

生命早期饥荒暴露与成年期 体质指数的关联分析

孟若谷 司徒佳卉 吕筠 郭彧 卞铮 余灿清 周汇燕 谭云龙 裴培
陈君石 陈铮鸣 李立明 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(孟若谷、司徒佳卉、吕筠、余灿清、李立明); 100730 北京, 中国医学科学院(郭彧、卞铮、周汇燕、谭云龙、裴培、李立明); 100022 北京, 国家食品安全风险评估中心(陈君石); 英国牛津大学临床试验与流行病学研究中心(陈铮鸣)

通信作者: 李立明, Email: lmlee@pumc.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.003

【摘要】 目的 研究生命早期饥荒暴露对成年期 BMI 的影响。方法 研究对象来自中国慢性病前瞻性研究的基线调查, 共 94 052 名研究对象纳入分析。将出生于 1956 年 10 月至 1958 年 9 月、1959 年 10 月至 1961 年 9 月和 1962 年 10 月至 1964 年 9 月的研究对象分别划分为饥荒前出生组、饥荒期内出生组和饥荒后出生组(对照组)。采用线性回归模型计算饥荒暴露组成年期 BMI 的回归系数及其 95%CI。采用似然比检验计算吸烟、饮酒和体力活动与饥荒暴露交互作用的 P 值。结果 在调整了其他影响因素后, 仅在女性中发现, 与饥荒后出生组相比, 饥荒期内出生组成成年期 BMI 较高($\beta=0.12$, 95%CI: 0.03~0.22)。吸烟、饮酒均对饥荒与 BMI 间的关联存在效应修饰作用(交互作用均 $P<0.001$), 体力活动不存在(交互作用 $P=0.077$)。结论 生命早期经历饥荒, 尤其是胎儿期经历饥荒的女性成年期 BMI 较高。因此, 保证生命早期营养水平对预防成年后超重/肥胖的发生具有重要意义。

【关键词】 体质指数; 生命早期; 饥荒

基金项目: 国家自然科学基金(81373082); 香港 Kadoorie Charitable 基金; 英国 Wellcome Trust(088158/Z/09/Z, 104085/Z/14/Z)

Association between famine exposure during early life and BMI in adulthood Meng Ruogu, Si Jiahui, Lyu Jun, Guo Yu, Bian Zheng, Yu Canqing, Zhou Huiyan, Tan Yunlong, Pei Pei, Chen Junshi, Chen Zhengming, Li Liming, on behalf of China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group
Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China (Meng RG, Si JH, Lyu J, Yu CQ, Li LM); Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Guo Y, Bian Z, Zhou HY, Tan YL, Pei P, Li LM); China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China (Chen JS); Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit (CTSU), Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, UK (Chen ZM)
Corresponding author: Li Liming, Email: lmlee@pumc.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To examine the influence of famine exposure during early life on BMI in adulthood. **Methods** A total of 94 052 participants recruited in the baseline survey of China Kadoorie Biobank were included in this study. The participants who were born between October 1956 and September 1958, between October 1959 and September 1961 and between October 1962 and September 1964 were classified as group born before famine, group born during famine and group born after famine (control group). The regression coefficients and 95% confidence intervals (CIs) for BMI of famine exposure groups were estimated by linear regression model. And P values for interaction between famine and smoking, alcohol use, physical activity were estimated by likelihood ratio tests. **Results** Compared with the group born after famine, in females, the group born during famine had higher BMI (coefficient: 0.12, 95% CI: 0.03-0.22) after adjusting other impact factors. Except physical activity (interaction: $P<0.077$), both smoking and alcohol use had modification effects on the associations between famine exposure and BMI (interaction: all $P<0.001$). **Conclusion** Famine

exposure during early life, especially during fetal period, might increase risks of overweight and obesity in females. Therefore, it is important to ensure the adequacy of nutrition during early life to prevent overweight or obesity in adulthood.

