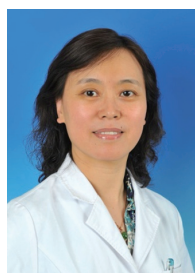


· 专家建议 ·

【编者按】近年育龄女性的超重和肥胖问题日渐突出。据统计我国育龄女性中超重率及肥胖率已分别达到25.4%和9.2%。肥胖母体在妊娠期的生理性改变异于正常体质量母体。健康和疾病的发育起源学说指出宫内环境可以影响子代组织发育的编程，引起子代组织结构和功能的改变，进而导致子代成年后慢性疾病的发生。流行病学调查和动物实验发现，母体超重和肥胖与其子代多种神经系统疾病和精神疾病之间存在关联，同时控制孕期体质量的合理增长可能改善其子代神经、精神的发育。已经证实调整孕妇饮食结构、建立健康的生活方式是目前行之有效的孕期体质量管理措施，对孕妇体质量干预的最佳时机是孕前和早孕期。基于我国孕期保健的模式，建议基层社区医院积极参与超重和肥胖孕妇的孕期体质量管理，在育龄女性备孕期及早孕期进行超重和肥胖筛查，进而实现早期体质量干预，减少母体超重和肥胖对子代神经和精神发育造成不良影响。



【专家介绍】张军，医学博士，妇产科主任，主任医师，教授，研究生导师。现任首都医科大学附属北京安贞医院妇产科主任。发表核心期刊和SCI论文50余篇，承担多项国家级和省部级科研课题。于2014年主持创建了北京安贞医院心血管病重症妇产医学中心。现任北京市朝阳区计划生育专家组组长、北京医学会妇产科分会常委、中国医药卫生文化协会女性健康文化分会会长、中国人体健康科技促进会心脑血管危重症产科专委会主任委员、北京中西医结合学会第二届围产医学专业委员会副主任委员等社会兼职。曾获得卫生部恩德斯妇科内镜个人杰出成就奖、2014年北京市朝阳区最美妇幼人称号、北京市、朝阳区计划生育先进个人、北京安贞医院优秀共产党员、首都医科大学先进教师等表彰。

孕妇超重和肥胖对子代神经和精神发育异常的影响及管理建议

杨冬，段娜，李燕娜，张军*



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】流行病学研究发现孕期营养过剩、孕妇超重和肥胖可能影响子代神经系统及精神心理发育，本文通过总结和分析孕妇超重和肥胖对子代神经、精神发育异常的影响及机制进展，发现孕妇超重和肥胖可能增加子代罹患智力发育障碍、孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍、焦虑与抑郁、精神分裂症、进食障碍和食物成瘾的风险，但是宫内环境影响子代神经精神系统发育的机制尚不明确，可能涉及氧化应激和炎症反应、大脑发育过程中胰岛素及葡萄糖和瘦素信号系统失调、多巴胺和5-羟色胺系统失调及反馈环路受损、以及脑源性神经营养因子介导的突触可塑性受损等。孕期体质量的合理管理可能会改善孕妇超重和肥胖对子代神经系统的不良影响，加强育龄女性社区保健工作是协助管理超重和肥胖孕妇的重要环节。

【关键词】超重；肥胖症；妊娠；子代；神经系统发育异常；精神异常；影响因素

【中图分类号】R 723.14 R 74 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.449

杨冬，段娜，李燕娜，等. 孕妇超重和肥胖对子代神经和精神发育异常的影响及管理建议[J]. 中国全科医学，2020，23（32）：4027-4033，4046. [www.chinagp.net]

YANG D, DUAN N, LI Y N, et al. Influence of maternal overweight and obesity on child neurological and mental development disorders and maternal weight management recommendations [J]. Chinese General Practice, 2020, 23 (32): 4027-4033, 4046.

Influence of Maternal Overweight and Obesity on Child Neurological and Mental Development Disorders and Maternal Weight Management Recommendations YANG Dong, DUAN Na, LI Yanna, ZHANG Jun*

Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

*Corresponding author: ZHANG Jun, Chief physician, Professor; E-mail: 110691944@qq.com

100029 北京市，首都医科大学附属北京安贞医院妇产科

*通信作者：张军，主任医师，教授；E-mail: 110691944@qq.com

数字出版日期：2020-05-29

【Abstract】 Epidemiological studies have provided evidence that maternal overnutrition, overweight and obesity may affect child neurological and mental development. We overviewed and analyzed the recent prevalence of maternal overweight and obesity, and the adverse effects of maternal obesity on child neurological and mental development disorders, that is, which may lead to an increased risk of child intellectual developmental disorders, autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety and depression, schizophrenia, eating disorders and food addiction. Relevant mechanisms were also overviewed, but the mechanism concerning maternal intrauterine environment influencing child neurological and mental development disorders is yet not clear, which might involve increased oxidative stress and neuroinflammation, dysregulated insulin, glucose, and leptin signaling during brain development, dysregulated dopamine and 5-hydroxytryptamine systems and damaged feedback loop, and impairment of synaptic plasticity. Rational management of body weight during pregnancy may reduce the possible adverse consequences of maternal obesity and overweight on child's nervous system. Intensive community health care during pregnancy is an important intervention to manage obese and overweight pregnant women.

