

• 综 述 •

孕期咖啡因暴露对儿童生长发育影响的研究进展

魏雨萌, 杨凡

四川大学华西第二医院儿科/出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610000

摘 要: 孕期咖啡因暴露是指孕母在妊娠期间摄入富含咖啡因的物质, 如茶、咖啡、可乐、能量饮料和巧克力等食品, 或者使用一些含有咖啡因的感冒药、镇痛药。目前流行病学及动物研究揭示了孕妇在妊娠期间即使摄入安全剂量咖啡因也可能对后代产生不良影响。不当的孕期咖啡因暴露作为生命早期的不良环境因素, 可能与儿童期及成年时期多种疾病发生的风险增加有关。有研究显示妊娠期间母亲摄入咖啡因与儿童超重肥胖、认知与行为发育障碍之间存在相关性, 但尚存在一定争议。该文综述了孕期咖啡因暴露对儿童长期生长发育的影响, 并总结了潜在机制, 为儿童超重肥胖及认知与行为发育障碍的病因研究提供了更多的临床思路。

关键词: 孕期咖啡因暴露; 超重肥胖; 认知与行为发育; 儿童

中图分类号: R179

文献标识码: A

文章编号: 1008-6579(2025)03-0303-05

doi: 10.11852/zgetbjzz2024-0148

Research progress on the effects of prenatal caffeine exposure on children's growth and development

WEI Yumeng, YANG Fan

Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China

Corresponding author: YANG Fan, E-mail: 506742295@qq.com

Abstract: Prenatal caffeine exposure (PCE) refers to the consumption of caffeine-rich substances including tea, coffee, cola, energy drinks, and chocolate, and certain caffeine-containing cold and pain medications during pregnancy. Current epidemiological and animal studies have revealed that even a safe dose of caffeine during pregnancy might lead to adverse effects on offspring. Improper PCE, considered an adverse environmental factor during early development, might correlate with an elevated risk of various diseases in both childhood and adulthood. Studies suggest an association between maternal caffeine intake during pregnancy and an increased likelihood of offspring overweight/obesity, as well as cognitive and behavioral developmental disorders, although this association remains debated. This article reviews the impact of PCE on the long-term growth and development of children, and summarizes the potential mechanisms, offering clinical insights into the etiology of childhood overweight, obesity, and cognitive and behavioral developmental disorders.

Keywords: prenatal caffeine exposure; overweight and obesity; cognitive and behavioral development; children

咖啡因是世界上使用最广泛的精神活性物质之一, 成人摄入适宜的咖啡因可降低一些神经系统疾病、心血管疾病、代谢性疾病及癌症发生的风险^[1-2], 利于人体的健康。然而, 孕妇的咖啡因代谢较慢, 消除咖啡因所需的半衰期在妊娠晚期可长达 15h; 且咖啡因容易通过胎盘, 而胎儿及胎盘不存在代谢咖啡因的酶; 同时咖啡因也会引起子宫及胎盘的血管收缩^[3]。这些因素都会导致胎儿咖啡因暴露时间比成人更长, 从而影响胎儿的生长发育。因此, 早在 1980 年, 美国食品药品监督管理局就提出妊娠期应慎用咖啡因^[4]。统计数据显示, 孕期咖啡因暴露

(prenatal caffeine exposure, PCE) 在欧美国家比较普遍, 在美国, 82% 的孕妇每天摄入咖啡因, 而在法国, 这一比例为 91%^[5]。过去认为在怀孕期间每天摄入少于 300mg 的咖啡因不太可能损害妊娠健康^[6]。然而, 越来越多的研究表明, 即使怀孕期间每日咖啡因摄入量低至 100~200mg, 也可能会增加不良妊娠结局的风险, 如流产^[7]、低出生体重^[8]; 增加后代不良神经发育结局^[9]、超重肥胖^[10] 的风险。目前关于 PCE 的研究侧重于负面的妊娠结局, 而对儿童出生以后的健康关注较少, 本文旨在对 PCE 对儿童远期生长发育的影响做一综述。

