doi:10.11659/jjssx.05E024006

·综 述·

早产儿铁代谢与神经发育研究进展

周嘉雯,陈淑坚,吴柏欣,麦钻珍 (中山市小榄人民医院新生儿科,广东 中山 528415)

[摘 要] 铁是人体必需的微量元素之一,对新生儿,特别是早产儿的生长发育至关重要。其参与血红蛋白的生成,影响多种酶的活性,进而影响神经代谢、神经化学、神经解剖学以及基因/蛋白质的构成,从而对中枢神经系统的发展产生持久的影响。本文综述了近年来关于早产儿铁代谢与神经发育关系的研究进展,旨在为早产儿的临床管理和预防干预提供科学依据。

[关键词] 早产儿;铁代谢;神经发育;铁补充;机制

[中图分类号] R741 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-05-06

Research progress on iron metabolism and neurodevelopment in premature infants

ZHOU Jia-wen, CHEN Shu-jian, WU Bo-xin, MAI Zuan-zhen (Department of Neonatology, Xiaolan People's Hospital of Zhongshan, Zhongshan Guangdong 528415, China)

Abstract: Iron is one of the essential trace elements for the human body, which is crucial for the growth and development of newborns, especially premature infants. It participates in the generation of hemoglobin, affects the activity of various enzymes, and subsequently affects neurometabolism, neurochemistry, neuroanatomy, and gene/protein composition, thereby having a lasting impact on the development of the central nervous system. This article reviews the research progress on the relationship between iron metabolism and neurodevelopment in premature infants in recent years, aiming to provide scientific basis for clinical management and preventive intervention of premature infants.

Keywords: premature infants; iron metabolism; neurodevelopment; iron supplementation; mechanism

近年来,围生期重症救治技术的突破显著提高了早产儿的存活率[1]。然而,考虑到早产儿的器官和生理功能还未完全发育成熟,加之围生期多种高风险因素的影响,其近期和远期的不良预后风险仍居高不下[2]。研究显示,早产儿尤其是胎龄<32周的极早产儿或出生体质量低于1 500 g的极低出生体质量儿具有较高的神经发育障碍风险[3],甚至可能进展为脑瘫[4]。这类神经系统损伤不仅影响儿童期的运动、认知及社会适应能力,其累积效应甚至可延续至青春期及成年早期,显著增加精神心理疾病和慢性代谢性疾病风险[5]。在此背景下,如何通过多学科干预策略改善早产儿神经发育结局,已成为新生儿医学领域亟待解决的关键问题[6]。铁作为神经髓鞘形成、突触可塑性及神经递质合成的必需微量元素,其代谢稳态对脑发育具有关键作用[7-8]。现本文对早产儿铁代谢与神经发育之间的关系进行系统综述,以期为早产儿的临床管理提供循证依据。

1 铁代谢的生理机制

人体铁代谢的过程是一个由多种相关蛋白协同运作的精密生理机制,涉及铁的吸收、转运、储存和调节等多个环节,对于维持机体正常生理功能至关重要。铁的成功转运需要各种相关蛋白的协调,包括二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1,DMT1)[9]、膜铁转运蛋白(ferroportin,FPN)[10]、转铁蛋白(transferrin,Tf)[11]、转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1,TfR1)[12]、铁蛋白[13]、铁调素[14]。在铁的吸收环节中,膳食中的铁大多以Fe^{3+}的形式存在,无法直接被吸收,需在十二指肠细胞色素B等还原酶的作用下还原为Fe^{2+},随后通过DMT1转运进入肠细胞[15]。进入细胞的Fe^{2+}会与Tf结合,Tf最多可以结合2个Fe^{2+},形成的复合物将铁运送到各个利用位点。在细胞层面,Tf与细胞膜上表达的TfR1特异性结合,通过受体介导的内吞作用,Tf-TfR1复合物进入细胞[16]。铁还原酶STEAP3辅助Tf发生转化,使结合的Fe^{3+}还原为Fe^{2+},Tf释放出铁,Fe^{2+}再借助DMT1穿过内体膜,进入细胞质[17]。

铁蛋白是维持细胞稳态的关键蛋白,由24个亚基组成,呈大球形结构,具有强大的铁储存能力,可以容

[基金项目] 中山市卫生健康局医学科研项目(2021J328)

