

## · 综述 ·

## 母体妊娠期高脂饮食所致的炎症反应状态对子代的影响

曹白鸽 董艳

【摘要】 母体妊娠期高脂饮食导致自身长期处于慢性炎症反应状态,并且母代高脂饮食所致的炎症反应状态也会在子代的多个组织、器官如脂肪、肝脏和脑等中被激活。这种慢性炎症反应会增加子代高血压、肥胖、非酒精性脂肪性肝炎、糖尿病等的发生率,表明母体妊娠期间高脂饮食所致的慢性炎症反应对子代有很大影响。因此,探讨其作用机制也成为研究的热点。

【关键词】 母体营养;炎症;高血压;肥胖;非酒精性脂肪性肝病;糖尿病

Effects of inflammatory state on offspring induced by maternal high-fat diet during pregnancy Cao Baige\*, Dong Yan. \* Department of Endocrinology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Dong Yan, Email: dongyansh@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Maternal high-fat diet during pregnancy leads to long-term chronic inflammation in their own state, which is also activated in many tissues and organs of offspring, including adipose, liver and brain, etc. This chronic inflammation will increase the incidence of hypertension, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, diabetes, etc. of offspring, suggesting that inflammation plays an important role in the effects of high-fat diet on offspring during maternal pregnancy. Therefore, exploring its mechanism has also become a hot spot.

【Key words】 Maternal nutrition; Inflammation; Hypertension; Obesity; Non-alcoholic fatty liver disease; Diabetes mellitus

“健康与疾病发育起源 (developmental origins of health and disease, DOHaD)”指出:除了遗传和环境因素,如果生命在发育过程的早期(包括胎儿和婴幼儿时期)经历不利因素,将会增加其成年后患肥胖、糖尿病、心血管疾病等慢性疾病的风险,且这种影响甚至会持续好几代人。过去人们对母体孕期营养不良对子代产生的影响已经进行了深入的研究,然而随着生活水平的提高,人们转而开始集中研究母体孕期高脂饮食对子代的影响。很多研究已经证明,母体孕期高脂饮食导致自身肥胖,并且母体体重指数与子代心血管系统疾病、肥胖和 2 型糖尿病的发生密切相关。

### 1 母体妊娠期高脂饮食时自身的炎症反应状态

母体孕期高脂饮食可增加自身肥胖的发生率,而肥胖则会导致机体处于炎症反应状态,如肝脏、骨骼肌、脂肪组织以及下丘脑等都可出现慢性炎症反应。母体正常体重下,机体脂肪组织表现为抗炎状

态,调节性 T 细胞、辅助性 T 细胞 2 型以及定位于组织内的 M2 型巨噬细胞在脂肪组织占主导地位,它们可以分泌白细胞介素 (IL) 4、IL-13 与 IL-10 等抗炎介质<sup>[1]</sup>。然而,母体肥胖状态下,维持组织内环境稳定的免疫细胞大大减少,而促进炎症反应发生的细胞,如 CD8<sup>+</sup> T 细胞、辅助性 T 细胞 1 型以及 M1 型巨噬细胞增加,许多促炎因子如 IL-6、IL-1、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  和 C 反应蛋白等则明显增加<sup>[2]</sup>。这些炎症反应因子导致母体发生胰岛素抵抗、高血压和 2 型糖尿病的几率大大增加。此外,母体代谢的异常会影响胎盘的结构和功能。母体妊娠期间,机体内环境的改变如肥胖、低氧、糖尿病、应激或营养失衡等都会改变胎盘内血流状态,进而持续性地影响子代的生长发育<sup>[3]</sup>。有学者指出,胎盘血管的形成是保证胎盘功能正常与否的关键因素,母体内高糖环境会导致胎盘重量增加,血管内皮细胞增殖和迁移能力障碍,导致血管结构异常进而影响胎盘对子代的营养供应<sup>[4]</sup>。研究发现,母体孕期高脂饮食可上调胎盘内炎症反应因子如 IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白-1 等基因的表达,且与胎盘内血液灌注减少密切相关。另有报道指出,IL-6 在调节胎盘转运

