



李颖, 哈尔滨医科大学公共卫生学院教授, “新世纪优秀人才支持计划”入选者, “黑龙江省普通高等学校长江学者后备支持计划”入选者。现任哈尔滨医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室副主任, 中国营养学会理事, 中国营养学会微量元素委员会副主任委员。曾获中国营养学会杰出青年奖。

# 生命早期 1000 天的营养与肥胖

李杰, 李颖

哈尔滨医科大学公共卫生学院, 哈尔滨 150086

**摘要** 生命早期 1000 天的营养暴露与儿童期乃至成年后肥胖及慢性疾病的发生风险关系密切。本文将生命早期 1000 天划分为 3 个营养阶段, 即宫内营养期、母乳或婴儿配方食品期、辅食添加及早期饮食期, 并对各阶段中可能暴露的多种营养相关危险因素进行了系统综述。其中, 宫内营养期可能存在的主要危险因素是, 母亲孕前体质指数过高、妊娠期体重增加量过高、孕期患有糖尿病、携带代谢性疾病易感基因; 母乳或婴儿配方食品期可能存在的主要危险因素是, 由于食用配方食品导致的婴儿生长速度过快、能量和蛋白质摄入过高、多不饱和脂肪酸摄入过低; 而在辅食添加阶段可能存在的主要危险因素是, 婴儿体重增加过快、固态食物添加过早、蛋白质摄入过高、肠道微生物。

**关键词** 生命早期营养; 肥胖; 代谢程序化

近年来的研究表明, 儿童期肥胖是成年期心血管疾病、糖尿病等慢性非传染性疾病的重要危险因素。近 20 年来, 世界范围肥胖和超重儿童数量急剧增加, 其中美国的儿童肥胖率已达 30%, 成为世界上儿童肥胖率最高的国家<sup>[1]</sup>。而在一些发展中国家, 尽管儿童营养不良率仍居高不下, 但肥胖率却也在迅速增长<sup>[2]</sup>。儿童期肥胖显著增加了成年后多种代谢性疾病发生的风险, 给社会发展带来了巨大的医疗卫生负担。因此, 如何采取有效的措施防控儿

童期肥胖已经成为世界性的公共卫生问题。

“生命早期 1000 天”指的是从受孕开始至 2 周岁这段时间。这一时期, 细胞处于旺盛的分裂、增殖、分化状态, 组织、器官开始形成。该时期的营养暴露影响着机体代谢模式的建立, 这种代谢模式会持续终生, 影响儿童期乃至成年期肥胖等代谢性疾病的发生风险。本文旨在阐明生命早期 1000 天的营养暴露对儿童期肥胖的影响。

生命早期 1000 天可分为 3 个营养

阶段: 胎儿期(宫内营养)、母乳或婴儿配方食品期、辅食添加及早期饮食期。机体在这 3 个时期可能会面对不同的营养相关风险因素(表 1), 了解这些危险因素有助于制定有针对性的生命早期营养改善方案。

## 1 宫内发育阶段

儿童期肥胖的风险因素, 可追溯至宫内发育阶段孕妇对胎儿新陈代谢的影响。研究证据表明, 儿童肥胖与母亲孕前体质指数(body mass index, BMI)

收稿日期: 2016-10-12; 修回日期: 2016-10-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(81472980, 81673156)

作者简介: 李杰, 副教授, 研究方向为生命早期营养及表观遗传机制, 电子信箱: lijie.hmu@gmail.com; 李颖(通信作者), 教授, 研究方向为营养与慢性病的关系, 电子信箱: liying\_helen@163.com

引用格式: 李杰, 李颖. 生命早期 1000 天的营养与肥胖[J]. 科技导报, 2016, 34(20): 81-85; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.013

表 1 生命早期 1000 天中影响儿童期肥胖的主要危险因素

Table 1 Main risk factors of childhood obesity in the early 1000 days of life

营养阶段	危险因素
胎儿期(宫内营养)(0~280天)	孕前体质指数过高 妊娠期体重增加量过多 孕妇患有糖尿病(妊娠期或 1 型糖尿病) 遗传因素
母乳或婴儿配方食品期(280天~6月龄)	生长速度过快 摄入能量过高 蛋白质含量过高 多不饱和脂肪酸含量过低
辅食添加及早期饮食期(6月龄~2周岁)	体重增加过快 固态食物添加过早 蛋白质摄入过高 肠道微生物

