

铁缺乏与儿童执行功能的研究进展

朱柳燕, 邵洁

浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003

摘要: 铁缺乏(iron deficiency, ID)和缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是全球一种常见的单一营养缺乏症, 尤其多见于孕妇及婴幼儿。早期缺铁通过影响大脑神经代谢、神经递质及髓鞘化而影响儿童的神经认知功能和行为, 包括以工作记忆、抑制性控制、认知灵活度为主要成分的执行功能的发展。执行功能是高级认知功能, 其发展在儿童出生后 1~2 年时达高峰, 可能存在着铁依赖的发育关键期。了解儿童执行功能的发展, 并弄清其铁依赖的发育关键期, 对制定早期预防铁缺乏的公共卫生策略具有重要的意义。

关键词: 铁缺乏; 认知功能; 执行功能

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2017)04-0365-04 doi:10.11852/zgetbjzz2017-25-04-12

Research progress of executive function in children with iron deficiency

ZHU Liu-yan, SHAO Jie

Childrens Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China

Corresponding author: SHAO Jie, E-mail: shaojie@zju.edu.cn

Abstract: Iron deficiency (ID) or iron deficiency anemia (IDA) is the most common form of nutrient deficiency worldwide. It's highly prevalent in pregnant women and infants. Early ID affects brain metabolism, neurotransmitters and myelination. Consequently, it affects nerve cognitive function and behavior such as working memory, inhibitory control and cognitive flexibility that is the main component of executive function. Executive function is senior cognitive function and develops quickly to top in children born after 1~2 years, there may be an iron-dependent crucial period. To understand the development of children's executive function and find out the most important development window will benefit public health prevention strategies of early iron deficiency.

Key words: iron deficiency; cognitive function; executive function

铁(iron)是人们身体代谢过程需要的一种矿物质元素, 参与血红蛋白的形成及线粒体的氧化反应, 也是体内许多酶活性所需成分, 不仅如此, 铁还参与单胺氧化酶的运输、DNA 和血红蛋白合成等各方面的功能。铁缺乏(iron deficiency, ID)分三个阶段: 铁减少期(iron depletion, ID)储存铁水平下降, 以血清铁蛋白(ferritin)下降为主要指标; 红细胞生成缺铁期(iron deficient erythropoiesis, IDE)以红细胞游离原卟啉升高为典型表现; 缺铁性贫血期(iron deficiency anemia, IDA)出现血红蛋白下降。无论从动物实验还是到人类婴儿的研究皆发现 ID 除导致贫血外, 还会导致多方面功能障碍, 最主要是大脑和行为的影响。研究表明孕晚期和生后 2 年内是大脑发

育的关键期^[1], 尤以海马和纹状体为甚, 而此期也是依赖铁的脑发育关键期, 动物研究和人类婴儿研究均发现, 生命早期铁缺乏虽经过铁剂补充纠正, 受损的功能仍然不能完全恢复。

认知功能(cognitive function, CF)是由大脑支配的一系列高级心理功能, 包括注意力、记忆力、学习能力和推理能力, 高级认知功能主要指计划、解决问题能力。执行功能(Executive function, EF)是高级认知功能的一种形式, 目前将执行功能定义为个体在完成复杂认知任务时, 对各种认知过程进行协调, 以灵活、优化的方式实现既定目标的一般性控制机制, 即个体在完成目标过程中, 呈现出来的灵活、优化的神经认知机制。狭义的执行功能主要是指抑制性控制(inhibitory control)。目前对执行功能的定义含三种主要成分^[2]: 抑制控制(inhibit control)、工作记忆(working memory, WM)和认知灵活性(cognitive flexibility)。执行功能发展的关键期在出生后 5 年内, 尤其是生后 1~2 年, 此后在整个儿童和青少年期得到强化发展。早期铁缺乏可通过影响大脑髓鞘化及神经代谢、神经递质而影响神经认

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273085)

作者简介: 朱柳燕(1991-), 女, 浙江大学医学院附属儿童医院儿保科研究生, 主要研究方向是儿童营养和生长发育。

通信作者: 邵洁, E-mail: shaojie@zju.edu.cn

数字出版网址: <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/61.1346.R.20170220.1425.050.html>

