

# 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

章逸莉<sup>1</sup> 郑双双<sup>1</sup> 朱柳燕<sup>1</sup> 季钗<sup>1</sup> Rosa M Angulo-Barroso<sup>2</sup> Betsy Lozoff<sup>3</sup> 邵洁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科,杭州 310003;<sup>2</sup>美国加利福尼亚州立大学运动机能系,北岭 91330;<sup>3</sup>美国密西根大学人类生长和发育中心,安娜堡 48109

通信作者:邵洁,Email:shaojie@zju.edu.cn

**【摘要】目的** 明确生命早期不同时期铁缺乏对儿童运动发育的影响。**方法** 纵向研究,共纳入114名出生于2010年4月至2011年12月的杭州市富阳区儿童(男58名、女56名)。基于脐血和9月龄铁营养状况测定,分为出生前铁缺乏组(34名)、出生后铁缺乏组(37名)、铁充足组(43名)。对114名儿童在9月龄、18月龄和5周岁时分别采用Peabody运动发育量表和BOT2-简版评估运动能力;利用多层线性模型纵向分析儿童随年龄的运动发育趋势及不同时期铁缺乏对儿童运动发育的影响,并调整相关混杂因素后分析不同时期铁缺乏儿童在不同受教育程度家庭环境下的运动发展差异。**结果** 9月龄、18月龄、5周岁时参与运动发育评估的儿童分别为107、109和114名;进行多种混杂因素控制后,出生前铁缺乏组儿童的运动评分低于铁充足组儿童,差异有统计学意义(52.04比54.05分,  $\beta=-2.01, P=0.007$ );出生后铁缺乏组儿童的运动评分(53.07分)与铁充足组儿童差异无统计学意义( $\beta=-0.98, P=0.180$ )。无论母亲受教育程度高低,出生前铁缺乏组儿童的运动评分均低于铁充足组儿童(49.86比52.15分, 49.58比51.58分,  $\beta=-2.29, -2.00, P=0.031, 0.049$ )。在铁充足组儿童中,母亲受教育程度较高的儿童运动评分更高(52.45比50.46分,  $\beta=1.99, P=0.035$ )。**结论** 出生前铁缺乏儿童的运动发育不能随年龄增长追赶上铁充足儿童,提示预防母亲孕期缺铁的重要性。

**【关键词】** 铁; 儿童; 运动发育

**基金项目:**国家自然科学基金(81273085、81773440);美国国立卫生研究院(HD039386)

**临床试验注册:** ClinicalTrials.gov, NCT00642863

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.007

## Impact of iron deficiency in early life stages on children's motor development: a longitudinal follow-up

Zhang Yili<sup>1</sup>, Zheng Shuangshuang<sup>1</sup>, Zhu Liuyan<sup>1</sup>, Ji Chai<sup>1</sup>, Rosa M Angulo-Barroso<sup>2</sup>, Betsy Lozoff<sup>3</sup>, Shao Jie<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Division of Child Health Care, Children's Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; <sup>2</sup>Department of Kinesiology, California State University, Northridge, 91330 USA; <sup>3</sup>Center for Human Growth and Development, University of Michigan, Ann Arbor 48109, USA

Corresponding author: Shao Jie, Email: shaojie@zju.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To clarify the impact of pre- and postnatal iron deficiency on children's motor development. **Methods** This was a longitudinal follow-up study. A total of 114 infants (58 boys, 56 girls) born from April 2010 to December 2011 in Fuyang district of Hangzhou were enrolled. Based on cord blood and 9-month iron status, subjects were divided into prenatal iron deficiency (34 children), postnatal iron deficiency (37 children) and non-iron deficiency group (43 children). Peabody Developmental Motor Scale and BOT2-simplified version were used to evaluate the motor capacity in infants and preschoolers at 9 months, 18 months and 5 years, respectively. Hierarchical linear modeling (HLM) was used to investigate the trajectory of motor development with age, the influence of different timing of early iron deficiency on children's motor development, and the differences (adjusted for possible confounding factors) in motor development in children with pre- or postnatal iron deficiency or non-iron deficiency in different family educational environment. **Results** At the age of 9 months, 18 months and 5 years, 107, 109, and 114 children were evaluated respectively. After controlling for a variety of confounding factors, it was found that children with prenatal iron deficiency had significantly lower scores of motor development compared

