DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250102

孕期药物暴露与不良妊娠结局：流行病学分析与安全性评估

刘雯雨#，肖晚晴#，邱琇*

（广州医科大学附属妇女儿童医疗中心，广东 广州 510623）

【摘要】孕期药物使用普遍存在，但孕期药物使用安全性证据仍不足。多数新药缺乏妊娠安全数据，中药/中成药使用率激增但机制不明，药物联合使用率高而相关风险不清。本文总结了现有药物调查方法的优势与偏倚；阐述了孕激素、抗生素、解热镇痛药、精神类药物、中药/中成药等在孕期使用的流行病学特征与地域差异以及药物联用情况；讨论了单药及药物联用对多种不良结局的影响；阐明了药物联用对妊娠结局作用的潜在机制；并探讨国际妊娠用药分级体系的冲突与局限性。厘清孕期单药与多药使用对出生结局的影响及潜在机制，对本土化妊娠用药风险评估框架建设、多药协同暴露防控策略制定及临床精准用药决策具有重要意义。

【关键词】药物暴露；妊娠结局；药物监管；孕期

中图分类号：R114　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2025）01-0010-10

Drug use during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological analysis and safety assessment

Liu Wenyu#, Xiao Wanqing#, Qiu Xiu*

(Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, Guangdong, China)

【Abstract】Drug use during pregnancy is highly prevalent, but evidence on the safety of such use remains limited. Most newly approved drugs lack sufficient safety data for pregnancy, and the use of traditional Chinese medicines/Chinese patent medicines has surged despite unclear mechanisms. Additionally, the high prevalence of polypharmacy during pregnancy is accompanied by unclear associated risks. This review systematically summarizes the advantages and limitations of current methods for investigating drug use. It provides a comprehensive overview of the epidemiological characteristics, regional variations, and polypharmacy patterns in the use of progestogens, antibiotics, antipyretics and analgesics, psychotropic drugs, and traditional Chinese medicines/Chinese patent medicines during pregnancy. Moreover, it discusses the effects of single-drug and polypharmacy exposure on adverse birth outcomes, elucidates the potential mechanisms underlying the effect of polypharmacy on pregnancy outcomes, and explores the conflicts and limitations of international pregnancy drug

收稿日期：2025-01-15；**修回日期：**2025-02-20

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82173525）；国家自然科学基金青年基金项目（42207496）；广东省基础与应用基础研究基金省市联合基金重点项目（2022B1515120080）；广州市卫生健康科技重大项目（2023A031001）；广州市科学技术局基础与应用基础研究项目（2024A03J1104）

通信作者：邱　琇（1974-），女，广东揭西人，主任医师，教授，主要从事环境与基因互作对妇女儿童健康影响的研究，E-mail：xiu.qiu@bigcs.org

#为并列第一作者

classification systems. Understanding the effects and mechanisms of single-drug and polypharmacy exposure on birth outcomes is crucial for establishing a localized risk assessment framework for drug use during pregnancy, developing strategies for the prevention and control of polypharmacy exposure, and supporting evidence-based clinical decision-making for precision drug use during pregnancy.

【**Keywords**】Drug exposure; Pregnancy outcome; Drug regulation; Pregnancy

0 引言

全球范围内孕期药物使用呈普遍化趋势，欧美国家孕妇用药率超90%[1]，中国孕早期用药率已达30%[2]。然而药物安全性评估存在显著滞后，2010—2019年美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准的290种药物中，89.3%缺乏孕期用药安全性信息[3]。这种现状源于双重困境：动物实验难以准确预测人类胚胎致畸性；出于伦理考虑限制孕妇参与新药临床试验，导致关键数据获取困难。加之妊娠期特殊生理变化可能放大药物风险，可能引发出生缺陷、流产等不可逆后果，孕期用药安全成为母婴健康领域的重大课题。

本文聚焦中国常用药物：孕激素类、抗生素类、解热镇痛类、精神类药物，及中药/中成药。阐述常用药与联合用药的流行病学特征，探讨常用药物以及多药联用对早产、流产、出生缺陷等不良妊娠结局的影响，评估现行药物监管体系的效能与局限，探明孕期药物暴露对妊娠结局的影响，对提高母婴安全、优化孕期治疗方案以及提出公共卫生干预措施具有重要的指导意义。

1 孕期药物使用情况调查与统计

孕期药物暴露研究主要采用3种数据采集方式：医疗数据库提取、问卷调查和生物样本检测。医疗数据库因其覆盖广、成本低的优势被广泛应用，如美国通过商业数据库覆盖50个州的药物暴露研究[4]；瑞典依托全国医疗出生登记系统开展调查[5]。问卷调查则通过多时点追踪获取详细用药信息，典型代表包括中国的药物暴露与出生队列（Drug Exposure Birth Cohort，DEBC）在孕早、中、晚期、分娩期，以及产后42天5个时间点对研究对象开展用药信息的调查[2]；日本出生三代队列研究，在孕早期和中期通过问卷调查药物使用[6]。生物检测技术通过分析脐血等样本中的药物代谢物，精准量化胎儿暴露水平，如波士顿队列对乙酰氨基酚代谢物的检测[7]。

上述3种方法各有优劣（见表1）：医疗数据库具备大样本优势，可纵向追踪药物与妊娠结局的关联，但存在显著局限——仅记录处方药物，忽略非处方药使用，且无法确认实际用药情况。问卷调查能系统收集用药细节（剂量、频次等）并控制混杂因素，但面临回忆偏倚和成本压力。生物检测虽能精确测定内暴露水平，建立剂量–效应关系，却受限于检测成本高、代谢时效性，仅反映短期暴露状态。未来研究可整合多源数据，弥补单一方法的不足，例如将医疗记录中的处方数据与问卷中的自我药疗信息交叉验证，再通过靶向生物检测确认高风险药物暴露水平。方法学的创新对提升孕期用药风险评估精度、建立更可靠的药物–结局因果关系具有重要价值。

