

咖啡因与妊娠相关不良事件的关系

杨慕坤¹, 白文佩^{2*}

【摘要】 妊娠期的营养与健康关系到胎儿在母体生长发育与出生后的健康状况, 而咖啡因作为日常生活中频繁接触的食品和药品成分, 其妊娠期使用的安全性已引起广泛的关注。本文通过总结国内外近年来临床研究结果, 最终认为大量咖啡因的摄入可能导致低出生体质量儿、流产等不良妊娠结局, 因此建议妊娠后减少咖啡因的摄入, 但不必完全禁止。

【关键词】 咖啡因; 孕妇; 妊娠结局

【中图分类号】 R 971.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.03.019

杨慕坤, 白文佩. 咖啡因与妊娠相关不良事件的关系 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (3): 365-369.
[www.chinagp.net]

YANG M K, BAI W P. Relationship between caffeine and adverse outcomes of pregnancy [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (3): 365-369.

Relationship between Caffeine and Adverse Outcomes of Pregnancy YANG Mu-kun¹, BAI Wen-pe^{2*}

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

2. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

* Corresponding author: BAI Wen-pe, Professor; E-mail: bwp66@163.com

【Abstract】 Nutrition and health in pregnancy related to the maternal growth and development of the fetus and the health status after birth. Caffeine is one of the frequently contacted food and pharmaceutical compositions in everyday life, its safety in pregnancy had attracted wide attention. In this article, we summarized the results of domestic and oversea clinical researches in recent years, and finally concluded that a large quantity of caffeine intake could lead to adverse pregnancy outcomes such as low birth weight, abortion. Therefore, pregnant women should reduce caffeine intake, but not completely prohibit.

【Key words】 Caffeine; Pregnant women; Pregnancy outcome

随着医疗药品事业的发展以及国内青年人生活方式的逐渐西化, 含有咖啡因成分的食品和药品已深入中国青年人的生活, 甚至成为其日常不可或缺的重要组成部分。因此, 关于咖啡因对人们健康产生的影响值得深入研究。而孕妇属于特殊人群, 妊娠期的营养与健康更是关系到胎儿在母体生长发育与出生后的健康情况, 因此, 咖啡因与妊娠的安全性尤应引起医疗工作者的重视。本文对咖啡因与妊娠相关不良事件的临床研究进行总结并综述如下, 旨在为妊娠期饮食及用药安全提供指导。

1 关于咖啡因

咖啡因属于甲基黄嘌呤类, 存在于多种食物中, 如茶、咖啡、巧克力、可乐、软饮料以及能量饮料等。同时, 咖啡因也是最常见的药品成分, 其应用极其广泛。

有研究显示, 大约 80% 的女性每日饮用含咖啡因的饮料^[1]。对于成人来说, 中等量咖啡因 (300~400 mg/d) 的摄

入可预防一部分慢性疾病, 如 2 型糖尿病、帕金森病以及肝脏疾病 (肝硬化和肝细胞癌)^[2]。大部分前瞻性队列研究未发现咖啡因的摄入与心血管疾病发病率直接相关, 但有研究证明咖啡因的摄入与心血管疾病的高危因素相关, 如高血压和高同型半胱氨酸血症^[2]。而截至目前, 有极少数的研究报道咖啡因与癌症相关。一项关于 12 572 名女性 (20~34 岁, 来自英国南安普敦市) 的长期饮食结构的随访研究显示, 相较于非妊娠期, 女性在妊娠早期开始对于动物肝脏、动物肾脏、茶以及咖啡的摄入明显减少^[3]。由此可以看出, 大部分女性在妊娠期会尽量避免含咖啡因食物的摄入。而咖啡因是否对妊娠存在不利影响? 本文将从药代动力学、流行病学以及动物实验研究等方面进一步讨论。

2 咖啡因与妊娠

2.1 药代动力学 在人类及哺乳动物当中, 咖啡因将在口服给药后被胃和小肠完全吸收, 30~120 min 后血浆咖啡因浓度达到峰值^[4-5], 如果增加给药剂量, 机体的吸收将进一步加快, 无明显的首剂效应^[6]。咖啡因被机体吸收后迅速进入体液中, 分布至全身并达到平衡, 包括胚胎组织^[7-8], 同时也会进入乳汁当中, 而乳汁中的咖啡因含量相对较低, 仅为母体摄

