

早产儿校正6月龄内铁缺乏状况及危险因素研究

刘 畅^{1,2*}, 马丽亚^{2#}, 谭 然^{1,2}, 吕 倩², 丁碧蓝², 肖万祥²

¹暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州

²暨南大学附属深圳市宝安区妇幼保健院发育行为儿科, 广东 深圳

收稿日期: 2024年12月13日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月17日

摘 要

目的: 探讨3~6月龄早产儿铁缺乏(iron deficiency, ID)状况及影响因素。方法: 利用互联网 + 早产儿智慧随访数据库, 收集2018年8月~2023年11月有铁蛋白数据的1521例3~6月龄早产儿临床资料, 血清铁蛋白浓度 < 12 µg/L诊断为ID, 调查不同胎龄早产儿ID发生率, 采用单因素及Logistics回归分析研究ID的危险因素。结果: ID总体发生率为14.40% (219/1521), 早、中、晚期早产儿ID发生率分别为12.37% (35/283)、19.64% (54/275)、13.50% (130/963)。ID组男性、中期早产儿、纯母乳喂养比例高于对照组(P均 < 0.05), 第1产、补充铁剂、补充维生素D的比例低于对照组(P均 < 0.05), 新生儿期出院前血红蛋白值低于对照组(P < 0.05)。Logistics回归分析表明, 中期早产儿、非第1产、男性、出院前血红蛋白较低、检测时未补铁、纯母乳喂养是ID的危险因素(OR = 1.825、1.540、2.098、0.974、1.567、6.605, P均 < 0.05)。结论: 出院前血红蛋白较低、出院后纯母乳喂养、未按要求补铁的非初产男性中期早产儿更易出现ID, 应予针对性补铁宣教, 定期监测铁代谢指标。

关键词

早产儿, 铁缺乏, 危险因素

A Study on Status and Risk Factors of Iron Deficiency in Preterm Infants within Corrected 6 Months

Chang Liu^{1,2*}, Liya Ma^{2#}, Ran Tan^{1,2}, Qian Lyu², Bilan Ding², Wanxiang Xiao²

¹Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Developmental-Behavioral Pediatrics, Shenzhen Bao'an Women's and Children's Hospital, Jinan University, Shenzhen Guangdong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘畅, 马丽亚, 谭然, 吕倩, 丁碧蓝, 肖万祥. 早产儿校正 6 月龄内铁缺乏状况及危险因素研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 588-599. DOI: 10.12677/acm.2025.151081

Abstract

Objective: To explore the status and risk factors of iron deficiency (ID) in preterm infants aged 3~6 months. **Methods:** Using the Internet + Preterm Infant Smart Follow-up Database, clinical data were collected from 1521 preterm infants aged 3~6 months with serum ferritin data from August 2018 to November 2023. Serum ferritin concentration $< 12 \mu\text{g/L}$ was diagnosed as ID. The incidence of iron deficiency in preterm infants of varying gestational ages is examined. Risk factors of ID were investigated by using univariate and logistic regression analysis. **Results:** The incidence of ID in preterm infants aged 3~6 months was 14.40% (219/1521), The incidence of ID in early, middle and late preterm infants was 12.37% (35/283), 19.64% (54/275) and 13.50% (130/963) respectively. The proportions of males, moderately preterm infants, and exclusive breastfeeding were higher in the ID group than in the control group (all $P < 0.05$). The proportions of first birth, iron supplementation, and vitamin D supplementation were lower than those in the control group (all $P < 0.05$). Hemoglobin levels before discharge in the neonatal period in the ID group were lower than in the control group ($P < 0.05$). Logistics regression analysis showed that moderately preterm infants, non-1st birth, males, lower hemoglobin value before discharge, no iron supplementation, and exclusive breastfeeding at the time of testing were risk factors for ID (OR= 1.825, 1.540, 2.098, 0.974, 1.567, and 6.605, all $P < 0.05$). **Conclusions:** Targeted iron supplementation education should be performed for male, non first birth preterm infants with exclusive breastfeeding after discharge and moderately preterm infants.

