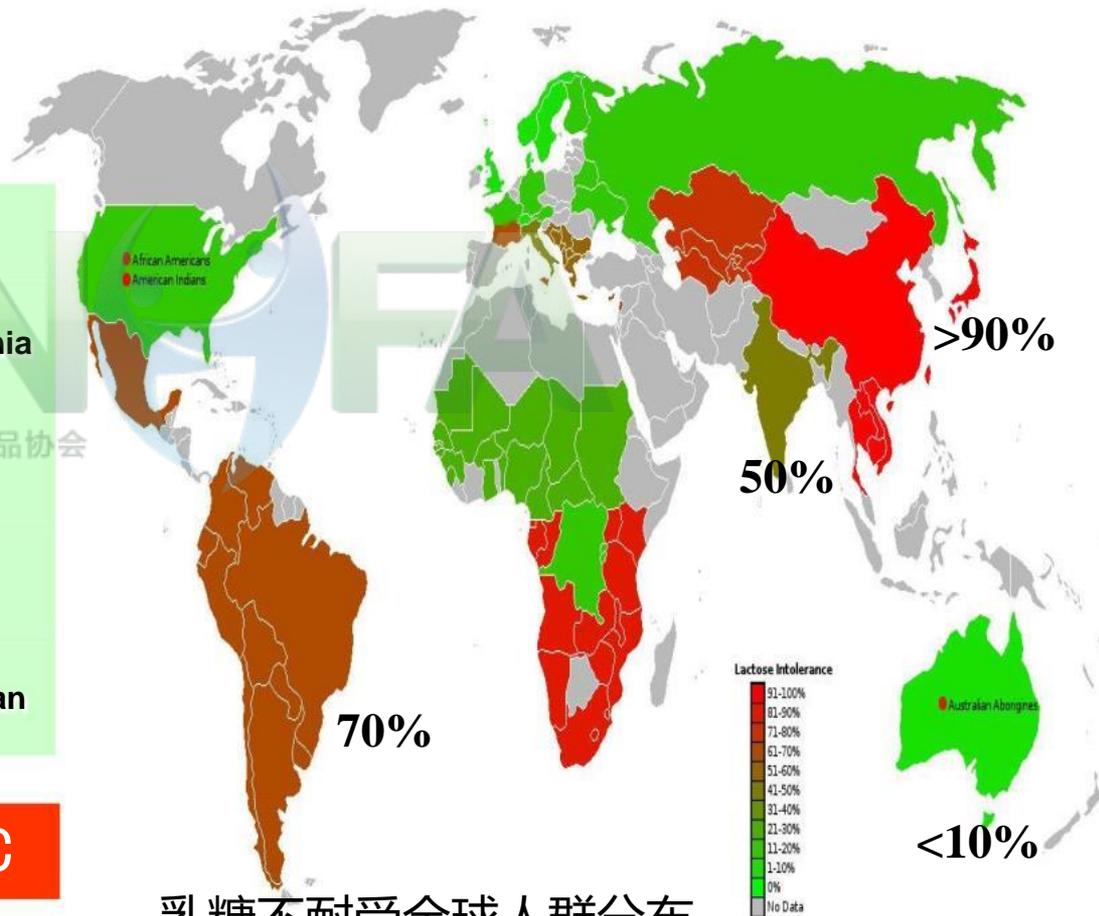
# 乳糖不耐受 – 人类进化膳食营养与基因作用的例子

## 乳糖不耐受相关SNPs

SNP位置	碱基	rs 号	人群分布
14,010	G > C	--	Kenya/Tanzania
13,915	T > G	rs41380347	Saudi Arabia
13,910	C > T	rs4988235	Europe
13,907	C > G	rs41525747	Ethiopia/Sudan

**中国人：GG、TT、CC、CC**

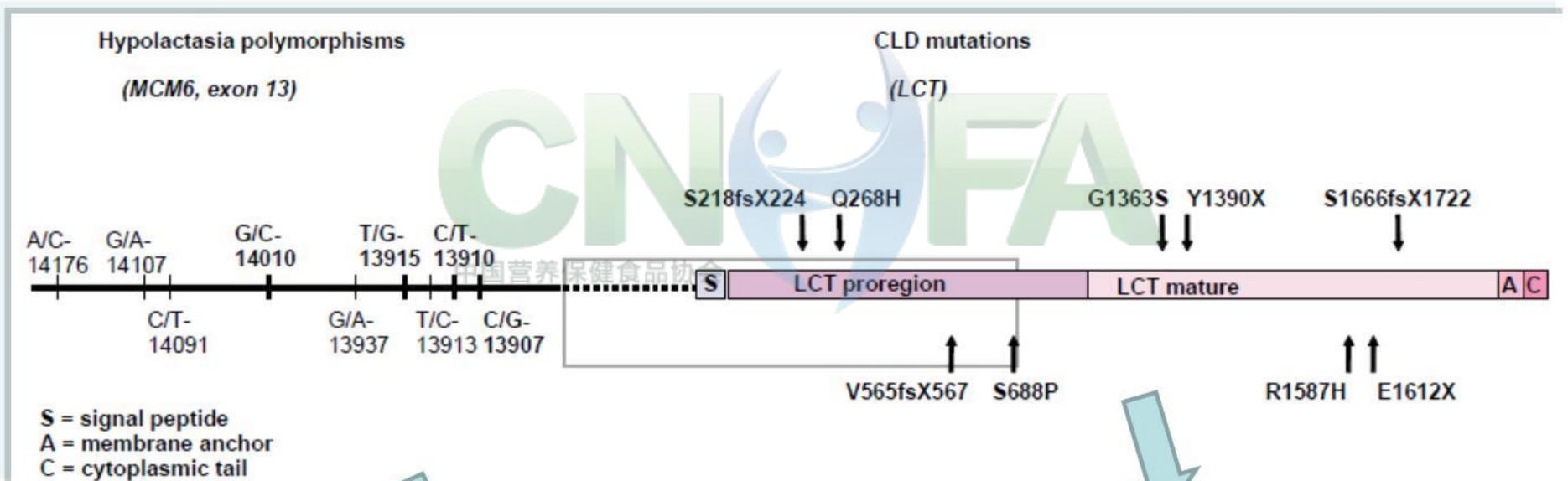
*Human Genetics. 124(6) (2009)*



乳糖不耐受全球人群分布

# 婴儿乳糖不耐受

先天性乳糖酶缺乏和成人乳糖不耐受的DNA变异



婴儿出生时即有乳糖酶缺乏，持续终身

成人乳糖不耐受：5岁左右乳糖酶活性下降



## 饮食营养进化影响健康的机制

内在基因  
(4万年前)

饮食环境



平衡 - 适应 - 和谐

基因自然突变率为0.5%/百万年



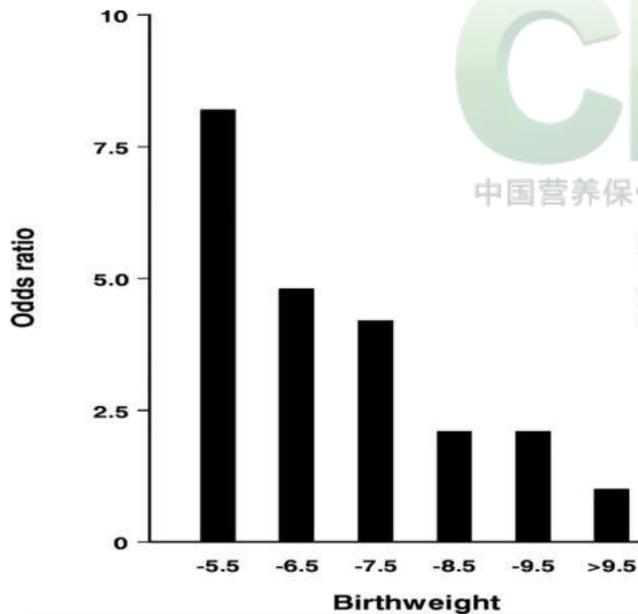
# 个体发育过程中饮食营养变化 对健康的影响

中国营养保健食品协会

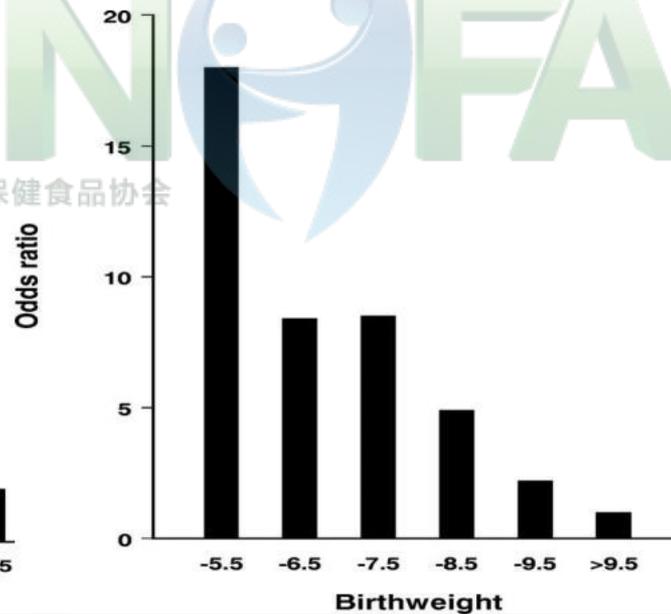


# 1992年Baker提出了慢性非传染性疾病的 胎儿规划或疾病的胎儿起源学说

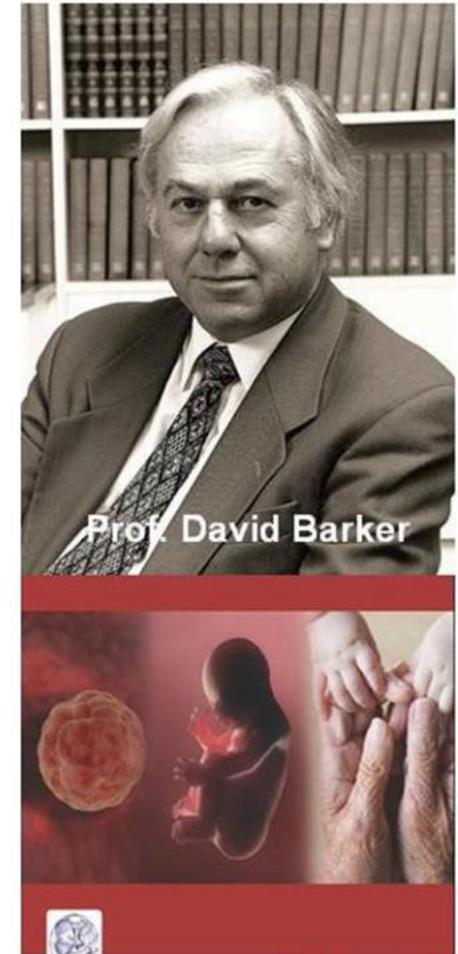
出生体重与成年期II型糖尿病的关系 与成年期代谢综合症的关系



Hales CN, BMJ 1991; 303: 1019



Barker DJP, Diabetologia 1993; 36: 62

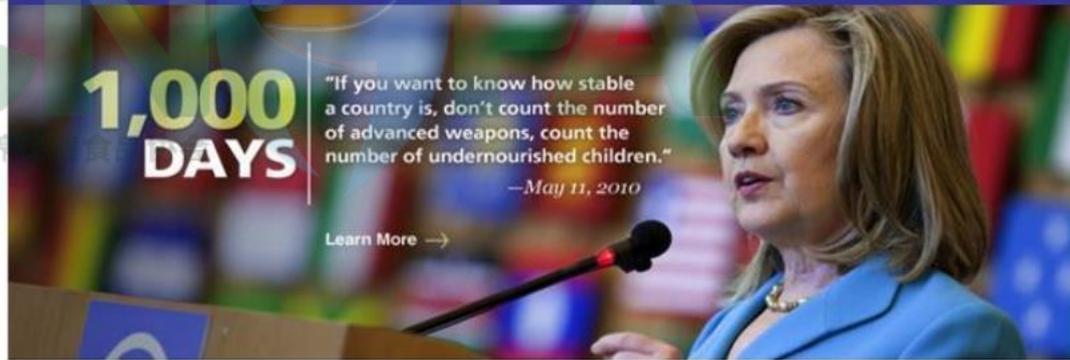


关注生命前1,000天，改变生活，改变未来 - 共同努力，控制儿童营养不良。



维护尊严  
战胜贫穷

- 加强生命前1,000天的营养，对于母亲和孩子一生的健康和劳动能力至关重要！
- 加强生命前1,000天的营养，改善发展中国家人民的生活！
- 加强生命前1,000天的营养，奥巴马政府的工作重点之一，也是美国历史上第一次将营养工作重点投放到1000天。



