

ID 及 IDA 对儿童大脑发育影响的研究进展

张嘉雪 秦洪杰 王燕*

承德医学院附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11816

[摘要] 铁缺乏(iron deficiency anemia, ID)和缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是全球范围内最常见的单一营养缺乏性疾病,在孕妇及儿童群体中高发。因该病症具有隐匿性,往往易被忽视,然而一旦发生,将会给儿童的健康以及正常生长发育带来极为严重的影响,尤其是对脑发育有着长期且不可逆的损害,从而出现智能发育落后、倒退甚至行为异常。动物研究和人类研究均发现,经过铁剂补充纠正受损的功能仍然不能完全恢复。因此,本文综述了ID和IDA对儿童大脑发育的影响,从而树立预防大于治疗的观念,积极开展铁缺乏相关疾病的预防和干预、神经发育障碍性疾病的防控,为促进儿童发展提供了全新的思路。

[关键词] 铁缺乏; 缺铁性贫血; 脑发育

中图分类号: R556.3 文献标识码: A

Research progress on the effects of ID and IDA on brain development in children

Jiaxue Zhang Hongjie Qin Yan Wang*

The Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA) are the most common single nutritional deficiency diseases worldwide, with a high incidence in pregnant women and children. Due to the insidious nature of this condition, it is often overlooked. However, once it occurs, it will have extremely serious effects on children's health and normal growth and development, especially causing long-term and irreversible damage to brain development, resulting in delayed or regressed intellectual development and even behavioral abnormalities. Both animal and human studies have found that the impaired functions cannot fully recover even after iron supplementation. Therefore, this paper reviews the impact of ID and IDA on children's brain development, aiming to establish the concept that prevention is more important than treatment, actively carry out the prevention and intervention of iron deficiency-related diseases and the prevention and control of neurodevelopmental disorders, and provide new ideas for promoting children's development.

[Key words] iron deficiency anemia; iron deficiency anemia; brain development

铁(iron)是人体代谢过程中必不可少的微量元素之一,参与血红蛋白形成、DNA、神经递质的合成及单胺氧化酶的运输,同时作为体内许多酶活性所需成分,参与生长发育、维持免疫及神经系统功能等多个方面。经研究显示^[1],世界人口的25%~50%人群均存在ID,贫血人群中因缺铁所致者大约为50%,而非贫血人群中的ID率估计是IDA患病率的2~4倍,被认为是中度公共卫生问题。近年来,随着经济的快速发展、人民生活水平的不断提高,儿童营养健康及发育问题得到越来越多的关注,中国居民营养报告指出儿童ID和IDA的情况似乎并未得到明显改善。儿童先天储铁不足、铁摄入量不足、生长发育迅猛使得铁的需求量增加以及肠道铁吸收障碍等诸多原因导致机体总铁含量下降^[2],从而导致儿童ID或IDA高发。其可对多个系统器官功能造成显著损害,对处于快速发育期的儿童造成不良后果,甚至造成不可逆

转的终身损害^[3],包括生长发育迟缓、行为障碍、认知功能受损、体能下降和免疫功能下降及影响其他营养元素代谢等。因此,本文综述了ID和IDA对大脑发育的影响机制,这对于防治ID和IDA引起的不良结局有积极意义。

世界卫生组织将生命早期(从受孕到生后2至3年)定义为个体生长发育的“机遇窗口期”。这一时期是脑发育的快速时期以及关键/敏感阶段。它历经了神经元增殖、移行、分化以及突触形成和髓鞘化等重要过程,这些过程为早期神经回路的构建奠定了基础解剖结构^[7],并为个体终身的体能和神经心理潜能的发展奠定了基础。新的研究进展提示了大脑发育可能存在铁依赖的关键期^[4]。在大量实验研究中发现,铁通过参与关键神经发育过程而影响大脑发育。ID和IDA通过改变大脑结构(阻碍髓鞘和突触形成)、基底节神经功能下降,影响多巴胺等单胺类神经

递质的功能以及神经代谢等。研究表明主要影响大脑区域包括前额叶、海马和纹状体,从而影响记忆、注意力、认知和运动能力,还会影响情绪和心理行为^[5-8],主要表现在神经发育障碍、听性脑干反应延迟、记忆和行为异常等方面^[9]。即使予以补充纠正,但是早期缺铁所致的一些大脑认知功能和行为受损仍会持续至儿童期甚至成年期。

