

心血管疾病與非酒精性脂肪肝疾病之健康編程： 母體營養狀況之影響

林甫容^{1,2*}

Programming of Cardiovascular Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Maternal Nutrition

Fu-Jung Lin^{1,2*}

¹Department of Biochemical Science and Technology, ²Research Center for Development Biology and Regenerative Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

(Received: July 12, 2022. Accepted: November 24, 2022.)

Abstract It has long been understood that most of complex diseases such as diabetes are caused by a combination of genetic, environmental and lifestyle components. More recently, emerging epidemiological evidence indicates that not only does an individual's environment influence their own metabolism, but their prenatal dietary experience and *in utero* environment may also contribute to their risk of metabolic disease. This early life influence on non-communicable disease in later life has been termed fetal programming. Maternal nutritional status has been proposed to be the major programming influence on the developing fetus. Here, we review the evidence that maternal hyperlipidemia influences metabolic phenotype and the progression of cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease in offspring in mammals. We also summarize the evidence supporting a role for epigenetics in fetal programming.

Key words: maternal nutrition, fetal programming, epigenetics, cardiovascular disease, nonalcoholic fatty liver disease

序 言

代謝性疾病帶給全世界的醫療保健巨大的負擔。代謝症候群指的是一群會增加個體罹患心血管疾病和第二型糖尿病等慢性疾病危險因子的統稱，

危險因子包括高血脂、肥胖、高血糖和高血壓，之前這些危險因子通常是獨立被評估，後來發現危險因子同時存在下，對於代謝性疾病的影響具有加成協同作用（**synergistic effects**）。近年來已發現許多基因缺失會導致代謝性疾病，但大多數代謝性疾病起因於糖尿病或胰島素阻抗等複雜性疾病，這些疾病既有遺傳因素導致，也有來自患者生活習性和環境暴露的影響。近年來，全基因組關聯研究（**genome-wide association studies, GWAS**）發現許多基因變異顯著影響代謝性疾病的遺傳易感性（**genetic susceptibility**）及各種形態特徵，例如身體質量指數

* Corresponding author: F. J. Lin

TEL: 02-3366-1835

Fax: 02-3366-2271

E-mail : fujlin@ntu.edu.tw

Address : Department of Biochemical Science and Technology, National Taiwan University, No.1, Sec.4, Roosevelt Rd., Taipei, 10617, Taiwan

(body mass index, BMI) 或肥胖等⁽¹⁾。然而，目前所確認之遺傳變異只能解釋一小部分患者複雜性疾病成因，例如在有歐洲血統的人群中，GWAS 所找出之遺傳變異全加總起來，只能解釋約 10% 第二型糖尿病和約 5% 遺傳性空腹血糖異常之狀況⁽²⁻⁵⁾。除了遺傳因子外，表觀遺傳學—DNA 序列外的遺傳信息一也引起大家廣泛的重視，這也說明遺傳性狀並非完全由基因組序列決定。近年來，越來越多證據將親代及生命早期的營養狀況與後代的代謝表徵連結，可能有助於解釋代謝性疾病的部分遺傳成因。

「成人疾病的胎兒起源」假說 (The Fetal Origins of Adult Disease Hypothesis)

胎兒規劃 (fetal programming) 的概念最早由 1989 年英國醫師 David Barker 和 Nicholas Hales 根據他們流行病學的調查得來。他們發現低出生體重與成年後心血管疾病、葡萄糖耐受性不良及第二型糖尿病的高發生率相關^(6,7)。他們提出在胎兒發育關鍵時期，子宮內營養狀況不良所產生的刺激會導致胎兒規劃，使胎兒的細胞、組織及關鍵器官在生理和代謝上產生永久性的適應性編程，這是由於基因表達持續改變所引起，最終對胎兒造成長期影響，這種論調又稱為「健康和疾病的發展起源 (The Developmental Origins of Health and Disease, DO-HaD)」學說⁽⁸⁾，是一個超越遺傳與演化論的慢性疾病起源之新觀點。最顯著的例子是發生在 1944-1945 年冬天荷蘭大饑荒。二次世界大戰末期荷蘭首都阿姆斯特丹被德軍封鎖遭遇嚴重的飢荒，倖存者持續幾月中攝取的熱量不到正常人的四成，後續研究追蹤這批倖存者及其後代的健康狀況，發現在飢荒時期懷孕婦女所生的小孩，出生體重低，其成年後雖然在飲食充足的狀況下，仍較一般人更容易出現冠狀動脈疾病⁽⁹⁾、胰島素阻抗⁽¹⁰⁾、第二型糖尿病⁽¹¹⁾等，顯示低出生體重的影響不只侷限於體內代謝器官，甚至影響疾病易感性。後續在美國和巴西等國的世代研究也有相似結果^(12,13)，深化「成人疾病的胎兒起源」的論調。

後續研究發現出生體重與成年後慢性疾病的關係是呈現 U 字型，也就是不只低出生體重 (< 2500 g)，巨嬰症 (macrosomia) 或高出生體重 (> 3500

g) 對成年後的代謝疾病也是一個顯著的危險因子⁽¹⁴⁾，故胎兒規劃的概念已經擴大到宮內營養過剩 (包括妊娠糖尿病、母體肥胖或高脂飲食等)，這與現代人飲食西化、營養過剩的議題息息相關。在全世界不同人群所做多項研究皆指出低出生體重、孕期肥胖或孕期糖尿病等狀況皆與成年後代罹患第二型糖尿病和/或肥胖等慢性疾病有顯著相關。雖然這些流行病學研究多是針對小族群所做橫斷面 (cross-sectional)，而非縱向 (longitudinal) 研究，但胎兒規劃的概念陸續由多種動物模式，包括非人類靈長類及齧齒類動物等相關研究得到充分支持。

雖然大多數的研究多集中在母體環境之影響，但有越來越多證據顯示父親的環境暴露或飲食因子也會導致後代成年代謝紊亂發展^(15,16)。例如不僅母親肥胖，父親肥胖的孩子也往往肥胖⁽¹⁷⁾；父親的吸煙年齡與兒子的 BMI 呈負相關，而與女兒的 BMI 則無顯著關係⁽¹⁸⁾；父親的總體脂肪和體脂肪百分比是其女兒在初經前總脂肪和體脂肪百分比變化的主要預測因素⁽¹⁹⁾；患有糖尿病的父親所生之非糖尿病兒童，其體重低於患有糖尿病的母親或父母雙方健康所生的後代⁽²⁰⁾等。此外，從人類和動物模式研究證據都顯示表觀遺傳機制可能介導親代性狀代間傳遞 (intergenerational transmission)。在此篇綜論中，我們將重點介紹宮內營養過剩狀況，尤其是母體高膽固醇血症，如何透過胎兒規劃影響後代心血管疾病及非酒精性脂肪肝病程，還有母體營養狀況的訊息如何經由表觀遺傳學傳遞給後代，我們將依序介紹相關人體及動物模式研究之結果。