作者简介: 魏雨萌 (1999—), 女, 在读硕士研究生, 主要研究方向为儿童营养和行为发育。

通信作者: 杨凡, E-mail: 506742295@qq.com

1 孕期咖啡因暴露与儿童超重肥胖

怀孕期间均衡的饮食已被证明与降低后代肥胖的风险有关^[11],含咖啡因的食物和饮料是否可以成为怀孕期间健康饮食的组成部分是具有争议的。大多数动物及人体研究表明母亲孕期摄入咖啡因与子代超重肥胖风险增加之间存在显著关联。研究人员通过动物实验探索 PCE 导致儿童超重肥胖的潜在机制。例如, Xu 等^[12]发现 PCE 会抑制胎儿下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的发育,下调胎儿海马 11 β -羟基类固醇脱氢酶-2(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, 11 β -HSD-2)的表达,促进 11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1, 11 β -HSD-1)和糖皮质激素(glucocorticoid, GC)受体的表达,并增强海马 11 β -HSD-2 启动子的 DNA 甲基化,这些变化会使子代的代谢功能发生长期改变。Xu 等^[13]还发现, PCE 导致胎儿过度暴露于母体 GC,会激活胎儿肝脏 CCAAT 增强子结合蛋白 α 信号传导及下调 Sir-tuin1 表达,从而介导了高水平的组蛋白乙酰化和 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)的表达。这种 GC 依赖性胆固醇代谢编程效应持续到成年期,导致高胆固醇血症的发生。此外, Liu 等^[14]发现孕期摄入咖啡因会引起胎儿糖脂代谢途径改变,参与胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)/胰岛素信号通路的基因如 IGF-1、IGF-1 受体和胰岛素受体的表达受到抑制,而参与脂联素和瘦素信号通路的基因如脂联素受体 2、瘦素受体和 AMP 活化蛋白激酶 α 2 表达增加。

在人体研究中, PCE 作为儿童肥胖的病因学研究已成为一个重点研究领域。荷兰的一项前瞻性队列研究发现母亲在怀孕期间摄入高水平的咖啡因(>360mg/d)与儿童在 10 岁时身体的脂肪量、体质指数、全身脂肪、腹部内脏脂肪和肝脏脂肪增加有关^[15]。美国一项为期 15 年的前瞻性队列研究发现,与孕期未摄入咖啡因的孕妇相比,孕期摄入咖啡因使后代儿童肥胖风险增加 87%,这种关联得到了剂量-效应关系的支持(母亲每日咖啡因摄入量<150mg, OR=1.77;每日咖啡因摄入量 $\geq$ 150mg, OR=2.37),孕母咖啡因摄入量每增加一个单位,后代肥胖的风险就会增加 23%^[16]。挪威一项队列研究通过在怀孕中期评估这些孕妇的咖啡因摄入量,发现婴儿期过快的追赶生长和儿童时期超重的风险随着孕母咖啡因摄入量增加而增加,孕妇在怀孕期间咖

啡摄入量>200mg/d 与婴儿出生后在最初几个月体重增加速度快和整个儿童时期的体质指数较高有关,支持怀孕期间限制咖啡因摄入量(<200mg/d)的建议^[17]。一项在爱尔兰进行的队列研究也得出同样的结论,并证明了母亲孕期咖啡因摄入量与后代在 5 岁和 9 岁时肥胖风险增加相关,其中与咖啡中咖啡因摄入的相关性更强^[18]。然而,在一项病例对照研究中通过测定孕妇在妊娠<20 周和 $\geq$ 26 周时血清副黄嘌呤(咖啡因的主要代谢物),并对其后代在 4 岁及 7 岁时进行随访,这些儿童在 4 岁时肥胖患病率为 11.7%, 7 岁时为 6.5%,但并未发现孕妇在怀孕期间增加咖啡因摄入量会增加儿童肥胖的风险^[19]。

由于婴儿期过快的追赶生长是肥胖和心脏代谢性疾病病因学中确定的危险因素,孕期不当的咖啡因暴露与超重肥胖之间的联系可能与其所致的婴儿期过快的追赶生长有关,从而增加儿童超重肥胖及成人期疾病的风险。这也提示不当的宫内咖啡因暴露可能是儿童期超重肥胖的潜在宫内环境起源之一。