【Key words】 Overweight; Obesity; Pregnancy; Offspring; Neurodevelopmental disorder; Psychiatric disorder; Influencing factor

肥胖已成为严重的公共卫生问题^[1], 孕妇超重和肥胖发生率逐年增加, 2013—2014 年美国孕妇肥胖率达 40%^[2], 近期研究发现孕妇超重和肥胖对子代神经系统及精神心理发育存在远期负面影响, 其子代发生神经、精神发育异常的风险较体质量正常孕妇的子代分别增加 17% 和 51%^[3-4], 包括智力障碍、孤独症谱系障碍(ASD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、焦虑与抑郁、精神分裂症、进食障碍和食物成瘾等。目前孕妇超重和肥胖影响子代神经、精神系统发育的机制尚不明确, 可能涉及氧化应激和炎症反应、大脑发育过程中胰岛素及葡萄糖和瘦素信号系统失调、多巴胺和 5-羟色胺系统失调及反馈环路受损、以及脑源性神经营养因子介导的突触可塑性受损等。通过建立健康饮食和生活方式、管理孕妇体质量, 可能改善孕妇超重和肥胖对子代神经、精神系统发育的不良影响^[5-6]。本文旨在综述孕妇超重、肥胖和孕期过度增重对儿童神经精神发育不良影响的现状以及可能影响机制, 同时总结目前对超重和肥胖孕妇体质量管理的措施, 探索对超重和肥胖孕妇进行体质量管理的最佳时机和方法, 降低母体超重和肥胖对子代神经、精神系统发育的不良影响。

1 育龄女性超重和肥胖现状

超重和肥胖指可损害健康的异常或过量脂肪累积^[1]。根据体质指数(BMI)对成年人超重和肥胖进行分类, BMI 25~<30 kg/m² 定义为超重, 而 BMI ≥ 30 kg/m² 定义为肥胖。肥胖可进一步分为 3 个等级: BMI 30.0~34.9 kg/m² (I 级), BMI 35.0~39.9 kg/m² (II 级), BMI ≥ 40 kg/m² (III 级或病态肥胖)^[7]。鉴于亚太人群与欧美人群的体格差异, 我国对超重和肥胖诊断标准做了相应调整, 即 BMI ≥ 24 kg/m² 为超重, BMI ≥ 28 kg/m² 为肥胖^[8]。

超重和肥胖问题日趋严重, 1975—2014 年肥胖发生率在全球范围增长约 3 倍^[1], 男性肥胖发生率由 3.2% 增加至 10.7%, 女性肥胖发生率由 6.4% 增加至 14.9%^[9]。肥胖者中女性多于男性, 且育龄女性的肥胖问题亦不容忽视, 2007 年爱尔兰孕妇中肥胖者占 16.0%, 2017 年上升至 18.9%^[10]。肥胖者中约 2/3 超重和肥胖患者来自发展中国家, 发展中国家超重和肥胖发病率上升趋势较发达国家更加明显^[11], 我国女性中超重和肥胖者占 45.3%^[12], 其中 15~49 岁育龄女性超重率及肥胖率分别为 25.4% 和 9.2%^[13]。

2 孕妇超重和肥胖对子代神经、精神发育异常的影响

2.1 智力发育障碍 HUANG 等^[14]对 1959—1976 年分娩的 30 212 对母子进行随访研究发现, 孕妇 BMI 与子代智商评分呈倒“U”型, 肥胖增加了子代智力低下或认知障碍的风险。与非肥胖孕妇的子代相比, 肥胖孕妇的子代智商评分下降 2.0~2.5 分, 过度的孕期增重(GWG)使上述关联更为显著。JENSEN 等^[15]对 535 例极早产儿的前瞻性队列研究发现, 孕妇肥胖使子代在语言智商、处理速度与视觉精细动作控制以及拼写能力的测评中获得较低的评分。来自丹麦出生队列数据的两项研究显示, 妊娠前 BMI 与子代智商评分呈反向量效关系, 妊娠前 BMI 每增加 1 kg/m², 子代智商评分则下降 0.2~0.3 分^[16-17]。另一项研究发现, 肥胖孕妇中子代的语言能力和认知能力在婴儿期经过短暂的快速发展后呈现快速下降趋势, 直至 18 月龄, 其中语言能力的下降更加突出^[18]。美国儿童健康与发育研究结果也证实孕妇超重和肥胖与子代儿童期语言、认知能力评分低相关^[3]。

2.2 ASD 肥胖孕妇生育 ASD 子代的概率更高^[19-20]。WANG 等^[21]对 6 项队列研究和 1 项病例对照研究进行荟萃分析, 共纳入 8 403 例 ASD 患者和 509 167 例

孕妇,结果显示,孕妇 BMI 与子代患 ASD 风险呈线性量效关系,孕妇 BMI 每增加 5 kg/m^2 ,子代患 ASD 的相对危险度为 $1.16 [95\%CI (1.01, 1.33)]$ 。近期研究发现,妊娠前 BMI 增加并非引起子代自闭症的独立危险因素,但孕期过度增重可增加子代患自闭症的风险^[22]。