表1 孕期用药调查方式优势与不足

Table 1 Advantages and limitations of investigation methods for drug use during pregnancy

调查方式	优势	不足
数据库提取	（1）信息获取方便，药物记录清晰 （2）样本量大 （3）可长期追踪药物暴露与妊娠结局（如早产、出生缺陷） （4）人力物力成本低	（1）混杂因素控制不足（如未考虑活产偏倚） （2）暴露定义模糊（如仅凭处方记录无法确认实际用药） （3）缺乏医疗数据库以外的药物信息 （4）研究人群存在选择偏倚
问卷调查	（1）根据研究设计可全面调查用药信息，如用药频率、剂量、时长 （2）可控制相关混杂因素：死产、流产等关键信息	（1）回忆偏倚（如用药时间、剂量记忆不准确） （2）成本较高（人力成本、调查方式）
生物样本检测	（1）药物内暴露水平准确 （2）可分析药物剂量与结局的剂量–效应关系	（1）成本高（样本采集、分析检测） （2）检测操作复杂，分析种类较少 （3）受成本限制样本量通常较小 （4）受机体代谢影响，检测结果仅代表短期用药水平

2 孕期常用药物现况

2.1 孕激素

孕激素作为复发性流产及辅助生殖治疗的核心药物[2,8]，呈现显著地域差异。中国DEBC队列显示孕早期地屈孕酮（11.97%）和黄体酮（10.82%）使用率居前[2]，研究[9]指出三级医院处方占比超90%。意大利一项覆盖8个区域的医疗保健管理数据库的研究[10]显示孕激素处方率达19%。而美国大型病例对照研究[11]提示孕激素处方率仅3.4%~4.7%。中国先兆流产门诊数据显示用药模式转变：2014—2020年地屈孕酮处方率从30.6%升至42.5%，黄体酮注射液从34.0%降至21.4%，折射出临床偏好向口服制剂转移的趋势[9]。

2.2 抗生素

抗生素在妊娠期的应用常见于呼吸道、泌尿生殖道感染、牙周炎等感染性疾病或者预防性治疗。美国（41.6%）[12]、英国（32.6%）[13]、韩国（54.8%）[14]等发达国家抗生素使用显著高于中、低收入国家（17.1%）[15]。中国东部地区孕妇血浆中显示17.2%的抗生素阳性率[16]，但由于生物样本方法学限制可能低估实际暴露。地域差异缘于处方政策与感染防控策略：发达国家更倾向预防性用药，而发展中国家的使用受限于医疗资源可及性。

2.3 解热镇痛类

孕期使用的解热镇痛类药主要是对乙酰氨基酚和阿司匹林。对乙酰氨基酚使用率东西方差异显著：欧美国家达47.3%~89.9%[17-18]，亚洲国家普遍<35%（日本34.7%[19]、韩国6.6%[20]、中国1.2%[21]）。值得注意的是，因非处方获取渠道普遍，中国住院数据提示1.2%的对乙酰氨基酚使用率可能低估实际暴露。阿司匹林在孕期常用于预防先兆子痫的发生。阿司匹林预防性应用梯度明显：沙特阿拉伯（14%）[22]>欧美（4.0%~5.3%）[23]>中国日本（<3%）[2,6]，反映不同国家的临床诊疗策略差异。

2.4 精神类药物

抗抑郁药是孕期常用的精神类药物，据报道有7%~13%的孕妇患抑郁症[24]。抗抑郁药使用存在明显地域分化：北美（5.5%）>欧洲（1.6%）>大洋洲（1.3%）[25]。多个国家数据均显示孕期抑郁药物使用呈上升趋势[4,24,26]，美国使用率从1996年2.0%增至2005年7.6%，丹麦从1997年的0.2%升至2010年的3.2%。亚洲国家数据缺失明显，亟待建立系统性监测体系。

2.5 中药/中成药

中药/中成药作为中国传统药物，孕期使用率呈上升趋势，从2014年的18.47%激增至2018年的32.46%[27]。中国孕期使用中药种类多样，厦门29万份孕期处方共记录469种中草药，前100种中药占中药处方总量的98.28%。同时，在孕早期中药/中成药与西药联合用药率达78.54%，显著高于中、晚期（53.77%、44.88%），提示关键窗口期暴露风险[27]。

2.6 药物联合使用

全球药物联用呈上升趋势：丹麦联合用药率从2013年的26.5%增至2018年的35.2%[28]，美国多药使用率从1999—2000年的2.8%上升至2015—2016年的10.0%[29]。中国呈现“双高”特征：孕期联合用药比例达94.96%[27]，远超英国58.7%[30]、丹麦35.2%[28]。同时孕早期多药并用的情况高于整个孕期。联合用药模式具地域特色：丹麦以抗感染-泌尿生殖/心血管药物组合为主[28]，英国侧重β2激动剂-选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors，SSRIs）联用[30]，中国则以中西药联用为特征[27]。

中国用药特色体现在中药/中成药领域，形成独特的中西药协同暴露模式。这种差异缘于多重因素：其一，医疗体系差异导致用药偏好；其二，文化传统影响用药选择，中药使用率30%且联用黄芩、甘草等特色成分；其三，风险认知差异，西方对解热镇痛药接受度高而亚洲更谨慎。这些差异不仅反映各国医疗实践特点，更提示需建立符合中国国情的药物风险评估体系，特别是针对中西药联用这一独特暴露模式应予以深入研究。

