

孕期应激对子代呼吸系统影响的研究进展

孙绪琪¹, 吴伟¹, 徐若飞¹, 赵坤宇¹, 杨甲辰¹, 姚雪萍²

¹新疆医科大学第一临床医学院, 新疆乌鲁木齐 830011; ²新疆医科大学基础医学院, 新疆乌鲁木齐 830011

摘要:孕期应激(prenatal stress, PS)作为一种重要的宫内逆境, 对子代健康的远期影响正受到广泛关注。近年来, 大量研究揭示了PS对子代发育的干扰, 尤其与哮喘等疾病风险增加密切相关。然而, 目前关于其具体机制尚不清晰。因此, 本文聚焦于孕期应激对子代呼吸系统结构与功能的影响, 系统梳理下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴激活、免疫失衡、Wnt信号通路异常、表观遗传修饰等潜在机制, 探讨其间交互作用, 旨在为早期干预提供理论依据。

关键词:孕期应激; 呼吸系统疾病; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 表观遗传学; 线粒体功能障碍

中图分类号: R714.2

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)11-1110-05

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25032302

引用本文: 孙绪琪, 吴伟, 徐若飞, 等. 孕期应激对子代呼吸系统影响的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46(11): 1110-1114.

Research advances in impact of prenatal stress on offspring respiratory system

SUN Xuqi¹, WU Wei¹, XU Ruofei¹, ZHAO Kunyao¹, YANG Jiachun¹, YAO Xueping²

¹First Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Basic Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: YAO Xueping. Email: 55yaoxp@sina.com

Abstract: Prenatal stress (PS), as an important form of intrauterine adversity, has drawn growing attention for its long-term impacts on offspring health. In recent years, extensive studies have revealed that PS disrupts offspring development, particularly showing a close association with increased risks of diseases such as asthma. However, the precise underlying mechanisms remain poorly understood. Therefore, this paper focuses on the effects of prenatal stress on the structure and function of the respiratory system in offspring, systematically reviewing potential mechanisms including hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activation, immune dysregulation, abnormal Wnt signaling pathway, and epigenetic modifications, while exploring their interactions, with the aim of providing a theoretical basis for early intervention.

Keywords: prenatal stress; respiratory system diseases; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; epigenetics; mitochondrial dysfunction

Cited as: Sun XQ, Wu W, Xu RF, et al. Research advances in impact of prenatal stress on offspring respiratory system [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(11): 1110-1114.

孕期应激(prenatal stress, PS)是母体孕期内外部环境变化引起的一系列神经内分泌反应, 可导致机体的各种功能和代谢改变。这些内外环境变化在临床上主要表现为不同类型的压力源, 概括而言可分为心理社会压力与怀孕特有的焦虑^[1]。心理社会压力指无论怀孕与否, 个体都可能面临的压力事件, 如日常琐事、经济困境、婚姻问题和社会压力; 而怀孕特有的痛苦和焦虑指与怀孕直接相关的忧虑, 例如对产前筛查结果的担忧、对胎儿健康和发育的焦虑, 以及对母性角色所带来生活变化的未知和不安^[2]。

孕期应激会对胎儿的发育造成一系列不良影响, 包括生长受限、代谢异常、肌肉发育障碍以及骨骼发育异常等^[3-4]。此外, 孕期应激会增加一系列不良妊娠结局的风险, 如流产、早产、低出生体重^[5-6]。孕期应激暴露导致子代呼吸系统发育受限, 罹患喘息或哮喘的风险增高, 并且这种应激挑战有其性别特异性, 在多项前瞻性队列研究中表现为雄性胎儿更易受到长期影响^[7]。孕期应激的影响不仅局限于胎儿的发育阶段, 其潜在的长期健康风险也提醒我们在妊娠期关注母体心理与生理状态的重要性。

1 孕期应激对呼吸系统结构的影响

孕期应激会对胎儿肺发育产生显著影响, 增加其出生后喘息、哮喘的严重程度^[8], 并通过性别

收稿日期: 2025-03-23

基金项目: 国家自然科学基金(82160218); 新疆医科大学大学生创新训练项目(S202310760015)