1. 100034 北京市, 北京大学第一医院妇产科

2. 100038 北京市, 首都医科大学附属北京世纪坛医院

* 通信作者: 白文佩, 教授; E-mail: bwp66@163.com

入量的1%^[8]。

尽管机体对咖啡因的吸收速度很快,但咖啡因在体内停留的时间相对较长,尤其是在妊娠期^[9]。咖啡因主要由肝脏代谢,由细胞色素 P450 家族成员 1A2 (Cytochrome P450 1A2, CYP1A2) 氧化,形成 3 种不同的二甲基黄嘌呤〔包括副黄嘌呤(84%)、可可碱(12%)和茶碱(4%)〕,这 3 种二甲基黄嘌呤分别对身体产生不同的影响。其中副黄嘌呤能加速脂解,导致血浆中甘油及自由脂肪酸的含量增加;可可碱能够扩张血管,增加尿量;茶碱能舒缓支气管平滑肌,常用于哮喘的治疗。这些化合物进一步代谢,最终通过尿液排出体外。

咖啡因在不同物种间代谢不同,即使在同物种的不同个体间代谢亦具特异性。一个健康非吸烟的成年人,体内咖啡因的 $t_{1/2}$ 为 2~6 h,口服避孕药的女性则延长为 5~10 h,妊娠期可延长为 10~20 h^[10]。当某些个体患有严重的肝脏疾病时咖啡因会累积, $t_{1/2}$ 延长至 96 h。新生儿或儿童体内咖啡因 $t_{1/2}$ 长于成年人,新生儿体内咖啡因的 $t_{1/2}$ 为 80~100 h,幼儿及青少年为 2.3 h^[11]。此外,其他因素也会缩短咖啡因的 $t_{1/2}$,例如吸烟。

CYP1A2 承担着清除体内咖啡因的任务,而这种清除效率的高低因人而异。CYP1A2 活性受多种因素的影响,如年龄、肝功能状态、妊娠、运动、海拔高度、性生活周期、吸烟、避孕药等,因此女性妊娠期间咖啡因的代谢与非妊娠期不同。而咖啡因 $t_{1/2}$ 的延长更容易导致女性出现失眠、食欲下降、呕吐、胃部不适及心悸等不良反应。

2.2 咖啡因对胎儿的影响 咖啡因在母体吸收后可迅速通过胎盘屏障在胎儿体内聚集,其浓度可与母体血清浓度相当^[5]。妊娠期咖啡因 $t_{1/2}$ 延长,肝脏清除时间减慢,因此妊娠期咖啡因对胎儿的影响应引起重视。

2.2.1 咖啡因与胎儿宫内生长受限(FGR)、低出生体质量儿

CARE Study Group^[12]对 2 635 名妊娠早期低危孕妇进行了前瞻性的纵向观察性研究,记录其妊娠前 4 周及妊娠期的咖啡因摄入量,并测定咖啡因 $t_{1/2}$,再根据孕妇每日咖啡因摄入量将其分为 <100 mg/d 组、100~199 mg/d 组、200~299 mg/d 组、>300 mg/d 组,结果显示,妊娠期咖啡因的摄入量与 FGR 的发生率有关 {100~199 mg/d 组 [OR=1.2, 95% CI (0.9, 1.6)], 200~299 mg/d 组 [OR=1.5, 95% CI (1.1, 2.1)], >300 mg/d 组 [OR=1.4, 95% CI (1.0, 2.0)] 均高于 <100 mg/d 组}。

WATKINSON 等^[13]通过分析 286 名咖啡因摄入量为 300 mg/d 孕妇的临床资料,发现咖啡因的摄入与新生儿出生体质量偏低和头围偏小相关。FERNANDES 等^[14]研究显示,咖啡因摄入量 >150 mg/d 与自然流产以及低出生体质量儿相关。FORTIER 等^[15]研究指出,过量的咖啡因摄入,如超过正常量(每日 3 杯咖啡)的 11 倍以上,与“小于胎龄儿”的发生相关。也有研究指出,咖啡因的摄入与新生儿出生体质量无明显相关性^[16]。MARTIN 等^[17]研究指出,大量咖啡因摄入与新生儿出生体质量降低相关(约低于平均值的 105 g),而中等量的咖啡因摄入与出生体质量无明显相关性。但 BECH 等^[18]进行的随机双盲队列研究将 1 207 名妊娠中期孕妇分为咖啡因组