[通信作者] 陈淑坚,E-mail:gungun1234562024@163.com

纳4 500个铁分子[17]。在妊娠等缺铁或铁需求量大的特殊生理时期,机体会通过铁调素的分泌来维持铁代谢平衡,铁调素的抑制会促进铁的吸收和调节,满足机体对铁的额外需求[18]。这种调节机制在妊娠期尤为重要,因为产后缺铁与新生儿血红蛋白水平密切相关,直接影响胎儿的铁储备。

血脑屏障使铁进入中枢神经系统变得更加复杂,其将中枢神经系统与体循环的铁分隔开来[17]。在血脑屏障处,全转铁蛋白与血脑屏障管腔侧内皮细胞上的TfR1结合,FPN1可以单独转运铁,或借助与星形胶质细胞足突上膜结合型铜蓝蛋白的共定位通过氧化Fe^{2+}维持铁外排的作用,将铁通过腔膜输出到间质液中[19]。铁进入中枢神经系统的另一个途径是通过脉络丛细胞实现的,脉络丛细胞能够合成和分泌转铁蛋白,铁一旦进入组织液或脑脊液后,与局部合成的转铁蛋白结合,形成的全转铁蛋白与TfR1结合,将铁传递到中枢神经系统的各种细胞中[20]。大多数细胞类型都表达铁代谢所需的全套蛋白,但中枢神经系统内存在一定的细胞特异性。例如,少突胶质细胞是转铁蛋白的主要来源[21];铁氧化酶铜蓝蛋白和肝啡肽具有50%的同源性并在整个中枢神经系统中均有表达,其中铁氧化酶铜蓝蛋白主要由星形胶质细胞合成,选择性剪接使糖基磷脂酰肌醇附着,将铁氧化酶铜蓝蛋白连接到星形胶质细胞膜上;亚铁氧化酶是一种主要由少突胶质细胞合成的膜联铁氧化酶[22-23]。这些铁代谢蛋白在中枢神经系统不同细胞类型中表达的差异,提示每种中枢神经系统细胞类型对铁的需求是不同的,因此需要根据机体的需求和功能来分配和储存铁。

2 早产儿神经发育特点

人脑的发育始于胚胎第3周,神经元的增殖于胚胎期的第25天启动,至第33天分化为神经干细胞和胶质细胞,并在妊娠期的第3~4个月达到高峰,此阶段神经元数量呈指数级增长[24]。随后,神经前体细胞向特定脑区迁移并建立突触连接,同时脑白质髓鞘化加速,为神经信号的高效传递奠定基础[25-26]。早产可能干扰这一精密过程,导致大脑皮层发育异常、突触生成减少、脑回形态简化及髓鞘化延迟,进而阻碍神经系统功能成熟[27]。与足月儿相比,早产儿脑组织质量降低15%~20%,表现为脑室增宽、沟回变浅及白质体积减少,且水分含量显著升高[28]。上述结构性异常直接导致早产儿神经功能缺陷。研究显示,早产儿发生认知迟缓(*OR*=3.2)、运动障碍(*OR*=4.1)及社交情绪问题(*OR*=2.8)的风险显著高于足月儿[29]。一项针对299例早产儿的2年随访发现,其严重运动迟缓、智力迟滞和脑瘫发生率分别为2.67%、5.01%和2.00%,双侧重度听力损失发生率为1.33%[4]。此外,早产儿感觉统合障碍风险升高,表现为视觉追踪困难、听觉分辨力下降及运动里程碑延迟(如独坐、行走较足月儿晚3~5个月)[5]。

除生物学因素外,神经发育障碍的风险还需从多维度考量。已明确的危险因素包括:①早产本身导致的神经元增殖窗口期缩短;②胚胎生发基质脆弱性引发的脑室周围出血;③脑血流自主调节功能不全诱发的缺血-再灌注损伤;④宫外环境中炎症、缺氧、营养缺乏等叠加损害[27-28]。值得注意的是,铁代谢异常可能加剧神经损伤。由于胎盘铁转运中断和出生后快速生长需求,早产儿铁储备较足月儿减少30%~50%[30]。动物模型提示,缺铁可能通过抑制少突胶质细胞分化和突触相关蛋白(如PSD-95)表达,干扰髓鞘形成及突触可塑性,进而影响远期认知功能[31]。然而,相关机制的人类证据仍需进一步验证。