过高以及孕期增重过多有关<sup>[3]</sup>。BMI 的计算方法是,体重(kg)除以身高(m)的平方。《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》中对中国成年人的规定是, BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> 为消瘦、18.5 ≤ BMI < 24 kg/m<sup>2</sup> 为正常体重、24 ≤ BMI < 28 kg/m<sup>2</sup> 为超重、BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖。一项对 45 个高质量研究进行的 meta 分析显示,与孕前体重正常组相比,孕前肥胖母亲其子代肥胖发病风险显著增高 3 倍(OR: 3.06; 95% 置信区间: 2.68~3.49)。荷兰阿姆斯特丹出生队列的研究结果表明,随着孕前 BMI 的增加,新

生儿超重的风险显著增加,同时该研究还指出,儿童期肥胖与母亲孕早期的总胆固醇、甘油三酯及载脂蛋白 A1 和 B 等血脂水平显著相关(图 1)<sup>[4]</sup>。除此之外, Tyrrell 等<sup>[5]</sup>进行的一项孟德尔随机化研究进一步证明母亲孕前 BMI 与子代的肥胖发生风险之间存在因果关系。

美国妇产科协会发布的最新指南建议:正常体重孕妇(BMI: 18.5~24.5 kg/m<sup>2</sup>)孕期增重 12~16 kg 最为适宜;超重孕妇(BMI: 25~29 kg/m<sup>2</sup>)孕期增重 7~12 kg 最为适宜;肥胖孕妇(BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)孕期增重 5~9 kg 最为适宜。Fraser

等对英国一个大型前瞻性母婴队列研究的分析结果表明,孕期增重与子代在 9 岁时肥胖和心血管代谢危险因素显著相关,具体表现为,会导致子代 BMI、体脂肪量、收缩压、C-反应蛋白、瘦素和白介素-6 水平更高,而高密度脂胆固醇和载脂蛋白 A1 水平较低。近期, Gaillard 等<sup>[6]</sup>在澳大利亚的一项前瞻性母婴队列研究中发现,孕前较高的体质指数和体重增加量与青少年时期较高的体质指数、腰围、腰臀比、收缩压、血浆胰岛素、血糖和胰岛素抵抗水平相关(图 2)。

除了孕前 BMI 和孕期体重增加量,孕妇患有妊娠糖尿病或 1 型糖尿病,同样可以显著增加后代肥胖的发生风险<sup>[7-9]</sup>。

虽然,关于宫内环境暴露导致儿童期肥胖的机制目前尚未完全阐明,但是,目前比较公认的是,宫内的环境暴露可能使胎儿发生了代谢程序性改变,从而导致出生后的肥胖易感性增加<sup>[10]</sup>,尤其当出生后同时暴露在肥胖易感环境中会进一步增加肥胖的发生风险。而这种代谢模式的程序性改变在很大程度上是通过表观遗传调控实现的。所谓表观遗传,是在不改变 DNA 序列的情况下,生物表型发生改变,并保持相对稳定的遗传。表观遗传主要包括 DNA 和组蛋白修饰、染色体重塑、非编

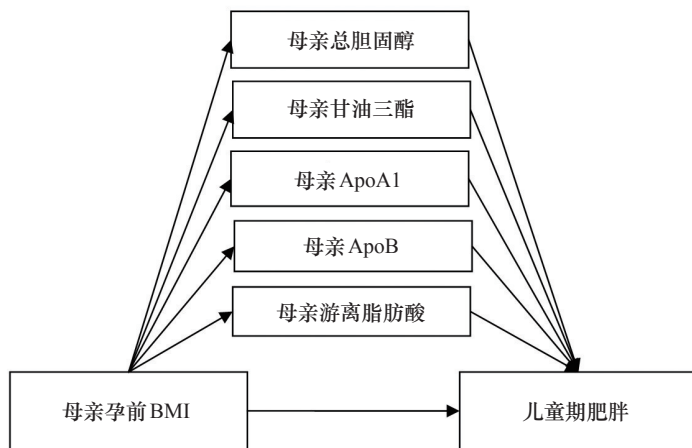


图 1 母亲孕前 BMI 通过血脂影响子代儿童期肥胖  
Fig. 1 Indirect effect of maternal pre-pregnancy BMI on adiposity of the child through the maternal lipid profile

