

# DOHaD

## 健康与疾病的发育起源

—— DOHaD在中国

主编/杨慧霞 段 涛




人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 健康与疾病的发育起源

## ——DOHaD在中国

主    编 杨慧霞 段  涛  
专家委员会 王子莲 刘兴会 刘彩霞  
              李  婷 杨慧霞 余加林  
              陈  超 范  玲 罗小平  
              胡姪嫻 段  涛 俞惠民  
              贺  晶 徐先明 徐智策  
              盛晓阳 程蔚蔚  
秘    书 马京梅

 人民卫生出版社

## 图书在版编目 ( CIP ) 数据

健康与疾病的发育起源: DOHaD 在中国 / 杨慧霞等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013.2

ISBN 978-7-117-16809-0

I. ①健… II. ①杨… III. ①疾病-预防(卫生)  
IV. ①R1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 305174 号

人卫社官网	<a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	<a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

### 健康与疾病的发育起源 ——DOHaD 在中国

主 编: 杨慧霞 段 涛

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 9.5 插页: 3

字 数: 264千字

版 次: 2013年2月第1版 2013年2月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16809-0/R·16810

定 价: 42.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

# 编者

(按姓氏笔画排序)

- |     |                   |                    |                   |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|
| 马京梅 | 北京大学第一医院          | 俞惠民                | 浙江大学医学院附属儿童医院     |
| 王子莲 | 中山大学附属第一医院        | 贺晶                 | 浙江大学医学院附属妇产科医院    |
| 王伟琳 | 同济大学附属第一妇婴保健院     | 徐阳                 | 北京大学第一医院          |
| 朱宗涵 | 中国医师协会            | 徐先明                | 上海交通大学附属第一人民医院    |
| 刘兴会 | 四川大学华西第二医院        | 徐晓明                | 中国医科大学附属盛京医院      |
| 刘彩霞 | 中国医科大学附属盛京医院      | 徐智策                | 苏州大学附属第一医院        |
| 李娟  | 南京大学医学院附属鼓楼医院     | 茅彩萍                | 苏州大学附属第一医院        |
| 李婷  | 同济大学附属第一妇婴保健院     | 盛晓阳                | 上海交通大学医学院附属新华医院   |
| 李少夫 | 西澳大学              | 程蔚蔚                | 中国福利会国际和平妇幼保健院    |
| 李光辉 | 首都医科大学附属北京妇产医院    | 温弘                 | 浙江大学医学院附属妇产科医院    |
| 李军帅 | 重庆医科大学附属儿童医院      | 廖立红                | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 杨慧霞 | 北京大学第一医院          | Wei Li             | 西澳大学              |
| 余加林 | 重庆医科大学附属儿童医院      | John Challis       | 西澳大学              |
| 张淑莲 | 复旦大学附属儿科医院        | John P. Newnham    | 西澳大学              |
| 陈超  | 复旦大学附属儿科医院        | Felice Petraglia   | 西澳大学              |
| 陈焱  | 中国福利会国际和平妇幼保健院    | Deborah M. Sloboda | 西澳大学              |
| 范玲  | 首都医科大学附属北京妇产医院    | Stephen Matthew    | 西澳大学              |
| 罗小平 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | Stephen J. Lye     | 西澳大学              |
| 胡娅莉 | 南京大学医学院附属鼓楼医院     | Alberto Imperatore | 西澳大学              |
| 段涛  | 同济大学附属第一妇婴保健院     | Kristin Connor     | 西澳大学              |
|     |                   | Isabella Caniggia  | 西澳大学              |
|     |                   | Thorsten Braun     | 西澳大学              |

## •• Foreword ••

The world is now experiencing great changes in the lifestyles and health of many of its people. Millions of humans are making rapid transitions from traditional to modern lifestyles often resulting in different nutrition and much less exercise. Most of these changes are welcome and are improving many aspects of our lives, but are coming at a cost. Disease profiles are changing with reductions in deaths from infections but much greater rates of non-communicable diseases including adult-onset diabetes and obesity.

These issues are particularly important for China. The rapid progress in economic development and increasing urbanization have been accompanied by marked improvements in living conditions for hundreds of millions of people, but the cost in terms of human health is increased rates of diabetes and obesity. With these conditions come new challenges including rises in rates of heart disease together with all the other consequences for people who have become diabetic or overweight.

