

综述

## 铁缺乏对早产儿神经发育影响的研究进展

徐琳<sup>1</sup> 李明燕<sup>1</sup> 综述 沈岳良<sup>2</sup> 审校

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科, 浙江 杭州 310003;  
2. 浙江大学基础医学院, 浙江 杭州 310058)

**[摘要]** 铁缺乏是儿童最常见的微量营养素缺乏性疾病, 早产儿出生时铁储备不足, 加上生后快速的追赶性生长, 缺铁的发生率更高。在脑发育关键期, 铁缺乏通过改变铁依赖的神经代谢、神经化学、神经解剖以及基因/蛋白组分, 影响中枢神经系统, 最终导致神经认知和行为发育改变。婴幼儿期的铁剂补充无法恢复围产期缺铁对神经发育的负性影响。缺铁对神经系统发育的影响具有时间、区域特异性, 对高危人群应该早期诊断, 尽早给予适宜铁剂治疗, 对于早产儿脑功能的恢复、生存质量的提高、远期预后的改善具有十分重要的意义。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1070-1074]

**[关键词]** 铁缺乏; 神经发育; 认知功能; 早产儿

### Research advances in the relationship between iron deficiency and neurodevelopment in preterm infants

XU Lin, LI Ming-Yan, SHEN Yue-Liang. Department of Child Health Care, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Email: shenyueliang@zju.edu.cn)

**Abstract:** Iron deficiency (ID) is the most common micronutrient deficiency in children. Due to insufficient iron storage at birth and rapid catch-up growth after birth, preterm infants tend to have a high incidence rate of ID. During the critical period of brain development, ID alters iron-dependent neurometabolism, neurochemistry, neuroanatomy, and gene/protein profiles. This affects the central nervous system and causes the change in neurocognitive and behavioral development. Iron supplementation in infancy cannot reverse neurodevelopmental impairment caused by perinatal ID. The influence of ID on neurodevelopment is time- and region-specific, and in the high-risk population, early diagnosis and optimal iron treatment may help with the recovery of brain function and improve quality of life and long-term prognosis in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(12): 1070-1074]

**Key words:** Iron deficiency; Neurodevelopment; Cognitive function; Preterm infant

铁是人体必需的微量元素之一, 参与机体多种代谢活动, 包括造血、各种含铁酶合成、线粒体氧化反应以及生长发育等等。铁缺乏是全球最常见的营养缺乏性疾病, 婴幼儿尤其早产儿是缺铁的高危人群。通常, 新生儿出生时体内的总铁含量约为 75 mg/kg, 60% 的铁在出生前 3 个月获得。母亲孕期补铁虽能一定程度上降低孕母缺铁性贫血或铁缺乏的发生, 但仍有近半数的新生儿出生后存在缺铁<sup>[1]</sup>。

### 1 早产儿铁营养状况的影响因素

与足月儿相比, 早产儿特殊的生理特点以及生后多重复杂因素的影响, 使其更易出现铁营养失衡。(1) 出生前: 胎儿铁储备主要发生在胎龄 30 周以后, 母亲通过胎盘转运<sup>[2]</sup>。因此胎龄越小、出生体重越轻, 机体的总铁量及组织含铁量越低, 导致早产儿出生时铁储备不足<sup>[3]</sup>; 若同时合并胎盘功能受损、慢性宫内缺氧和胎盘转运铁的能力受

[收稿日期] 2018-07-21; [接受日期] 2018-11-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273085, 81373015, 81773440); 浙江省科技厅(2015C31101)。

[作者简介] 徐琳, 女, 硕士研究生, 主治医师。

阻,则进一步增加铁缺乏发生的风险<sup>[4]</sup>。(2)出生时:脐带结扎时间是早产儿获得胎盘血的重要因素。出生时延迟脐带结扎可使胎盘和新生儿之间的血液“重新分配”,增加早产儿红细胞量及红细胞压积,提高生后早期的血清铁蛋白水平,可一定程度上改善早产儿的铁营养状况<sup>[5]</sup>。