Keywords

Preterm Infant, Iron Deficiency, Risk Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

众所周知, 早产儿是发生铁缺乏(iron deficiency, ID)和缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)的高危人群[1]-[3], 为预防 ID 造成的体格和神经发育损害[4]-[6], 国内外共识均建议早产儿出生后应补充铁剂直到校正 1 岁[7] [8], 但由于基层临床医生专科知识不足、铁剂口味不佳、家长依从性差、对 ID 的危害及出院后随访重视不足等原因, 早产儿出院后出现 ID 的情况并不罕见。而目前我国尚缺乏大样本、分层调查的早产儿 ID 资料, 早产儿出院后口服铁剂的指导依据多引自国外文献或指南, 且既往文献多集中于探讨早产儿住院期间 ID 及贫血的研究[9]-[15], 针对出院后 ID 的现状调查和影响因素的报道却不多。本研究基于互联网 + 智慧随访平台, 前瞻性记录早产儿出院后的随访资料, 对出院后 6 月龄内辅食添加前或初期的早产儿 ID 现状进行调查并分析其影响因素, 为制定早产儿出院后营养管理措施提供科学依据。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

2018 年 8 月~2023 年 11 月在深圳市宝安区妇幼保健院高危儿门诊随访的早产儿为研究对象。纳入标准: 出生胎龄 < 37 周; 生后 3~6 月龄(不满 7 月龄); 有铁蛋白检测数据。排除标准: 先天性疾病、遗传

代谢病、非缺铁性贫血及其他血液病，临床资料不全者。本研究已获深圳市宝安区妇幼保健院医学伦理委员会审核批准(LLSC-2023-04-12-04-KS)。

2.2. 诊断及分组

铁蛋白是提示机体总铁储备的良好指标，可用于诊断 ID [16] [17]。在正常健康人群，5 岁以下儿童血清铁蛋白(serum ferritin, SF)浓度 $< 12 \mu\text{g/L}$ 可诊断为 ID [17]。排除发热、咳嗽、腹泻等疾病状况，在早产儿身体健康时采静脉血检测 SF (化学发光法，全自动微粒子化学发光分析仪 DXI800)。根据是否有 ID 分为铁缺乏组和对照组。按照早产儿出生胎龄分为早期早产儿(< 32 周)、中期早产儿($32 \sim 33^{+6}$ 周)、晚期早产儿($34 \sim 36^{+6}$ 周)。

2.3. 出院后营养喂养指导

根据《早产、低出生体重儿出院后喂养建议》[18]对早产儿进行出院后营养和喂养指导：按出院时营养风险程度及出院后体格监测指标指导乳类喂养；生后 2~4 周开始补充元素铁 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，直至校正年龄 1 岁，铁剂推荐量包括配方奶、人乳强化剂、食物和铁制剂中的总含量。补铁制剂根据医院现有制剂、家长自备铁剂、婴儿是否耐受等进行指导使用。

2.4. 数据获取

本研究利用深圳市宝安区妇幼保健院互联网+早产儿智慧随访系统[19]，按照《早产儿保健工作规范》[20]规定的内容和要求进行出院后定期随访，从医院电子病历系统自动获取围产期、新生儿期等建档数据，并前瞻性记录营养喂养、体格测量、实验室检查、神经发育评估等随访数据，建立随访电子数据库，获取以下数据：(1) 母亲资料：学历、户籍、是否胎膜早破、是否前置胎盘、是否有地中海贫血史、妊娠期疾病、产次、是否有流产史等。(2) 新生儿科住院资料：胎龄、出生体重、身长、头围、性别、Apgar 评分、是否为 SGA、住院时间、住院医院、新生儿期疾病、住院期间最后 1 次血红蛋白(hemoglobin, HGB)及红细胞压积(hematocrit, HCT)值、住院期间主要喂养方式。(3) 出院后随访资料：SF 等血液检测数据、检测时喂养方式、是否补充铁剂、铁剂品牌、属于第几代补铁剂、有无补充维生素 A、维生素 D、有无进食困难、两次随访期间有无患病等。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件包进行数据处理与分析。对于偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [M (P25, P75)]表示，组间比较采用非参数秩和检验；计数资料用例数和百分率(%)表示，两组间比较采用 Pearson 卡方检验、Yates 校正卡方检验或 Fisher 精确检验，多组间两两比较采用 Bonferroni 法调整检验水准。对纳入的影响因素进行单因素分析，将筛选出的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异，有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况

