

· 综述 ·

# 孕期增重过度对子代健康影响的研究进展

冀文慧<sup>1</sup>, 常进科<sup>2</sup>综述, 李骏<sup>2</sup>审校

1. 内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特 010107; 2. 内蒙古自治区妇幼保健院, 内蒙古 呼和浩特 010020

**摘要:** 孕期增重过度已经成为严重影响产妇健康的全球性临床及公共卫生问题。孕期增重过度不仅会增加剖宫产率, 引起不良妊娠结局, 还可影响子代发育和健康。本文对孕期增重过度对子代健康的影响及机制进行综述, 发现孕期增重过度增加子代罹患肥胖、心血管疾病、呼吸道感染疾病、糖尿病、多囊卵巢综合征和心理疾病的风险; 病理生理学机制包括炎症反应、肠道菌群失调和表观遗传学等, 但尚需更多的研究证实。今后研究需进一步探讨孕期不同阶段增重过度对子代健康的影响, 为合理控制孕期增重和促进子代健康提供依据。

**关键词:** 孕期增重过度; 宫内环境不良; 子代健康

中图分类号: R714 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2023) 09-0774-04

## Effects of excessive weight gain during pregnancy on offspring health: a review

JI Wenhui<sup>1, 2</sup>, CHANG Jinke<sup>1</sup>, LI Tao<sup>1</sup>

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010107, China;

2. Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia 010020, China

**Abstract:** Excessive gestational weight gain has already become a global clinical and public health problem that seriously affects maternal health. Excessive gestational weight gain not only increases the cesarean section rate and induces adverse pregnant outcomes, but also affects offspring development and health. This article reviews the effects of excessive weight gain during pregnancy on offspring health and its underlying mechanisms. Excessive gestational weight gain may increase the risk of obesity, cardiovascular diseases, infectious diseases of the respiratory tract, diabetes, polycystic ovary syndrome, mental or psychological illness among offspring, and the pathophysiological mechanisms include inflammatory response, intestinal flora dysbiosis and epigenetics theory. However, further studies are required to validate these hypotheses and to evaluate the effect of excessive weight gain at different gestational stages on offspring health, so as to provide insights into reasonable management of weight gain during pregnancy and improvements of offspring health.

**Keywords:** excessive gestational weight gain; poor intrauterine environment; offspring health

孕期增重是评估孕妇和胎儿营养状况, 指导孕期保健的重要指标。GOLDSTEIN 等<sup>[1]</sup>对 1991 年 1 月 1 日—2017 年 2 月 7 日不同国家约 131 万名孕妇数据进行 Meta 分析, 结果显示 47% 的孕妇孕期增重超过美国医学研究所的推荐范围。毕焱等<sup>[2]</sup>研究发现, 我国孕妇孕中期增重过度的比例为 58.2%, 孕晚期增重过度的比例为 55.8%。健康和疾病的发展起源假说提到: 生命早期是一生健康的关键时期,

这一时期的营养和能量代谢障碍会给子代一生带来不可逆转的危害<sup>[3]</sup>。孕期增重过度不仅会增加孕妇剖宫产率, 导致各种不良妊娠结局<sup>[4]</sup>, 还会使子代生命早期处于发育性营养过剩的宫内环境, 易引起糖脂代谢紊乱, 身体器官在此期间发生内分泌代谢的适应性调节, 增加罹患心血管疾病、哮喘、肥胖、多动症和自闭症等疾病的风险<sup>[5-6]</sup>, 甚至影响儿童期和成年后的健康<sup>[7]</sup>。本文通过检索 PubMed、中国知网等数据库孕期增重过度相关的 Meta 分析、动物实验和流行病学调查文献, 就孕期增重过度对子代健康的影响及其病理生理学机制进行综述, 为指导合理孕期增重提供依据。

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.09.009

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (202202093)

作者简介: 冀文慧, 硕士研究生在读

通信作者: 李骏, E-mail: 1587966757@qq.com

## 1 孕期增重过度对子代健康的影响

### 1.1 肥胖

1985—2014年,我国儿童青少年超重肥胖检出率由1.24%增至19.4%<sup>[8]</sup>,且处于不断增长的趋势,研究发现孕期增重过度与儿童肥胖的发生密切相关<sup>[9-10]</sup>。王国成等<sup>[11]</sup>发现孕期增重、血脂水平与新生儿体脂百分含量、脂肪重量均呈正相关。一项研究招募了301组母子,发现孕早期增重过度的孕妇,其子代5岁时超重肥胖率增加4倍,中心性肥胖风险增加1.45倍<sup>[12]</sup>;孕前体质指数(BMI)正常的孕妇,孕早期增重过度与子代体脂量和中心性肥胖发生风险呈正相关,孕前超重肥胖的孕妇,孕晚期增重过度会增加子代5岁时超重肥胖和中心性肥胖的风险,孕中期体重变化与子代超重肥胖存在“U”型关系。丹麦哥本哈根大学为研究孕妇孕期增重与其子代1~42岁BMI和肥胖的关系,收集孕妇BMI、孕期增重及其子代BMI信息,发现孕妇孕期增重越多,其子代儿童期至成年期的BMI越高,成年后肥胖风险也越高,且孕期增重过度可能会导致肥胖跨代遗传<sup>[13]</sup>。