2 孕期咖啡因暴露与儿童认知与行为发育

目前,关于 PCE 影响儿童神经认知发育的具体机制还有待探索。PCE 与胎儿大脑结构改变、认知和行为发育异常的相关证据主要来自动物研究。动物研究显示了关于 PCE 对后代发育结局影响的相关结果,如大量使用咖啡因与致畸效应如神经管、眼睛、唇、心血管和血管的畸形有关^[20-23]。PCE 也会导致成年啮齿动物的后代出生后的认知和行为改变,这些长期的改变包括空间识别和记忆障碍、运动活动的变化和情绪的过度反应^[24]。一项动物研究表明,孕期较高剂量的咖啡因暴露会使胎儿和新生儿大脑中的腺苷 A₁ 和 A_{2A} 受体、PKA C(α)、C(β) 和 pCREB 的表达明显增加,而在成年后代的海马中表达受到抑制,同时脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和蛋白酪氨酸激酶- β 的表达在不同年龄段均有所降低。这些结果表明,胎儿宫内腺苷受体和 cAMP/PKA/pCREB 通路的宫内编程受损可能在 PCE 诱导的成年后代认知障碍中发挥了重要作用^[25]。

关于孕期咖啡因摄入与后代长期认知与行为发育结局关系的人体研究较少,且得出结果并不一致。法国一项队列研究发现咖啡因摄入量与 5.5 岁时儿童的智商(intelligence quotient, IQ)存在负相关,与每天摄入咖啡因<100mg 的母亲相比,其母亲每天摄入 $\geq$ 200mg 咖啡因的儿童 IQ 更接近临界值或更

低^[26]。美国一项探讨 PCE 与各种发育结果之间关系的研究发现,即使在目前推荐的“安全”剂量下,PCE 与儿童的外化问题和大脑结构改变有关,认为目前推荐的“安全”咖啡因剂量需要重新评估,以确保不会对儿童的大脑结构和认知与行为发育产生任何负面影响^[27]。丹麦的一项队列研究,通过收集孕妇在妊娠 15 周和 30 周咖啡和茶的摄入数据,随访其后代发生行为发育障碍的风险,发现母亲在怀孕 15 周时从咖啡和茶中摄取大量咖啡因与儿童在 11 岁时发生行为障碍有关,认为孕 15 周比孕 30 周胎儿的大脑发育对咖啡因更敏感^[28]。Silva 等^[29]进行的一项系统综述,纳入 5 项关于母亲孕期摄入咖啡因与后代注意缺陷与多动障碍关系的队列研究,其中只有一项研究发现了正相关。然而,Barr 等^[30]未发现孕期母亲咖啡因摄入与儿童在生命前 7 年里不良神经行为后果的相关证据。与 Barr 等^[30]的研究结果类似,Loomans 等^[31]在妊娠第 16 周左右测量孕妇咖啡因摄入量,通过随访其后代在 5~6 岁时行为发育情况,发现 PCE 对后代的神经发育无影响。

目前关于孕期咖啡因摄入对儿童神经发育产生的不良影响尚存在争议,导致研究结果不同的原因有:对重要混杂因素的控制有限、对孕期咖啡因摄入的信息存在回忆偏倚等。未来工作中,亟需更多的前瞻性队列研究进一步探索两者间的相关性。

3 孕期咖啡因暴露影响儿童生长发育的潜在机制

健康和疾病的发育起源理论认为生命早期不良环境因素的暴露如空气、水、食物、土壤和化学物质的暴露会损害儿童期以及成年期的健康。流行病学和动物学研究表明,产前咖啡因暴露引起生殖和发育毒性^[32-33],可能是认知与行为发育障碍、成年代谢性疾病发生的诱因,对后代的生长发育具有短期和长期危害。根据目前的动物模型研究,科研人员主要提出了下述 PCE 影响子代生长发育的潜在机制。

3.1 孕期咖啡因暴露与下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴是一个复杂的神经内分泌系统,在出生前、后的应激防御应答中发挥重要作用^[34]。研究发现,PCE 可导致胎儿肾上腺功能发育受损,其甾体合成酶如甾体合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)和胆固醇侧链裂解酶(P450 cholesterol side chain cleavage, P450scc)的表达均降低,PCE 通过调节多个甾体合成酶系统的转录激活因子类固醇生成转录因子(steroidogenic factor 1, SF1)启动子区甲基化和组蛋白乙酰化修饰,抑制 SF1 及甾体合成酶系统表达,

