·综 述·

产前应激对子代神经行为的影响

袁秋芳，柳涛

南昌大学第一附属医院儿科，江西 南昌 330006

摘 要： 妊娠期是女性身体和心理所面临的特殊时期，期间可能经历各种压力带来的应激。持续或严重的产前应激不仅对母体产生不良影响，而且可损害子代大脑结构和功能，增加子代神经心理发育障碍的风险，如抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍和学习记忆能力损伤等。本文总结了研究中常用的产前应激动物模型，归纳了产前应激对子代神经行为发育的影响及机制的研究进展，并对未来可能研究方向进行了讨论与展望，以期为产前应激后子代不良神经行为的干预提供新的思路。

关键词： 产前应激；子代；神经行为

中图分类号：R715 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)07-0762-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0814

Effects of prenatal stress on the neurobehavioral development of offspring

YUAN Qiufang, LIU Tao

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, 330006, China

Corresponding author: LIU Tao, E-mail: liutao1241@ncu.edu.cn

Abstract: Pregnancy is a special period for women both physically and psychologically, during which they may experience various stressors. Persistent or severe prenatal stress not only adversely affects the mother, but also impairs the offspring's brain structure and function, increasing the risk of neuropsychological development disorders, such as depression, anxiety, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and learning and memory impairment, etc. This review summarizes the commonly used animal models of prenatal stress, and the research progress on the effects and mechanisms of prenatal stress on the development of offspring. In addition, the possible future research directions are discussed and prospected, so as to provide new ideas for the intervention of adverse neurobehavior in offspring after prenatal stress.

Keywords: prenatal stress; offspring; neurobehavior

产前应激是指母体在妊娠期受到应激性生活事件或环境等因素刺激，表现出的全身非特异性适应反应[1]。随着社会的快速发展，尤其在新型冠状病毒大流行期间，全球妊娠期妇女经历了各种各样的应激，产前应激的发生率较之前上升 49.7%，已成为全球性公共卫生难题[2]。持续或严重的产前应激对子代大脑功能和神经行为发育产生不利影响，这种影响甚至可以持续至青春期及成年[3-4]。对胎脑核磁共振的研究发现，经历了产前焦虑的孕妇，其胎儿的海马和额叶皮质体积减小[5]。这种皮质厚度减少也见于母亲经历了产前压力的 7 岁龄儿童[6]。国外一项系统回顾性研究表明，经历过产前焦虑的母亲，其子代额叶、颞叶和边缘区域的厚度显著减小，且对应脑区的功能亦发生了变化[7]。随着研究的不断深入，人们认识到产前应激介导的不利影响可能会导致后代的长期行为缺陷，但具体神经生物学机制认识不足。本文对产前应激的模型、对子代神经行为的影响及相关机制等研究进展作一综述，以期为未来产前应激导致子代不良神经行为的研究提供新的方向，为早期干预提供新的思路。

1 产前应激模型

动物模型为产前应激对子代神经发育的影响提供了令人信服的证据。依据压力方式的不同，可将产前应激的动物模型分为药物应激、环境刺激及联合应激模型等。

1.1 药物应激模型 腹腔注射病毒模拟物聚肌苷酸：聚胞苷酸（polyinosine:polycytidine，poly I:C）

基金项目：国家自然科学基金(32060186)；南昌大学研究生创新专项资金项目(YC2023-B060)

作者简介：袁秋芳(1988-)，女，主治医师，硕士研究生，主要研究方向为儿科神经科学。

通信作者：柳涛，E-mail：liutao1241@ncu.edu.cn

或细菌脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）可产生先天免疫反应，因此成为建立产前应激模型最常用的药物。Poly I:C 是一种合成的双链 RNA（double-stranded RNA，dsRNA），与来自活病毒的 dsRNA 以相同的方式激活 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLR）-3，可引发先天免疫反应和随后的炎症反应[8]。例如给孕鼠注射 Poly I:C 导致母体免疫激活后，其子代出现一系列类似精神分裂症的行为[9-10]。LPS 是革兰氏阴性菌外膜的一种成分，与哺乳动物 TLR-4 结合，产生信号级联反应，最终导致炎症反应[11]。Rahimi 等[12]在小鼠妊娠 17d 时腹腔注射 LPS 后，发现其子代皮质酮水平比对照组明显升高。母体腹腔注射皮质醇也可诱导其免疫激活，导致子代出现焦虑抑郁样行为[13]。