The Chinese medical community is responding to these new challenges with changes to clinical and public health policies, underpinned by research and education. Close interactions at both personal and professional levels with members of the international medical communities is ensuring that policies are at the cutting edge of best practice. Such interactions are of great importance to all of us as there is so much that we can learn from each other.

This book is a valuable guide as to how China can address the epidemic of diabetes, obesity and other conditions that are now emerging in epidemic proportions. It has been written by many of the nation's leading clinical scientists and represents an important blend of the best available knowledge linked with the current circumstances in modern China.

I would recommend this important book to anyone who is involved in health care and who has an interest in the effects of modernisation on individuals, communities and global health.

**John P Newnham**

Professor of Obstetrics (Maternal Fetal Medicine)

Head, School of Women's and Infants' Health

Deputy Dean, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences,

The University of Western Australia

Adjunct Professor, Peking First University Hospital, Peking University, Beijing, China

Honorary Director of Obstetrics, Drum Tower Hospital, Nanjing University,  
Nanjing, China.

## 序言

当今世界历经重大变革，很多人的生活方式和健康状态随之发生着巨大转变。数百万的人口处于快速转型的社会中，由传统转向现代的生活方式，使得营养构成随之转变，体力活动逐渐减少。尽管大部分转变因为切实带来了种种改善而得到认可，但人们也因此付出了相应的代价。疾病谱的变化尤为明显：既往由感染性疾病所致的死亡率大大下降，但包括成年起病的糖尿病和肥胖在内的非传染性疾病的发生却显著增加。

对于中国而言，这一议题的深入探究尤为重要。经济快速发展，城镇化日渐加剧，使得数十亿人们的生活条件明显改善，但其健康状况却令人担忧，糖尿病和肥胖的发生率日渐增加。在这种情况下，包括心脏病以及由于糖尿病或超重状态所引发的并发症，也带来了新的挑战。

中国的医学团体正在积极地应对这些挑战，他们努力加强相关科研工作，推广公众教育，改变临床决策和公共卫生政策的制定。他们在个人和专业等多层面，与国际医学团体保持着密切交流，保证了临床实践时刻处于学科发展的前沿。

对于中国将如何着手解决糖尿病、肥胖及其他相关情况的高发趋势，本书提供了颇具价值的引领。其作者来自国内走在学术前沿的临床专家和学者，内容既体现了前沿新知，同时又密切联系当代中国现状，这非常重要。

我很乐于推荐这本重要的书籍，向那些医务工作者们，那些真正关心着这一问题的人们——现代化进程对个体、社会和全球健康所产生的影响。

John P Newnham

产科（母胎医学）教授

西澳大学母婴健康学院院长，医学院和牙科学健康学副院长

北京大学医学部客座教授

南京大学鼓楼医院妇产科名誉主任

## · 前 言 ·

当前，全球的人口健康状况正在面临着前所未有的巨大挑战，肥胖、糖尿病以及相关代谢异常的流行趋势日渐加剧。一方面，临床医师、患者及其家庭、乃至社会不得不疲于应对高发疾病所带来的沉重负担，另一方面，来自于流行病学、临床和实验室的研究结果不断提示，这些疾病高发趋势的根源可能来自生命的最早期，即存在早期预防的可能。

基于研究提出的“健康和疾病的发育起源（developmental origin of health and diseases, DOHaD, 都哈）”理论：在日新月异、飞速发展的社会生活中，出生前的事件和儿童期环境因素（如包括妊娠期糖尿病等在内的宫内营养不良、产后营养过剩等因素）通过与个体基因相互作用，可以不断修饰、改变着来自我们祖先所留下的健康印记，进而导致成年患病风险的增加。这种理论对于经历过50年代自然灾害、80年代至今经济飞速发展的中国来说，可谓意义重大。对于包括中国在内的亚洲而言，一方面在印度和中国约有大于1亿人患有2型糖尿病，其发病逐年呈现年轻化趋势，并以每年10%比例增长。另一方面，从宏观而言，由于慢性疾病高发性和发病年轻化，必将造成生产力降低，同时会使卫生体系不堪重负。由此，传统意义上围产医学和儿科学对孕期和婴儿期的关注，不仅限于能够降低母儿发病率和死亡率，还应放眼于生命整个历程的健康与否，并加以充分重视。对这一理论的关注和了解可能是进一步改善我国未来人口质量的开始。