本研究共纳入 1521 例 3~6 月龄早产儿，检测铁蛋白均值 $42.92 \pm 41.80 \mu\text{g/L}$ ，范围 $0.9 \sim 375.40 \mu\text{g/L}$ ，符合 ID 诊断者共 219 例，ID 总体发生率 14.40% (219/1521)，早、中、晚期早产儿 ID 发生率分别为 12.37% (35/283)、19.64% (54/275)、13.50% (130/963)，以中期早产儿 ID 发生率最高，显著高于其他组。1521 例早产儿的人口学资料见表 1。

3.2. 3~6 月龄内早产儿铁缺乏的单因素分析

结果显示，ID 组男性、中期早产儿、母亲学历为本科以下、出院后纯母乳喂养的比例高于对照组($P < 0.05$)，新生儿出院前最后 1 次血红蛋白值低于对照组($P < 0.05$)，产次为第 2 产以上、检测铁蛋白时有补充铁剂及维生素 D 的比例低于对照组($P < 0.05$)，见表 2。

Table 1. General information on the subject of the study
表 1. 研究对象的一般情况

项目	例(%)或[M (P25, P75)]
新生儿及住院情况	
性别	
男	860 (56.5)
女	661 (43.4)
胎龄	
早期早产儿(<32 周)	283 (18.6)
中期早产儿(32~33 ⁺⁶ 周)	275 (18.0)
晚期早产儿(34~36 ⁺⁶ 周)	963 (63.3)
出生体重(kg)	2.15 (1.73, 2.49)
出生身长(cm)	45 (42, 47)
出生头围(cm)	32 (30, 33)
分娩方式	
顺产	544 (35.7)
剖宫产	961 (63.1)
胎次为第 1 产	918 (60.3)
1 分钟 Apgar 评分	10 (9, 10)
住院期间主要喂养方式	
纯母乳/捐赠人乳	1220 (80.2)
强化喂养	219 (14.3)
普通配方奶粉	64 (4.2)
出院后 6 月龄内随访情况	
检测时补充铁剂	755 (49.6)
铁剂分类	
第二代补铁剂	15 (0.9)
第三代补铁剂	696 (45.7)
其他铁剂	44 (2.8)
补充维生素 A	1198 (78.7)
补充维生素 D	1446 (95)
喂养方式	
纯母乳	445 (29.2)
强化喂养(母乳 + 母乳强化剂、母乳 + 母乳强化剂 + 配方奶、或早产儿过渡配方奶)	288 (18.9)
其他配方奶粉	788 (51.8)

续表

孕母情况	
母亲户籍	
广东省内	1095 (71.9)
广东省外	267 (17.5)
母亲学历	
本科以下	437 (28.7)
本科以上	1081 (71.0)
母亲地中海贫血史	98 (6.4)
母亲有流产史	490 (32.2)
胎膜早破	327 (21.4)
前置胎盘	1353 (88.9)
妊娠期高血压	190 (12.4)
妊娠期糖尿病	340 (22.3)

Table 2. A unifactorial analysis of iron deficiency in preterm infants 3~6 months of age

表 2. 3~6 月龄早产儿铁缺乏的单因素分析

因素	铁缺乏组 (n = 219)	对照非铁缺乏组 (n = 1302)	X ² /Z 值	P 值
新生儿及住院期因素				
男性[例(%)]	148 (67.6)	712 (54.7)	12.686	<0.001
新生儿科住院时间[M (P25, P75)]	13 (8, 29)	14 (8, 30)	-0.481	0.631
本院住院[例(%)]	134 (64.1)	854 (68.8)	1.821	0.177
胎龄[例(%)]			7.700	0.021
早期早产儿	35 (16)	248 (19)	5.497	0.019
中期早产儿	54 (24.7)	221 (17)	6.367	0.012 ^a
晚期早产儿	130 (59.4)	833 (64)	0.244	0.621
出生身长[cm, M (P25, P75)]	45 (43, 47)	45 (42, 47)	-0.834	0.404
出生体重[kg, M (P25, P75)]	2.15 (1.78, 2.45)	2.15 (1.72, 2.50)	-0.157	0.876
出生头围[cm, M (P25, P75)]	32 (30, 33)	32 (30, 33)	-0.688	0.491
SGA [例(%)]	16 (7.3)	136 (10.4)	2.054	0.152
婴儿 1 分钟 Apgar 评分[M (P25, P75)]	10 (9, 10)	10 (9, 10)	-0.405	0.685
第 1 产[例(%)]	104 (47.5)	814 (62.6)	17.818	<0.001
分娩方式[例(%)]	129 (58.9)	832 (64.7)	2.721	0.099
新生儿窒息[例(%)]	13 (5.9)	58 (4.5)	0.920	0.338
新生儿缺氧缺血性脑病[例(%)]	0 (0)	5 (0.4)		1.000
新生儿颅内出血[例(%)]	10 (4.6)	62 (4.8)	0.016	0.900
室管膜下出血[例(%)]	10 (4.6)	75 (5.8)	0.507	0.477