1.2　环境刺激模型　环境刺激模型有束缚应激[14]、变频超声刺激[15]等。束缚模型是采用行为制动的方式对动物产生单纯性心理应激，因该方法操作简单，因而成为最常用的环境刺激模型。具体来说，将啮齿动物放置在一个限制运动活动的顶部及周围带有开口的装置中，保证充分的空气交换，每天应用 3 次，每次 45min[16]。Shao 等[17]在大鼠妊娠 14～20d 期间，分别在 8:00—11:00、12:00—15:00、16:00—19:00 进行产前束缚应激，每次 45min，在子代青春期进行强迫游泳实验，发现经历了产前应激的子代雌鼠静止时间显著增加。贾宁等[18]在大鼠妊娠 14d 给予束缚应激，45min/次，3 次/d，共 7d，发现子代 30 日时糖水偏好实验中的糖水消耗量比对照组显著减少。

1.3　联合应激模型　联合应激模型包括：产前束缚联合强光照射，大气污染联合产后垫料改变及慢性不可预知刺激[19-20]等。Moura 等[21]从小鼠妊娠 14d 至分娩期间给予产前束缚联合强光照射，每次 45min，每天 3 次，发现损害了子代成年后认知记忆。Block 等[22]在孕鼠妊娠第 2～17d 期间，每三天 1 次吸入有害气体，联合第 13d 时换成稀薄垫料，第 17.5d 时取母鼠的血测量皮质醇水平，与对照组相比联合应激组皮质醇水平显著增高。建模方法总结见表 1。

表 1　各种类型的产前应激模型建立方法列表

Tab. 1　List of methods for establishing various types of prenatal stress models

序号	参考文献	模型
1	[9]	Poly I:C 10mg/kg 1 次
2	[10]	Poly I:C 5mg/kg 1 次
3	[11]	LPS 25μg/kg 1 次
4	[13]	皮质酮 10mg/kg 1 次
5	[14]	4h 束缚，1 次/d
6	[15]	变频超声刺激
7	[16、21]	45min 束缚，3 次/d（时间固定），联合光照刺激
8	[17]	45min 束缚，3 次/d，时间随机
9	[18]	45min 束缚，3 次/d
10	[19]	慢性不可预知应激 2h/次，2 次/d：暴露于肮脏的大鼠垫料、接触异物（大理石或乐高积木）、30°倾斜笼子、移除垫料、频繁更换垫料、通宵开灯、通宵湿垫料和通宵更换笼子伴侣
11	[20]	慢性不可预知应激 1 种刺激/d，2 次/d（最后 5 种除外）：夹尾（5min）、束缚（3h）、自来水游泳（5min）、水平震荡（30min）、夜相给亮（12h）、禁水（24h）、禁食（24h）、潮湿垫料（24h）、鼠笼倾斜（24h）
12	[22]	每三天 1 次有害气体吸入联合护理不当

注：序号与表 2 母亲应激模型对应。

2　产前应激对子代神经行为的影响

压力对大脑健康的影响从子宫里就开始了。研究发现，产前母体压力会影响子代的大脑并造成诸多行为异常，包括抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）和学习记忆能力损伤等[4,23]。

2.1　焦虑　众多研究表明产前应激对子代焦虑情绪有影响。Choi 等[13]在 ICR 小鼠孕 14d 时腹腔注射皮质酮，发现幼年与成年子代在旷场中心活动距离均减少。Suwaluk 等[14]在妊娠大鼠第 14～20d 期间给予产前束缚应激，结果应激组青春期子代在高架十字迷宫实验中开放臂时间减少。这些研究提示，产前应激对子代多个年龄阶段的焦虑情绪均有促进作用。

