

# 子宫环境与儿童肥胖风险：机制与预测

The Uterine Environment and Childhood Obesity Risk: Mechanisms and Predictions

[Curr Nutr Rep.](#) 2023; 12(3): 416 – 425.

## 研究背景及目的

### 研究背景：

- 到2030年，全球将有超过2.5亿儿童面临肥胖问题。
- 儿童肥胖率在许多地区持续上升。
- 受肥胖影响的儿童有超过80%的风险会持续到成年，从而面临多种健康问题。

### 研究目的：

- 理解儿童肥胖背后的机制。
- 早期识别有风险的儿童。
- 开发有效的预防措施。
- 探究胎儿期环境如何影响儿童肥胖，以便早期干预。

## 来自人类队列的宫内环境影响的证据

### 胎儿期环境对儿童肥胖的影响

- 低胎儿体重后的迅速生长与6个月大时的体脂增加有关。
- 高或低出生体重都与儿童肥胖有关。

### 母体肥胖与儿童肥胖风险

- 母体怀孕前或怀孕期间的肥胖与儿童肥胖风险有关。
- 孕期体重增加与儿童肥胖有关，但影响相对较小。

### 母体高血糖与儿童肥胖风险

- 母体高血糖是儿童肥胖风险的独立预测因素。
- 妊娠糖尿病（GDM）也与儿童体脂有关。

### 母体高血糖和肥胖的叠加效应

- 母体高血糖和肥胖的组合会增加儿童肥胖和BMI的风险。

### 母体怀孕期吸烟与儿童肥胖风险

- 母体怀孕期吸烟与儿童肥胖风险有正相关关系。

### 母体怀孕期压力与儿童肥胖风险

- 母体怀孕期压力可能是儿童肥胖风险的一个因素。

## 队列研究的局限性

### 高收入地区偏见

- 主要研究集中在高收入地区，如欧洲和美国。
- 相对缺乏来自儿童和青少年肥胖高发地区（如印度、密克罗尼西亚、波利尼西亚和巴西）的研究。

### 失访问题

- 许多队列研究面临失访的问题。
- 由于从怀孕到儿童肥胖现象出现需要很长的时间，导致一些原始参与者无法完成整个研究。

### 结果测量的异质性

- 研究间在结果测量方面存在不一致。
- 如儿童肥胖的测量年龄、使用的参数不统一，以及依赖自我报告的数据，如体质指数或出生体重。

### 依赖动物模型

- 由于人群研究难以提供明确的机制性见解，大部分证据来源于动物模型。
- 动物模型能够更好地控制遗传因素和出生后环境的复杂相互作用，因此是深入了解产前环境因素如何影响儿童肥胖风险的重要途径。

## 动物模型的证据

### 子代肥胖与不良子宫环境的关联

- 主要依赖于啮齿动物模型进行研究。
- 动物模型的优势在于能够排除遗传背景的影响，并允许对研究的干预措施进行精确控制。

### 母体干预与子代结果

- 研究重点集中在母体饮食，因为这是人群中常见的不良因素，易于在动物模型中模拟。
- 近期的研究关注子代结果的性别差异，一些研究表明母体肥胖更多地影响男性子代的肥胖风险。

### 其他环境压力因素

- 包括母体碎片化睡眠和子宫内缺氧等也已被证明会增加子代肥胖的风险。
- 相反，改善子代肥胖结果的干预措施也已在动物模型中进行了测试，包括母体锻炼和鱼油补充。

### 胎儿过度生长与胎盘营养转运

- 使用高脂高糖饮食的小鼠模型定义了一条通路，即母体肥胖通过上调葡萄糖转运蛋白-1（GLUT1）、钠耦合中性氨基酸转运蛋白2（SNAT2）和TPM系统A和L氨基酸转运活性，导致胎儿过度生长。

## 母体脂联素作为因果关联

- 在晚期妊娠中纠正母体循环脂联素水平似乎可以降低子代不良代谢表型的风险，这提出了母体脂联素可能是母体和子代肥胖之间的因果关联。

## 困难在于建立因果关系

- 尽管从动物模型中获得了多个有关子宫内编程导致子代肥胖的机制性见解，但建立因果关系特别困难。

## 表观遗传机制

### 子宫内环境对子代表观组的影响

- 子宫内环境可以显著影响子代的表观组。
- 高脂母体饮食会导致Zfp423启动子甲基化的改变。

### Zfp423启动子的特性

- Zfp423启动子具有丰富的CpG位点和岛，是一个关键的发育基因，特别是在脂肪组织的发育中。
- 通过组蛋白修饰H3K27me3降低Zfp423的DNA甲基化，与脂肪组织中更高的Zfp423表达和增强的脂肪生成有关。

