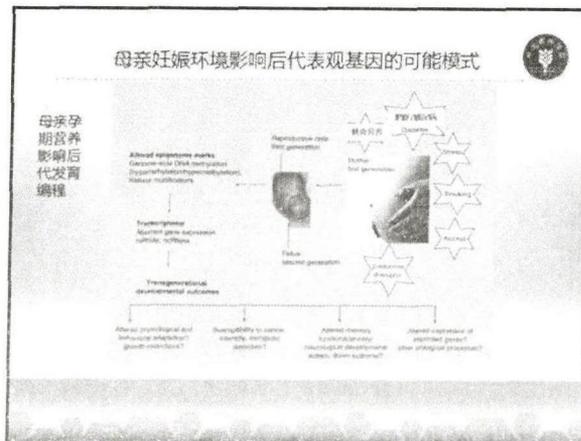
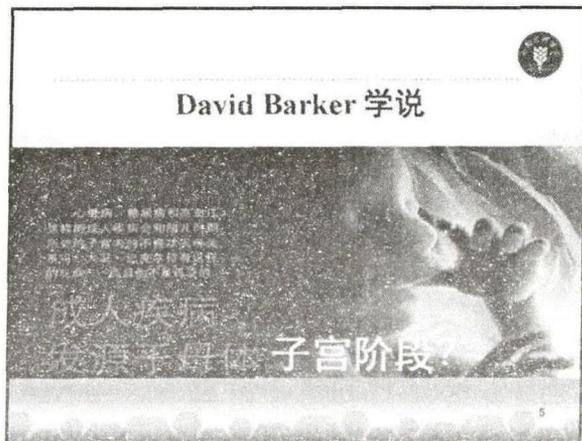
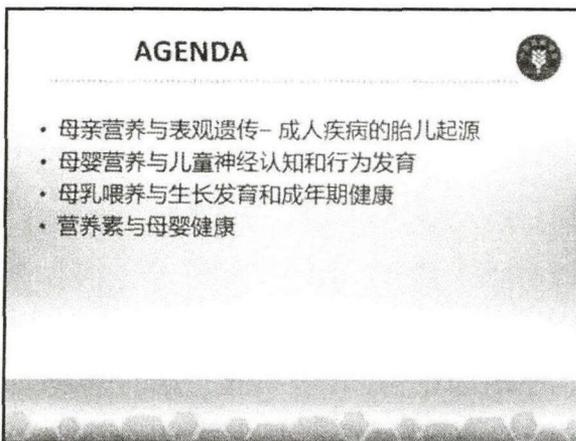
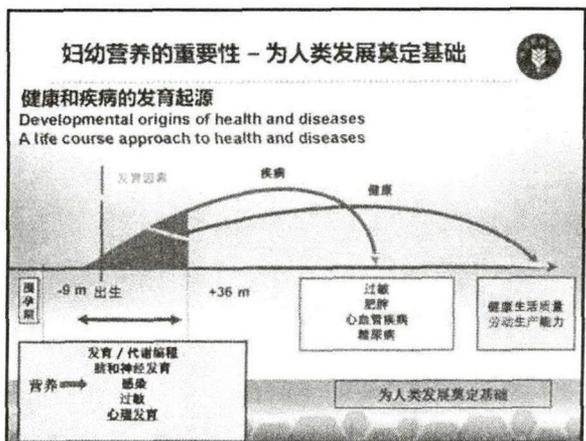
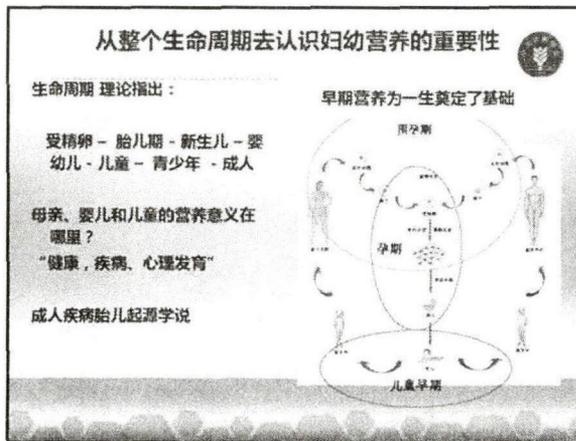
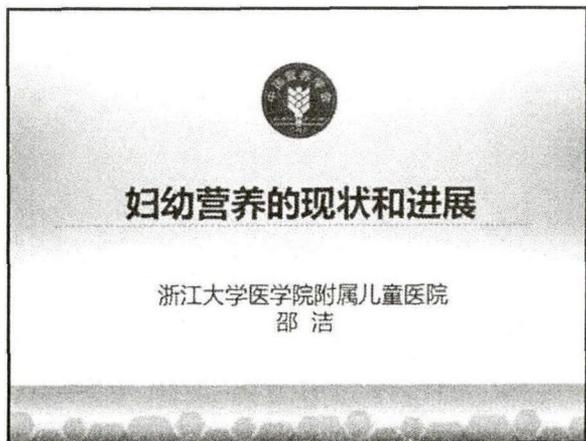