知功能,而高级认知功能包括执行功能的发展是以早期大脑发育为基础。因此,了解儿童执行功能的发展,并弄清其铁依赖的发育关键期,对制定早期预防缺铁的公共卫生策略具有重要的意义。

1 早期铁缺乏与认知功能的基础研究

大量的动物实验研究发现,海马、基底核及大脑皮层等这些已知参与记忆、学习和高级认知功能的区域对铁缺乏(iron deficiency, ID)高度敏感, ID 通过损伤髓鞘化(myelinization)、突触和树突形成,改变单胺类神经递质(monoamine neurotransmitter)、谷氨酸(Glu)及 GABA 类神经递质系统、海马(The hippocampus)与纹状体(striatum)结构和代谢而影响认知功能。

1.1 铁缺乏与髓鞘化及树突、轴突发育受损 ID 干扰胶质细胞中铁的聚积及能量代谢、影响髓鞘脂类成份及蛋白的合成^[3],并通过影响少突胶质细胞的分化、成熟减少中枢神经系统髓鞘细胞的生成,从而影响髓鞘化形成。最新研究^[4]指出, ID 影响髓鞘化的细胞分子学机制与中枢神经系统生长因子,尤其是胰岛素样生长因子 I/II (IGF- I/II)和脑源性神经营养因子(BDNF)有关。CNS 的生长因子(IGF- I/II)及其受体参与神经和胶质细胞的增殖、分化和髓鞘化形成, BDNF 参与树突形成并介导少突胶质细胞的分化成熟和髓鞘化形成。ID 降低 CNS 的 IGFs 和海马 BDNF 表达,影响少突胶质细胞的分化成熟和髓鞘化形成,改变 IGF-介导的信号通路,减少大脑尤其是海马区域的神经生发,如 Tran 研究发现^[5]出生前及新生儿期 ID 明显抑制子鼠海马 IGF 表达及活性,蛋白激酶 B(TrkB)信号传导速度减慢且神经髓鞘化的形成减少。以往的研究认为 ID 影响髓鞘化形成而使听神经通路传导速度延缓,表现为听觉脑干诱发电位(Auditory brainstem evoked response, ABR) I-V 和 III-V 波间潜伏期延长^[6];而 Lee 近期研究发现^[7] ID 除改变髓鞘蛋白(MBP)表达外,更主要干扰轴突发育使听神经轴突直径变小,这一改变与 ABR 潜伏期的改变一致,提示 ID 可通过干扰神经轴突成熟而影响神经传导速度;也有研究发现早期 ID 使子鼠大脑树突发育紊乱。总之,基础研究证实 ID 通过减少大脑皮层尤其是海马区域的髓鞘基础蛋白、髓鞘脂蛋白表达,改变 IGFs 介导的 MAPK/ERK 信号通路而干扰神经元和胶质细胞的神经生发、分化和成熟。