2.2　抑郁　抑郁症是主要以情绪低落、快感缺失、绝望等为主要特征的情绪或心理障碍。在啮齿类动物中，快感缺失通常表现为对蔗糖的偏好降低，而绝

望测试的金标准是强制游泳测试以及尾巴悬吊测试。最初，动物会主动游泳或挣扎，随后，动物开始表现出静止期，然后不动时间逐渐增加。不动时间的增加被认为是抑郁样行为。例如，Zoubovsky 等[19]通过建立产前束缚应激模型及产后子代交叉养育，行为测试结果显示子代 4 周龄时在强迫游泳和糖水偏好测试中表现出抑郁样行为。Fidilio 等[24]对孕 14d 的大鼠建立产前应激模型，发现青春期雌性子代在强迫游泳中出现了抑郁行为。Sheu 等[10]在孕鼠 17d 时给予腹腔注射 Poly I:C，结果显示应激组子代成年期在强迫游泳中不动时间增加、糖水偏好下降。以上研究表明，产前应激会引起子代产生抑郁行为。

2.3 *认知功能* 认知功能包括学习、记忆、语言、理解和逻辑推理等功能。越来越多的研究结果显示，母亲产前应激会在一定程度上降低子代认知水平。在妊娠中晚期给予小鼠束缚联合光照应激模型的研究中发现其成年子代认知记忆能力均显著低于对照组[21]。事实上，这种负面影响在青春期也存在，一项动物实验对怀孕小鼠进行慢性不可预知刺激，结果提示其 42 日龄的应激组子代学习记忆能力比对照组差[20]。这些研究显示，母亲产前应激会降低子代多个年龄段的认知水平。

2.4 *社交障碍* 母亲产前应激可能会增加子代社交障碍的风险。对孕鼠进行变频超声刺激[15]或束缚联合光照刺激[16]，发现应激组子代在 22 和 33 日龄及成年期均出现社交行为显著减少。以上研究结果说明产前应激对子代的社交行为有负面影响。产前应激对子代神经行为影响总结见表 2。

表 2 产前应激对子代焦虑、抑郁、认知功能及社交的影响

Tab. 2 Effects of prenatal stress on anxiety, depression, learning and memory, and social interaction in offspring

物种	参考文献	母亲应激模型	建模妊娠天数	子代年龄(d)	焦虑程度		抑郁程度		认知功能		社交	
					雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠	雌鼠	雄鼠
Rats												
Sprague-Dawley	[9]	1	9.5	60	—	—	—	—	↓	↓	—	—
Sprague-Dawley	[14]	5	14～20	40～42	↑	↑	—	—	—	—	—	—
Wistar	[15]	6	1～21	22、33	—	—	—	—	—	—	↓	↓
Sprague-Dawley	[17]	8	14～20	36～38	—	—	↑	无影响	—	—	—	—
Sprague-Dawley	[18]	9	14～20	30	—	—	↑	↑	—	—	—	—
Mice												
C57BL/6	[10]	2	17	63、84	↑	↑	↑	↑	—	—	—	—
C57BL6/J	[11]	3	9	56～70	↑	↑	↑	↑	—	—	—	—
ICR	[13]	4	14	幼年和成年	↑	↑	↑	↑	↓	↓	—	—
CD1	[16]	7	12～分娩	10～14 周	↑	↑	—	—	—	—	↓	↓
Swiss	[21]	7	14～分娩	成年	无影响	无影响	—	—	↓	↓	—	—
C57BL6/J	[19]	10	6.5～16.5	28	↑	↑	↑	↑	—	—	—	—
C57BL/6N	[20]	11	1～分娩	42	—	—	—	—	↓	↓	—	—
C57BL6/J	[22]	12	2～分娩	30、60	—	—	—	—	—	—	无影响	↓

注：母亲应激模型顺序接表 1，—表示未测试，↑表示加重，↓表示减退。

3 产前应激对子代神经行为影响的机制

在神经发育阶段扰乱环境条件会对子代的神经发育和行为产生不利影响。然而，导致这种精神病理学现象的可能机制仍然知之甚少。

3.1 *神经细胞结构和数目的异常* 长期以来学者们认为，脑内的神经细胞结构和功能异常是 ASD 或精神分裂症等很多神经或精神障碍疾病的基础[25]。例如 Dong 等[26]研究不仅证实了产前应激与成年子代前额叶皮层神经细胞树突棘密度之间呈现负相关，而且发现这些神经细胞结构改变与子代焦虑情绪之间存在显著负相关。Sheu 等[10]在小鼠孕晚期给予腹腔注射 Poly I:C 发现，产前应激导致子代海马齿状回新生神经细胞增殖减少和树突状突起发育异常。