妇幼营养的现状和进展

邵洁

浙江大学医学院附属儿童医院



与表观遗传机制相关的营养因素

- 孕母膳食的过度营养
 - 母亲孕期高甲基化膳食（如叶酸、胆碱、甜菜碱）-- NTD、IUGR、心隔缺损、ASD、先天性心脏缺陷、腭裂、过敏、癌症
 - 成年期慢性疾病的潜在风险
 - 孕期富含甲基供体食物---诱导Aayla等位基因CpG位点过度甲基化
 - 孕期、哺乳期接受高剂量叶酸的出生小鼠--体重更重、更焦虑
 - 孕期补充叶酸的剂量、时程对胎儿表观基因生物过程的影响需要更多研究

母亲的高脂肪膳食诱导甲基化模式的改变
 数个肝基因组蛋白改变 后代体重增加、葡萄糖不耐受

与表观遗传机制相关的营养因素

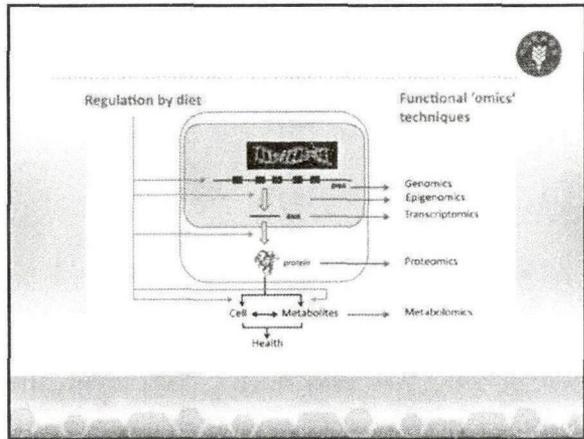
- 孕母的营养不足
 - 动物试验：孕前60天和孕后30天中度营养不良导致与胎儿下丘脑通路（如盐皮质激素、糖皮质激素）相关基因甲基化水平改变
 - DNMT活性下降、组蛋白甲基化、乙酰化水平下降
 - 子代与蛋氨酸代谢相关的基因表达和甲基化普遍改变