3 孕期药物使用与不良妊娠结局

3.1 孕激素类

孕激素在早产防治中的应用效果及安全性仍存在争议。2017—2018年两项多国随机对照试验显示，孕激素对高风险孕妇的主要产科和新生儿结局无显著影响[31-32]。但文献[8,33-34]表明，针对有自发流产史或短宫颈的单胎妊娠孕妇，口服/阴道用孕酮可降低早产率，但对围产儿死亡率、新生儿重症监护病房入住率及呼吸窘迫综合征等指标改善尚未形成共识。研究[35-36]表明，黄体酮栓剂可能改善胎膜早破患者的胎儿出生体重，17α-羟孕酮注射或可增加双胎儿的出生体重。研究[37]提示孕激素有致畸风险：病例对照研究显示孕早期地屈孕酮使用与后代先天性心脏病相关，另有研究[38]指出，孕酮可能通

过异常血流模式导致胎儿颈部透明层厚度值增高，但现有证据尚存争议，孕激素与出生缺陷的因果关系仍需进一步验证[39]。当前研究支持孕激素在特定高危人群中的早产预防作用，但其长期安全性仍需大规模研究确认。

3.2 抗生素类

抗生素可通过胎盘屏障对胎儿产生潜在风险，但具体效应因药物种类和暴露时间而异。研究[40]提示，孕中期诺氟沙星暴露与胎儿出生体重、身长呈负相关关系；丹麦全国队列数据也显示孕中、晚期抗生素暴露与低出生体重相关[41]。然而，有研究[42]得出相反结论，发现青霉素暴露量每增加100 μg/kg，胎儿身长和体重比年龄分别提升0.18和0.53。针对出生缺陷，文献[43-44]表明，孕早期喹诺酮类药物暴露未显著增加出生缺陷或流产风险。但美国的研究[45]显示，围孕期特定抗生素（如磺胺类、硝基呋喃类）可能增加唇腭裂、食道闭锁等出生缺陷风险，病例对照研究[46]也发现孕早期阿莫西林使用与唇裂（伴/不伴腭裂）风险升高相关。由此可见，不同抗生素的致畸风险存在异质性，需结合药物种类、暴露剂量及妊娠阶段综合评估。

3.3 解热镇痛药

对乙酰氨基酚与出生结局关联的研究结论仍有争议。韩国180万人群研究[20]显示，孕早期使用对乙酰氨基酚增加新生儿出生缺陷及低出生体重风险；中国一项回顾性分析研究[21]提示其暴露与死产/流产风险相关，尤其在孕早、中期多次用药者中更显著。但一项Meta分析[47]指出，该药可降低低出生体重风险，且孕晚期暴露与不良出生结局无关联，可能与暴露时段、剂量差异有关。阿司匹林在改善妊娠结局方面证据较明确。研究[48]证实，低剂量使用可降低围产期不良结局，如随机对照试验表明，在中、低收入国家初产妇孕早期（6~13周）服用可减少早产及围产期死亡率；中国DEBC队列显示其显著降低出生缺陷和死产风险[2]。一项随机对照试验进一步说明每日低剂量阿司匹林可降低严重围产期结局风险[49]。综合现有研究，对乙酰氨基酚的妊娠期风险需结合用药时机与剂量综合评估，而低剂量阿司匹林在特定人群中的获益已获较高级别证据支持。

3.4 精神类药物

孕期精神类药物的安全性仍存争议。两项Meta分析显示，SSRIs可能增加早产风险[50-51]。但一项队列研究[52]通过校正同胞因素后，未发现其与早产或小于胎龄儿的关联。关于出生缺陷的研究结论差异显著：美国病例对照研究[53]提示SSRIs与先天性心脏病以外的畸形风险相关，而文拉法辛与先天性心脏畸形、神经管缺陷、唇裂、腹裂等特定缺陷呈负相关关系。欧洲基于210万活产数据的研究[54]发现，孕早期SSRIs暴露与多种先天性心脏病风险增加相关。然而，北欧多国研究分析230万活产数据后发现，校正同胞因素后，SSRIs及文拉法辛均未显著增加出生缺陷风险[55]。研究结论的矛盾主要源于是否控制家族遗传因素。同胞研究设计通过对比同一母亲不同妊娠周期的用药情况，可有效校正家族遗传及环境混杂因素。例如北欧研究[55]显示，未校正同胞因素时SSRIs与出生缺陷存在表面关联，但校正后该关联消失，提示既往部分阳性结果可能受家族遗传偏倚影响。表明抗抑郁药的妊娠期风险需结合药物种类、暴露时间及遗传背景综合评估，尤其需重视研究设计对混杂因素的控制能力。

3.5 中药/中成药

目前，中药/中成药使用与妊娠结局的研究极为有限，且结论不一致。中国DEBC队列研究[2]显示，孕早期使用扶正方可能增加流产、死产及出生缺陷风险，但降低低出生体重发生率；而补肾阳方则与死产率下降相关。研究[56]提示，孕早期黄连暴露与神经系统先天性畸形风险显著升高相关，安胎饮则可能增加肌肉骨骼/结缔组织畸形（*OR*=1.61，*95%CI*：1.10~2.36）及眼部畸形风险（*OR*=7.30，*95%CI*：1.47~36.18）。但一项小样本（*n*=36）临床试验[57]发现，丹参联合腺嘌呤核苷三磷酸注射液治疗宫内生长受限时，丹参给药组治疗效果优于常规治疗组。同属补益类中药的扶正方与补肾阳方对死产影响相反；黄芩等传统安胎药反而与畸形风险相关，而丹参却显示潜在获益。这种复杂性可能源于中药复方成分多样、炮制工艺差异及配伍变化。当前证据提示，中药并非绝对安全，其妊娠期应用需严格评估风险收益比，尤其应关注单味药与复方的不同效应。鉴于研究样本量普遍较小且缺乏高质量随机对照试验证据，临床使用应遵循“有明确指征、选择安全性数据较充分品种”的原则，并加强用药后胎儿监测。

