

工作综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002889



专家介绍:肖晓秋,博士、教授、博士生导师、重庆医科大学内分泌代谢研究学科带头人、重庆医科大学附属第一医院重大代谢性疾病转化医学重点实验室主任;获中国侨界(创新人才)贡献奖(2012)及中华医学科技奖二等奖(2013)、重庆市科学技术奖二等奖(2018)、重庆市科学技术奖一等奖(2019)。中国药科大学药理学硕士、中国科学院上海药物研究所药理学博士、美国俄勒冈医科大学博士后,曾任俄勒冈医科大学专职研究员、新加坡科技研究局(A*STAR)研究员兼研究组长。2009年底作为优秀留学回国人才引进到重庆医科大学。主持和承担国家自然科学基金、教育部博士点基金、科技部 973 项目、重庆市自然科学基金等研究项目合计 12 项。担任美国糖尿病协会(ADA)会员;北美华人糖尿病协会(CADA)会员;中国诱变剂学会环境与生育健康专委会常委;国家自然科学基金(NSFC)、香港特别行政区医疗卫生研究基金(HMRF)、中国博士后基金会评审专家;

Br J Pharmacol, Acta Pharmacol Sin, Diabetes 等多个 SCI 期刊的特邀审稿专家。多次受邀在 ADA 科学年会、美国内分泌年会等学术会议上发言;已发表 SCI 论文 100 余篇。主要研究领域为:代谢性疾病新型治疗药物的研究和开发;异常代谢编程改变下丘脑-脂肪-肝脏轴加重后代肥胖及代谢紊乱的表现遗传学机制。

亲代代谢异常对子代代谢的影响及机制

蔺晓菁, 尤月华, 刘俊成, 李佳渝, 肖晓秋

(重庆医科大学附属第一医院重大代谢性疾病转化医学重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】代谢编程是指在人类和其他哺乳类动物胚胎期及分娩后各重要器官发育成熟的关键阶段。营养及其他环境因素能改变生物体内的表观遗传特征,从而影响这些器官的正常发育和成熟,使其在器官发育、物质代谢、免疫应激等方面发生相应改变,最终导致功能和代谢的永久改变,增加成年后多种慢性疾病发病的易感性。由于代谢编程异常的不利结局存在于两代人中间,并可能在“亲代—子代—亲代”之间形成恶性循环,所以其影响巨大,严重威胁几代人的健康,已成为全世界主要的健康与经济负担。肖晓秋研究团队多年来一直致力于打破这种恶性循环,本文就课题组已取得的研究进展进行工作综述,力图为从源头上控制代谢性疾病的发生和发展提供新的依据。

【关键词】亲代;子代;代谢异常;肥胖;糖尿病

【中图分类号】R589

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-20

The effect and mechanism of abnormal metabolism in parents on metabolism of offspring

Lin Xiaojing, You Yuehua, Liu Juncheng, Li Jiayu, Xiao Xiaojie

(Chongqing Key Laboratory of Translational Medicine in Major Metabolic Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Metabolic programming means that nutrition and other environmental factors can change the epigenetic characteristics of the organism during the embryonic period and key stages of the development and maturation of vital organs in humans and other

mammals, thereby affecting the normal development and maturity of these organs. It makes corresponding changes in organ development, material metabolism, immune stress, etc., which will eventually lead to permanent changes in function and metabolism, and increase the susceptibility of many chronic diseases in adulthood. Because the unfavorable outcome of abnormal meta-

作者介绍:蔺晓菁, Email: xiaojinglinmail@163.com,

研究方向: 营养与代谢; 脂糖代谢。

通信作者:肖晓秋, Email: 203679@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82071734)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210915.1802.014.html>
(2021-09-16)

bolic programming exists between two generations, and may form a vicious circle between “parents–offspring–parents”. It seriously threatens the health of several generations and has become a major issue in the world. Health and economic burden. Our research team has been committed to breaking this vicious circle for many years. This article reviews the research progress made by the research team and aims to provide a new basis for controlling the occurrence and development of metabolic diseases from the source.