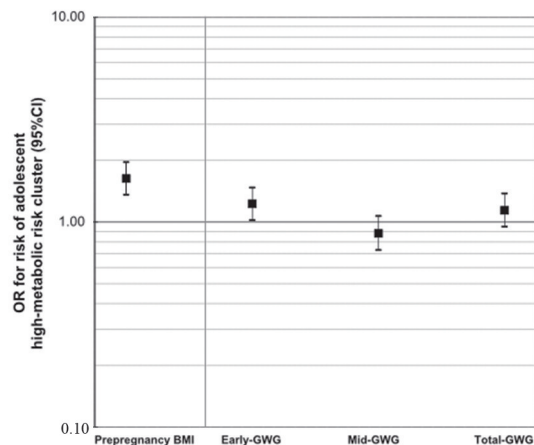


图 2 母亲孕前 BMI 及孕期体重增加量与子代青少年期发生代谢异常风险的关系  
Fig. 2 Maternal weight during pregnancy VS. adolescent high-metabolic risk cluster

码RNA调控。其中DNA甲基化修饰与生命早期营养的关系研究最为广泛。

## 2 母乳喂养与配方奶粉喂养

目前的研究证据表明,母乳喂养是儿童期肥胖的保护因素(图3<sup>[11]</sup>)。世界卫生组织宣称,母乳喂养可以降低儿童的死亡率,它对健康带来的益处可以延续到成人期。1981年,Kramer首先假设了母乳喂养可以预防生命后期肥胖的发生。随后的研究证实,相比于婴儿食品,母乳喂养可以降低生命后期肥胖的发生风险<sup>[12-13]</sup>,但是由于混杂因素的影响,准确的风险评估模型很难建立,这也导致了研究得出不一致的结论<sup>[14]</sup>。最近一篇基于30项前瞻性队列研究的meta分析显示,与非母乳喂养的婴儿相比,母乳喂养的婴儿在儿童时期超重的发生风险降低了15%<sup>[15]</sup>。

从病理生理的角度看,母乳喂养的婴儿与人工喂养的婴儿生长速度存在差异。众所周知,母乳喂养的婴儿相比人工喂养的婴儿呈现出一个更缓慢的生长曲线,而这种缓慢的生长曲线对成年后的肥胖发生风险具有保护作用<sup>[16]</sup>。配方奶粉使婴儿生长加速的原因可能是,配方奶粉喂养的婴儿血浆胰岛素样生长因子1(IGF)水平更高<sup>[17]</sup>。营养成分的不同可能是导致母乳和配

方奶粉在内分泌调节上存在差异的一个潜在关键因素。特别是相比商业配方奶粉,母乳所含的能量和蛋白质更低,而脂肪含量更高<sup>[18]</sup>。

### 2.1 能量

与母乳喂养相比,人工喂养导致3~18月龄的婴儿总能量摄入量高达15%~23%。此外,当营养补充剂被添加到奶粉中时,人工喂养的婴儿能量摄入进一步增高。相反,母乳喂养能较好地控制婴儿的能量代谢平衡。这种能量摄入的差异可能导致人工喂养的婴儿日后更容易肥胖。一项英国儿童队列研究发现,在4月龄时,每天额外增加420 kJ的能量,3岁时超重的概率高达46%<sup>[19]</sup>。

### 2.2 蛋白质

绝大多数配方奶粉的蛋白质含量较高,可比母乳高50%~80%<sup>[20]</sup>。高蛋白质摄入明显影响儿童的增长模式,从而导致婴儿增生长曲线加速,最终使得儿童期乃至成年后肥胖的发生风险增加<sup>[21]</sup>。欧洲儿童肥胖计划研究中心(CHOP)曾做过一个具有里程碑意义的实验,研究将1138名健康、人工喂养的婴儿随机分组,分别用高蛋白含量和低蛋白含量婴儿牛奶和人工辅食喂养至1周岁,同时随访619名完全母乳喂养的婴儿,结果发现高蛋白组的婴儿体