3 铁代谢对早产儿神经发育结局的影响

3.1 缺铁与早产儿神经发育

在胎儿和新生儿早期阶段,铁对大脑发育至关重要,其核心问题主要聚焦于铁对神经发育所产生的长期影响[16]。铁稳态受到极为精细的调控,其中铁调素发挥着关键作用。铁调素是一种由肝分泌的多肽激素,是铁吸收和利用过程中的主要调节因子。在缺铁状态或是妊娠期等铁需求量大幅增加的特殊时期,铁调素的分泌会受到抑制,进而促进铁的吸收与动员[18]。铁调素在妊娠期间的调节尤为关键,一旦新生儿和孕妇铁调素-铁转运蛋白轴失调,极有可能对新生儿的铁营养状况及神经发育产生显著影响;不仅如此,妊娠期铁元素摄入过量或不足,均与新生儿及孕产妇的不良结局相关[32]。孕产妇贫血是引发早产和胎儿生长受限的重要危险因素,维持孕妇体内适宜的铁含量对于改善新生儿神经发育结局具有重要作用[1]。在生物学上,当机体处于负铁平衡状态时,铁按照一定的优先等级策略进行重新分配,红细胞往往优先获取铁元素,这就不可避免地会对其他组织的铁供应造成影响,其中最先受到影响的是肝,随后依次是心脏、骨骼肌,最后是大脑[16]。相关研究显示,即使尚未发展到缺

铁性贫血,单纯的缺铁状态就已经能够对大脑造成损害[23]。此外,缺铁性贫血对运动、认知、社交和行为发展有短期和长期的负面影响[33]。研究指出,在早期阶段(从胎儿晚期到出生后24个月)缺铁可以影响纹状体中的多巴胺能系统,改变海马体的基因表达和树突发生,分别导致运动和记忆终身改变[34]。缺铁与短期、中期和长期不良结局间的关联已在动物模型、婴儿及儿童中得到广泛研究,新生儿期缺铁与较差的神经发育结局相关,特定缺铁区域与受缺铁影响最大的大脑区域有关[7]。由于人类高级认知功能的实现依赖于大脑内多个神经网络对信息的协同综合处理,一旦髓鞘化进程出现延迟,神经冲动的传导速度就会受到阻碍,进而导致神经网络连接出现异常,最终对认知和行为能力产生不利影响[35]。因此,如果发生早期铁营养失衡,极有可能引发早产儿神经发育障碍。

3.2 铁超负荷与早产儿神经发育

研究表明,接受多次输血的早产儿常出现铁过量现象[36]。游离铁可能通过输血溶血从衰老的红细胞中释放,而早产儿体内转铁蛋白和其他铁结合蛋白的低循环水平可能进一步增加非蛋白结合铁的积累。由于早产儿缺乏有效下调铁吸收的能力,铁过量的风险显著增加。过量铁补充可能导致生长受损、感染风险增加以及其他矿物质代谢紊乱[37]。

过量的游离铁在脑室内出血(intraventricular hemorrhage,IVH)的发病机制中起重要作用,并对大脑产生不利影响[38]。在IVH大鼠模型中,将裂解的红细胞注射到脑室后,脑室周围血红素加氧酶-1表达上调,而直接注射铁剂则导致室管膜细胞损伤,表现为线粒体肿胀和纤毛丢失[39]。此外,IVH通过铁依赖性机制对海马体边界区造成实质性损伤,血液在心室内扩散,游离铁在室管膜及室管膜下区域积聚[40]。红细胞释放的过量游离铁还会增加羟基自由基的生成,导致氧化损伤风险升高[38]。进一步研究发现,铁超载对早产儿动物实验模型的认知发育具有负面影响。Kaur等[41]发现,给予新生小鼠铁强化配方后,纹状体多巴胺水平降低,中脑出现神经退行性变,且神经元对毒性损伤的易感性增加。在早产儿抗氧化能力较差的条件下,过量游离铁介导的氧化应激通过活性氧的产生,可能导致脑功能进行性丧失[42]。