2.3 ADHD 3项前瞻性队列研究证实,孕妇妊娠前 BMI 与子代 ADHD 相关,随着妊娠前 BMI 增加,儿童期 ADHD 症状呈剂量依赖性增加^[23]。丹麦国家出生队列研究结果显示,妊娠前肥胖是子代患 ASD 的高危因素^[24],然而在同胞中分析时,妊娠前肥胖与子代患 ADHD 风险之间的相关性不再显著,因此推断孕妇肥胖和子代 ADHD 之间的相关性可能来自无法测量的家族性混杂因素^[25]。近期一项研究证实了上述推断,孕妇妊娠前 BMI 和子代 ADHD 之间的关系可能更应归因于家族或母亲的混杂因素,而不是 BMI 的直接作用^[26]。

2.4 焦虑和抑郁 研究发现,妊娠前肥胖可将子代罹患悲伤和恐惧情绪的风险增加 2 倍^[27]。另一项研究也证实,孕妇妊娠前 BMI 与罹患退缩、抑郁情绪的风险增高有关^[28]。目前孕妇肥胖与子代焦虑、抑郁的关系尚未得到充分研究,由于焦虑与抑郁通常在青春后期才能诊断,要明确二者之间是否直接相关,需要排除多种混杂因素。动物模型可能更容易评估孕妇肥胖对子代焦虑和抑郁行为的直接影响。

2.5 精神分裂症 美国和芬兰的两项出生队列研究发现,肥胖孕妇的成年子代患精神分裂症的风险增加 2~3 倍;在美国的队列研究中,矫正孕妇年龄等混杂因素后,这种关联依然显著;而在芬兰的队列研究中,矫正孕妇年龄、社会经济地位和子代性别等因素后,这种关联不再显著^[29-30]。日本的一项病例对照研究发现,孕早期孕妇 BMI 每增加 1 kg/m^2 ,子代患精神分裂症的风险增加 24%,而孕晚期孕妇 BMI 每增加 1 kg/m^2 ,子代患精神分裂症的风险增加 19%^[31]。然而,相关研究并不支持上述结果^[32]。孕妇肥胖和子代精神分裂症之间的关系仍需要进一步研究。

2.6 进食障碍和食物成瘾 儿童和青少年可能发生进食障碍,包括厌食症和贪食症。进食障碍远较过去所知的状况严重,并且女性发生率高于男性(女性发生率为 10%~15%,男性发生率为 3%~4%)^[33]。孕妇肥胖可能增加子代进食障碍的风险,早孕期孕妇 BMI 每增加 1 kg/m^2 ,其子代患进食障碍(厌食症、贪食症和暴食症)的风险增加 11%^[33]。同时孕妇肥

胖可能是子代食物成瘾的危险因素,与正常 BMI 孕妇的婴儿比较,肥胖孕妇的婴儿摄入的总热量更多,更愿意进食高碳水化合物食物^[34]。一项观察了孕妇在孕期饮食对子代食物选择倾向的影响研究结果显示,孕期过量摄入甜食,其 1 岁子代更容易食用过量甜食^[35]。

以上关于孕妇超重和肥胖对子代神经、精神发育存在不利影响的流行病学资料大多来自国外,我国缺乏全国范围的相关研究,区域性的研究也较少。因此,我国亟待开展全国范围的出生队列研究,以获取我国超重和肥胖孕妇的子代神经、精神发育异常的发病情况。现有的流行病学调查不能排除所有混杂因素,难以证实孕妇超重和肥胖与子代神经、精神发育异常存在因果关系,有必要建立动物模型进一步评估孕妇超重和肥胖对子代神经、精神发育异常的影响。

3 孕妇超重和肥胖增加子代神经发育障碍及精神疾病可能的机制

3.1 氧化应激和炎症诱导失调 肥胖女性体内游离脂肪酸增多,脂肪酸可以通过胎盘增强氧化应激和炎症反应,进而对子代的认知功能产生负面影响^[36]。也可能通过上调与氧化应激反应相关的基因表达影响子代神经、精神的发育^[37]。孕妇 BMI 可直接影响母体促炎细胞因子水平和促炎性反应胎盘途径的激活^[38],进而通过胎盘及宫内炎症影响子代神经系统发育^[39]。

3.2 大脑发育过程中胰岛素、葡萄糖和瘦素信号失调 胰岛素和胰岛素受体在大脑皮质、海马中广泛分布,对胰岛素敏感的葡萄糖载体存在于以上区域,增强胰岛素信号,并且增加脑内葡萄糖的利用,调节学习和记忆^[40]。孕妇肥胖产生的过剩营养物质和代谢性激素(如葡萄糖和瘦素),可以通过胎盘屏障,使胎儿长期暴露于过剩的营养物质及高代谢激素中^[41],从而使胎儿胰腺代偿性过度分泌胰岛素^[42],长期的高胰岛素血症会破坏血-脑脊液屏障的功能,影响胰岛素的活性,进而影响学习和认知功能^[43]。在大鼠实验模型中发现,受母鼠高脂饮食的宫内环境影响,青少年期的子鼠胰岛素受体表达水平和葡萄糖递质 1 的海马基因表达水平降低,其成年后胰岛素受体表达水平持续下降^[44]。母体高胰岛素血症与子代 ASD 和神经发育延迟的高风险有关^[45]。瘦素抵抗和高瘦素血症在肥胖孕妇发生率较高,瘦素信号通过调节突触的可塑性和神经递质受体的转运在海马依赖性学习过程中起重要作用^[45]。此外,瘦

