

满足健康需求的营养型农业与营养分子育种

文琴, 张春义*

中国农业科学院生物技术研究所, 北京 100081

* 联系人, E-mail: zhangchunyi@caas.cn

2015-09-07 收稿, 2015-09-24 接受, 2015-11-03 网络版发表

农业部公益性行业科研专项(201303106)资助



摘要 微量营养素(维生素和矿物质)缺乏导致的“隐性饥饿”, 将导致婴儿出生缺陷及发育不良、增加儿童和孕产妇死亡率及免疫系统弱化等诸多疾病, 影响一个国家或地区人口素质和经济发展。我国居民人均微量营养素摄入明显不足, 近 3 亿人处于“隐性饥饿”状态。生物强化技术是改善人体微量营养素缺乏的最佳手段和途径。以满足健康需求为导向的营养型农业及其分子育种不仅能够给人们带来更优质、更富有营养的食品, 而且还可以提高农作物产品的附加值, 促进农业生产能力和综合效益的全面提高, 并成为推进农业可持续发展的新动力。

关键词

营养型农业
隐性饥饿
生物强化
营养分子育种

农业的主要功能伴随社会的进步与发展正在发生转变。传统农业的主要功能仅是为农民及其他农业生产者创收以维持其生存, 为人们提供必需的基本食物以避免饥饿, 食物所发挥的作用也仅是为人们机体生存与活动所需提供能量和蛋白质。而现代农业的功能发生了根本性转变: 增加农民收入以改善其生活质量, 为人们提供优质食物以保持身体健康。从营养角度来看, 优质食物含有充足的维生素、矿物质以及其他基本营养成分, 可满足人们保持健康平衡的膳食需求。

尽管过去 20 年间, 全球在抗击营养不良领域取得了重要成果, 营养不良人口数量显著减少, 但营养不良问题依旧广泛存在。营养不良主要包括营养缺乏(undernourishment)、营养过剩和“隐性饥饿(undernutrition)”。营养缺乏是指人们摄取的食物不能充分满足人体健康活动的能量所需, 也没有足够的蛋白质吸收量, 导致饥饿、学习能力下降、疾病甚至过早死亡。营养过剩主要表现为超重或肥胖(overweight/obesity), 后者会引发包括心血管病、2 型糖尿病、癌症和骨关节炎等在内疾病的发生。全球各个国家和地区的超重和肥胖人数正不断攀升, 现阶段

大约有 5 亿人肥胖^[1], 严重危害全球公共健康, 拖累经济发展, 提高了发展中国家贫困人口比率、发病率和死亡率^[2]。“隐性饥饿”指微量元素缺乏症, 是由一些微量营养元素, 如铁、锌、碘等金属元素或维生素摄入不足引起的, 导致包括体重偏轻、个子矮小等发育不良的身体缺陷、认知缺陷、生殖缺陷、贫血、失明及抵抗力下降等^[3]。

据 2014 年联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)食品营养报告显示, 2012~2014 年, 全球大约有 8.05 亿人, 即约占全球人口总数 11.3% 的人营养不良^[4]。中国的营养安全现状不容乐观, 从 2014 年全国城乡居民膳食能量及营养素摄入情况来看(农业部食品营养所研究报告), 人均能量需求基本得到满足, 但微量元素明显不足, 膳食纤维、钙、铁等微量营养素的摄取均未达到推荐量。

为解决全球面临的营养问题, 人们提出了营养敏感型农业(nutrition-sensitive agriculture)的概念, 其目的是通过农业发展, 缩小人们日常可获得、易获得的食物质量与人们健康膳食需求之间的差距^[5]。这一目标的实现关乎健康、教育、科技、经济、环境、社

引用格式: 文琴, 张春义. 满足健康需求的营养型农业与营养分子育种. 科学通报, 2015, 60: 3543–3548

Wen Q, Zhang C Y. Nutrition-oriented agriculture and molecular breeding for human health (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 3543–3548, doi: 10.1360/N972015-01025

会等众多因素,必须由政府通过与包括民间组织、私营企业和学术团体等在内的相关者合作来予以解决.由联合国粮食及农业组织和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于 2014 年 11 月联合举办的第二届国际营养大会(Second International Conference on Nutrition, ICN2)针对“营养为何重要,我们可以做什么”发布了《营养问题罗马宣言》,倡导人人享有获得充足、安全和营养食物的权利,敦促各国政府做出承诺,采取措施,防止饥饿、肥胖和微量营养素缺乏等各类营养不良问题.宣言强调,可持续的粮食系统对于促进健康饮食至关重要,呼吁各国政府将营养目标纳入农业规划的制定和实施过程,确保粮食安全,实现健康饮食^[1].

