

# 母孕期应激和NR3C1甲基化与成年期糖脂代谢的相关性

王冉 徐书琦 王岚 宋美 王学义

050031 石家庄,河北医科大学第一医院精神卫生科

通信作者:王学义, Email: ydywxy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.11.001

**【摘要】目的** 探讨糖皮质激素受体基因(NR3C1)启动子区DNA甲基化在经历母孕期地震应激人群成年后的代谢改变及其与糖脂代谢水平的相关性。**方法** 于2014年1月至2015年3月选择100例经历母孕期地震应激者作为母孕期地震应激组,于同期选择76例未经历过母孕期地震应激者作为对照组,母孕期地震应激组又根据经历地震时的孕期为孕早期暴露组(41例)、孕中期暴露组(30例)和孕晚期暴露组(29例)。采用亚硫酸氢盐测序法检测NR3C1启动子区甲基化程度,并收集所有入选者的身高、体重、BMI、血压、空腹血糖、血脂等代谢相关指标。**结果** 母孕期地震应激组的NR3C1启动子区甲基化程度明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );亚组比较发现,孕中期暴露组NR3C1启动子区甲基化程度均高于与孕早期及孕晚期暴露组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。母孕期地震应激组成年期的BMI、总胆固醇高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。Pearson相关性分析显示,母孕期地震应激组的NR3C1启动子区甲基化程度与其总胆固醇水平呈正相关( $r=0.256, P < 0.05$ ),而孕中期暴露组则与其甘油三酯及总胆固醇水平呈正相关( $r=0.406, 0.378, P < 0.05$ )。**结论** 经历母孕期地震应激者较高的NR3C1启动子区甲基化程度与其成年后糖脂代谢水平具有相关性。

**【关键词】** 母孕期应激; 受体,糖皮质激素; DNA甲基化修饰; 糖脂代谢

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81271489);河北省自然科学基金面上项目(H2014206280, H2018206034)

## Relationship between maternal stress and NR3C1 methylation during pregnancy and glucose and lipid metabolism in adulthood

Wang Ran, Xu Shuqi, Wang Lan, Song Mei, Wang Xueyi

Department of Psychology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Xueyi, Email: ydywxy@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the association between earthquake stress during pregnancy and the methylation status of NR3C1 exon 1F promoter and the influence on glucolipid metabolism in adulthood. **Methods** From January 2014 to March 2015, 100 cases of earthquake stress during pregnancy were selected as the earthquake stress group, and 76 cases without earthquake stress were selected as the control group. According to the pregnant period of earthquake, the pregnant women were divided into early pregnancy exposure group (41 cases), mid pregnancy exposure group (30 cases) and late pregnancy exposure group (29 cases). The methylation degree of NR3C1 promoter region was detected by bisulfite sequencing, and the metabolic indexes such as height, weight, BMI, blood pressure, fasting blood glucose and blood lipid were collected. **Results** NR3C1 methylation level of prenatal earthquake exposure group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After comparison of subgroups, the methylation degree of NR3C1 promoter in the second trimester exposure group was higher than that in the early and late pregnancy groups, and the differences were statistically significant ( $P < 0.01$ ). The BMI and total cholesterol of adult in earthquake stress group were higher than those in control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). Pearson correlation analysis showed that the methylation degree of NR3C1 promoter region was positively correlated with total cholesterol ( $r=0.256, P < 0.05$ ) in maternal earthquake stress group, while it was positively correlated with triglyceride and total cholesterol in the second trimester

exposure group ( $r=0.406, 0.378, P < 0.05$ ). **Conclusions** There was significant association between increased NR3C1 exon 1F methylation and glucolipid metabolism in adulthood with prenatal earthquake stress.