功能中发挥重要作用,能使高脂饮食的母体向子代转运更多脂肪酸,增加子代脂肪的异位沉积<sup>[5]</sup>。

## 2 炎症反应状态下子代的病理性应答

母体妊娠期高脂饮食,导致宫内营养失衡且处于炎症反应状态之中,宫内不良的环境可以作为一个独立的危险因素作用于子代,子代在应对这一应激时,其机体某些器官发生病理性改变,进而增加成年后慢性疾病,如高血压、肥胖、非酒精性脂肪性肝炎、糖尿病等的发生率;另外,妊娠期高脂饮食不仅使母体内炎症反应因子表达增加,同样地,子代的循环系统、肝脏以及颅内炎症反应因子也明显高于正常水平,这提示炎症反应对子代的生长发育可能也起重要作用,但对于这些炎症反应因子的来源尚不清楚。

**2.1 心血管系统疾病** 母体妊娠期高脂饮食会影响子代心脏和血管的发育。目前已经发现,母体妊娠期高脂饮食的子代发生高血压、冠心病等心血管系统疾病的几率大大增加,而炎症反应在其中也发挥了重要作用。血浆炎症反应因子的表达与血管内皮细胞功能密切相关,如干扰素- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等,可导致动脉内膜胶原沉积进而导致血管硬化<sup>[6]</sup>。另外,慢性低度炎症反应与血管内皮细胞功能障碍和胰岛素抵抗的发生相关,并可加重子代高血压的发生<sup>[7]</sup>。目前研究发现,炎症反应细胞和炎症反应因子参与动脉粥样硬化发病的每一个阶段,抗炎药物可以明显减慢动脉粥样硬化的发病进程<sup>[8]</sup>。此外,母体高甘油三酯血症、高血糖不仅可使子代出现生长过度和心室肥大,而且使子代心肌细胞内脂滴聚集,导致氧化应激反应的发生,产生过多的活性氧簇,进而激活细胞凋亡途径,最终导致心力衰竭<sup>[9]</sup>。

**2.2 中枢神经系统疾病** 很多研究已经证明,孕期摄入过多的脂肪会影响子代大脑的功能。Vuong 等<sup>[10]</sup>发现,母体孕期高脂饮食会使子代大脑海马区内炎症反应因子增多,进而影响子代的认知功能。White 等<sup>[11]</sup>在高脂饮食母鼠及子代的大脑皮质层均发现,胶质细胞活性和氧化应激反应明显增加,胶质细胞是脑内主要的免疫细胞,可以分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症反应因子,该种细胞活性长期改变会影响神经元的正常功能,并且这些炎症反应因子可以导致缺氧性脑损伤。另外,IL-6 是加速炎症反应的主要炎症反应因子,可以促进其他炎症反应因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的分泌,IL-6 自身也与大脑认知功能、神经元的形成密切相关,IL-6 表达过多导致空间定位能力障碍,下丘脑-垂体轴过度激活以及海马区神经元生成障碍;但有研究发现,IL-1 $\beta$  是大脑记忆过程中的重要物质,对突触可塑性起关键作用,然而 IL-1 $\beta$  表达过多可降低大脑学习和记忆的功能,提示 IL-1 $\beta$

与大脑学习记忆功能之间呈“倒 U”型关系<sup>[12]</sup>。目前关于炎症反应因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 对大脑功能的影响研究较多,而其他炎症反应因子的作用尚不清楚。

## 2.3 代谢性疾病

**2.3.1 肥胖** 母体在妊娠期和哺乳期摄入过多脂肪酸,会对子代生长发育造成长期的影响,增加了子代肥胖和其他代谢性疾病的发生率。下丘脑是调控机体食欲的中枢,母体摄入过多脂肪会使下丘脑抵抗抑制食欲的激素(胰岛素和瘦素),而炎症反应因子在其中起到重要作用。Thaler 等<sup>[13]</sup>发现,高脂饮食组子代小鼠下丘脑内 IL-6、TNF- $\alpha$ 、细胞因子信号转导抑制蛋白 3 等表达增加,子代小鼠的食物摄入量也随之增加。同时,有学者指出,炎症反应因子通过激活细胞凋亡途径,使下丘脑内促凋亡基因表达增加,从而降低瘦素和胰岛素敏感性<sup>[14]</sup>。此外,游离脂肪酸可以进入下丘脑并激活胶质细胞,使之产生 TNF- $\alpha$  等炎症反应因子,进一步增加机体脂肪的堆积<sup>[15]</sup>。