1 生物强化与营养型农业

对于健康饮食,在资源相对匮乏、农业发展相对落后的阶段,食品的数量一度被认为是最重要的.但随着科技和社会的不断进步,人类对健康饮食的认识不断深入,食物营养品质对于人体智力和体力正常发育重要性的认识得到进一步强化.人们对于微量元素缺乏症,即“隐性饥饿”的日益关注恰恰印证了这一营养学观点的转变.

由微量元素缺乏引起的“隐性饥饿”通常不会让人有饥饿的感觉,但会严重影响人们的身体健康,导致多种神经系统疾病及慢性疾病的发生.“隐性饥饿”现象在全球范围内,尤其在广大发展中国家广泛存在,对于人体健康、教育水平和经济发展具有决定性影响^[6].

据《中国居民与慢性病状况报告(2015 年)》显示,2012 年成人营养不良率为 6%,儿童青少年生长迟缓率和消瘦率分别为 3.2%和 9.0%.6 岁及以上居民贫血率为 9.7%,其中 6~11 岁儿童和孕妇贫血率分别为 5.0%和 17.2%.过去 10 年间,钙、铁、维生素 A、维生素 D 等部分营养素缺乏依然存在.因此,亟需提高中国人群的食物质量,减少并防止由“隐性饥饿”引发的发育迟缓、贫血、失明、传染病以及死亡等.2004 年开始实施的中国生物强化项目(HarvestPlus China),旨在通过现代生物技术与传统育种技术相结合培育富含微量营养素的作物新品种,从而解决我国人群普遍存在的“隐性饥饿”问题,促进中国经济和社会的可持续发展.该项目的目标作物包括小麦(*Triticum aestivum*)、水稻(*Oryza sativa*)、玉米(*Zea mays*)、甘

薯(*Dioscorea esculenta* (Lour.) Burkill)和马铃薯(*Solanum tuberosum*),目标营养素包括铁、锌、维生素 A 和叶酸.

维生素 A 缺乏是我国、特别是经济落后地区人群的常见病.维生素 A 具有抗氧化、防衰老、保护心脑血管、维持正常视力、预防夜盲症和干眼病等功能,植物中的类胡萝卜素被人体吸收后可以转化成维生素 A.高 β -胡萝卜素甘薯的成功培育是中国生物强化项目早期获得的最重要成果,每天食用 100~200 g 这样的甘薯可有效解决人体维生素 A 缺乏的问题.为证明高 β -胡萝卜素甘薯对儿童维生素 A 缺乏症的改善作用,中国生物强化项目的研究人员进行了人群干预试验:抽取四川省某县 2 个乡 111 名 3~10 岁维生素 A 缺乏和边缘性缺乏的儿童作为研究对象,按年龄、性别、血清维生素 A 水平随机分为干预组(56 人)和对照组(55 人),干预组儿童每人每日食用高 β -胡萝卜素甘薯(β -胡萝卜素含量为 52.8 $\mu\text{g/g}$ 鲜重)110 g,对照组儿童食用等量当地普通甘薯(β -胡萝卜素含量为 2.3 $\mu\text{g/g}$),干预期为 56 d.结果显示,干预组血清维生素 A 水平(117 $\mu\text{g/L}$)增加量明显高于对照组(58 $\mu\text{g/L}$),维生素 A 缺乏改善率(63.3%)明显高于对照组(42.9%)^[7].此项研究表明,通过生物强化技术培育获得的高 β -胡萝卜素甘薯能明显改善维生素 A 缺乏儿童的营养状况,这或许是解决儿童维生素 A 缺乏问题的有效途径.