第一作者: 孙绪琪, 本科。Email: 18505489905@163.com

通信作者: 姚雪萍, 博士, 高级实验师。Email: 55yaoxp@sina.cn

特异性的方式对雄性后代的肺成熟、细胞分化和肺泡化产生深远的影响,使肺发育出现停滞状态^[9]。孕期应激通过调节糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)的表达影响肺部发育。从妊娠第二周开始的应激显著改变了成年雄性小鼠肺部GR基因的表达^[10]。GR是调控肺泡表面活性物质合成的重要受体,其异常表达可能导致肺泡II型上皮细胞功能紊乱,进而影响肺泡成熟度。一项前瞻性队列研究通过孕期超声监测胎儿肺的生长轨迹发现,肺生长指数每增加1单位,感染风险比下降至0.78($P < 0.001$),表明肺发育良好可显著降低感染风险,其中男性性别是独立风险因素(风险比1.36, $P = 0.001$)^[11]。面对孕期应激的子代小鼠出现气道壁机械异常,包括气道平滑肌收缩性改变和刚度增加,这些变化同样具有性别特异性,可能增加哮喘等疾病易感性^[12]。

孕期应激使子代气道上皮屏障受损,为后期气道功能异常留下隐患。一项动物实验表明^[9],孕期应激子代小鼠肺中哮喘相关基因(如Arg1、Il13)表达上调,而紧密连接蛋白基因(如Tjp1/ZO-1)下调。免疫荧光结果证实ZO-1表达中断,上皮屏障完整性破坏;同时,细胞增殖标记Ki67减少,表明组织重塑异常。体外mTEC实验进一步显示,应激组上皮电阻降低,屏障通透性增加。

2 孕期应激对子代呼吸系统功能的影响

孕期应激会导致子代呼吸系统功能的多方面异常。Smith等^[13]首次报道了孕期应激对子代呼吸系统的性别差异效应:雌性后代肺组织Clara细胞或纤毛虫细胞比例增多,在致敏或刺激条件下更易发生杯状细胞化生,导致气道黏液分泌增加和黏液清除功能受损,从而加重气道阻力并提高呼吸道感染易感性。相比之下,雄性后代则表现出与单核细胞和中性粒细胞募集相关的免疫细胞浸润增加,并伴随TH2型细胞因子和趋化因子的渗透性增强,形成以过度炎症为特征的气道微环境,易诱发或加重气道高反应性和气道重塑。Zazara等^[9]则发现,暴露于产前应激的雌性后代,其哮喘的严重程度显著增加,表现为气道高反应性、黏液分泌增加、支气管周围炎症加重以及纤维化程度的加重。其他研究也证实了孕期应激引起气道高反应性和炎症增加,从而增加了子代对呼吸系统疾病的易感性^[14]。

研究者利用孕期心理应激模型发现,新生儿

在静息状态下呼吸节律明显不稳定,周期性呼吸和病理性呼吸暂停发生率显著升高,对急性低氧刺激的通气反应减弱,对高碳酸血症的调节出现异常,为新生儿呼吸暂停、睡眠呼吸障碍甚至猝死等结局埋下风险^[15]。长期暴露于应激之下,子代对短效 β_2 -激动剂和皮质类固醇的反应会减弱,不利于哮喘控制和预后^[16]。有学者观察到孕期应激暴露下的子代大鼠在气道腔径上的解剖变异更大,这表明孕期应激导致气道腔径分布的异质性增加。这种异质性使得后代在遭遇刺激时更容易发生显著的气道狭窄和通气/灌注比失衡^[16]。Francis等^[17]在孕期缺氧造成的IUGR小鼠模型中发现,8周龄后代膈肌的单个抽搐峰值收缩力与对照组相近,但抽搐后的半松弛时间显著延长,提示膈肌舒张过程变慢,收缩-舒张循环的“周转效率”下降,这意味着在运动、急性加重或睡眠相关呼吸障碍等需要高频、高负荷通气的情境下,膈肌更易发生疲劳和力学失配,从而加重呼吸困难和肺泡低通气。