美国务卿希拉里·克林顿—

世界援助和救援合作组织 2010年年会，华盛顿，2010. 5. 11

儿童早期发展 2010年美国儿科学会提出，然后被WHO和UNICEF采纳，在全球实施儿童早期发展计划，特别是发展中国家。

## 健康与疾病发育起源学说 -- 都哈理论 (Developmental Origins of Health & Disease -- DOHaD)

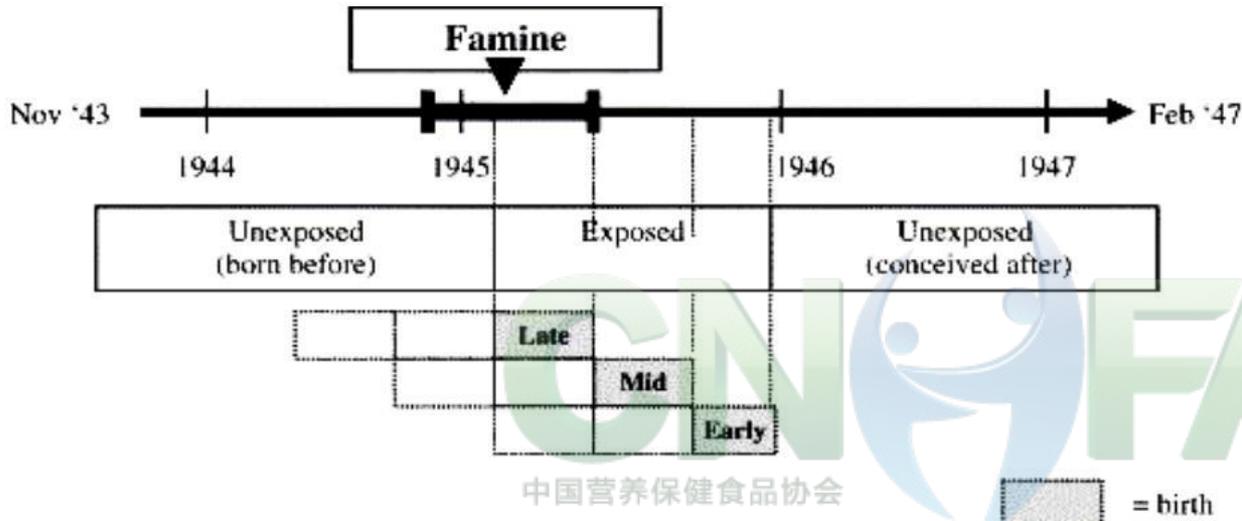
不单是胎儿期生长发育和营养状况会对健康产生长期影响，婴幼儿期、儿童少年期、甚至青壮年期的营养均会对其后期的健康起一定程度的决定作用。

生命早期和后期是相对而言的，没有一个明显的界限，比如胎儿期相对于婴幼儿期、儿童期是早期，青少年期相对于中老年期是早期。

生命前1,000天 → 8,000天



## 胎儿期饥饿对成年期健康的影响



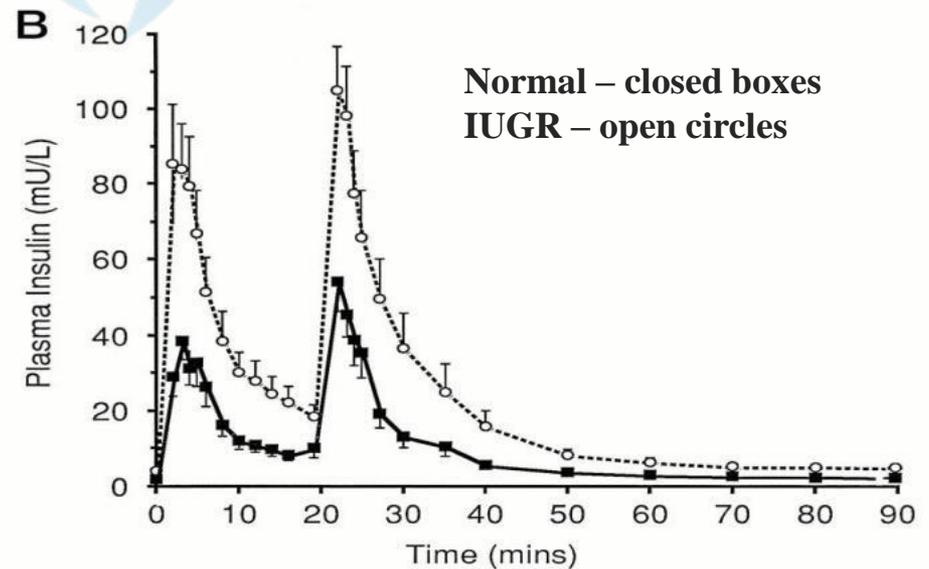
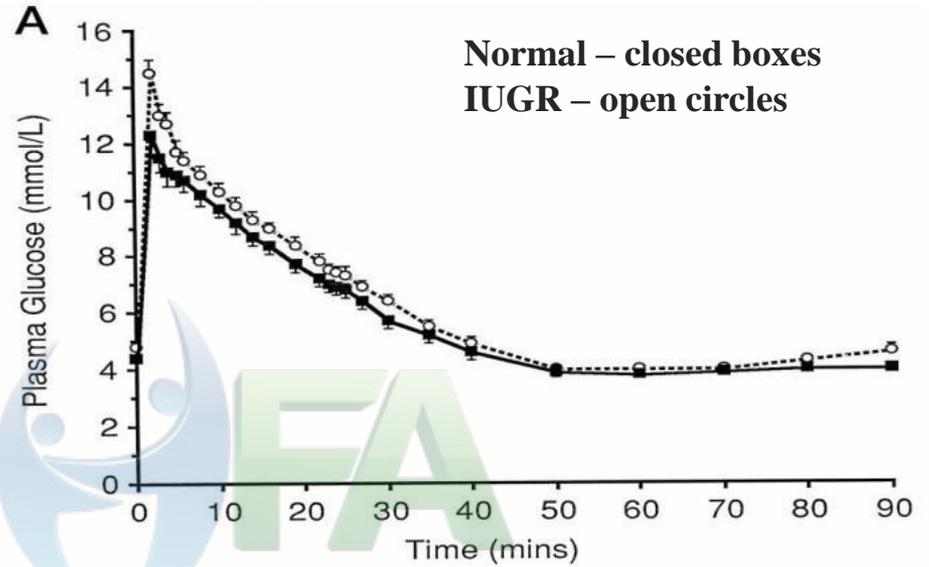
Children wait to be fed during the Dutch Hungerwinter of 1944-1945.

Exposure to famine		
In late gestation	In mid gestation	In early gestation
Glucose intolerance	Glucose intolerance Microalbuminuria Obstructive airways disease	Glucose intolerance Atherogenic lipid profile Altered blood coagulation Obesity (women only) Stress sensitivity Coronary heart disease Breast cancer

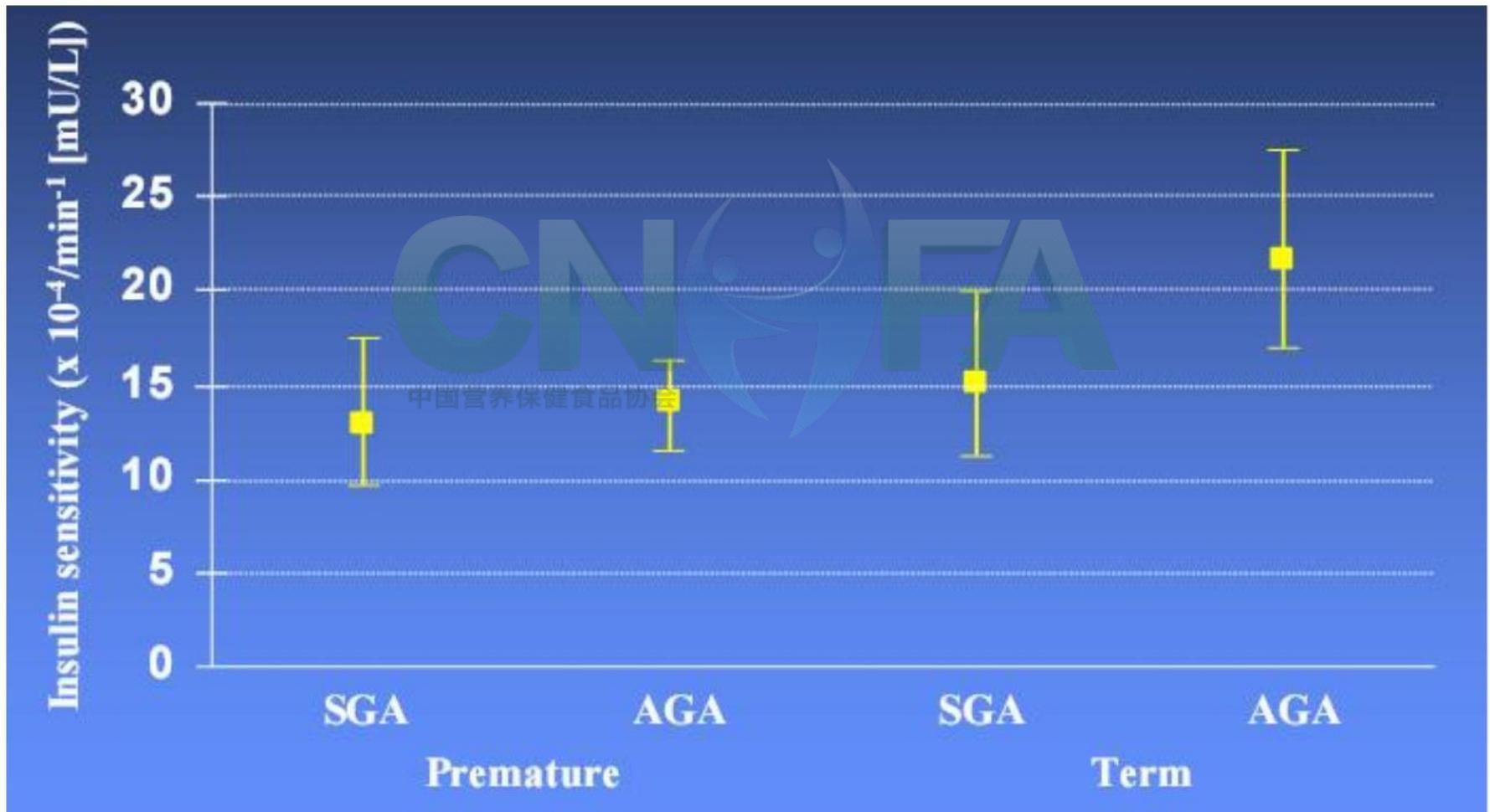
饥饿发生于孕早期引发的疾病种类多于孕中晚期

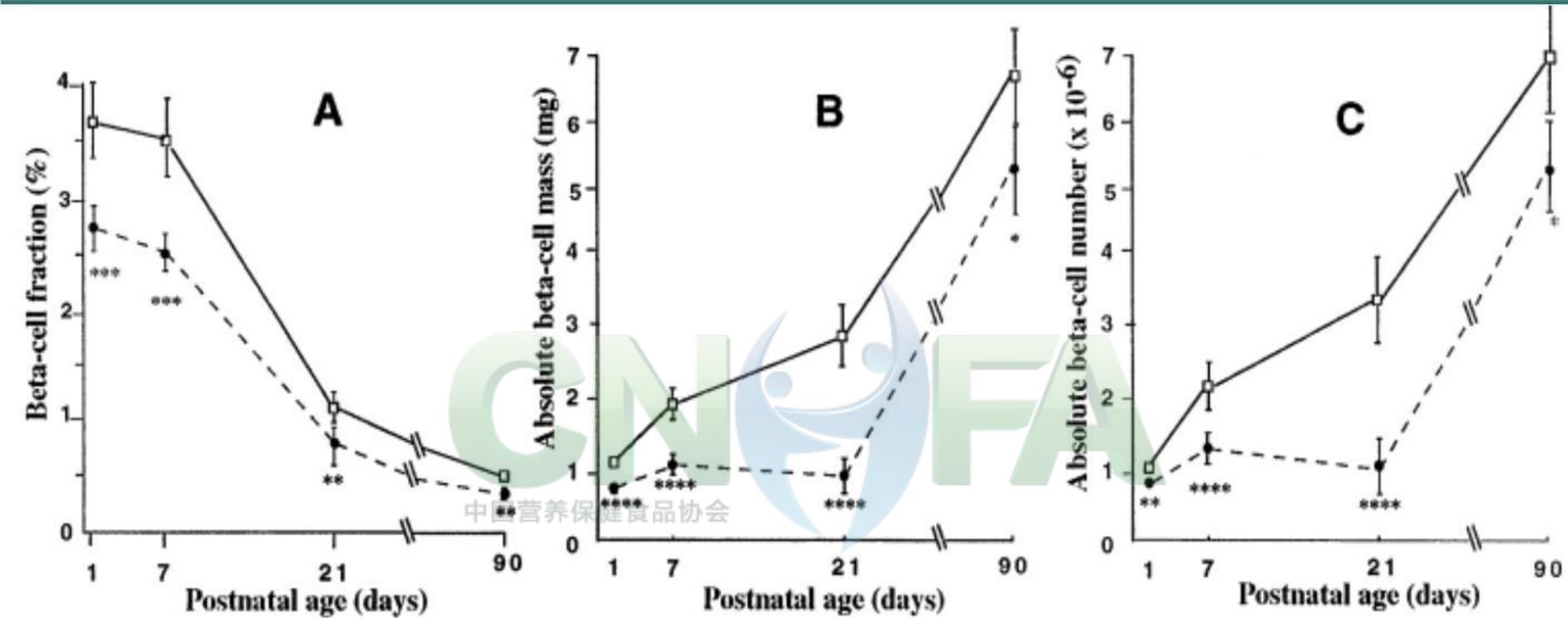
2414 例出生于  
1943年11月至  
1947年2月间的活  
产婴儿  
(Wilhelmina  
Gasthuis,  
Amsterdam) 到  
50-58岁时, 观察  
疾病的发生情况

# 宫内发育迟缓 (IUGR) 儿童期 (7-8岁) 糖耐量发生异常



## 早产使儿童期 (4-10yrs) 胰岛素敏感性降低





**Fig.1A-C.** Postnatal evolution of beta-cell fraction, beta-cell mass and beta-cell number from birth to adult age in offspring of food-restricted mothers

Mothers were food-restricted from day 15 of pregnancy until the end of lactation. Their offspring were studied at days 1, 7, 21 and 90 (●) and compared with control offspring (□). All animals were nourished normally after weaning (day 21 postnatal). At all stages studied, mean values of beta-cell fraction (A) were used to calculate absolute beta-cell mass (B) and absolute beta-cell number (C), as described in Materials and methods. Values are mean ± SD.