人类研究：荷兰1944-1945大饥荒----- 脑、心血管相关死亡率↑

孕期前一半时期饥饿暴露可显著增加肥胖率（ $p < 0.0005$ ）
 实验性结论：妊娠早期膳食有限可能影响下丘脑分化并改变后续食物摄入。

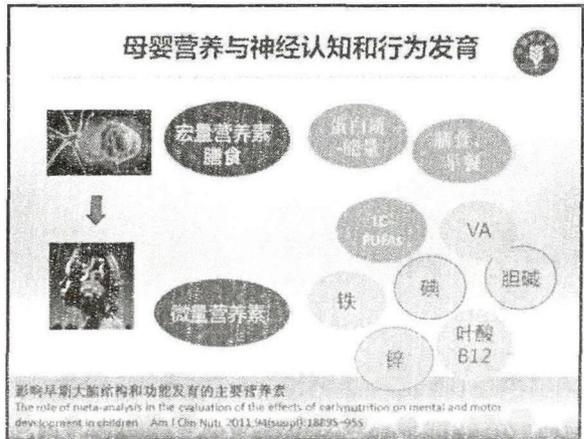
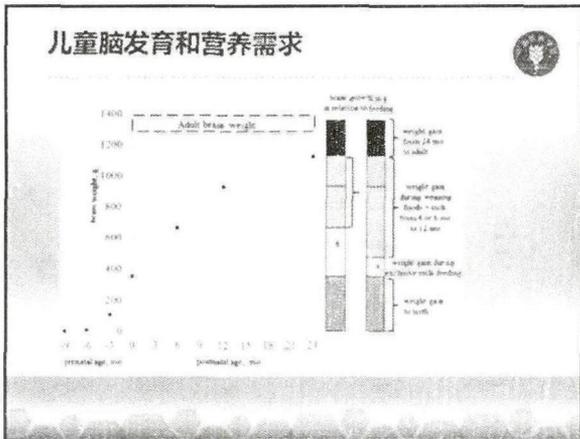
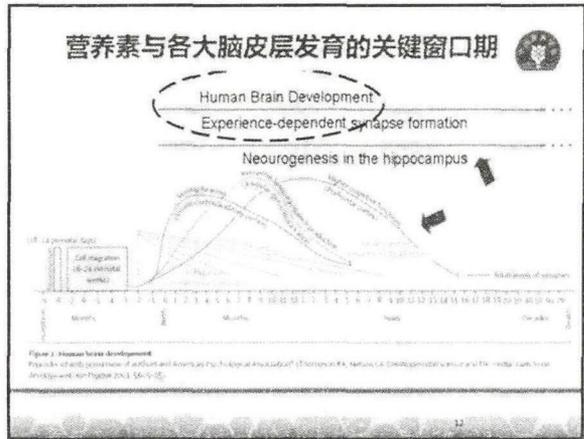
与表观遗传机制相关的营养因素

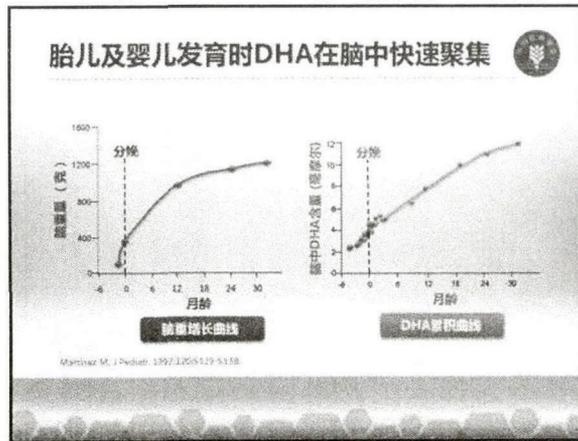
- 母亲肥胖和妊娠糖尿病
 - 对胎儿代谢编程产生负性影响，对后代的健康表型有持续的作用
 - 母亲肥胖可诱导后代表观基因和转录改变
 - 妊娠糖尿病-胎儿发育早期的表观基因改变与子代成年期的健康相关



AGENDA

- 母婴营养与儿童神经认知和行为发育





充足的LC-PUFA摄入对婴幼儿神经认知发育及免疫系统健康至关重要

视觉及脑部全面发育

- 视觉发育不良
- 视觉中枢发育不良
- 视觉传导通路发育不良
- 视觉中枢发育不良
- 视觉传导通路发育不良

免疫系统健康

- 免疫功能低下
- 免疫功能低下
- 免疫功能低下
- 免疫功能低下
- 免疫功能低下

营养和神经发育

- 蛋白质/能量—影响细胞增殖、生长、脑结构、神经递质受体、蛋白质磷酸化
- 叶酸、Vit B12、胆碱代谢—甲基化供体—DNA甲基化过程
- 叶酸—核苷酸合成、DNA修饰和转录与记忆、内化性和外化性情行为发育相关
- 胆碱—所有细胞膜的成分之一，包括脑灰质蛋白质的磷脂
孕期缺乏，与神经管畸形、腭裂畸形相关

碘与大脑发育

- 碘：甲状腺激素的必需组分，对胎儿和婴儿的脑发育非常关键—孕早、中期
- 1994 年对18项研究的meta分析发现 碘缺乏使儿童青少年的平均IQ低 13.5 分(0.9 SD)
- 2005年中国37 项研究的 meta 分析, 12291名 < 16岁儿童, 生长于碘缺乏地区儿童的平均IQ 较碘充足地区儿童低12.5分
- 出生前, 出生后接受碘补充的儿童, 平均IQ 较未接受碘补充的儿童高 8.7分
- 纵向研究发现, 孕早、中期补充碘减少中度和重度的神经缺陷, 儿童7岁时的发育评分较孕晚期补充及出生后治疗的儿童高

J Nutr 2003; 133: 3162-65.
Asia Pac J Clin Nutr 2005; 14: 32-42.