with non-iron deficiency children (52.04 vs. 54.05 scores,  $\beta = -2.01$ ,  $P = 0.007$ ), and that children with postnatal iron deficiency had similar scores of motor development compared with non-iron deficiency children, showing no significant difference (53.07 vs. 54.05 scores,  $\beta = -0.98$ ,  $P = 0.180$ ). Regardless of the maternal education status, prenatal iron deficiency children always had lower motor scores than non-iron deficiency children (49.86 vs. 52.15 and 49.58 vs. 51.58 scores,  $\beta = -2.29, -2.00$ ;  $P = 0.031, 0.049$ ). Among the non-iron deficiency children, those whose mothers had a higher education level had higher motor scores compared with those whose mothers had a lower education level (52.45 vs. 50.46 scores,  $\beta = 1.99$ ,  $P = 0.035$ ).

**Conclusions** The motor development of children with prenatal iron deficiency did not catch up with their counterparts without iron deficiency by 5 years of age. The results indicate the importance of preventing iron deficiency in the fetus.

**【Key words】** Iron; Child; Motor development

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81273085, 81773440); National Institutes of Health (HD039386)

**Trial Registry:** ClinicalTrials.gov, NCT00642863

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.007

缺铁和缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA) 是孕妇和婴幼儿人群中较常见的单一营养缺乏性疾病。许多动物研究发现铁在大脑纹状体 (尾状核或壳核)、伏神经核的聚集在时程和空间上均与多巴胺水平和受体的发育规律一致, 发育早期各个不同时期在不同的大脑区域中的多巴胺受体及转运体的密度和功能与该区域的脑铁水平及脑铁需要量密切相关<sup>[1-3]</sup>。对围生期缺铁仔鼠的研究证实了与多巴胺相关的活动水平、感觉运动、探索行为明显受损, 其前肢抓握力、翻正反射、前肢的放置反射等发育落后于正常不缺铁仔鼠<sup>[4-5]</sup>, 在断乳补铁治疗后, 成年期鼠多巴胺受体和转运体恢复正常, 其感觉运动异常却仍持续存在<sup>[6]</sup>, 提示早期的缺铁可能对运动发育存在长期的负性影响。研究发现 IDA 婴儿的大动作、抓握和手眼协调发育均落后于无 IDA 的婴儿<sup>[7]</sup>, 也有少量研究发现围生期 IDA 母亲所生的婴儿手眼协调和运动能力发育较差<sup>[8-9]</sup>, 较低的脐血铁蛋白水平可预测 5 岁时行为发育较差<sup>[10]</sup>。但关于大脑运动区域依赖铁的发育关键期及纠正缺铁后或在养育环境刺激下运动功能受损是否可逆或得以追赶, 均不甚清楚。本研究对儿童自婴儿 9 月龄、18 月龄至学龄前 5 岁进行纵向随访和分析, 考虑生命早期不同时期缺铁及家庭教育环境两个因素, 假设出生前或出生后铁缺乏都可能对儿童的运动发育有不利影响, 以出生前铁缺乏的影响更加显著; 家庭教育环境有利于儿童运动发育并可能补偿缺铁对发育期大脑运动区域的损害。

## 对象和方法

### 一、研究对象

本研究为纵向研究, 研究对象来自于 2010 年

4 月至 2011 年 12 月出生于浙江省杭州市富阳区的新生儿<sup>[11-12]</sup>。纳入标准: 单胎, 出生胎龄 37~41 周, 出生体重 2 500~4 000 g, 5 min Apgar 评分  $\geq 7$  分; 排除标准: 母亲人工受孕, 母亲慢性心肺、肝肾和代谢性疾病、妊娠合并症或并发症、感染 (抗菌药物应用史), 新生儿期或儿童期疾病如惊厥、化脓性脑膜炎、脑病或颅内出血、高胆红素血症或先天缺陷、遗传代谢性疾病。

基于脐血和 9 月龄血液铁营养状况测定, 将研究对象分为 3 组: 出生前铁缺乏组: 出生前铁缺乏伴或不伴 9 月龄时铁缺乏或 IDA 者; 出生后铁缺乏组: 出生前铁营养指标正常, 9 月龄时铁缺乏或 IDA 者; 铁充足组: 脐血和出生后各年龄点铁营养指标均正常范围。符合伦理要求, 凡发现铁缺乏或 IDA 者, 均予以铁剂补充纠正。18 月龄、5 岁仍有铁缺乏或 IDA 者不能纳入本研究。最终 114 名儿童 (男 58 名、女 56 名) 纳入, 具体研究路径见图 1。