重显著增加<sup>[22]</sup>。

### 2.3 脂肪

不同于蛋白质,脂肪在母乳中的含量比商业化奶粉高<sup>[23]</sup>。更重要的是,母乳富含不同浓度的长链多不饱和脂肪酸<sup>[24]</sup>。虽然没有研究表明婴儿和儿童早期的脂肪摄入量与体重或BMI的增加有关,但是,母乳喂养的婴儿,骨骼肌中较低的葡萄糖水平及血浆促炎细胞因子水平与母乳中高脂肪酸水平具有相关性<sup>[25]</sup>。除了这些关键营养素的差异,母乳与配方奶粉的另一个重要区别在于,在整个哺乳期间,甚至在每次哺乳之间,母乳的成分都在发生变化,以更好地满足婴儿的生长发育需要。

综上所述,出生6月内人工喂养的婴儿由于其能量、蛋白质平衡及喂养模式和喂养环境的差异,其日后患肥胖症的风险可能会提高。

## 3 辅食添加和早期饮食

生命早期1000天的最后一个营养阶段是6~24月龄,这主要是一个由母乳或配方奶粉向早期固体辅食添加的过渡阶段。

在这一营养阶段,固体辅食的添加是需要重点考虑的肥胖危险因素。基本上,大部分研究支持,避免过早添加固体辅食有利于控制婴儿体重增加过快。在哈佛医学院进行的一项关于母亲和儿童营养健康的纵向研究中,Huh等<sup>[26]</sup>分析了847名儿童婴幼儿时期引入固体食物的时间与3岁时肥胖的发生率之间的关系,结果发现,在母乳喂养的婴幼儿中,固体食物的引入时间和肥胖发生率的增加之间没有关系;相反,在配方奶粉喂养的婴幼儿中,在4月龄前引入固体辅食会导致3周岁时肥胖的发生风险增加6倍(图4)。

一些研究还探讨了婴幼儿期营养素的摄入与生命后期超重及肥胖发生风险的关系。一个包含3610名白人学龄前儿童的前瞻性队列研究发现,在14月龄时摄入高水平的多不饱和脂肪可以显著降低学龄前超重的发生风险<sup>[27]</sup>。关于蛋白质的摄入,Scaglioni等<sup>[28]</sup>之前报道高蛋白质摄入和肥胖有关。

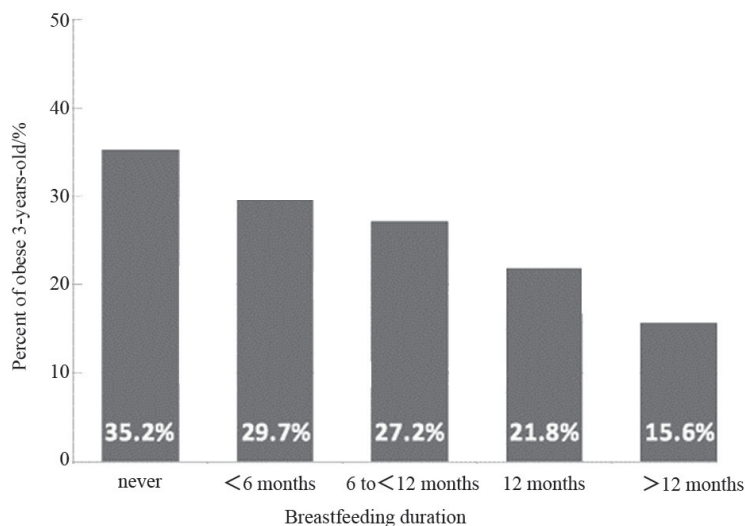


图3 母乳喂养时间与3周岁时肥胖发生风险之间的关系  
Fig. 3 Relation between obesity in 3-years-old children and breastfeeding duration