**【Key words】** Prenatal maternal stress; Receptors, glucocortic; DNA methylation; Glucolipid metabolism

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81271489); Natural Science Foundation of Hebei Province (H2014206280, H2018206034)

母孕期应激可能增加成年期患精神障碍和心身疾病的风险<sup>[1-4]</sup>。下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴可调控体内激素水平变化,与应激相关疾病关系密切<sup>[5-7]</sup>。大量动物及人类研究表明,表观遗传学特别是DNA甲基化修饰在应激所导致的HPA轴负反馈功能异常中起重要作用<sup>[8-10]</sup>。糖皮质激素受体作为调控HPA轴的关键受体,与糖皮质激素结合后通过其负反馈机制使HPA轴的功能恢复正常<sup>[11]</sup>。研究发现,早年应激引起的糖皮质激素受体基因(glucocorticoid receptor gene, NR3C1)区启动子甲基化的变化可导致整个基因表达下降或沉默,从而影响HPA轴功能活动,增加早年应激引起的相关疾病的易感性<sup>[12]</sup>。本研究假设经历母孕期地震应激人群成年期的心血管疾病相关指标变化可能与HPA轴关键基因NR3C1表观遗传学修饰相关,探讨经历母孕期地震者成年期NR3C1启动子区甲基化程度及其与糖脂代谢水平的相关性,旨在为糖脂代谢相关疾病的遗传因素提供科学依据。

### 对象与方法

1. 研究对象: 于2014年1月至2015年3月选择母孕期暴露于地震者,根据母亲孕期经历地震的时间节点分为3个亚组,分别为孕早期暴露组、孕中期暴露组、孕晚期暴露组。对照组选择未经历过母孕期地震应激者<sup>[13]</sup>。受试者均为就职于唐山煤矿集团的矿工,男性居多。入组标准:(1)经历母孕期地震应激者。①出生并居住于河北省唐山市;②于1976年7月29日至1977年4月28日间出生;③根据经历地震应激时的孕期分为3个亚组,即孕早期暴露组(母孕期1~3个月经历地震应激,出生日期为1977年1月29日至1977年4月28日)、孕中期暴露组(母孕期4~6个月经历地震应激,出生日期为1976年10月29日至1977年1月28日)、孕晚期暴露组(母孕期7~9个月经历地震应激,出生日期为1976年7月29日至1976年10月28日);(2)对照组。①出生并居住于河北省唐山市;②于1977年

7月29日至1978年4月28日间出生,为震后1年出生,未经历母孕期地震应激。共同排除标准:(1)曾经或目前符合精神障碍诊断者;(2)受试者母亲孕期有感染、癫痫、高血压、糖尿病等慢性病史、服药史、饮酒史或除地震外应激创伤史;(3)受试者本人有高血压、糖尿病等慢性病史、服药史、饮酒史、吸烟史或除地震外创伤史;(4)不理解或不能配合评估者。本研究经河北医科大学第一医院伦理委员会的审查批准(批准号:2014005)。所有受试者均已签署知情同意书。

2. 方法:(1)评估内容。本研究中涉及量表均由2名精神科主治医师采取一对一访谈形式进行。评估前经过一致性培训,评估员组内相关系数 $> 0.75$ 。评估内容主要包括社会学人口资料、经历地震母亲的基本情况。采用美国精神障碍诊断标准第四版<sup>[14]</sup>(DSM-IV)并经SCID-I/P<sup>[15]</sup>进行精神疾病的筛查及诊断,采用儿童创伤问卷<sup>[16]</sup>(CTQ)评估受试者儿童期创伤史,采用生活事件量表<sup>[17]</sup>(LES)评估受试者成年期应激创伤史,采用17项条目汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)及14项条目汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估受试者近2周的抑郁、焦虑症状。(2)收集受试者一般情况。包括身高、体重、BMI、血压、血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白。(3)血液采集与DNA提取。晨起使用EDTA抗凝采血管空腹抽血5ml,保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱。(4)甲基化程度检测。NR3C1甲基化由北京优博兰基因技术有限公司进行检测, NR3C1基因引物由Primer 5.0设计,采用亚硫酸氢盐测序法(bisulfite sequencing PCR, BSP)检测受试者NR3C1启动子区甲基化,使用Bio Analyzer v2.0分析其甲基化程度。