从而减少胎儿肾上腺 GC 的合成^[13]。因此,PCE 引起胎儿的 HPA 轴发育受损,可使其体内 GC 分泌水平异常,影响胎儿对宫内外环境稳态维持及正常的生长发育。

“宫内编程(intrauterine programming)”是指宫内发育时期遭受的损伤导致组织结构与功能永久改变的过程^[35]。不良的宫内环境可通过影响胎儿 HPA 轴的发育,还能引起子代出生后 HPA 轴功能编程改变,主要表现为 HPA 轴低基础活性和高应激敏感性编程^[36]。研究指出,HPA 轴的宫内编程与神经精神性疾病和代谢疾病的发生密切相关^[37-38]。动物研究表明 PCE 导致后代大鼠宫内生长迟缓(intrauterine growth restriction, IUGR),并增加了其后代对情绪和认知障碍以及成年时期代谢性疾病的易感性,其机制与 HPA 轴相关的神经内分泌代谢编程改变有关^[39-40],HPA 轴的宫内编程可加速代谢紊乱的过程,在 PCE 诱导的神经精神疾病和代谢性疾病的发生发展中起着重要作用。

大量研究发现,孕期不良环境所致的 IUGR 胎儿存在母源性 GC 过暴露、肝脏低 IGF1 表达的现象,同时伴随着全身性糖、脂代谢紊乱^[41-42]。PCE 所致的母源性高 GC 暴露可通过负向调节 IGF1 表达及下游信号通路,诱导多组织器官的结构与功能发育呈 GC 依赖性编程改变,可表现为宫内 IUGR 发生和出生后过快的追赶性生长,从而导致各脏器功能发育异常及全身糖脂代谢功能紊乱^[43]。“宫内分泌发育编程”假说揭示了 IUGR 后代成年时期易患代谢综合征的潜在机制,该假说认为不良的宫内环境改变了 HPA 轴的发育,增加子代对外周组织代谢的激素敏感性,从而加速代谢紊乱的过程^[44],这也提示 HPA 轴的神经内分泌代谢编程涉及成人代谢综合征宫内起源的潜在机制。

3.2 孕期咖啡因暴露与海马 海马作为 HPA 轴的高位调节中枢,参与调节内脏活动、内分泌、记忆、情绪反应等生理活动,不仅可抑制 HPA 轴的应激反应,还可促进应激状态下亢进的 HPA 轴恢复到基础水平^[45]。因此,海马损伤会直接干扰 HPA 轴的功能活动。兴奋性递质谷氨酸(glutamic acid, Glu)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)分别是海马体中的兴奋性和抑制性神经递质。研究表明,PCE 可通过释放过量的 Glu 而损害胎儿海马区域的神经元,并诱导谷氨酸脱羧酶 67(glutamate decarboxylase 67, GAD67)上调^[46],而 GAD67 是将 Glu 转化为 GABA 的必需酶。PCE 诱导的 GAD67 上调导致海马兴奋/抑制输出失衡,引起海马调控功

能异常。海马结构损伤和调控功能异常可能是介导子代 HPA 轴高应激敏感性的的重要机制。

综上所述,目前研究表明 PCE 对儿童远期生长发育可能具有一定的负面影响。WHO 建议孕妇安全的每日咖啡因摄入量应保持在 300mg 以下,英联邦皇家食品管理委员会及美国妇产科协会推荐孕妇每日咖啡因摄入量不要超过 200mg,需要注意的是,由于遗传变异、表观遗传和环境因素共同影响,导致个体敏感性的差异,而目前推荐的安全剂量对某些个体来说可能仍然过高,同时在分子水平上,咖啡因诱导的疾病易感性和遗传性的机制尚不清楚,因此,建议孕妇在妊娠期间适当摄入咖啡因。加强咖啡因对母体及胎儿毒性的健康教育,指导孕期健康生活,对提高人口生存质量具有重要意义。