【Key works】 Body mass index; Early life; Famine

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81373082); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong; Wellcome Trust in the UK (088158/Z/09/Z, 104085/Z/14/Z)

超重/肥胖作为多种慢性病的重要危险因素,已带来巨大的疾病负担^[1]。除了不合理膳食、体力活动缺乏等已知的危险因素外^[1],越来越多的研究发现生命早期营养不良也可造成成年期BMI增加^[2-4]。我国在1959—1961年间由于自然灾害等原因,全国范围内均出现食物短缺和营养不良的情况^[5-6]。然而目前基于该次饥荒开展的关于成年后BMI的研究相对较少且样本量相对小^[7-8]。因此,本研究利用中国慢性病前瞻性研究(China Kadoorie Biobank, CKB)的基线调查数据分析生命早期饥荒暴露对成年期BMI的影响。

对象与方法

1. 研究对象:CKB项目在2004—2008年开展基线调查^[9-11],本研究在有完整基线调查数据的512 891名调查对象中,纳入出生于1956年10月1日至1958年9月30日、1959年10月1日至1961年9月30日、1962年10月1日至1964年9月30日者,最终共94 052人进入分析。研究中将出生于1956年10月至1958年9月间、1959年10月至1961年9月间和1962年10月至1964年9月间的研究对象分别划分为饥荒前出生组、饥荒期内出生组和饥荒后出生组(对照组)。

2. 研究方法:通过问卷调查获得研究对象一般人口社会学信息(出生日期、地区、性别、年龄、教育

程度、婚姻状态、职业)、生活方式特征(吸烟、饮酒、膳食、体力活动)及女性绝经状态。通过体格检查获得身高(采用身高仪测量)和体重(采用TANITA TBF-300GS体质构成分析仪测量),读数分别精确到0.1 cm或kg,并计算BMI(kg/m²)。

3. 统计学分析:数据分析采用Stata 13.1软件,使用双侧检验,显著性水平为P<0.05。基于初步分析结果,再分性别进行分析。比较不同饥荒暴露人群的社会人口学特征、生活方式等分布的差异有无统计学意义,连续型变量采用协方差分析,分类变量采用logistic回归模型,报告调整年龄及地区后的均数或构成比。采用线性回归模型,在调整年龄、地区、教育程度、婚姻状况、职业、吸烟、饮酒、膳食、体力活动及女性绝经状态的基础上,分析生命早期饥荒暴露对成年期BMI的影响。敏感性分析时排除了基线患有冠心病、中风/短暂性脑缺血发作、慢性支气管炎/肺气肿/肺心病、恶性肿瘤及糖尿病的研究对象。此外,采用似然比检验,比较有交互项模型和无交互项模型的差异,分析吸烟、饮酒和体力活动是否对生命早期饥荒暴露与成年期BMI间的关联存在效应修饰作用。

结 果

1. 一般情况:纳入分析的94 052人中,男性占39.0%。表1为调整年龄和项目地区后,不同性别、

表1 不同性别及饥荒暴露分组的基线特征

特 征	男性(n=36 638)			女性(n=57 414)		
	饥荒前出生组	饥荒期内出生组	饥荒后出生组	饥荒前出生组	饥荒期内出生组	饥荒后出生组
人数(%)	13 540 (37.0)	7 884 (21.5)	15 214 (41.5)	20 167 (35.1)	12 310 (21.5)	24 937 (43.4)
年龄(岁)	48.5	45.6	42.5	48.4	45.5	42.5
城市(%)	33.1	48.4	57.0	32.8	49.1	55.5
初中及以上教育程度(%)	70.2	81.5	85.5	49.1	62.3	72.2
农林牧渔劳动者(%)	59.1	50.3	45.3	56.7	51.8	47.1
已婚(%)	95.7 ^a	95.4 ^a	94.9	95.3	94.4 ^a	93.9
正在吸烟(%)	70.3	69.0	64.4	1.6	1.3	1.0
正在饮酒(%)	42.1	40.0	36.1	2.8	2.4	1.6
新鲜红肉(天/周)	4.6	4.3	3.9	4.0	3.7	3.5
新鲜蔬菜(天/周)	6.9	6.9	6.8	6.9	6.9	6.8
新鲜水果(天/周)	2.4	2.3	2.2	3.0	3.0	2.9
体力活动(MET-h/d)	26.9 ^a	26.6 ^a	26.2	22.5	24.1	24.9
绝经(%)	-	-	-	18.3	14.7 ^a	15.3