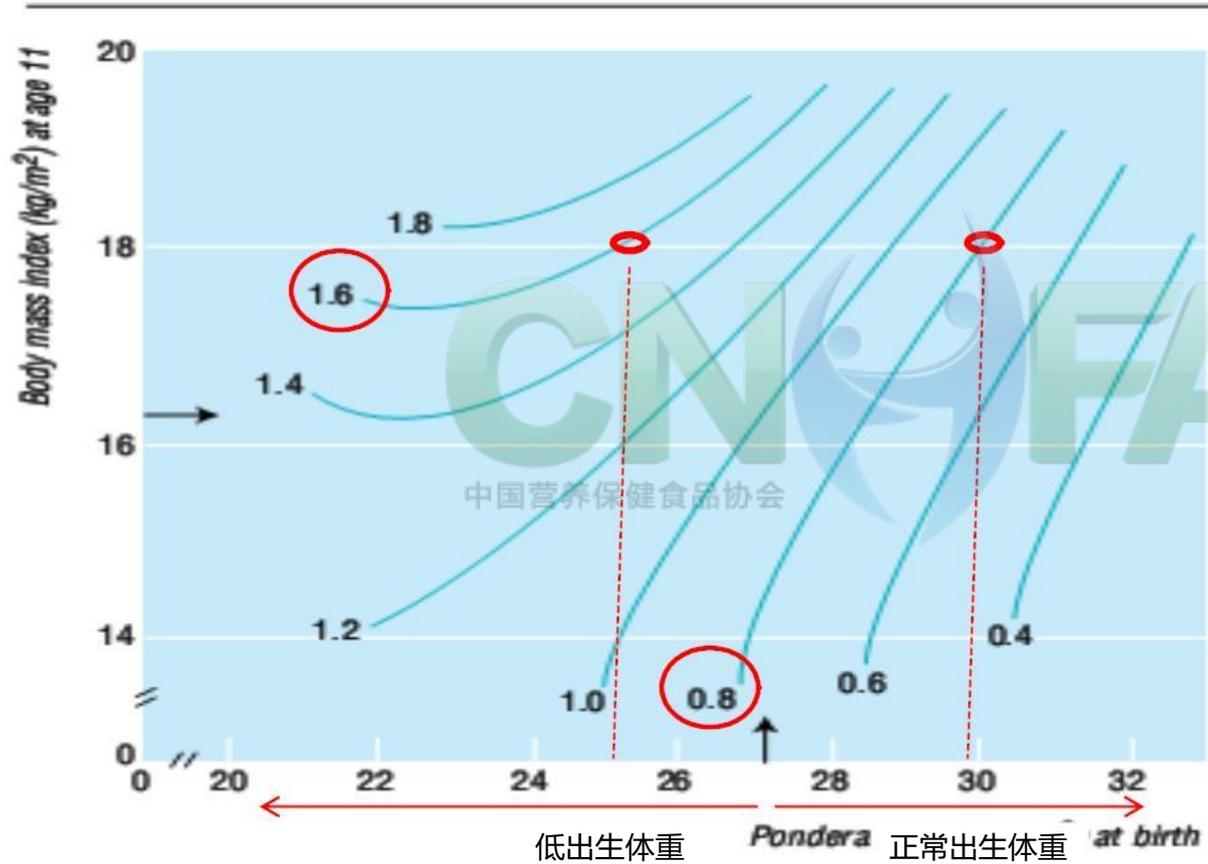
孕期缺食使后代胰腺Beta细胞数量和体积减少

## 低出生体重增加老年期抑郁症发生风险

	Men				Women			
	n	% With depression	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	n	% With depression	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>Birthweight (lb)</b>								
<6.5	76	13.2	3.0 (0.9–10.6)	3.5 (1.0–12.8) <sup>†</sup>	76	17.1	0.7 (0.2–1.9)	0.7 (0.2–2.2) <sup>†</sup>
6.5–7.5	149	12.1	2.7 (0.9–8.7)	3.2 (1.0–10.5) <sup>†</sup>	99	16.2	0.8 (0.3–2.2)	0.9 (0.3–2.4) <sup>†</sup>
7.5–8.5	176	11.4	2.5 (0.8–7.9)	2.8 (0.9–8.9) <sup>†</sup>	95	15.8	0.7 (0.3–1.8)	0.7 (0.3–1.8) <sup>†</sup>
>8.5	94	4.3	1.0	1.0	45	20.0	1.0	1.0
			(P=0.02)	(P=0.007)			(P=0.19)	(P=0.32)

出生于1920年代的882人参加，65岁，观察抑郁和出生体重关系

## 低出生体重、追赶生长过快增加成年期冠心病死亡风险



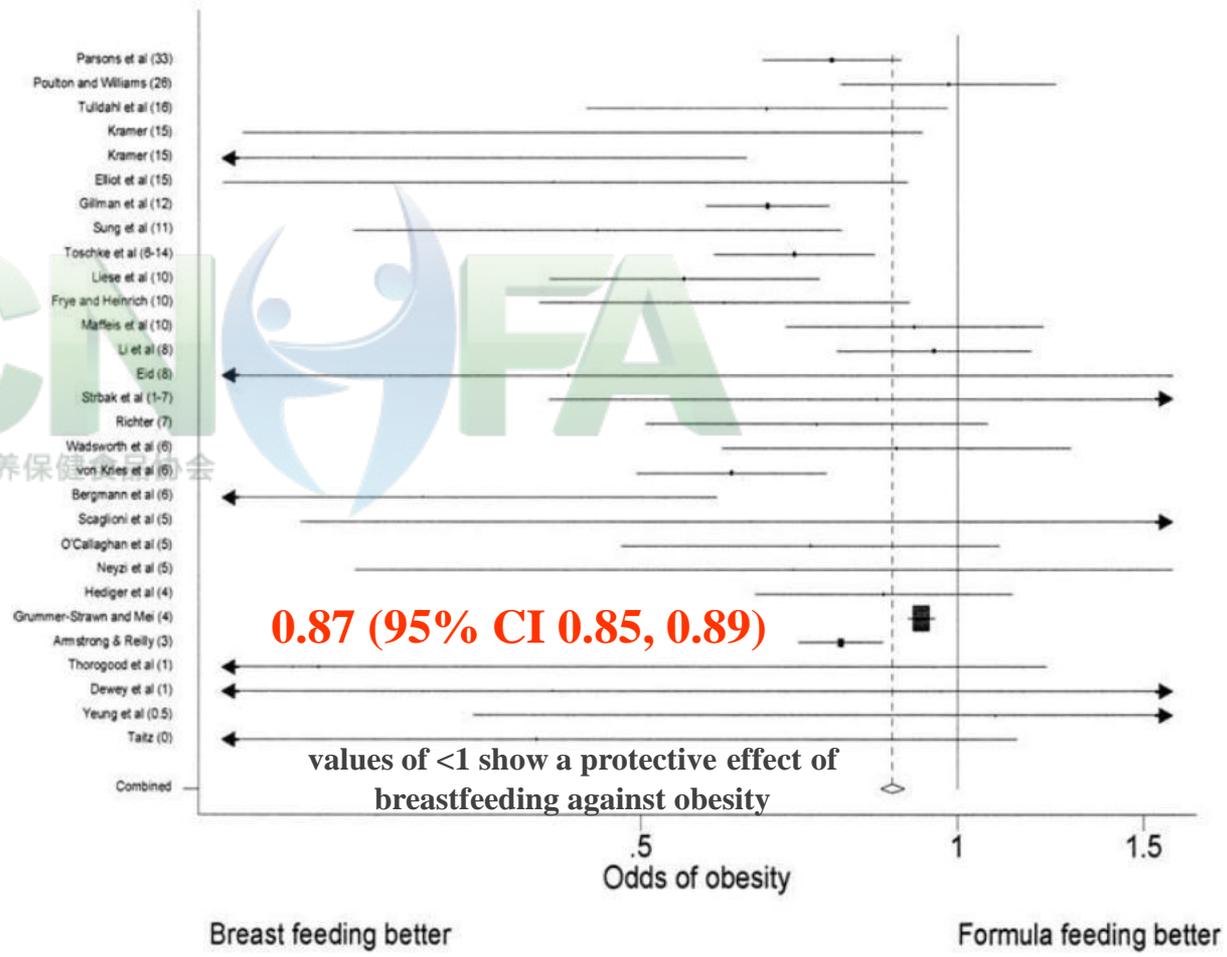
出生体重指数低的婴儿，11岁时BMI越高，成年期死于冠心病的风险越大；出生体重正常的婴儿，即使11岁时BMI也高，成年期死于冠心病的风险也不大。

**Fig 2** Hazard ratios for death from coronary heart disease according to ponderal index at birth and body mass index at age 11 years, adjusted for length of gestation. Arrows indicate average values

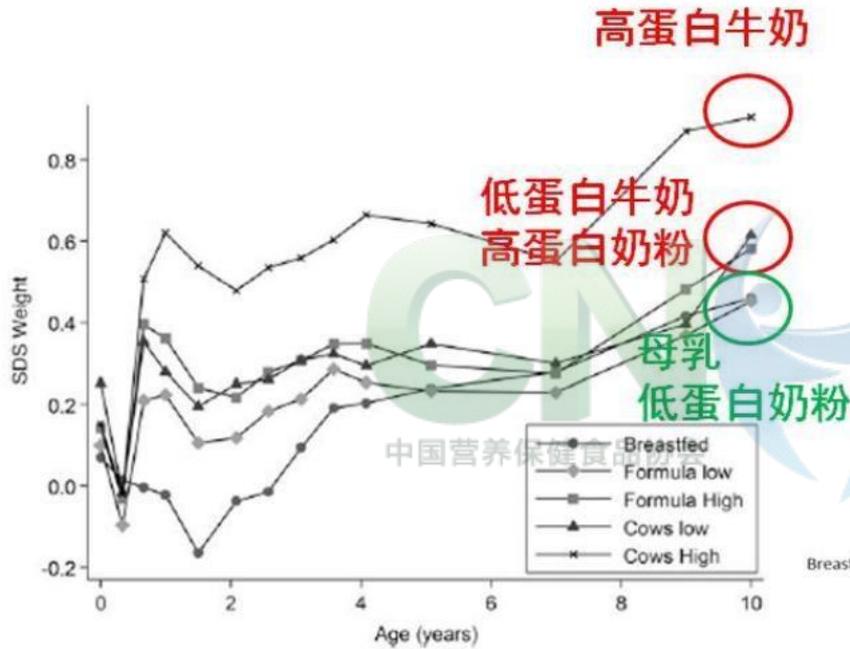
# 母乳喂养降低青少年期肥胖发生风险



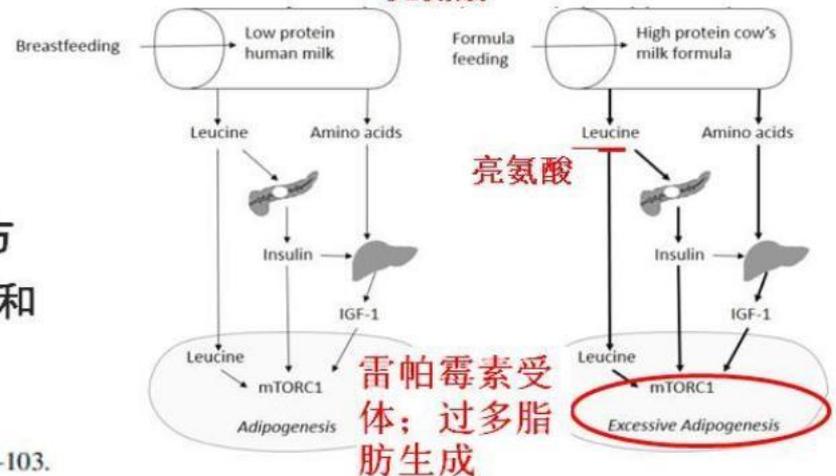
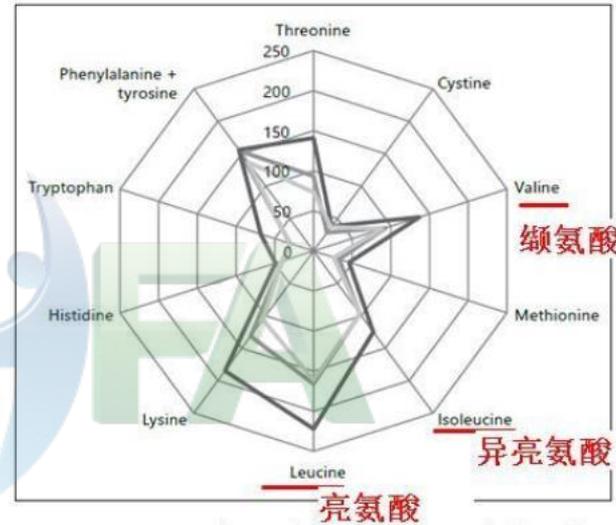
**Breastfeeding is good for your child!**