### 1.2 心血管疾病

流行病学调查发现,胎儿早期暴露于极端营养环境(高糖、高脂)容易患心血管疾病<sup>[14]</sup>,母亲肥胖及孕期增重过度与子代不良心脏代谢结局显著相关<sup>[15-16]</sup>,不仅孕早期增重过度会对子代心脏代谢产生负面影响,而且孕中期和孕晚期增重过度与子代室间隔增厚呈正相关<sup>[17]</sup>,是子代发生左心室离心和同心性肥大的重要危险因素。一项Meta分析<sup>[18]</sup>报道,母亲孕期体重每增加1kg,子代收缩压增加0.05 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

### 1.3 哮喘

流行病学研究发现,1979—2019年全球儿童哮喘的患病率、发病率和死亡率显著增加<sup>[19]</sup>。2014年FORNO等<sup>[20]</sup>的一项Meta分析报告孕妇孕期增重过度与其子代哮喘或喘息高概率相关。2016年国外一项对青少年及其母亲的纵向研究发现母亲孕期增重与青少年哮喘的患病率呈现“U”型关系<sup>[21]</sup>,母亲孕期增重较低或孕期增重过度均导致儿童哮喘患病率增加。肥胖是一种慢性炎症状态,孕期增重过度的孕妇子宫内炎症与儿童呼吸道疾病和感染性并发症有关。2021年周波等<sup>[22]</sup>研究发现,孕期肥胖母亲的子代反复发生呼吸道感染的概率高于孕期体重正常组。

### 1.4 糖尿病

2019年一项系统性综述报道孕妇孕期暴露于发

育性营养过剩的环境(肥胖、糖尿病、孕期增重过度),其子代患肥胖和2型糖尿病的风险增加<sup>[23]</sup>。动物实验发现,孕期高糖高脂饮食诱导肥胖大鼠的子代胰腺分泌胰岛素功能受损<sup>[24]</sup>。除了遗传倾向外,研究发现母亲子宫内高糖环境是其子代患糖尿病的一个重要影响因素,父系糖尿病对子代糖尿病患病率的影响小于母系糖尿病对子代糖尿病患病率的影响;在一级和二级亲属中,与父系亲属相比,在母系一侧发现了家族性糖尿病聚集的趋势,也佐证了营养过剩的宫内环境增加子代的糖尿病风险<sup>[25]</sup>。

### 1.5 多囊卵巢综合征

母亲BMI较高、雄激素高,子代更容易发生多囊卵巢综合征<sup>[26]</sup>,现阶段由于对此关注度不高,关于宫内环境不良引起多囊卵巢综合征的报道较少。某动物实验将小鼠分为宫内高脂肪膳食组、宫内及哺乳期高脂肪膳食组和正常膳食组,发现高脂肪饮食暴露可引起子代糖脂代谢异常,导致卵巢形态、功能改变,是子代发生多囊卵巢综合征的危险因素,其机制可能与调控雄激素转化酶的表达有关<sup>[27]</sup>。

### 1.6 心理疾病

研究发现孕妇产前极度肥胖(BMI $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup>),其子代的康纳斯多动量表得分更高,患焦虑、抑郁和多动症等的可能性更大<sup>[28]</sup>。SASAKI等<sup>[29]</sup>使用饮食性肥胖的动物模型发现,母鼠高脂饮食会引起子代下丘脑-垂体-肾上腺轴中糖皮质激素和相关炎症因子上调,进而引发一定程度的焦虑,在雌鼠中反应尤其明显。GARDNER等<sup>[30]</sup>的一项队列研究发现母亲孕期增重过度,其子代发生自闭症的概率增加48%。另外一项研究对511对母子进行了从孕期至产后10年的随访,观察到与孕期增重正常孕妇的子代相比,孕期增重过度孕妇的子代更容易因冲动而犯错<sup>[31]</sup>。