为何要关注生命早期历程能够降低远期疾病风险理论？基于充分的研究结果表明，生命早期所处环境能够通过一系列复杂机制影响到儿童期的生理发育状况甚至情感和认知水平，此外，还可对生命远期诸如寿命、代谢综合征、骨质疏松、情感障碍等健康结局产生切实影响。生物学潜在机制研究表明，从

生物学进化角度看,根源可能在于“进化不匹配”,母体从生殖细胞水平即可启动对后代的影响,通过当时的身体组成、饮食状态和生活习惯,向后代提供外界世界的信息,在发育早期,由于器官和组织快速发育,对环境更为敏感,通过表观遗传机制产生一系列适应性改变,并长期存在。而社会经济快速发展和营养饮食方式的急速转型,可能造成实际与早期的预测不符,并会导致成人对特定疾病的易感性增加。动物实验和人类队列研究表明,出生时表观遗传状态与发育过程中的营养状态、肥胖与否相关,同时能够预测远期表型,而不仅与出生体重相关。即便在发达地区,研究发现:不同教育水平人群,其饮食习惯仍存在较大差异,在日本,由于普遍的盲目节食,已经带来愈来愈严重的低出生体重。由此,为卫生决策者带来了这样的启示,鉴于成人期慢性病预防效果不佳,应该充分认识到生命早期即开始干预的可能性,即予以年轻女性的健康教育以及母婴时期的充分关注,对于慢病的预防才更为务实和有效,进而代代相传。

此外,对于亚洲人群来说,高危妊娠和低危妊娠中,妊娠期糖尿病均有较高的发病率,因此,除了对孕前、孕期、婴儿期、儿童期均衡饮食、适量运动和保持一定的体重外,应格外注意妊娠期糖尿病的筛查诊断和管理工作。

本书作者系来自我国“DOHaD”联盟的成员,包括儿科、产科、妇儿保健科、营养科的多位国内知名专家,还包括一直以来与中国“DOHaD”联盟保持密切合作的国际“DOHaD”联盟成员——澳大利亚“西澳大学”的学者们。所有参与编写的作者在百忙中,与广大关心这一前沿观点的医生、学者、政策制定者们,无私分享了这一领域的新近进展、证据和观点。在此,也要向各位参与编书工作的专家致以由衷的敬意!

由于本书内容相对庞杂,第一、二部分介绍了“DOHaD”概念的提出和转变,分析实施“DOHaD”理论可能带来的社会经济学效益,到国际“DOHaD”联盟的发展,引入我国的历程;第三部分中对国际上不同成年人慢病的流行病学研究做出了分章介绍;对这种流行病学背后可能的基础理论机制,在



第四部分也从传代效应、表观遗传理论等方面逐章给予介绍；那么究竟该如何根据现有理论，转化为临床实践？本书第五部分，从妊娠期到生后早期营养等临床相关题目做出了介绍。第六部分着重介绍了“DOHaD”在中国的发展和我国学者所做出的努力。本书采用了类似论文集的形式，同时将各个相关内容作出整合，以便读者查阅。希望通过对本书的阅读，越来越多的人开始从新的层面和角度去看待生命早期历程，通过加以适当的关注和干预，对我国未来人口素质切实产生深远而有益的影响。

杨慧霞 段涛

二〇一三年一月

# 目 录

第一章 都哈概念的转变及国际都哈的发展	1
第一节 都哈 (DOHaD) 概念的由来	1
第二节 国际都哈 (DOHaD) 的发展	7
第三节 都哈 (DOHaD) 对远期健康的经济学效应	11
第二章 DOHaD引入中国的历程	17
第三章 DOHaD的流行病学研究	23
第一节 心血管疾病的DOHaD流行病学研究	26
第二节 糖代谢异常的胎儿起源流行病学证据及 机制	29
第三节 DOHaD假说在神经精神疾病方面的 流行病学研究	36
第四节 慢性气道阻塞性疾病的“DOHaD”假说	44
第五节 DOHaD之生殖系统健康与疾病	52
第六节 胎儿宫内环境与PCOS发病起源	62
第四章 DOHaD概念的基础理论	84
第一节 DOHaD效应的多代遗传	84
第二节 追赶性生长的作用	90
第三节 干预的作用	93
第四节 孕妇营养的表观遗传效应	97
第五节 胎儿心血管发育与胎源性心血管疾病	111
第六节 胎儿下丘脑-垂体-肾上腺-胎盘轴的发育对 远期健康的影响	130