[Key words] parent; offspring; metabolic abnormality; obesity; diabetes

生命早期营养状况的改变与成年后慢性疾病的关系已逐渐被医学界所认识。流行病学和动物研究表明,在胚胎期和分娩后器官发育成熟的关键阶段,营养和环境因素能改变生物体内的表观遗传特征,进而影响机体正常发育和成熟,最终导致相应器官功能和代谢的永久性改变,增加成年后多种慢性疾病如肥胖、2 型糖尿病和高血压等发病的易感性,此即为代谢编程^[1-2]。代谢编程理论提示某些成人慢性疾病发病的危险因素早在胚胎形成和婴幼儿发育时期就已存在,而启动这些危险因素的“开关”正是生命早期环境因素特别是营养状况的改变。既往流行病学和临床研究都发现父母罹患糖尿病可能增加子代罹患该疾病及其他代谢综合征的风险^[3-8]。本研究团队多年来一直致力于探讨亲代异常代谢对子代代谢的影响及机制,希望能打破代谢异常在“亲代–子代–亲代”间的恶性循环,从源头上控制代谢性疾病的发生和发展。本文就课题组已取得的研究进展作一综述。

1 母代代谢对子代代谢的影响及其机制

肥胖和代谢异常的产妇对其子代代谢的影响已有系统研究。其中,母代肥胖和妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)对子代代谢的影响研究最为广泛。大量流行病学和动物研究表明,母代代谢异常会导致子代器官发育、物质代谢、免疫应激等方面发生相应改变,增加成年后多种慢性疾病如超重与肥胖^[9]、2 型糖尿病^[9]、心血管疾病^[10]、非酒精性脂肪肝^[11]等发病的易感性。

1.1 母代肥胖对子代代谢的影响与机制

母代肥胖对子代长期健康具有潜在影响。肥胖会改变母代怀孕前子宫内环境^[12]。既往临床研究^[13]显示,母代肥胖会增加其后代肥胖风险,冠心病、中风、2 型糖尿病和哮喘等疾病的发病率;母代肥胖会导致认知功能和神经发育障碍风险增加;与非肥胖妇女相比,肥胖妇女新生儿的体质指数更高。另有研究提示,母代肥胖会影响子代的胰岛素敏感性及其分泌^[8],肥胖的母亲可以生出正常体质量的婴儿,但这些婴儿后来也会出现肥胖和胰岛素抵抗。在研究孕产妇肥胖与健康后代之间的代谢联系时,研究者发现在不同种族孕产妇间,肥胖是脐带血代谢物差异表达的最重要因素,研究者认为孕产妇肥胖和后代代谢物交替有着显著的关联,揭示了产妇肥胖的代际影响^[14]。

2007 年本课题组首先提出“出生初期营养过剩诱发的脂肪组织代谢重组可加重成年后肥胖和胰岛素抵抗发生的

风险”^[15]。为了解易感性增加是否与炎症加重和脂质代谢失调有关,本课题组建立围产期高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的肥胖 ICR 雌鼠模型^[16],与正常雄鼠交配产子。出生后第 150 天处死所有动物,围产期肥胖母代所产子代(offspring born from obese mothers, OOM)小鼠在成年后表现出明显的代谢异常表型,如血糖升高、糖耐量受损和胰岛素敏感性降低等代谢紊乱反应。OOM 小鼠在断奶前表现出加速的体质量增加和体内脂肪量增加,并且在低脂饮食(low-fat diet, LFD)和 HFD 的条件下,这种差异一直持续到成年。与围产期健康母代所产子代(offspring born from normal body weight mothers, ONM)相比,成年后, HFD 喂养的 OOM 小鼠上调促炎性细胞因子表达;其附睾白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中的胰岛素信号传导受到更严重的损害,脂肪酶水平降低,并且肌内脂质过多积聚;表现出更严重的巨噬细胞浸润。这些数据表明,新生儿营养过剩会加速胰岛素抵抗的发展并加剧 HFD 诱导的代谢缺陷,这可能是由于 HFD 诱导的炎症反应加重和脂质代谢受损所致。