叶酸是一种 B 族维生素,人体自身无法合成,必须从食物中摄取.它是 DNA 合成的重要成分,能够促进大脑组织正常发育.孕妇补充适量的叶酸可以有效避免胎儿出现早产、畸形、脊柱开裂、体重不足、兔唇等现象的发生^[8].由于主食中叶酸含量很低,人们通常选择化学合成的药剂来摄取补充叶酸所需.当不慎摄入这类药剂过多时,将引起细胞中 DNA 甲基化过程,导致宫颈癌、胆管细胞癌的患病风险大大提高,还会导致孕妇体内维生素 B₁₂ 的严重缺乏而引起婴儿神经系统受到伤害.对人体 DNA 甲基化的研究表明,生命早期的环境因素对于生命后期的健康状况具有长期实质性的影响,这一结论是第一次在人体实验中得到证实^[9].还有研究者对基因 *VTRNA2-1*(*VTRNA2-1* 是一个肿瘤抑制基因,也控制着机体对病毒感染的应答)抑制子研究,通过全基因组测序获悉,环境引起的 *VTRNA2-1* 的损失效果印迹到早期胚胎发育、后期变异以及疾病发生等一系列过

程,进一步证实了生命早期受外界环境因素影响带来的变化是深远的^[10]。为此,通过生物强化技术,提高食品内叶酸含量可以有效解决叶酸补充不当的问题。最近,国内有研究者已经通过利用代谢组学、遗传学、分子生物学等多种研究手段,在玉米中发现叶酸合成关键基因,让人们看到了食补叶酸的希望(未发表数据)。

因此,本文所指的营养型农业具有其特定的科学内涵和时代背景,它在以提供大量营养素为主导方向的传统农业背景下,针对人群微量营养素摄入不足的问题,通过生物强化技术为人们提供富含人体必需微量营养素(如铁、锌、维生素等)的高品质食物,以满足人体智力和体力健康发展的需求,是现代农业发展的重要内涵。

2 营养分子育种

营养分子育种是营养型农业发展的根本性基础。营养分子育种就是以提高人体健康水平为目标,通过分子生物学、合成生物学、代谢组学和基因组学等现代生命科学研究手段,对作物内源代谢和/或者运输途径进行修饰、改造以加强作物自身合成和/或有效运输微量营养素的能力,从而培育满足人体营养需求的农作物新品种。例如,类胡萝卜素、抗坏血酸(维生素C)和类黄酮等营养代谢物一般都可由生物合成^[11],而对于同属微量营养素范畴的矿物元素(如铁、锌、碘等)的生物强化,往往是通过改善土壤环境和加强生物吸收、运输和储存营养物质能力来提高植物体内营养素的生物积累水平^[12]。

2.1 个性化食物

为满足人们千差万别的营养膳食需求,在新一代基因测序技术和大数据处理系统诞生的前提下,基于分子设计的个性化作物育种将成为趋势。个性化育种概念类似于个性化医疗,其特点是将一改传统的被动育种策略,以不同人群的个性化营养需求为导向,实现精准定向的营养分子育种,提高农业产品的综合竞争力。个性化育种将带来个性化饮食,满足人们不同层次、不同特点的饮食需求,必然引起传统农业模式和人们生活方式的深刻变革。

2.2 单一营养性状的分子育种

迄今为止,人们已经在多种作物、蔬菜和水果

上实现了单一营养性状的生物强化目的。例如,人们可以通过修饰植物内源代谢途径,来提高植物自身合成维生素A、叶酸、维生素C、维生素E。(i)可以在目标代谢路径上,增强限速步骤的酶活性;(ii)可以过表达在关键起始步骤上起催化作用的酶,保证整个代谢途径的活性;(iii)可以抑制竞争通路或分支,保证能量在相对合适的通路上定向流动;(iv)还可以扩大代谢流,降低途径中反馈抑制作用,使目标产物以稳定的方式得到积累^[13]。通过上述策略的应用,目前已经获得了胡萝卜素高达37 μg/g的第二代黄金大米,可以提供人体每日需要的维生素A前体^[14];还有叶酸含量高达1723 μg/100 g的转基因水稻,该100 g大米可提供普通人4倍的需求的叶酸量^[15]。