研究遵循的程序符合浙江大学医学院附属儿童医院人类研究伦理委员会 (批件号 2008004) 及美国密西根大学所制定的伦理学标准 (HUM00010107)。所有研究对象均由监护人签署知情同意。

### 二、研究方法

1. 基本资料: 包括一般人口学信息、母亲孕期及儿童出生情况、性别、出生体重、出生胎龄、家庭经济收入、人口构成、父母年龄和文化程度、住房条件、是否与祖辈同住等; 新生儿期通过电话访问, 9 月龄、18 月龄和 5 岁时采用面对面问卷调查形式获得资料。

2. 铁营养状况测定: 取新生儿脐血及 9 月龄、18 月龄、5 岁时静脉血标本测定与铁营养状况相关



未参加运动发育评估的儿童差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。114名儿童除母亲文化程度各组间存在差异外( $P=0.041$ ),其余信息变量如出生体重、出生胎龄、性别、是否与祖辈同住、父母年龄及父亲文化程度、家庭年均净收入、人均住房面积差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ,表1)。各组儿童的脐血及9月龄静脉血铁营养状况见表1,18月龄及5岁时的铁营养状况均提示正常。

## 二、不同时期铁缺乏对运动发育的影响

多层线性模型分析结果显示,在控制了父亲年龄、母亲年龄、家庭经济收入、父亲文化程度、母亲文化程度、与祖辈同住和人均居住面积等混杂因素的前提下,出生前铁缺乏组儿童平均运动评分比铁充足组低2.01分,差异有统计学意义(52.04比54.05分, $P=0.007$ );出生后铁缺乏儿童平均运动评分(53.07分)与铁充足组差异无统计学意义( $P=0.180$ );各组儿童不同年龄时间点,其运动发育无明显变化趋势( $P=0.751$ ),结果见表2。

## 三、不同时期铁缺乏儿童在母亲不同文化程度环境的运动发育差异

进一步分析不同时期铁缺乏儿童在不同母亲文化程度环境下的运动发育情况,在母亲文化程度较高(高中及以上)组中,出生前铁缺乏儿童运动评分较铁充足组儿童低2.29分(49.86比52.15分, $P=0.031$ ),而出生后铁缺乏组(50.57分)与铁充足组差异无统计学意义( $P=0.107$ );在母亲文化程度较低(初中及以下)组,与铁充足组儿童相比,出生前铁缺乏组儿童运动评分低2.00分(49.58比51.58分, $P=0.049$ ),出生后铁缺乏组(51.13分)与铁充足组差异无统计学意义( $P=0.677$ )。

在铁充足组中,与母亲文化程度较低(初中及以下)的儿童相比,母亲文化程度较高(高中及以上)的儿童运动评分要高1.99分(52.45比50.46分, $P=0.036$ ),但在出生前铁缺乏和出生后铁缺乏组,母亲文化程度高低两组差异均无统计学意义(50.70比49.06分,51.43比50.23分, $P=0.078,0.358$ )。

## 讨 论

运动能力是在中枢神经系统中基底核、丘脑、大脑皮层、小脑、前庭核等多结构参与形成的复杂环路,包括髓鞘化的形成和成熟及突触结构功能完整的基础上,在后天环境刺激学习中逐步发育完善。大鼠和猴的动物实验及人类婴儿研究发现,早

表1 114名儿童一般信息在不同铁营养状况组间比较( $\bar{x} \pm s$ )