因此,在这些氧化应激相关的病理过程中,脂质和蛋白质过氧化导致的脑细胞损伤主要由铁储存中释放的游离铁引起。缺氧新生儿的脂质和蛋白质过氧化水平显著升高,且缺氧程度越严重,红细胞内游离铁释放、活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成及氧化损伤的程度也越大[3]。

4 铁补充的效用及建议

铁代谢失衡对早产儿神经发育具有显著不利影响,因此维持铁平衡至关重要[2]。研究表明,母乳喂养能有效促进极早产儿和超早产儿的身体生长及神经系统发育[43]。母乳中铁的吸收率高达50%,而新生儿配方奶粉和铁强化辅食的铁吸收率仅为10%左右。然而,对于铁失衡风险较高的早产儿,纯母乳可能无法完全满足其神经发育需求,因此适当的铁补充剂显得尤为重要[35]。Berglund等[44]的研究发现,出生体质量为2 000~2 500 g的母乳喂养早产儿(无论是早产还是宫内生长受限),在6个月时补充2 mg·kg^{-1}·d^{-1}铁剂,可显著降低缺铁和缺铁性贫血的发生率。此外,补充铁剂的早产儿在3岁和7岁时具有较少的行为问题。研究还表明,在新生儿重症监护病房住院的前60 d或90 d内补充铁剂,有助于改善早产儿2岁时的神经发育[45]。Luciano等[46]的研究进一步证实,与安慰剂相比,补充2 mg·kg^{-1}·d^{-1}铁剂的早产儿在1岁时血液学指标和智力发育方面均有显著改善。Steinmacher等[47]也指出,早产儿早期补充铁剂不仅能维持更好的铁状态,还能提高5岁时的心理综合评分。这些研究均表明,铁剂补充对改善早产儿贫血状况和神经发育具有积极作用。

目前,国际上对早产儿铁剂补充的建议尚未统一。美国儿科学会建议,早产儿从婴儿期开始补充2 mg·kg^{-1}·d^{-1}的铁剂,纯母乳喂养的婴儿从4月龄开始补充1 mg·kg^{-1}·d^{-1}的铁剂[48]。欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学会则建议,母乳喂养的早产儿在出生后6个月内应补充2 mg·kg^{-1}·d^{-1}的铁剂[49]。我国儿科学会建议所有早产儿从出生后2~4周开始补充2 mg·kg^{-1}·d^{-1}的铁剂,以改善认知行为障碍[50]。然而,现有研究表明,2 mg·kg^{-1}·d^{-1}的铁剂补充可能不足以满足早产儿的铁储备需求。多项前瞻性研究使用高达12 mg·kg^{-1}·d^{-1}的肠内铁剂补充剂量,并未发现明显不良反应[48,51-52],这表明较高剂量的铁剂补充可能有助于进一步提高神经发育评分。由于当前各指南对铁剂补充的建议尚未统一,未来仍需更多随机对照研究,以探索最佳铁剂补充剂量,从而更好地改善早产儿的神经发育状况。

5 结论与展望

铁代谢在早产儿神经发育过程中扮演着重要角色,其异常可能通过多种机制影响神经认知功能的形成与发展。未来研究应重点关注以下几个方面:首先,深入探讨早产儿铁代谢异常的分子机制及其调控网络,阐明铁代谢失衡与神经发育障碍之间的因果关系;其次,系统研究铁代谢异常对神经元分化、突触可塑性及神经网络形成的影响机制;再次,开发早期诊断铁代谢紊乱的生物标志物和精准干预策略,评估其对改善早产儿长期神经发育预后的效果。这些研究将有助于全面了解早产儿铁代谢与神经发育的复杂关系,为临床提供更有效的预防和管理策略,从而改善早产儿的生存质量。

[参考文献]

[1] Rahmati S, Azami M, Badfar G, et al. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(15): 2679-2689. doi: 10.1080/14767058.2018.1555811.

[2] 徐 琳,李明燕,沈岳良. 铁缺乏对早产儿神经发育影响的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志,2018,20(12):1070-1074. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2018.12.017.

[3] Wallois F, Routier L, Bourel-Ponchel E. Impact of prematurity on neurodevelopment[J]. Handb Clin Neurol, 2020, 173: 341-375. doi: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00026-5.

[4] Saha AK, Mukherjee S. Neurodevelopment outcome of late prematurity: a retrospective cohort study from a developing country[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(6): 2715-2722. doi: 10.1007/s00431-023-04953-x.