## 2 孕期增重过度对子代健康影响的病理生理学机制

### 2.1 炎症反应

为确保胎儿正常着床,孕妇体内会处于生理性的轻度炎症状态,孕期增重过度引起脂肪组织增加,释放白介素-6、肿瘤坏死因子等与慢性炎症有关的促炎指标加重孕妇体内炎症状态<sup>[32]</sup>。胎儿早期暴露于炎症环境,其中枢神经、呼吸系统等发育会受到一定程度的影响<sup>[33]</sup>,且将来罹患哮喘、糖尿病和神经系统疾病的概率增加<sup>[34-35]</sup>。

### 2.2 肠道菌群失调

肠道菌群被认为是人体第二大基因组,参与脂类、蛋白质、碳水化合物代谢、免疫等重要生理过

程,大量临床实验显示,肠道菌群失调和与多种疾病相关。母亲是新生儿肠道菌群建立的主要提供者,而孕期增重过度的孕妇肠道菌群丰度较低,影响胎儿营养物质代谢和吸收,进而影响血糖、血脂水平<sup>[36]</sup>。2021年的一项研究发现,孕妇孕期增重过度组肠道菌群物种丰度少于孕期增重正常组,两组间子代菌群多样性的差异具有统计学意义<sup>[37]</sup>。

### 2.3 表观遗传学说

表观遗传学说近年来受到广泛关注,即不改变DNA序列的情况下基因发生可遗传的改变<sup>[38]</sup>,包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调控等。表观遗传学说是环境和基因之间的纽带,被认为介导了母亲子宫内环境对子代健康的影响。国外一项动物实验以高脂饮食诱导小鼠,发现与正常饮食母亲子代的精子相比,肥胖母亲子代精子中Peg3的DNA甲基化显著增加,提示孕期肥胖可导致子代DNA甲基化的改变。另外一些研究发现环境损害可以重新编程生殖细胞(精子和卵子)的表观基因组,通过表观遗传将疾病易感性跨代传递给子代,高血压、糖尿病、肥胖等疾病的发生存在异常的表观遗传修饰<sup>[39-40]</sup>。表观遗传学说解释了遗传学未能解释的母亲孕期肥胖对子代影响的代际遗传。

## 3 小 结

随着胎源性疾病研究的深入,越来越多的流行病学数据和实验研究提示孕期增重过度会永久性改变子代的代谢过程,增加肥胖、糖尿病、冠心病、哮喘、肿瘤等疾病的患病率。然而现阶段的研究存在一定局限性:孕妇孕期增重过度对于子代健康影响的潜在机制、因果关系尚未清楚;很多研究仅局限于动物实验;孕早、中、晚期增重过度对子代的影响存在差异。今后需要详细划分孕期,探究孕期增重过度对子代影响的潜在机制,进行大量临床试验明确孕期不同阶段增重过度对子代健康的影响,并开展营养健康教育指导孕妇孕期合理增重。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 毕焯, 王杰, 段一凡, 等. 2015年中国女性妊娠中晚期增重状况及影响因素 [J]. 卫生研究, 2022, 51 (3): 392-396, 416.
- [3] ROLLAND-CACHERA M F, AKROUT M, PENEAU S. Nutrient intakes in early life and risk of obesity [J/OL]. Int J Environ Res

- Public Health, 2016, 13 (6) [2023-07-16]. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060564>.
- [4] SANTOS MONTEIRO S, S SANTOS T, FONSECA L, et al. Inappropriate gestational weight gain impact on maternofetal outcomes in gestational diabetes [J]. Ann Med, 2023, 55 (1): 207-214.
- [5] BARKER D J P. The fetal origins of adult disease [J]. Fetal Matern Med Rev, 1994, 6 (2): 71-80.
- [6] 施长春. 宫内环境不良与生命早期糖脂代谢指标的前瞻性队列研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [7] GODFREY K M, REYNOLDS R M, PRESCOTT S L, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5 (1): 53-64.
- [8] 王玉梅. 中小學生肥胖流行现状及知行信综合干预效果评价研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [9] 张智玮, 陈楹, 全春霞, 等. 孕期膳食血糖负荷与孕期增重及胎儿体格发育的关系 [J]. 卫生研究, 2023, 52 (3): 418-423.
- [10] 陈晓雯, 胡文胜, 朱旭红, 等. 孕前体质指数、孕期增重对巨大儿发生的影响 [J]. 预防医学, 2020, 32 (4): 414-417.
- [11] 王国成, 麻伟博. 单胎孕妇孕期增重、血脂水平对妊娠结局、新生儿体成分的影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31 (2): 460-465.
- [12] 陆雯映. 孕早中晚期增重对5岁子代超重肥胖的影响 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [13] SCHACK-NIELSEN L, MICHAELSEN K F, GAMBORG M, et al. Gestational weight gain in relation to offspring body mass index and obesity from infancy through adulthood [J]. Int J Obes (Lond), 2010, 34 (1): 67-74.
- [14] CHAN L L Y, SEBERT S P, HYATT M A, et al. Effect of maternal nutrient restriction from early to midgestation on cardiac function and metabolism after adolescent-onset obesity [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 296 (5): 1455-1463.
- [15] KISLAL S, SHOOK L L, EDLOW A G. Perinatal exposure to maternal obesity: lasting cardiometabolic impact on offspring [J]. Prenatal diagnosis, 2020, 40 (9): 1109-1125.
- [16] GAILLARD R, STEEGERS E A P, FRANCO O H, et al. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study [J]. Int J Obes (Lond), 2015, 39 (4): 677-685.
- [17] WANG J, DU B W, WU Y J, et al. Association of maternal gestational weight gain with left ventricle geometry and function in offspring at 4 years of age: a prospective birth cohort study [J/OL]. Front Pediatr, 2021, 9 [2023-07-16]. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.722385>.
- [18] EITMANN S, MATRAI P, NEMETH D, et al. Maternal overnutrition elevates offspring's blood pressure: a systematic review and meta-analysis [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2022, 36 (2): 276-287.
- [19] WIZNIA A. Pediatric asthma: a global epidemic [J/OL]. Ann Glob Health, 2019, 85 (1) [2023-07-16]. <https://doi.org/10.5334/aogh.2416>.
- [20] FORNO E, YOUNG O M, KUMAR R, et al. Maternal obesity