(3)出生后:早产儿体内由于胎儿红细胞寿命短以及无效红细胞生成素,导致生理性贫血较足月儿发生更早、程度更重;而早产儿的追赶生长使其对铁的需求量更高,尤其是纯母乳喂养的早产儿<sup>[6]</sup>。另外,早产儿住院期间的采血以及红细胞生成素的应用,会加速体内储存铁的耗竭。上述因素促使早产儿铁缺乏发生风险更高。通常,无输血史的早产儿若不能及时给予铁剂补充,其储存铁大约只能满足生后2个月的需求,而极低出生体重儿在生后1个月左右就可能出现铁的负平衡<sup>[7]</sup>。

然而另一方面,铁由体表或消化道细胞脱落排出,加上早产儿抗氧化机制不完善,反复输血及过量的铁剂补充可增加早产儿铁超载及过氧化损伤的潜在风险。生命体征稳定的早产儿每日给予 $\leq 12 \mu\text{g/kg}$ 的铁剂,并未发现过氧化损伤;但极低出生体重儿生后第一个月内由于铁吸收能力有限,铁剂补充可能增加铁超载发生风险<sup>[7]</sup>。

## 2 铁缺乏对发育期大脑的影响

铁是胎儿及新生儿大脑发育所必需的重要微量营养素。当机体铁供应不足时,大部分铁被优先用于合成红细胞,导致组织尤其是脑组织的铁供应不足。脑发育关键期铁缺乏可改变铁依赖的神经代谢、神经化学、神经解剖以及基因/蛋白组分,影响中枢神经系统。(1)缺铁影响中枢神经系统髓鞘化及轴突发育:髓鞘是脑内神经网络相互联系的基础,主要由少突胶质细胞末端的薄膜包卷轴突而形成,而少突胶质细胞是脑内含铁最丰富的细胞,对缺铁极为敏感。动物研究<sup>[8-9]</sup>发现,早期缺铁可减少脑内髓磷脂和相关蛋白的合成,改变胰岛素样生长因子 I / II 介导的 MAPK/ERK 信号通路、降低脑源性神经营养因子的表达,使脑内髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)的转录发生改变,影响少突胶质细胞分化、成熟,延缓髓鞘化的发生。同时,缺铁还可影响髓鞘的

脂质合成,而且铁剂治疗不能逆转髓磷脂结构和信使 RNA 的改变<sup>[10]</sup>。Lee 等<sup>[11]</sup>在缺铁小鼠的模型中发现,缺铁除了影响 MBP 和髓鞘脂蛋白表达,还可干扰听神经的轴突发育,表现为轴突直径偏小,使神经冲动传递减慢。(2)对纹状体和多巴胺神经递质的影响:纹状体是基底核的一部分,受多巴胺神经纤维支配,参与高级认知活动、运动、情感、正性强化等多种行为过程。脑内多巴胺的分布与铁水平高度相关,缺铁导致细胞外多巴胺和去甲肾上腺素水平增加以及纹状体多巴胺摄取减少,降低多巴胺 D1、D2 受体密度和多巴胺转运蛋白水平,铁剂治疗不能逆转上述改变<sup>[12-13]</sup>。Felt 等<sup>[14]</sup>进一步证实铁缺乏引起小鼠纹状体多巴胺系统依赖的行为改变,如前肢放置实验和理毛顺序,铁剂治疗可使脑内铁水平恢复正常,但小鼠的异常行为未得到纠正;孕期、哺乳期缺铁还导致小鼠对新环境的探索能力减弱、迟疑等。类似的现象在灵长类动物研究<sup>[15]</sup>中亦有报道,孕期缺铁的恒河猴所生的子代更易出现焦虑、退缩等行为,解决问题的能力更弱,在食物奖赏任务中表现出冲动、对奖赏的反应强度更小、反应时间更长。铁缺乏对纹状体和多巴胺神经递质的影响被认为与低水平单胺氧化酶 A 基因多态性有关,导致对多巴胺、去甲肾上腺素等亲和力减弱<sup>[16]</sup>。(3)对海马神经发生的影响:海马主要负责再认记忆,尤其背侧海马的 CA1 区参与陈述性记忆的编码过程。磁共振研究<sup>[17]</sup>发现,缺铁性贫血母亲所生新生儿的海马容积减小、血清脑源性神经营养因子水平下降。类似地,生后早期饮食诱导缺铁的仔猪的海马区铁含量减少,海马区及丘脑容积变小,虽然后期给予含铁充足的饲料喂养,大脑微观结构和脑容积改变依然存在<sup>[18-19]</sup>。表明海马是铁依赖的敏感脑区。神经化学研究<sup>[19-22]</sup>发现,围产期缺铁影响谷氨酸能神经传递和磷脂代谢,降低海马区的神经代谢活动,表现为细胞色素 C 氧化酶表达减少,神经代谢物如细胞内的谷氨酸盐、磷酸肌酸和 N-乙酰天冬氨酸水平增高,最终抑制谷氨酸盐释放,影响细胞色素 P450 浓度,降低神经元的代谢率,使 CA1 区线性树突生成减少,混乱交错的树突生成增加,铁剂补充无法改善。最新研究<sup>[23]</sup>发现,新生儿缺铁影响海马区 DNA 甲基化,使 HTR2A、HTR2C、PAK3、PRSS12 和 NETO1 等