3.6 药物联用

现有研究集中在单种药物健康风险评估，药物联用的研究较为有限但提示潜在风险。墨尔本2016—2021年医疗数据分析[58]显示，多药联用孕妇剖宫产、早产及死产风险升高。匈牙利两项研究[59-60]揭示特定药物组合风险：甲硝唑–咪康唑联用与新生儿多指/并指畸形相关；甲氧苄啶–磺胺甲

噁唑联用增加泌尿系统及心血管缺陷风险。研究[61]显示，多药联用与先天性畸形增加相关。但澳大利亚横断面研究[62]显示，抗癫痫药与抗抑郁药联用未显著增加出生缺陷率。中国相关研究尤为缺乏，需特别关注中药复方联用风险。考虑中药/中成药是多种药物联合配伍使用，扶正方[2]、安胎饮等[56]与多种出生畸形风险增加相关。值得注意的是，中药复方本身即为多成分组合，其配伍可能放大毒性效应。药物联用风险具有组合特异性，临床应避免无指征联合用药，尤其需警惕抗菌药联用及中药复方的潜在致畸性。

药物联用与出生结局关联的现有研究存在一定局限性。研究设计层面，采用队列研究和横断面调查，无法直接得出因果关系；用药时间、剂量、用药时长等详细信息较少，限制了药物暴露评估的准确性；部分研究缺少死产、流产等关键结局，未考虑疾病严重程度、药物使用时间等混杂因素；部分研究样本量有限导致结果可靠性降低；多数研究未考虑遗传因素在药物暴露与结局中的关系。数据分析层面，由于药物暴露信息有限，较少研究开展剂量–效应分析。虽然有研究[21]探索了药物单次使用与多次使用的健康风险，但在各国大样本量研究中，缺乏对多种药物联合使用的相关分析。此外，中药制剂相比于西药，药物成分难以标准化，不同供应商生产的制剂成分有所不同，以丹红花口服液为例，原药中共有134种化学成分，制备为口服液后剩余55种化学成分[63]。中药人体代谢研究也十分匮乏，有效化学成分及其人体代谢后产物繁多，丹红花口服液55种化学成分，其中26种血液中可检出，后经人体代谢再产生11种代谢物[63]。现有研究对人群中药内暴露检测极为有限，影响了健康风险研究结果的准确性。

4 药物相互作用对不良出生结局的潜在机制

孕期药物联合使用对不良出生结局的作用机制尚不清楚，可能通过代谢途径竞争与毒性叠加、药物协同干扰神经发育系统、改变表观遗传等机制增加不良妊娠结局风险。

4.1 代谢途径竞争与毒性叠加

肝酶诱导效应：部分抗癫痫药物（如卡马西平、苯妥英）通过激活CYP450酶系加速抗抑郁药代谢[64]，导致药物清除率异常。阿司匹林与黄芩可能竞争CYP450酶系，导致药物蓄积[65-66]。抗肝炎病毒药物与非甾体抗炎药均通过胎盘转运蛋白进入胎儿循环。两者可能竞争结合带负电荷的转运蛋白（如OATP1B1/B3），导致非甾体抗炎药在胎儿体内蓄积[67-68]。

叶酸代谢干扰：丙戊酸等抗癫痫药可抑制叶酸吸收[69]，而SSRIs（如帕罗西汀）可进一步降低叶酸水平[64]，协同增加叶酸缺乏导致的神经管缺陷风险。部分活血类中药（如红花）与含鞣质成分的中药联用，可能协同降低叶酸生物利用度[70]。甲氧苄啶能抑制叶酸吸收，与磺胺类药物联用进一步降低叶酸水平，协同增加神经管缺陷风险[60]。

4.2 药物协同作用

SSRIs可透过胎盘屏障，影响5-羟色胺（5-Hydroxytryptamine，5-HT）信号传导[71]，而抗癫痫药使用可增强5-HT浓度。动物研究[72]提示，5-HT通过5-HT2b受体增强TGF-β3的表达，上调TGF-β受体Ⅰ/Ⅱ及潜伏结合蛋白，导致心脏瓣膜垫刚度和心脏结构异常，如室间隔闭锁失败、右室流出道异常等。阿司匹林可抑制环氧合酶-1进而降低前列腺素分泌，可能影响心脏结构的形成[73]，中药成分丹参酮可调节环氧合酶-1和环氧合酶-2[74]，两者联用可能增加心脏先天出生缺陷。

4.3 表观遗传机制

丙戊酸通过诱导胚胎神经上皮细胞中p19Arf的表达，触发细胞衰老并抑制神经管闭合[75]，黄连素通过抑制肿瘤坏死因子-α诱导的炎症因子分泌，调节p38MAPK进而影响p19Arf表达[76]，两者联合使用可能增加神经管缺陷的发生风险。

5 妊娠期用药分级系统及评估管理

5.1 妊娠期用药分级系统

目前，全球主流的妊娠期用药风险分级体系包括美国FDA、瑞典药品目录（Swedish Catalogue of Approved Drugs，FASS）目录及澳大利亚药品评估委员会（Australian Drug Evaluation Committee，ADEC）分级，其中美国FDA分级应用最广。这些系统依据药物对胎儿的潜在风险进行分类：美国FDA和ADEC采用A（安全）~X级（禁用）递增风险分级，FASS则分为A~D级[77]（见表2）。然而，不同体系对同一药物的风险判定存在显著差异，例如雌二醇在美国FDA中列为X级（禁用），但在ADEC和FASS中分别归为B1和B2级（相对安全），易导致临床决策混淆[77]，因此，研究常将美国FDA D/X级、ADEC D/X级或FASS D级统一界定为“可能有害药物”[78]。