注:表内数据为均值或构成比(%);MET为代谢当量(metabolic equivalent of task);^a与非饥荒暴露组的差异无统计学意义

不同饥荒暴露分组研究对象的基线特征。与饥荒后出生组相比,饥荒前、饥荒期内出生组城市人口比例更低,当前每天吸烟和每周饮酒者比例更高,摄入新鲜肉类、蔬菜、水果更多。而女性中,饥荒前、饥荒期内出生组体力活动水平更低。

2. 饥荒暴露与成年期 BMI 的关联:男性中并未发现生命早期饥荒暴露与成年期 BMI 间存在统计学显著性的关联(表 2)。但女性在调整了年龄、项目地区、教育程度、婚姻状况、职业、吸烟、饮酒、膳食、体力活动和女性绝经状态后,与饥荒后出生组相比,饥荒期内出生组成成年期 BMI 较高($\beta=0.12$, $95\%CI:0.03 \sim 0.22$)。此外,研究中排除基线患有冠心病、中风/短暂性脑缺血发作、慢性支气管炎/肺气肿/肺心病、恶性肿瘤及糖尿病的研究对象后,上述关联未发生明显改变。且关联在男女性别间的差异有统计学意义(交互作用 $P<0.001$)。

表 2 不同性别及饥荒暴露组与成年期 BMI 的关联

项目	饥荒前出生组 β 值及 95%CI	饥荒期内出生组 β 值及 95%CI
男性		
调整因素:年龄、地区	-0.10(-0.26 ~ 0.07)	-0.08(-0.20 ~ 0.03)
多因素模型 ^a	-0.08(-0.24 ~ 0.09)	-0.10(-0.22 ~ 0.01)
敏感性分析 ^b	-0.03(-0.20 ~ 0.15)	-0.06(-0.18 ~ 0.06)
女性		
调整因素:年龄、地区	0.10(-0.04 ~ 0.24)	0.19(0.09 ~ 0.28)
多因素模型 ^a	-0.07(-0.21 ~ 0.08)	0.12(0.03 ~ 0.22)
敏感性分析 ^b	-0.02(-0.16 ~ 0.13)	0.15(0.05 ~ 0.25)

注:^a调整因素包括年龄、项目地区、教育程度、婚姻状况、职业、吸烟、饮酒、膳食、体力活动和女性绝经状态;^b在多因素模型的基础上,进一步排除基线患有冠心病、中风/短暂性脑缺血发作、慢性支气管炎/肺气肿/肺心病、恶性肿瘤及糖尿病的研究对象

3. 交互作用分析:在多因素模型的基础上,进一步分析了吸烟、饮酒和体力活动对生命早期饥荒暴露与成年期 BMI 间关联的效应修饰作用。图 1 为不同吸烟、饮酒和体力活动状态亚组下不同饥荒暴露分组与 BMI 间的 β 值及其 95%CI。结果显示,在

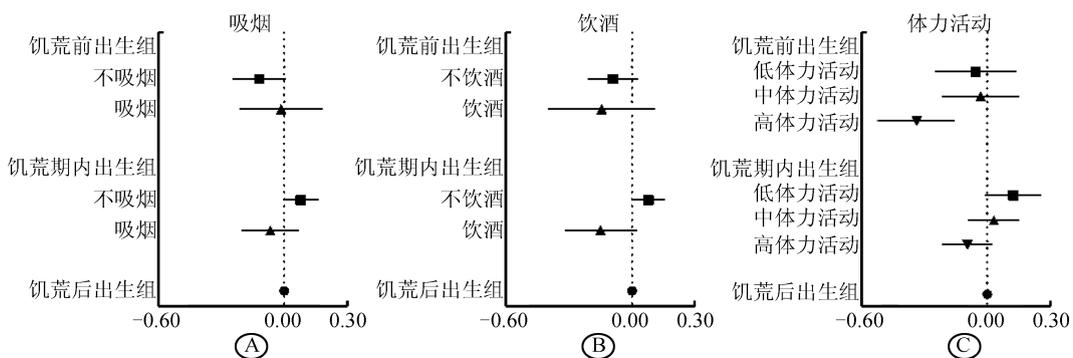
全人群中,吸烟和饮酒亚组中的结果均存在差异(交互作用均 $P<0.001$),但体力活动则无(交互作用 $P=0.077$)。然而吸烟、饮酒各亚组中所有关联值均不存在统计学意义。与饥荒后出生组相比,饥荒前出生组体力活动水平较高者其成年期 BMI 更低($\beta=-0.34$, $95\%CI:-0.52 \sim -0.16$)。