续表

呼吸窘迫综合症[例(%)]	41 (18.7)	249 (19.1)	0.020	0.888
高胆红素血症[例(%)]	61 (27.9)	449 (34.5)	3.699	0.054
新生儿低血糖[例(%)]	16 (7.3)	78 (6.0)	0.559	0.455
感染性疾病[例(%)]	25 (11.4)	120 (9.2)	1.051	0.305
新生儿败血症[例(%)]	16 (7.3)	106 (8.1)	0.177	0.674
坏死性小肠结肠炎[例(%)]	1 (0.5)	8 (0.6)	0.000	1.000
出院前最后 1 次 HCT [M (P25, P75)]	0.37 (0.34, 0.39)	0.37 (0.35, 0.39)	-1.102	0.271
出院前最后 1 次 HGB [g/L, M (P25, P75)]	116 (105, 125)	120 (114, 126)	-4.857	<0.001
住院期间主要喂养方式[例(%)]			1.275	0.529
纯母乳/捐赠人乳	181 (83.8)	1039 (80.7)		
强化喂养(母乳 + 母乳强化剂或早产儿配方奶)	28 (13.0)	191 (14.8)		
其他配方奶粉	7 (3.2)	57 (4.4)		
出院后 6 月龄内随访因素				
补充铁剂[例(%)]	87 (39.7)	668 (51.3)	10.055	0.002
铁剂分类[例(%)]			0.720	0.698
第二代铁剂	1 (1.1)	14 (2.1)		
第三代铁剂	82 (94.3)	614 (91.9)		
其他铁剂	4 (4.6)	40 (6.0)		
补充维生素 A[例(%)]	172 (78.5)	1026 (78.8)	0.008	0.930
补充维生素 D[例(%)]	202 (92.2)	1244 (95.5)	4.376	0.036
进食困难[例(%)]	0 (0)	9 (4.6)	1.059	0.303
近期患病[例(%)]	16 (7.3)	99 (7.6)	0.024	0.877
喂养方式[例(%)]			172.996	<0.001
纯母乳	146 (66.7)	299 (23.0)	66.769	<0.001 ^b
强化喂养 (母乳 + 母乳强化剂、母乳 + 母乳强化剂 + 配方奶、早产儿出院后配方奶)	20 (9.1)	268 (20.6)	0.016	0.900
其他配方奶粉	53 (24.2)	735 (56.5)	142.953	<0.001 ^c
母亲因素				
母亲大学本科以下[例(%)]	81 (37.2)	356 (27.4)	8.695	0.003
母亲户籍广东省内[例(%)]	144 (77.0)	951 (80.9)	1.582	0.209
母亲地中海贫血史[例(%)]	14 (6.4)	84 (6.5)	0.001	0.974
母亲有流产史[例(%)]	72 (32.9)	418 (32.2)	0.039	0.844
胎膜早破[例(%)]	43 (19.6)	284 (21.8)	0.535	0.465
前置胎盘[例(%)]	187 (85.4)	1166 (89.6)	3.438	0.064
妊娠期高血压[例(%)]	29 (13.2)	161 (12.4)	0.132	0.717
妊娠期糖尿病[例(%)]	47 (21.5)	293 (22.5)	0.117	0.732