中国尚未建立本土化妊娠用药分级系统，主要依赖美国FDA分级。但全国医保数据分析显示，

7.5%的孕妇曾使用美国FDA X级药物，5.0%使用D级药物[79]，凸显分级标准与临床实践脱节。尽管美国FDA于2015年推出妊娠及哺乳标签规则，细化风险描述并纳入暴露登记数据，但仍存在两大局限：一是未区分妊娠不同阶段的敏感性差异（如孕早期致畸高风险期）；二是缺乏多药联用风险评估框架，难以指导复杂用药场景[80]。

中国中药/中成药妊娠期用药采用“慎用、忌用、禁用”三级分类体系[81]，但其科学性及实用性存在一定缺陷。该体系主要依赖传统中医理论，缺乏生殖毒理学等现代科学证据支持，且未明确剂量、疗程等关键风险因素，导致临床评估困难。实际应用中，同一药物在不同规范中存在矛盾分级：如含益母草的制剂在药典标注“禁用”，而说明书仅标注“慎用”[82]；牛黄解毒丸等含“禁用”成分（如雄黄）的中成药仍被广泛使用，且存在说明书与药典标注不符的监管漏洞。更隐蔽的风险来自含西药成分的复方制剂（如含对乙酰氨基酚的感冒灵），其妊娠风险提示普遍缺失。现有中药分级体系的局限性核心在于传统经验与现代证据的割裂，粗放分类无法满足精准评估需求。未来需结合毒理学研究、循证医学证据和个体化用药原则，建立更细化的分类方式，并加强药品信息标注规范与监管协同，降低妊娠期用药风险。

表2 妊娠期用药风险分级系统的比较

Table 2 Comparison of pregnancy drug risk classification systems

	FDA	FASS	ADEC
药物种类	1 113种	983种	1 232种
应用国家/地区	美国，全球范围	瑞典	澳大利亚
分级级别	A、B、C、D、X级	A、B1、B2、B3、C、D级	A、B1、B2、B3、C、D、X级
证据来源	动物研究和人类观察研究	人类使用经验和动物研究	人类使用经验和动物研究
占比最多药物	C级	B级	B级
占比最少药物	A级	A级	X级

5.2 妊娠期用药风险评估管理

妊娠期用药需平衡疾病与药物的双重风险。例如，妊娠期糖尿病的高血糖可致胚胎异常，而口服降糖药可能干扰胎儿代谢。对乙酰氨基酚的广泛使用更具警示性——全球超半数孕妇用于退烧与缓解疼痛，但研究[83]证实其可增加男婴泌尿生殖系统发育异常风险，促使国际共识“仅在有明确医学指征的情况下使用对乙酰氨基酚，尽可能短的时间内使用最低的有效剂量”，严格限制使用条件。表明临床决策需基于风险–收益的精准权衡。

药物风险评估需突破传统模式，综合个体敏感性、暴露剂量及时间窗，通过药代动力学分析与真实世界数据整合，动态评估药物影响。中国2022年用药安全新政强调血药浓度监测、基因检测等技术手段，制定个体化用药方案，优化药物选择与剂量，缩短疗程以降低母婴风险。这一要求推动药学服务向“以患者为中心”转型，强化药师在孕期用药教育中的主动角色[84]。

6 总结与展望

自20世纪60年代“沙利度胺事件”催生现代出生缺陷监测体系以来，孕期用药风险评估机制取得长足进步。但当前孕期用药面临多种问题：其一，药物研发与安全性评价的失衡，表现为近9成新药缺乏妊娠期循证数据，中国中药复方使用率攀升但机制阐释明显滞后；其二，传统单种药物风险评估不适应现有用药常态，药物联用致畸的剂量–效应关系及分子网络尚未阐明，药物分级体系的地域异质性加剧临床决策混乱；其三，观察性研究主导的证据体系难以支撑精准化用药需求，随机对照试验开展较少。这些问题暴露了现有的用药安全评估模式无法应对复杂场景中的孕期用药情况。

妊娠期用药风险评估可以从以下方面逐步完善：数据层面，加强孕期用药风险相关的原始数据收集，如建立基于中国人群的大型孕期药物暴露队列研究，建立完善的孕期用药监测系统并收集不良反应证据等。证据转化层面，促进孕期用药风险相关的二次证据生成，如构建基于中国国情的妊娠用药风险评估体系，制定孕期常用药物使用的指南或专家共识，完善药物说明书中与孕期用药风险相关的信息等。临床应用层面，提升医患教育和互动，包括扩大孕期药物暴露相关的知识普及与宣传教育，提高育龄人群安全用药知识水平。机制研究层面，应聚焦胚胎发育敏感窗口，解析多药暴露的时

序效应与剂量阈值，结合胎盘屏障穿透模型及代谢组学技术，揭示中西药协同作用规律。利用表观基因组、转录组、蛋白质组多组学研究，系统解析药物联用致畸的分子网络。开展基础研究与临床转化的深度融合，有助于推动妊娠期用药从经验判断迈向精准防控的新阶段。

参考文献

[1] HAAS D M, MARSH D J, DANG D T, et al. Prescription and other medication use in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(5): 789-798.

[2] LI L, WANG K, WANG M, et al. The maternal drug exposure birth cohort (DEBC) in China[J]. Nat Commun 2024, 15(1): 5312.

[3] BYRNE J J, SAUCEDO A M, SPONG C Y. Evaluation of drug labels following the 2015 pregnancy and lactation labeling rule[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(8): e2015094.

[4] MANSOUR O, RUSSO R G, STRAUB L, et al. Prescription medication use during pregnancy in the United States from 2011 to 2020: Trends and safety evidence[J]. Am J Obstet Gynecol, 2024, 231(2): 250.e251-250.e216.