对于金属元素等无机物微量营养元素的营养强化策略,一般包括外源添加、传统育种和转基因手段。有研究表明,通过改变植物体外环境来提高作物铁元素的效果很微小,转基因方法才是最有效的,尤其对于水稻和小麦这两种作物^[16,17]。除此之外,已经在谷物中确定与铁相关的多个数量性状位点(quantitative trait locus, QTL),这将有助于铁元素生物强化项目的进一步开展^[18]。

2.3 复合营养性状的分子育种

随着人们对食物营养品质要求的不断提高和生物技术的不断进步,生物强化策略正在由单一营养性状逐步向复合营养性状方向变化。有研究获得了在胚乳中同时积累3种不同维生素的转基因玉米,这3种维生素来自3条不同的代谢途径。与非转基因玉米相比,转基因玉米含有169倍的β-胡萝卜素、6倍的抗坏血酸和2倍的叶酸,其性状至T₃代都能稳定表达。该技术大大超过传统育种提高营养素水平的效果,为获得营养趋于完整平衡的食物开辟了新途径^[19]。在此过程中,不同营养素之间的相互调控作用应给予充分关注。

2.4 基于整合组学的分子育种

将代谢组学、基因组学、全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)等理论和技术进行系统集成,通过学科交叉创新将成为营养分子育种的有效工具。华中农业大学的研究人员对水稻中的840种代谢产物和来自不同栽培稻品种的约

640 万单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)进行了代谢物 GWAS(metabolic genome-wide association study, mGWAS)分析,发现数百个自然变异能够影响许多次生代谢产物的生成.通过数据挖掘,他们鉴定出了 36 个候选基因,这些基因可调控影响水稻生理学和营养学特性的代谢产物的水平.该研究成果为作物功能基因组学研究提供了一种高效、快速进行大规模基因功能鉴定的新方法,也为作物营养品质形成机制研究和遗传改良实践提供了新思路^[20].

2.5 营养单倍型组与分子设计

对农作物全基因组水平的单倍型(即单倍型组, haplotype)进行分析有助于全面理解农艺性状形成的遗传学基础.其中,对营养品质性状的形成具有决定作用的全部单倍型可称为营养单倍型组(nutritional haplotype).GWAS与营养单倍型组分析相结合,可实现通过优良等位变异聚合实现营养分子育种的目的.科学家对 6 种维生素 E 代谢产物与来自 281 个不同栽培玉米品种的 59 万个 SNPs 标记一起进行了 mGWAS 分析.在代谢通路水平上,他们对 60 个候选基因进行了评估,鉴别出 2 个主效基因,并筛选出了 *ZmVTE4*(γ -tocopherol methyltransferase)基因的最佳单倍型^[21].GWAS 研究结合 mGWAS 分析,可同时对大量品种进行筛查,为了解遗传对于代谢多样性的影响以及它们与复杂性状之间的相关性提供了可能.

3 政策建议

以满足人体健康需求为导向的营养型农业及营养分子育种的发展,关键在于我国城乡居民对营养型食物的需求和传统农业向现代农业的主动转变.通过生物强化技术培育富含人体必需微量营养素的作物新品种既是解决人群营养不良问题经济有效的途径,也是营养型农业发展的核心和基础,更是连接现代农业与公共健康二者的桥梁.

(i) 设立国家科技发展规划,支撑营养型农业发展.将增进人民营养健康作为国家长期战略和基本国策,推动营养型农业研究体系进入国家“十三五”规划,使关系国计民生、满足健康需求的食物发展与营养改善在国家发展规划中占据应有地位、体现应有力度;从健康营养品质形成的分子机理、优

良品种培育与栽培、产品加工、市场消费等全产业链和全价值链出发,聚焦营养导向型作物育种、营养提升型种养技术、营养保持型加工技术、营养素互作机理、营养功能风险评估、食物营养消费生产一体化推进等重点瓶颈问题,促进农业育种、栽培与营养强化、食品工程等不同学科间的协同创新;将作物营养强化作为预防和克服营养不良、提高国民体质和智力水平的核心技术,设立国家重大科技专项,对营养型农业以及针对贫困地区的作物营养强化予以专门支持.