注：a 示与晚期早产儿组比较， $P < 0.016$ ；b 示与强化喂养组比较， $P < 0.016$ ；c 示与纯母乳组比较， $P < 0.016$ 。

3.3. 3~6 月龄早产儿铁缺乏的多因素 Logistic 回归分析

以有无 ID 为因变量, 纳入单因素分析具有统计学意义的指标为自变量, 经多因素 Logistic 分析后结果显示, 中期早产儿相较晚期早产儿、非第 1 产、男性、出院前最后 1 次血红蛋白值较低、检测时未补铁、出院后纯母乳喂养是铁缺乏的危险因素(OR = 1.825、1.540、2.098、0.974、1.567、6.605, P 均 < 0.05), 在控制其他因素的情况下, 纯母乳喂养早产儿发生 ID 的风险比其他喂养方式高 6.6 倍, 男性早产儿发生 ID 的风险比女性高 2 倍, 未补铁早产儿发生 ID 风险比补铁早产儿高 1.56 倍, 中期早产儿、非第 1 产早产儿比对照组高 1.82、1.54 倍。见表 3。

Table 3. Multifactorial logistic regression analysis of iron deficiency in preterm infants 3~6
表 3. 3~6 月龄早产儿铁缺乏的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	WaldX ²	P	OR	95% CI
男性	0.741	0.174	18.09	<0.001	2.098	1.491~2.952
母亲本科以下学历	0.332	0.178	3.504	0.061	1.394	0.984~1.975
中期早产儿	0.602	0.207	8.483	0.004	1.825	1.218~2.737
非第 1 产	0.432	0.166	6.808	0.009	1.54	1.113~2.130
新生儿最后 1 次 HGB	-0.026	0.007	14.028	<0.001	0.974	0.961~0.988
检测时未补铁	0.449	0.17	6.999	0.008	1.567	1.123~2.186
检测时未补维生素 D	0.408	0.348	1.372	0.242	1.504	0.76~2.977
出院后纯母乳喂养	1.888	0.187	102.205	<0.001	6.605	4.581~9.525
常量	-0.791	0.867	0.832	0.362	0.454	

4. 讨论

4.1. 3~6 月龄早产儿铁缺乏现况

血清铁蛋白是反映机体早期铁储存情况的主要指标, 是早期监测铁缺乏的唯一简单有效的方法, 在铁生化指标中灵敏度和特异度较高, 其在没有发展成功能性缺铁和贫血时, 就已开始下降[21]。通过监测血清铁蛋白情况可判断机体是否存在缺铁或铁负荷过载[22]。由于出生时铁储备低、出生后多重复杂因素的影响, 早产儿更容易发生 ID。本研究发现, 3~6 月龄早产儿 ID 总体检出率为 14.40% (219/1521), 与黄健英、M.K 等人的报道大致相同[23] [24], 略低于潘丽怡[25]、Kim [26]、Landry [27]及 Moreno Fernandez [4]等人的研究, 分别为 23.53%、24.7%、32.1%及 36%, 这种差异可能因为样本含量及结构不同、诊断 ID 标准不一、出院后随访时长及模式有异。如潘丽怡等人主要研究极早产儿校正六月龄时 ID 发生状况, 其采用 SF < 20 ug/L 作为 ID 诊断标准, 相较于我们的诊断标准更为宽松。Kim 等人对极早产儿婴儿期缺铁危险因素分析时仅纳入 93 例研究对象, 样本量较少。Uijterschout 等人对荷兰 143 例 32 至 36 + 6 周的早产儿进行的一项前瞻性队列研究发现[28], 其 6 月龄时出现 ID 的发生率为 4.9% (7/143), 远低于本研究, 可能与其研究对象均为中晚期早产儿, 而未纳入超早产儿、极早产儿等更高风险的人群, 及样本含量少等因素相关。李华等人[29]在其研究中发现早产儿在 6 月龄时发生缺铁性贫血的风险(22.5%)高于足月儿 (11.6%), 黄健英等人[24]在研究广州番禺地区早产儿和足月儿发生营养性缺铁性贫血的状况调查中也发现两组婴儿在校正 6 个月时早产儿组缺铁率高达 16.8%, 而足月儿组仅 2%, 虽然我们本次研究未能纳入足月儿与之对照, 但从既往文献来看, 早产的确是引起儿童发生缺铁性贫血的关键因素[30]。总之, 如

2019 年全球疾病负担(GBD)研究[31]所示,在不同国家和地区, ID 的患病率差异很大,从每 10 万人 1990.9 到 32085.7 不等,但因其危害巨大,仍需引起重视。