3 孕期应激影响子代呼吸系统的潜在机制

孕期应激显著激活母体下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴,促使糖皮质激素分泌增加,既直接干扰胎儿HPA轴负反馈发育,又诱导氧化应激使ROS水平升高,从而损伤线粒体功能、削弱胎肺能量代谢^[18-19]。在此基础上,胎儿免疫系统更易被编程为偏向Th2型,气道更易出现过敏性炎症和高反应性;应激相关信号还可扰乱调控肺分支和肺泡化的Wnt/ β -catenin通路,导致气道与肺泡结构发育异常。上述过程伴随糖皮质激素相关基因DNA甲基化异常及多种microRNA表达失调,部分microRNA还可通过胎盘外泌体在母胎间转运,形成稳定的表观遗传“应激记忆”,甚至具有跨代延续的可能^[19-20]。因此,HPA轴过度激活、Th1/Th2细胞因子失衡、Wnt信号通路紊乱、线粒体功能障碍以及DNA甲基化与microRNA介导的表观遗传重编程,共同构成了孕期应激导致子代呼吸系统异常的核心病理基础。

3.1 HPA轴过度活跃

HPA轴是应激反应的重要调控系统。应激发生时,下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素,促进垂体分泌促肾上腺皮质激素,进而刺激肾上腺皮质分泌皮质醇、皮质酮等糖皮质激素。孕期

应激可以通过改变子代HPA轴的发育和功能,进而引发一系列生理变化,例如基础ACTH浓度增加^[21],应激后皮质酮分泌延长^[22],以及中央皮质类固醇受体减少^[23]。然而,在小鼠模型中通过抑制怀孕母鼠的皮质醇合成,可以消除后代气道炎症中与应激相关的变化^[24],提示糖皮质激素介导的HPA轴过度激活是孕期应激影响子代呼吸系统的途径之一。这种应激反应的持续时间延长可能影响到子代呼吸控制系统的外围和中央实体,在静息状态下出现呼吸频率和潮气量波动增大、周期性呼吸及短暂停顿增多,表现为呼吸节律不稳定^[25]。

急性应激暴露能够迅速激活胎盘11 β -羟基类固醇脱氢酶2型活性,使母体皮质醇在进入胎儿循环前转化为活性较低的皮质酮,从而在短期内降低胎儿暴露于高水平糖皮质激素的风险;然而,长期的慢性应激暴露则显著削弱了胎盘对急性应激的反应能力,表明慢性应激可能削弱了胎盘的保护作用^[26]。这意味着胎儿HPA轴在发育关键期暴露于异常偏高的糖皮质激素水平,更容易被“设定”为高反应、低反馈的状态,因此胎盘11 β -羟基类固醇脱氢酶2型活性的改变是孕期应激通过HPA轴影响子代呼吸结局的关键环节。

孕期应激对子代呼吸系统的性别特异性影响可能与雄性和雌性胎儿在糖皮质激素与性激素暴露模式上的不同密切相关。雄性胎儿在妊娠中晚期暴露于高水平的睾酮,这一阶段恰逢肺部表面活性物质合成和肺泡成熟的关键阶段。睾酮可能通过抑制肺表面活性物质的生成或延迟其合成时间,导致雄性肺部成熟较慢^[27]。在这种“肺成熟起点较低”的基础上,叠加孕期应激导致的HPA轴过度激活及糖皮质激素暴露增加,雄性胎儿在出生时呼吸储备更为不足,且其HPA轴更易被重编程为高反应型,因此在遭遇缺氧、感染或变应原暴露时更容易表现为呼吸窘迫、气道高反应性及哮喘样表型。

在产前筛查中,可通过唾液或血液检测孕妇皮质醇昼夜节律及应激反应峰值,评估HPA轴活性;采用标准化问卷(如爱丁堡产后抑郁量表、焦虑量表)筛查孕妇心理状态,识别慢性应激风险。

