

早期饥饿暴露对心血管与代谢健康的跨代影响

黄嘉美

中山大学附属第八医院, 广东深圳, 518000;

摘要: 生命早期饥饿暴露对成年期心血管健康的影响已成为发育起源研究的重要领域。基于健康与疾病的发育起源理论, 胎儿期或儿童期经历严重营养不良不仅会显著增加暴露人群成年后心血管疾病风险, 并且可将表观遗传调控和代谢编程作为一种可能的跨代载体对后代心血管及代谢健康产生跨代影响。本文旨在综合阐述生命早期饥饿暴露对心血管与代谢健康跨代影响的流行病学研究和相关机制研究的最新进展, 以期预防生命早期营养不良、减少心血管与代谢疾病在多代间的发生提供科学依据, 强调需要将饥饿暴露的家族史纳入心血管风险评估体系, 并建立多代健康档案以实现早期干预。未来的研究应整合跨代队列研究和多组学技术, 揭示关键的表观遗传通路, 开发阻断代谢风险跨代传递的精准策略。

关键词: 早期饥饿暴露; 心血管与代谢; 跨代; 表观遗传

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.035

引言

心血管疾病 (CVD) 已成为全球范围内导致死亡和残疾的首要原因之一, 其疾病负担在过去几十年中不断加重, 给个人健康和社会经济带来了巨大的挑战。根据世界卫生组织 (WHO) 的报告, 心血管疾病每年导致超过 1,700 万人死亡, 占全球死亡总数的近 30%, 其中冠心病和中风是最主要的致死原因。此外, 心血管疾病还导致大量非致死性事件, 如心力衰竭和心肌梗死, 严重影响患者的生活质量和预期寿命。近年来, 心血管疾病的年轻化趋势愈发显著, 越来越多的中青年人群受到其影响。识别心血管疾病的早期危险因素并寻找有效的干预靶点, 对于降低心血管疾病的发病率和死亡率、改善患者预后具有极其重要的意义。

CVD 的发病机制复杂, 受多种因素影响。健康与疾病的发育起源假说提出, 生命早期暴露于不良环境刺激可能对成年后一系列疾病的发生发展产生深远影响^[1]。历史上多次大规模饥荒事件, 为研究生命早期不良刺激暴露提供了独特的“自然实验”场景^[2]。大量的流行病学研究结果显示, 早期饥饿暴露会显著增加暴露个体成年后心血管疾病风险^[3-6], 这可能与关键发育阶段营养不足导致的永久性器官结构和代谢异常密切相关^[7]。此外, 越来越多的研究表明, 早期不良暴露诱导的表观遗传变化可作为环境信息的跨代载体, 使慢性疾病的风险不仅局限于子一代 (F1), 还可能延续至后代 (如子二代, F2), 进一步加重疾病负担。

鉴于早期饥饿暴露对心血管健康和代谢健康的深

远影响, 近年来相关研究逐渐从个体层面扩展到多代群体。然而, 尽管已有研究揭示了早期饥饿暴露与心血管及代谢性疾病风险之间的关联, 但关于其跨代影响的流行病学及具体机制仍不明确。此外, 目前尚缺乏针对早期饥饿暴露人群及其后代的有效干预策略, 以阻断心血管及代谢性疾病风险的跨代传递。因此, 本文旨在综合阐述早期饥饿暴露对心血管和代谢健康的跨代影响, 探讨其潜在的流行病学规律、分子机制以及可能的干预靶点。通过整合现有的研究进展, 本文将为预防生命早期营养不良、降低心血管疾病在多代间的发生提供科学依据, 并强调将饥荒暴露的家族史纳入心血管风险评估体系的重要性。

1 跨代效应的流行病学证据

1.1 人类队列研究

荷兰与中国饥荒队列研究揭示了早期饥饿暴露的跨代传递规律。荷兰队列中, 父系产前饥荒暴露显著增加 F2 代体重 (+4.9 kg, $P = 0.03$) 和 BMI (+1.6 kg/m², $P = 0.006$), 而母系暴露未显示类似效应, 提示父系精子表观遗传修饰 (如 DNA 甲基化或小 RNA) 可能独立于宫内环境驱动代谢异常^[1-2]。中国队列进一步扩展了这一模式: 母系产前暴露显著升高 F2 代肥胖风险 (BMI+1.3 kg/m², 95% CI: 0.3-2.4; 中心性肥胖 OR = 1.9, 95% CI: 1.02-3.7), 且父母双方暴露时 F2 高血糖风险加倍 (OR = 2.02, 95% CI: 1.12-3.66)^[3-4]。值得注意的是, 高学历家庭中 F2 代身高降低更显著,