# 婴儿期高蛋白摄入增加儿童期肥胖发生风险



婴儿8个月前喂养鲜奶和高蛋白配方奶粉，10岁时体重要比低蛋白配方奶粉和母乳喂养者显著升高。





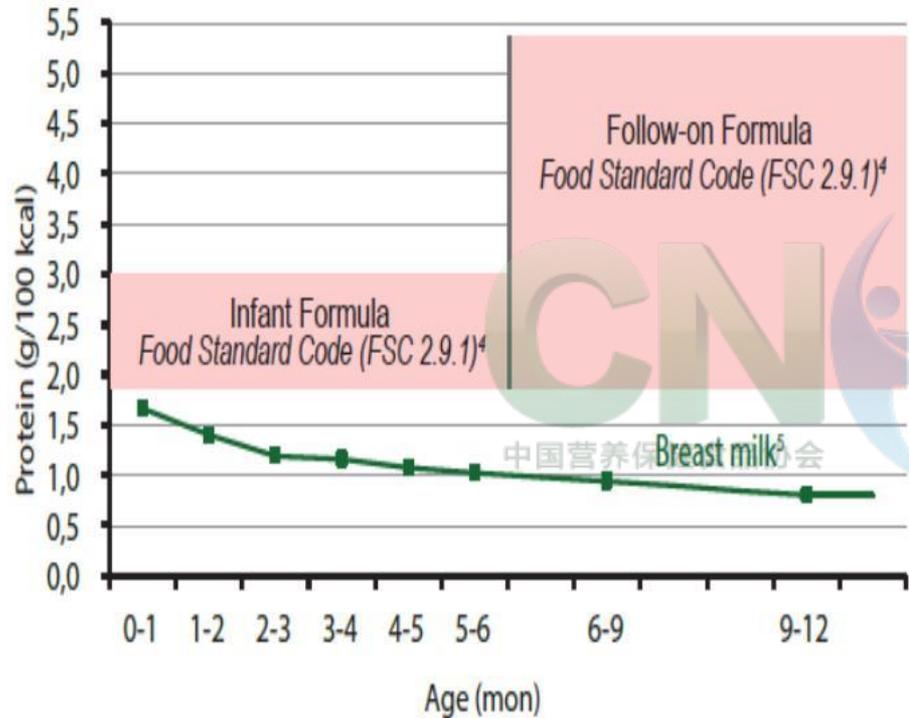
## 生命早期(<3岁)营养干预和暴露对后期肥胖的影响

**Nutritional Interventions or Exposures in Infants and Children Aged up to Three Years and their Effects on Subsequent Risk of Overweight, Obesity, and Body Fat: a Systematic Review of Systematic Reviews** -- *Obes Rev.* 2016; 17(12): 1245–1257. A consistent association of breastfeeding with a modest reduction in the risk of later overweight and obesity in childhood and adulthood was found (the odds decreased by 13% based on high quality studies), but residual confounding cannot be excluded. Lowering the protein content of infant formula is a promising intervention to reduce the risk of later overweight and obesity in children. There is no consistent evidence of an association of the age of introducing complementary foods, sugar-sweetened beverage, or energy intake in early childhood, with later overweight/obesity, but there are some indications of an association of protein intake during the complementary feeding period with later overweight/obesity.

the International Early Nutrition Research Project

- 母乳喂养降低肥胖发生风险；低蛋白配方奶粉喂养降低肥胖发生风险。
- 辅食添加、含糖饮料、能量摄入未见与肥胖之间的关系，但是辅食添加过程中蛋白质摄入过多增加肥胖风险。

# 母乳、配方奶粉中蛋白质含量



母乳中的蛋白质含量：初乳**1.6(g/100kcal)**到孩子**1岁时的0.8(g/kcal)**

奶粉中的含量：**0-6个月1.8-3.0(g/100kcal)**，**6-12个月为1.8-5.3(g/100kcal)**

## 中国国家标准GB 10765-2010婴儿\幼儿配方食品 0-12个月

表 2 蛋白质、脂肪和碳水化合物指标

营养素	指 标				检验方法
	每 100 kJ		每 100 kcal		
	最小值	最大值	最小值	最大值	
蛋白质 <sup>a</sup>					GB 5009.5
乳基婴儿配方食品/ (g)	0.45	0.70	1.88	2.93	
豆基婴儿配方食品/ (g)	0.50	0.70	2.09	2.93	
脂肪 <sup>b</sup> / (g)	1.05	1.40	4.39	5.86	GB 5413.3
其中：亚油酸/ (g)	0.07	0.33	0.29	1.38	GB 5413.27
α-亚麻酸/ (mg)	12	N.S. <sup>c</sup>	50	N.S. <sup>c</sup>	
亚油酸与α-亚麻酸比值	5:1	15:1	5:1	15:1	
碳水化合物 <sup>d,e</sup> / (g)	2.2	3.3	9.2	13.8	—

## 6-36个月

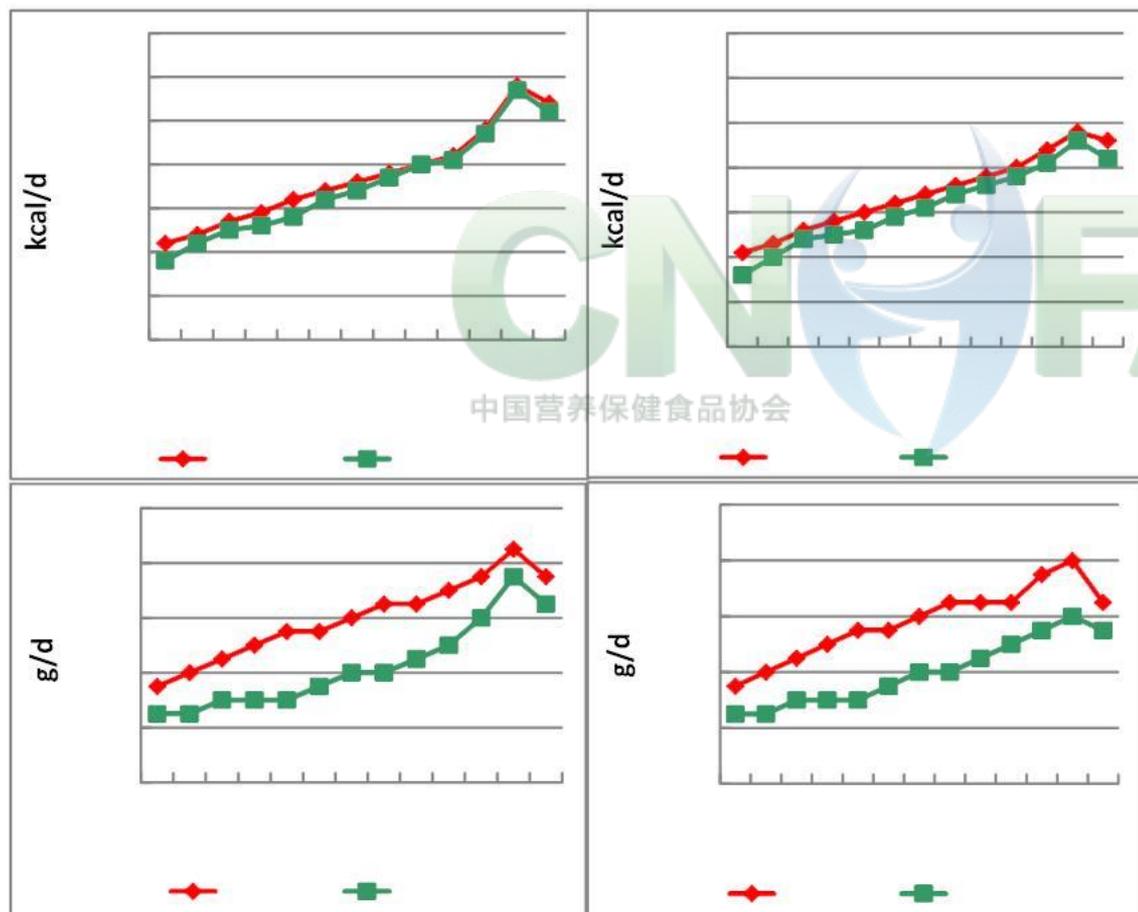
表 2 蛋白质、脂肪指标

营养素	指 标				检验方法
	每 100 kJ		每 100 kcal		
	最小值	最大值	最小值	最大值	
蛋白质 <sup>a</sup> / (g)	0.7	1.2	2.9	5.0	GB 5009.5
脂肪/ (g)	0.7	1.4	2.9	5.9	GB 5413.3
其中：亚油酸/ (g)	0.07	N.S. <sup>b</sup>	0.29	N.S. <sup>b</sup>	GB 5413.27

<sup>a</sup> 蛋白质含量的计算，应以氮(N)×6.25。

<sup>b</sup> N.S.为没有特别说明。

# 居民膳食能量蛋白质参考摄入量

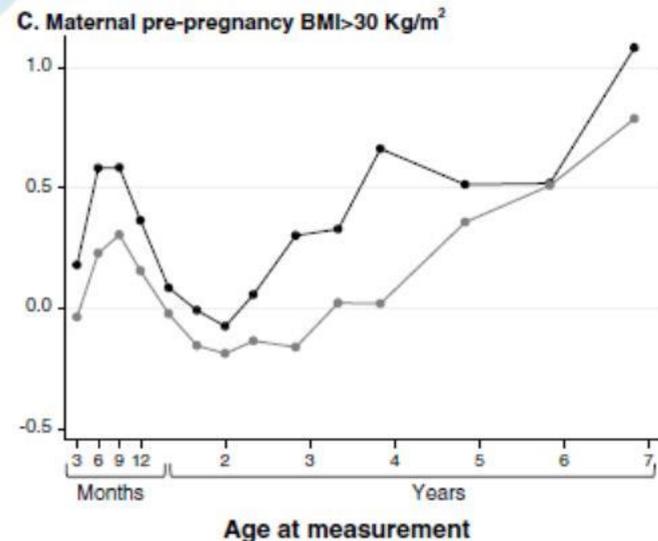
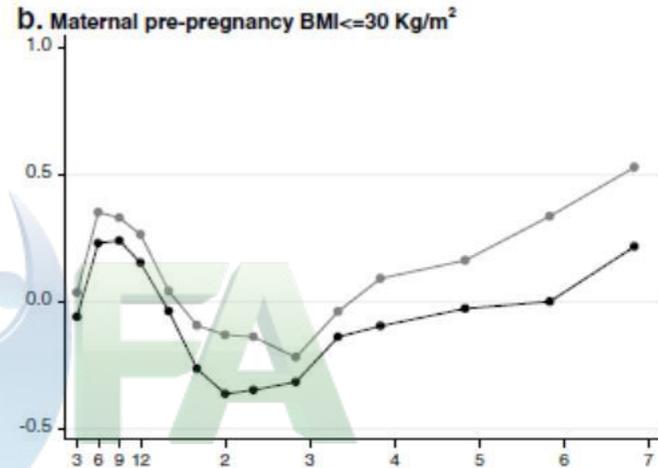
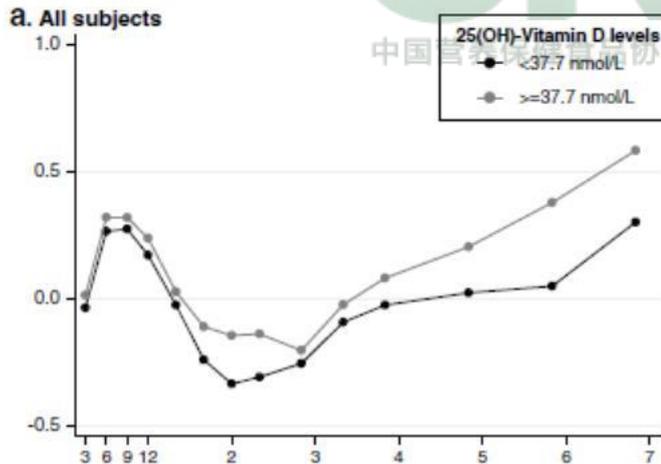