参考文献

- [1] Kim Y, Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and all-cause and cause-specific mortality: A Meta-analysis by potential modifiers [J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34 (8): 731-752.
- [2] Zhao LG, Li ZY, Feng GS, et al. Coffee drinking and cancer risk: An umbrella review of Meta-analyses of observational studies[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 101.
- [3] van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, caffeine, and health[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 369-378.
- [4] Goyan JE. Food and drug administration news release number P80-36[R]. Washington DC: Food and Drug Administration, 1980.
- [5] James JE. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: A narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2021, 26(3): 114-115.
- [6] Doepker C, Franke K, Myers E, et al. Key findings and implications of a recent systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1536.
- [7] Jafari A, Naghshi S, Shahinfar H, et al. Relationship between maternal caffeine and coffee intake and pregnancy loss: A grading of recommendations assessment, development, and evaluation-assessed, dose-response meta-analysis of observational studies[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 886224.
- [8] Soltani S, Salari-Moghaddam A, Saneei P, et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and risk of low birth weight: A dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(2): 224-233.
- [9] Christensen ZP, Freedman EG, Foxe JJ. Caffeine exposure in utero is associated with structural brain alterations and deleterious neurocognitive outcomes in 9-10 year old children [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 186: 108479.
- [10] Jin F, Qiao C. Association of maternal caffeine intake during pregnancy with low birth weight, childhood overweight, and obesity: A Meta-analysis of cohort studies[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2021, 45(2): 279-287.
- [11] Chen LW, Aubert AM, Shivappa N, et al. Maternal dietary quality, inflammatory potential and childhood adiposity: An individual participant data pooled analysis of seven European cohorts in the ALPHABET consortium[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 33.
- [12] Xu D, Zhang B, Liang G, et al. Caffeine-induced activated glucocorticoid metabolism in the hippocampus causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis inhibition in fetal rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44497.
- [13] Xu D, Luo HW, Hu W, et al. Intrauterine programming mechanism for hypercholesterolemia in prenatal caffeine-exposed female adult rat offspring[J]. *Faseb J*, 2018, 32 (10): 5563-5576.
- [14] Liu Y, Xu D, Feng J, et al. Fetal rat metabolome alteration by prenatal caffeine ingestion probably due to the increased circulatory glucocorticoid level and altered peripheral glucose and lipid metabolic pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 262(2): 205-216.
- [15] Voerman E, Jaddoe VW, Hulst ME, et al. Associations of maternal caffeine intake during pregnancy with abdominal and liver fat deposition in childhood[J]. *Pediatr Obes*, 2020, 15(5): e12607.
- [16] Li DK, Ferber JR, Odouli R. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of obesity in offspring: A prospective cohort study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(4): 658-664.
- [17] Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: Results from a large Norwegian prospective observational cohort study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (3): e018895.
- [18] Chen LW, Murrin CM, Mehegan J, et al. Maternal, but not paternal or grandparental, caffeine intake is associated with childhood obesity and adiposity: The lifeways cross-generation cohort study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109 (6): 1648-1655.
- [19] Klebanoff MA, Keim SA. Maternal serum paraxanthine during pregnancy and offspring body mass index at ages 4 and 7 years[J]. *Epidemiology*, 2015, 26(2): 185-191.
- [20] Rorabough BR. Does prenatal exposure to CNS stimulants increase the risk of cardiovascular disease in adult offspring? [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 652634.
- [21] Korekar G, Kumar A, Ugale C. Occurrence, fate, persistence and remediation of caffeine: A review[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(28): 34715-34733.
- [22] Lekchaoum T, Buddawong A, Ahi S, et al. Effect of caffeine on genes expressions of developing retinas in the chick model[J]. *Anat Cell Biol*, 2022, 55(3): 311-319.
- [23] Basnet RM, Zizioli D, Muscò A, et al. Caffeine inhibits direct and indirect angiogenesis in zebrafish embryos[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4856.