3. 统计学方法: 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),LSD进行事后检验;非正态分布数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Kruskal-Wallis秩和检验。组间计数资料采用 $\chi^2$ 检验进行比较,可能的影响因素采用Logistic回归分析, Pearson相

关性分析用于两组间相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 基本情况: 本研究将吸烟史、饮酒史作为排除条件之一, 最终符合条件者为176例, 其中母孕期地震应激组100例(孕早期暴露组41例, 孕中期暴露组30例, 孕晚期暴露组29例), 对照组76例。

2. 母孕期地震应激组与对照组社会人口学资料及量表评分比较: 见表1。两组的年龄比较, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

3. NR3C1启动子区甲基化程度的比较: 见图1。母孕期地震应激组的NR3C1启动子区甲基化水平高于对照组( $t=2.017, P=0.045$ )。3个亚组间差异有统计学意义( $F=6.267, P=0.003$ ), 孕中期暴露组的NR3C1启动子区甲基化程度均高于孕早期暴露组及孕晚期暴露组, 差异有统计学意义( $P=0.003, 0.002$ )。

4. NR3C1启动子区甲基化程度影响因素的Logistic回归分析: 见表2。NR3C1甲基化程度为分类变量(以甲基化程度的中位数为界, 高于中位数为=1, 低于中位数=2), 将其作为因变量。年龄、性别、母孕期地震应激、学历、CTQ各因子分数、CTQ总分、LES总分、HAMD及HAMA分数为自变量进行Logistic回归, 发现母孕期应激的偏回归系数 $t=2.730$  ( $P < 0.01$ )。

5. 母孕期地震应激组与对照组一般身体情况比较: 见表3。母孕期地震应激组的BMI、总胆固醇水

平均高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

6. 母孕期地震应激组NR3C1启动子区甲基化与其一般身体情况的相关性分析: 见表4。母孕期地震应激组的NR3C1启动子区甲基化程度与其总胆固醇呈正相关, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3个亚组中, 孕中期暴露组NR3C1启动子区甲基化水平与其甘油三酯水平、总胆固醇水平呈正相关( $r=0.378, 0.406, P < 0.05$ )。

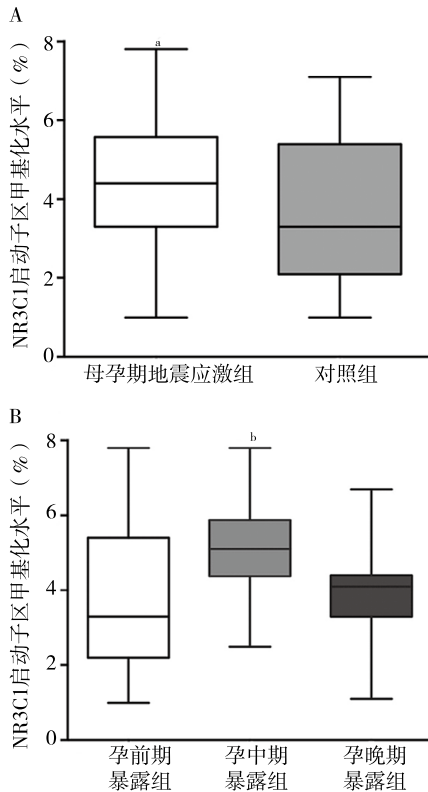
### 讨 论

众多动物和人类研究结果表明, 经历早年应激特别是母孕期应激与成年后患精神障碍<sup>[18-20]</sup>及心血管疾病风险<sup>[23]</sup>的增加有关, 而表观遗传学如DNA甲基化可能在早年应激导致的成年期疾病过程中起重要调控作用<sup>[21]</sup>。本研究通过对经历母孕期地震应激人群的NR3C1基因启动子区甲基化程度检测及与心脑血管疾病相关指标BMI、总胆固醇、甘油三酯等的评估, 探讨母孕期应激、NR3C1启动子甲基化程度与成年期糖脂代谢水平变化的表观遗传学机制。