第五章 DOHaD理论到实践 .....	157
第一节 孕期营养 .....	157
第二节 妊娠期糖尿病 .....	178
第三节 产后早期营养及干预 .....	188
第四节 宫内宫外生长受限 .....	200
第五节 胎源性疾病与妊娠期高血压 .....	232
第六节 孕产期心理 .....	242
第七节 生命早期第1000天：改变一生，改变未来.....	257
第六章 中国DOHaD在行动 .....	287

## · 第一章 ·

# 都哈概念的转变及国际都哈的发展

### 第一节 都哈 (DOHaD) 概念的由来

近十余年来,国内外学者已开展了大量有关孕期营养、出生体重等生命早期发育状况与成人期血压、血脂、血糖及胰岛素敏感性,以及肥胖、骨质疏松乃至肿瘤等疾病发生率的相关性研究,并基于循证研究的结果提出了关于人类疾病起源的新概念,即都哈(DOHaD)概念,意指“健康和疾病的发育起源(Developmental Origins of Health and Disease)”学说。提出都哈概念的目的在于提高高危人群的早期诊断率及改善治疗方案,并为预防此类疾病的政策制定提供科学依据。

#### 一、DOHaD 概念的提出

早在1989年,英国南安普顿大学流行病学专家Barker教授通过对20世纪初出生于英国死于心血管疾病的男性患者的调查,发现低出生体重和一岁体重低于正常标准的男性死于缺血性心脏病的人数较多。后来通过许多流行病学调查显示,胎儿宫内生长发育状况与某些成人疾病的发生存在一定的关系,根据这些研究结果,1995年Barker提出了“成人疾病的胎儿起源”(fetal origins of adult disease, FOAD)假说,即著名的“Barker假说”(Barker hypothesis)。这一假说认为胎儿在孕中晚期营养不良,会引起生长发育失调,从而导致成年后易患冠心病。并进一步提

出，人的生长发育在胎儿期就已规划好了，又称“胎儿规划”（fetal program）。研究还发现与低出生体重相关的疾病还包括动脉粥样硬化、冠心病、2型糖尿病、中风、慢性支气管炎、骨质疏松以及胰岛素抵抗和“代谢综合征”（包括2型糖尿病、高血压和高血脂）等。此外，不仅是出生时体格小，还有孕妇体型异常（消瘦或超重、肥胖），孕妇的饮食、代谢和内分泌状态异常，胎儿出生后早期的发育问题等，都会引起胎儿和新生儿的生理功能改变，进而增加成年期发生慢性疾病的几率。于是，“成人疾病的胎儿起源”的概念渐渐过渡到了“健康和疾病的发育起源（DOHaD）”的理论。

DOHaD 概念的提出引起了许多流行病专家和研究学者的极大兴趣，展开了大量研究，十多年过去了，大量的研究结果从一定程度上证实了这一假说。

### 二、DOHaD 假说的理论基础

1. 发育的可塑性（developmental plasticity）发育过程中，在不同的环境条件下，一个基因型能够产生许多不同的生理和形态学状态的现象称为“发育可塑性”。这种改变能够使胎儿更好地应对宫内环境的改变。一般认为从妊娠第9周开始胎儿迅速生长，对外界环境变化敏感，并且有适应环境变化的能力，这种能力称为“可塑性”，此期称为“可塑期”。人体许多组织和器官存在这样的可塑期，大部分是在宫内，并且随后逐渐减弱，而不同组织可塑期的时间不同。胎儿发育可塑性使胎儿通过自身稳态系统对环境做出适应性调整，以达到生存的目的。人类发育的可塑性存在于宫内、婴儿期和儿童早期，其中任何一个环节受到干扰都可能为成年疾病的发生埋下隐患。在发育可塑期，不利环境干扰器官发育过程中细胞增殖和分化，改变细胞数量和类型，引发组织重建，不仅影响器官特有功能单位的形成，还可能改变组织中基因的表达，影响细胞信号通路，激素的生成，细胞对激素的敏感性也随之改变。不同脏器发育的关键可塑期存在差异。