素是关键的神经营养因子,瘦素信号异常与胎儿神经干细胞分化和生长减少有关^[46]。因此,在胎儿神经系统发育的关键时期,瘦素信号异常是导致肥胖孕妇胎儿神经发育异常的潜在机制。

3.3 多巴胺、5-羟色胺信号失调及反馈环路受损

5-羟色胺不仅参与人类情感调控,而且在胎儿脑神经发育中也起着重要作用,影响其神经元的迁移,并在其皮质神经发生和突触发生中起着重要作用^[45, 47]。孕妇高脂饮食抑制子代5-羟色胺合成,导致子代相关神经行为缺陷,包括ADHD和焦虑样行为^[36, 41]。对啮齿类动物进行实验研究发现,高水平的促炎细胞因子可降低5-羟色胺能轴突密度,并降低与行为调节相关的胚胎神经元存活率^[48]。人类5-羟色胺合成减少与ADHD、ASD、焦虑和抑郁的发病率增加有关^[36, 41]。孕妇超重和肥胖亦会影响子代发育中的多巴胺能系统,该系统对饮食调节、成瘾行为以及神经反馈环路奖赏等功能有影响^[44]。对于高脂饮食的孕期大鼠,其子代中脑边缘多巴胺能信号受损,可能与食物奖赏反应受损有关^[49]。

3.4 脑源性神经营养因子介导的突触可塑性受损 脑源性神经营养因子是神经营养蛋白家族的一员,可促进神经元存活。其是突触传递、可塑性、生长和修复的关键调节因子^[50]。对啮齿类动物的多项研究表明,超重和肥胖及高脂饮食可能导致大脑皮质和海马区脑源性神经营养因子表达减少^[44],进而使海马脑源性神经营养因子的生成受损,影响幼年和成年子女的空间学习,导致记忆缺陷^[51]。因此,孕妇超重和肥胖可通过改变脑源性神经营养因子介导的突触可塑性损害子代学习和记忆^[44]。控制热量^[51]和增加运动^[5]可以上调脑源性神经营养因子,缓解高脂饮食对突触可塑性和认知功能的损伤^[51]。

4 超重和肥胖孕妇的孕期体质量管理建议

与孕妇肥胖相关的神经系统和精神发育异常难以进行产前诊断,甚至在学龄前或青春期前作出诊断也困难重重,因此避免超重和肥胖妇女在孕期体质量过度增长格外重要。2009年,美国医学研究院根据育龄妇女肥胖发生率增加的情况修订了孕期体质量管理指南,建议根据BMI进行孕期体质量分级管理。肥胖妇女体成分中脂肪组织含量高,孕期体质量的增长主要满足其必需的水和蛋白质积累。另外肥胖妇女在妊娠期体质量增加不足也会产生负面影响,包括增加小于胎龄儿、低体质量儿和低脂肪量儿的出生风险等。因此,在控制超重和肥胖孕妇孕期体质量

增长时,还应避免体质量增加不足和体质量下降^[52]。多种治疗措施可以保障孕期体质量合理增长,改善孕期母体超重和肥胖对子代神经系统的影响,包括调整孕期母体饮食结构和生活方式、二甲双胍治疗、抗氧化剂治疗和补充多不饱和脂肪酸。

4.1 调整饮食结构和生活方式 调整饮食结构和生活方式是控制体质量增长的主要措施。英国国家卫生医疗质量标准署和美国妇产科医师学会建议,孕妇保持健康饮食,并且每天至少进行半小时中等强度的体育活动。健康饮食指每日所需能量<30%来自脂肪,优先选择不饱和脂肪而非饱和脂肪;每日水果和蔬菜摄入量至少为400g,每日膳食纤维的摄入量至少为25g,并适当补充微量元素。让超重和肥胖妇女了解相应的妊娠风险,分析患者肥胖的原因以及相关的背景^[53],提供健康饮食及健康生活方式的相关知识,增加患者对治疗的依从性,才可能保证健康生活和饮食方式的建立。孕期健康生活研究发现,孕期和产后接受饮食及体力活动的咨询有利于孕妇改善孕期体力活动,体力活动的强度与孕期增重呈负相关^[54]。动物试验数据证实孕期锻炼可改善青春期及成年子代的认知能力、海马细胞的存活率和突触的可塑性^[5-6]。

饮食结构的改变也可改善妊娠结局。动物实验证实,妊娠前及哺乳期由高脂饮食改为低脂饮食可降低子代肥胖率、循环中的瘦素水平和焦虑的发生率^[55]。在哺乳期,同样的饮食结构改变使其子代神经炎症反应减少,社会行为缺陷得到改善^[56]。然而,近期相关的两项随机对照试验中并未获得相似结果^[57-58]。在这两项研究中,饮食结构及生活方式的干预始于妊娠中晚期,但在妊娠早期已经发生了与肥胖相关的孕期生理改变,因此,应将干预时机提前至妊娠早期,甚至妊娠前。