提示社会经济因素可能放大营养剥夺的代际后果^[5]。

除代谢指标外，肾功能与行为模式也受跨代影响。中国绥化队列显示，生命早期饥饿暴露与 F1 (β : -8.32; 95%CI: -11.51, -5.12) 和 F2 (β : -6.11; 95%CI: -11.88, -0.43) 的 Δ eGFR 水平下降有关，AGTR1 和 PRKCA 基因甲基化部分介导了这一关联^[6]。列宁格勒围城幸存者后代研究进一步发现，F1 和 F2 代红肉摄入过量与肾功能异常（肌酐升高、eGFR 降低）共变，尽管 eGFR 仍在正常范围，但饮食行为与代谢指标的协同变化提示表观遗传-环境交互作用的潜在机制^[7]。这些发现共同表明，早期饥饿暴露通过多维度途径重塑后代健康轨迹，干预需兼顾性别特异性与暴露时间差异。

1.2 动物模型研究

动物实验为早期饥饿暴露的跨代机制提供了可控的因果证据。母鼠妊娠期低蛋白饮食（5%蛋白质）可以改善 F1 大鼠的体重、脂肪量和生长速度，但对葡萄糖和瘦素代谢有不利影响，并导致成年 F1 和 F2 后代产生胰岛素抵抗，提示妊娠期低蛋白影响可代代传递^[8]。父系蛋白质限制同样影响后代肾脏发育，且这一效应持续至 F4 代，平均肾小球计数减少约 20%，提示父系生殖细胞表观遗传记忆的长期性^[9]。炎症模型进一步揭示了跨代代谢与心血管异常的机制。妊娠期母体脂多糖（LPS）暴露诱导 F1 代左心室肥厚和高血压，并导致 F2 代胎儿生长受限^[10]。慢性炎症通过 NLRP3 炎症小体过度活化和糖皮质激素受体超敏反应，在 F2 代中加剧促炎表型^[11]。

2 表观遗传：跨代传递的分子桥梁

表观遗传修饰是跨代传递的关键机制之一，主要包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 和组蛋白修饰的变化。这些修饰可以在不改变 DNA 序列的情况下，调控基因的表达模式，从而影响个体的表型。

DNA 甲基化是跨代传递的核心表观遗传机制，其模式受饥饿暴露时间、性别及靶基因功能的影响。产前暴露个体的 INSIGF 基因（胰岛素-胰岛素样生长因子信号通路）甲基化水平显著降低，而 LEP（瘦素）、GNASAS（G 蛋白 α 亚基）等基因甲基化升高，且效应在父系暴露后代中尤为显著^[12]，这些差异甲基化区域（DMRs）与后代肥胖及代谢异常直接相关。中国绥化队列进一步揭示了器官特异性表观遗传调控。早期饥饿暴露导致 F1 和 F2 代 eGFR 下降，其机制与 AGTR1 和 PRKCA 基因的甲

基化改变密切相关，而 AGTR1 高甲基化可能抑制肾素-血管紧张素系统（RAS）的活性，PRKCA 低甲基化则增强蛋白激酶 C 信号，共同导致肾血管收缩和纤维化^[6]。动物模型中，母鼠低蛋白饮食诱导 F1 代卵母细胞整体甲基化水平降低，代谢相关基因（如 FASN、CPT1A）启动子 DMRs 在 F2 代部分保留，与驱动脂质合成与氧化失衡相关^[13]。