(ii) 推进国家食物营养立法,保障营养型农业发展.通过立法促进食物营养工作是推动国民健康改善的现实途径.日本于 1952 年出台《营养改善法》,美国于 1946 年颁布《学生午餐法》,芬兰、澳大利亚、菲律宾、韩国、泰国、印度、肯尼亚、沙特阿拉伯等国家先后制定了食物营养相关法律法规.我国正处于全面建成小康社会的关键时期,要从根本上改善中国人民的营养状况,就必须尽快制定国民食物营养法,以立法的形式建立起农业发展与营养改善制度,支撑营养型农业的健康发展.

(iii) 加大营养知识科普宣传,重视营养型农业发展.加强营养健康科普宣传,引导人民形成科学、合理和均衡的食物消费观念和膳食方式.以《中国食物与营养发展纲要》、《中国居民膳食指南》等为指导,从食物消费环节切入,提高全社会的营养意识,从而拉动营养型农业的发展.应以政府部门、企事业单位为主体,抓住适当时机,充分利用网络、手机客户端等新媒体渠道,大力宣传食物营养知识,增强居民的膳食营养消费意识和能力.重点推进中小学生学习健康教育,将食物营养知识进教材、进课堂、进食堂,并通过“小手拉大手”方式向家长传递营养知识,让营养知识物化为膳食结构合理的一日三餐.

(iv) 创新营养产业发展模式,促进营养型农业发展.营养型农业在中国的成功实施关乎健康、教育、经济、环境以及社会等方面,依赖全产业链和全价值链的健康运行.农业生产是全产业链和价值链的最基础环节,营养分子育种是农业生产的核心动力,生物强化是生物育种的核心策略.由此,以消费者需求为导向,提高农业核心竞争力,增强产业链整体竞争力,引领产业链上各经济组织寻找和占领新的利润增长点、创造新的生产方式和需求,都离不开生物强化技术的引擎作用.生物强化将引

领可持续的粮食系统产业链对抗营养不良, 结合环境、卫生、食品安全、社会保护、国际贸易和投资等综合措施实现健康膳食的目标。

总之, 在国际粮食安全政策引导下, 依靠生物强

化技术发展农业, 不仅关注产量的提高, 更重要的是提高农产品的营养价值, 提高市场竞争力, 一方面可使人们获得丰富食品的途径多样化, 另一方面可加快营养食品的供应速度, 实现农业可持续发展。