4.2 二甲双胍 动物实验发现二甲双胍可减少胎鼠和胎盘的炎症反应,但此实验对子代神经炎症反应和神经行为的结局未做特异评价^[59]。英国多中心随机对照试验近期结果发现,肥胖孕妇服用二甲双胍对胎儿体质量无影响,该实验仍在进行中,对孕妇及胎儿远期结局的影响仍有待观察^[60]。迄今,尚缺乏足够证据证实二甲双胍可以改善肥胖及超重孕妇的妊娠结局,二甲双胍是否可用于控制肥胖及超重孕妇的体质量,需要进一步评价^[61]。

4.3 抗氧化剂治疗和补充多不饱和脂肪酸 抗氧化剂治疗和补充多不饱和脂肪酸也可能成为孕期超重

和肥胖的候选治疗措施。动物实验已经证实抗氧化剂对肥胖和高脂饮食者的神经系统具有保护作用,可减少氧化应激和神经炎症反应标志物,并可改善认知能力^[62-63]。动物实验和人体试验均发现多不饱和脂肪酸 $\omega-3$ 可以减少母体和胎盘的炎症反应,进而保护子代神经系统^[64]。

5 超重和肥胖育龄女性的社区保健管理建议

社区妇幼保健工作是保障孕产妇健康的重要环节。社区医生可以针对孕妇或备孕妇女在辖区内开展肥胖及超重筛查;进行孕期营养知识宣教、使育龄女性认识到保持正常体质量对孕妇及子代健康的重要性;给予超重和肥胖孕妇及备孕妇女相关指导,进而配合产科医生进行良好的孕期保健。

5.1 筛查 根据文献报道,在妊娠前将体质量控制正常范围,或孕早期控制体质量过度增长,可以改善超重和肥胖妇女的胎儿预后。因此,在育龄妇女进行备孕咨询或领取孕期母婴保健手册时,社区医生应计算其 BMI,筛查出超重和肥胖妇女。

5.2 营养知识宣教 社区医生可以利用社区医院服务基层的优势,针对筛查出的超重和肥胖女性,在辖区内开展孕期营养知识讲座,普及超重和肥胖对孕妇及胎儿的潜在危害,使其认识到保持正常体质量及孕期体质量增长在正常范围的重要性。

5.3 营养和运动指导 有条件的社区医院可开设营养门诊,为超重和肥胖育龄女性提供健康饮食和健康生活方式咨询,根据咨询者的理想体质量、工作性质和生活习惯等因素计算每日所需热量,并督促其严格执行。建议少量多餐、定时定量进餐,合理安排每餐热量。三餐热量分配分别占总热量的 10%~15%、30%、30%,每次加餐热量占 5%~10%。将每日热量合理分配到 3 次正餐和 2~3 次加餐中,并按照碳水化合物(50%~60%)、脂类(25%~30%)和蛋白质(15%~20%)的比例进行食物搭配,饮食既要满足营养需要,又无饥饿感和酮症发生。

大肌肉群的运动可增强胰岛素敏感性、改善血糖和血脂水平,进而达到控制体质量的目的。社区医生可根据超重和肥胖孕妇的身体状况,选择适合孕期的运动。孕妇可在孕期进行中等强度的有氧运动如步行、游泳、瑜伽等。但需要强调的是,如孕妇既往无运动习惯,步行应该是较为安全的运动方式。此外,让孕妇知晓运动强度的判断标准、控制运动量、避免意外伤害十分必要。中等运动强度是指任何会造成稍有出汗,或是适度增加呼吸或心率的运动;

简单计算为快走的运动量(4~6 km/h);孕期运动强度达到最大心率的 60%~70%(最大心率=220-年龄)。

5.4 体质量监测 体质量监测可自我进行,也可由医生监督。自我体质量监测是孕妇自行准备校准的体质量计,每周测量一次排空膀胱后的空腹体质量,并如实记录。一旦发现体质量超过正常增长范围,应该寻求原因。由于早、中孕期的产检间隔时间较长,依靠产科医生进行体质量管理是远远不够的,社区医生可以发挥社区医院的优势对超重和肥胖女性进行管理。利用妇幼信息网络平台,为超重和肥胖孕妇建立电子信息档案,对其孕期饮食结构、生活方式以及体质量变化进行跟踪随访,及时掌握孕妇的体质量变化及健康状况,一旦发现孕妇体质量超过正常范围,即督促孕妇到营养门诊进行营养指导,从而让孕妇积极配合产科保健,改善不良的宫内环境,改善胎儿结局,并预防成年后的慢性疾病。

综上所述,超重和肥胖孕妇的不健康宫内环境增加了子代神经、精神发育异常的风险,其机制尚仍需进一步研究。通过孕期体质量的合理管理可能改善母体超重和肥胖对子代神经、精神发育的不良影响。利用社区保健系统,在孕前或孕早期启动超重和肥胖孕妇的体质量管理,帮助其建立健康生活和饮食方式是管理超重和肥胖孕妇体质量的重要环节。