- in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma [J]. *Pediatrics*, 2014, 134 (2): e535-e546.
- [21] DUMAS O, VARRASO R, GILLMAN M W, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma [J]. *Allergy*, 2016, 71 (9): 1295-1304.
- [22] 周波. 从肠—肺轴出发探讨母亲肥胖对子代呼吸系统的影响及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [23] PERNG W, OKEN E, DABELEA D. Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring [J]. *Diabetologia*, 2019, 62: 1779-1788.
- [24] AGARWAL P, BRAR N, MORRISSEAU T S, et al. Gestational diabetes adversely affects pancreatic islet architecture and function in the male rat offspring [J]. *Endocrinology*, 2019, 160 (8): 1907-1925.
- [25] DABELEA D, KNOWLER W C, PETTIT D J. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow up research in the Pima Indians [J]. *J Matern Fetal Med*, 2000, 9 (1): 83-88.
- [26] 陈志燕. 基于回顾性病例分析、前瞻性多中心随机队列研究及Meta分析研究雄激素水平对于女性不孕患者的妊娠结局的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [27] 古兰·托合提木拉提, 叶尔努尔·吐苏甫汗, 马玉兰, 等. 雌性母鼠高脂肪暴露对子代糖脂代谢、卵巢功能的影响及与多囊卵巢综合征发病的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31 (8): 27-35.
- [28] CONTU L, HAWKES C A. A review of the impact of maternal obesity on the cognitive function and mental health of the offspring [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (5) [2023-07-16]. <https://doi.org/10.3390/ijms18051093>.
- [29] SASAKI A, DE VEGA W C, ST-CYR S, et al. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood [J]. *Neuroscience*, 2013, 240: 1-12.
- [30] GARDNER R M, LEE B K, MAGNUSSON C, et al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: results from a Swedish total population and discordant sibling study [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44 (3): 870-883.
- [31] PUGH S J, HUTCHEON J A, RICHARDSON G A, et al. Gestational weight gain, prepregnancy body mass index and offspring attention deficit hyperactivity disorder symptoms and behaviour at age 10 [J]. *BJOG*, 2016, 123 (13): 2094-2103.
- [32] 陈静思. 孕期过度增重与血清炎症因子、糖脂代谢及围生结局的关系 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [33] 王雅斐. 孕期增重过度对儿童社交-情绪发育影响的出生队列研究及炎症因子的作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [34] HARPSOE M C, BASIT S, BAGER P, et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131 (4): 1033-1040.
- [35] HAN V X, PATEL S, JONES H F, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review [J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1) [2023-07-16]. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01198-w>.
- [36] LEE J, JANG J Y, KWON M S, et al. Mixture of two *Lactobacillus plantarum* strains modulates the gut microbiota structure and regulatory T cell response in diet induced obese mice [J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62 (24) [2023-07-16]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800329>.
- [37] 刘慧. 不同孕前体质指数、孕期增重母婴肠道菌群差异研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [38] FERNANDEZ-TWINN D S, HJORT L, NOVAKOVIC B, et al. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2019, 62: 1789-1801.
- [39] KING S E, SKINNER M K. Epigenetic transgenerational inheritance of obesity susceptibility [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31 (7): 478-494.
- [40] 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.

收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-07-16 本文编辑: 王媛