婴儿配方食品  
国家标准修订

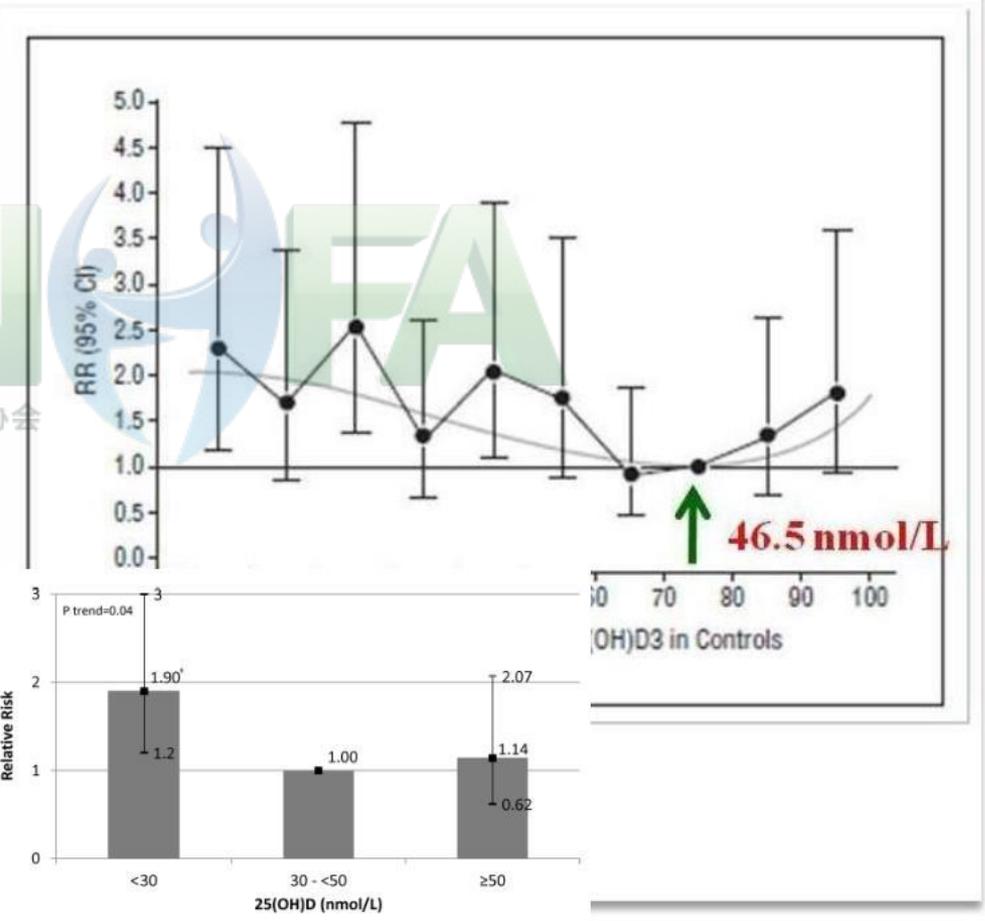
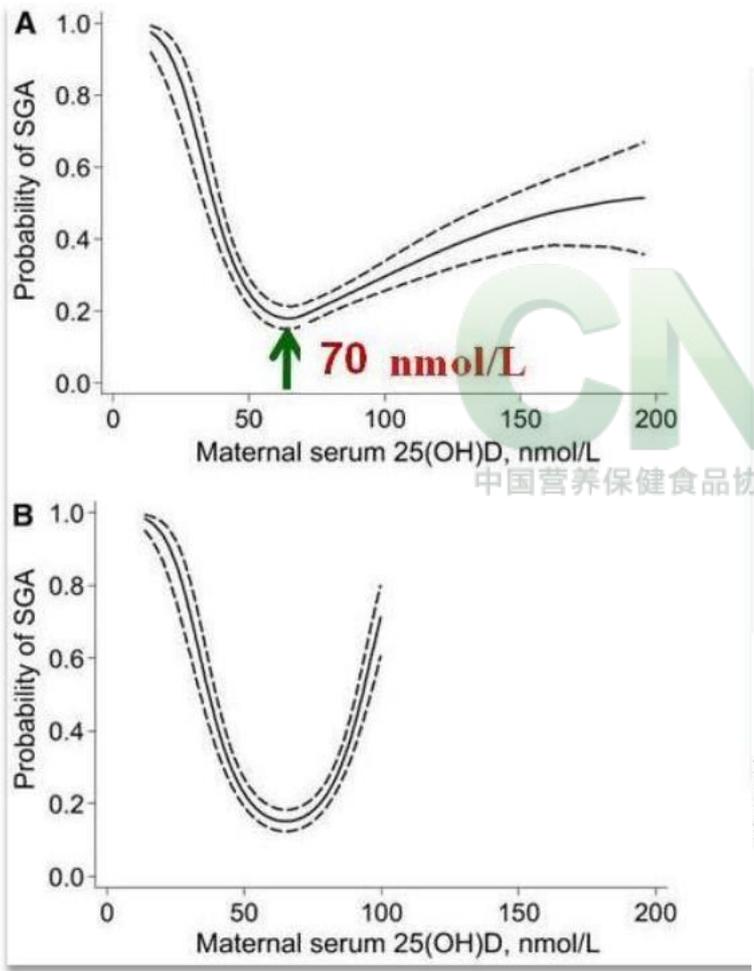
——  
工作重点

# 母孕期维生素D水平与婴儿出生后BMI和肥胖风险关系

血浆25(OH)-D水平 $<37.7$  nmol/L  
(15 ng/mL) 婴儿出生时(后)BMI显著高于 $>37.7$  nmol/L组。



# 孕期维生素D对小于胎龄儿和精神分裂症发生的影响



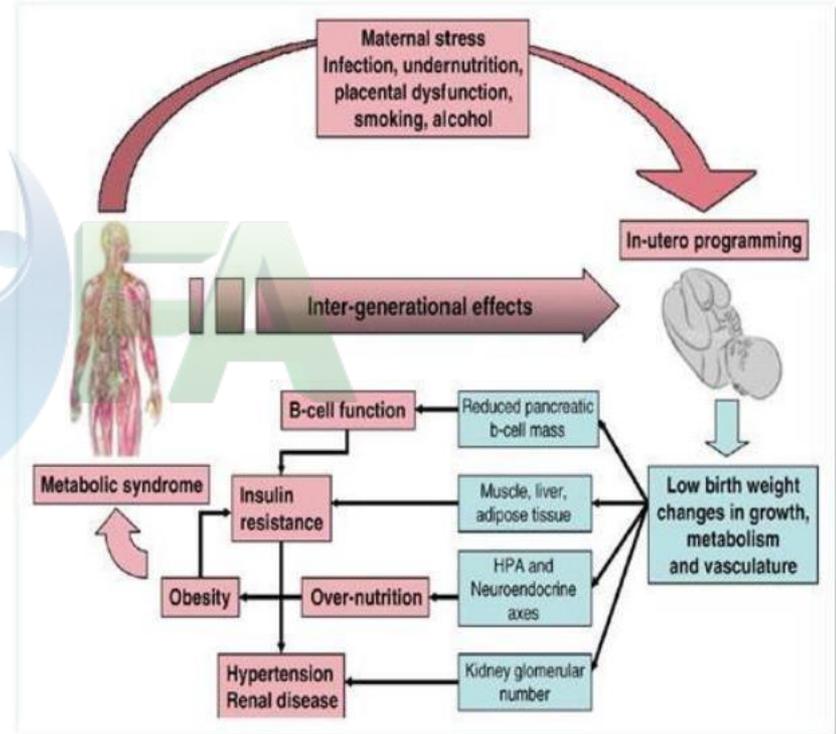
# 生命早期营养状况 影响后期健康的机制

中国营养保健食品协会



## 节约表型 (thrifty phenotype) 学说:

当胎儿遇到营养不良、感染、缺氧等威胁时，胎儿机体生理和/或代谢会发生适应性变化，以保证重要器官（如脑）的营养供应，利于生存；但是这种适应性变化是以牺牲其它组织、器官的发育为代价的，使胎儿的组织器官发育和代谢发生永久性改变，比如胰岛细胞减少、神经内分泌系统以及肾小球异常等。这些改变在出生后如果不能很好地适应营养、生活方式等环境因素的改变，则易发生胰岛素抵抗、高血压、肥胖等代谢综合征。





## 预期适应反应 (predictive adaptive responses) 学说：

认为在生命早期机体就已经针对所处环境而发生适应反应，调整机体生理结构与功能，以便适应生命后期的环境，因而生命早期的适应反应在当时所处的环境下可能显示不出优越性，但有益于适应生命后期的环境。如果生命后期的环境发生变化，与生命早期的环境不一致、不匹配，那么则会发生疾病。