哺乳动物的代谢调控依赖于外周组织与下丘脑多个功能核团之间的相互协调,此过程受到多种神经–内分泌分子的网络调控,其中瘦素是维持代谢稳态最重要的调控因子^[17]。通过深入研究,本课题组首次发现下丘脑弓状核瘦素抵抗是生命早期营养过剩诱发能量平衡失调的关键环节^[18]。而且此类动物在高脂饮食时表现出的血糖升高、糖耐量受损和胰岛素敏感性降低等代谢紊乱反应更为严重。本课题组利用因早期营养过剩而致的肥胖雌性小鼠与正常雄性小鼠交配^[19],观察到 OOM 较母源为正常体质量小鼠的子代(offspring of control mothers, OCM)出生后体质量增长更快,OOM 的日进食量较高,且对瘦素的敏感性降低;OOM 瘦素处理后下丘脑弓状核 STAT3 的磷酸化程度较 ONM 明显减弱,表明 OOM 动物下丘脑弓状核表现出明显的瘦素抵抗。因此,本课题组认为母代肥胖能增加后代肥胖的发生风险,其机制可能是因为后代在下丘脑弓状核表现出的瘦素抵抗。

此外,在采用 HFD 诱导 SD 雌性大鼠肥胖后^[20],本课题组也发现高脂组子代(HFD-O)在幼年期的进食量显著高于对照组子代(LFD-O);小动物 CT 检测体脂成分分析显示 HFD-O 体内脂肪含量高于 LFD-O,且有明显的葡萄糖耐受量受损;下丘脑 NPY 阳性神经元明显增加,视黄素 X 受体 α (retinoic acid X receptor α , RXR α) mRNA、蛋白表达水平下降,同时伴有 RXR α 启动子甲基化程度的增高;除此之外,还发现暴露于母代肥胖环境的后代可早期激活下丘脑内质网应激,引起

产后 ARH-PVH 神经肽投射缺陷,从而加重子代肥胖及糖耐量异常。

1.2 母代妊娠期糖尿病对子代代谢的影响与机制

GDM 是怀孕期间最常见的并发症之一,通常是因为胰岛素分泌反应不足,并且发生高血糖症,导致在没有糖尿病的女性中诊断出葡萄糖耐量异常^[21]。高血糖与妊娠不良结局研究(hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes,HAPO)发现母婴不良结局(包括剖宫产、巨大儿、新生儿低血糖症、新生儿高胰岛素血症等)的发生风险会随着血糖水平的升高而增加^[22-23],GDM 女性患者的后代糖耐量降低,而超重/肥胖发生率、皮褶厚度、体脂百分比和腰围均显著增加^[23]。

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞被病原体、炎性等刺激因子激活后所释放的网状结构,可以捕获和杀死侵性病原体,这个过程被命名为 NETosis。过度或失调的 NETosis 会参与到多种炎症性疾病的病理过程,而糖尿病与慢性低度炎症有关。GDM 是糖尿病中一种特殊的类型,本课题组观察到患有 GDM 的女性的外周血、脐血和胎盘中的 NETs 水平均显著高于对照组,并且 NETs 会损伤胎盘绒毛外滋养层细胞的活力与生物学功能,而存在 NETs 生成障碍的 PAD4^{-/-}小鼠的胎盘重量则会明显增加^[24]。氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)是一种胆碱代谢产物,红肉、乳制品、鸡蛋和咸水鱼等食物中富含的胆碱、卵磷脂和左旋肉碱都是 TMAO 的潜在食物来源。本课题组发现 GDM 女性患者的外周血和脐带血中 TMAO 水平增加,并且胎盘质量和新生儿体质量会随着血中 TMAO 水平的增加而增加。TMAO 干预不仅在体内外均可以抑制 NETs 的形成,增强胎盘绒毛外滋养层细胞的活力和生物学功能,还可以进一步增加胎盘和胎鼠的质量。本课题组的研究首次证明了异常的 NETs 形成和较高的 TMAO 水平与 GDM 有关,NETs 和 TMAO 可能通过影响胎盘的发育从而影响胎儿的发育^[23-24]。

2 父代糖尿病对子代代谢的影响及其机制

父代罹病糖尿病及其他代谢异常对子代的不利结局报道相对较少,既往研究显示,父代代谢异常对子代生长发育及代谢有显著影响。父代生存环境、营养条件、精神压力等改变,会对下一代产生异常“代谢编程”,导致子代肥胖、NAFLD、胰岛素敏感性降低、 β 细胞功能受损、糖耐量异常,增加多种代谢性疾病的发病风险,但其机制仍不明确^[25-28]。