锌与儿童认知和运动功能

- 锌：约200中酶类的辅助因子，参与RNA 和DNA 合成，是细胞生长、分化和代谢所必需的关键营养素
- 参与神经元的成熟、移行和突触形成
- 海马突触小泡中浓度较高，调制神经递质— 谷氨酸、GABA受体
- 12项对锌补充和儿童发育的研究，一些研究发现锌补充有益于儿童运动和认知，结论并不一致，可能与儿童没有锌缺乏或同时存在其他营养素缺乏有关
- 需要更多的研究去重复已有的研究结果，并弄清锌缺乏对远期认知发育的影响及关键时间点等问题

Mazman M, Black J. Nutr. 133: 1473S-1476S, 2003.
Bhatnagar and Taneja. 2001; Black, 2003a; Blynn et al., 2004; Shah and Sachdev, 2006; Georgieff, 2007

铁与神经认知发育

- 出生前缺铁影响神经髓鞘化和多巴胺代谢
- Mata分析：婴儿血色素每下降10g/L可使远期的智商（IQ）下降1.73分
- 听觉和视觉：婴儿期ID/IDA可影响听觉和视觉的神经发育，延缓神经传导速度
- 运动发育差
- 神经认知功能受损，总认知能力较差
空间记忆、选择性注意、工作记忆、执行功能（Chile 10y, 19 y Costa Rica）
- 情绪行为问题（焦虑/抑郁，行为退缩等）
- 神经调节过程改变（睡眠-觉醒周期，神经内分泌反应）

AGENDER

- 母乳喂养与生长发育和成年期健康

母乳的优质蛋白

- 富含α-乳清蛋白的母乳大大提高了乳汁中氨基酸质量，降低了总蛋白质的需要量。
- 配方粉喂养的孩子每公斤体重蛋白质摄入量较母乳喂养儿高55-80%，较高的蛋白质摄入刺激胰岛素样生长因子(IGF-1)的分泌激发细胞增殖，从而导致生长加速、脂肪组织增加。
- 很多研究发现，婴儿期快速的体重增长与成年期超重、肥胖及代谢综合征有关，与摄入不同的代谢基质有关，尤其是蛋白质

降低成年期代谢性疾病风险！！

母乳中生物活性蛋白

- 乳铁蛋白
- 溶菌酶
- 分泌型 IgA
- 咕啉结合蛋白 (Haptocorrin, Vit B12结合蛋白)
- α -乳清蛋白
- 胆盐刺激酯酶
- K- 酪蛋白, b-酪蛋白
- 乳脂肪球膜(MFGM) 蛋白
- 骨调素(Osteopontin) 人乳 ~140mg/L VS 配方奶 5~13mg/L

母乳喂养与认知发育

- 20项研究的Meta-Analysis
- 控制所有的关键相关因素下, 母乳喂养儿的认知发育评分较配方粉喂养儿高 3.2分 ($P < 0.001$)
- 母乳喂养儿认知发育的优势在婴幼儿发育早期即显示, 持续至儿童及青少年期 (6月-15岁)
- 延长母乳喂养期逐级增加对认知发育的益处

Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 525-35

母乳喂养与认知发育

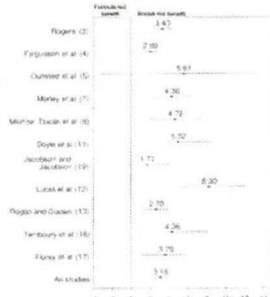
母乳喂养更有益于低出生体重儿 (校正后 5.15分 vs. 正常出生体重 2.66分) (6项研究)

11项匹配的发育组比较, 母乳喂养与配方粉喂养 相差 3.49分 (95% CI: 2.45, 4.53)

所有的观察指标, 两者差异 2.92分 (95% CI: 2.42, 3.41)

母乳喂养对儿童认知发育具有持续的、明显的益处 (\approx 3分)