[5] Stevenson NJ, Oberdorfer L, Tataranno ML, et al. Automated cot-side tracking of functional brain age in preterm infants[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(6): 891-902. doi: 10.1002/acn3.51043.

[6] Shao J, Lou J, Rao R, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy[J]. J Nutr, 2012, 142(11): 2004-2009. doi: 10.3945/jn.112.162362.

[7] German KR, Juul SE. Iron and neurodevelopment in preterm infants: a narrative review[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3737. doi: 10.3390/nu13113737.

[8] Georgieff MK. The importance of iron deficiency in pregnancy on fetal, neonatal, and infant neurodevelopmental outcomes[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 162(Suppl 2): 83-88. doi: 10.1002/ijgo.14951.

[9] Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter[J]. Nature, 1997, 388(6641): 482-488. doi: 10.1038/41343.

[10] Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis[J]. Cell Metab, 2005, 1(3): 191-200. doi: 10.1016/j.cmet.2005.01.003.

[11] Li S, Yang Y, Li W. Human ferroportin mediates proton-coupled active transport of iron[J]. Blood Adv, 2020, 4(19): 4758-4768. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001864.

[12] Cheng Y, Zak O, Aisen P, et al. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex[J]. Cell, 2004, 116(4): 565-576. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00130-8.

[13] Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein[J]. Blood, 2002, 99(10): 3505-3516. doi: 10.1182/blood.v99.10.3505.

[14] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093. doi: 10.1126/science.1104742.

[15] Ravingerova T, Kindernay L, Bartekova M, et al. The molecular mechanisms of iron metabolism and its role in cardiac dysfunction and cardioprotection[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7889. doi: 10.3390/ijms21217889.

[16] Porras CA, Rouault TA. Iron homeostasis in the CNS: an overview of the pathological consequences of iron metabolism disruption[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4490. doi: 10.3390/ijms23094490.

[17] Zhang Y, Lu Y, Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9395. doi: 10.3390/ijms23169395.

[18] Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(Suppl 6): 1567S-1574S. doi: 10.1146/annurev-nutr-061021-030404.

[19] McCarthy RC, Kosman DJ. Ferroportin and exocytoplasmic ferroxidase activity are required for brain microvascular endothelial cell iron efflux[J]. J Biol Chem, 2013, 288(24): 17932-17940. doi: 10.1074/jbc.M113.455428.

[20] Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(8): 551-564. doi: 10.1038/nrn3453.

[21] Chiou B, Neely EB, Mcdevitt DS, et al. Transferrin and H-ferritin involvement in brain iron acquisition during postnatal development: impact of sex and genotype[J]. J Neurochem, 2020, 152(3): 381-396. doi: 10.1111/jnc.14834.

[22] von Drygalski A, Adamson JW. Iron metabolism in man[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(5): 599-606. doi: 10.1177/0148607112459648.

[23] Maio N, Zhang DL, Ghosh MC, et al. Mechanisms of cellular iron sensing, regulation of erythropoiesis and mitochondrial iron utilization[J]. Semin Hematol, 2021, 58(3): 161-174. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.06.001.

[24] Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(21): 8174-8179. doi: 10.1073/pnas.0402680101.

[25] Jiang ZD. A longitudinal study of brainstem auditory response from birth to late term in late preterm babies and abnormal findings in high-risk babies[J]. J Perinat Med, 2015, 43(6): 769-776. doi: 10.1515/jpm-2014-0203.

[26] Laptook AR. Neurologic and metabolic issues in moderately preterm, late preterm, and early term infants[J]. Clin Perinatol, 2013, 40(4): 723-738. doi:10.1016/j.clp.2013.07.005.

[27] 冯 叶,戴立英. 极早产儿神经发育远期结局的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(10): 1066-1071. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2305072.

[28] Kelly CE, Thompson DK, Cheong JL, et al. Brain structure and neurological and behavioural functioning in infants born preterm[J]. Dev Med Child Neurol, 2019, 61(7): 820-831. doi: 10.1111/dmcn.14084.

[29] Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years[J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(4): e164805. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4805.

[30] Gao G, You L, Zhang J, et al. Brain iron metabolism, redox balance and neurological diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(6): 1289. doi:10.3390/antiox12061289.