基因调控改变。这些神经结构和神经化学的异常是认知行为改变的重要生理基础。

### 3 铁营养状况对早产儿神经发育的影响

与足月儿相比,早产儿脑损伤和神经认知发育异常的发生率更高。然而大多数认知功能损害,如信息加工处理能力、语言、工作记忆、执行功能异常等需要到幼儿期或青少年期才能被识别。早产儿有某些特有的行为问题,如注意缺陷、焦虑、社交障碍、执行功能受损等,胎龄越小行为问题的发生率越高,且可能影响到成年<sup>[24]</sup>。早产儿的认知行为问题与缺铁对儿童行为认知损害十分相似,那么早期的铁营养状况是否是导致早产儿认知行为问题发生的主要影响因素?

#### 3.1 缺铁对早产儿神经发育的影响

不同时期缺铁或缺铁性贫血均可影响儿童大脑和认知发育,但出生前缺铁对脑功能的影响最为显著<sup>[25-27]</sup>。胎儿期最后3个月是大脑铁吸收的高峰期,也是中枢神经系统发育最为快速的时期,早产儿的提前出生对保证铁营养与脑发育的最佳状态提出了挑战。研究<sup>[28-29]</sup>发现,缺铁性贫血早产儿的各种神经反射发育更不成熟,事件相关电位表现为海马负责的听觉再认记忆受损<sup>[29]</sup>。对不同胎龄早产儿进行脑干听觉诱发电位(auditory brainstem response, ABR)检测发现,胎龄越大的早产儿中枢传导时间越长,推测与大胎龄早产儿生长速度快以及未常规接受铁剂补充导致的铁缺乏有关<sup>[30]</sup>。有学者<sup>[31-32]</sup>利用ABR对出生胎龄27~33周及34周以上的早产儿进行测试发现,宫内缺铁的早产儿出生时更易诱发出更不成熟的ABR波形,且ABR各波的潜伏期、峰间期明显延长,证明了缺铁影响早产儿神经通路的髓鞘化水平。由于人类的高级认知功能是大脑多个回路信息整合的处理过程,髓鞘化延迟通过影响神经冲动的传导速度,使神经网络的联系产生障碍,从而影响认知行为能力的发展,因此早期铁营养失衡导致早产儿神经发育障碍的推理是合理的。