母体内环境的变化会影响胎儿的生长发育<sup>[22-26]</sup>。本课题组以往的研究表明, 经历母孕期地震应激特别是在妊娠中后期经历地震应激的人群, 其成年后患抑郁障碍<sup>[27]</sup>及代谢相关疾病<sup>[28]</sup>的风险明显增加。临床研究发现, 妊娠中后期抑郁情绪会使母亲激素水平发生明显变化, 并造成婴儿脐带血来源的NR3C1启动子区甲基化程度增高<sup>[29-30]</sup>, GR表达水

表1 母孕期地震应激组与对照组受试者社会学人口资料及量表评分比较

项目	母孕期地震应激组(n=100)	对照组(n=76)	Z/ $\chi^2$ 值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	38(38, 39)	38(37, 39)	-12.826	<0.001
性别(例)				
男	85	57		
女	15	19	2.771	0.096
高中及以上学历[例(%)]	74(64.9)	64(81.3)	2.659	0.103
抑郁/焦虑量表[分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]				
HAMD	0(0, 2.0)	0(0, 2.0)	0.406	0.143
HAMA	0(0, 2.0)	2.5(0, 6.0)	-1.166	0.245
儿童创伤问卷[分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]				
情感虐待	5.0(5.0, 6.0)	5.0(5.0, 6.0)	-1.180	0.240
情感忽视	9.0(7.0, 12.0)	6.0(9.0, 10.0)	0.773	0.440
性虐待	5.0(5.0, 5.0)	5.0(5.0, 5.0)	-0.926	0.356
躯体忽视	5.0(5.0, 5.0)	5.0(5.0, 5.0)	-0.878	0.381
躯体虐待	8.0(6.0, 11.0)	7.5(6.0, 9.8)	1.677	0.095
总分	33.0(29.0, 37.0)	31.0(28.0, 37.0)	0.536	0.593
生活事件量表[分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	21(3, 47)	35(14, 63)	-0.156	0.120



注: A 母孕期地震应激组与对照组NR3C1启动子区甲基化程度的比较; B 不同孕期暴露组间NR3C1启动子区甲基化的比较;与对照组相比,<sup>a</sup> $P=0.045$ ;与孕前期、孕晚期暴露组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$

图1 不同组间NR3C1启动子区甲基化程度的比较

平降低,同时伴有HPA轴功能活动的异常,这表明GR的表观遗传学修饰可能参与母孕期应激引起子代精神障碍的发病<sup>[31]</sup>。本研究结果表明,经历母孕期应激人群的NR3C1启动子甲基化程度较对照组高,且孕中期暴露组NR3C1启动子甲基化程度最高,这与前人研究结果一致,并进一步引发表观遗传学机制介导的母孕期应激与成年期疾病风险增加的思考。

激素在胎儿的发育中发挥着重要作用,母体孕期所分泌的激素通过胎盘系统传递给胎儿,以保证胎儿的正常发育<sup>[32-33]</sup>。有研究发现,怀孕中后期母体的激素以2~4倍高于怀孕前期的水平向胎儿传

表2 NR3C1启动子区甲基化程度影响因素的Logistic回归分析

项目	$\beta$ 值	$P$ 值	OR值	95%CI
年龄	0.011	0.914	0.176	0.102 ~ 0.564
学历	-0.111	0.660	0.165	0.063 ~ 0.453
性别	0.336	0.096	1.045	1.096 ~ 3.326
母孕期应激	0.528	0.007	1.647	1.171 ~ 5.338
HAMD量表	0.124	0.996	0.385	0.342 ~ 0.893
HAMA量表	0.020	0.406	0.262	0.108 ~ 0.714
儿童创伤问卷总分	-0.120	0.238	0.154	0.089 ~ 0.318
情感虐待	0.133	0.246	0.414	0.988 ~ 1.125
情感忽视	0.101	0.331	0.314	0.101 ~ 0.742
性虐待	0.054	0.713	0.183	0.096 ~ 0.539
躯体虐待	0.143	0.404	0.445	0.274 ~ 1.095
躯体忽视	0.140	0.183	0.435	0.211 ~ 0.931
生活事件量表总分	-0.002	0.339	0.173	0.139 ~ 0.513