3.2 TH1/TH2细胞因子失衡

孕期应激对子代免疫系统的编程被广泛关注。妊娠期间,母体的免疫状态偏向以IL-4/IL-10等为代表的Th2型细胞因子,以抑制IFN- γ 、TNF- α 等

Th1型促炎反应^[28],从而避免胚胎被母体免疫系统识别并排斥。

Nogueira等^[29]首次在啮齿类变应性气道炎症模型中发现,孕期应激会显著增强后代对变应原的炎症反应,表现为气道内大量嗜酸性粒细胞浸润和多种促炎症物质释放增加。进一步研究显示,孕期应激与子代总IgE水平的增加和变应原特异性增殖反应的增强密切相关^[30],提示母体应激会在子代形成更强的Th2型体液免疫应答基础。同时,孕期应激还可上调TNF- α 水平^[31],TNF- α 既是Th1/Th2平衡的重要调节因子,又与HPA轴的激活及皮质醇水平的升高存在密切的关联^[32];在慢性应激的状态下,TNF- α 水平的持续升高可能导致HPA轴失调^[33],从而在儿童哮喘的发展中发挥作用^[34]。此外,应激相关皮质醇水平的升高可促进Th1细胞向Th2细胞的转变^[35]。上述结果共同提示,孕期应激通过TNF- α -HPA轴-糖皮质激素这一通路,推动子代免疫反应长期偏向Th2型,从而在气道层面表现为总免疫球蛋白E水平升高、嗜酸性粒细胞性炎症及变应原诱导的气道高反应性增加。

孕期应激可降低胎盘谷胱甘肽与氧化型谷胱甘肽比值,提示胎盘及胎儿处于氧化应激增强状态^[36]。氧化应激通过激活NF- κ B等通路促进IL-5、IL-13等Th2型细胞因子的分泌,同时抑制Th1相关基因表达^[37]。实验性孕期应激通过糖皮质激素诱导的Th2极化,显著增加小鼠气道嗜酸性粒细胞浸润和过敏性炎症^[38],从而增加子代罹患呼吸系统疾病的风险。但人类研究提示过敏孕妇的胎盘Th2基因表达在妊娠晚期与非过敏者无差异,提示机制可能存在种属特异性^[39]。

3.3 Wnt信号通路失衡

Wnt通路对孕期应激的响应可能打破子代肺发育过程中的稳态,导致慢性肺部病理的发展和进展,包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘和肺癌^[40]。

在哮喘大鼠模型中,Wnt7b/ β -catenin通路相关蛋白的表达与气道壁厚度呈正相关,提示该通路直接参与气道重塑过程^[41]。通过抑制 β -catenin表达可显著降低TGF- β 水平,减少子代肺组织的纤维化程度^[42]。孕期应激会以性别特异性方式调控成年雄性后代肺部的GR表达^[43]。糖皮质激素可通过结合GR促进 β -catenin的磷酸化和降解,从而抑制Wnt信号通路^[44]。这种抑制作用可能干扰胎肺发育中的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal

transition, EMT)等关键过程^[45]。孕期应激的子代出生后遭受炎症等“二次打击”可重新激活经典Wnt通路,促进 β -catenin核转位,导致肺泡上皮细胞异常增殖,与支气管、肺的发育不良相关^[46],敲除 β -catenin会阻断肺远端分支形成,但过度激活Wnt5a同样导致气道分支异常^[47],提示Wnt活性需严格平衡,过强或过弱都会损害正常肺发育。孕期应激可能破坏这种平衡,而非单向抑制。

3.4 线粒体功能障碍

孕期应激引发的氧化应激和线粒体功能紊乱,也可能从能量代谢层面进一步削弱胎儿肺部发育的稳定性。生理水平的活性氧对滋养层增殖、侵袭及胎盘血管生成具有正向调控作用^[48]。孕期应激增加母体氧化应激水平,导致活性氧产生过量^[49]。线粒体作为细胞内耗氧量最大的细胞器,易受到活性氧的攻击^[50],从而导致呼吸链复合体的酶活性降低,进而引发氧化磷酸化障碍^[51]。这种呼吸链功能受损可能直接或间接影响胎儿的肺组织等呼吸系统的能量代谢,使支气管分支形成、肺泡化以及肺血管发育处于“能量不足”的状态。

慢性缺氧会抑制胎盘线粒体的呼吸作用,减少腺苷三磷酸的生成,进而限制胎儿的氧气和营养供应。缺氧条件下雄性胎儿胎盘的线粒体复合体I/IV活性显著降低,并伴随过氧化自由基增加^[41],提示线粒体损伤及其性别特异性改变通过影响胎儿整体生长及肺发育加重雄性子代对孕期应激的易感性。