经 HFD 喂养的肥胖父代大鼠可引起后代胰 β 细胞“功能紊乱”,改变后代胰岛基因的表达^[27]。本课题组观察到高血糖父亲所生育的后代(STZ-O),其代谢状态发生了明显的变化:STZ-O 大鼠体质量显著增加、葡萄糖耐量受损、胰岛素敏感性降低、摄食量增加;血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)水平降低;棕色脂

肪产热减少;肝脏细胞内有大量脂质堆积、肝脏 TG 含量明显增多。禁食-复进食试验表明,STZ-O 较正常血糖父亲的子代(CB-O)食欲亢进,下丘脑控制食欲的 POMC 神经活动明显受损,表现为 STZ-O 大鼠下丘脑的瘦素信号通路被抑制^[29]。尤其值得关注的是在幼年期,STZ-O 组动物体质量并未明显增加的情况下,其肝脏即有脂质增加的表现,提示异常的肝脂质沉积并非单纯因为体质量增加引起。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α)作为受配体活化的转录因子,是核受体超家族的成员之一^[30]。人类 PPAR α 蛋白具有多个不同的结构域,如转录因子 AF-1 结构域、DNA 结合结构域、柔性铰链结构域和配体结合结构域,广泛分布于代谢活跃的器官如肝脏和脂肪等组织器官。PPAR α 受生理、环境和药物等多种因素的调节。PPAR α 与肝脏脂质代谢密切相关,其表达和功能异常是 NAFLD 发生发展原因之一。PPAR α 是肝细胞线粒体 β 氧化和微粒体 ω 氧化的主要调控者,当内源性配体(如大麻素类似物,脂肪酸代谢产物,白三烯等生物活性分子)或者外源性配体如贝特类药物存在时,PPAR α 活化,通过 PPAR 反应元件促进脂肪酸 β 氧化途径中 PPAR α 靶基因如肉碱棕榈酰基转移酶 1a(carnitine palmitoyltransferase 1A, Cpt1a)以及脂酰辅酶 A 氧化酶 1(acyl-coenzyme A oxidase 1, Acox1)等的转录,从而促进脂肪酸的氧化利用。而 PPAR α 启动子 CpG 岛的甲基化变化可能参与了父代糖尿病加重子代代谢异常的过程。

因此本课题组针对 2 组大鼠肝组织进一步研究了 DNA 甲基化谱和基因表达,发现成年后代肝脏中 PPAR α 扩增启动子区域(-852 至 -601)中的 CpG 13 高度甲基化,并且 PPAR α 、Acox1、Cpt-1 α 和 CD36 的表达下调。PPAR α 启动子中 CpG 位点 13 的高甲基化抑制了基因转录,并且在高血糖父亲后代的胎儿时期肝脏中也发现了相同的表观遗传改变^[31]。这表明父亲的高血糖改变了后代生命早期肝脏 PPAR α 的表观遗传修饰,随后在成年肝脏中保持不变,从而导致成年子代肝脏代谢紊乱以及脂肪沉积。结合本课题组的研究表明,雄性大鼠的高血糖会影响下一代的代谢尤其是肝脏脂质代谢,增加其患代谢综合征的风险,从而将环境诱导的影响传递给后代。本课题组的研究表明,通过父系传递环境获得性表观遗传修饰可能在塑造后代的新陈代谢过程中发挥比先前预期更关键的作用,这种代际间传递的病理表型至少在一定程度上可以解释全球糖尿病、脂肪肝、肥胖等代谢性疾病患病率的不断上升。

3 存在问题及工作展望

本研究团队多年来的研究结果已证实代谢编程异常的不利结局存在于两代人中间,并可能在“亲代-子代-亲代”之间形成恶性循环,严重威胁几代人的健康。本课题组目前已发现的机制主要集中于下丘脑和表观遗传学,尚有更多的问