[31] Vallee L. Iron and neurodevelopment[J]. Arch Pediatr, 2017, 24(5S):5S-18S. doi:10.1016/S0929-693X(17)24005-6.

[32] Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or ironsupplementation[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(Suppl 6): 1694S-1702S. doi: 10.3945/ajcn.117.156075.

[33] Sumaily IA, Hakami NA, Almutairi AD, et al. An updated review on atrophic rhinitis and empty nose syndrome[J]. Ear Nose Throat J, 2023:1569930366. doi:10.1177/01455613231185022.

[34] Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020,223(4):516-524. doi:10.1097/GCO.0000000000000772.

[35] Wang Y, Wu Y, Li T, et al. Iron metabolism and brain development in premature infants[J]. Front Physiol, 2019, 10: 463. doi: 10.3389/fphys.2019.00463.

[36] Trevino-Baez JD, Briones-Lara E, Alamillo-Velazquez J, et al. Multiple red blood cell transfusions and iron overload in very low birthweight infants[J]. Vox Sang, 2017, 112(5): 453-458. doi: 10.1111/vox.12528.

[37] Stark MJ, Keir AK, Andersen CC. Does non-transferrin bound iron contribute to transfusion related immune-modulation in preterms?[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(5): F424-F429. doi:10.1136/archdischild-2012-303353.

[38] Wu Y, Song J, Wang Y, et al. The potential role of ferroptosis in neonatal brain injury[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 115. doi: 10.3389/fnins.2019.00115.

[39] Gao C, Du H, Hua Y, et al. Role of red blood cell lysis and iron in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(6): 1070-1075. doi:10.1038/jcbfm.2014.56.

[40] Garton T, Keep RF, Hua Y, et al. Brain iron overload following intracranial haemorrhage[J]. Stroke Vasc Neurol, 2016, 1(4): 172-184. doi:10.1136/svn-2016-000042.

[41] Kaur D, Peng J, Chinta SJ, et al. Increased murine neonatal iron intake results in Parkinson-like neurodegeneration with age[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28(6): 907-913. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.04.003.

[42] Sun L, Xia L, Wang M, et al. Variants of the OLIG2 gene are associated with cerebral palsy in Chinese Han infants with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Neuromolecular Med, 2019, 21(1): 75-84. doi:10.1007/s12017-018-8510-1.

[43] 吕高峰,石华平. 母乳喂养持续改进对极早和超早产儿体格及神经发育的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(8): 861-864. doi: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.

[44] Berglund SK, Westrup B, Hagglof B, et al. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years[J]. Pediatrics, 2013, 131(1): 47-55. doi: 10.1542/peds.2012-0989.

[45] German KR, Vu PT, Comstock BA, et al. Enteral iron supplementation in infants born extremely preterm and its positive correlation with neurodevelopment; post hoc analysis of the preterm erythropoietin neuroprotection trial randomized controlled trial[J]. J Pediatr, 2021, 238: 102-109. doi:10.1016/j.jpeds.2021.07.019.

[46] Luciano R, Romeo DM, Mancini G, et al. Neurological development and iron supplementation in healthy late-preterm neonates: a randomized double-blind controlled trial[J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(1): 295-302. doi:10.1007/s00431-021-04181-1.

[47] Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age[J]. Pediatrics, 2007, 120(3): 538-546. doi: 10.1542/peds.2007-0495.

[48] Brannon PM, Taylor CL. Iron supplementation during pregnancy and infancy: uncertainties and implications for research and policy[J]. Nutrients, 2017, 9(12): 1327. doi:10.3390/nu9121327.

[49] Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, et al. Feeding the late and moderately preterm infant: a position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 69(2): 259-270. doi:10.1097/MPG.0000000000002397.

[50] 王丹华. 早产/低出生体重儿出院后喂养建议解读[J]. 北京医学, 2016, 38(8): 756-758. doi:10.15932/j.0253-9713.2016.8.004.

[51] Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants[J]. N Engl J Med, 2020, 382(3): 233-243. doi:10.1056/NEJMoa1907423.

[52] German K, Vu PT, Grelli KN, et al. Zinc protoporphyrin-to-heme ratio and ferritin as measures of iron sufficiency in the neonatal intensive care unit[J]. J Pediatr, 2018, 194: 47-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.041.

(编辑:刘 艺)