作者贡献: 杨冬、段娜进行文章的构思与设计;杨冬、段娜、李燕娜进行研究的实施与可行性分析;杨冬、段娜撰写论文;杨冬进行论文的修订;张军负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WHO. Obesity and overweight (EB/OL). (2020-04-01) [2020-05-22]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] GOLDSTEIN R F, ABELL S K, RANASINHA S, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2017, 317 (21): 2207-2225. DOI: 10.1001/jama.2017.3635.
- [3] ELIZABETH M W, LINDA G K, PIERA C, et al. Prepregnancy overweight and obesity are associated with impaired child neurodevelopment [J]. Matern Child Nutr, 2018, 14 (1): e12481. DOI: 10.1111/mcn.12481.
- [4] SANCHEZ C E, BARRY C, SABHLOK A, et al. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis [J]. Obes Rev, 2018, 19 (4): 464-484. DOI: 10.1111/obr.12643.
- [5] MOLTENI R, WU A, VAYNMAN S, et al. Exercise reverses

- the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor [J]. *Neuroscience*, 2004, 123 (2): 429-440. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.020.
- [6] ROBINSON A M, BUCCI D J. Physical exercise during pregnancy improves object recognition memory in adult offspring [J]. *Neuroscience*, 2014, 256: 53-60. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.012.
- [7] National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children [S]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2006.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 《中华人民共和国卫生行业标准: 成人体重判定 (WS/T428-2013)》[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [9] NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10026): 1377-1396. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 30054-X.
- [10] REYNOLDS C M E, EGAN B, MCMAHON L, et al. Maternal obesity trends in a large Irish university hospital [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 238: 95-99. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.05.003.
- [11] ZOBEL E H, HANSEN T W, ROSSING P, et al. Global changes in food supply and the obesity epidemic [J]. *Curr Obes Rep*, 2016, 5 (4): 449-455. DOI: 10.1007/s13679-016-0233-8.
- [12] 王醴湘, 吕筠, 郭璇, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10个项目地区成年人超重/肥胖现状分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36 (11): 1190-1194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.002.
- [13] 房红芸, 赵丽云, 琚腊红, 等. 中国 15~49 岁育龄妇女营养不良及超重肥胖状况分析 [J]. *中国公共卫生*, 2018, 34 (9): 1229-1232. DOI: 10.11847/zgggws1116987.
- [14] HUANG L S, YU X D, KEIM S, et al. Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project [J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43 (3): 783-792. DOI: 10.1093/ije/dyu030.
- [15] JENSEN E T, VAN DER BURG J W, O'SHEA T M, et al. The relationship of maternal prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain to neurocognitive function at age 10 years among children born extremely preterm [J]. *J Pediatr*, 2017, 187: 50-57.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.064.
- [16] BLIDDAL M, OLSEN J, STØVRING H, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and intelligence quotient (IQ) in 5-year-old children: a cohort based study [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e94498. DOI: 10.1371/journal.pone.0094498.
- [17] ERIKSEN H L, KESMODEL U S, UNDERBJERG M, et al. Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e79200. DOI: 10.1371/journal.pone.0079200.
- [18] TORRES-ESPINOLA F J, BERGLUND S K, GARCÍA-VALDÉS L M, et al. Maternal obesity, overweight and gestational diabetes affect the offspring neurodevelopment at 6 and 18 months of age—a follow up from the PREOBE cohort [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7): e0133010. DOI: 10.1371/journal.pone.0133010.
- [19] GETZ K D, ANDERKA M T, WERLER M M, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and autism spectrum disorder among offspring: a population-based case-control study [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2016, 30 (5): 479-487. DOI: 10.1111/ppe.12306.
- [20] WINDHAM G C, ANDERSON M, LYALL K, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain in relation to autism spectrum disorder and other developmental disorders in offspring [J]. *Autism Res*, 2019, 12 (2): 316-327. DOI: 10.1002/aur.2057.
- [21] WANG Y, TANG S M, XU S S, et al. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34248. DOI: 10.1038/srep34248.
- [22] SHEN Y D, DONG H X, LU X Z, et al. Associations among maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and risk of autism in the Han Chinese population [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18 (1): 11. DOI: 10.1186/s12888-018-1593-2.
- [23] RODRIGUEZ A, MIETTUNEN J, HENRIKSEN T B, et al. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32 (3): 550-557. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803741.
- [24] ANDERSEN C H, THOMSEN P H, NOHR E A, et al. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 27 (2): 139-148. DOI: 10.1007/s00787-017-1027-6.
- [25] CHEN Q, SJÖLANDER A, LÅNGSTRÖM N, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study using a sibling-comparison design [J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43 (1): 83-90. DOI: 10.1093/ije/dyt152.
- [26] MUSSER E D, WILLOUGHBY M T, WRIGHT S, et al. Maternal prepregnancy body mass index and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental sibling-comparison, population-based design [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2017, 58 (3): 240-247. DOI: 10.1111/jcpp.12662.
- [27] RODRIGUEZ A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2010, 51 (2): 134-143. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2009.02133.x.
- [28] VAN LIESHOUT R J, ROBINSON M, BOYLE M H. Maternal pre-pregnancy body mass index and internalizing and externalizing problems in offspring [J]. *Can J Psychiatry*, 2013, 58 (3): 151-159. DOI: 10.1177/070674371305800305.
- [29] JONES P B, RANTAKALLIO P, HARTIKAINEN A L, et al. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort [J]. *Am J Psychiatry*, 1998, 155 (3): 355-364. DOI: 10.1176/ajp.155.3.355.