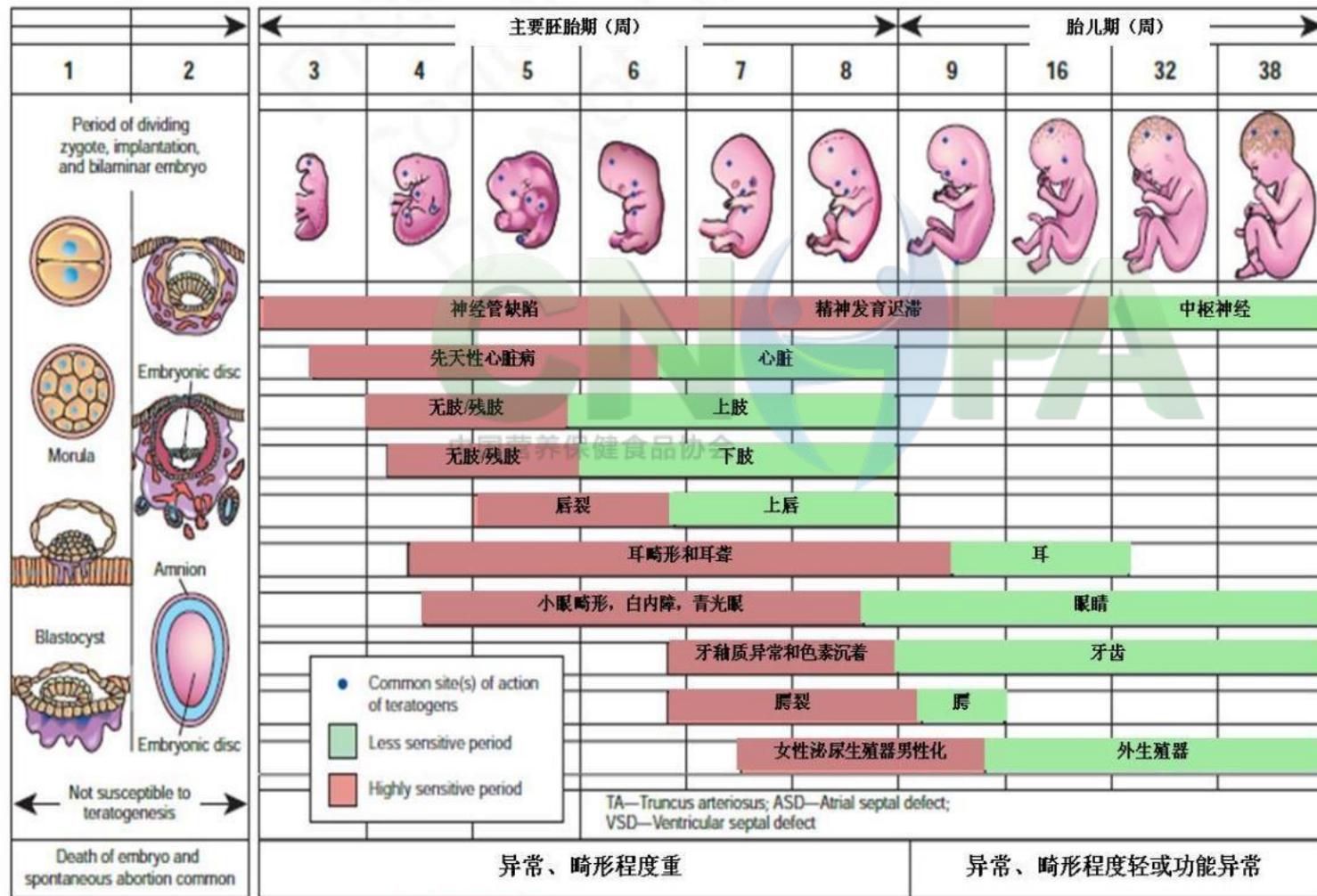


首都医科大学附属北京儿童医院  
北京市儿科研究所

早期营养影响后期健康的分子机制 之一

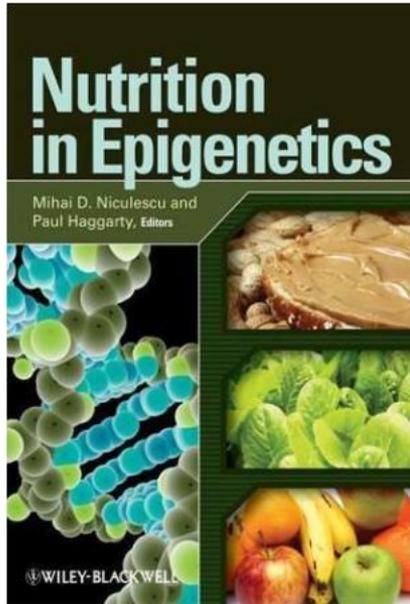


# 胎儿发育过程中致畸敏感期



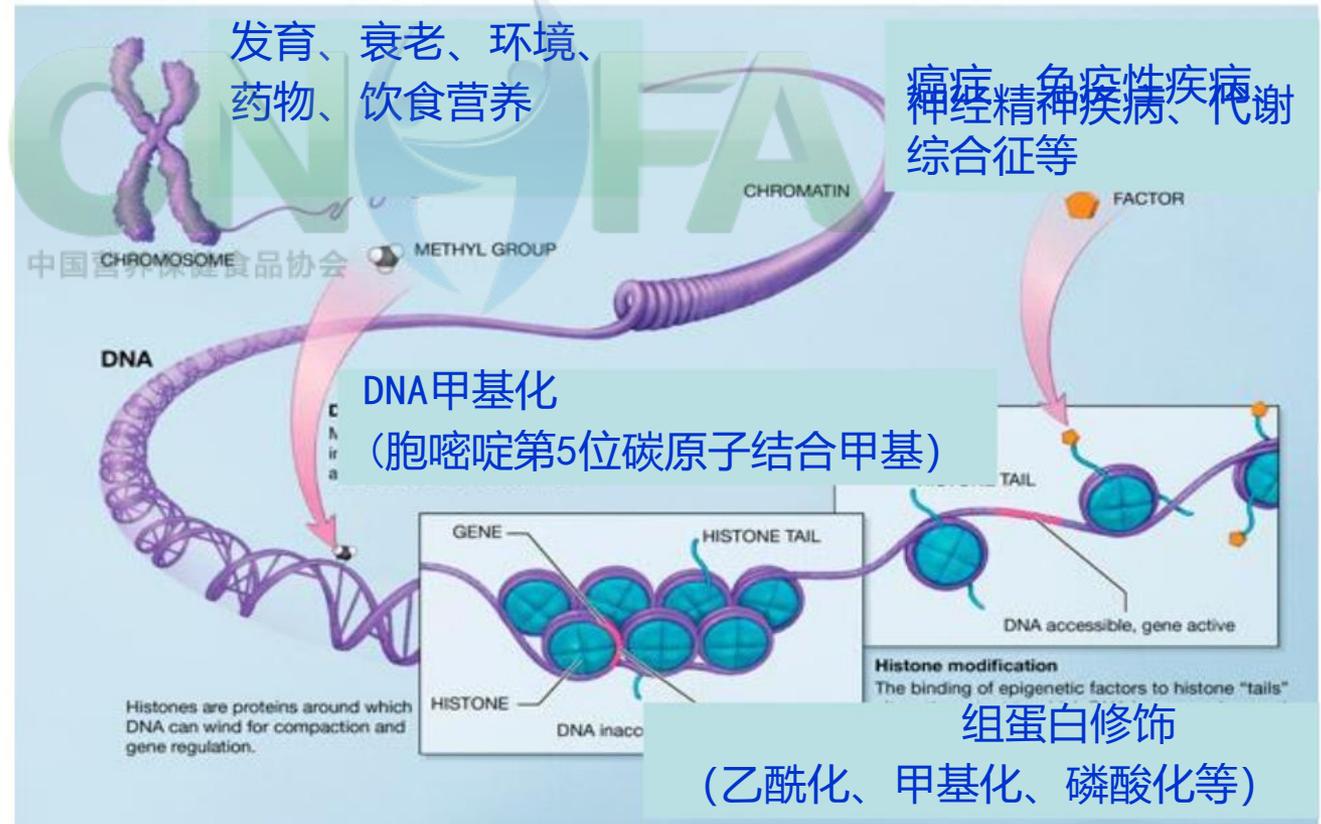
成年期慢病  
- 表观遗传  
修饰改变

出生缺陷、  
遗传代谢病  
- DNA结构  
改变、碱基  
突变



后天获得性性状也可以通过基因表观修饰遗传给后代

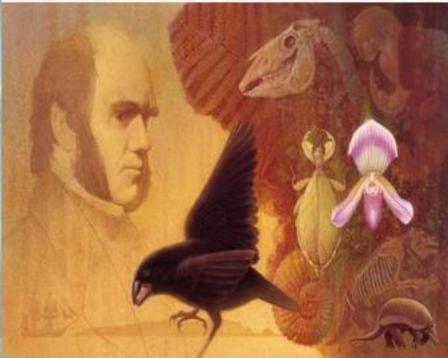
表观遗传 (Epigenetics) 基因表达的调控方式之一，包括DNA甲基化、核组蛋白修饰、染色质重塑、X染色体失活等多种形式；DNA序列不发生改变；在发育和细胞增殖过程中能稳定传递给下一代。



# 人类进化论



**Lamarck (1744-1829)**  
**Evolution (进化);**  
**inheritance of acquired**  
**characteristics (获得性状遗传)**



**Darwin (1809-1882)**  
**the Origin of Species (物种起源);**  
**Natural selection (自然选择);**  
**Pangenesis (泛生论-获得性状遗传)**

# 生命早期表观遗传的影响因素



# 一样的基因型 ( $A^{vy}/a$ )，不一样的表型？

表观基因型不同

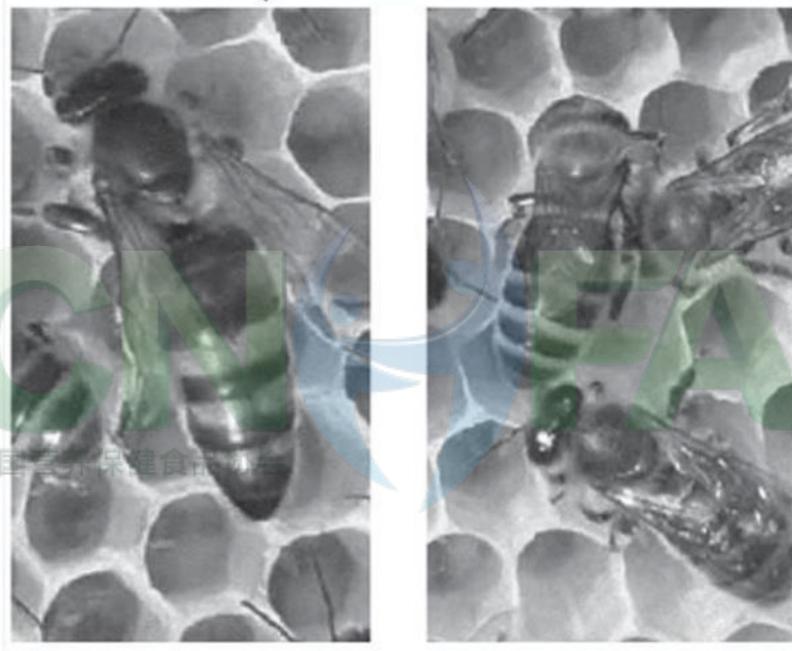


- Viable yellow agouti mouse
  - Has transposon (metastable epiallele)
    - Regulatory portion of genome
  - Agouti gene produces yellow coat color, increased appetite → obesity, DM, cancers
- But, provide mother with higher Me donor-containing diet at conception
  - Methylated transposon
  - Turns off agouti gene
  - Brown coat, thin

## 饮食营养决定表型

蜂王：  
产卵，寿命2年

**DNA高度甲基化**



工蜂：  
采蜜，寿命几周

**DNA低度甲基化**

**蜂王浆 (royal jelly)**，又名**蜂皇浆**、**蜂乳**，是**蜜蜂**巢中培育幼虫的青年**工蜂**咽头腺的分泌物，是供给将要变成**蜂王**的幼虫的食物，也是蜂王终身的食物。含有蛋白质、脂肪、糖类、维生素A、维生素B1、维生素B2、丰富的叶酸、泛酸及肌醇。还有类似乙酰胆碱样物质，以及多种人体需要的氨基酸和生物激素等。

# 母乳喂养通过DNA甲基化调控影响儿童成年期健康

Table 1. Characteristics of studies included in the review.

Characteristic	First author, year						
	Obermann-Borst, 2013	Rosnerova, 2013	Soto-Ramirez, 2013	Tao, 2013	Simpkin, 2016	Mahmood, 2013	Raychaudhuri, 2014
Country	Netherlands	Czech Republic	England	USA	England <sup>a</sup>	USA	USA
Study aim	Evaluate the association of early-life factors with <i>LEP</i> promoter methylation in young children	Evaluate if there were methylation differences comparing regions with different levels of air pollution and asthma case/control groups. Other variables (including breastfeeding) were evaluated in secondary analyses	Evaluate potential interactions among genetic variants, CpG sites and breastfeeding, as well as their relationship with asthma	Evaluate the association of early-life factors with methylation in the promoter regions of three genes in breast tumour tissues	Evaluate the association of early-life factors with epigenetic age in children and adolescents.	Compare breast milk with a high-carbohydrate formula regarding epigenetic regulation of <i>Npy</i> and <i>Pomc</i> genes in the hypothalamus in rats	Compare breast milk with a high-carbohydrate formula regarding epigenetic regulation of <i>Slc2a4</i> gene in the skeletal tissue in rats
Sample characteristics							
Species	Humans	Humans	Humans	Humans	Humans	Rats	Rats
N	120	200 (100 asthmatics and 100 controls)	245	639 (all breast cancer cases)	Up to 974	32 (16 per group)	12 (6 per group)
% females	42	45	100	100	52	100	0
Mean age (SD)	1.4 years (0.2)	11.6 years (2.2)	18.0 years (NA)	57.5 years (11.3)	At birth (NA), 7.5 (0.15) and 17.14 years (1.01)	16 (0) and 100 (0) days	100 days (0)
Design	Cross-sectional	Cross-sectional <sup>b</sup>	Longitudinal	Case-case <sup>d</sup>	Longitudinal	Experimental	Experimental
Methylation							
Region	<i>LEP</i> promoter <sup>a</sup>	Global methylation <sup>c</sup>	CpG regions associated with 17q12 genetic variation	<i>CDH1</i> , <i>CDKN2A</i> and <i>RARB</i> promoters	353 CpG sites used to estimate epigenetic age	<i>Pomc</i> and <i>Npy</i> promoters	<i>Slc2a4</i> promoter
DNA source	Peripheral blood	Peripheral blood	Peripheral blood	Paraffin-embedded tumour tissue	Cord and peripheral blood	Hypothalamus	Skeletal muscle
Outcome	Proportion of methylated DNA copies	Principal component scores of multiple methylated regions	Proportion of methylated DNA copies	Methylation status (yes/no)	Epigenetic age acceleration (regression of epigenetically-predicted age on chronological age), in years	Proportion of methylated DNA copies	Difference of normalised methylation measures <sup>f</sup>
	increment in breastfeeding	DNA methylation, although no statistical		in never breastfed women, but only in	and epigenetic age acceleration were	high-carbohydrate	carbohydrate formula group

母乳喂养影响儿童\成年期基因组整体甲基化；与Lep (调控食欲)、CDKN2A (调控肿瘤)、Slc2a4 (调控胰岛素糖代谢) 启动子DNA甲基化水平负相关，与Npy (调控食欲) 启动子DNA甲基化水平正相关。

# 孕期饥饿暴露对成年后相关基因DNA甲基化的影响

## 孕前及孕早期饥饿

Gene locus <sup>a</sup>	Average methylation, % (SD)	Within-pair difference <sup>b</sup> , Δ%	Effect size <sup>c</sup> , SD units	P-value <sup>d</sup>	Bonferroni-corrected P-value <sup>e</sup>
<i>IL10</i>	20.8 (6.5)	2.4	0.37	$1.8 \times 10^{-6}$	$2.7 \times 10^{-5}$
<i>GNASAS</i>	48.8 (4.7)	1.1	0.24	$3.1 \times 10^{-6}$	$4.7 \times 10^{-5}$
<i>INSIGF</i>	84.8 (2.6)	-1.6	-0.61	$2.3 \times 10^{-5}$	$3.5 \times 10^{-4}$
<i>LEP</i>	28.6 (4.9)	1.2	0.24	$2.9 \times 10^{-3}$	$4.4 \times 10^{-2}$
<i>MEG3</i>	54.0 (2.4)	0.5	0.21	$8.0 \times 10^{-3}$	0.12
<i>ABCA1</i>	19.9 (4.2)	0.7	0.17	0.017	0.26
<i>ABCA1 meth<sup>1</sup></i>	36.9 (8.2)	1.7	0.21	$8.2 \times 10^{-4}$	0.012
<i>KCNQ1OT1</i>	30.1 (1.5)	-0.2	-0.16	0.053	NS
<i>GRB10</i>	47.2 (4.6)	0.4	0.08	0.091	NS
<i>GNASAB</i>	40.3 (5.0)	0.6	0.11	0.092	NS



## 孕后期饥饿

Gene locus <sup>a</sup>	Average methylation <sup>b</sup> , % (SD)	Within-pair difference <sup>c</sup> , Δ%	Effect size <sup>d</sup> , SD units	P-value <sup>e</sup>	Bonferroni corrected-P-value <sup>f</sup>	Timing specificity P-value <sup>g</sup>
<i>IL10</i>	20.7 (5.0)	-0.2	-0.04	0.76	NS	$1.2 \times 10^{-3}$
<i>GNASAS</i>	48.8 (4.2)	-1.1	-0.26	$1.1 \times 10^{-7}$	$8.8 \times 10^{-7}$	$3.1 \times 10^{-12}$
<i>INSIGF</i>	84.7 (2.8)	0.0	0.0	0.95	NS	$3.2 \times 10^{-4}$
<i>LEP</i>	28.7 (4.6)	0.4	0.09	0.18	NS	0.13
<i>KCNQ1OT1</i>	30.2 (1.7)	0.2	0.12	0.17	NS	0.058
<i>APOC1</i>	16.7 (3.1)	-0.6	-0.19	0.22	NS	0.90
<i>IGF2R</i>	84.0 (4.4)	0.0	0.0	0.88	NS	0.25
<i>CRH</i>	58.9 (4.8)	0.5	0.10	0.51	NS	0.86