讨论

本研究利用近 10 万人的调查数据分析了生命早期饥荒暴露与成年期 BMI 间的关联。结果显示,在调整了其他可能的影响因素后,仅在女性中发现,与未在生命早期经历饥荒的人群相比,胎儿期经历饥荒的人群其成年期 BMI 更高。且这种现象可能在不吸烟、不饮酒的个体中更为明显。

本研究结果与国内外研究结果基本一致。一项利用 2002 年中国居民营养与健康状况调查的研究^[7,12]和一项在重庆地区医院开展的研究^[13]均在女性中发现,与在“三年自然灾害”后出生的人群相比,出生于“三年自然灾害”期间的人群成年期 BMI 更高且发生超重/肥胖的风险分别约增加 0.3、0.4 倍。Stein 等^[14]基于荷兰饥荒开展的研究同样发现,即便调整了年龄、生活方式等因素后,胎儿期暴露于饥荒的女性成年期 BMI 仍然较高($\beta=1.85$, $95\%CI:1.01 \sim 2.69$)。而另一项基于 1967 年比亚法拉饥荒的队列研究同样显示^[15],仅在胎儿期暴露于饥荒的女性其成年后 BMI 更高,且发生超重/肥胖的风险增加($OR=2.13$, $95\%CI:1.04 \sim 4.35$)。上述研究均未在男性中发现相关关联。

大量基础研究和动物实验表明,生命早期,尤其是胎儿期营养不良会改变机体神经内分泌功能^[16-17],如诱导下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴早熟引起体内糖皮质激素过度分泌从而导致肥胖^[18];或是影响表观遗传^[17,19],如导致与成年期肥胖和胰岛素抵抗相



注: A 吸烟的效应修饰作用; B 饮酒的效应修饰作用; C 体力活动的效应修饰作用; 圆、方点示 β 值, 横线示 95%CI

图 1 不同生活方式下饥荒暴露与成年期 BMI 间的关联

关基因DNA甲基化异常^[20],甚至还能通过影响相关基因表达改变摄食行为^[21-22]。此外,Barker等^[23]认为,相同的母亲孕期营养状况对于不同性别胎儿也可能存在不同的远期效应,这可能正是导致本研究男女性别间结果不一致的原因之一。相较于国外研究,本研究关联强度较小,可能是由于不同饥荒间的特征(如持续时间、严重程度)差异以及人群的种族差异等原因所致^[24]。

本研究样本量大,一定程度上控制了其他影响BMI的因素,但也存在局限性。如研究中仅根据出生日期对饥荒暴露进行划分,可能会导致部分研究对象与其实际的饥荒暴露不符。但既往数据显示^[25],我国“三年自然灾害”的影响时间基本为1959—1961年,这种非差异性错分会导致真实的关联效应被低估。

综上所述,生命早期,尤其是胎儿期营养不良可能增加成年期发生超重/肥胖的风险。因此,预防超重/肥胖不仅立足于成年期,还应着眼于整个生命历程,甚至扩展至母亲的孕产期,从而更进一步预防慢性病的发生,最终使终生健康受益。

志谢 感谢所有参加CKB项目的队列成员和各项目地区现场调查队的成员以及项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和10个项目地区办公室的工作人员

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] WHO. Obesity and overweight[Z]. Geneva: WHO, 2015.
- [2] 马光荣. 中国大饥荒对健康的长期影响: 来自CHARLS和县级死亡率历史数据的证据[J]. 世界经济, 2011(4): 104-123. Ma GR. Long-term effects of Chinese famine on health: evidences from CHARLS and historical date of county-level mortality[J]. J World Eco, 2011(4): 104-123.
- [3] Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally[J]. Am J Clin Nutr, 1999, 70(5): 811-816.
- [4] Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women[J]. Circulation, 1996, 94(6): 1310-1315. DOI: 10.1161/01.CIR.94.6.1310.
- [5] Lin JY, Yang DT. Food availability, entitlements and the Chinese famine of 1959-61[J]. Econ J, 2000, 110(460): 136-158. DOI: 10.1111/1468-0297.00494.
- [6] Whiting SH. Calamity and reform in China: state, rural society, and institutional change since the great leap famine[J]. Compar Politic Stud, 1997, 30(6): 756-765. DOI: 10.1177/0010414097030006006.
- [7] 赵文华, 杨正雄, 翟屹, 等. 生命早期营养不良对成年后超重和肥胖患病危险影响的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(8): 647-650. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2006.08.002. Zhao WH, Yang ZX, Zhai Y, et al. Effect of nutritional status during infancy and childhood on the risk of overweight and obesity in adulthood[J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(8): 647-650. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2006.08.002.
- [8] 关蕴良, 赵勇, 李继斌, 等. 重庆地区饥荒年出生人群慢性病患病情况及相关危险因素初步研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(11): 1527-1530. Guan YL, Zhao Y, Li JB, et al. Prevalence pilot study on population who was born in 1959-1961 years in Chongqing[J]. J Chongqing Med Univer, 2009, 34(11): 1527-1530.
- [9] Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5