1 对大脑结构及髓鞘化的影响

缺铁主要影响大脑的前额叶、海马和纹状体等区域,这些区域与认知功能以及情绪调节密切相关。前额叶负责执行功能、决策制定和情绪调节等重要任务;海马则是记忆形成的关键部位;而纹状体则与运动控制和奖励系统有关。缺铁对这些区域的损害,将严重影响儿童的整体发展^[10]。

长期的铁缺乏症和缺铁性贫血可能导致大脑结构改变。磁共振成像(MRI)研究发现,铁缺乏的婴儿大脑脑白质体积减小,灰质密度降低,尤其是海马体和额叶等与认知功能密切相关的区域发育受损。另外Mengdi Hua、Donglin Shi^[13]与动物研究^[10-12]一致,人类早期的ID可能会损害额顶叶和扣带回盖网等大脑网络的发育。这些结构上的改变可能影响神经信号的传递和处理,进而影响认知能力的发展^[14]。

另外研究发现,IDA儿童的大脑脑白质结构异常,可能与髓鞘形成受损有关。髓鞘化是大脑发育中至关重要的一个过程。髓磷脂作为神经纤维的外层保护膜,具有绝缘作用,对于神经信号的传导至关重要,一旦受损会导致神经传导速度减慢和认知功能受损,对缺铁性贫血婴儿的脑干听觉诱发电位(ABR)和视觉诱发电位(VEP)研究^[15-16]发现,其潜伏期较正常婴儿明显延长,说明神经传递速度明显减慢,这为髓鞘化受损影响神经传导提供了电生理证据。缺铁主要通过以下两方面影响大脑髓鞘化:一、对少突胶质细胞功能和代谢的影响^[17]:少突胶质细胞(Oligodendrocyte, OL)是高度代谢的细胞,需要充足的能量来合成和维持髓鞘,以保证神经电活动跳跃式传导。而铁是参与细胞呼吸和能量代谢中多种酶类的重要组成部分,一旦缺乏,会导致酶的活性降低,影响线粒体的正常功能,从而使OL能量供应不足,影响髓磷脂的产生及质量,从而影响大脑髓鞘化。另外磷脂和脂肪酸是髓鞘的重要组成部分,铁作为辅助因子参与其合成。若缺铁会干扰少突胶质细胞的脂质代谢,影响脂肪酸和胆固醇等脂质的合成与转运,这可能导致髓鞘脂质成分的改变,影响髓鞘的稳定性和功能,并对大脑功能产生重要影响。二、对少突胶质细胞发育和成熟的影响:铁对于细胞的增殖和分化至关重要。在少突胶质细胞发育过程中,缺铁可能抑制其增殖能力,减少少突胶质细胞数量。同时,还会影响OL的分化进程,使其无法正常成熟为能够合成髓鞘的细胞,直接影响髓鞘化的程度和速度。除此之外,缺铁可引起OL内基因表达,一些与髓鞘形成相关的基因可能受到抑制,而与应激反应或细胞存活相关的基因可能被上调。例如,参与髓鞘蛋白合成的髓磷脂碱性蛋白(MBP)表达下调,会导致髓鞘蛋白合成减少,影响髓鞘的结构和功能。三、对大脑代谢组学的影响:对海马和纹状体进行的代谢组学分析揭示

了早期缺铁后髓磷脂前体会长期异常。与髓磷脂相关的代谢变化是导致早期缺铁大鼠纹状体程序记忆受损的主要原因。这些长期的髓磷脂效应可能是儿童在早期铁缺乏症恢复后神经传导速度减慢的潜在基础,这表明与髓鞘化相关的发育轨迹可能已经受到了终生的影响。这一发现强调了铁缺乏症发生的时间和持续的时程对远期大脑预后具有决定性的影响。