递,特别是在孕19周时即孕中期开始,胎儿处于发育的快速生长期,在这一时期,母体-胎盘促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)反馈回路开始逐渐成熟,外界应激对胎儿的影响逐步显现,此时如母亲受到外界应激将使胎儿更多地暴露于母体皮质醇,并对胎儿产生最为明显而持续的影响<sup>[34-35]</sup>。本研究结果显示,经历母孕期地震应激人群的BMI、总胆固醇水平较对照组增高, Pearson相关分析显示母孕期地震应激组NR3C1启动子区甲基化程度与其总胆固醇水平呈正相关,而孕中期暴露组则与其甘油三酯及总胆固醇水平均呈正相关,这进一步证明在胎儿期发育的最敏感时期即孕中期经历地震应激会影响其成年期的健康状况,特别是增加糖脂代谢相关疾病风险,而表观遗传学机制特别是DNA甲基化修饰可能参与调控此过程。NR3C1启动子区甲基化程度可能是预测经历母孕期应激引起的糖脂代谢相关疾病风险的潜在生物学指标之一。

许多疾病及生活习惯均会影响BMI、甘油三酯及总胆固醇等身体一般情况。本研究在入组标准中

表3 母孕期地震应激组与对照组的一般身体情况的比较 [  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	血糖 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
母孕期应激组	100	120(120, 130)	80(80, 90)	26(23, 27)	5.0(5.5, 4.5)	1.3(0.8, 2.3)	5.1(5.1, 4.9)	1.6(1.4, 1.9)	3.1(2.6, 3.6)
对照组	76	120(115, 130)	80(80, 88)	24(22, 26)	5.1(4.8, 5.4)	1.4(1.0, 2.0)	4.6(4.1, 5.1)	1.5(1.3, 1.9)	3.0(2.6, 3.5)
Z值		2.906	0.034	7.404	2.377	0.484	19.317	2.665	2.268
P值		0.088	0.854	0.007	0.123	0.486	<0.000	0.103	0.132

注: 1 mmHg=0.133 kPa

**表4** 母孕期地震应激组及孕中期暴露组NR3C1甲基化与身体一般情况的相关性分析

指标	母孕期地震应激组 (n=100)		孕中期暴露组 (n=30)	
	r值	P值	r值	P值
收缩压(mmHg)	-0.063	0.533	0.305	0.101
舒张压(mmHg)	-0.015	0.884	0.164	0.387
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.062	0.543	-0.137	0.470
血糖(mmol/L)	-0.067	0.510	-0.283	0.130
总胆固醇(mmol/L)	0.175	0.081	0.378	0.039
甘油三酯(mmol/L)	0.256	0.010	0.406	0.026
高密度脂蛋白(mmol/L)	-0.007	0.945	-0.076	0.691
低密度脂蛋白(mmol/L)	0.147	0.144	-0.220	0.244

尽量排除了饮酒、吸烟及躯体疾病史等明确的影响因素,受试者均在河北省唐山市出生并居住,生活习惯较为相似。回归分析结果显示,母孕期地震应激是本研究中唯一影响NR3C1启动子甲基化程度的因素。本研究属于横断面研究,存在一定局限性。尽管排除了一些明确的影响因素,但受试者身体一般状况仍可能存在混杂因素的影响,同时也造成了样本量少少的情况,未来应继续扩大样本量。因受试者工作性质限制,女性受试者较少,而有研究显示雌激素可能在HPA轴的调控中起作用,因此仍需扩大样本量以明确性别差异。同时,下一步应结合脑影像学技术及动物模型研究进一步探究表观遗传学在早年应激导致的脑神经活动及心身疾病中的作用机制。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计为王冉,研究方案执行与实施为王岚、徐书琦及宋美,论文修改为王学义

**参 考 文 献**

[1] Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology-A global perspective[J]. *Dev Psychopathol*, 2018, 30(3): 843-854. DOI: 10.1017/s095457941800038x.