母體高膽固醇血症 (Maternal Hypercholesterolemia)

近年來婦女肥胖以及代謝症候群盛行率增加，再加上第一次懷孕年齡逐漸延後，在年齡稍長的孕婦越來越多有合併高血脂症，包括高膽固醇血症。在懷孕期間，母體血膽固醇濃度隨懷孕週數逐漸增加的正常現象，尤其在妊娠中期和晚期增加幅度大，整個妊娠期間增加約 50-70%⁽²¹⁾，這種在懷孕過程母體血液總膽固醇有生理性升高的現象被稱為母體生理性高膽固醇血症 (maternal physiological hypercholesterolemia, MPH)，此現象被認為是為了滿足成長中的胎兒對膽固醇的高需求，母體的一種

適應性反應⁽²²⁾。但對於受孕前血膽固醇較高的婦女，懷孕時更容易出現血膽固醇的過度增加。目前孕婦高膽固醇血症的定義不一致，根據Wiznitzer的研究，孕婦正常血膽固醇最高值不超過 250 mg/dL⁽²³⁾；也有研究指出在另一群複雜性的懷孕（complicated pregnancy）的婦女中，平均最高值可超過 300 mg/dL⁽²⁴⁾。目前已知母體孕前血膽固醇濃度會影響妊娠期間血膽固醇濃度的增加⁽²⁵⁾，並與後代低密度膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）濃度呈正相關⁽²⁶⁾。弗雷明漢心臟研究（Framingham Heart Study）也指出除了生活方式、人體測量學數據和遺傳因素外，母體孕前血脂異常可能與後代成年期的血脂異常有關⁽²⁷⁾。另外，孕期高膽固醇血症常伴隨許多併發症，包括葡萄糖耐受性不良、妊娠糖尿病和子癩前症（preeclampsia）等⁽²⁸⁾。雖然目前仍未制定會損害胎兒健康的孕婦膽固醇濃度明確切點（cutoff point），幾項研究^(25, 29, 30)指出妊娠結束時，總膽固醇濃度超過 280-290 mg/dL 的臨界值、或妊娠所有三個三月期（trimesters）血膽固醇濃度皆大於 75% 以上的孕婦，被認為是孕期高膽固醇血症，又稱為母體高於生理性的高膽固醇血症（maternal supraphysiological hypercholesterolemia, MSPH）。從文獻回顧可知不同作者依據他們的研究來定義母體生理性與高於生理性高膽固醇血症的切點，多落於 280-318 mg/dL 之間。

動脈粥狀硬化性心血管疾病 (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, ASCVD)

動脈是負責將血液從心臟輸送到各組織的血管，長期血液中含有過多的低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL），過量的 LDL 會聚集在動脈內壁上，並且發生氧化；氧化型的低密度脂蛋白（oxidized LDL, oxLDL）具有細胞毒性，會啟動血管壁內皮細胞的發炎反應，進而吸引血液中的單核球（monocyte）進入內皮層的內皮細胞下空隙。在此單核球分化成巨噬細胞（macrophage），吞噬 ox-LDL 並於細胞內囤積產生油滴。這些形成大量油滴囤積的巨噬細胞會轉化為泡沫細胞（foam cell），死亡後累積在動脈內皮細胞周圍。大量聚集泡沫細胞會導致周遭組織的發炎反應，伴隨著免疫細胞大

量浸潤、各類結締組織與血管平滑肌細胞增生，共同形成早期的動脈硬化斑（fatty streak），若動脈硬化繼續進行，則形成動脈粥狀斑塊（atherosclerotic plaque）⁽³¹⁾。隨著硬化斑塊逐漸變大，血管壁逐漸變厚且缺乏彈性，血管管腔變窄，血流受阻，導致血管阻塞，血壓升高，組織的氧氣供應受到影響，產生缺血性症狀，就是所謂的「動脈粥狀硬化疾病」。當粥狀斑塊發生在供應心臟的冠狀動脈時，血流不足甚至阻塞，可能導致心絞痛、心肌梗塞、心臟衰竭等症狀，心絞痛、心肌梗塞更是形成猝死的主要原因。從過去多個臨床介入試驗結果估計，血總膽固醇每減少 1%，可以減少 2-5% 的冠狀動脈心臟病的事件發生⁽³²⁾，若要降低冠狀動脈心臟病死亡率，平均而言總膽固醇至少要降低 8-9%⁽³²⁾。

母體高膽固醇血症與 後代動脈粥狀硬化性心血管疾病

人體研究

Palinski 和 Napoli 等人的研究最早指出孕期高膽固醇血症可能影響後代心血管疾病風險^(25, 33)。他們以解剖形態學方式分析自然流產或早產死胎，發現胎兒（<6 個月）血膽固醇濃度與孕期膽固醇濃度成正相關⁽²⁵⁾，特別的是，孕婦平均膽固醇高於 320 mg/dL，胎兒的主動脈有膽固醇沉積且有更多含氧化態 LDL 的動脈硬化斑形成⁽²⁵⁾。在他們後續的「兒童早期病變（The Fate of Early Lesions in Children, FELIC）研究」，以電腦影像方式評估因創傷死亡的兒童（1-13 歲），其主動脈粥狀硬化程度與母體高膽固醇血症之相關性，這些兒童血膽固醇濃度皆屬正常，若取 3 歲以下幼童的數據，結果發現與正常血膽固醇濃度母親所生幼童相比，婦女懷孕時高膽固醇血症（平均 > 350 mg/dL）所生之幼童，其動脈病變發展異常快，動脈硬化斑（fatty streak）形成比較明顯，可能因此改變個體動脈粥狀硬化的進展速度⁽³⁴⁾，這也證明母體高膽固醇血症可以用來預測後代動脈硬化斑的形成和動脈粥狀硬化病程，此研究也支持子宮內編程（in utero programming）對胎兒成年後健康有顯著影響。後續研究發現在妊娠期血總膽固醇 > 280 mg/dL 會影響胎兒臍帶脂肪酸組成、增加胎盤內氧化壓力及改變胎盤內血管反應⁽²⁷⁾，也與胎兒臍靜脈內皮細胞功能受損有關，