- [30] SCHAEFER C A, BROWN A S, WYATT R J, et al. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring [J]. *Schizophr Bull*, 2000, 26 (2): 275-286. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033452.
- [31] KAWAI M, MINABE Y, TAKAGAI S, et al. Poor maternal care and high maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 110(4): 257-263. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2004.00380.x.
- [32] WAHLBECK K, FORSÉN T, OSMOND C, et al. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58 (1): 48-52. DOI: 10.1001/archpsyc.58.1.48.
- [33] ALLEN K L, BYRNE S M, ODDY W H, et al. DSM-IV-TR and DSM-5 eating disorders in adolescents: prevalence, stability, and psychosocial correlates in a population-based sample of male and female adolescents [J]. *J Abnorm Psychol*, 2013, 122 (3): 720-732. DOI: 10.1037/a0034004.
- [34] RISING R, LIFSHITZ F. Relationship between maternal obesity and infant feeding-interactions [J]. *Nutr J*, 2005, 4: 17. DOI: 10.1186/1475-2891-4-17.
- [35] BREKKE H K, VAN ODIJK J, LUDVIGSSON J. Predictors and dietary consequences of frequent intake of high-sugar, low-nutrient foods in 1-year-old children participating in the ABIS study [J]. *Br J Nutr*, 2007, 97 (1): 176-181. DOI: 10.1017/S0007114507244460.
- [36] RIVERA H M, CHRISTIANSEN K J, SULLIVAN E L. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 194. DOI: 10.3389/fnins.2015.00194.
- [37] FURUKAWA S, FUJITA T, SHIMABUKURO M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114 (12): 1752-1761. DOI: 10.1172/JCI21625.
- [38] AYE I L, LAGER S, RAMIREZ V I, et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways [J]. *Biol Reprod*, 2014, 90 (6): 129. DOI: 10.1095/biolreprod.113.116186.
- [39] VAN DER BURG J W, SEN S, CHOMITZ V R, et al. The role of systemic inflammation linking maternal BMI to neurodevelopment in children [J]. *Pediatr Res*, 2016, 79 (1): 3-12. DOI: 10.1038/pr.2015.179.
- [40] SANTOS G J, FERREIRA S M, ORTIS F, et al. Metabolic memory of β -cells controls insulin secretion and is mediated by CaMKII [J]. *Mol Metab*, 2014, 3 (4): 484-489. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.03.011.
- [41] SULLIVAN E L, ROPER K M, LOCKARD R, et al. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior [J]. *Horm Behav*, 2015, 76: 153-161. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.008.
- [42] MURABAYASHI N, SUGIYAMA T, ZHANG L, et al. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2013, 169 (1): 39-44. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.02.003.
- [43] 胡冬华, 李雅兰, 梁赵佳, 等. 长期高脂饮食对大鼠海马胰岛素受体底物的基因表达及其学习和记忆能力的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38 (4): 460-465. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.04.15.
- [44] CORDNER Z A, TAMASHIRO K L. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory [J]. *Physiol Behav*, 2015, 152 (Pt B): 363-371. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.06.008.
- [45] SULLIVAN E L, NOUSEN E K, CHAMLOU K A. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior [J]. *Physiol Behav*, 2014, 123: 236-242. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.07.014.
- [46] DESAI M, LI T, ROSS M G. Fetal hypothalamic neuroprogenitor cell culture: preferential differentiation paths induced by leptin and insulin [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (8): 3192-3201. DOI: 10.1210/en.2010-1217.
- [47] ISHIKAWA J, ISHIKAWA A, NAKAMURA S. Interferon- α reduces the density of monoaminergic axons in the rat brain [J]. *Neuroreport*, 2007, 18 (2): 137-140. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328010231a.
- [48] NAEF L, GRATTON A, WALKER C D. Exposure to high fat during early development impairs adaptations in dopamine and neuroendocrine responses to repeated stress [J]. *Stress*, 2013, 16 (5): 540-548. DOI: 10.3109/10253890.2013.805321.
- [49] LU B, NAGAPPAN G, GUAN X M, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14 (6): 401-416. DOI: 10.1038/nrn3505.
- [50] PAGE K C, JONES E K, ANDAY E K. Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 306 (8): R527-537. DOI: 10.1152/ajpregu.00319.2013.
- [51] KISHI T, HIROOKA Y, NAGAYAMA T, et al. Calorie restriction improves cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor: tropomyosin-related kinase B in Hippocampus of obesity-induced hypertensive rats [J]. *Int Heart J*, 2015, 56 (1): 110-115. DOI: 10.1536/ihj.14-168.
- [52] CATALANO P M, MELE L, LANDON M B, et al. Inadequate weight gain in overweight and obese pregnant women: what is the effect on fetal growth? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211 (2): 137.e1-137.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.02.004.
- [53] WHO and Food and Agriculture Organization of the United States. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases WHO technical report series [R]. Geneva: World Health Organization, 2003.
- [54] HOFFMANN J, GÜNTHER J, GEYER K, et al. Effects of a lifestyle intervention in routine care on prenatal physical activity-findings from the cluster-randomised Gelis trial [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19 (1): 414. DOI: 10.1186/s12884-019-2553-7.
- [55] PENFOLD N C, OZANNE S E. Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions [J]. *Horm Behav*, 2015, 76: 143-152. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.06.015.