[2] Van den Bergh BRH, Van den Heuvel MI, Lahti M, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, S0149-7634(16): 30734-30735. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003.

[3] Morales-Rubio RA, Alvarado-Cruz I, Manzano-León N, et al. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2019, 16(1): 7. DOI: 10.1186/s12989-019-0289-1.

[4] Wang R, An CX, Wang J, et al. Earthquake experience at

different trimesters during pregnancy is associated with leukocyte telomere length and long-term health in adulthood[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 208. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00208.

[5] Heck AL, Sheng JA, Miller AM, et al. Social isolation alters hypothalamic pituitary adrenal axis activity after chronic variable stress in male C57BL/6 mice[J]. *Stress*, 2020, 23(4): 457-465. DOI: 10.1080/10253890.2020.1733962.

[6] Russell AL, Tasker JG, Lucion AB, et al. Factors promoting vulnerability to dysregulated stress reactivity and stress-related disease[J]. *J Neuroendocrinol*, 2018, 30(10): e12641. DOI: e12641.10.1111/jne.12641.

[7] Papargyri P, Zapanti E, Salakos N, et al. Links between HPA axis and adipokines: clinical implications in paradigms of stress-related disorders[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2018, 13(6): 317-332. DOI: 10.1080/17446651.2018.1543585.

[8] Bhattacharya S, Fontaine A, MacCallum PE, et al. Stress across generations: DNA methylation as a potential mechanism underlying intergenerational effects of stress in both post-traumatic stress disorder and pre-clinical predator stress rodent models[J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 113. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00113.

[9] Humphreys KL, Moore SR, Davis EG, et al. DNA methylation of HPA-axis genes and the onset of major depressive disorder in adolescent girls: a prospective analysis[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 245. DOI: 10.1038/s41398-019-0582-7.

[10] Stonawski V, Frey S, Golub Y, et al. Associations of prenatal depressive symptoms with DNA methylation of HPA axis-related genes and diurnal cortisol profiles in primary school-aged children[J]. *Dev Psychopathol*, 2019, 31(2): 419-431. DOI: 10.1017/s0954579418000056.

[11] Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1261: 55-63. DOI: 245.10.1111/j.1749-6632.2012.06633x.

[12] Borçoi AR, Mendes SO, Gasparini Dos Santos J, et al. Risk factors for depression in adults: NR3C1 DNA methylation and lifestyle association[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 121: 24-30. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.10.011.

[13] 陈雅楠,安翠霞,王冉,等.早年应激和CRHR1基因多态性与睡眠质量的相关性[J]. *中国心理卫生杂志*, 2019, 33(11): 807-811.

Chen YN, An CX, Wang R, et al. Correlation between early stress and CRHR1 gene polymorphism and sleep quality[J]. *Chin Ment Health J*, 2019, 33(11): 807-811.

[14] Barlow DH, Brown TA, Craske MG. Definitions of panic attacks and panic disorder in the DSM-IV: implications for research[J]. *J Abnorm Psychol*, 1994, 103(3): 553-564. DOI: 10.1037//0021-843x.103.3.553.

[15] First M, Spitzer R, Gibbon M, et al. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I) [M]. New York: John Wiley & Sons, 2012.

[16] Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect[J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 1132-1136. DOI: 10.1176/ajp.151.8.1132.

[17] 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,1999:127-131.