#### 3.2 铁剂治疗对早产儿神经发育结局的作用

铁缺乏对早产儿的认知行为可产生不利影响,铁剂补充能否改善甚至逆转缺铁对神经系统发育的负性影响?动物研究<sup>[14,33]</sup>发现,对妊娠期缺铁

大鼠产下的仔鼠于生后7d(相当于人类婴儿出生时)给予铁剂补充,在生后65d进行的T型迷宫测试中仍表现出空间工作记忆受损;于生后21d(断奶期)给予铁剂治疗的同样无法逆转缺铁对仔鼠行为的影响。哥斯达黎加、智利和中国的纵向随访队列研究<sup>[26,34-35]</sup>表明,婴幼儿期的铁缺乏经铁剂治疗虽能使铁营养状况得到纠正,但对儿童的视听觉加工处理能力、注意力、记忆和执行功能以及情绪的不良影响可持续至青少年期,甚至成年期。上述研究提示出生后的铁剂治疗可能已错过了改善铁缺乏早产儿脑功能的最佳时间窗。

Moos等<sup>[36]</sup>对缺铁母鼠分别在受精时、孕14d、分娩时进行铁剂治疗,并对出生时、成年期的仔鼠脑组织进行铁含量检测,发现孕期补铁能改善仔鼠脑内铁含量。Unger等<sup>[37]</sup>给缺铁孕母的仔鼠于生后4d(相当于人类胎儿末期三个月)进行铁剂补充,成功地将仔鼠脑内单胺类神经递质恢复正常水平;将补铁时间调整至生后8天(相当于人类新生儿足月),虽然仔鼠脑内铁含量恢复正常,但脑内单胺类神经递质及行为改变持续存在,提示大脑发育早期存在铁依赖的时间窗。

最近有临床随机对照研究<sup>[38-42]</sup>显示,对早产儿于生后早期进行1~2 mg/kg铁剂补充能提高其运动、智力水平,以及学龄前期和学龄期的行为能力,但对听神经的传导及认知功能无明显改善;铁剂增加至>每天3 mg/kg也未发现对神经发育结局有额外的保护作用。表明早产儿生后早期的预防性铁剂补充对大脑发育的影响具有区域特异性。

### 4 早产儿铁剂治疗建议

缺铁对神经系统造成的不良影响决定了早产儿生后早期补铁的重要性。荷兰的一项前瞻性研究<sup>[43]</sup>发现,中晚期早产儿单纯通过乳类的摄入无法满足6月龄以内的铁需求。但目前国内外还没有关于早产儿早期补铁的统一方案。1987年欧洲儿科胃肠病和营养学会<sup>[44]</sup>建议,早产儿于出生8周内开始,按每日2~2.5 mg/kg元素铁进行补铁,并持续到12~15月龄。1995年加拿大儿科学会<sup>[45]</sup>提出,对于出生体重 $\geq 1$  kg和 $<1$  kg的早产儿于生后6~8周至矫正年龄12月龄给予每天2~3 mg/kg或3~4 mg/kg的铁剂补充。美国儿科学会2010年<sup>[46]</sup>



建议,对于母乳喂养的早产儿以每天2 mg/kg,配方奶喂养的早产儿以每天1 mg/kg的元素铁进行预防。我国2016年儿科学会<sup>[47]</sup>建议所有早产儿在出生后2~4周起给予每天2 mg/kg的铁剂补充。这些方案的铁剂剂量和起始时间差异较大,还需更多的循证依据来验证。

## 5 目前存在的不足及展望

综上所述,铁缺乏对发育期大脑的结构和功能产生长期不良影响,足月后的铁剂治疗已无法逆转缺铁对神经系统的影响。早产儿复杂的生理特点决定其生后更易出现铁营养失衡,然而目前国内仍缺乏关于早产儿铁营养状况对近远期神经发育影响的相关研究。妊娠末期是铁依赖的脑发育关键时间窗,此时的大脑可塑性极强,若能在早产儿出生后早期(相当于妊娠晚期)尽早给予适宜铁剂补充,改善早产儿脑内铁营养状况,可能对早产儿脑功能的恢复起到事半功倍的效果。

但另一方面,由于早产儿体内抗氧化机制不完全,铁剂补充过量则增加过氧化损伤的风险,因而目前国内关于该人群出生后的铁剂补充仍存在争议。目前没有足够的证据表明预防性补铁会增加早产儿不良事件发生的风险。因此,进一步深入研究生命早期铁依赖脑区和功能回路的发育轨迹,弄清缺铁对早产儿脑结构和功能的影响及关键时间窗,确定预防性铁剂补充对生长发育及神经发育结局的改善作用,全面监测铁剂补充潜在的副作用,摸索预防性补铁的最佳剂量、起始时间和持续时间,将对制定科学合理的补铁方案提供重要的理论依据。