一般信息	铁充足组 (43名)	出生前铁缺乏组 (34名)	出生后铁缺乏组 (37名)	$P$ 值
出生胎龄(周)	39.2±1.0	39.6±0.8	39.5±1.1	0.299
出生体重(kg)	3.4±0.4	3.4±0.5	3.4±0.3	0.913
性别[例(%)]				0.324
男	18(42)	19(56)	21(57)	
女	25(58)	15(44)	16(43)	
铁营养状况				
脐血				
血清铁蛋白( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>a</sup>	153(80)	57(77)	161(55)	<0.01
血红蛋白锌原卟啉( $\mu\text{mol/mol}$ ) <sup>a</sup>	83(23)	127(17)	97(26)	<0.01
9月龄				
红细胞平均体积(fl)	78.7±2.9	75.3±5.4	72.6±5.0	<0.01
红细胞容积分布宽度	0.129±0.008	0.141±0.019	0.144±0.016	<0.01
血清铁蛋白( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>a</sup>	39(34)	30(49)	15(20)	<0.01
血红蛋白锌原卟啉( $\mu\text{mol/mol}$ ) <sup>a</sup>	95(43)	109(29)	125(86)	0.006
父亲年龄(岁)	28±4	29±3	28±4	0.776
母亲年龄(岁)	27±4	26±3	26±3	0.598
父亲文化程度[例(%)] <sup>b</sup>				0.120
初中及以下	23(53)	15(45)	11(31)	
高中及以上	20(47)	18(55)	25(69)	
母亲文化程度[例(%)]				0.041
初中及以下	26(60)	15(44)	12(32)	
高中及以上	17(40)	19(56)	25(68)	
家庭年均净收入[万元,例(%)]				0.160
≤5	23(53)	16(47)	12(32)	
>5	20(47)	18(53)	25(68)	
人均住房面积[ $\text{m}^2$ ,例(%)]				0.579
<30	23(53)	16(47)	16(43)	
30~60	8(19)	10(29)	13(35)	
>60	12(28)	8(24)	8(22)	
与祖辈同住[例(%)]				0.481
否	6(14)	2(6)	5(14)	
是	37(86)	32(94)	32(86)	

注:<sup>a</sup> $M$ (四分位间距);<sup>b</sup>出生前铁缺乏组和出生后铁缺乏组各缺失1例

期铁缺乏改变脑结构(大脑髓鞘化、树突的分化和组织)、神经递质功能(多巴胺和单胺类神经递质)和神经代谢,而基底核(纹状体)和海马是大脑受累的两个主要结构。母孕期缺铁通过直接影响子鼠大脑胶质细胞增殖与分化<sup>[17]</sup>,减少髓鞘生成,延迟髓鞘化过程<sup>[18]</sup>;轴突神经纤维细丝的发育受损,轴

表2 生命早期不同时期铁缺乏对儿童运动能力的影响

多层线性模型	$\beta$ (SE)值	P值
未调整模型		
常数项(截距)	51.63(0.57)	<0.01
运动评估年龄	<0.01(0.01)	0.743
铁营养状况		
铁充足	0	无
出生前铁缺乏	-1.90(0.73)	0.011
出生后铁缺乏	-0.70(0.71)	0.330
调整模型		
常数项(截距)	54.05(2.65)	<0.01
运动评估年龄	<0.01(0.01)	0.751
铁营养状况		
铁充足	0	无
出生前铁缺乏	-2.01(0.72)	0.007
出生后铁缺乏	-0.98(0.73)	0.180

注:以铁充足组为参照;调整变量为父亲年龄、母亲年龄、家庭经济收入、父亲文化程度、母亲文化程度、与祖辈同住和家庭人均居住面积

突直径变小<sup>[19]</sup>。对母孕期铁缺乏大鼠的体外培养和成年子代的神经结构研究发现,其海马、胼胝体、大脑皮层等区域的树突长度缩短,分支减少,结构混乱<sup>[20-21]</sup>,突触密度及效能下降<sup>[22]</sup>,以上神经结构的改变均为生命早期铁缺乏后的运动神经冲动传导受损提供了解剖学基础。基底核是锥体外系运动环路的主要结构,在广泛分布的运动网络(如黑质-纹状体、基底核-前庭核、基底核-运动皮层通路)中,成为连接其他多个脑区的重要“网络中心”<sup>[23-24]</sup>。在这些运动环路中多巴胺能神经元是其主要神经元,多巴胺是其主要神经递质。动物研究发现母孕期或哺乳期铁缺乏的子鼠脑纹状体和伏隔核的铁浓度下降,D1、D2受体<sup>[3]</sup>、多巴胺转运体的密度下降<sup>[25]</sup>,纹状体细胞外多巴胺水平增加<sup>[2]</sup>,多巴胺的正常代谢过程被破坏<sup>[4]</sup>,这些改变均能导致运动环路的信号传递异常。

以往生命早期铁缺乏与运动发育行为的动物实验发现,母孕期及哺乳期铁缺乏子鼠的翻正反射能力减弱<sup>[6, 18]</sup>,出生前铁缺乏的恒河幼猴活动量降低<sup>[26]</sup>。研究发现,出生前铁缺乏或婴儿期发现铁缺乏的学龄前儿童仍存在运动能力的落后<sup>[10, 27]</sup>,但运动环路依赖铁的发育关键期及是否经铁剂补充纠正缺铁后能追赶至正常均不甚明了。本研究发现出生前铁缺乏(包括出生前及出生后9月龄仍有铁缺乏)儿童的运动能力不能随年龄发展而追赶上铁充足儿童,而出生后铁缺乏儿童的运动发育能随年