3.2 *胶质细胞的表达和功能异常* 胶质细胞是大脑先天免疫的关键参与者，包括小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞和室管膜细胞。胶质细胞过度激活会导致炎性反应，并调节神经细胞的活性和连接[27]。Ślusarczyk 等[28]发现，产前压力可能导致子代小胶质细胞过度激活，表现为海马和额叶皮层中 Iba1 免疫阳性细胞数量增加，并导致成年雄性大鼠后代出现抑郁样行为。在妊娠晚期给予大鼠建立 LPS 模型，发现其子代的额叶皮层和海马中的星形胶质细胞激活[29]。Hayes 等[30]通过向孕鼠注射 poly I:C 导致母体免疫激活，并向子代注射 LPS，发

现子代的小胶质细胞在整个发育轨迹中都表现出免疫反应性下降，并导致纹状体环路发育异常。此外，产前应激还可损害脊髓少突胶质细胞成熟[31]。这些研究不仅表明胶质细胞功能异常可导致子代出现情绪障碍，而且证明胶质细胞-神经元的交互作用是重要的机制之一。

3.3　基因表达的异常　Dong 等[32]对产前应激后胎儿（妊娠第 15.5d）大脑转录组的显著差异表达基因（significantly differentially expressed genes，DEGs）进行了系统分析，发现上调的 DEGs 主要富集在细胞周期通路中，主要表达于背侧前脑，包括皮质板和海马，而下调的 DEGs 则显著富集在与神经元功能相关的多个通路中，尤其是突触传递，主要位于胎儿大脑的腹侧部分，尤其是中脑和后脑。该研究表明，产前应激改变了整个胎儿大脑的转录组，并且发育中大脑响应环境损害的细胞类型和大脑区域不同。

哺乳动物中基因表达的控制除了通过转录和翻译起始调节外，还可以通过表观遗传来控制。表观遗传是指环境与基因之间相互作用，在不改变 DNA 序列的情况下调节基因表达，包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 和染色质重塑等，并将其传递给其他世代[33]。在妊娠晚期对大鼠进行慢性不可预测的应激研究中发现，子代成年雌雄小鼠额叶皮质和海马的 DNA 甲基转移酶活性增加、额叶皮质的组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸乙酰化降低；子代成年雌性小鼠海马的组蛋白 H3 第 14 位赖氨酸乙酰化增加；在额叶皮质中，子代成年雄性小鼠组蛋白脱乙酰酶活性下降，而雌性小鼠是增加的[34]。国外一项关于孕产妇创伤后应激障碍与后代 DNA 甲基化和皮质醇水平关系的研究表明，72%的女性在怀孕期间有创伤后应激障碍症状，其子女有更高的皮质醇水平和诸多基因（*NR3C1*、*HTR3A* 和 *BNDF*）甲基化的差异[35]。以上研究表明，出生前的表观遗传调控可以对大脑的发育和功能产生深远的影响。

3.4　其他　此外，下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）、炎症介质等多种因素参与了产前应激对子代的影响。产前压力会导致胎儿大脑炎性反应，表现为大脑中炎症因子 IL-6 或 TNF-α 升高，并导致成年子代社交偏好指数下降或焦虑行为[36-37]。产前束缚联合光照应激子代海马中端粒酶逆转录酶水平降低，并持续到成年，导致子代 HPA 轴损伤[38]。

综上所述，许多因素导致母亲产前应激，而新型冠状病毒大环境下母体应激更明显，诸多证据表明母亲产前应激会对子代神经行为产生持久的不利影响，可能是通过大脑神经重塑和表观遗传等机制引起。妊娠期不同时间及不同的压力会导致子代出现特定模式的精神障碍，这也增加了研究产前应激对子代影响的复杂性，因此在评估子代神经行为时需注意产前应激建模方式、子代性别及年龄的不同。此外，产后的环境丰富化对产前压力的不良后果有恢复作用，它有助于逆转产前压力在分子、结构和行为水平上引起的影响[39]。现阶段国内外关于产前应激对子代特定神经核团的研究仍相对较少，进一步研究可深入至神经核团之间的环路水平，探明具体连接机制，并进行功能验证，寻找重要的桥梁脑区，将对探求针对性的干预策略提供治疗靶点。

参考文献

[1] Wu S, Gennings C, Wright RJ, et al. Prenatal stress, methylation in inflammation-related genes, and adiposity measures in early childhood: The programming research in obesity, growth environment and social stress cohort study[J]. Psychosom Med, 2018, 80(1): 34-41.