### [参 考 文 献]

- [1] Zhao G, Xu G, Zhou M, et al. Prenatal iron supplementation reduces maternal anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in a randomized clinical trial in rural China, but iron deficiency remains widespread in mothers and neonates[J]. J Nutr, 2015, 145(8): 1916-1923.
- [2] McArdle HJ, Gambling L, Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome[J]. Proc Nutr Soc, 2014, 73(1): 9-15.
- [3] MacQueen BC, Christensen RD, Ward DM, et al. The iron status at birth of neonates with risk factors for developing iron deficiency: a pilot study[J]. J Perinatol, 2017, 37(4): 436-440.
- [4] McCarthy PJ, Zundel HR, Johnson KR, et al. Impact of growth restriction and other prenatal risk factors on cord blood iron status in prematurity[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2016, 38(3): 210-215.
- [5] Das B, Sundaram V, Kumar P, et al. Effect of placental transfusion on iron stores in moderately preterm neonates of 30-33 weeks gestation[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(3): 172-178.
- [6] van de Lagemaat M, Amesz EM, Schaafsma A, et al. Iron deficiency and anemia in iron-fortified formula and human milk-fed preterm infants until 6 months post-term[J]. Eur J Nutr, 2014, 53(5): 1263-1271.
- [7] Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, 12(1): 54-63.
- [8] Estrada JA, Contreras I, Pliego-Rivero FB, et al. Molecular mechanisms of cognitive impairment in iron deficiency: alterations in brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor expression and function in the central nervous system[J]. Nutr Neurosci, 2014, 17(5): 193-206.
- [9] Bakoyiannis I, Gkioka E, Daskalopoulou A, et al. An explanation of the pathophysiology of adverse neurodevelopmental outcomes in iron deficiency[J]. Rev Neurosci, 2015, 26(4): 479-488.
- [10] 邵洁. 早期缺铁与大脑发育[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 23(2): 116-118.
- [11] Lee DL, Strathmann FG, Gelein R, et al. Iron deficiency disrupts axon maturation of the developing auditory nerve[J]. J Neurosci, 2012, 32(14): 5010-5015.
- [12] Unger EL, Bianco LE, Jones BC, et al. Low brain iron effects and reversibility on striatal dopamine dynamics[J]. Exp Neurol, 2014, 261: 462-468.
- [13] Jellen LC, Lu L, Wang X, et al. Iron deficiency alters expression of dopamine-related genes in the ventral midbrain in mice[J]. Neuroscience, 2013, 252: 13-23.
- [14] Felt BT, Beard JL, Schallert T, et al. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats[J]. Behav Brain Res, 2006, 171(2): 261-270.
- [15] Golub MS, Hogrefe CE. Fetal iron deficiency and genotype influence emotionality in infant rhesus monkeys[J]. J Nutr, 2015, 145(3): 647-653.
- [16] Golub M, Hogrefe C. Prenatal iron deficiency and monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms: combined risk for later cognitive performance in rhesus monkeys[J]. Genes Nutr, 2014, 9(2): 381.
- [17] Basu S, Kumar D, Anupurba S, et al. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development[J]. J Perinatol, 2018, 38(3): 233-239.
- [18] Mudd AT, Fil JE, Knight LC, et al. Early-life iron deficiency reduces brain iron content and alters brain tissue composition despite iron repletion: A neuroimaging assessment[J]. Nutrients, 2018, 10(2): pii: E135. doi: 10.3390/nu10020135.
- [19] Mudd AT, Fil JE, Knight LC, et al. Dietary iron repletion following early-life dietary iron deficiency does not correct regional volumetric or diffusion tensor changes in the developing pig brain[J]. Front Neurol, 2017, 8: 735.
- [20] Rao R, Tkac I, Unger E, et al. Iron supplementation dose for