[5] MADLEY-DOWD P, AHLQVIST V H, FORBES H, et al. Antiseizure medication use during pregnancy and children's neurodevelopmental outcomes[J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 9640.

[6] NODA A, OBARA T, SHIROTA M, et al. Medication use before and during pregnancy in Japan: The Tohoku medical megabank project birth and three-generation cohort study [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(8): 1171-1180.

[7] JI Y, AZUINE R E, ZHANG Y, et al. Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit / hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2): 180-189.

[8] BOELIG R C, DELLA CORTE L, ASHOUSH S, et al. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: Systematic review and metaanalysis[J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM, 2019, 1(1): 50-62.

[9] PANG Y Y, MA C L. Real-world pharmacological treatment patterns of patients with threatened miscarriage in China from 2014 to 2020: A cross-sectional analysis[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2022, 47(2): 228-236.

[10] FORTINGUERRA F, BELLEUDI V, POGGI F R, et al. Monitoring medicine prescriptions before, during and after pregnancy in Italy[J]. PLoS One, 2023, 18(6): e0287111.

[11] THORPE P G, GILBOA S M, HERNANDEZ-DIAZ S, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: Most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2013, 22(9): 1013-1018.

[12] SUAREZ E A, HAUG N, HANSBURY A, et al. Prescription medication use and baseline health status of women with live-birth deliveries in a national data network[J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM, 2022, 4(1): 100512.

[13] PETERSEN I, GILBERT R, EVANS S, et al. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010, 65(10): 2238-2246.

[14] CHAE J, CHOI J Y, KIM B, et al. Antibiotic use during pregnancy in South Korea using 2011-2020 National Health Insurance Claims Data[J]. Antibiotics, 2023, 12(8): 1242.

[15] SALEEM S, YASMIN H, MOORE J L, et al. Intrapartum and postpartum antibiotic use in seven low- and middle-income countries: Findings from the A-PLUS trial[J]. BJOG, 2025, 132(1): 72-80.

[16] SU Y, GAN X P, LI F F, et al. Effect of exposure to antibiotics on the gut microbiome and biochemical indexes of pregnant women[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(2): e002321.

[17] KRISTENSEN D M, MAZAUD-GUITTOT S, GAUDRIAULT P, et al. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(7): 381-393.

[18] ZAFEIRI A, MITCHELL R T, HAY D C, et al. Over-the-counter analgesics during pregnancy: A comprehensive review of global prevalence and offspring safety[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(1): 67-95.

[19] NISHIGORI H, OBARA T, NISHIGORI T, et al. Drug use before and during pregnancy in Japan: The Japan environment and children's study[J]. Pharmacy, 2017, 5 (2): 21.

[20] CHOI E Y, JEONG H E, NOH Y, et al. Neonatal and maternal adverse outcomes and exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs during early pregnancy in South Korea: A nationwide cohort study[J]. PLoS Med, 2023, 20 (2): e1004183.

[21] XU M, WANG R, DU B, et al. Association of acetaminophen use with perinatal outcomes among pregnant women: A retrospective cohort study with propensity score matching[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2024, 24(1): 268.

[22] AL BAHHAWI T, DOWERI A A, SAWADI R M, et al. Consumption habits of pregnant women in the Jazan region, Saudi Arabia: A descriptive study[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 817.

[23] WERLER M M, MITCHELL A A, HERNANDEZ-DIAZ S, et al. Use of over-the-counter medications during

pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(3): 771-777.

[24] LIU X, OLSEN J, PEDERSEN L H, et al. Antidepressant use during pregnancy and asthma in the offspring[J]. Pediatrics, 2015, 135(4): e911-e917.

[25] MOLENAAR N M, BAIS B, LAMBREGTSE-VAN DEN BERG M P, et al. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability[J]. J Affect Disord, 2020, 264: 82-89.

[26] VAN GELDER M M, BOS J H, ROELEVELD N, et al. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part I: Dispensing rates among pregnant women in the Netherlands, 1998-2009[J]. Hum Reprod, 2014, 29(1): 161-167.

[27] XIONG Y, LIU C, LI M, et al. The use of Chinese herbal medicines throughout the pregnancy life course and their safety profiles: A population-based cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023, 5(5): 100907.

[28] THUNBO M O, VENDELBO J H, WITTE D R, et al. Use of medication in pregnancy on the rise: Study on 1.4 million Danish pregnancies from 1998 to 2018[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2024, 103(6): 1210-1223.

[29] CHANG Y C, HUANG H Y, SHEN T H, et al. Prevalence, trends, and characteristics of polypharmacy among US pregnant women aged 15 to 44 years: NHANES 1999 to 2016[J]. Medicine, 2023, 102(22): e33828.

[30] SUBRAMANIAN A, AZCOAGA-LORENZO A, ANAND A, et al. Polypharmacy during pregnancy and associated risk factors: A retrospective analysis of 577 medication exposures among 1.5 million pregnancies in the UK, 2000-2019[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 21.

[31] NORMAN J E, MARLOW N, MESSOW C M, et al. Does progesterone prophylaxis to prevent preterm labour improve outcome? A randomised double-blind placebo-controlled trial (OPPTIMUM) [J]. Health Technology Assessment , 2018, 22(35): 1-304.

[32] CROWTHER C A, ASHWOOD P, MCPHEE A J, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. PLoS Medicine, 2017, 14(9): e1002390.

[33] ROMERO R, CONDE-AGUDELO A, DA FONSECA E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: A meta-analysis of individual patient data[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 218(2): 161-180.

[34] CONDE-AGUDELO A, ROMERO R, DA FONSECA E, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: Updated indirect comparison meta-analysis[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 219(1): 10-25.