1.2 铁缺乏改变多巴胺神经递质系统 研究表明^[8] ID 会导致大脑尤其是基底核多巴胺 D1、D2 受

体表达减少,多巴胺和受体的亲和力降低,影响多巴胺能神经递质传导,改变多巴胺介导的行为活动,包括情绪等改变,这种影响可持续较长时间。一项动物研究显示,出生后铁缺乏大鼠在成年期比对照组表现得更焦虑、易怒,分析发现 ID 大鼠纹状体细胞外多巴胺浓度较对照组升高,但多巴胺受体和多巴胺转运体下调,从而导致相应功能受损^[9]。除影响多巴胺递质系统外, ID 还导致单胺类其余神经递质代谢改变,如去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(N)、血清素(5-HT); NE 与觉醒周期、选择性注意、应激反应有关, 5-HT 与情绪、动机和食欲相关。研究发现 ID 大鼠大脑皮层内 NE 和 5-HT 含量高于对照组,而海马组织中的 NE 含量高于对照组, 5-HT 代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量低于对照组; ID 引起的相应行为改变可能与各神经递质组分含量的改变有关。此外,单胺氧化酶 A(MAOA)对底物 5-HT、NE、DA 具有高度亲和性,而 MAOB^[10]代谢胺类神经递质,在 ID 大鼠外周神经轴突大量表达,可能与轴突运输及神经传导改变相关, ID 影响相应递质运输和表达,引起功能的变化。Golub 对灵长类动物的研究也有一致的行为发现,孕期 ID 恒河猴所生子猴较无出生前 ID 子猴更焦虑、眼神交流减少和明显退缩行为伴血清皮质醇浓度降低^[11]。出生前 ID 的恒河猴 2 岁时其问题解决能力弱于非 ID 组^[12];在奖赏任务中, ID 组表现的更冲动、不能长时间等待、对刺激不敏感,而这种行为改变的神经机制是 ID 与 MAOA-uVNTR 基因多态性联合作用的结果。研究发现, ID(伴或不伴贫血)的婴儿对限制或奖励的事件较少有反应与中脑边缘回路的多巴胺神经递质系统受损有关^[13],而较差的空间工作记忆则与前额叶-纹状体回路受损有关^[14]。

1.3 铁缺乏与海马等大脑局部区域代谢障碍 海马是记忆的主要区域,它主要支配人们的再记忆(recognition memory),特别是背侧海马(dorsal hippocampal, DHPC)区域生化结构的改变与人们的长时程及短时程记忆密切相关,包括对陈述性事件的编码。动物研究报告在大鼠妊娠第 2 d 诱导缺铁,仔鼠生后 7 d 补充铁剂,生后 65 d 和非 ID 组相比仍有行为的差异,表现为在 T-maze 中空间工作记忆受损,推测孕期和哺乳期(相当于人类胎儿期和新生儿期) ID 导致海马功能的长期受损^[15]。另有研究也证实了胎儿期及新生儿期是海马需要铁营养的发育关键期^[16],虽子鼠生后 7 d 哺乳母鼠已接受铁剂补充,至生后 65 d 时在辐射状迷宫实验中仍表现出行为的紊乱,提示 ID 对空间工作记忆的影响可持续至成

年期。海马功能的受损可能和 ID 导致细胞色素 C 氧化酶活性降低影响海马代谢有关^[17], 已有研究证实大脑中铁含量降低 40%, 可导致海马中的细胞色素 C 氧化酶活性降低 40%, 树突形成改变, 表现为长时程空间工作记忆能力的减弱, 而类似 Slc11a2 (编码 DMT1), Tfrc, Aco1 (IRP-1) 和 Ireb2 (IRP-2) 等基因的调节需要海马细胞内铁的参与, ID 由此影响这些基因的调节而影响相应的功能^[18]。出生后 ID 的仔猪 MRI 表现为脑发育受损, 尤以白质体积减少、海马区域和嗅球区域铁含量下降为主, 提示 ID 可能通过影响胼胝体功能, 影响两大脑半球联系, 进而使认知功能下降^[19]。综上所述, ID 作用大脑的主要结构是基底核(纹状体)和海马。高级认知功能是依赖多个大脑回路整合的处理过程, 在介导复杂认知处理的广泛分布的网络结构中, 纹状体和海马成为连接其他多个脑区的重要“网络中心”, ID 通过影响大脑这些主要结构的神经突触、髓鞘的形成、多巴胺等单胺类神经递质系统和代谢, 影响着以注意、动机和奖赏、空间和工作记忆等多个大脑回路为基础的高级执行功能的发展。

2 铁缺乏对执行功能的影响

执行功能属高级认知功能, 涉及抑制控制、计划、持续注意力、工作记忆、情绪调节、记忆储存、动机和奖赏系统多个大脑回路的整合处理, 其主要相关的脑结构包括额叶-纹状体回路(背外侧前额叶皮层、眶额叶、前扣带回和基底神经节)、中脑边缘回路、黑质-纹状体、海马和小脑, 而多巴胺神经递质系统在这些大脑回路中起着重要的作用^[20]。