2. 适应性反应 正因为发育可塑性的存在，机体在面对环

境干扰时，才能做出适应性的反应，机体对环境做出的适应性反应包括即刻的适应性反应（immediately adaptive responses, IAPs）和预测的适应性反应（predictive adaptive responses, PARs）。宫内发育不良时最明显的 IAPs 是胎儿生长减慢，胎儿生长受限（FGR）。FGR 产生的主要原因是胎盘传递给胎儿的营养减少，胎儿通过减少其代谢需求（降低胰岛素、胰岛素样生长因子 I 的浓度）适应不良的营养供给，或者重新分配胎儿血流保护重要脏器（脑）的发育，导致不对称的生长受限。这种改变虽然保证了胎儿存活，但是却导致低出生体重、新生儿合并症和死亡风险增加，成年疾病易感性也随之增加。IAPs 虽然带来暂时的存活优势，但却为远期健康埋下了祸根。

发育中的器官对其代谢环境很敏感，根据所预测生后环境调节其内环境自稳调定点，选择发育轨迹，这一机制组成了 PARs。PARs 主要发生在可塑期，分为适当和不适当两种，适当的 PARs 所预测的环境引发的表型与未来实际环境相“匹配（match）”，发育成熟的器官适应能力强，机体保持健康，具有进化优势；反之，不适当的 PARs 所预测的环境引发的表型与实际环境“不匹配”，发育成熟的器官不能适应可塑期以外的环境，导致成年疾病的发生。

3. 节约基因型假说 1962 年 Neel 引入节约基因假说解释肥胖和糖尿病的流行，这是最早应用“节约基因型”理论。Neel 提出，在远古时期，由于食物供应的不确定性和食物不能被长期保留，人类的食物摄入形式基本上是“饱一顿，饥一顿”，那些能够在最大程度上有效利用食物的个体具有生存的优势。在经历了反复的饥荒选择之后，那些具有生存优势（即在利用能量上最“节俭”）的个体被自然选择保留下来。在这些被保留下来的个体基因组中调节胰岛素分泌的基因（节俭基因）具有在饱餐后大量分泌胰岛素的能力。因此，在这些个体摄入的大量食物所造成的高血糖可以被转化利用，减少了能量（葡萄糖）在尿中的丢失。在人类进化的近期，由于食物的供应基本有了保证，在进化上曾经显示出优势的节俭基因型对生存而言虽无明显作用，但却仍然

被保存下来，其结果是餐后的高胰岛素血症导致继发的胰岛素抵抗，并随之出现细胞的功能衰竭和糖尿病。

4. 节约表型假说 (thrifty phenotype hypothesis) Barker 和 Hales 解释低出生体重 (LBW) 和成年后 2 型糖尿病 (T2DM) 危险性增加之间的关联时，引入“节约表型”这一概念，认为暴露于宫内营养不良环境，胎儿对这种不良环境做出的调节或适应，优化其能量供给，选择合适的生长轨迹，保持重要脏器的发育，使机体得以存活，这样的个体对生活方式的改变更加敏感，引发成年期代谢疾病，并提出了成人疾病的胎儿起源 (fetal origins of adult disease, FOAD) 假说。胎儿在发育过程中，遇到不利的生长环境，如营养不良，将改变其发育轨道，改变新陈代谢方式，即胎儿变得“节俭”，以分解代谢为主，通过消耗自身物质而降低生长速度，与此同时，流经肝脏和其他腹部器官的血流量减少，以保证心血管和神经系统的发育，这种改变持续很长时间，甚至是永久性的。节约表型假说认为胎儿通过最大限度地利用匮乏的营养供应来适应宫内不良环境以保证生存，而保证生存需要的某些器官的顺利发育可能会导致其他组织永久性的发育和功能方面的改变。

5. 基因环境的相互作用 (gene-environment interaction) 传统观点认为，基因与环境之间的相互作用控制疾病的易感性，现在可以扩大到表观遗传作为一个重要的决定人类疾病起源的因素。表观遗传过程是由生物体的基因与环境相互作用，产生其表型，并提供一个框架以解释个体差异和细胞、组织或器官的独特性，尽管它们具有相同的遗传信息。表观遗传的主要调控包括蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA。它们调节关键细胞的功能，如基因组稳定、X 染色体失活、基因印迹、对非印迹基因重新编程以及运转发育可塑性。通常，DNA 甲基化、组蛋白甲基化、染色质的固缩、DNA 的不可接近性以及基因处于抑制与静息状态有关。而 DNA 的去甲基化、组蛋白的乙酰化和染色质固缩的开启，则与转录的启动、基因活化和行使功能有关。这意味着，不用改变基因本身的结构，而是改变基因转录的微环境就可

以决定基因的活性，令其静息或者使其激活。越来越多的研究显示，父母的饮食和其他危险因素能影响胎儿 DNA 的甲基化模式，并对以后的健康产生永久性影响。此外，环境引起的 DNA 甲基化模式的变化甚至会跨代遗传。