[35] ABDALI F, TAGHAVI S, VAZIFEKHAH S, et al. Effect of progesterone on latent phase prolongation in patients with preterm premature rupture of membranes[J]. Acta Medica Iranica, 2017, 55(12): 772-778.

[36] AWWAD J, USTA I M, GHAZEERI G, et al. A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): Evidence for reduced neonatal morbidity[J]. BJOG, 2015, 122(1): 71-79.

[37] ZAQOUT M, ASLEM E, ABUQAMAR M, et al. The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early pregnancy[J]. Pediatric Cardiology, 2015, 36(7): 1483-1488.

[38] GIORLANDINO C, CIGNINI P, PADULA F, et al. Effects of exogenous progesterone on fetal nuchal translucency: An observational prospective study[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 212(3): 335. e1-335.e7.

[39] QUEISSER-LUFT A. Dydrogesterone use during pregnancy: Overview of birth defects reported since 1977[J]. Early Human Development, 2009, 85(6): 375-377.

[40] LIN J, DING J, DI X, et al. Association between prenatal antibiotics exposure and measures of fetal growth: A repeated-measure study[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 244: 114041.

[41] TOMAR N, ULDBJERG C S, BECH B H, et al. Prenatal antibiotic exposure and birth weight[J]. Pediatr Obes, 2022, 17(2): e12831.

[42] ZHOU Y, MA W, ZENG Y, et al. Intrauterine antibiotic exposure affected neonatal gut bacteria and infant growth speed[J]. Environmental Pollution, 2021, 289: 117901.

[43] YEFET E, SCHWARTZ N, CHAZAN B, et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: A meta-analysis[J]. BJOG, 2018, 125(9): 1069-1076.

[44] ZIV A, MASARWA R, PERLMAN A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to quinolone antibiotics-A systematic-review and meta-analysis[J]. 2018, 35(5): 109.

[45] AILES E C, GILBOA S M, GILL S K, et al. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011[J]. Birth Defects Research Part A, Clinical and Molecular Teratology, 2016, 106(11): 940-949.

[46] LIN K J, MITCHELL A A, YAU W P, et al. Maternal

exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts[J]. Epidemiology, 2012, 23(5): 699-705.

[47] CASTRO C T, GAMA R S, PEREIRA M, et al. Effect of Acetaminophen use during pregnancy on adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(2): 241-251.

[48] HOFFMAN M K, GOUDAR S S, KODKANY B S, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. The Lancet, 2020, 395(10220): 285-293.

[49] HENDERSON J T, VESCO K K, SENGER C A, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2021, 326(12): 1192-1206.

[50] VLENTERIE R, VAN GELDER M, ANDERSON H R, et al. Associations between maternal depression, antidepressant use during pregnancy, and adverse pregnancy outcomes: An individual participant data meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 2021, 138(4): 633-646.

[51] AHLQVIST V H, SJOQVIST H, DALMAN C, et al. Acetaminophen use during pregnancy and children's risk of autism, ADHD, and intellectual disability[J]. JAMA, 2024, 331(14): 1205-1214.

[52] WANG Z, CHAN A Y L, COGHILL D, et al. Association between prenatal exposure to antipsychotics and attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, preterm birth, and small for gestational age[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(10): 1332-1340.

[53] ANDERSON K N, LIND J N, SIMEONE R M, et al. Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of selected birth defects[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(12): 1246-1255.

[54] WEMAKOR A, CASSON K, GARNE E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European register-based study[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(11): 1187-1198.

[55] FURU K, KIELER H, HAGLUND B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: Population based cohort study and sibling design[J]. BMJ, 2015, 350(apr173): h1798.

[56] CHUANG C H, DOYLE P, WANG J D, et al. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: An analysis of data from a pregnancy cohort study[J]. Drug Saf, 2006, 29(6): 537-548.

[57] SHEN F, LV H, SHI Y, et al. A pilot study on investigating the role of Salvia miltiorrhiza in fetal growth restriction[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6): BSR20201222.

[58] BELSTI Y, MOUSA A, JACKSON H, et al. The use of multiple medications during pregnancy among an ethnically diverse population in south-eastern Melbourne: A retrospective analysis to explore potential risks and complications[J]. Drug Saf, 2025, 48(1): 87-97.

[59] KAZY Z, PUHO E, CZEIZEL A E. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and polysyndactyly population-based case-control teratologic study[J]. Reprod Toxicol, 2005, 20(1): 89-94.

[60] CZEIZEL A E, ROCKENBAUER M, SORENSEN H T, et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: A population based case-control study[J]. Reprod Toxicol, 2001, 15(6): 637-646.

[61] THUNBO M O, VENDELBO J H, VOLQVARTZ T, et al. Polypharmacy in polymorbid pregnancies and the risk of congenital malformations−A systematic review[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 130(3): 394-414.

[62] SIVATHAMBOO N, HITCHCOCK A, GRAHAM J, et al. The use of antidepressant drugs in pregnant women with epilepsy: A study from the Australian pregnancy register [J]. Epilepsia, 2018, 59(9): 1696-1704.

[63] ZHANG H, ZHANG Y, ZHANG T, et al. Research progress on quality markers of traditional Chinese medicine [J]. J Pharm Biomed Anal, 2022, 211: 114588.

[64] HOFFELT C, GROSS T. A review of significant pharmacokinetic drug interactions with antidepressants and their management[J]. Ment Health Clin, 2016, 6(1): 35-41.

[65] HUSSAIN A, NAUGHTON D P, BARKER J. Development and validation of a novel HPLC method to analyse metabolic reaction products catalysed by the CYP3A2 isoform: *In vitro* inhibition of CYP3A2 enzyme activity by aspirin (drugs often used together in COVID-19 treatment) [J]. Molecules, 2022, 27(3): 927.