以及低咖啡因组,结果表明两组无论在新生儿出生体质量还是妊娠时间上均无明显差异,但是单独研究咖啡因与出生体质量的潜在关系较困难,因为经常喝咖啡的人常同时伴有吸烟、饮酒等习惯,而吸烟、饮酒已经被证实对胎儿生长有不利影响。因此,咖啡因与低出生体质量儿的关系还有待于更多设计良好的前瞻性随机队列研究进一步分析。

2.2.2 咖啡因与先天畸形 早期观察性试验曾提出妊娠期间大量摄入咖啡因与胎儿发生先天畸形有关^[19~24]。如 FEDRICK 等^[19]研究了 558 名娩出无脑儿的产妇,发现其每日饮用 3 杯以上的茶,超过正常的摄入量,但是该研究为回顾性研究,缺乏可复制性,无法有力证明咖啡因与无脑儿的相关性。BORLEE 等^[21]进行的病例对照研究得出,每日饮用 8 杯以上的咖啡将增加先天畸形儿的发生率(对照组和试验组分别为 13% 和 23%),但其试验结果因存在方法学上的局限而遭到质疑^[25~26]。有动物实验研究显示,咖啡因能扰乱动物体内中神经系统的发育,导致神经管发育畸形^[27],但是实验中咖啡因剂量远大于日常接触量。

后期越来越多的设计严格的队列研究发现,妊娠期正常量的咖啡因摄入对胎儿发生先天畸形无明显影响^[28~30]。LINN 等^[28]进行的随机对照队列研究显示,595 名孕妇妊娠早期每日饮用 4 杯及以上咖啡,其新生儿的先天畸形发生率无明显上升。GOLDMAN^[29]观察了 5 378 名妊娠前 4 个月服用含咖啡因药物的孕妇及 12 696 名在妊娠期服用含咖啡因药物的孕妇,其新生儿的先天畸形率均无明显上升。BROWNE 等^[30]研究显示,妊娠期咖啡因的摄入与新生儿心脏畸形无明显相关性。

2.2.3 咖啡因与自然流产 MILLS 等^[31]研究显示,孕妇妊娠早期饮用咖啡与自然流产的发生无明显相关性,但是此研究中咖啡量未达到大量的标准,即 300 mg/d (相当于 1 名体质量为 60 kg 的女性 5 mg/kg 的摄入量)。INFANTE - RIVARD 等^[32]对流产女性的咖啡因摄入量进行研究,认为在妊娠前 1 个月以及妊娠期大量摄入咖啡因与自然流产发生率相关,但少量的饮用无明显影响,然而该研究样本量较小。KLINE 等^[33]研究认为,咖啡因摄入量 >225 mg/d 与自然流产无明显相关性。

DLUGOSZ 等^[34]认为只有大量摄入咖啡因才与自然流产有关。WEN 等^[35]研究结果显示,在没有恶心症状的女性当中,大量摄入咖啡因 (>300 mg/d) 与自然流产相关。KLEBANOFF 等^[36]最先提出检测咖啡因及其代谢产物的血清浓度与自然流产的相关性,并得出中等量的咖啡因摄入与自然流产无明显相关性。WENG 等^[37]进行的前瞻性队列研究显示,妊娠期大量咖啡因的摄入与自然流产相关。

2.2.4 咖啡因与胎死宫内 WISBORG 等^[38]进行的一项有关 18 478 名孕妇的观察性研究显示,妊娠期的咖啡摄入 (>4 杯/d) 会导致死胎发生率及婴儿死亡率上升。丹麦的一项从 1996 年 3 月—2002 年 11 月的队列研究共纳入 88 482 名孕妇,跟踪发现死胎事件共 1 102 例,与妊娠期不饮用咖啡的孕妇相比,每日饮用咖啡 ≤3 杯、4~7 杯、≥8 杯的孕妇发生死胎的风险比分别为 1.03 [95% CI (0.89, 1.19)]、1.33 [95% CI (1.08, 1.63)]、1.59 [95% CI (1.19, 2.13)],提示大量的