[2] Boekhorst M, Muskens L, Hulsbosch LP, et al. The COVID-19 outbreak increases maternal stress during pregnancy, but not the risk for postpartum depression[J]. Arch Womens Ment Health, 2021, 24(6): 1037-1043.

[3] Wang S, Ding C, Dou C, et al. Associations between maternal prenatal depression and neonatal behavior and brain function-evidence from the functional near-infrared spectroscopy [J]. Psychoneuroendocrinology, 2022, 146: 105896.

[4] Lautarescu A, Craig MC, Glover V. Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development[J]. Int Rev Neurobiol, 2020, 150: 17-40.

[5] Wu Y, Lu YC, Jacobs M, et al. Association of prenatal maternal psychological distress with fetal brain growth, metabolism, and cortical maturation[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(1): e1919940.

[6] Davis EP, Hankin BL, Glynn LM, et al. Prenatal maternal stress, child cortical thickness, and adolescent depressive symptoms[J]. Child Dev, 2020, 91(2): e432-e450.

[7] Adamson B, Letourneau N, Lebel C. Prenatal maternal anxiety and children's brain structure and function: A systematic review of neuroimaging studies[J]. J Affect Disord, 2018, 241: 117-126.

[8] Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, et al. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappa B by Toll-like receptor 3[J]. Nature, 2001, 413(6857): 732-738.

[9] Li W, Sun F, Guo X, et al. Behavioral abnormalities and phosphorylation deficits of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 in rat offspring of the maternal immune activation model[J]. Physiol Behav, 2020, 217: 112805.

[10] Sheu JR, Hsieh CY, Jayakumar T, et al. A critical period for the development of schizophrenia-like pathology by aberrant postnatal neurogenesis[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 635.

[11] Depino AM. Early prenatal exposure to LPS results in anxiety-and depression-related behaviors in adulthood[J]. Neu-

roscience, 2015, 299: 56-65.

[12] Rahimi S, Peeri M, Azarbayjani MA, et al. Long-term exercise from adolescence to adulthood reduces anxiety-and depression-like behaviors following maternal immune activation in offspring[J]. Physiol Behav, 2020, 226: 113130.

[13] Choi GE, Chae CW, Park MR, et al. Prenatal glucocorticoid exposure selectively impairs neuroligin 1-dependent neurogenesis by suppressing astrocytic FGF2-neuronal FGFR1 axis[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(6): 294.

[14] Suwaluk A, Chutabhakdikul N. Altered development of prefrontal GABAergic functions and anxiety-like behavior in adolescent offspring induced by prenatal stress[J]. Brain Sci, 2022, 12(8).

[15] Abramova O, Ushakova V, Zorkina Y, et al. The behavior and postnatal development in infant and juvenile rats after ultrasound-induced chronic prenatal stress[J]. Front Physiol, 2021, 12: 659366.

[16] Davis JL, O'connor M, Erlbacher H, et al. The impact of maternal antioxidants on prenatal stress effects on offspring neurobiology and behavior[J]. Yale J Biol Med, 2022, 95(1): 87-104.

[17] Shao S, Yao D, Li S, et al. N-cadherin regulates GluA1-mediated depressive-like behavior in adolescent female rat offspring following prenatal stress[J]. Neuroendocrinology, 2022, 112(5): 493-509.

[18] 贾宁，孙钦儒，苏倩. 产前应激孕鼠子代抑郁样行为观察及机制探讨[J]. 山东医药，2016，56(27)：16-19.
Jia N, Sun QR, SU Q. Observation and mechanism exploration of depression like behavior in offspring of prenatal stress pregnant mice[J]. Shandong Pharma, 2016, 56(27): 16-19. (in Chinese)

[19] Zoubovsky SP, Williams MT, Hoseus S, et al. Neurobehavioral abnormalities following prenatal psychosocial stress are differentially modulated by maternal environment[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 22.