非编码 RNA 通过生殖细胞跨代传递环境信息，是表观遗传调控的另一重要途径。线虫模型中，饥饿诱导的内源性小 RNA（如 siRNA 和 piRNA）通过生殖细胞传递至 F3 代，靶向营养代谢基因，导致脂质储存增加与寿命延长^[14]。在哺乳动物模型中，早期创伤性应激可改变小鼠后代的微 RNA 表达，并改变其行为和代谢反应，将受创男性的精子 RNA 注入受精的野生卵母细胞中，亦可以再现后代的行为和代谢变化^[15]。组蛋白修饰在跨代表观遗传中同样发挥重要作用。秀丽隐杆线虫模型显示组蛋白 H3K4 三甲基化（H3K4me3）复合物（如 ASH-2 和 SET-2）的缺陷可通过染色质重塑跨代延长线虫寿命^[16]。

3 研究挑战与未来方向

跨代研究面临诸多挑战，其中混杂因素的控制尤为关键。例如，幸存者偏差和社会经济因素可能对研究结果产生显著干扰。在荷兰饥荒研究中，尽管观察到父系产前暴露与 F2 代体重和 BMI 增加相关，但母系暴露并未显示出类似效应，这可能与幸存者偏差有关^[1-2]。类似地，中国饥荒队列研究也面临设计局限，高学历家庭中 F2 代身高降低更显著，提示社会经济、教育水平等因素可能会放大营养剥夺的代际后果^[5]。未来研究需更好地控制这些混杂因素，以提高研究结果的可靠性。

此外，虽动物模型研究提供了诸多跨代遗传的证据，但动物模型与人类生理之间仍存在难以忽略的差异，这给跨代机制的转化研究带来了瓶颈。例如，小鼠模型中，母体营养不良导致 F1 代卵母细胞整体甲基化水平降低，且这种变化部分传递至 F2 代，驱动脂质代谢紊乱。然而，人类研究中尚未完全揭示类似的机制。此外，生殖细胞的重编程程度在不同物种间可能不同，这限制了动物模型结果的直接外推。未来研究需进一步探索人类跨代传递的特异性机制，以填补这一知识空白。

目前缺乏 F3 代的数据，这限制了对跨代影响的全面理解。建立完整中国饥荒三代队列有望为跨代研究提供重要数据。长期追踪研究对于揭示跨代传递的完整路

径至关重要。此外，多组学技术的整合应用将有助于揭示关键的表现遗传通路，开发阻断代谢风险跨代传递的精准策略。

4 干预策略与政策启示

表观遗传修饰的可逆性为干预提供了可能。例如，叶酸补充已被证明可以部分修复 IGF2 基因的甲基化异常^[17]。未来研究需系统评估其他甲基供体（如甜菜碱）或组蛋白去乙酰化酶抑制剂在动物模型中的疗效，并探索其人类转化潜力。值得注意的是，尽管 DNA 甲基化和组蛋白修饰的调控机制已在啮齿类模型中广泛验证，但其在人类中的安全性和有效性仍需通过多代队列研究进一步确认。

将早期饥饿暴露家族史整合至心血管风险评估体系具有重要临床意义。基于表观遗传标志物的筛查方法可能为早期诊断和干预提供新的途径。高危人群筛查可结合表观遗传标志物（如 AGTR1 和 PRKCA 甲基化水平）与家族营养史，以实现更精准的风险分层。此外，建立“家庭-社区”联动的跨代健康档案，实现早期代谢监测，是未来健康管理的重要方向。此外，社区层面的健康促进计划和营养干预措施有望通过改善高危家庭的微环境，打破非传染性疾病的跨代循环。

5 结论

早期饥饿暴露对心血管与代谢健康的跨代影响已成为发育起源研究的重要领域。本文系统整合了人类队列研究与动物模型实验的证据，揭示了早期营养剥夺通过表观遗传机制重塑后代健康轨迹的潜在路径。流行病学研究表明，父母双方或单方的产前饥荒暴露可显著升高子代肥胖、高血糖及肾功能异常风险，且性别特异性与暴露时间差异在其中可能扮演关键角色。动物模型进一步验证了生殖细胞表观遗传记忆的长期性，如母体低蛋白饮食或父系蛋白质限制可导致代谢异常持续传递至 F2 甚至 F4 代。表观遗传调控的核心作用在 AGTR1、PRKCA 等基因的甲基化改变及 H3K4me3 等组蛋白修饰的动态变化中得到了充分体现。

然而，当前研究仍面临诸多挑战。混杂因素的干扰、动物模型与人类生理的差异，以及缺乏更多迭代数据的支持，限制了对跨代效应完整路径的解析。未来的研究需聚焦以下方向：一是整合多代队列与多组学技术，揭示跨代传递的关键表现遗传通路；二是开发精准干预策