母乳喂养 vs 配方粉对认知发育的影响, 经控制影响因素后对匹配观察指标的比较 matched



Am J Clin Nutr 1999; 70: 525-35

AGENDER

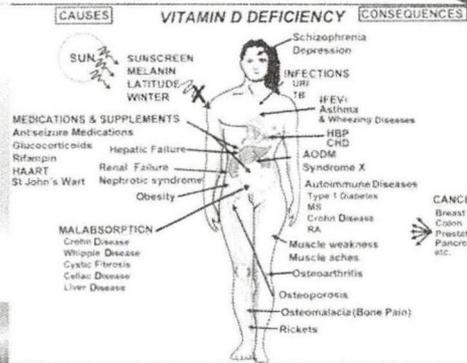
- 营养素与母婴健康

母婴健康所需的重要营养素

- 宏量营养素: 蛋白质, 脂肪 (LC-PUFAS), 碳水化合物 (乳糖)
— 生长和发育、成年期代谢病
- 矿物质: 铁, 钙, 锌, 碘....
— 神经发育、骨代谢
- 维生素: 维生素A, C, D, K
— 维生素D缺乏与相关健康问题
- 水



维生素D缺乏与健康问题

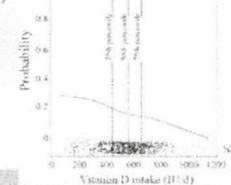
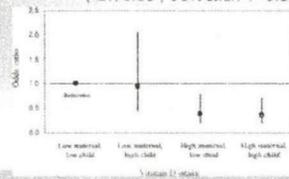


维生素D和维生素D受体 (VDR)

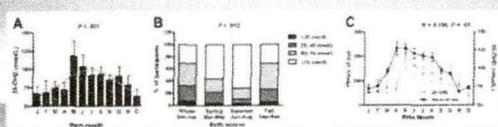
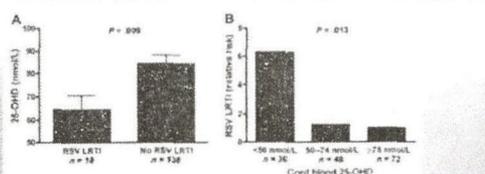
- 维生素D受体存在于小肠、结肠、成骨细胞、激活的T淋巴细胞和B淋巴细胞、胰岛细胞, 机体的大多数组织器官如大脑、心脏、皮肤、生殖腺、乳房和单核细胞等 > 36种细胞存在维生素D受体。
- 母亲: 维生素D缺乏与妊娠糖尿病、高血压、肥胖、乳腺癌、风湿性关节炎和炎症性肠道疾病的发病密切相关
- 孕期合适的维生素D水平可降低发生精神分裂症的危险
- 孕母低维生素D水平可影响胎儿脑的发育和成熟

孕妇VD摄入与后代哮喘

- 马赛诸塞州队列研究
— 1194对母子随访到后代3岁, 孕期VD摄入高 (中位数 724 IU) 比低 (中位数 356 IU)
• 后代反复喘息 (≥ 2 次) 发生率低 (OR 0.85 ; 95% CI: 0.74~0.89)



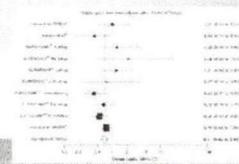
VD与婴儿呼吸道合胞病毒感染



VitD缺乏与代谢和心血管疾病

- 报道表明1岁婴儿时发生维生素D缺乏,其1型糖尿病的发生率较维生素D充足的儿童高4倍
- 儿童出生后1年内接受VitD2000IU/天,随访至31岁,1型糖尿病发生风险下降78%

Metabolism, 2008 Feb;57(2):183-91



总结

- 妇幼营养与人的一生健康和发展相关
- 早期营养可通过影响神经、免疫、代谢等系统的“发育编程”而与一生的健康、疾病相关
- 妇幼营养的研究已从基础走向临床,实验与人群相结合,注重RCTs纵向研究
- 营养学已与复杂的基因、表观遗传、发育编程、机体组分、活动、神经生理、心理、神经影像和行为科学相结合,从身体生长发育和成分的研究延伸并深入到认知发育的各个方面
- 进入“营养科学2.0”的新纪元

谢谢