研究表明大鼠脑发育的基本阶段以及脑中铁的分布都与人类相似, 除影响轴突、突触和髓鞘化形成外, ID 影响以纹状体、海马为主要结构的多巴胺神经递质通路, 由此可推测其对高级认知能力的影响。婴儿的认知研究^[21]显示生后 9 月龄 ID 婴儿的短期记忆功能及注意力相比非 ID 组明显减弱, 利用 A 非 B 任务评估发现其执行功能同样弱于非 ID 儿童, 表现为在婴儿智力范根测验 (Fagan Test of Infant Intelligence) 的加工速度减慢, 空间工作记忆和序列学习能力较差, 利用事件相关诱发电位 (ERP) 进行脑电生理的研究发现其注意力及再认记忆功能受损, 表现为 ID 组婴儿 P300 潜伏期延长、波幅降低。出生前 ID 的婴儿在生后 6 月龄时的贝利婴幼儿发展评估量表 (Bayley-III) 的认知评分低于非 ID 婴儿^[22]; ID 婴幼儿的精细动作的发育也较非 ID 儿童落后, 表现为运动序列紊乱, 双手协调能力差和自

发性眨眼频率低, 与黑质纹状体通路功能受累有关。有研究对智利^[23] 婴儿期 ID 儿童的 10 年随访研究发现, 婴儿期 IDA 的儿童其反映执行功能中抑制控制能力 (Go/no Go task) 的正确率及反应时间均低于非 IDA 儿童, 与行为相对应的脑电生理表现为 N2 潜伏期延长、P300 波幅降低, 提示 ID 对大脑的影响甚至可持续至铁剂治疗纠正 ID 后的 8~9 年; 对哥斯达黎加婴儿期慢性 ID 纠正后 19 年^[24]、25 年^[25] 的随访, 发现 ID 对注意力和记忆力的影响可延续至学龄期直至青少年; 成年后执行功能受到影响, 表现为计划能力、视觉运动搜索能力、行为抑制能力和反应时间等方面的受损, 数学和写作能力也落后于无婴儿期 ID 者, 他们不能完成中学学业的比例更高, 不能完成更高的教育及培训的比例也高于非 ID 者, 同时负面心理情绪及消极的自我意识较多。以上研究显示 ID 对神经认知功能的近期和远期影响大多与多巴胺神经递质通路(包括额叶-纹状体回路、中脑边缘回路、黑质-纹状体) 有关, 从而导致中央执行功能 (central executive function) 的受累, 已有研究显示人类的认知灵活性主要受与多巴胺 D₂ 受体相关的信号传导控制, ID 可能通过影响 D₂ 受体为主导的前额叶-纹状体回路的信号传导^[26] 而导致转换能力的改变。

3 目前研究存在的不足及展望

高级认知功能受基因与生物(包括营养)及社会环境等因素的交互作用而发展, 除 ID 外, 其他营养素的缺乏如叶酸、B₁₂、锌缺乏等也会影响高级认知功能的发展^[27]; 炎症、缺氧, 情绪和养育环境等均与执行功能发育有关^[28], 执行功能所涉及的各脑区和功能回路也并非同步发展, 可能有其不同的营养依赖的发育关键期。深入研究早期不同时期铁缺乏对大脑执行功能的影响, 有助于为进一步了解大脑各区域及功能回路依赖铁营养发育的关键期, 也为明确人类大脑认知功能的发展轨迹及影响因素和关键期, 阐明机制并提出相应的预防和干预措施提供思路。

目前, 大多数缺铁与大脑认知功能的研究只局限于婴儿期发现的 ID 或 IDA 对远期认知功能的影响, 而未能了解生命早期 1 000 天中大脑各不同区域和功能回路依赖铁发育的关键期, 及影响作用的可逆性和干预途径。同时, 认知功能发育是以中枢神经发育为基础, 受环境多种因素交互作用, 大脑各功能回路互相联系和整合的复杂发展过程, 因此, 有必要了解高级认知功能的发展轨迹, 及早期神经发育受损及功能区域的受累对远期执行功能发展的