包括增加精氨酸酶 (arginase) 活性、降低一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, eNOS) 活性及血管放鬆等⁽³⁵⁾。妊娠期總膽固醇濃度超過 280 mg/dL 與子癩前症、早產和低出生體重有關^(36,37)。與正常血膽固醇濃度的孕婦相比，孕婦膽固醇較高者發生子癩前症的機會為較低者的 1.39 倍，且新生兒出生體重比較低者少 53 g⁽²³⁾。另一研究以膽固醇 200-239 mg/dL 為正常值，高膽固醇濃度的孕婦，其早產和新生兒低體重狀況較正常膽固醇濃度的孕婦分別高 6.89 倍和 7.99 倍⁽³⁶⁾。妊娠期高膽固醇血症也與增加兒童 BMI 和肥胖相關^(38,39)。因此，對孕婦進行血脂分析是必要的，妊娠期的血脂數據可以做為母體高膽固醇血症引起的胎兒併發症和動脈粥狀硬化性心血管疾病的早期預測因子。

動物研究

在高膽固醇血症動物模式中，常用以高膽固醇飲食誘導，或利用 Apolipoprotein E (ApoE) 缺陷 (*ApoE*^{-/-}) 小鼠及 LDL 受體缺陷 (*Ldlr*^{-/-}) 小鼠。*ApoE*^{-/-} 小鼠或 *Ldlr*^{-/-} 小鼠因無法清除血液中脂蛋白，容易誘導高膽固醇血症，除了被廣泛用於研究膽固醇代謝相關機制，也是用來研究動脈粥狀硬化的經典模式，例如 *ApoE*^{-/-} 小鼠以一般飲食餵養約 10 週就會產生與人類動脈粥狀硬化相似的病理現象⁽⁴⁰⁾。

在紐西蘭白兔 (New Zealand white rabbits) 模式中，懷孕期間以高膽固醇飲食誘導母兔高膽固醇血症可以顯著增加其子代出生及成年後的斑塊病變^(41,42)。另外，懷孕期間以降膽固醇藥物 cholestyramine 或有抗氧化功能的維生素 E 介入，可以有效減少胎兔和成兔動脈粥狀硬化的發生^(41,42)。在 *Ldlr*^{-/-} 小鼠的研究證實，懷孕期間以高膽固醇飲食誘導母鼠高膽固醇血症，其雄性子代成年後的斑塊病變大小增加兩倍，他們利用微陣列分析下行主動脈基因表現，觀察到有或無暴露於高膽固醇血症的子代小鼠中，有 139 個基因表現量存在差異，顯示母鼠高膽固醇血症會導致子代主動脈基因表達的變化，且這種變化可以持續到成年並造成長期的影響⁽⁴³⁾。

在我們的研究中，以高油高膽固醇的西方飲食誘導 *ApoE*^{-/-} 母鼠懷孕前、懷孕中及哺乳期高膽固醇血症，子代離乳後全更換成西方飲食，發現母鼠高膽固醇血症所產之雌性 *ApoE*^{-/-} 子代成年後主動脈及主動脈竇有較大斑塊病變面積，主動脈也有較

高表現促發炎的腫瘤壞死因子 α (*Tnfa*)，巨噬細胞相關基因 (*F4/80*、*Cd86*、*Inos*)、趨化因子及其受體 (*Mcp1/Ccl2*、*Cx3cl1*、*Cx3cr1*)、黏附因子 (*Icam1*、*Vacm1*) 等基因表現⁽⁴⁴⁾；分析血液免疫細胞組成，發現母鼠高膽固醇血症所產雌鼠子代，其血液有較高比例 Ly6C^{high} CD11b⁺ 單核球和 F4/80⁺ CD11b⁺ 巨噬細胞⁽⁴⁴⁾，血液中高比例的單核球和巨噬細胞及主動脈表現較多黏附因子可能會促進動脈粥狀硬化斑塊形成。已知巨噬細胞的極化作用 (polarization) 會影響巨噬細胞的功能，分化後的巨噬細胞可以簡單區分為兩類，包括促進發炎的典型活化巨噬細胞 (classical activated macrophage) 又稱為 M1 巨噬細胞、和抑制發炎的另類活化巨噬細胞 (alternatively activated macrophage) 又稱為 M2 巨噬細胞。為了探討母體高膽固醇血症是否會影響子代巨噬細胞的極化作用，我們分離骨髓源性巨噬細胞 (bone marrow-derived macrophages) 並在體外以脂多醣 (lipopolysaccharide, LPS) 誘導成 M1 巨噬細胞，發現母體高膽固醇血症所產之雌性子代，其骨髓源性巨噬細胞表現較多 M1 巨噬細胞基因 *CD86* 及 *Inos*，且分泌較多促發炎的細胞激素 (IL-6、TNF α)，表示較容易極化成 M1 巨噬細胞⁽⁴⁴⁾，此外，在未誘導極化的 M0 巨噬細胞也有較低 *Pparg* 和 *Lxra* 表現量，已知這兩個轉錄因子是调控巨噬細胞極化作用的重要因子，這些結果顯示母鼠高膽固醇血症可以促進雌性子代血液循環中有較多的單核球和巨噬細胞，且這些巨噬細胞容易極化成促進發炎的 M1 巨噬細胞。在我們研究中的另一個重要發現是不論母鼠是否以西方飲食誘導，在子代離乳後全更換成相同的飼料情況下，兩組子代成年後血膽固醇濃度並沒有差異，但母鼠以西方飲食誘導所產之雌性子代動脈粥狀硬化程度仍較嚴重，這顯示子代血膽固醇濃度可能不是唯一的決定性因素，我們的結果也強化巨噬細胞引起的發炎現象在動脈粥狀硬化形成的重要性。

Trenteseaux 等人使用 *ApoE*^{-/-} 小鼠的研究也證實母體高膽固醇血症可能加劇子代雌鼠動脈粥狀硬化的發展，他們發現可能透過增加血漿三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine-N-oxide, TMAO) 濃度和降低膽汁代謝物含量有關⁽⁴⁵⁾，他們也觀察到高膽固醇血症母鼠所產子代雌鼠肝臟表現較低 *Scarb1* (scavenger receptor class B member 1) 和 *Cyp7a1* (cholesterol 7 alpha-hydroxylase) 基因表現量⁽⁴⁵⁾，*Scarb1*

負責從脂蛋白中攝取膽固醇的受體；Cyp7a1 是膽酸合成途徑中的限速酶（rate-limiting enzyme）。若在高膽固醇血症母鼠妊娠期間以他汀類（statin）藥物治療或以抗氧化物藻藍素（C-phycoerythrin）補充，可以降低子代小鼠的動脈粥狀硬化根部病變面積及心血管疾病風險^(46,47)，藻藍素作用機制之一可能是透過清除活性氧，降低氧化壓力，研究指出在母鼠懷孕期間補充藻藍素可以提高子代雄鼠肝臟中還原型麩胱甘肽（glutathione, GSH）與氧化型麩胱甘肽二硫化物（glutathione disulfide, GSSG）比率⁽⁴⁶⁾，因此透過降低氧化壓力進而改善動脈硬化形成過程；藻藍素另一個作用機制可能是降低雌鼠子代血漿中 TMAO 濃度⁽⁴⁶⁾，已知 TMAO 可以透過增加巨噬細胞對膽固醇的攝取和抑制膽酸合成，進而促進動脈粥狀硬化的發展^(48,49)，降低 TMAO 濃度從而降低罹患心血管疾病的風險。這些研究證明妊娠期間以藥物干預或抗氧化物補充可以防止母體高膽固醇血症對後代產生的部分不良影響。