咖啡因摄入与胎死宫内的发生率升高相关,且妊娠20周以后尤为明显^[39]。

2.2.5 其他 有个案报道指出,新生儿的急性心律失常与母体妊娠期大量摄入咖啡因相关^[40]。JAHANFAR等^[41]进行的一项截至2010年1月的随机队列研究比较了胎儿及母体的相关妊娠结局(包括低出生体质量儿、FGR、自然流产、围生儿死亡、宫内窘迫、早产、新生儿戒断综合征、新生儿窒息、新生儿心律失常、新生儿脑瘫以及母体头痛、恶心、精神异常和妊娠期糖尿病等),最终得出尚无充分证据证明通过限制妊娠期咖啡因的摄入可以改善新生儿出生体质量以及妊娠时间等妊娠结局。

2.3 咖啡因与不孕 WILCOX等^[42]指出大量饮用咖啡的女性更容易患不孕症^[42],但JOESOEF等^[43]针对上述结果进行了大样本量的进一步试验却无法得到相同结果。此外,WILLIAMS等^[44]研究指出,大量饮用咖啡的女性从不避孕到妊娠的时间间隔更长,不饮用咖啡的女性平均备孕时间为4.84个月,而每日饮用4杯以上咖啡的女性则需6.65个月。HOLLINS MARTIN^[45]也提出大量咖啡因的摄入将延迟受孕时间。

2.4 动物实验研究 FADEL等^[46]研究发现,将妊娠10 d的胚胎暴露于酒精(血清浓度为300 mg/dl)或咖啡因(血清浓度1 mmol/ml),会明显降低胚胎的头臀长、体节数以及形态学评分,其中暴露于咖啡因的胚胎前神经孔发育延迟。PALM等^[47]进行的动物实验发现,大剂量咖啡因摄入(相当于每日5~19杯咖啡)可导致腭裂的发生率上升,且呈非剂量依赖性。MATSUOKA等^[48]进行的动物实验发现,每日咖啡摄入量>15杯的大鼠,其子代出现心脏缺陷的发生率上升。但是上述胎儿畸形在其他类似实验中未得到验证^[49-51]。NASH等^[52]给妊娠6 d的大鼠静脉注射25 mg/kg咖啡因,结果并未发现母体的体质量上升,而胎数、胚胎的死亡率、胚胎体质量以及头臀长等受到影响。

与人类的流行病学结果不同的是,动物实验更多提示的是咖啡因对胚胎的毒性作用。但动物实验中咖啡因对胚胎产生毒性作用的剂量常已达到母体中毒的剂量,因此咖啡因的胚胎毒性作用需高剂量时才显现。以胎儿畸形为例,动物实验提示咖啡因剂量需达到80~100 mg·kg⁻¹·d⁻¹才会导致胎儿畸形的发生。因此在人体试验中,不论前瞻性研究还是回顾性观察试验均未证实咖啡因对胎儿的致畸作用。

2.5 食物与咖啡因 由于含咖啡因的食物种类众多,具体成分比例可参考表1^[53]。

CHEN等^[54]研究结果显示,97%的已生育女性在妊娠前1年内有咖啡因的摄入(平均摄入129.9 mg/d),其中咖啡因的主要来源为苏打水,在吸烟、饮酒的女性中,大量摄入咖啡因(平均摄入≥300 mg/d)的比例明显上升。大部分女性会在妊娠期停止或减少含咖啡因饮料的摄入,但是年轻孕妇以及非计划妊娠的孕妇则会在妊娠期增加咖啡因的摄入。CROZIER等^[55]对20~34岁12 572名来自英国南安普顿市的非妊娠期女性进行长期随访,观察育龄期女性在妊娠前后的饮食习惯变化,结果显示,巧克力饮料和软饮料的摄入均增多,而可乐、茶和咖啡的摄入均减少,但从饮食习惯分析,参与研究的女性

表1 常见食物中咖啡因含量换算^[53]

Table 1 Conversion of caffeine content in common foods

食物或饮料	规格	咖啡因含量(mg)
速溶咖啡	190 ml	75
现煮咖啡(滴滤或渗出式咖啡)	190 ml	100~115
低咖啡因咖啡(速溶或现煮)	190 ml	4
茶	190 ml	50
巧克力饮料	200 ml	1.1~8.2
能量饮料	250 ml	28~87
可乐	330 ml	11~70
巧克力	50 g	5.5~35.5