**2.3.2 非酒精性脂肪性肝病** 近来有学者指出,母体高脂饮食使胚胎处于高脂的环境中,导致其子代出生后肝脏脂肪含量是正常饮食组的 3 倍,大大提高了子代脂肪肝的发生率。Borengasser 等<sup>[16]</sup>也发现,母体孕期高脂饮食会使子代肝脏内的线粒体蛋白 sirtuin 3(该蛋白是一种营养传感信号)的表达量下降,进而导致肝脏线粒体功能障碍,造成肝脏内脂肪酸的氧化过程受阻,出现肝脏的脂肪变性。尽管脂肪组织是产生炎症反应的根源,然而近些年来的研究发现,在肥胖个体中,肝脏组织也参与炎症反应,炎症反应因子的表达量也会发生改变。炎症反应是非酒精性脂肪性肝病的“启动者”和“促进者”,而围产期高脂饮食会增加子代肝脏内炎症反应因子的表达;炎症反应因子可以干扰脂代谢和糖代谢的正常途径,脂肪组织 TNF- $\alpha$  表达过多,使脂质水解增多,体内游离脂肪酸增加,进而沉积在包括肝脏在内的多种器官内;另外,炎症反应因子也可影响肝脏内与脂肪代谢相关基因的表达,它能使与脂肪酸合成相关的基因固醇调节元件结合蛋白 1、脂肪酸合成酶和乙酰辅酶 A 羧化酶表达上调,同时下调与脂肪酸  $\beta$  氧化相关基因肉毒碱棕榈酰转移酶 I、肉碱 O 辛基转移酶和羟辅酶 A 脱氢酶  $\beta$  的表达,造成肝脏内脂肪沉积过多<sup>[17]</sup>。此外,炎症反应通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径,进而增加了参与肝脏脂肪酸转运的 CD36 基因的表达,导致肝脏内脂肪酸增多<sup>[18]</sup>。

**2.3.3 2 型糖尿病** 目前已广泛认为炎症反应是导致胰岛素抵抗,进而引发糖尿病发生的重要因素,如炎症反应介质 NOD 样受体蛋白 3 可以作用于多

种器官,母鼠高脂饮食可以导致子代机体内依赖于 NOD 样受体蛋白 3 的炎症反应因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 产生增多,进而阻断胰岛素信号途径,导致糖尿病的发生<sup>[19]</sup>。也有研究报道,母鼠孕期高脂饮食可引起子代肠系膜脂肪组织内炎症反应因子 TNF- $\alpha$  表达增多,降低脂联素表达,而后者是调节胰岛素敏感性的重要因子,由此子代出现糖耐量减低<sup>[20]</sup>。Murabayashi 等<sup>[21]</sup>则发现,高脂饮食组子代小鼠皮下脂肪增多,炎症反应因子 CD68 和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达增加,而葡萄糖转运蛋白 4 mRNA 表达下降;葡萄糖转运蛋白 4 表达量的减少可引起机体发生胰岛素抵抗,导致糖尿病的发生。

综上所述,母体妊娠期高脂饮食增加了子代慢性疾病的发生率,其中炎症反应在子代慢性疾病的发生中发挥着重要作用,有研究发现,合理的抗炎药物可减缓某些慢性疾病的严重程度;但有学者也提出表观遗传可调节炎症反应细胞的极化状态,子代生长发育改变的根本原因仍是表观遗传学<sup>[22]</sup>。但其具体机制仍不清楚,需要进一步探讨。