龄而追赶,与铁充足儿童差异无统计学意义,提示出生前可能是运动系统依赖铁发育的关键期,尤其是出生前延续至出生后早期的慢性铁缺乏,使其出生前的受损不能及时得到恢复。

环境刺激和早期学习是运动功能发育成熟的另一重要因素。啮齿类动物基因敲除或药物注射破坏新生鼠少突胶质细胞或多巴胺能神经末梢的研究发现,运动训练或提供更加丰富的养育环境能使新髓鞘生成、突触数量增加并修剪,效能加强,多巴胺释放增加,从而提高运动能力<sup>[28-31]</sup>。健康婴幼儿及学龄期儿童的研究发现,母亲文化程度高或家庭收入高均对儿童运动能力发育有着积极作用<sup>[32-34]</sup>,提示较好的家庭养育环境可能为儿童提供了丰富的刺激和学习机会,有助大脑新髓鞘生成、突触修剪和网络建立,从而使原有的损伤获得补偿,使潜能获得充分发挥。本研究发现,母亲受教育程度较高可使铁充足儿童的运动潜能得到充分发挥,但并不能完全补偿出生前铁缺乏对大脑运动区域发育的损伤;虽能使出生前铁缺乏儿童的运动发育有所追赶,但仍未能赶上同等家庭受教育环境的铁充足儿童,提示预防孕期缺铁对儿童早期发展的重要性。

本研究也存在一定的局限,由于研究样本量的限制,出生前铁缺乏不能与出生前及9月龄铁缺乏或IDA分组,因此仍较难鉴别出生前铁缺乏与铁缺乏持续时间对大脑发育的损伤,需进一步扩大样本量,并继续追踪了解不同时期铁缺乏与养育环境对运动和认知发育的远期交互影响作用。

利益冲突 研究对象的铁补充剂(蛋白琥珀酸铁口服溶液)来自李氏大药厂(香港)有限公司的捐赠

志谢 杭州市富阳区妇幼保健院的支持

## 参 考 文 献

- [1] Tarazi FI, Baldessarini RJ. Comparative postnatal development of dopamine D(1), D(2) and D(4) receptors in rat forebrain[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2000,18(1):29-37.
- [2] Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum[J]. *J Nutr*, 2000,130(11):2831-2837. DOI: 10.1093/jn/130.11.2831.
- [3] Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, et al. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001,69(3-4):409-418.
- [4] Kwik-Urbe CL, Gietzen D, German JB, et al. Chronic marginal iron intakes during early development in mice result in persistent changes in dopamine metabolism and myelin composition[J]. *J Nutr*, 2000, 130(11): 2821-2830. DOI: 10.1093/jn/130.11.2821.
- [5] Beard JL, Felt B, Schallert T, et al. Moderate iron deficiency