妊娠前后的饮食结构并无明显改变。PETHERICK等^[56]的队列研究(2007—2010年8 914名24~28孕周的孕妇参与研究)发现,妊娠期含咖啡因食物(如可乐)的摄入量增加与社会经济因素相关,如低学历、未婚、分居,且妊娠期吸烟的女性更容易在妊娠期饮用可乐。

3 小结

尽管上述研究结果无法取得最终的一致性,但是在其基础上,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)指出大量咖啡因的摄入可导致低出生体质量儿、自然流产等不良妊娠结局,建议妊娠期应限制咖啡因的摄入,但不必完全禁止^[57],而此观点受到广泛认同。WHO推荐咖啡因摄入量应<300 mg/d^[58],而美国妇产科学院(American College of Obstetricians and Gynaecologists, ACOG)推荐咖啡因摄入量应<200 mg/d^[59]。

4 展望

关于咖啡因与妊娠的研究最早始于20世纪70年代,研究结果虽然尚有争议,但主流思想仍是提倡限制妊娠期咖啡因的摄入。然而在欧美国家仍有大量孕妇在妊娠期每日饮用咖啡、可乐等含咖啡因的饮料,其中也不乏摄入高剂量咖啡因者。中国人的饮食习惯与欧美国家不同,每日饮用大量咖啡者尚属少数,所以目前尚缺乏针对中国人群的咖啡因研究流行病学结果,尤其是针对妊娠期女性的研究。而且中国人崇尚养生,长期饮茶者居多,而茶叶品种繁多,不同茶叶中的成分不同,咖啡因含量也有差异,因此针对中国人群饮食习惯的咖啡因研究还有待研究者进一步努力。

作者贡献:杨慕坤进行资料收集整理、撰写论文;白文佩进行质量控制及校对并对文章负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KUCZKOWSKI K M. Social drug use in the parturient: implications for the management of obstetrical anaesthesia [J]. Med J Malaysia, 2003, 58 (1): 147-154.
- [2] KUCZKOWSKI K M. Caffeine in pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280 (5): 695-698.
- [3] CROZIER S R, ROBINSON S M, GODFREY K M, et al. Women's dietary patterns change little from before to during pregnancy [J]. J Nutr, 2009, 139 (10): 1956-1963.
- [4] BONATI M, LATINI R, GALLETTI F, et al. Caffeine disposition