胎兒規劃與心血管疾病的表觀遺傳學編程 (Epigenetic Programming of Cardiovascular Disease)

表觀遺傳學 (Epigenetic)

根據世界衛生組織（WHO）的數據，2008 年成年女性總膽固醇濃度升高（ ≥ 200 mg/dL）的全球盛行率為 40%，可知高膽固醇血症為一個重要醫療保健問題。越來越多研究指出，母體高膽固醇血症可能透過改變胎盤中膽固醇的運輸及母體和新生兒脂蛋白的組成⁽⁵⁰⁾，造成不良子宮環境，進而對妊娠有負面影響，包括導致宮內生長受限（intrauterine growth restriction, IUGR）、早產、胎兒低出生體重、胎兒及後代出現動脈粥狀硬化和其他併發症發生率增加等。有關心血管疾病源於生命早期所涉及的分子機制，目前認為表觀遺傳學可能有參與。表觀遺傳學指的是不改變 DNA 序列的情況下，可以引起可遺傳和持久的變化，簡單來說是不依賴 DNA 序列的遺傳。表觀遺傳機制包括 DNA 甲基化、組蛋白的共價修飾和非編碼 RNA 的調控，這三種機制各自獨立又相互關連。這些表觀遺傳修飾可以藉由改變分子層次的染色質可及性（鬆散或緊密染色質）和/或基因表現（促進或抑制基因表現）

而影響細胞、組織甚至個體的表現型，也就是所謂在不改變基因型的情況下影響表現型結果⁽⁵¹⁾，這也被認為是生物體對外界環境變化或刺激做出反應的一個重要特徵。

表觀基因組（epigenome）因發育過程及細胞類型而異。在胚胎發育過程，DNA 甲基化是高度動態改變的。哺乳動物的受精卵在受精後開始進行全基因組去甲基化過程，父原核（paternal pronucleus）的 DNA 甲基化以去甲基酶 Tet3 介導主動去甲基化（active demethylation）最先去除，再來與進行主動和被動去甲基化（active and passive demethylation）的母原核（maternal pronucleus）結合⁽⁵²⁾。由於這些改變，全基因組 DNA 甲基化程度從受精卵中約 70% 降低到早期囊胚期中的約 25%，當胚胎在子宮著床後，DNA 甲基化迅速得以恢復，之後伴隨著細胞分化和器官生成⁽⁵²⁾。在這些過程中，子宮內的營養、激素和/或其他代謝產物可能影響甲基轉移酶和/或去甲基酶的表現量和/或活性，進而改變胎兒 DNA 甲基化程度。除了宮內環境，這些表觀遺傳特徵在出生後和成年後也容易受到內在和外環境因素的影響，導致 DNA 甲基化隨著年齡的增長而整體降低⁽⁵³⁾，也甚至對疾病的易感性產生巨大的影響，例如吸菸者與非吸菸者相比，血液 DNA 有 2623 CpG 位點甲基化程度改變，這些位點與 1405 個基因有關，此外，吸菸會影響大腦認知功能^(54,55)，可能是透過改變 DNA 甲基化進而影響大腦中部份基因表達。

表觀遺傳學編程 (Epigenetic Programming)

營養素及飲食因子可以透過表觀遺傳調控對人體健康產生短期和潛在的長期作用，有關營養表觀遺傳學的介紹，請參考綜論⁽⁵⁶⁾。因為表觀遺傳標記（epigenetic mark）可以遺傳，「親代的飲食能影響後代的基因表現，且此影響可以是長期的」的新的觀點也被提出。有研究發現 DNA 甲基化程度受到其母體懷孕時所食用的甘比亞季節性飲食有關，在雨季（飢餓季）受孕後出生的新生兒，淋巴球和毛囊中某些基因甲基化程度比在乾季（豐收季）受孕後出生的新生兒高⁽⁵⁷⁾。產前經歷過 1944-1945 年荷蘭飢荒冬天的個體，60 年後，與其未經歷過飢荒的同性兄弟姐妹相比，類胰島素樣生長因子 II（insulin-like growth factor II, IGF2）基因的 DNA 甲基化較低⁽⁵⁸⁾，且這些個體中肥胖和冠狀動脈心臟病

的患病率高於未經歷過飢荒的人⁽⁵⁹⁾，這研究也證明由不良子宮環境引起的表觀遺傳改變除了改變胎兒，還可以持續存在至成年期。患有妊娠糖尿病（高血糖子宮環境）孕婦所產之巨嬰（*macrosomia*），其臍帶血和胎盤有 *IGF2* 基因低甲基化和 *H19* 基因高甲基化現象⁽⁶⁰⁾，*IGF2* 和 *H19* 基因是印記基因（*imprinted genes*），*IGF2* 基因低甲基化和 *H19* 基因高甲基化與高表達 *IGF2* 和低表達 *H19* 相關，高表達 *IGF2* 有促進生長效果，可能因此導致巨嬰症或新生兒肥胖。

有關母體高膽固醇導致心血管疾病的表觀遺傳學編程目前了解的不多。在我們的研究發現母鼠高膽固醇血症會改變子代雌鼠的骨髓源性巨噬細胞 *Lxra* 基因表現及其啟動子 DNA 甲基化程度下降⁽⁴⁴⁾，顯示母鼠高膽固醇血症可能透過改變 DNA 甲基化影響基因表現、進而影響巨噬細胞的極化作用，最終加速動脈粥狀硬化斑塊的形成。*Trenteseaux* 等人也發現 *ApoE*^{-/-} 母鼠高膽固醇血症所產子代雌鼠有較嚴重動脈粥狀硬化的發展，肝臟中與 TMAO 和脂質代謝相關的 *Scarb1* 和 *Cyp7a1* 基因不只表現量較低，*Fmo3*、*Scarb1* 和 *Ldlr* 基因啟動子上 DNA 甲基化也有改變⁽⁴⁵⁾，顯示母鼠高膽固醇血症導致胎兒規劃現象可能透過改變表觀遺傳變化。