大脑结构和髓鞘化的改变可能减缓神经传导速度,干扰感觉和运动系统的正常发展,从而对认知功能产生负面影响,包括注意力、记忆力和学习能力的受损。儿童在处理外界信息时可能会表现出反应迟缓,运动协调能力下降,学习新知识的速度和效率也会相应降低。研究指出, ID及IDA的婴幼儿在运动发育方面明显落后。这些婴幼儿在掌握坐立、爬行和行走等基本动作的时间上,通常比健康婴幼儿晚数月。这种情况不仅延缓了他们的身体发育,还可能对他们的心理发展造成不利影响。运动能力的延迟可能导致他们在与同龄人的互动中感到自卑,进而影响其社交能力和自信心。

2 对神经递质系统的影响

2.1 神经递质合成异常

铁元素不仅参与血红蛋白的形成及线粒体的氧化反应,还广泛参与诸多含铁酶的合成,进而参与机体生物氧化、组织呼吸、神经介质的分解与合成。铁是多种参与神经递质合成酶的活性中心组成部分,如酪氨酸羟化酶(多巴胺和去甲肾上腺素)色氨酸羟化酶(5-羟色胺)等,其分布与铁的分布密切相关。以多巴胺的合成为例,酪氨酸羟化酶是其合成的限速步骤,铁元素与该酶结合后能够增强其活性,促使酪氨酸转化为左旋多巴,进而合成多巴胺。另外多巴胺代谢及受体和转蛋白依赖于铁离子来维持其正常功能,缺铁可能导致多巴胺转运体功能异常,使多巴胺在突触间隙中的浓度异常升高或降低,从而影响神经信号的传递。多巴胺是与奖励、动机和愉悦感相关的神经递质;另外可以与大脑中的学习记忆区域(海马体)相互作用,促进信息的编码和储存,还可以调节大脑的可塑性,影响神经元的再生和连接。同样,色氨酸羟化酶在5-羟色胺的合成中也需要铁元素作为辅因子来发挥作用,铁元素参与维持色氨酸羟化酶的活性,使色氨酸能够顺利地转化为5-羟色胺,最终生成5-羟色胺(血清素),其与情绪调节、睡眠、食欲和消化系统功能有关。因此, ID和IDA 会间接导致这些神经递质的合成减少,从而影响大脑的信号传递和神经调节功能,产生一系列诸如此类的问题,若长期多巴胺不足,可能导致注意力不集中、抑郁、冷漠、运动控制能力下降等认知和行为问题;若长期5-羟色胺不足,可能导致抑郁、焦虑、强迫和睡眠等问题。

2.2 神经递质代谢受阻

铁还参与神经递质代谢相关酶的活性调节,从而影响神经递质在体内的代谢速度和转化过程。例如,单胺氧化酶是一种参与神经递质代谢的重要酶类,其活性受到铁的影响,铁能够调节单胺氧化酶的活性,进而控制神经递质如多巴胺、去甲肾上腺素等的代谢分解速度,维持神经递质在体内的正常水平。铁缺乏会

导致神经递质代谢受阻,导致认知功能受化、情绪和行为变化及神经系统疾病风险增加,如帕金森病、阿尔茨海默病等,这些疾病与神经递质的异常代谢紧密相关,而缺铁可能在一定程度上促进了这些疾病的发展。另外,注意缺陷多动障碍(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)和孤独症谱系障碍(Autistic Spectrum Disorder, ASD)是儿童时期最常见的两种神经行为障碍,与多巴胺、 γ -氨基丁酸、海马结构和功能以及髓鞘化的长期代谢变化有关。

3 小结

ID和IDA临床表现具有隐匿性,一般表现不明显,很多表现无特异性,所以儿童ID未经干预,最后极易发展成为IDA。另外ID和IDA相关知识未能深入人心,其对身体健康造成的危害性,尤其是对儿童神经行为发育的、智力发育长期损伤认识不足,所以易被家长忽视,临床上也易漏诊。铁缺乏症和缺铁性贫血对人体健康的影响很大,年龄越小,生长发育越快,代谢率越高,需氧量越大,其所造成的危害就越大,甚至生命早期缺铁导致的某些神经行为异常是不可逆转的。特别需指出的是,这种危害是全方位的,通过对精神运动、认知功能、神经行为产生不利影响,可能会导致儿童发育迟缓、认知落后或神经行为心理问题,需要引起足够的重视。临床上多重治疗,轻预防,一般情况下预防措施不够,而治疗时又往往因为含铁药物的胃肠道不适反应,使得患儿依从性难以保证,达不到好的治疗效果和增加铁储备的目的。