深入探讨代谢性疾病形成恶性循环的遗传学机制,为从源头上控制代谢性疾病的发生发展提供更多有力的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach[J]. *J Nutr*, 1998, 128(2 S): S401–S406.
- [2] Barker DJ. The developmental origins of adult disease[J]. *Eur J Epidemiol*, 2003, 18(8): 733–736.
- [3] Veena SR, Krishnaveni GV, Fall CH. Newborn size and body composition as predictors of insulin resistance and diabetes in the parents: Parthenon Birth Cohort Study, Mysore, India[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(9): 1884–1890.
- [4] Zachariah JP, Quiroz R, Enserro D, et al. Association of parental obesity and diabetes mellitus with circulating adipokines in nonobese nondiabetic offspring[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e4973.
- [5] Bell JA, Bull CJ, Gunter MJ, et al. Early metabolic features of genetic liability to type 2 diabetes: cohort study with repeated metabolomics across early life[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(7): 1537–1545.
- [6] Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring[J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 963–966.
- [7] Mbanya JC, Pani LN, Mbanya DN, et al. Reduced insulin secretion in offspring of African type 2 diabetic parents[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(12): 1761–1765.
- [8] Mingrone G, Manco M, Mora ME, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(9): 1872–1876.
- [9] Patti ME. Intergenerational programming of metabolic disease: evidence from human populations and experimental animal models[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(9): 1597–1608.
- [10] Yu Y, Arah OA, Liew Z, et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up[J]. *BMJ*, 2019, 367: l6398.
- [11] Hagström H, Simon TG, Roelstraete B, et al. Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring[J]. *J Hepatol*, 2021, 18: S0168–8278(21)01899–7.
- [12] Bazzano MV, Sarrible GB, Martinez N, et al. Obesity alters the uterine environment before pregnancy[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 62: 181–191.
- [13] Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(1): 53–64.
- [14] Schlueter RJ, Al-Akwaa FM, Benny PA, et al. Prepregnant obesity of mothers in a multiethnic cohort is associated with cord blood metabolomic changes in offspring[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(4): 1361–1374.
- [15] Xiao XQ, Williams SM, Grayson BE, et al. Excess weight gain during the early postnatal period is associated with permanent reprogramming of brown adipose tissue adaptive thermogenesis[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(9): 4150–4159.
- [16] Liu Z, Lim CY, Su MY, et al. Neonatal overnutrition in mice exacerbates high-fat diet-induced metabolic perturbations[J]. *J Endocrinol*, 2013, 219(2): 131–143.
- [17] Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism[J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 24–34.
- [18] Glavas MM, Kirigiti MA, Xiao XQ, et al. Early overnutrition results in early-onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high-fat diet[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(4): 1598–1610.
- [19] Wang H, Ji J, Yu Y, et al. Neonatal overfeeding in female mice predisposes the development of obesity in their male offspring via altered central leptin signaling[J]. *J Neuroendocrinol*, 2015, 27(7): 600–608.
- [20] Chen N, Zhang Y, Wang M, et al. Maternal obesity interrupts the coordination of the unfolded protein response and heat shock response in the postnatal developing hypothalamus of male offspring in mice[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 527: 111218.
- [21] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 Suppl 1(Suppl 1): S64–71.
- [22] Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 1991–2002.
- [23] Lowe WJ, Scholtens DM, Kuang A, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 372–380.
- [24] Lin X, Zhang Y, He X, et al. The choline metabolite TMAO inhibits NETosis and promotes placental development in GDM of humans and mice[J]. *Diabetes*, 2021, 27: [Epub ahead of print]. DOI: 10.2337/db21-0188.
- [25] Penesova A, Bunt JC, Bogardus C, et al. Effect of paternal diabetes on pre-diabetic phenotypes in adult offspring[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1823–1828.
- [26] Skinner MK. Metabolic disorders: Fathers' nutritional legacy[J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 922–923.
- [27] Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring[J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 963–966.
- [28] Balkau B, Roussel R, Wagner S, et al. Transmission of type 2 diabetes to sons and daughters: the D.E.S.I.R. cohort[J]. *Diabet Med*, 2017, 34(11): 1615–1622.
- [29] Shi X, Li X, Hou Y, et al. Paternal hyperglycemia in rats exacerbates the development of obesity in offspring[J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(2): 175–186.
- [30] Arnheim N, Calabrese P. Understanding what determines the frequency and pattern of human germline mutations[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(7): 478–488.
- [31] Li X, Shi X, Hou Y, et al. Paternal hyperglycemia induces transgenerational inheritance of susceptibility to hepatic steatosis in rats involving altered methylation on PPAR α promoter[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(1): 147–160.

(责任编辑:周一青)