母体在应激状态下升高的皮质醇能够通过胎盘传递给胎儿,抑制与线粒体生物发生相关因子的表达^[52]。孕期应激的动物模型中,观察到母鼠前额皮质线粒体呼吸功能下降,复合体I特异性蛋白的表达出现缺陷,并伴随着炎症因子升高,提示全身性线粒体功能紊乱不仅削弱胎盘和胎肺的能量供应,还可能降低子代在出生后应对呼吸负荷的代偿能力,从而增加其发生支气管肺发育不良、哮喘样气道高反应性及长期肺功能受损等不良呼吸结局的风险^[53]。

3.5 糖皮质激素相关基因的DNA甲基化

表观遗传修饰作为应激长期效应的分子基础,尤其是糖皮质激素受体基因的DNA甲基化,近年来也成为研究热点。研究发现,暴露于孕期应激的子代脐血中NR3C1的多个CpG位点甲基化水平增加^[54]。

孕期应激可通过调节子代NR3C1甲基化导致

HPA轴失衡,从而偏向Th2型免疫反应和过敏性炎症,这被认为是子代哮喘和过敏性疾病风险增加的重要机制之一^[55]。多项流行病学调查也发现,这种DNA甲基化特征与学龄前哮喘、儿童期哮喘及肺功能下降存在统计学关联^[56-57]。糖皮质激素通路基因的异常甲基化,实质上为“应激-HPA轴-免疫炎症-气道重塑”这一链条提供了一个稳定而持久的分子记忆,使子代在暴露于感染、变应原或污染物时更容易表现为气道高反应性和慢性炎症。

3.6 microRNA的调控作用

除DNA甲基化外,microRNA通过调控胎盘-胎儿信号传递网络,也参与了孕期应激对子代肺发育的调节过程。胎盘滋养层细胞能够将microRNA分泌到细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)中,这些microRNAs通过与母体的交流进而调控生物功能^[58]。动物模型证实,这些包裹microRNAs的EVs可以穿过胎盘屏障,进入发育中的胎儿器官,包括肺部,并改变胎儿基因的表达^[59]。胎盘microRNA通过EVs传递还能够调节与应激编程相关的系统,如免疫系统和HPA轴功能及氧化应激等^[60]。但也有研究显示胎盘EVs的microRNA载量可能不足以引发胎儿器官的显著改变,其作用仅限于局部组织稳态破坏,并未观察到对胎儿肺部基因表达的整体调控^[61]。

孕期应激会导致肺泡化过程中特定microRNAs的表达失调,这些microRNAs通过调控靶基因参与肺发育过程^[62]。而动物实验表明,孕期递送miR200b可以改善子代的肺发育,表现为肺体积增大、肺泡结构改善和肺血管重塑^[63],为临床上提供新的靶点。

4 结语

孕期应激对子代的呼吸系统发育具有显著的长期影响,尤其是在肺部结构和功能上。孕期应激通过影响糖皮质激素受体的表达、免疫反应的改变以及细胞因子的调控,增加了子代患上呼吸系统疾病的风险,尤其是哮喘和气道高反应性。性别差异在应激反应中起着重要作用,雄性后代通常表现出更为严重的肺部发育异常和呼吸功能障碍。此外,孕期应激引发的表观遗传变化,如DNA甲基化、microRNA调控等,也被认为是潜在的作用机制。建议在临床产前保健中加强孕期应激的早期识别与分层管理,对高风险孕妇开展标准化筛查,并结合心理支持/结构化心理干预、睡

眠与生活方式指导及社会支持强化等措施,同时对感染、环境暴露及合并基础疾病进行规范管理;对于明确存在孕期应激暴露的子代,可在新生儿及婴幼儿期建立随访,重点关注喘鸣、反复下呼吸道感染及早期气道反应性等提示信号,以便尽早识别高危人群并实施干预,从而为降低后续哮喘等气道疾病风险提供实践依据。