- perinatal iron deficiency differentially alters the neurochemistry of the frontal cortex and hippocampus in adult rats[J]. *Pediatr Res*, 2013, 73(1): 31-37.
- [21] de Deungria M, Rao R, Wobken JD, et al. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (CytOx) activity in selected regions of neonatal rat brain[J]. *Pediatr Res*, 2000, 48(2): 169-176.
- [22] Iglesias L, Canals J, Arijia V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(10): 1604-1614.
- [23] Schachtschneider KM, Liu Y, Rund LA, et al. Impact of neonatal iron deficiency on hippocampal DNA methylation and gene transcription in a porcine biomedical model of cognitive development[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 856.
- [24] Brydges CR, Landes JK, Reid CL, et al. Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(5): 452-468.
- [25] Geng F, Mai X, Zhan J, et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(6): 1226-1232.
- [26] 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.
- [27] Tran TD, Biggs BA, Tran T, et al. Impact on infants' cognitive development of antenatal exposure to iron deficiency disorder and common mental disorders[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74876.
- [28] Vaughn J, Brown J, Carter JP. The effects of maternal anemia on infant behavior[J]. *J Natl Med Assoc*, 1986, 78(10): 963-968.
- [29] Therien JM, Worwa CT, Mattia FR, et al. Altered pathways for auditory discrimination and recognition memory in preterm infants[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46(12): 816-824.
- [30] Li M, Zhu L, Mai X, et al. Sex and gestational age effects on auditory brainstem responses in preterm and term infants[J]. *Early Hum Dev*, 2013, 89(1): 43-48.
- [31] Amin SB, Orlando M, Wang H. Latent iron deficiency in utero is associated with abnormal auditory neural myelination in  $\geq 35$  weeks gestational age infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1267-1271.
- [32] Choudhury V, Amin SB, Agarwal A, et al. Latent iron deficiency at birth influences auditory neural maturation in late preterm and term infants[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(5): 1030-1034.
- [33] Schmidt AT, Ladwig EK, Wobken JD, et al. Delayed alternation performance in rats following recovery from early iron deficiency[J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(4): 503-508.
- [34] Lozoff B, Smith JB, Kaciroti N, et al. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1260-1266.
- [35] Algarin C, Karunakaran KD, Reyes S, et al. Differences on brain connectivity in adulthood are present in subjects with iron deficiency anemia in infancy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 54. doi: 10.3389/fnagi.
- [36] Moos T, Skjorring T, Thomsen LL. Iron deficiency and iron treatment in the fetal developing brain - a pilot study introducing an experimental rat model[J]. *Reprod Health*, 2018, 15(Suppl 1): 93.
- [37] Unger EL, Hurst AR, Georgieff MK, et al. Behavior and monoamine deficits in prenatal and perinatal iron deficiency are not corrected by early postnatal moderate-iron or high-iron diets in rats[J]. *J Nutr*, 2012, 142(11): 2040-2049.
- [38] Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, et al. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 47-55.
- [39] 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.
- [40] Berglund SK, Chmielewska A, Starnberg J, et al. Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial[J]. *Pediatric Res*, 2018, 83(1-1): 111-118.
- [41] Berglund SK, Westrup B, Haraldsson E, et al. Effects of iron supplementation on auditory brainstem response in marginally LBW infants[J]. *Pediatric Res*, 2011, 70(6): 601-606.
- [42] Friel JK, Andrews WL, Aziz K, et al. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2001, 139(2): 254-260.
- [43] Uijtershout L, Domellöf M, Abbink M, et al. Iron deficiency in the first 6 months of age in infants born between 32 and 37 weeks of gestational age[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(5): 598-602.
- [44] Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1987, suppl 336: 1-14.
- [45] Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Nutrition needs and feeding of premature infants[J]. *Can Med Assoc J*, 1995, 152(11): 1765-1785.
- [46] Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age)[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(5): 1040-1050.
- [47] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产、低出生体重儿出院后喂养建议[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(1): 6-12.

(本文编辑: 俞燕)