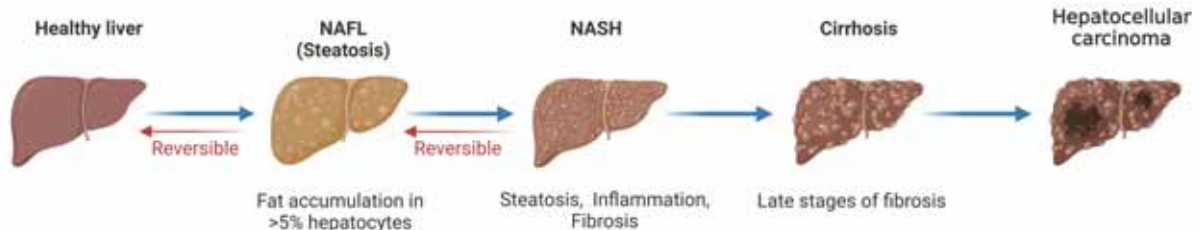
非酒精性脂肪肝疾病 (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)

非酒精性脂肪肝疾病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)，簡稱脂肪肝，指非因酒精或其他藥物造成的肝臟脂肪過度累積，進而引發廣泛性肝臟病變的總稱，包括脂肪變性 (steatosis)，又稱為非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steat-

ohepatitis, NASH) 和肝硬化 (cirrhosis)⁽⁶¹⁾，更嚴重會導致肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) 等嚴重肝病 (圖一)，其中從 NAFL 回到正常肝及 NASH 回到 NAFL 的過程為可逆 (reversible) 反應。NAFLD 是一個複雜的表現型，也是目前全世界最常見的慢性肝臟疾病。NAFL 患病率的定義為至少 5-10% 的肝細胞有巨大囊泡脂肪變性，或肝臟內三酸甘油酯含量超過 5.5%，需要進行肝穿刺切片檢查才能診斷。NAFL 在全球平均患病率估計為 25%；NASH 的患病率估計為 1.5-6.5%⁽⁶²⁾。NAFLD 經常與代謝功能異常有關，包括體重過重、肥胖、糖尿病、胰島素抵抗、高血壓、高血脂及代謝症候群等，其中肥胖及胰島素抵抗被認為增加 NAFLD 遺傳易感性的主因，也因此 NAFLD 被認為是肝臟的代謝症候群⁽⁶³⁾。大多數 NAFLD 患者很少或沒有症狀，所以不容易早期發現。到目前為止，除了改變生活方式 (包括運動、改變飲食習慣和減肥手術) 之外，還沒有完全有效治療 NAFLD 的藥物。

母體高膽固醇血症與後代非酒精性脂肪肝疾病

在倉鼠和 *ApoE*^{-/-} 小鼠模式中，發現在孕期和哺乳期誘導母鼠高膽固醇血症會增加子代肝臟膽固醇累積⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾。在我們的研究中，以西方飲食誘導 *ApoE*^{-/-} 母鼠懷孕前、懷孕中及哺乳期高膽固醇血症，雖然子代離乳後全更換成正常飲食，但母體高膽固醇血症所產之雄性 *ApoE*^{-/-} 子代有明顯醣類代謝異常，包括高空腹血糖、高胰島素血症、葡萄糖耐受性不良及胰島素抵抗，此外，雄性子代脂肪組織有較差 AKT 磷酸化，顯示胰島素訊息傳導受阻⁽⁶⁴⁾。肝臟部分，母體高膽固醇血症除了造成子代



圖一 非酒精性脂肪肝疾病的疾病進展。

Figure 1. Disease progression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFL, nonalcoholic fatty liver; NASH, nonalcoholic steatohepatitis

雄鼠肝臟膽固醇和三酸甘油酯累積外，調節脂質合成相關基因（包括 *Lxra*、*Srebf1a*、*Srebf1c*、*Fasn*、*Scd1* 和 *Dgat2*）的 mRNA 表現也被抑制，推測可能是回饋抑制作用導致。分析 *ApoE*^{-/-}E18.5 胚胎，發現母鼠以西方飲食誘導所懷之胎鼠，胎盤重量較重，胎盤內脂質轉運蛋白（包括 *Vldlr*、*Fabp3* 和 *Fabppm*）及三酸甘油酯合成相關基因（包括 *Gpat2*、*Gpat3* 和 *Gpat4*）表現量顯著較高⁽⁶⁴⁾。另外，我們也發現母體高膽固醇血症顯著增加胎鼠肝臟脂質合成相關基因（包括 *Lxra*、*Srebf1a*、*Srebf1c* 和 *Scd1*）表現，顯示母鼠以西方飲食餵食使子代從胚胎時期就促進脂質生成。特別的是，我們發現胎鼠及雄性成鼠子代肝臟 *ApoB* 表現量顯著下降，*ApoB* 是組裝極低密度脂蛋白（very low density lipoprotein, VLDL）重要的載脂蛋白，利用 FPLC 分析也發現母體高膽固醇血症造成子代雄鼠血液 VLDL 比例下降，若肝臟脂質無法以 VLDL 輸出至週邊組織，脂質會累積在肝臟，我們推測子代雄鼠血液 VLDL 比例下降與肝臟 *ApoB* 表現量及血液中 *ApoB* 蛋白質含量下降有關⁽⁶⁴⁾。*Juritsch* 等人的研究也指出母體高膽固醇血症所產之 *ApoE*^{-/-}子代小鼠離乳時，肝臟內生性脂質合成相關基因表現量顯著下降⁽⁶⁷⁾，這與我們的結果相似，而且肝臟氧化壓力指標 7-β 羥基膽固醇（7-β hydroxycholesterol, 7β-HC）也增加⁽⁶⁶⁾。在倉鼠模式，母體高膽固醇血症所產之仔鼠離乳時，肝臟膽固醇含量升高，同時 *LDLr* 和 *HMGCoAr* 蛋白質含量增加⁽⁶⁵⁾。這些研究顯示宮內環境和早期胚胎階段對於對胎兒進行編程以建立特定的表觀遺傳特徵至關重要。

非酒精性脂肪肝病的表觀遺傳學編程 (Epigenetic Programming of NAFLD)

許多人類研究指出不良子宮環境與後代全基因組表觀遺傳改變有關。妊娠和兒童表觀遺傳學聯盟（the Pregnancy and Childhood Epigenetics (PACE) Consortium）分析包括 9,340 對媽媽和新生兒的 19 個世代群體，發現母親肥胖與新生兒血液全基因組 DNA 甲基化變異有密切相關⁽⁶⁸⁾。妊娠糖尿病會引起新生兒臍帶血⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾及兒童週邊血液⁽⁷²⁾全基因組 DNA 甲基化改變，也與胎盤全基因組 DNA 高甲基化相關⁽⁷³⁾。