# 学龄前肥胖儿童DNA甲基化改变-癌症发生潜在危险

启动子: 251甲基化降低; 145甲基化降低  
CpG岛: 575甲基化降低; 272甲基化升高

前20个中, 50%与癌症相关

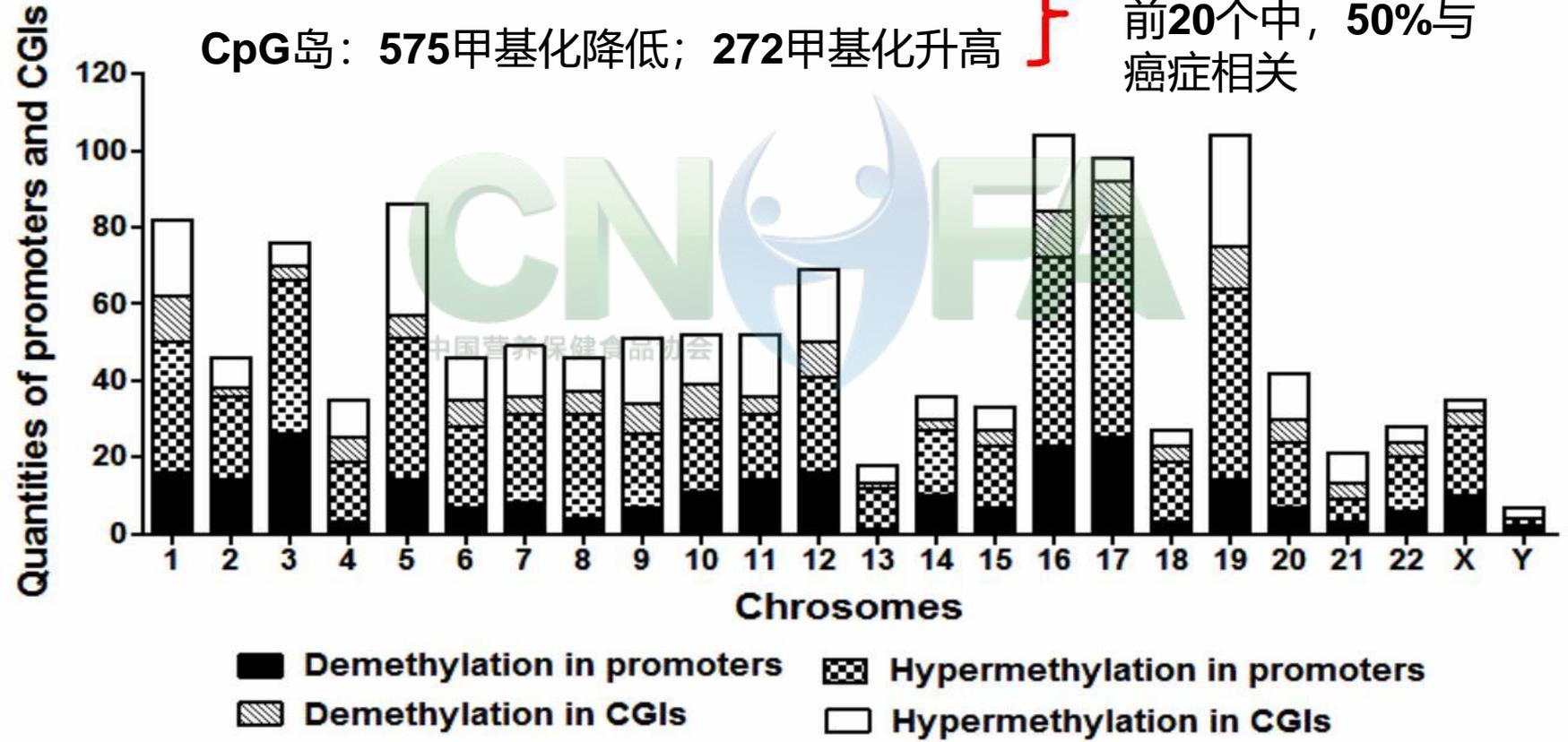
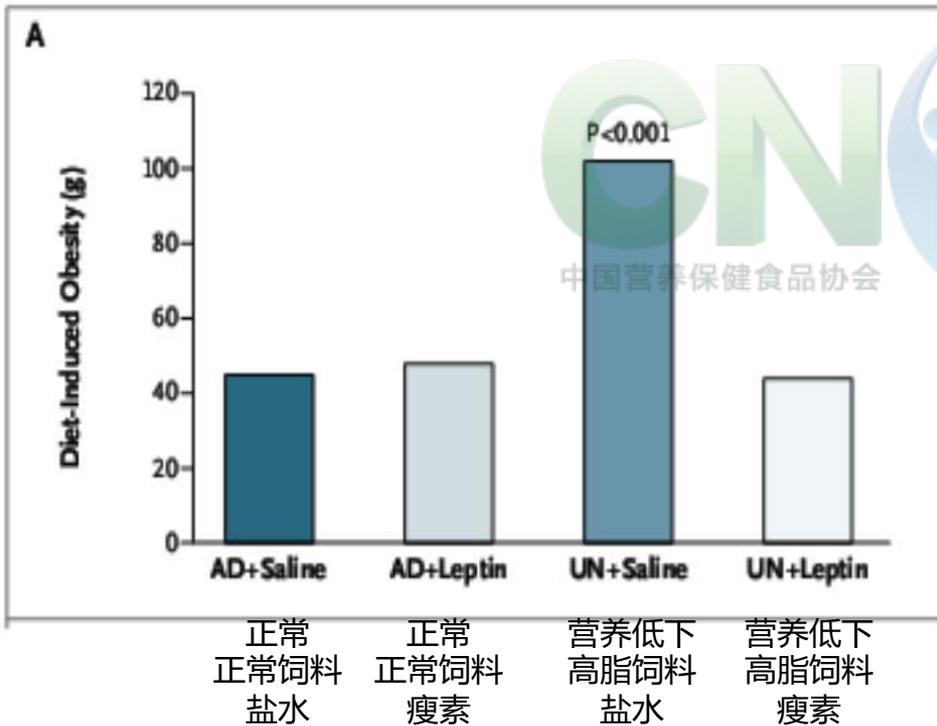
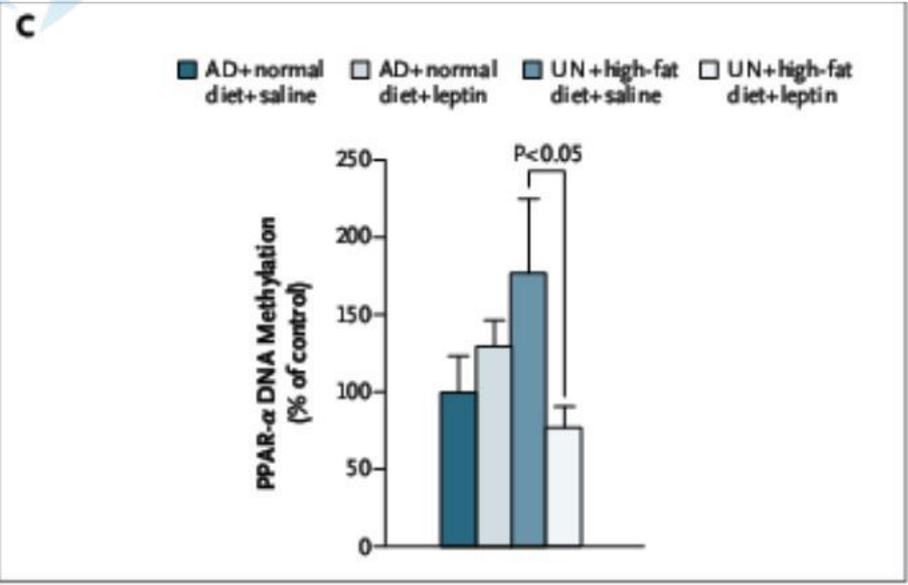
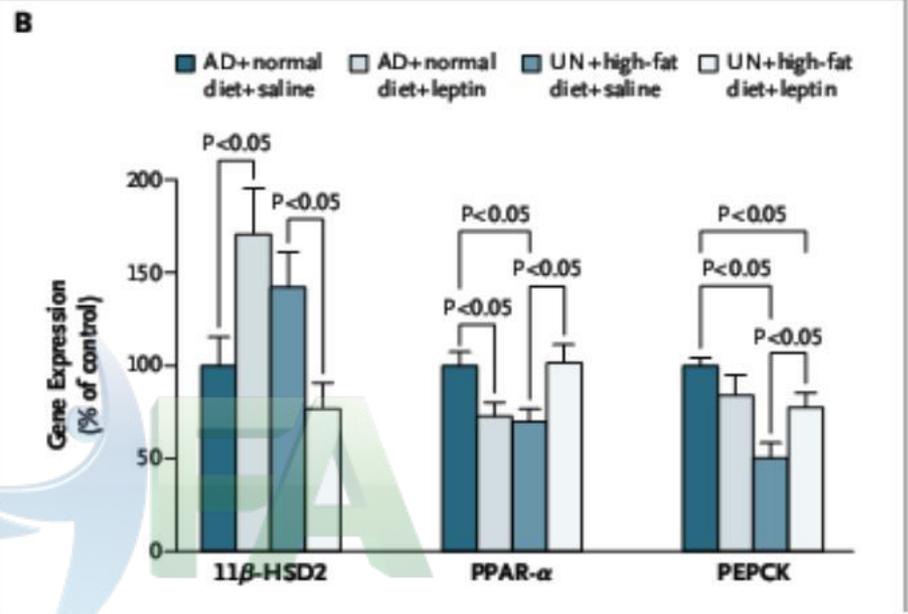


Figure 1

## 出生前营养低下，产后及时给予瘦素治疗可降低肥胖发生风险(大鼠)

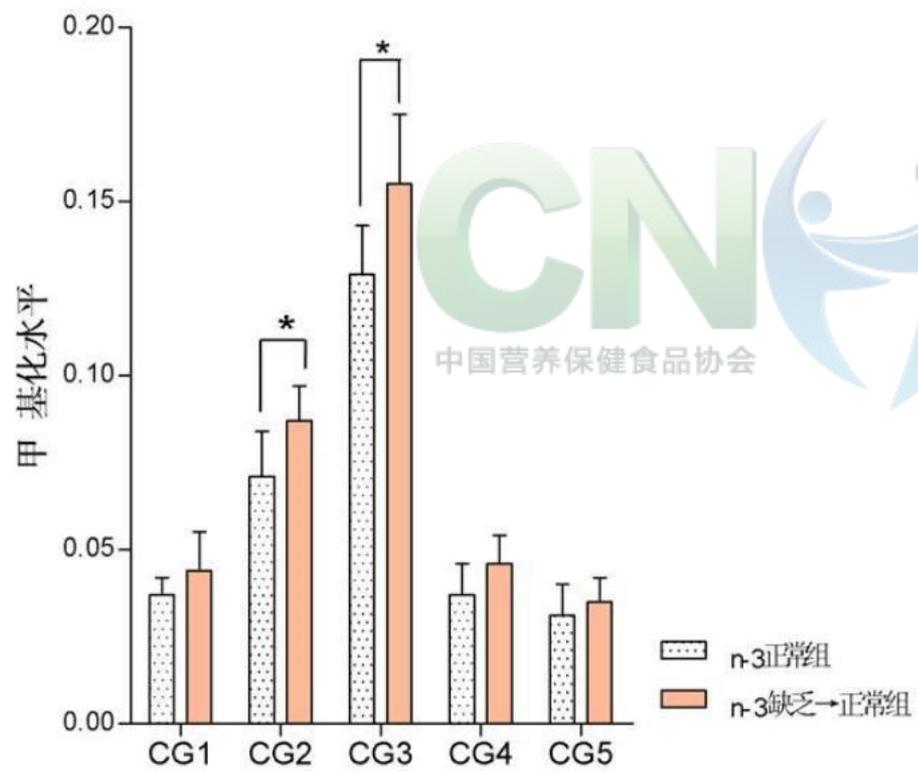


Peter D. Gluckman, *N Engl J Med* 2008;359:61-73.