- [24] Li M, Francis E, Hinkle SN, et al. Preconception and prenatal nutrition and neurodevelopmental disorders: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):1628.
- [25] Li Y, Zhang W, Shi R, et al. Prenatal caffeine damaged learning and memory in rat offspring mediated by ARs/PKA/CREB/BDNF pathway[J]. *Physiol Res*, 2018, 67(6): 975-983.
- [26] Galéra C, Bernard JY, van der Waerden J, et al. Prenatal caffeine exposure and child IQ at age 5.5 years: The EDEN mother-child cohort[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(9):720-726.
- [27] Zhang R, Manza P, Volkow ND. Prenatal caffeine exposure: Association with neurodevelopmental outcomes in 9- to 11-year-old children[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(5): 563-578.
- [28] Hvolgaard Mikkelsen S, Obel C, Olsen J, et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and behavioral disorders in 11-year-old offspring: A Danish national birth cohort study[J]. *J Pediatr*, 2017, 189: 120-127. e121.
- [29] Silva Bdel P, Anselmi L, Schmidt V, et al. Caffeine consumption during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic literature review[J]. *Cad Saude Publica*, 2015, 31(4): 682-690.
- [30] Barr HM, Streissguth AP. Caffeine use during pregnancy and child outcome: A 7-year prospective study[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 1991, 13(4): 441-448.
- [31] Loomans EM, Hofland L, van der Stelt O, et al. Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5- to 6-year-old children[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(2): e305-313.
- [32] Chen G, Zhang Q, Ai C, et al. Serum metabolic profile characteristics of offspring rats before and after birth caused by prenatal caffeine exposure[J]. *Toxicology*, 2019, 427: 152302.
- [33] Gwon LW, Park SG, Lin C, et al. The effects of caffeine and bisphenol A singularly or in combination on cultured mouse embryos and yolk sac placenta[J]. *Reprod Toxicol*, 2020, 91: 92-100.
- [34] 汪晖, 焦哲潇. 孕期不良环境所致的子代多种疾病易感及其宫内编程机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(1): 12-27.
- Wang H, Jiao ZX. Prenatal adverse environment increased offspring susceptibility to multiple chronic diseases and intrauterine programming mechanisms[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2017, 31(1): 12-27. (in Chinese)
- [35] Matthews SG, McGowan PO. Developmental programming of the HPA axis and related behaviours: Epigenetic mechanisms[J]. *J Endocrinol*, 2019, 242(1): 69-79.
- [36] Liu L, Wen Y, Ni Q, et al. Prenatal ethanol exposure and changes in fetal neuroendocrine metabolic programming[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1): 61.
- [37] Batchelor V, Pang TY. HPA axis regulation and stress response is subject to intergenerational modification by paternal trauma and stress[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2019, 280: 47-53.
- [38] Zheng X, Cheng Y, Chen Y, et al. Ferulic acid improves depressive-like behavior in prenatally-stressed offspring rats via anti-inflammatory activity and HPA axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):493.
- [39] He B, Wen Y, Hu S, et al. Prenatal caffeine exposure induces liver developmental dysfunction in offspring rats[J]. *J Endocrinol*, 2019, 242(3): 211-226.
- [40] Xu D, Wu Y, Liu F, et al. A hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic programmed alteration in offspring rats of IUGR induced by prenatal caffeine ingestion[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264(3): 395-403.
- [41] He Z, Zhang J, Huang H, et al. Glucocorticoid-activation system mediated glucocorticoid-insulin-like growth factor 1 (GC-IGF1) axis programming alteration of adrenal dysfunction induced by prenatal caffeine exposure[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 302: 7-17.
- [42] Hu S, Xia L, Luo H, et al. Prenatal caffeine exposure increases the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease in female offspring rats via activation of GR-C/EBP α -SIRT1 pathway[J]. *Toxicology*, 2019, 417: 23-34.
- [43] He Z, Zhu C, Huang H, et al. Prenatal caffeine exposure-induced adrenal developmental abnormality in male offspring rats and its possible intrauterine programming mechanisms[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2016, 5(2): 388-398.
- [44] Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development[J]. *Early Hum Dev*, 2005, 81(9): 723-734.
- [45] De Alcubierre D, Ferrari D, Mauro G, et al. Glucocorticoids and cognitive function: A walkthrough in endogenous and exogenous alterations[J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(10): 1961-1982.
- [46] Lu M, He X, Jiao Z, et al. The upregulation of glutamate decarboxylase 67 against hippocampal excitability damage in male fetal rats by prenatal caffeine exposure[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(11): 2703-2717.

收稿日期:2024-02-06 修回日期:2024-05-20 本文编辑:李少闻