影响作用。

总之,早期 ID 会通过损伤髓鞘化、多巴胺等单胺类神经递质、海马、前额叶和纹状体代谢和功能而影响认知功能的发展,而反映执行功能的计划、抑制控制、工作记忆、转换等高级认知功能和上述大脑区域的结构和机能密切相关。儿童出生后 2 年内是执行功能发展的关键期,通过早期不同时期 ID 与儿童远期执行功能发展的深入研究,弄清执行功能发展轨迹及其与早期大脑认知和行为发育的关联和营养依赖关键期,探索促进儿童高级认知功能发展的干预措施,这将拓展营养与神经认知科学的研究思路,对预防缺铁、促进儿童认知发展干预策略制定、提高人口素质有着重要的意义。

参考文献

- [1] Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2006, 13(3): 158-165.
- [2] Adele Diamond. Executive Functions[J]. *Annu Rev Psychol*, 2013, 64: 135-68
- [3] 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.
- [4] 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): 193-200.
- [5] Tran PV, Fretham SJB, Wobken J, et al. Gestational-neonatal iron deficiency suppresses and iron treatment reactivates IGF signaling in developing rat hippocampus[J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2012, 302(3): E316-E324.
- [6] Lou J, Mai X, Lozoff B, et al. Prenatal iron deficiency and auditory brainstem responses at 3 and 10 months: a pilot study. *HKJ Pediatr*, 2016, 20(2): 71-79.
- [7] 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.
- [8] Erikson KM, Jines BC, Hess EJ, et al. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 69: 409-418.
- [9] Yuan Li, Jonghan Kim, Peter D, et al. Severe postnatal iron deficiency alters emotional behavior and dopamine levels in the prefrontal cortex of young male rats[J]. *The Journal of Nutrition*, 2011, 141: 2133-2138.
- [10] Rona RR. Molecular aspects of monoamine oxidase B[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2016, 69: 81-89.
- [11] Golub MS, Hogrefe CE. Fetal iron deficiency and genotype influence emotionality in infant rhesus monkeys[J]. *Journal of Nutrition*, 2015, 145(3): 647-653.
- [12] 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: 381.
- [13] Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behaviour: review of data from preclinical research[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2005, Suppl: 14-21.
- [14] Erica L, Unger B, Laura E, et al. Low brain iron effects and reversibility on striatal dopamine dynamics[J]. *Experimental Neurology*, 2014, 261: 462-468.
- [15] Schmidt AT, Ladwig EK, Wobken JD, et al. Delayed alteration performance in rats following recovery from early iron deficiency[J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(4): 503-508
- [16] Schmidt AT, Alvarez GC, Grove WM, et al. Early iron deficiency enhances stimulus-response learning of adult rats in the context of competing spatial information[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2012, 2(1): 174-180.
- [17] 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.
- [18] Carlson ES, Fretham SJ, Unger E, et al. Hippocampus specific iron deficiency alters competition and cooperation between developing memory systems[J]. *J Neurodevelop Disord*, 2010, 2: 133-143.
- [19] Leyshon BJ, Radlowski EC, Mudd AT, et al. Postnatal iron deficiency alters brain development in piglets[J]. *J Nutr*, 2016, 146(7): 1420-1427.
- [20] Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction[J]. *J Nutr*, 2011, 141(Suppl 4): 740-746.
- [21] Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(2): 427-434.
- [22] 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.
- [23] Algarin C, Nelson CA, Lozoff B, et al. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55: 453-458.
- [24] Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006, 160(11): 1108-1113.
- [25] 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.
- [26] Murray-Kolb LE. Iron and brain functions[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(6): 703-707.
- [27] Umamaheswari K, Bhaskaran M, Krishnamurthy G, et al. Effect of iron and zinc deficiency on short term memory in children[J]. *Indian Pediatr*, 2011, 48(4): 289-293.
- [28] Demanet J, Liefoghe B, Verbruggen F. Valence, arousal, and cognitive control: a voluntary task-switching study[J]. *Front Psychol*, 2011, 2: 336.

收稿日期: 2016-11-30

本刊网址: www.cjchc.net