- [6] DE ZWAAN M, MÜLLER A. Doctor shopping: the difficult-to-manage patient [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2006, 156 (15/16): 431-434. DOI: 10.1007/s10354-006-0324-3.
- [7] 石元洪, 童萍, 董丽平, 等. 躯体形式障碍患者治疗依从性的影响因素分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23 (10): 920-922. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.10.016.
- [8] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册 (增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 318-320.
- [9] 龚耀先. 艾森克个性问卷在我国的修订 [J]. *心理科学通讯*, 1984, 7 (4): 13-20, 67. DOI: 10.16719/j.cnki.1671-6981.1984.04.004.
- [10] 董香丽, 袁也丰, 孙伟铭, 等. 躯体形式障碍患者的述情障碍及其与负性情绪的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (31): 3937-3941. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.31.021.
- DONG X L, YUAN Y F, SUN W M, et al. Alexithymia and negative emotions in somatoform disorders [J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20 (31): 3937-3941. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.31.021.
- [11] ERKIC M, BAILER J, FENSKE S C, et al. Impaired emotion processing and a reduction in trust in patients with somatic symptom disorder [J]. *Clin Psychol Psychother*, 2018, 25 (1): 163-172. DOI: 10.1002/cpp.2151.
- [12] GROSS J J. Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences [J]. *Psychophysiology*, 2002, 39 (3): 281-291. DOI: 10.1017/s0048577201393198.
- [13] 袁远, 毛春燕, 王艳香, 等. 抑郁状态患者事件相关电位 P300 的特点研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18 (11): 1337-1339. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.11.027.
- YUAN Y, MAO C Y, WANG Y X, et al. Characteristics of event related potential P300 in patients with depression [J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18 (11): 1337-1339. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.11.027.
- [14] 郭凤莲, 杨红, 孙燕, 等. 精神分裂症患者事件相关电位 N2-P3 的波幅及潜伏期研究 [J]. *临床神经电生理学杂志*, 2008, 17 (5): 281-284.
- [15] 罗跃嘉, 魏景汉. 跨通路注意的失匹配负波研究 [J]. *中国科学 C 辑: 生命科学*, 1998, 28 (2): 186-192.
- [16] 杨道良, 李霞, 李婷, 等. 老年抑郁症和阿尔茨海默病的事件相关电位失匹配负波 (MMN) 的对照研究 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2017, 25 (12): 1774-1776. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2017.12.005.
- YANG D L, LI X, LI T, et al. A control study of event-related potentials MMN between geriatric depression and Alzheimer's disease [J]. *China Journal of Health Psychology*, 2017, 25 (12): 1774-1776. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2017.12.005.
- [17] 周菁, 刘群, 唐云翔, 等. 老年抑郁症事件相关电位 P300 和 MMN 变化及帕罗西汀治疗前后的对照研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2014, 41 (1): 2-4. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2014.01.004.
- [18] 任志斌, 金卫东, 王鹤秋. 单相与双相抑郁患者事件相关电位 P50 和 P300 比较 [J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26 (5): 326-328.
- REN Z B, JIN W D, WANG H Q. Comparative study on the P50 and P300 in unipolar and bipolar depression patients [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2016, 26 (5): 326-328.
- (收稿日期: 2019-11-12; 修回日期: 2020-03-05)
(本文编辑: 杨允利)
-
- (上接第 4033 页)
- [56] KANG S S, KURTI A, FAIR D A, et al. Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 156. DOI: 10.1186/s12974-014-0156-9.
- [57] DODD J M, TURNBULL D, MCPHEE A J, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial [J]. *BMJ*, 2014, 348: g1285. DOI: 10.1136/bmj.g1285.
- [58] POSTON L, BELL R, CROKER H, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 3 (10): 767-777. DOI: 10.3310/pgfar05100.
- [59] DESAI N, ROMAN A, ROCHELSON B, et al. Maternal metformin treatment decreases fetal inflammation in a rat model of obesity and metabolic syndrome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209 (2): 136.e1-136.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.001.
- [60] CHISWICK C, REYNOLDS R M, DENISON F, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3 (10): 778-786. DOI: 10.1016/S2213-8587 (15) 00219-3.
- [61] DODD J M, GRIVELL R M, DEUSSEN A R, et al. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7: CD010564. DOI: 10.1002/14651858.CD010564.pub2.
- [62] KRAMER C K, ZINMAN B, RETNAKARAN R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159 (11): 758-769. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
- [63] RUIFROK A E, ROGOZINSKA E, VAN POPPEL M N, et al. Study protocol: differential effects of diet and physical activity based interventions in pregnancy on maternal and fetal outcomes—individual patient data (IPD) meta-analysis and health economic evaluation [J]. *Syst Rev*, 2014, 3: 131. DOI: 10.1186/2046-4053-3-131.
- [64] LU D Y, TSAO Y Y, LEUNG Y M, et al. Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for ω -3 fatty acids [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35 (11): 2238-2248. DOI: 10.1038/npp.2010.98.
- (收稿日期: 2020-03-02; 修回日期: 2020-05-22)
(本文编辑: 李婷婷)