### 高脂饮食母体的子代基因甲基化变化

- 在高脂饮食孕母的子代中，不仅锌指蛋白（如Zfp423）的基因甲基化减少，还有关键的脂肪生成转录调控因子（如CCAAT增强子结合蛋白B）也减少。

### 高脂孕母鼠模型中的其他研究

- 另一项研究也使用了高脂孕母鼠模型，发现子代中瘦素mRNA表达的增加是由于脂联素启动子中组蛋白H3K9的乙酰化增加和甲基化减少，以及瘦素基因中组蛋白H4K20的甲基化增加引起的。

## 表观遗传效应与子代健康

- 这些表观遗传效应与子代的胰岛素抵抗和高脂血症有关，为母体和子代肥胖之间的联系提供了一个可信的机制。

## 脂肪组织发育

### 脂肪组织发育与代谢功能

#### 脂肪组织在代谢稳态中的作用

- 脂肪组织在维持代谢稳态中起着关键作用。
- 次优的子宫内环境可能破坏子代的脂肪生成，从而编程代谢功能失调和肥胖等下游效应。

### 母体肥胖对胎儿脂肪组织的影响

- 母体肥胖增加白色脂肪组织中的胎儿脂肪生成，同时损害棕色脂肪组织的发育。

- 母体肥胖上调白色脂肪生成标记物，如抗抗素（resistin），而棕色脂肪生成的调控因子（如UCP1和PRDM16）则下调。

#### 高脂饮食对子代脂肪组织的影响

- 母体暴露于高脂饮食会扩张子代的内脏附睾脂肪组织。
- 脂肪扩张与硬脂酰辅酶A去饱和酶-1（Scd1）表达和活性的增加有关。

#### 母体饮食限制对子代脂肪细胞的影响

- 低蛋白母体饮食大鼠模型显示，miR-483-3p上调与抑制脂肪细胞的分化和成熟有关。

#### 胎儿大脑发育与肥胖编程

##### 胎儿大脑发育与肥胖的关联

- 胎儿大脑，特别是下丘脑的发育，是子代肥胖编程的另一个可能机会。

##### 高脂孕母鼠模型中的观察

- 使用高脂孕母鼠模型，发现子代存在食量过多和肥胖，以及下丘脑弓状核（ARC）中神经元发育的改变。

##### 其他可能的机制

- 工作在动物模型中还揭示了其他可能的子代肥胖发育编程机制，包括胚胎发育期间mtDNA拷贝数的减少和子宫内暴露环境致肥因子，如双酚A（BPA）。

#### 儿童肥胖预防

##### 高风险儿童的识别

- 妊娠期糖尿病的女性更可能生出早期儿童肥胖的孩子
- 母亲的肥胖与儿童期肥胖和脂肪肝直接相关
- 现有的预测模型在识别高风险儿童方面尚不足够

##### 孕期锻炼对儿童肥胖的影响

- 动物模型显示，孕期锻炼可改善母体胰岛素抵抗和减少胎盘脂质沉积
- 人类研究表明，孕期锻炼可能降低子代儿童肥胖的风险

##### 孕期饮食干预的影响

- 地中海饮食与儿童中期BMI降低有关
- n-3长链多不饱和脂肪酸补充可能与儿童肥胖风险降低有关
- 但系统评价显示，孕期或哺乳期的n-3 LCPFA补充没有明显效果

##### 综合生活方式干预

- UPBEAT研究和LIMIT试验均未在儿童期显著影响体脂或生长
- DALI研究在新生儿中降低了体脂，但尚无儿童期随访数据

#### 其他可能的干预措施

- 包括减少孕期压力和过度饮食的心理和情感行为训练
- 使用移动应用促进孕期健康生活方式变化

#### 产后干预

- 在高风险儿童中，简单的饮食/生活方式措施可能有效
- 家庭层面的生活方式干预也已证明有效

### 结论

#### 影响儿童肥胖风险的宫内环境因素

- 母体的代谢问题，如肥胖和胰岛素抵抗，增加了胎儿过度生长和儿童期脂肪过多的风险
- 不良的宫内环境可能导致代谢组织的表观遗传改变，特别是影响负责脂肪组织沉积和扩张的基因表达

#### 中枢能量平衡和食欲调节的紊乱

- 通过NPY/AgRP和POMC神经元在ARC中的紊乱，可能增加儿童肥胖的风险
- 强调了在妊娠期间尽可能保护发育中的胎儿大脑免受代谢改变的重要性

#### 母体暴露于环境致肥因子

- 可以破坏胎儿的脂质代谢，从而可能有助于改变脂质处理方式，进而增加肥胖风险

#### 儿童肥胖的跨代影响

- 儿童肥胖每5年增加约5000万例，是慢性健康问题（包括2型糖尿病、高血压、动脉硬化、关节问题和高胆固醇）的先兆
- 有越来越多的证据表明，儿童肥胖具有跨代影响，肥胖的儿童成年后也更可能肥胖，从而通过宫内编程机制和其他机制将肥胖风险传递给未来的几代

#### 研究需求

- 为了保护长期人口健康，迫切需要进一步研究以找到有效的方法，尽早在跨代周期中识别和治疗最有可能患儿童肥胖的人群