作者贡献 孙绪琪: 论文撰写, 论文修改; 吴伟、赵坤宇、杨甲辰: 文献检索; 徐若飞: 论文撰写; 姚雪萍: 审读和修订, 监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 中华预防医学会身心健康学组, 中国妇幼保健协会妇女心理健康技术学组. 孕产妇心理健康管理专家共识 (2019年) [J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30 (7): 781-786.
- 杨廷忠, 章伟芳, 彭嗣惠. 社会压力理论的构建与验证 [J]. 浙江大学学报 (人文社会科学版), 2022, 52 (10): 61-68.
- Liu Y, Ding QY, Guo W. Life course impact of glucocorticoids during pregnancy on muscle development and function [J]. Front Anim Sci, 2021, 2: 788930.
- Liu YP, Yang CL, Feng XQ, et al. Front cover: prenatal high-salt diet - induced metabolic disorders via decreasing peroxisome proliferator - activated receptor gamma coactivator 1 α in adult male rat offspring [J]. Molecular Nutrition Food Res, 2020, 64 (14): 2070032.
- Sudhinaraset M, Vilda D, Gipson JD, et al. Women's reproductive rights policies and adverse birth outcomes: a state-level analysis to assess the role of race and nativity status [J]. Am J Prev Med, 2020, 59 (6): 787-795.
- 李浩, 巨瑛, 董杰, 等. 心理应激对胚胎植入的影响及反复种植失败患者的心理状况和干预策略综述 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (2): 205-209.
- Tsang KD, Tramper-Stranders GA, Been JV, et al. Moderate-to-late prematurity: understanding respiratory consequences and modifiable risk factors [J]. Eur Respir Rev, 2025, 34 (176): 240267.
- Kotecha SJ, Lowe J, Granell R, et al. The effect of catch-up growth in the first year of life on later wheezing phenotypes [J]. Eur Respir J, 2020, 56 (6): 2000884.
- Zazara DE, Wegmann M, Giannou AD, et al. A prenatally disrupted airway epithelium orchestrates the fetal origin of asthma in mice [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145 (6): 1641-1654.
- Brennen M, Tappen R, Johnson V. The association of perceived stress, glucocorticoids receptors, and corticotropin-releasing hormone gene expression during pregnancy [J]. Biol Res Nurs, 2025, 27 (4): 525-534.
- Zazara DE, Giannou O, Schepanski S, et al. Fetal lung growth predicts the risk for early-life respiratory infections and childhood asthma [J]. World J Pediatr, 2024, 20 (5): 481-495.
- Calthorpe RJ, Poulter C, Smyth AR, et al. Complex roles of TGF- β signaling pathways in lung development and bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023, 324 (3): L285-L296.
- Smith AL, Paul E, McGee D, et al. Chronic, elevated maternal corticosterone during pregnancy in the mouse increases allergic airway inflammation in offspring [J]. Front Immunol, 2020, 10: 3134.
- Zhao JR, Zhang QQ, Yao DT, et al. Prenatal LPS exposure promotes allergic airway inflammation via long coding RNA NONMMUT033452.2, and protein binding partner, Eef1D [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2023, 68 (6): 610-624.
- Valverde-Pérez E, Olea E, Rocher A, et al. Effects of gestational intermittent hypoxia on the respiratory system: A tale of the placenta, fetus, and developing offspring [J]. J Sleep Res, 2025, 34 (4): e14435.
- Palumbo ML, Prochnik A, Wald MR, et al. Chronic stress and glucocorticoid receptor resistance in asthma [J]. Clin Ther, 2020, 42 (6): 993-1006.
- Francis MR, Pinniger GJ, Noble PB, et al. Intrauterine growth restriction affects diaphragm function in adult female and male mice [J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55 (1): 229-235.
- Kanczkowski W, Sue M, Włodarczyk A, et al. Hypothetical involvement of stress hormones-induced reprogramming of adult stem/progenitor cells in tumorigenesis [J]. Explor Endocr Metab Dis, 2024, 1 (3): 122-157.
- Sulyok E, Farkas B, Bodis J. Pathomechanisms of prenatally programmed adult diseases [J]. Antioxidants, 2023, 12 (7): 1354.
- Mbiydzennyuy NE, Hemmings SMJ, Qulu L. Prenatal maternal stress and offspring aggressive behavior: Intergenerational and transgenerational inheritance [J]. Front Behav Neurosci, 2022, 16: 977416.
- Liu MY, Wei LL, Zhu XH, et al. Prenatal stress modulates HPA axis homeostasis of offspring through dentate TERT independently of glucocorticoids receptor [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28 (3): 1383-1395.
- 柴冰茹, 田晓寒, 吕梦姣, 等. 母代孕期应激在损伤成年子代认知功能中对CX3CL1/CX3CR1轴的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (3): 283-289.
- Walters AGB, Gamble GD, Crowther CA, et al. Cardiovascular outcomes 50 years after antenatal exposure to betamethasone: Follow-up of a randomised double-blind, placebo-controlled trial [J]. PLoS Med, 2024, 21 (4): e1004378.
- Balla J, Rathore APS, St John AL. Maternal IgE influence on fetal and infant health [J]. Immunol Rev, 2025, 331 (1): e70029.
- Rodriguez Bauza DE, Silveyra P. Asthma, atopy, and exercise: Sex differences in exercise-induced bronchoconstriction [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246 (12): 1400-1409.
- George J, Muzik M, Townsel C. Placental Cortisol dysregulation in mothers with experiences of childhood adversity: potential mechanisms and clinical implications [J]. J Clin Med, 2024, 13 (7): 2020.
- LoMauro A, Aliverti A. Sex and gender in respiratory physiology [J]. Eur Respir Rev, 2021, 30 (162): 210038.
- Sawyer KM. The role of inflammation in the pathogenesis of perinatal depression and offspring outcomes [J]. Brain Behav Immun Health, 2021, 18: 100390.
- Nogueira PJ, Ferreira HH, Antunes E, et al. Chronic mild prenatal stress exacerbates the allergen-induced airway inflammation in rats [J]. Mediators Inflamm, 1999, 8 (2): 119-122.
- DeBoer EM, Morgan WJ, Quiros-Alcala L, et al. Defining and promoting pediatric pulmonary health: assessing lung function and structure [J]. Pediatrics, 2023, 152 (Suppl 2): e2023062292E.
- Jeong DS, Lee JY, Kim MH, et al. Regulation of sexually dimorphic placental adaptation in LPS exposure-induced