目前認為胎兒規劃增加後代 NAFLD 易感性可能是透過表觀遺傳改變。然而，有關母體高膽固醇血症對 NAFLD 表觀遺傳學編程的影響知之甚少。在我們的研究發現母鼠高膽固醇血症不僅會降低子代雄鼠的肝臟 *ApoB* 基因表現量，還會增加 *ApoB* 啟動子 DNA 甲基化程度，顯示母鼠高膽固醇血症可能透過改變 DNA 甲基化程度影響 *ApoB* 基因表現，進而影響 VLDL 組裝，使脂蛋白無法將脂質送出肝臟，最終導致脂肪肝的形成⁽⁶⁴⁾。

與 NAFLD 有關的表觀遺傳學編程研究多是探討母體肥胖或母體高脂飲食之影響。例如在母鼠高脂飲食餵養會增加子代相對肝臟重量、脂肪變性和發炎，而且在子代肝臟發現 82 個差異甲基化區域（differentially methylated regions, DMRs），包括纖維細胞生長因子 21 (*Fgf21*) 基因和 *Ppargc1b*⁽⁷⁴⁾。在 NAFLD 患者發現血中循環及肝臟表現較高量的 FGF21，顯示 FGF21 可能是肝脂肪變性的獨立預測因子⁽⁷⁵⁾。母鼠餵食高脂飲食，其子代肝臟、肌肉及脂肪組織有全基因組甲基化改變⁽⁷⁶⁾。懷孕大鼠以高脂飲食餵養造成新生雄性仔鼠肝臟細胞週期抑制劑 *Cdkna* 表現量較高，*Cdkna* DNA 甲基化程度較低⁽⁷⁷⁾，已知在病理狀況下，高表現 *Cdkna* 與肝細胞生長相關，這研究顯示新生兒早期肝功能障礙可能在成年後易罹患 NAFLD。非人類靈長類懷孕時餵食高脂飲食引起其子代肝臟組蛋白修飾及染色質結構改變⁽⁷⁸⁾，包括增加其子代胚胎肝臟 H3K14 乙酰化及降低去乙酰酶 sirtuin-1 (*SIRT1*) 基因表現⁽⁷⁹⁾。除了母體高脂飲食外，母體肝臟胰島素抵抗也會引起子代肝臟 DNA 甲基化改變。利用肝臟胰島素受體（liver insulin receptor）剔除 (*Lir*^{-/-}) 母鼠誘導肝臟胰島素抵抗，其子代肝臟兩個 TGFβ 超家族基因的表現量和 DNA 甲基化程度皆發生改變，包括神經元再生相關蛋白（neuronal regeneration related protein, Nrep）（低甲基化和高表現量）和生長分化因子 15（growth differentiation factor 15）（高甲基化和低表現量）⁽⁸⁰⁾，另外，已知 NREP 透過調節 *Pparγ* 和 *Srebf1c* 表現量來影響脂肪酸合成，進而影響肝臟脂質含量，此發現直接連結母體胰島素抵抗引起的表觀遺傳修飾改變與子代肝臟脂質代謝調控。這些研究皆指出不良子宮環境可能影響子代表觀遺傳組，進而改變肝臟脂質代謝，最終導致非酒精性脂肪肝病。

結 論

母體危險因子再加上自身代謝症候群造成不良的宮內環境，皆可能引起胎兒的宮內編程 (*in utero programming*)，加速成年後動脈粥狀硬化性心血管疾病及非酒精性脂肪肝病等代謝疾病的發展和嚴重程度，其中可能是透過表觀遺傳調控機制 (圖二)，母體高膽固醇血症是母體危險因子之一。目前一般產前檢查並無包括血脂肪濃度，但隨著高齡孕婦越來越多，且懷孕期間除非必要，大都不建議使用降血脂用藥，因此建議某些高風險婦女族群懷孕前及懷孕期的特定時間點篩檢血膽固醇濃度是需要的，可以儘早開始飲食或生活形態的調整。此外，此綜論簡述的研究也說明母體的健康狀況以某些方式傳遞給後代，不僅是遺傳易感性，還可以透過表觀遺傳和其他循環介質直接或間接影響，使得胎兒、嬰幼兒等生命早期營養狀況和其他環境因子會對成年後的代謝健康產生深遠影響。若能更透徹了解這些「代謝信息」如何傳遞給後代及潛在的編程機制，可以替育齡婦女制定健康生活方式的新策略，提供新手父母更具體的建議，例如找出有風險的妊娠，在懷孕前及早給予患者衛教，提供營養和生活方式調整或治療的建議，除了可以避免患者發

生孕期合併症，還可以對孕婦和新生兒未來健康助益良多。

致 謝

不適用

資 金

資金資訊不適用

作者的貢獻

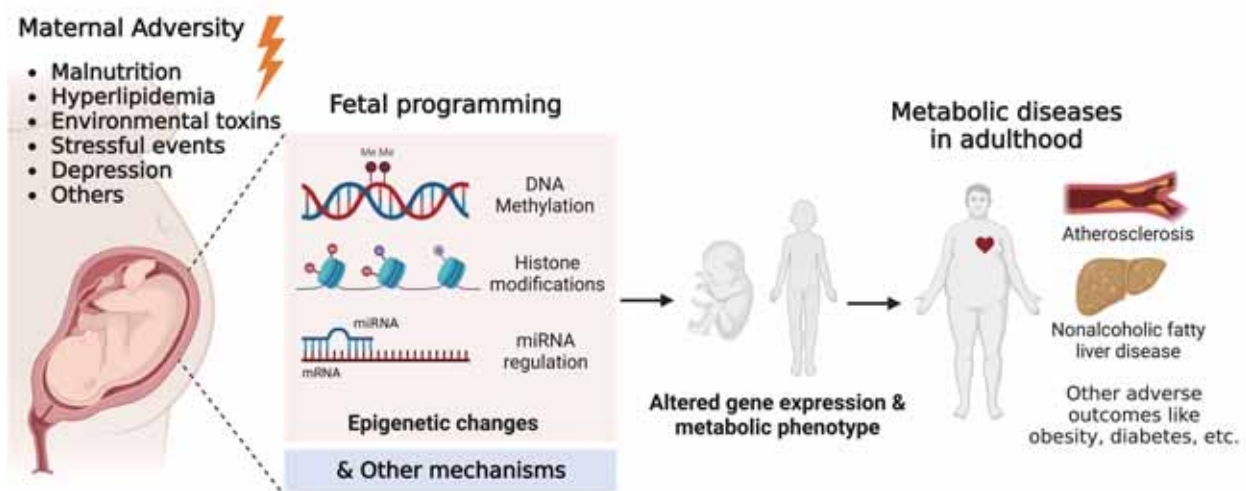
林甫容負責撰寫及投稿。投稿內容為所有作者閱讀並認可的完稿。

倫理審查並同意參與

不適用

利益衝突

無



圖二 生命早期母體及環境的危險因子引發成人代謝疾病之相關分子機制。

Figure 2. Early life risk factors and possible molecular mechanisms underlying the development of metabolic diseases later in life.