- after oral doses [J]. Clin Pharmacol Ther, 1982, 32 (1): 98 – 106.
- [5] BONATI M, CASTELLI D, LATINI R, et al. Comparison of gas – liquid chromatography with nitrogen – phosphorus selective detection and high – performance liquid chromatography methods for caffeine determination in plasma and tissues [J]. J Chromatogr, 1979, 164 (1): 109 – 113.
- [6] ALDRIDGE A, NEIMS A H. The effects of phenobarbital and beta – naphthoflavone on the elimination kinetics and metabolite pattern of caffeine in the beagle dog [J]. Drug Metab Dispos, 1979, 7 (6): 378 – 382.
- [7] SOYKA L F. Effects of methylxanthines on the fetus [J]. Clin Perinatol, 1979, 6 (1): 37 – 51.
- [8] CHRISTENSEN H, MANION C, KLING O. Caffeine kinetics during late pregnancy [M]. New York: Raven Press, 1981: 163 – 181.
- [9] NOLEN G A. The developmental toxicology of caffeine [M]. New York: Plenum Press, 1988: 305 – 350.
- [10] ARNAUD M J. Products of metabolism of caffeine [EB/OL]. [2016 – 02 – 22]. https://www.researchgate.net/publication/285077084_Products_of_Metabolism_of_Caffeine.
- [11] NEIMS A H, VON BORSTEL R W. Caffeine: metabolism and biochemical mechanisms of action [M]. New York: Raven Press, 1983: 1 – 30.
- [12] CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study [J]. BMJ, 2008, 3 (337): a2332.
- [13] WATKINSON B, FRIED P A. Maternal caffeine use before, during, and after pregnancy and effects upon offspring [J]. Neurobehav Toxicol Teratol, 1985 (7): 9 – 17.
- [14] FERNANDES O, SABHARWAL M, SMILEY T, et al. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta – analysis [J]. Reprod Toxicol, 1998, 12 (4): 435 – 444.
- [15] FORTIER I, MARCOUX S, BEAULAC – BAILLARGEON L. Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth [J]. Am J Epidemiol, 1993, 137 (9): 931 – 940.
- [16] LARROQUE B, KAMINSKI M, LELONG N, et al. Effects on birth weight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy [J]. Am J Epidemiol, 1993, 137 (9): 941 – 950.
- [17] MARTIN T R, BRACKEN M B. The association between low birth weight and caffeine consumption during pregnancy [J]. Am J Epidemiol, 1987, 126 (5): 813 – 821.
- [18] BECH B H, OBEL C, HENRIKSEN T B, et al. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial [J]. BMJ, 2007, 334 (7590): 409.
- [19] FEDRICK J. Anencephalus and maternal tea drinking: evidence for a possible association [J]. Proc R Soc Med, 1974, 67 (5): 356 – 360.
- [20] HEINONEN O P, SLOANE D, MONSON R R, et al. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones [J]. N Engl J Med, 1977, 296 (2): 67 – 70.
- [21] BORLEE I, BOUCKAERT A, LECHAT M F, et al. Smoking patterns during and before pregnancy: weight, length and head circumference of progeny [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1978, 8 (4): 171 – 177.
- [22] JACOBSON M F, GOLDMAN A S, SYME R H. Coffee and birth defects [J]. Lancet, 1981 (1835): 1415 – 1416.
- [23] ROSENBERG L, MITCHELL A A, SHAPIRO S, et al. Selected birth defects in relation to caffeine – containing beverages [J]. JAMA, 1982, 247 (10): 1429 – 1432.
- [24] KURPPA K, HOLMBERG P C, KUOSMA E, et al. Coffee consumption during pregnancy and selected congenital malformations: a nationwide case – control study [J]. Am J Public Health, 1983, 73 (12): 1397 – 1399.
- [25] PIETERS J J. Nutritional teratogens: a survey of epidemiological literature [J]. Prog Clin Biol Res, 1985, 163B: 419 – 429.
- [26] JAMES J E, PAULI I. Caffeine and human reproduction [J]. Rev Environ Health, 1985, 52 (2): 151 – 167.
- [27] MARRET S, GRESSENS P, VAN – MAELE – FABRY G, et al. Caffeine induced disturbances of early neurogenesis in whole mouse embryo cultures [J]. Brain Res, 1997, 773 (1/2): 213 – 216.
- [28] LINN S, SCHOENBAUM S C, MONSON R R, et al. No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy [J]. N Engl J Med, 1982, 306 (3): 141 – 145.
- [29] GOLDMAN A S. Birth defects and drugs in pregnancy [J]. Am J Hum Genet, 1977, 29 (5): 546 – 548.
- [30] BROWNE M L, BELL E M, DRUSCHEL C M, et al. Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007, 79 (7): 533 – 543.
- [31] MILLS J L, HOLMES L B, AARONS J H, et al. Moderate caffeine use and the risk of spontaneous abortion and intrauterine growth retardation [J]. JAMA, 1993, 269 (5): 593 – 597.
- [32] INFANTE – RIVARD C, FERNANDEZ A, GAUTHIER R, et al. Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy [J]. JAMA, 1993, 270 (24): 2940 – 2943.
- [33] KLINE J, LEVIN B, KINNEY A, et al. Fetal loss and caffeine intake [J]. JAMA, 1994, 272 (1): 27 – 28.
- [34] DLUGOSZ L, BRACKEN M B. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis [J]. Epidemiol Rev, 1992, 14: 83 – 100.
- [35] WEN W, SHU I, XIA O, et al. The association of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion [J]. Epidemiology, 2001, 12 (1): 38 – 42.
- [36] KLEBANOFF M A, LEVINE R J, DERSIMONIAN R, et al. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (22): 1639 – 1644.
- [37] WENG X, ODOULI R, LI D K. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198 (3): 279, e1 – 8.
- [38] WISBORG K, KESMODEL U, BECH B H, et al. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study [J]. BMJ, 2003, 326