[20] 刘洁，阿迪莱·麦麦提阿卜杜拉，苏童. 产前慢性应激对子代幼年小鼠空间学习记忆能力的影响[J]. 职业与健康，2021，37(2)：167-170.
Liu J, Adilai·Maimaitiabudulai, Su T. The effect of prenatal chronic stress on the spatial learning and memory abilities of offspring young mice[J]. Occupation and Health, 2021, 37(2): 167-170. (in Chinese)

[21] Moura CA, Oliveira MC, Costa LF, et al. Prenatal restraint stress impairs recognition memory in adult male and female offspring[J]. Acta Neuropsychiatr, 2020: 1-6.

[22] Block CL, Eroglu O, Mague SD, et al. Prenatal environmental stressors impair postnatal microglia function and adult behavior in males[J]. Cell Rep, 2022, 40(5): 111161.

[23] Manzari N, Matvienko-Sikar K, Baldoni F, et al. Prenatal maternal stress and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: A systematic review and meta-analysis[J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2019, 54(11): 1299-1309.

[24] Fidilio A, Grasso M, Caruso G, et al. Prenatal stress induces a depressive-like phenotype in adolescent rats: The key role of TGF-β1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1075746.

[25] Liao X, Vasilakos AV, He Y. Small-world human brain networks: Perspectives and challenges[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 77: 286-300.

[26] Dong E, Guidotti A, Zhang H, et al. Prenatal stress leads to chromatin and synaptic remodeling and excessive alcohol intake comorbid with anxiety-like behaviors in adult offspring[J]. Neuropharmacology, 2018, 140: 76-85.

[27] Neniskyte U, Gross C T. Errant gardeners: Glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(11): 658-670.

[28] Ślusarczyk J, Trojan E, Głombik K, et al. Prenatal stress is a vulnerability factor for altered morphology and biological activity of microglia cells[J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 82.

[29] De Souza DF, Wartchow KM, Lunardi PS, et al. Changes in astroglial markers in a maternal immune activation model of schizophrenia in wistar rats are dependent on sex[J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 489.

[30] Hayes LN, An K, Carloni E, et al. Prenatal immune stress blunts microglia reactivity, impairing neurocircuitry[J]. Nature, 2022, 610(7931): 327-334.

[31] Paladini MS, Marangon D, Rossetti AC, et al. Prenatal stress impairs spinal cord oligodendrocyte maturation via BDNF signaling in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(4): 1225-1240.

[32] Dong Y, Weng J, Zhu Y, et al. Transcriptomic profiling of the developing brain revealed cell-type and brain-region specificity in a mouse model of prenatal stress[J]. BMC Genomics, 2023, 24(1): 86.

[33] Chalfun G, Reis MM, De Oliveira MBG, et al. Perinatal stress and methylation of the NR3C1 gene in newborns: systematic review[J]. Epigenetics, 2022, 17(9): 1003-1019.

[34] Possamai-Della T, Cararo JH, Aguiar-Geraldo JM, et al. Prenatal stress induces long-term behavioral sex-dependent changes in rats offspring: The role of the HPA axis and epigenetics[J]. Mol Neurobiol, 2023; 60(9): 5013-5033.

[35] Hjort L, Rushiti F, Wang SJ, et al. Intergenerational effects of maternal post-traumatic stress disorder on offspring epigenetic patterns and cortisol levels[J]. Epigenomics, 2021, 13(12): 967-980.

[36] Potter HG, Kowash HM, Woods RM, et al. Maternal behaviours and adult offspring behavioural deficits are predicted by maternal TNFα concentration in a rat model of neurodevelopmental disorders[J]. Brain Behav Immun, 2023, 108: 162-175.

[37] Chen HJ, Antonson AM, Rajasekera TA, et al. Prenatal stress causes intrauterine inflammation and serotonergic dysfunction, and long-term behavioral deficits through microbe-and CCL2-dependent mechanisms[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 191.

[38] Liu MY, Wei LL, Zhu XH, et al. Prenatal stress modulates HPA axis homeostasis of offspring through dentate TERT independently of glucocorticoids receptor[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(3): 1383-1395.

[39] Mccreary JK, Metz GAS. Environmental enrichment as an intervention for adverse health outcomes of prenatal stress[J]. Environ Epigenet, 2016, 2(3): dvw013.

收稿日期：2023-08-09 **修回日期**：2023-12-05 **本文编辑**：杨媛媛