參考文獻

1. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2339-50.
2. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature.* 2016;536(7614):41-7.
3. Scott RA, Lagou V, Welch RP, Wheeler E, Montasser ME, Luan J, et al. Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet.* 2012;44(9):991-1005.
4. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981-90.
5. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53.
6. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
7. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
8. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(6 Suppl):588S-95S.
9. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-7.
10. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;303(6809):1019-22.
11. Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ.* 1995;310(6977):428-32.
12. Perng W, Hajj H, Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Kramer MS, Gillman MW, et al. Birth Size, Early Life Weight Gain, and Midchildhood Cardiometabolic Health. *J Pediatr.* 2016;173:122-30 e1.
13. Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gon alves H, Horta BL, et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica.* 2003;19(5):1241-56.
14. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(5):735-40.
15. Rutkowska J, Lagisz M, Bonduriansky R, Nakagawa S. Mapping the past, present and future research landscape of paternal effects. *BMC Biol.* 2020;18(1):183.
16. Rando OJ. Daddy issues: paternal effects on phenotype. *Cell.* 2012;151(4):702-8.
17. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997;337(13):869-73.
18. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S, Northstone K, Sjöström M, et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(2):159-66.
19. Figueroa-Colon R, Arani RB, Goran MI, Weinsier RL. Paternal body fat is a longitudinal predictor of changes in body fat in premenarcheal girls. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(3):829-34.
20. Penesova A, Bunt JC, Bogardus C, Krakoff J. Effect of paternal diabetes on pre-diabetic phenotypes in adult offspring. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1823-8.
21. Gunderson EP, Quesenberry CP, Jr., Ning X, Jacobs DR, Jr., Gross M, Goff DC, Jr., et al. Lactation Duration and Midlife Atherosclerosis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):381-90.
22. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci.* 2009;16(5):431-7.
23. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):482 e1-8.
24. Potter JM, Macdonald WB. Primary type I hyperlipoproteinaemia--a metabolic and family study. *Aust N Z J Med.* 1979;9(6):688-93.
25. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2680-90.
26. Mendelson MM, Lyass A, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Sr., Levy D. Association of Maternal Prepregnancy Dyslipidemia With Adult Offspring Dyslipidemia in Excess of Anthropometric, Lifestyle, and Genetic Factors in the Framingham Heart Study. *JAMA Cardiol.* 2016;1(1):26-35.
27. Liguori A, D'Armiento FP, Palagiano A, Balestrieri ML, Williams-Ignarro S, de Nigris F, et al. Effect of gestational hypercholesterolemia on omental vasoreactivity, placental enzyme activity and transplacental passage of normal and oxidised fatty acids. *BJOG.* 2007;114(12):1547-56.
28. Bartels A, O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. *Obstet Med.* 2011;4(4):147-51.
29. Marsit CJ. Placental Epigenetics in Children's Environmental Health. *Semin Reprod Med.* 2016;34(1):36-41.
30. Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia". *Arteriosclerosis.* 1984;4(4):407-17.

31. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-33.
32. Holme I. An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation*. 1990;82(6):1916-24.
33. Palinski W, Napoli C. Pathophysiological events during pregnancy influence the development of atherosclerosis in humans. *Trends Cardiovasc Med*. 1999;9(7):205-14.
34. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354(9186):1234-41.
35. Leiva A, de Medina CD, Salsoso R, Saez T, San Martin S, Abarzua F, et al. Maternal hypercholesterolemia in pregnancy associates with umbilical vein endothelial dysfunction: role of endothelial nitric oxide synthase and arginase II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(10):2444-53.
36. Maymunah AO, Kehinde O, Abidoye G, Oluwatosin A. Hypercholesterolaemia in pregnancy as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Afr Health Sci*. 2014;14(4):967-73.
37. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):610 e1-7.
38. Daraki V, Georgiou V, Papavasiliou S, Chalkiadaki G, Karahaliou M, Koinaki S, et al. Metabolic profile in early pregnancy is associated with offspring adiposity at 4 years of age: the Rhea pregnancy cohort Crete, Greece. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126327.
39. Gademan MG, Vermeulen M, Oostvogels AJ, Roseboom TJ, Visscher TL, van Eijnsden M, et al. Maternal prepregnancy BMI and lipid profile during early pregnancy are independently associated with offspring's body composition at age 5-6 years: the ABCD study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94594.
40. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science*. 1992;258(5081):468-71.
41. Palinski W, D'Armiento FP, Witztum JL, de Nigris F, Casanada F, Condorelli M, et al. Maternal hypercholesterolemia and treatment during pregnancy influence the long-term progression of atherosclerosis in offspring of rabbits. *Circ Res*. 2001;89(11):991-6.
42. Napoli C, Witztum JL, Calara F, de Nigris F, Palinski W. Maternal hypercholesterolemia enhances atherogenesis in normocholesterolemic rabbits, which is inhibited by antioxidant or lipid-lowering intervention during pregnancy: an experimental model of atherogenic mechanisms in human fetuses. *Circ Res*. 2000;87(10):946-52.
43. Napoli C, de Nigris F, Welch JS, Calara FB, Stuart RO, Glass CK, et al. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation*. 2002;105(11):1360-7.
44. Chen SY, Chen YZ, Lee YJ, Jiang CL, Lu SC, Lin FJ. Maternal hypercholesterolemia exacerbates atherosclerosis lesions in female offspring through potentiating macrophage polarization toward an inflammatory M1 phenotype. *J Nutr Biochem*. 2021;90:108575.
45. Trenteseaux C, Gaston AT, Aguesse A, Poupeau G, de Coppet P, Andriantsitohaina R, et al. Perinatal Hypercholesterolemia Exacerbates Atherosclerosis Lesions in Offspring by Altering Metabolism of Trimethylamine-N-Oxide and Bile Acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(11):2053-63.
46. Coue M, Croyal M, Habib M, Castellano B, Aguesse A, Grit I, et al. Perinatal Administration of C-Phycocyanin Protects Against Atherosclerosis in apoE-Deficient Mice by Modulating Cholesterol and Trimethylamine-N-Oxide Metabolisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(12):e512-e23.
47. Elahi MM, Cagampang FR, Anthony FW, Curzen N, Ohri SK, Hanson MA. Statin treatment in hypercholesterolemic pregnant mice reduces cardiovascular risk factors in their offspring. *Hypertension*. 2008;51(4):939-44.
48. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85.
49. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.
50. Cantin C, Fuenzalida B, Leiva A. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy: Potential modulation of cholesterol transport through the human placenta and lipoprotein profile in maternal and neonatal circulation. *Placenta*. 2020;94:26-33.
51. Dai Z, Ramesh V, Locasale JW. The evolving metabolic landscape of chromatin biology and epigenetics. *Nat Rev Genet*. 2020;21(12):737-53.
52. Parry A, Rulands S, Reik W. Active turnover of DNA methylation during cell fate decisions. *Nat Rev Genet*. 2021;22(1):59-66.
53. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-67.
54. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR, et al. Epigenetic Signatures of Cigarette Smoking. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(5):436-47.
55. Corley J, Cox SR, Harris SE, Hernandez MV, Maniega SM, Bastin ME, et al. Epigenetic signatures of smoking associate with cognitive function, brain structure, and mental and physical health outcomes in the Lothian Birth