- (7386): 420.
- [39] BECH B H, NOHR E A, VAETH M, et al. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162 (10): 983-990.
- [40] OEI S G, VOSTERS R P L, VAN DER HAGEN N L J. Fetal arrhythmias caused by excessive intake of caffeine by pregnant women [J]. *BMJ*, 1989, 298 (6673): 568.
- [41] JAHANFAR S, JAAFAR S H. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (2): CD006965.
- [42] WILCOX A, WEINBERG C, BAIRD D. Caffeinated beverages and decreased fertility [J]. *Lancet*, 1988, 2 (8626/8627): 1453-1456.
- [43] JOESOEF M R, BERAL V, ROLFS R T, et al. Are caffeinated beverages risk factors for delayed conception [J]. *Lancet*, 1990, 335 (8682): 136-137.
- [44] WILLIAMS M A, MONSON R R, GOLDMAN M B, et al. Coffee and delayed conception [J]. *Lancet*, 1990, 335 (8705): 1603.
- [45] HOLLINS MARTIN C. Higher coffee intake in pregnancy linked to prolonged gestation, and higher caffeine intake linked with babies being small for gestational age [J]. *Evid Based Nurs*, 2014, 17 (4): 106.
- [46] FADEL R A, PERSAUD T V. Effects of alcohol and caffeine on cultured whole rat embryos [J]. *Acta Anat (Basel)*, 1992, 144 (2): 114-119.
- [47] PALM P E, ARNOLD E P, RACHWALL P C, et al. Evaluation of the teratogenic potential of fresh-brewed coffee and caffeine in the rat [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1978, 44 (1): 1-16.
- [48] MATSUOKA R, UNO H, TANAKA H, et al. Caffeine induces cardiac and other malformations in the rat [J]. *Am J Med Genet*, 1987, 3: 433-443.
- [49] NOLEN G A. A reproduction/teratology study of brewed and instant decaffeinated coffees [J]. *J Toxic Environ Environ Health*, 1982, 10 (4/5): 769-783.
- [50] SMITH S E, MCELHATTON P R, SULLIVAN F M. Effects of administering caffeine to pregnant rats either as a single daily dose or as divided doses four times a day [J]. *Food Chem Toxicol*, 1987, 25 (2): 125-133.
- [51] KAVLOCK R J, CHERNOFF N, ROGERS E H. The effect of acute maternal toxicity on fetal development in the mouse [J]. *Teratog Carcinog Mutagen [J]*. 1985, 5 (1): 3-13.
- [52] NASH J E, PERSAUD T V. Influence of nicotine and caffeine on rat embryonic development [J]. *Histol Histopathol*, 1988, 3 (4): 377-388.
- [53] WILLIAMSON C S. Nutrition in pregnancy [J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1937, 2 (3996): 258-259.
- [54] CHEN L, BELL E M, BROWNE M L, et al. Exploring maternal patterns of dietary caffeine consumption before conception and during pregnancy [J]. *Matern Child Health J*, 2014, 18 (10): 2446-2455.
- [55] CROZIER S R, ROBINSON S M, GODFREY K M, et al. Women's dietary patterns change little from before to during pregnancy [J]. *J Nutr*, 2009, 139 (10): 1956-1963.
- [56] PETHERICK E S, GORAN M I, WRIGHT J. Relationship between artificially sweetened and sugar-sweetened cola beverage consumption during pregnancy and preterm delivery in a multi-ethnic cohort: analysis of the born in bradford cohort study [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68 (3): 404-407.
- [57] The Food Standards Agency's nutrient profiling model [EB/OL]. [2016-09-01] <http://collections.europarchive.org/tna/20100927130941/http://food.gov.uk/consultations/ukwideconsults/2008/nutrientprofiling>.
- [58] The world health report 2002—Reducing risks, Promoting Healthy Life [EB/OL]. [2016-09-02] <http://www.who.int/whr/2002/en/>.
- [59] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 462: moderate caffeine consumption during pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116 (2 Pt 1): 467-468.

(收稿日期: 2016-04-29; 修回日期: 2016-09-09)

(本文编辑: 毛亚敏)



· 读者服务 ·

《中国全科医学》开通微信查稿功能

《中国全科医学》现已开通微信查稿功能,本刊专家、作者、读者可通过“中国全科医学学术平台”查询稿件处理情况,检索已刊文章;如果点击杂志信息——文章检索——输入作者姓名或者关键词后就会检索出您的文章,随后会出现您文章的摘要及PDF全文,点击右上角转发即可转发您文章的微信版本。

通过每期的微信内容您可以了解全科医学相关会议信息,微信平台将定期更新全科医学政策信息、科研工具应用、最新的培训速记及培训课件等内容,全方面为各位专家学者获取更多全科医学相关信息提供帮助,敬请您的关注!(关注请扫描二维码或添加微信号: china-gp、CGP-1998)