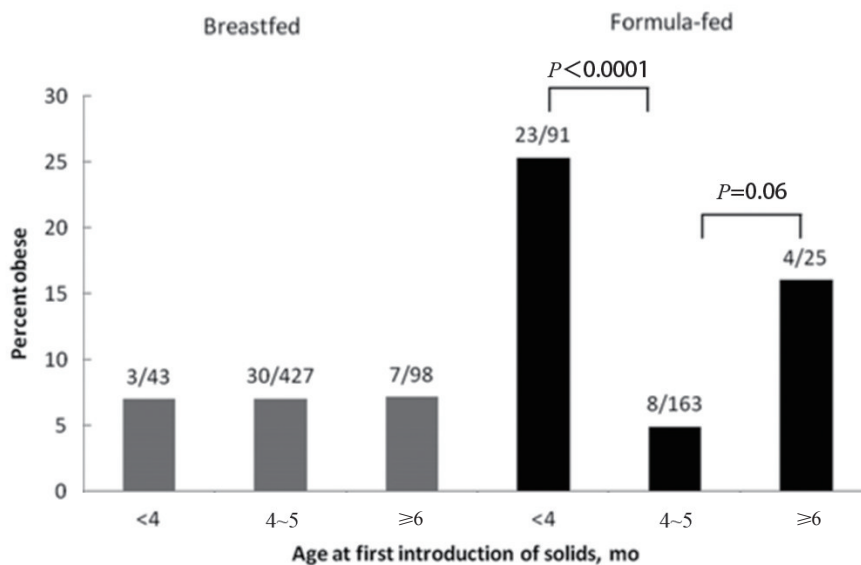


图4 固体辅食添加时间与3周岁时肥胖发生风险之间的关系

Fig. 4 Relation between timing of solid food introduction in infancy and obesity at the age of 3 years (BMI 95th percentile) according to breastfeeding status

除了上述营养因素,婴幼儿肠道菌群目前也被认为是影响肥胖发生风险的一个重要因素。近年来的动物和人

群研究,通过基因测序证实肠道菌群和婴幼儿体重状态之间存在着密切的关系<sup>[9]</sup>。在生长发育阶段,牛奶和早期的

饮食塑造了肠道中不同的细菌构成,而肠道菌群被认为是联系生命早期营养暴露和后期肥胖与代谢疾病风险的关键桥梁<sup>[30]</sup>,其潜在的病理生理过程可能与肠道菌群在消化分解多糖变为单糖和短链脂肪酸的过程中发挥的作用有关。

#### 4 结论

目前越来越多的证据表明,生命早期营养和儿童期以及成年期代谢性疾病的发生风险之间存在着密切的关系。生命最初的1000天,即从怀孕到出生后24月,是生命早期环境暴露导致机体代谢模式发生程序性改变的关键窗口期,同时也是采取干预措施实现成年期代谢性疾病生命早期防控的关键窗口期。深入研究生命早期1000天可能暴露的代谢危险因素及其作用机制,对于从整个生命历程的角度防控成年期代谢性疾病具有极其重要的理论价值和实践指导意义。

#### 参考文献 (References)

- [1] Ogden C L, Carroll M D, Kit B K, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2014, 311(8): 806–814.
- [2] Yang Z, Huffman S L. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries[J]. *Maternal and Child Nutrition*, 2013, 9 (Suppl 1): 105–119.
- [3] Ehrental D B, Maiden K, Rao A, et al. Independent relation of maternal prenatal factors to early childhood obesity in the offspring[J]. *Gynecology and Obstetrics*, 2013, 121(1): 115–121.
- [4] Gademan M G, Vermeulen M, Oostvogels A J, et al. Maternal prepregnancy BMI and lipid profile during early pregnancy are independently associated with offspring's body composition at age 5–6 years: The ABCD study[J]. *PLoS One* 2014, 9(4): e94594.
- [5] Gaillard R, Durmus B, Hofman A, et al. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(5): 1046–1055.
- [6] Gaillard R, Welten M, Oddy W H, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: A prospective cohort study[J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016, 123(2): 207–216.
- [7] Landon M B, Rice M M, Varner M W, et al. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 445–452.
- [8] Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, et al. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1845–1849.
- [9] Chandler-Laney P C, Bush N C, Granger W M, et al. Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children's metabolic health[J]. *Pediatric Obesity*, 2012, 7(1): 44–52.
- [10] Drake A J, Reynolds R M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk[J]. *Reproduction*, 2010, 140(3): 387–398.
- [11] Alaska Department of Health and Social Services, Division of Public Health, Maternal and Child Health Epidemiology Unit. Alaska Childhood Understanding Behaviors Survey (CUBS). Data from 2011[Z]. Personal Communication with Margaret Young, 2013–07–01.
- [12] Singhal A, Lanigan J. Breastfeeding, early growth and later obesity[J]. *Obesity Reviews*, 2007, 8(Suppl 1): 51–54.
- [13] Lawrence R A. Increasing breastfeeding duration: Changing the paradigm[J]. *Breastfeeding Medicine*, 2011, 6(6): 367–368.
- [14] Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: A meta-analysis[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2005, 162(5): 397–403.
- [15] Weng S F, Redsell S A, Swift J A, et al. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy[J]. *Ar-*