[66] 郑晖, 孙蓉 . 药物联合应用对中草药相关肝损伤的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1519-1524.

[67] COSTA B, GOUVEIA M J, VALE N. Safety and efficacy of antiviral drugs and vaccines in pregnant women: Insights from physiologically based pharmacokinetic modeling and integration of viral infection dynamics[J]. Vaccines, 2024, 12(7): 782.

[68] AENGENHEISTER L, KEEVEND K, MUOTH C, et al. An advanced human in vitro co-culture model for translocation studies across the placental barrier[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5388.

[69] BJØRK M H, VEGRIM H, ALVESTAD S, et al. Pregnancy, folic acid, and antiseizure medication[J]. Clinical Epileptology, 2023, 36(3): 203-211.

[70] KAHRAMAN Ç, ARITULUK Z C, CANKAYA I I T. The clinical importance of herb-drug interactions and toxicological risks of plants and herbal products[J]. Med

Toxicol, 2020,

[71] ROBERTS B, COOPER Z, LU S, et al. Utility of pharmacogenetic testing to optimise antidepressant pharmacotherapy in youth: A narrative literature review[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1267294.

[72] BUSKOHL P R, SUN M J, THOMPSON R P, et al. Serotonin potentiates transforming growth factor-beta3 induced biomechanical remodeling in avian embryonic atrioventricular valves[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42527.

[73] MARSH C A, CRAGAN J D, ALVERSON C J, et al. Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore-Washington infant study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(4): e401. e1-e409.e9.

[74] ZUO H L, YANG F Q, HU Y J. Investigation of possible herb-drug interactions for the treatment of cardiovascular diseases[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(5): 548-551.

[75] RHINN M, ZAPATA-BODALO I, KLEIN A, et al. Aberrant induction of p19Arf-mediated cellular senescence contributes to neurodevelopmental defects[J]. PLoS Biol, 2022, 20(6): e3001664.

[76] 王茜. 黄连素抑制TNF-α刺激ARPE-19细胞分泌炎症因子的作用及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.

[77] 张川, 张伶俐, 王晓东, 等. 全球妊娠期用药危险性分级系统的比较分析[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(3): 234-238.

[78] ZOMERDIJK I M, RUITER R, HOUWELING L M, et al. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: A population-based study[J]. BJOG, 2015, 122(8): 1119-1129.

[79] ZHANG J, UNG C O L, GUAN X. Safety of medication use during pregnancy in mainland China: Based on a national health insurance database in 2015[J]. 2019, 19 (1): 459.

[80] The U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling[EB/OL]. (2014-11-25)[2025-2-24], https://www.federalregister.gov/d/2014-28241.

[81] 王然, 冯欣, 杜博冉. 围孕期妊娠用药暴露风险评价与药学实践进展[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(7): 836-840.

[82] 俞伟佳. 我院门诊妊娠期中成药使用的安全性调查[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(11): 47-49.

[83] BAUER A Z, SWAN S H, KRIEBEL D, et al. Paracetamol use during pregnancy—a call for precautionary action[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(12): 757-766.

[84] 盖迪, 冯欣. 妊娠期妇女用药安全及药学服务新模式[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(11): 1121-1124.

（上接第9页）

and adulthood passive smoking and nonalcoholic fatty liver in midlife: A 31-year cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(6): 1256-1263.

[54] LEE S, LEE H A, PARK B, et al. Prospective association between phthalate exposure in childhood and liver function in adolescence: The Ewha Birth and Growth Cohort Study[J]. Environ Health, 2023, 22(1): 3.

[55] AL-BADRANI M, SAHA P, MONDAL A, et al. Early microcystin-LR exposure-linked inflammasome activation in mice causes development of fatty liver disease and insulin resistance[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2020, 80: 103457.

[56] FLISTER K F T, PINTO B A S, FRANÇA L M, et al. Long-term exposure to high-sucrose diet down-regulates hepatic endoplasmic reticulum-stress adaptive pathways and potentiates de novo lipogenesis in weaned male mice [J]. J Nutr Biochem, 2018, 62: 155-166.

[57] FRANÇA L M, DOS SANTOS P C, BARROSO W A, et al. Post-weaning exposure to high-sucrose diet induces early non-alcoholic fatty liver disease onset and progression in male mice: Role of dysfunctional white adipose tissue [J]. J Dev Orig Health Dis, 2020, 11(5): 509-520.

[58] GONG Y, XUE Y, LI X, et al. Inter- and transgenerational effects of paternal exposure to inorganic arsenic[J]. Adv Sci, 2021, 8(7): 2002715.

[59] CHEN M, XU Y, WANG W, et al. Paternal exposure to $PM_{2.5}$ programs offspring's energy homeostasis[J]. Environ Sci Technol, 2021, 55(9): 6097-6106.

[60] LIN Y, NI X, ZHU L, et al. Multi-miRNAs-mediated hepatic lepr axis suppression: A Pparg-Dicer1 pathway-driven mechanism in spermatogenesis for the intergenerational transmission of paternal metabolic syndrome[J]. Adv Sci, 2025: e2410831.

[61] MAXWELL D L, OLUWAYIOSE O A, HOULE E, et al. Mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) alter sperm methylation and long-term reprogramming of offspring liver and fat transcriptome[J]. Environ Int, 2024, 186: 108577.

[62] LIU Y, ZHANG C, LIU Y, et al. Paternal nicotine/ethanol/caffeine mixed exposure induces offspring rat dysplasia and its potential "GC-IGF1" programming mechanism[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15081.

[63] ZHANG C, GUO Y, LIU Y, et al. Sperm miR-142-3p reprogramming mediates paternal pre-pregnancy caffeine exposure-induced non-alcoholic steatohepatitis in male offspring rats[J]. Adv Sci, 2024, 11(42): e2405592.