致谢 本文在第 535 次香山科学会议“满足健康需求的营养型农业”中心议题发言的基础上吸收与会专家的部分观点整理而成。

参考文献

- 1 Permanent Representation of China to the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). The second international conference on nutrition was held in Rome (in Chinese). *World Agr*, 2015, 1: 190 [中国常驻联合国粮农机构代表处. 第二届国际营养大会在罗马召开. *世界农业*, 2015, 1: 190]
- 2 World Bank. Prioritizing nutrition in Agriculture and Rural Development: Guiding Principles for Operational Investments: Health, Nutrition and Population (HNP) Discussion Paper. Washington: The World Bank, 2012
- 3 World Bank. Improving Nutrition through Multisectoral Approaches. Washington: The World Bank, 2013
- 4 Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food and Nutrition in Numbers 2014. Rome: FAO, 2014
- 5 Jaenicke H, Virchow D. Entry points into a nutrition-sensitive agriculture. *Food Secur*, 2013, 5: 679–692
- 6 UNICEF. Micronutrients and Hidden Hunger. New York: Unicef Dominican Republic, 2003
- 7 Zeng G, Lin L, Liu Z Y, et al. Study on the nutritional intervention of biofortified beta-carotene rich sweet potato on vitamin A status of children. *Acta Nutri Sin*, 2008, 30: 576–579 [曾果, 林黎, 刘祖阳, 等. 生物强化高 β -胡萝卜素甘薯对儿童维生素 A 营养干预研究. *营养学报*, 2008, 30: 576–579]
- 8 Bae S, Ulrich C, Bailey L, et al. Impact of folic acid fortification on global DNA methylation and one-carbon biomarkers in the Women's Health Initiative Observational Study cohort. *Epigenetics*, 2014, 9: 396–403
- 9 Dominquez-Salas P, Moore S E, Barker M S, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun*, 2014, 5: 1–7
- 10 Silver M J, Kessler N J, Hennig B J, et al. Independent genome-wide screens identify the tumor suppressor VTRNA2-1 as a human epiallele responsive to periconceptional environment. *Genome Biol*, 2015, 16: 1–14
- 11 Capell T, Christou P. Progress in plant metabolic engineering. *Curr Opin Biotechnol*, 2004, 15: 148–154
- 12 Gómez-Galera S, Rojas E, Sudhakar D, et al. Critical evaluation of strategies for mineral fortification of staple food crops. *Transgenic Res*, 2010, 19: 165–180
- 13 Zhu C F, Sanahuja G, Yuan D W, et al. Biofortification of plants with altered antioxidant content and composition: Genetic engineering strategies. *Plant Biotechnol J*, 2013, 11: 129–141
- 14 Jacqueline A P, Catherine A S, Sunandha C, et al. Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nat Biotechnol*, 2005, 23: 482–487
- 15 Storozhenko S, De Brouwer V, Volckaert M, et al. Folate fortification of rice by metabolic engineering. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 1277–1279
- 16 Masuda H, Aung M S, Nishizawa N K. Iron biofortification of rice using different transgenic approaches. *Rice (NY)*, 2013, 6: 1–12
- 17 Borrill P, Connorton J M, Balk J, et al. Biofortification of wheat grain with iron and zinc: Integrating novel genomic resources and knowledge from model crops. *Front Plant Sci*, 2014, 5: 1–8
- 18 Murgia I, Arosio P, Tarantino D, et al. Biofortification for combating “hidden hunger” for iron. *Trends Plant Sci*, 2012, 17: 47–55
- 19 Naqvi S, Zhu C, Farre G, et al. Transgenic multivitamin corn through biofortification of endosperm with three vitamins representing three distinct metabolic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 7762–7767
- 20 Chen W, Gao Y, Xie W, et al. Genome-wide association analyses provide genetic and biochemical insights into natural variation in rice metabolism. *Net Genet*, 2014, 46: 714–721
- 21 Lipka A E, Gore M A, Maqallanes-Lundback M, et al. Genome-wide association study and pathway-level analysis of tocopherol levels in maize grain. *G3 (Bethesda)*, 2013, 3: 1287–1299

Nutrition-oriented agriculture and molecular breeding for human health

WEN Qin & ZHANG ChunYi

Biotechnology Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China

Micronutrient deficiency is a major form of undernutrition, usually recognized as “hidden hunger” and already proved to cause high levels of economic and social losses at all income levels. In past ten years, “hidden hunger” elimination has become a global concern. There are about two billion people suffering from hidden hunger, including nearly 300 million Chinese people. HarvestPlus-China program (HPC) was launched in 2004, the counterpart of which is the international HarvestPlus program (HP). With the generous supports of HP, HPC has been committed, by adopting biofortification in staple food crops, to the reduction of “hidden hunger” which is prevalent in both rural and urban population. Biofortification has worldwide been recognized a sustainable and effective approach to deliver micronutrients to malnourished population, thus playing an essential and significant role in agricultural, economic and social development. From technological standpoint, molecule marker-assisted breeding and genome-selection breeding in combination with metabolomics and phenomics have been approved highly efficient in developing nutritious food crops. Nutrition-oriented agriculture and plant breeding will not only enable people to have an easier access to diverse foods for their health but also can improve the added value of agricultural products, thus promoting the development of related industries, and becoming the new driving force for sustainable development in agriculture.

nutrition-oriented agriculture, hidden hunger, biofortification, nutrition molecular breeding

doi: 10.1360/N972015-01025