综上所述, ID和IDA对于儿童大脑发育有着长期且不可逆转的损害。未来的研究仍需要进一步深入阐明缺铁影响大脑发育的具体机制,明确脑发育过程中铁依赖的关键时期,以便能够准确确定最佳的治疗时间窗口。提高临床一线医务人员,尤其是妇幼保健人员对ID和IDA的认知,加强对于铁缺乏状态的重视程度。贯彻预防为主、防治结合策略,做到三级预防措施分段实施,促进儿童健康和全面发展。

[参考文献]

[1]Georgieff M K, Krebs N F, Cusick S E. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood[J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 121-146.

[2]Mirzaei A, Sadeghi M, Moghaddam SS, et al. Prevalence of iron deficiency anemia in Iranian children under 6 years of age: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Blood Med*. 2021;12:391-403.

[3]Iolascon A, Andolfo I, Russo R, Sanchez M, Busti F, Swinels D, Aguilar Martinez P, Bou-Fakhredin R, Muckenthaler MU, Unal S, Porto G, Ganz T, Kattamis A, De Franceschi L, Cappellini MD, Munro MG, Taher A; from EHA-SWG Red Cell and Iron. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Hemasphere*. 2024 Jul 15;8(7):e108.

[4]那洁,高嘉滢.营养与生命早期脑发育[J].中国儿童保健杂志,2024,32(04):368-371.

[5]章逸莉,郑双双,朱柳燕,等.生命早期不同时期铁缺乏对儿童运动发育影响的纵向研究[J].中华儿科杂志,2019,57(3):194-199.

[6]Hua M, Shi D, Xu W, et al. Differentiation between fetal and postnatal iron deficiency in altering brain substrates of cognitive control in pre-adolescence[J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02850-6>.

[7]Geng F, Mai X, Zhan J, et al. Timing of iron deficiency and recognition memory in infancy[J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 25(1): 1-10.

[8]Lou J, Mai X, Lozoff B, et al. Prenatal iron deficiency and auditory brainstem responses at 3 and 10 months: A pilot study[J]. *Hong Kong J Paediatr*, 2016, 20(2): 71-79.

[9]吴丹青,程锐.早产儿贫血及其防治的研究进展[J].现代医学,2022,50(7):924-927.

[10]Bastian TW, Von Hohenberg WC, Mickelson DJ, Lanier LM, Georgieff MK. Iron deficiency impairs developing hippocampal neuron gene expression, energy metabolism, and dendrite complexity. *Dev Neurosci*. 2016;38(4):264-76.

[11]Ward KL, Tkac I, Jing Y, Felt B, Beard J, Connor J, et al. Gestational and lactational iron deficiency alters the developing striatal metabolome and associated behaviors in young rats. *J Nutr*. 2007;137(4):1043-9.

[12]Unger EL, Paul T, Murray-Kolb LE, Felt B, Jones BC, Beard JL. Early iron deficiency alters sensorimotor development and brain monoamines in rats. *J Nutr*. 2007;137(1):118-24.

[13]Hua M, Shi D, Xu W, et al. Differentiation between fetal and postnatal iron deficiency in altering brain substrates of cognitive control in pre-adolescence. *BMC Med* 21, 167 (2023).

[14]Kordas K, Tondeur MC, Spieldecker K. Iron deficiency in infancy and neurocognitive development. *Clin Nutr*. 2019;38(4):1520-1530.

[15]Algarin C, Peirano P, Garrido M, et al. Iron Deficiency Anemia in Infancy: Long-Lasting Effects on Auditory and Visual System Functioning[J]. *Pediatric Research*. 2003, 53 (2): 217-223.

[16]毛莉.不同严重程度缺铁性贫血对婴幼儿神经行为发育的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(12):2196-2199.

[17]Mirzaei A, Sadeghi M, Moghaddam SS, et al. Prevalence of iron deficiency anemia in Iranian children under 6 years of age: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Blood Med*. 2021;12:391-403.

作者简介:

张嘉雪(1998--),女,汉族,陕西延安人,研究生在读,研究方向:小儿神经、内分泌方向。