- in infancy: biology and behavior in young rats[J]. *Behav Brain Res*, 2006,170(2):224-232. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.02.024.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.04.001.
- [7] Shafir T, Angulo-Barroso R, Su J, et al. Iron deficiency anemia in infancy and reach and grasp development[J]. *Infant Behav Dev*, 2009,32(4):366-375. DOI: 10.1016/j.infbeh.2009.06.002.
- [8] Chang S, Zeng L, Brouwer ID, et al. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(3): e755-763. DOI: 10.1542/peds.2011-3513.
- [9] Mireku MO, Davidson LL, Koura GK, et al. Prenatal hemoglobin levels and early cognitive and motor functions of one-year-old children[J]. *Pediatrics*, 2015,136(1):e76-83. DOI: 10.1542/peds.2015-0491.
- [10] Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age[J]. *J Pediatr*, 2002, 140(2): 165-170. DOI: 10.1067/mpd.2002.120688.
- [11] Armony-Sivan R, Zhu B, Clark KM, et al. Iron deficiency (ID) at both birth and 9 months predicts right frontal EEG asymmetry in infancy[J]. *Dev Psychobiol*, 2016,58(4):462-470. DOI: 10.1002/dev.21388.
- [12] 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. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035.
- [13] 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.
- [14] Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population[J]. *Am J Clin Nutr*, 1979,32(10):2115-2119. DOI: 10.1093/ajcn/32.10.2115.
- [15] 福利奥. Peabody 运动发育量表[M]. 北京大学医学出版社, 2006.
- [16] Brown T. Structural validity of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency-second edition brief form (BOT-2-BF)[J]. *Res Dev Disabil*, 2019,85:92-103. DOI: 10.1016/j.ridd.2018.11.010.
- [17] Morath DJ, Mayer-Pröschel M. Iron deficiency during embryogenesis and consequences for oligodendrocyte generation in vivo[J]. *Dev Neurosci*, 2002, 24(2-3): 197-207. DOI: 10.1159/000065688.
- [18] Wu LL, Zhang L, Shao J, et al. Effect of perinatal iron deficiency on myelination and associated behaviors in rat pups [J]. *Behav Brain Res*, 2008,188(2):263-270. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.11.003.
- [19] 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. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0526-12.2012.
- [20] Brunette KE, Tran PV, Wobken JD, et al. Gestational and neonatal iron deficiency alters apical dendrite structure of CA1 pyramidal neurons in adult rat hippocampus[J]. *Dev Neurosci*, 2010,32(3):238-248. DOI: 10.1159/000314341.
- [21] Greminger AR, Lee DL, Shrager P, et al. Gestational iron deficiency differentially alters the structure and function of white and gray matter brain regions of developing rats[J]. *J Nutr*, 2014,144(7):1058-1066. DOI: 10.3945/jn.113.187732.
- [22] Jorgenson LA, Sun M, O'Connor M, et al. Fetal iron deficiency disrupts the maturation of synaptic function and efficacy in area CA1 of the developing rat hippocampus[J]. *Hippocampus*, 2005,15(8):1094-1102. DOI: 10.1002/hipo.20128.
- [23] Stiles L, Smith PF. The vestibular-basal ganglia connection: balancing motor control[J]. *Brain Res*, 2015, 1597: 180-188. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.063.
- [24] Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, et al. Central mechanisms of motor skill learning[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2002,12(2):217-222.
- [25] Beard J, Erikson KM, Jones BC. Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats[J]. *J Nutr*, 2003,133(4):1174-1179. DOI: 10.1093/jn/133.4.1174.
- [26] Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL. Iron deprivation during fetal development changes the behavior of juvenile rhesus monkeys[J]. *J Nutr*, 2007,137(4):979-984. DOI: 10.1093/jn/137.4.979.
- [27] Shafir T, Angulo-Barroso R, Calatroni A, et al. Effects of iron deficiency in infancy on patterns of motor development over time[J]. *Hum Mov Sci*, 2006,25(6):821-838. DOI: 10.1016/j.humov.2006.06.006.
- [28] Collin L, Usiello A, Erbs E, et al. Motor training compensates for cerebellar dysfunctions caused by oligodendrocyte ablation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1):325-330. DOI: 10.1073/pnas.0305994101.
- [29] Keiner S, Niv F, Neumann S, et al. Effect of skilled reaching training and enriched environment on generation of oligodendrocytes in the adult sensorimotor cortex and corpus callosum[J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 31. DOI: 10.1186/s12868-017-0347-2.
- [30] Yang S, Lu W, Zhou DS, et al. Enriched environment increases myelinated fiber volume and length in brain white matter of 18-month female rats[J]. *Neurosci Lett*, 2015,593: 66-71. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.03.025.
- [31] Diaz HR, Forssberg H. Translational studies exploring neuroplasticity associated with motor skill learning and the regulatory role of the dopamine system[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015,57 Suppl 2 : 10-14. DOI: 10.1111/dmcn.12692.
- [32] Shapiro AH. Effects of family density and mothers' education on preschoolers' motor skills[J]. *Percept Mot Skills*, 1974,38 (1):79-86. DOI: 10.2466/pms.1974.38.1.79.
- [33] Syrengelas D, Kalampoki V, Kleisiouni P, et al. Gross motor development in full-term Greek infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: reference values and socioeconomic impact[J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(7): 353-357. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.04.011.
- [34] Grace T, Bulsara M, Robinson M, et al. Early life events and motor development in childhood and adolescence: a longitudinal study[J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(5): e219-227. DOI: 10.1111/apa.13302.

(收稿日期:2019-01-15)

(本文编辑:李伟)

## 更正

中华儿科杂志 2013 年第 51 卷第 5 期刊登的“儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议”一文提到的二线治疗中,艾曲泊帕的剂量应为 25~75 mg/d。