- Cohort 1936. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):248.
56. Lin FJ. Epigenetics: A New Link Between Nutrition and Health. *Nutritional Sciences Journal*. 2021;45(4):122-40.
57. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun*. 2014;5:3746.
58. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17046-9.
59. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol*. 2005;20(3):345-52.
60. Su R, Wang C, Feng H, Lin L, Liu X, Wei Y, et al. Alteration in Expression and Methylation of IGF2/H19 in Placenta and Umbilical Cord Blood Are Associated with Macrosomia Exposed to Intrauterine Hyperglycemia. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148399.
61. Yki-Jarvinen H, Luukkonen PK, Hodson L, Moore JB. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):770-86.
62. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
63. Tsochatzis EA. Natural history of NAFLD: knowns and unknowns. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(3):151-2.
64. Chen HC, Chen YZ, Wang CH, Lin FJ. The nonalcoholic fatty liver disease-like phenotype and lowered serum VLDL are associated with decreased expression and DNA hypermethylation of hepatic ApoB in male offspring of ApoE deficient mothers fed a with Western diet. *J Nutr Biochem*. 2020;77:108319.
65. Liu J, Iqbal A, Raslawsky A, Browne RW, Patel MS, Rideout TC. Influence of maternal hypercholesterolemia and phytosterol intervention during gestation and lactation on dyslipidemia and hepatic lipid metabolism in offspring of Syrian golden hamsters. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(10):2151-60.
66. Dumolt JH, Radhakrishnan SK, Moghadasian MH, Le K, Patel MS, Browne RW, et al. Maternal hypercholesterolemia enhances oxysterol concentration in mothers and newly weaned offspring but is attenuated by maternal phytosterol supplementation. *J Nutr Biochem*. 2018;52:10-7.
67. Juritsch A, Tsai YT, Patel MS, Rideout TC. Transcriptional control of enterohepatic lipid regulatory targets in response to early cholesterol and phytosterol exposure in apoE(-/-) mice. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):529.
68. Sharp GC, Salas LA, Monnerneau C, Allard C, Yousefi P, Everson TM, et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Genet*. 2017;26(20):4067-85.
69. Weng X, Liu F, Zhang H, Kan M, Wang T, Dong M, et al. Genome-wide DNA methylation profiling in infants born to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:10-8.
70. Kang J, Lee CN, Li HY, Hsu KH, Lin SY. Genome-wide DNA methylation variation in maternal and cord blood of gestational diabetes population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;132:127-36.
71. Haertle L, El Hajj N, Dittrich M, Muller T, Nanda I, Lehnen H, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clin Epigenetics*. 2017;9:28.
72. Hjort L, Martino D, Grunnet LG, Naeem H, Maksimovic J, Olsson AH, et al. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI Insight*. 2018;3(17).
73. Reichetzeder C, Dwi Putra SE, Pfab T, Slowinski T, Neuber C, Kleuser B, et al. Increased global placental DNA methylation levels are associated with gestational diabetes. *Clin Epigenetics*. 2016;8:82.
74. Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Chintapalli SV, Thakali KM, et al. Enhanced offspring predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and microbiome alterations. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175675.
75. Li H, Fang Q, Gao F, Fan J, Zhou J, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol*. 2010;53(5):934-40.
76. Attig L, Vige A, Gabory A, Karimi M, Beauger A, Gross MS, et al. Dietary alleviation of maternal obesity and diabetes: increased resistance to diet-induced obesity transcriptional and epigenetic signatures. *PLoS One*. 2013;8(6):e66816.
77. Dudley KJ, Sloboda DM, Connor KL, Beltrand J, Vickers MH. Offspring of mothers fed a high fat diet display hepatic cell cycle inhibition and associated changes in gene expression and DNA methylation. *PLoS One*. 2011;6(7):e21662.
78. Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(2):91-102.
79. Suter MA, Chen A, Burdine MS, Choudhury M, Harris RA, Lane RH, et al. A maternal high-fat diet modulates fetal SIRT1 histone and protein deacetylase activity in nonhuman primates. *FASEB J*. 2012;26(12):5106-14.
80. De Jesus DF, Orime K, Kaminska D, Kimura T, Basile G, Wang CH, et al. Parental metabolic syndrome epigenetically reprograms offspring hepatic lipid metabolism in mice. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2391-407.

心血管疾病與非酒精性脂肪肝疾病之健康編程： 母體營養狀況之影響

林甫容^{1,2*}

¹國立臺灣大學生化科技學系

²國立臺灣大學發育生物學與再生醫學研究中心

(收稿日期：111 年 7 月 12 日。接受日期：111 年 11 月 24 日)

摘要 很早人們就已經瞭解複雜性疾病例如糖尿病等的致病機轉屬於多種原因共同造成，包括遺傳變異、環境和生活習性等各種因素，彼此互相影響。近年來許多的流行病學研究證據更指出，不僅生物個體的後天環境因素影響他們自身的新陳代謝，子宮內和生命早期的營養因素也可能影響他們的代謝適應，進而增加罹患肥胖和非傳染性疾病 (noncommunicable disease) 的風險。這種生命早期環境因素透過母系和父系因素傳遞給下一代，並對下一代成年疾病的發生產生影響被稱為胎兒規劃 (fetal programming)。其中，母體的營養狀況，包括從孕前、懷孕期及哺乳期等重要關鍵時期的營養狀況被認為是對發育中胎兒編程 (programming) 最具影響力。在這篇綜論，我們簡要回顧母體營養狀況，尤其是高膽固醇血症如何影響後代代謝表現型，特別是對心血管疾病與非酒精性脂肪肝疾病病程之影響，並且整理表觀遺傳學在胎兒規劃所扮演的角色。

關鍵字：母體營養、胎兒規劃、表觀遺傳學、心血管疾病與非酒精性脂肪肝疾病

* 通訊作者：林甫容

電話：02-3366-1835

傳真：02-3366-2271

通訊地址：臺北市大安區羅斯福路四段一號 (106)

國立臺灣大學生化科技學系

E-mail：fujlin@ntu.edu.tw