- chives of Disease in Childhood, 2012, 97(12): 1019–1026.
- [16] Michaelsen K F, Greer F R. Protein needs early in life and long-term health[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2014, 99(3): 718S–722S.
- [17] Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen K F. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences[J]. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2012, 15(3): 285–292.
- [18] Thompson A L. Developmental origins of obesity: Early feeding environments, infant growth, and the intestinal microbiome[J]. American Journal of Human Biology, 2012, 24(3): 350–360.
- [19] Ong K K, Emmett P M, Noble S, et al. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index[J]. Pediatrics, 2006, 117(3): e503–e508.
- [20] Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk?[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 89(5): 1502S–1508S.
- [21] Socha P, Grote V, Gruszfeld D, et al. Milk protein intake, the metabolic–endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2011, 94(Suppl 6): 1776S–1784S.
- [22] Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: A randomized clinical trial[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 89(6): 1836–1845.
- [23] Shahkhalili Y, Mace K, Moulin J, et al. The fat: Carbohydrate energy ratio of the weaning diet programs later susceptibility to obesity in male sprague dawley rats[J]. British Journal of Nutrition, 2011, 141(1): 81–86.
- [24] Anderson A K, McDougald D M, Steiner–Asiedu M. Dietary trans fatty acid intake and maternal and infant adiposity[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2010, 64(11): 1308–1315.
- [25] Das U N. The lipids that matter from infant nutrition to insulin resistance[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2002, 67(1): 1–12.
- [26] Huh S Y, Rifas–Shiman S L, Taveras E M, et al. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool–aged children[J]. Pediatrics, 2011, 127(3): 544–551.
- [27] Heppel D H, Kiefte–de Jong J C, Durmus B, et al. Parental, fetal, and infant risk factors for preschool overweight: The generation R study[J]. Pediatric Research, 2013, 73(1): 120–127.
- [28] Scaglioni S, Agostoni C, Notaris R D, et al. Early macronutrient intake and overweight at five years of age[J]. International Journal of Obesity, 2000, 24(6): 777–781.
- [29] Pihl A F, Fonvig C E, Stjernholm T, et al. The role of the gut microbiota in childhood obesity[J]. Childhood Obesity, 2016, 12(4): 292–299.
- [30] Edwards C A, Parrett A M. Intestinal flora during the first months of life: New perspectives[J]. British Journal of Nutrition, 2002, 88(Suppl 1): 11–18.

## Nutrition in the first 1000 days of life and obesity

LI Jie, LI Ying

School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150086, China

**Abstract** The environmental exposure in the first 1000 days of life is closely related with the risk of metabolic diseases in adulthood. Within the first 1000 days of life, three main nutritional phases of human dietary development can be identified, i.e. the prenatal phase, the breast/formula feeding phase, and the complementary and early diet phase. The nutritional risk factors during these three phases are: the higher maternal pre-pregnancy body mass index, the excess maternal gestational weight gain, the maternal diabetes mellitus, and the genetic predisposition in the prenatal phase; the formula feeding induced accelerated growth curve, the high energy intake, the high protein intake, and the low polyunsaturated fatty acids intake in the breast/formula feeding phase; and the rapid weight gain, the early introduction of solids, the high protein intake, and the gut microbiome in the complementary and early diet phase. This paper systematically reviews the multiple obesity-related risk factors exposed in the first 1000 days of life, to provide a theoretical evidence of how to realize the early-life prevention and control of metabolic diseases in adulthood.

**Keywords** early-life nutrition; obesity; metabolic programming

(责任编辑 王媛媛)