million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.

- [10] Chen ZM, Lee L, Chen JS, et al. Cohort profile: the Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC)[J]. Int J Epidemiol, 2005, 34(6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyi174.
- [11] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 研究方法和调查对象的基线特征[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001. Li LM, Lv J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants[J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.
- [12] Yang Z, Zhao W, Zhang X, et al. Impact of famine during pregnancy and infancy on health in adulthood[J]. Obes Rev, 2008, 9 Suppl 1: S95-99. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00447.x.
- [13] Wang YH, Wang XL, Kong YH, et al. The great Chinese famine leads to shorter and overweight females in Chongqing Chinese population after 50 years[J]. Obesity, 2010, 18(3): 588-592. DOI: 10.1038/oby.2009.296.
- [14] Stein AD, Kahn HS, Rundle A, et al. Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(3): 869-876.
- [15] Hult M, Tornhammar P, Ueda P, et al. Hypertension, diabetes and overweight: looming legacies of the Biafran famine[J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13582. DOI: 10.1371/journal.pone.0013582.
- [16] Fall CH. Fetal malnutrition and long-term outcomes[J]. Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 2013, 74: 11-25. DOI: 10.1159/000348384.
- [17] 蒋文跃, 韩巍, 李志新. 成人疾病胎源说的证据及机制[J]. 北京大学学报: 医学版, 2007, 39(1): 96-100. DOI: 10.3321/j.issn.1671-167X.2007.01.025. Jiang WY, Han W, Li ZX. Evidence and mechanisms of fetal origins of adult diseases[J]. J Peking Univ: Heath Sci, 2007, 39(1): 96-100. DOI: 10.3321/j.issn.1671-167X.2007.01.025.
- [18] 侯森, 李晓南. 早期营养程序化与远期肥胖[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(1): 52-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2010.01.017. Hou M, Li XN. Early nutritional programming and later obesity[J]. Int J Pediatr, 2010, 37(1): 52-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2010.01.017.
- [19] 史春梅, 季晨博, 郭锡熔. 孕期营养影响子代肥胖发生的表观遗传学机制[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(4): 380-384. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.04.021. Shi CM, Ji CB, Guo XR. Pregnancy nutrition-induced offspring obesity through epigenetic mechanism[J]. J Clin Pediatr, 2013, 31(4): 380-384. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.04.021.
- [20] Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Michels RPJ, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine[J]. Lancet, 1998, 351(9097): 173-177. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07244-9.
- [21] Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity[J]. Physiol Behav, 2005, 86(5): 661-668. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.08.065.
- [22] Gong L, Pan YX, Chen H. Gestational low protein diet in the rat mediates Igf2 gene expression in male offspring via altered hepatic DNA methylation[J]. Epigenetics, 2010, 5(7): 619-626. DOI: 10.4161/epi.5.7.12882.
- [23] Barker DJ, Lampl M, Roseboom T, et al. Resource allocation in utero and health in later life[J]. Placenta, 2012, 33 Suppl 2: e30-34. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.06.009.
- [24] 何威. 中国人与美国白人脂肪及脂肪分布的种族对比研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013. He W. An ethnic comparison study of fat and fat distribution between Chinese and U.S. Whites[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013.
- [25] Li W, Yang DT. The great leap forward: anatomy of a central planning disaster[J]. J Polit Econ, 2005, 113(4): 840-877. DOI: 10.1086/430804.

(收稿日期: 2016-07-06)

(本文编辑: 张林东)