略，验证其在阻断代谢风险传递中的可行性；三是将早期饥饿暴露的家族史与表观遗传标志物纳入临床风险评估体系，推动“家庭-社区”联动的健康管理模式。

从政策层面，建立多代健康档案、完善营养干预计划，并加强公众对生命早期营养重要性的认知，是打破非传染性疾病跨代循环的关键。通过跨学科合作与技术创新，早期饥饿暴露的跨代影响研究不仅为疾病预防提供了新视角，也为实现“健康代际公平”奠定了科学基础。

参考文献

- [1]Painter RC, Osmond C, Gluckman P, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life[J]. BJOG. 2008;115(10):1243-1249.
- [2]Veenendaal MVE, Painter RC, de Rooij SR, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine[J]. BJOG. 2013;120(5):548-553.
- [3]Yao WY, Li L, Jiang HR, et al. Transgenerational associations of parental famine exposure in early life with offspring risk of adult obesity in China[J]. Obesity (Silver Spring). 2023;31(1):279-289.
- [4]Li J, Liu S, Li S, et al. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: a population-based cohort study of families in Suihua, China[J]. Am J Clin Nutr. 2017;105(1):221-227.
- [5]Yao WY, Yu YF, Li L, Xu WH. Exposure to Chinese famine in early life and height across 2 generations: a longitudinal study based on the China Health and Nutrition Survey. Am J Clin Nutr[J]. 2024;119(2):433-443.
- [6]Jiang W, Han T, Duan W, et al. Prenatal famine exposure and estimated glomerular filtration rate across consecutive generations: association and epigenetic mediation in a population

- based cohort study in Suihua China[J]. Aging (Albany NY). 2020;12(12):12206-12221.
- [7]Tolkunova K, Usoltsev D, Moguchaia E, et al. Transgenerational and intergenerational effects of early childhood famine exposure in the cohort of offspring of Leningrad Siege survivors[J]. Sci Rep. 2023;13(1):11188.
- [8]Pinheiro AR, Salvucci ID, Aguila MB, et al. Protein restriction during gestation and/or lactation causes adverse transgenerational effects on biometry and glucose metabolism in F1 and F2 progenies of rats[J]. Clin Sci (Lond), 2008, 114(5): 381-392.
- [9]Diniz F, Edgington-Giordano F, Ngo NYN, et al. Morphometric analysis of the intergenerational effects of protein restriction on nephron endowment in mice[J]. Heliyon, 2024, 10(20): e39552.
- [10]Ushida T, Cotechini T, Protopapas N, et al. Aberrant inflammation in rat pregnancy leads to cardiometabolic alterations in the offspring and intrauterine growth restriction in the F2 generation[J]. J Dev Orig Health Dis, 2022, 13(6): 706-718.
- [11]Adams RCM, Smith C. Chronic gestational inflammation: Transfer of maternal adaptation over two generations of progeny[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 9160941.
- [12]Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(21): 4046-4053.
- [13]Tang SB, Zhang TT, Yin S, et al. Inheritance of perturbed methylation and metabolism caused by uterine malnutrition via oocytes[J]. BMC Biol, 2023, 21(1): 43.
- [14]Rechavi O, Houriz-Ze'evi L, Anava S, et al. Starvation-induced transgenerational inheritance of small RNAs in *C. elegans*[J]. Cell, 2014, 158(2): 277-287.
- [15]Gapp K, Jawaaid A, Sarkies P, et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice[J]. Nat Neurosci. 2014 May;17(5):667-9.
- [16]Greer EL, Maures TJ, Ucar D, et al. Brunet A. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in *Caenorhabditis elegans*[J]. Nature. 2011 Oct 19;479(7373):365-71.
- [17]Mao Z, Xia W, Huo W, et al. Pancreatic impairment and Igf2 hypermethylation induced by developmental exposure to bisphenol A can be counteracted by maternal folate supplementation[J]. J Appl Toxicol. 2017 Jul;37(7):825-835.

作者简介：黄嘉美(1998.01)，女，汉族，广东茂名，在读硕士研究生，中山大学附属第八医院，研究方向：心血管病与代谢健康。