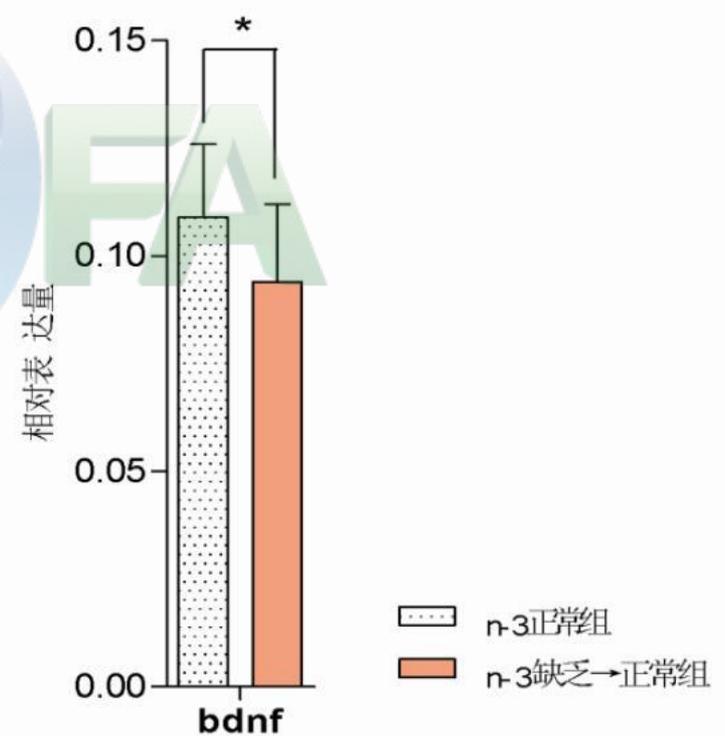


# 孕期和哺乳期 $\Omega$ -3脂肪酸缺乏导致子代小鼠成年期 bdnf甲基化增强

**bdnf基因DNA甲基化**

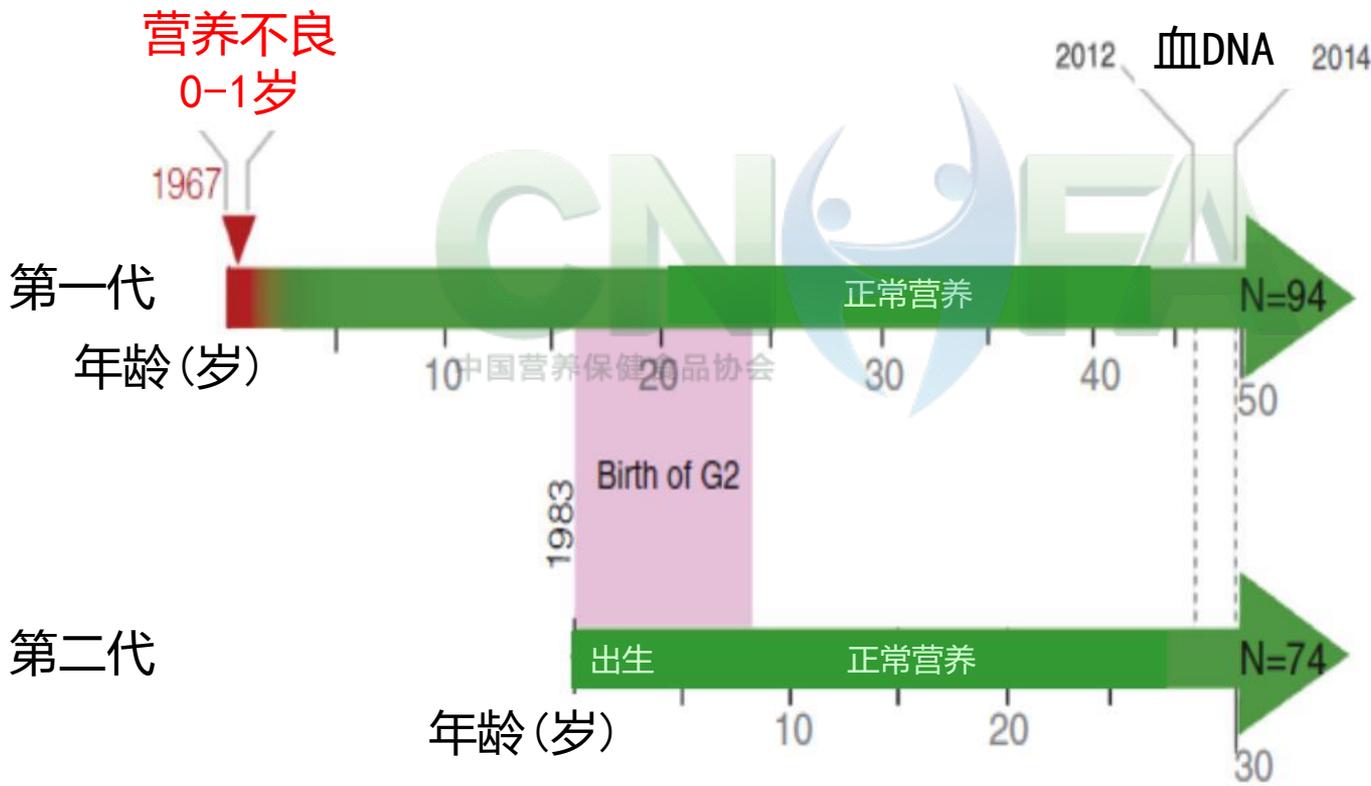


**bdnf基因mRNA表达**



孕期和哺乳期 $\Omega$ -3脂肪酸缺乏，断奶后给予补充，子代小鼠成年期bdnf基因的甲基化水平仍然是高的，导致表达降低。提示早期营养素缺乏对健康的损害，是不能完全被逆转的。

# 生命早期营养不良与子女认知和注意力缺陷有关



134个基因发生了  
了甲基化改变

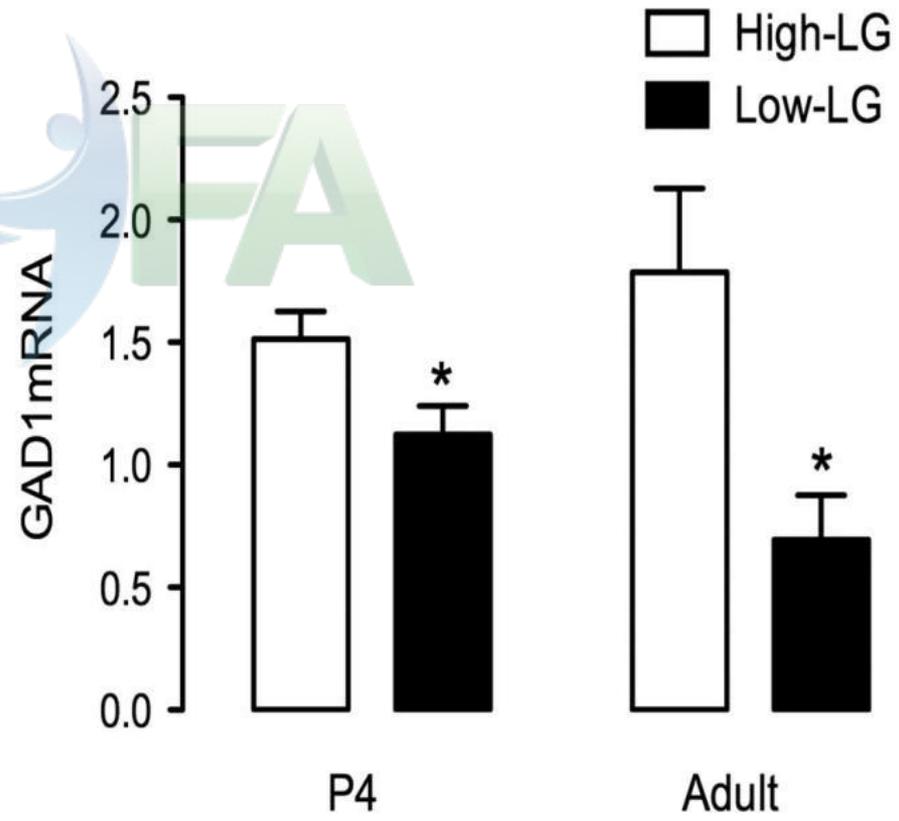
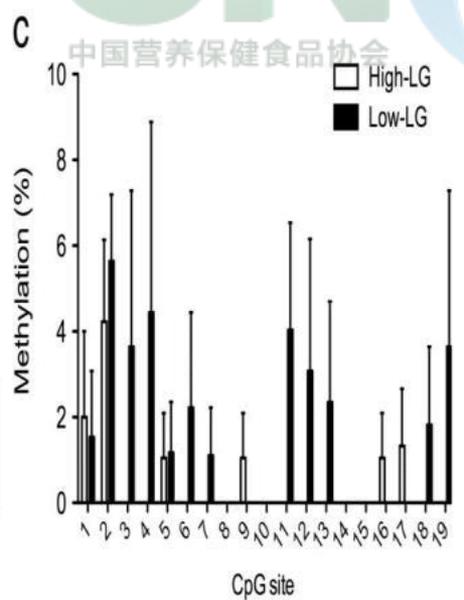
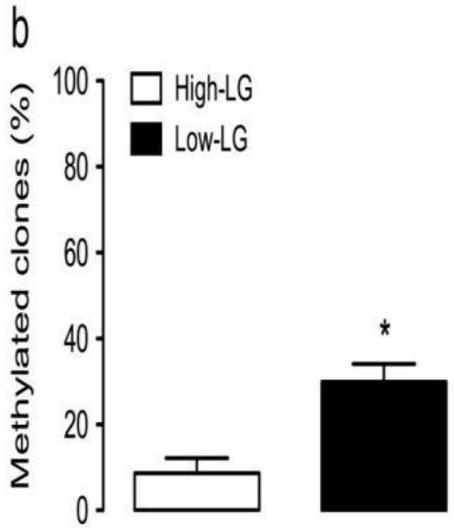
与IQ和注意力  
有关基因  
COMT, IFNG,  
MIR200B,  
SYNGAP1,  
VIPR2,以印记  
基因形式传递  
给后代.

# 母爱(Maternal Care)对子代小鼠海马谷氨酸脱羧酶(GAD1)表达和启动子甲基化的影响

谷氨酸 →  $\gamma$ -氨基丁酸

a  
781 aca cctgcaaagg  
841 agccccaggc **tg1cg2cggga3cg** agctgcccc**4cg5cggagcag6cg** gctt7cgtgat tcccc8cgc9cg  
901 ag**10cgggtccc** **11cgcctcccca** **ctc12cgcccc13cgc**ctccccca agcccag**14cgg** **15cggcctctc16c**  
961 ggatctctct cttctt cagg ctct**17cg18cgtgc** **19cggaccaggg** atcctgcaag caaggacgga

bars: SP1 binding sites  
Bold italic: NGFI-A binding site.



# 个体发育、生命周期中表观遗传改变

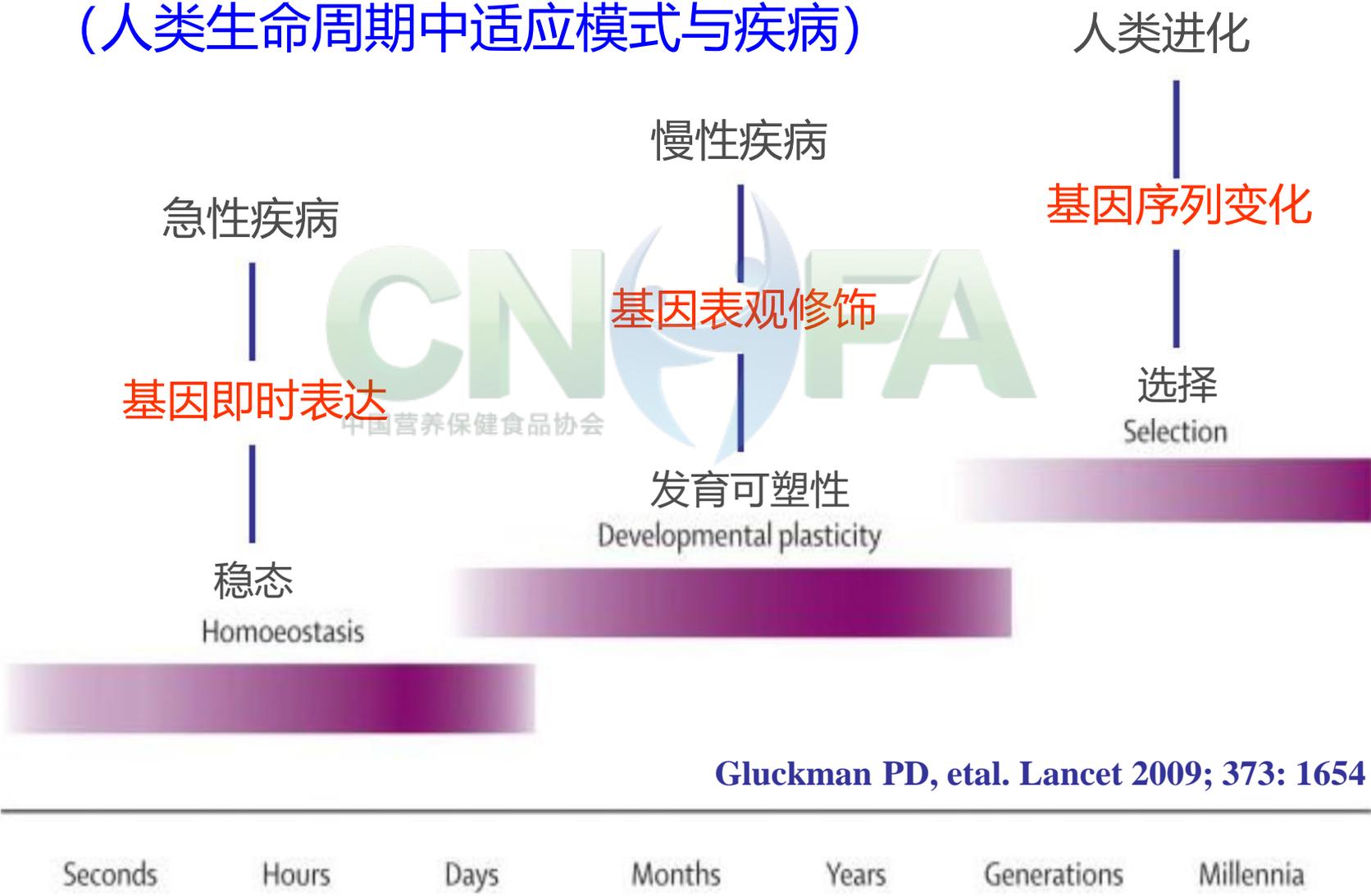


-- Dominguez-Salas P, et al.  
 Proceedings of the Nutrition Society  
 (2012); 71: 154

$$\text{表型} = \text{基因型} + \text{表观基因型} + \text{环境}$$

{ 祖先  
过去  
现在

# Modes of human adaptability (人类生命周期中适应模式与疾病)



Gluckman PD, et al. Lancet 2009; 373: 1654



## 生命早期最佳营养实现后期最佳生存质量

- **体格发育**：实现与最低疾病发生率相适应的身高和体重增长。
- **智力发育**：达到最佳认知能力和情感的发育，提高竞争力和创造力。
- **睡眠发育**：实现智力发育和神经内分泌调节所需要的最佳节律性中枢神经系统活动。
- **饮食行为**：预防厌食症和肥胖发生。
- **免疫感染**：增加免疫力，将感染性疾病发生率降至最低。
- **变态反应**：预防和使变态反应性疾病发生降至最低。
- **慢性疾病**：使心脑血管病、肥胖、糖尿病、癌症、骨质疏松等慢病的发病率降至最低。
- **寿命延长** …



# 总结

生命早期营养状况在一定程度上决定了后期的健康，只有从胎儿期、婴幼儿期甚至青少年期开始预防，保证生命早期的最佳营养和生长发育，同时保证整个人群的均衡合理膳食，才能最大限度地降低成年期慢性疾病的发生率。

借鉴人类祖先采集-狩猎时代的饮食模式，对于探寻当今人类最佳饮食营养的研究和指导将具有重要意义。

饮食进化与机体内在基因之间的矛盾、未来饮食如何发展 - 人类面临的问题。

# 谢谢!