- [ 18 ] Babenko O, Kovalchuk I. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health [ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 48: 70-91. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.013.
- [ 19 ] 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. DOI: 10.1097/psy.0000000000000517.
- [ 20 ] Lipner E, Murphy SK, Ellman LM, et al. Prenatal maternal stress and the cascade of risk to schizophrenia spectrum disorders in offspring [ J ]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(10): 99. DOI: 10.1007/s11920-019-1085-1.
- [ 21 ] Brennan LJ, Goulopoulou S, Bourque SL, et al. Prenatal therapeutics and programming of cardiovascular function [ J ]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 261-272. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.11.022.
- [ 22 ] Goyal D, Limesand SW, Goyal R, et al. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease [ J ]. *J Endocrinol*, 2019, 242(1): T105-T119. DOI: 10.1530/joe-19-0009.
- [ 23 ] Ke R, Zheng L, Zhao F, et al. Osteopontin promotes trophoblast invasion in the smooth muscle cell-endothelial co-culture at least via targeting integrin  $\alpha v \beta 3$  [ J ]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720965979. DOI: 10.1177/0963689720965979.
- [ 24 ] Wei Q, Shi H, Ma X, et al. The impact of maternal stress on offspring birth weight and the mediating effect of dietary patterns: the Shanghai Maternal-Child Pairs Cohort study [ J ]. *J Affect Disord*, 2020, 278: 643-649. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.077.
- [ 25 ] Yan S, Wang F, Shi Q, et al. The effect of maternal high-fat-diet mediated oxidative stress on ovarian function in mice offspring [ J ]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 135. DOI: 10.3892/et.m.2020.9264.
- [ 26 ] 高媛媛, 王育梅, 赵晓川, 等. 孕期经历地震应激对成年子代执行及记忆功能的影响 [ J ]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(5): 277-281. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.05.005.  
Wang YM, Zhao Xiaochuan, Li N, et al. Effects of executive and memory function of fetus with earthquake stress [ J ]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2016, 42(5): 277-281.
- [ 27 ] 卢文婷, 王学义. 早年应激对成年期抑郁症的影响: HPA轴的中介作用 [ J ]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(8): 554-557. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.08.006.
- Lu WT, Wang XY. Influence of early stress on major depressive disorder in adults; intermediary role of HPA axis [ J ]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(8): 554-557.
- [ 28 ] 陈欠欠, 赵晓川, 李娜, 等. 经历唐山地震应激的胎儿及婴儿成年后的尿酸水平 [ J ]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(8): 547-550. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.08.004.  
Chen QQ, Zhao XC, Li N, et al. Serum uric acid of adults with Tangshan earthquake exposure in fetus and infancy period [ J ]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(8): 547-550.
- [ 29 ] Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses [ J ]. *Epigenetics*, 2008, 3(2): 97-106. DOI: 10.4161/epi.3.2.6034.
- [ 30 ] Ostlund BD, Conradt E, Crowell SE, et al. Prenatal stress, fearfulness, and the epigenome: exploratory analysis of sex differences in DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene [ J ]. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10: 147. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00147.
- [ 31 ] Provenzi L, Guida E, Montirosso R, et al. Preterm behavioral epigenetics: a systematic review [ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 262-271. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.020.
- [ 32 ] Sandman CA, Davis EP, Buss C. Prenatal programming of human neurological function [ J ]. *Int J Pept*, 2011, 2011: 837596. DOI: 10.1155/2011/837596.
- [ 33 ] Nazzari S, Fearon P, Rice F, et al. Beyond the HPA-axis: exploring maternal prenatal influences on birth outcomes and stress reactivity [ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 101: 253-262. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.018.
- [ 34 ] Ellman LM, Schetter CD, Hobel CJ, et al. Timing of fetal exposure to stress hormones: effects on newborn physical and neuromuscular maturation [ J ]. *Dev Psychobiol*, 2008, 50(3): 232-241. DOI: 10.1002/dev.20293.
- [ 35 ] Mustonen P, Karlsson L, Scheinin NM, et al. Hair cortisol concentration (HCC) as a measure for prenatal psychological distress - a systematic review [ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 92: 21-28. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.019.

(收稿日期: 2020-10-26)

(本文编辑: 祁海文)