### 参 考 文 献

- [1] Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (8): 707-712. DOI: 10. 1038/ni. 2343.
- [2] Skórzyńska-Dzidusko KE, Kimber-Trojnar Z, Patro-Małyś J, et al. An interplay between obesity and inflammation in gestational diabetes mellitus [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17 (7): 603-613.
- [3] Dimasuy KG, Boeuf P, Powell TL, et al. Placental responses to changes in the maternal environment determine fetal growth [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 12. DOI: 10. 3389/fphys. 2016. 00012.
- [4] Zhou J, Ni X, Huang X, et al. Potential role of hyperglycemia in fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39 (4): 1317-1328. DOI: 10. 1159/000447836.
- [5] Ingvorsen C, Thysen AH, Fernandez-Twinn D, et al. Effects of pregnancy on obesity-induced inflammation in a mouse model of fetal programming [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38 (10): 1282-1289. DOI: 10. 1038/ijo. 2014. 69.
- [6] Wu J, Saleh MA, Kirabo A, et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (1): 50-67. DOI: 10. 1172/JCI80761.
- [7] Zhang M, Wang G, Wang A, et al. Association of hypertension with coexistence of abnormal metabolism and inflammation and endothelial dysfunction [J]. *Blood Press*, 2013, 22 (3): 151-157. DOI: 10. 3109/08037051. 2012. 745226.
- [8] Verweij SL, van der Valk FM, Stroes ES. Novel directions in inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26 (6): 580-585. DOI: 10. 1097/MOL. 0000000000000233.
- [9] Mdaki KS, Larsen TD, Wachal AL, et al. Maternal high-fat diet impairs cardiac function in offspring of diabetic pregnancy through metabolic stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310 (6): H681-H692. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00795. 2015.
- [10] Vuong B, Otero G, Rozbacher S, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus induces neuroinflammation, derangement of hippocampal neurons, and cognitive changes in rat offspring [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 (1): 80. DOI: 10. 1186/s12974-017-0859-9.
- [11] White CL, Pistell PJ, Purpera MN, et al. Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: contributions of maternal diet [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 35 (1): 3-13. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2009. 04. 002.
- [12] Spulber S, Mateos L, Oprica M, et al. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1 $\alpha$  in the brain [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 208 (1-2): 46-53. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2009. 01. 010.
- [13] Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (1): 153-162. DOI: 10. 1172/JCI59660.
- [14] Moraes JC, Coope A, Morari J, et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (4): e5045. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0005045.
- [15] Cesar HC, Pisani LP. Fatty-acid-mediated hypothalamic inflammation and epigenetic programming [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 42: 1-6. DOI: 10. 1016/j. jnuthio. 2016. 08. 008.
- [16] Borengasser SJ, Lau F, Kang P, et al. Maternal obesity during gestation impairs fatty acid oxidation and mitochondrial SIRT3 expression in rat offspring at weaning [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (8): e24068. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0024068.
- [17] Zhao L, Zhong S, Qu H, et al. Chronic inflammation aggravates metabolic disorders of hepatic fatty acids in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10222. DOI: 10. 1038/srep10222.
- [18] Wang C, Hu L, Zhao L, et al. Inflammatory stress increases hepatic CD36 translational efficiency via activation of the mTOR signalling pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e103071. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0103071.
- [19] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11 (2): 136-140. DOI: 10. 1038/ni. 1831.
- [20] Umekawa T, Sugiyama T, Du Q, et al. A maternal mouse diet with moderately high-fat levels does not lead to maternal obesity but causes mesenteric adipose tissue dysfunction in male offspring [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26 (3): 259-266. DOI: 10. 1016/j. jnuthio. 2014. 10. 012.
- [21] Murabayashi N, Sugiyama T, Zhang L, et al. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 169 (1): 39-44. DOI: 10. 1016/j. ejogrb. 2013. 02. 003.
- [22] Yang X, Wang X, Liu D, et al. Epigenetic regulation of macrophage polarization by DNA methyltransferase 3b [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28 (4): 565-574. DOI: 10. 1210/me. 2013-1293.

(收稿日期: 2017-05-20)