- intrauterine growth restriction [J]. *Mol Med*, 2023, 29 (1): 114.
- 32 Xiao M, Chen YJ, Mu J. Innate immunity-mediated neuroinflammation promotes the onset and progression of post-stroke depression [J]. *Exp Neurol*, 2024, 381: 114937.
- 33 Cattane N, Vernon AC, Borsini A, et al. Preclinical animal models of mental illnesses to translate findings from the bench to the bedside: Molecular brain mechanisms and peripheral biomarkers associated to early life stress or immune challenges [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022, 58: 55-79.
- 34 Brew BK, Lundholm C, Caffrey Osvald E, et al. Early-life adversity due to bereavement and inflammatory diseases in the next generation: a population study in transgenerational stress exposure [J]. *Am J Epidemiol*, 2022, 191 (1): 38-48.
- 35 孟超越, 董晓艳, 赵然, 等. 妊娠期宫内外环境因素对后代儿童哮喘发生的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37 (9): 714-717.
- 36 Jia XQ, Lu L, Lou SY, et al. Perinatal maternal depression and the risk of childhood asthma in offspring: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2024, 19 (9): e0310647.
- 37 Rivera Rivera NY, Tamayo-Ortiz M, Mercado García A, et al. Prenatal and early life exposure to particulate matter, environmental tobacco smoke and respiratory symptoms in Mexican children [J]. *Environ Res*, 2021, 192: 110365.
- 38 Qian Q, Chowdhury BP, Sun ZH, et al. Maternal diesel particle exposure promotes offspring asthma through NK cell-derived granzyme B [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (8): 4133-4151.
- 39 Govindaraj D, Jensen GB, Rahman Qazi K, et al. Effects of extremely preterm birth on cytokine and chemokine responses induced by T-cell activation during infancy [J]. *Clin Transl Immunol*, 2024, 13 (5): e1510.
- 40 Carlier FM, Dupasquier S, Ambroise J, et al. Canonical WNT pathway is activated in the airway epithelium in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *EBioMedicine*, 2020, 61: 103034.
- 41 Huo RJ, Tian XL, Chang Q, et al. Targeted inhibition of β -catenin alleviates airway inflammation and remodeling in asthma via modulating the profibrotic and anti-inflammatory actions of transforming growth factor- β (1) [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15: 1753466620981858.
- 42 Mou QJ, Ji B, Zhao GZ, et al. Effect of electro-acupuncture at ST 36 on maternal food restriction-induced lung phenotype in rat offspring [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56 (8): 2537-2545.
- 43 Luft C, Campos NE, Vargas MHM, et al. Prenatal stress induces long-lasting effects in lung glucocorticoid receptor gene expression in a sex-dependent manner [J]. *Sci Med*, 2019, 29 (1): e33192.
- 44 Akat A, Yilmaz Semerci S, Ugurel OM, et al. Bronchopulmonary dysplasia and Wnt pathway-associated single nucleotide polymorphisms [J]. *Pediatr Res*, 2022, 92 (3): 888-898.
- 45 Tsai CY, Chou HC, Chen CM. Perinatal nicotine exposure alters lung development and induces HMGB1-RAGE expression in neonatal mice [J]. *Birth Defects Res*, 2021, 113 (7): 570-578.
- 46 Lingappan K, Savani RC. The Wnt signaling pathway and the development of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (10): 1174-1176.
- 47 Zhang K, Yao E, Chuang E, et al. Wnt5a-Vangl1/2 signaling regulates the position and direction of lung branching through the cytoskeleton and focal adhesions [J]. *PLoS Biol*, 2022, 20 (8): e3001759.