6. 匹配/不匹配、PARs 及 DOHaD——概念上趋于统一 PARs 分为适当和不适当两种，适当的 PARs 所预测的环境引发的表型与实际环境相“匹配 (match)”，机体保持健康；反之，不适当的 PARs 所预测的环境引发的表型与实际环境“不匹配”，导致成年疾病的发生，表型与环境不匹配度决定了个体对慢性疾病的易感性，即“匹配/不匹配模型 (match-mismatch model)”。这一模型解释了与生活方式相关疾病在经济转型国家流行的原因，如 FGR 的胎儿生后可获得的营养增加。还解释了出生体重与成年疾病的危险性受到生后环境的影响：随着全球营养环境的改变，即使是早期正常发育个体，出生后体重快速增加，因不匹配导致疾病易感性也在不断增加。在现代生活模式下，过度的高脂饮食孕妇其子代出生后，仍然暴露于高脂环境，尽管出生前后生活环境极可能“匹配”，但子代失调的代谢表型却进一步加剧。最近的研究认为，高脂饮食导致发育中脂肪异位（生殖腺和肝脏）沉积的启动，断乳后仍接受高脂饮食的刺激，脂肪异位沉积加重。因此，匹配学说不适用于这种极端营养状态。

### 三、从“胎儿起源”到“发育起源”

Barker 在 1995 年提出了胎儿起源假说，这一假说认为胎儿在孕中晚期营养不良会引起生长发育失调，从而导致成年期易患冠心病，FOAD 假说成功解释了宫内环境在成年慢性疾病发生发展中的作用。随着研究的深入和扩展，目前该领域已经从单纯强调胎儿期环境因素的影响发展到关注生命发育的全过程。在人类，生后早期营养主要决定于喂养方式和能量摄入量。目前普遍认为，母乳喂养对子代远期健康起一定保护作用，特别是与子代儿童期肥胖的发生率密切相关。荟萃分析显示，与配方奶喂养学龄儿童比较，母乳喂养学龄儿童肥胖发生率降低 15%~25%。基



于上述研究，形成 DOHaD 假说：人类在早期发育过程中（包括胎儿、婴儿、儿童时期）经历不利因素（营养不良、营养过剩、激素暴露等），组织器官在结构和功能上会发生永久性或程序性改变，影响成年期糖尿病、代谢综合征、心血管疾病、精神行为异常等慢性非传染性疾病的发生发展，成为成年期慢性非传染性疾病病因研究的重要组成部分。

现在，早期提出的“成人疾病的胎儿起源（fetal origins of adult disease, FOAD）”概念，已发展成为“健康和生命的发育起源（developmental origins of health and disease, DOHaD）”概念。这个转变有两个重要的原因：第一，大量的实验结果显示生命早期经历了不利因素，会决定后来一些疾病的风险，这不仅仅特异性的发生在胎儿期，而是发生在整个发育的可塑期。使用“发育（development）”概念可更准确地表明这种效应不仅发生在胎儿阶段，还包括出生早期的新生儿和婴幼儿期。第二，DOHaD 概念强调研究领域不仅仅是疾病和预防，也包括促进健康（health promotion），这对世界各地的公共卫生和教育计划是非常重要的。提出“发育起源（developmental origins）”概念，说明人类在促进健康和疾病发生发展方式的思考上发生了根本性的转变。

早期的 FOAD 倡导者认为产前的因素是最重要的，这种观点支持胎儿期的变化是一些慢性病如冠心病、2 型糖尿病以及骨质疏松的病因，这种早期生命的变化有遗传倾向和影响成年人生活方式，而且会影响随后的生物学行为。与此同时，另一些临床和基础研究者则强调出生后婴儿期和儿童期的环境对于健康和疾病的重要性。那时，这两种学术观点相持不下，理论分歧也使他们难以意识到共同研究这一领域的重要性。发育是一个连续的过程，涉及出生前后。最近，进化发育生物学（evolutionary developmental biology, “evo-devo”）的研究能更广泛地理解发育这一过程，而 DOHaD 现象的研究也为进化发育生物学引入新的概念。这些学术观点的更新和新的研究结果使我们达成了共识：产前和产后的环境因素都发挥了重要作用，对于这些环境的匹配/不匹配程度也非常重要。因此，“发育（development）”概念更强