- 48 Vornic I, Buciu V, Furau CG, et al. Oxidative stress and placental pathogenesis: a contemporary overview of potential biomarkers and emerging therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (22): 12195.
- 49 范图艳, 朱贝贝, 陶芳标, 等. 线粒体功能障碍与妊娠期糖尿病关系的研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16 (1): 112-117.
- 50 Kuznetsov AV, Javadov S, Margreiter R, et al. Analysis of mitochondrial function, structure, and intracellular organization in situ in cardiomyocytes and skeletal muscles [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (4): 2252.
- 51 Bînă AM, Aburel OM, Avram VF, et al. Impairment of mitochondrial respiration in platelets and placentas: a pilot study in preclimptic pregnancies [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477 (7): 1987-2000.
- 52 Hyatt HW, Zhang YF, Hood WR, et al. Changes in metabolism, mitochondrial function, and oxidative stress between female rats under nonreproductive and 3 reproductive conditions [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26 (1): 114-127.
- 53 Gorman-Sandler E, Robertson B, Crawford J, et al. Gestational stress decreases postpartum mitochondrial respiration in the prefrontal cortex of female rats [J]. *Neurobiol Stress*, 2023, 26: 100563.
- 54 Dieckmann L, Czamara D. Epigenetics of prenatal stress in humans: the current research landscape [J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16 (1): 20.
- 55 Al-Hussainy A, Mohammed R. Consequences of maternal psychological stress during pregnancy for the risk of asthma in the offspring [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93 (1): e12919.
- 56 Álvarez-Mejía D, Rodas JA, Leon-Rojas JE. From womb to mind: prenatal epigenetic influences on mental health disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (13): 6096.
- 57 Kachroo P, Shutta KH, Maiorino E, et al. DNA-methylation markers associated with lung function at birth and childhood reveal early life programming of inflammatory pathways [J]. *bioRxiv*, 2025: 2025.05.12.653131.
- 58 Barnes MVC, Pantazi P, Holder B. Circulating extracellular vesicles in healthy and pathological pregnancies: A scoping review of methodology, rigour and results [J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12 (11): e12377.
- 59 Zeng B, Li Y, Xia J, et al. Micro Trojan horses: Engineering extracellular vesicles crossing biological barriers for drug delivery [J]. *Bioeng Transl Med*, 2024, 9 (2): e10623.
- 60 Mazzarella R, Cañón-Beltrán K, Cajas YN, et al. Extracellular vesicles-coupled miRNAs from oviduct and uterus modulate signaling pathways related to lipid metabolism and bovine early embryo development [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2024, 15 (1): 51.
- 61 陈鹏正. 胎盘滋养细胞来源外泌体 miRNA 在妊娠期糖尿病介导的胎儿肺发育不良中的作用机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2023.
- 62 Maeda H, Li XY, Go H, et al. miRNA signatures in bronchopulmonary dysplasia: implications for biomarkers, pathogenesis, and therapeutic options [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29 (7): 271.
- 63 Ullrich SJ, Yung NK, Bauer-Pisani TJ, et al. In utero delivery of miRNA induces epigenetic alterations and corrects pulmonary pathology in congenital diaphragmatic hernia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 32: 594-602.