4.2. 3~6 月龄早产儿铁缺乏的危险因素

张勇等人[32]在对西安市 230 例早产儿缺铁性贫血发生现状及影响因素的研究中发现,胎龄是早产儿 6 月龄时发生 IDA 的影响因素,其认为胎龄越小,越容易造成铁的摄入不足和吸收不良,进而导致 ID 的发生。我们的研究发现,相较于早期和晚期早产儿,中期早产儿 ID 发生率更高。本研究中早期早产儿住院天数(51.9 ± 20.1 天)较中期早产儿住院天数(24.7 ± 23.8 天)更长,在住院期间由于各种并发症等影响院内接受输血的频率更高,家长对随访及补铁的依从性相对更高,纯母乳喂养率(17.6%)较中期早产儿(30.5%)更低,这些原因可能使得本研究中早期早产儿 ID 发生率低于中期早产儿。而相较于晚期早产儿,中期早产儿胎龄更小,铁储备更低,更容易发生 ID。

Pérez-Acosta 等人[33]发现婴儿 SF 水平有性别差异性,女孩表现出更高的 SF 水平,提示女性相比于男性不易发生 ID,本次研究中男性 ID 患病率为 67.5%,远高于女性(32.4%),与之观点一致。一项对 250 例早产儿铁稳态影响因素的研究也发现[12],与女性相比,男性早产儿患 ID/IDA 的风险增加 3.35 倍。这种差异可能与激素介导的代谢水平、促红细胞生成活性、铁吸收率等不同或与遗传因素有关[33] [34]。

本研究发现非第 1 产早产儿较初产早产儿更易发生 ID,以往也有报道产妇年龄较低和怀孕次数较多会导致其子代有较高的贫血患病率[35]。随着产次的增加,子代铁缺乏的几率增加,这可以通过生育负担加重和铁需求无法得到满足来解释,其他研究也报告了类似的发现[36]。也有报道指出[37]此差异可能是由于产次增多引起家庭中子女数量多而导致监护人对儿童的关心和注意力减少,可能出现喂养不当等情况从而影响儿童的营养健康状态,此结论有待进一步研究证实。

本研究未纳入新生儿住院期间输血、促红细胞生成素、医源性失血等可能影响早产儿铁稳态的情况,但记录了出院前最后 1 次血常规结果,发现新生儿出院前最后 1 次血红蛋白值越高,后期越不易出现 ID,提示早产儿出院时铁储备充足可减轻 6 月龄内发生 ID 的风险。本研究中早产儿出院时校正胎龄 36 (35, 36.86)周,此时的血红蛋白水平相当于孕后期或出生不久的情况。Li 等人研究结果提示[12],出生时血红蛋白水平较高的婴儿 ID/IDA 的患病率较低。出生时的铁营养足以满足早产儿至少 2~3 个月的生命需求,出生时铁的储存量越大,婴儿早期铁损害的保护作用就越大[38] [39]。

母乳是早产儿的最佳食物来源,《早产、低出生体重儿出院后喂养建议》[18]中建议首选母乳喂养,出院时中、高营养风险的早产儿应进行强化喂养,本研究中 1521 例早产儿 3~6 月龄时纯母乳喂养率为 29.2% (未加强化剂),纯母乳喂养是 3~6 月早产儿 ID 的独立危险因素,比对照组高 6.6 倍。王雪茵等人[40]以中国东西南北中 6 个省市 723 例矫正 6 月龄早产儿为研究对象,调查其贫血的影响因素时发现前 6 个月纯母乳喂养的早产儿贫血发生风险是非纯母乳喂养的 3 倍,与本文观点大致相符,在其他国内外报道中也有相似观点[23] [41]。这提示针对纯母乳喂养的早产儿应时刻警惕发生 ID,需适当增加补铁剂量。母乳经济方便,可增强婴幼儿免疫力、增进母子感情,是婴儿最好的营养来源,但母乳中铁含量相对较低($0.2 \sim 0.9 \text{ mg/L}$),且其含量随哺乳过程逐渐下降[42],加上早产儿本身多种器官组织功能发育尚未完全成熟等因素,使得纯母乳喂养提升了贫血的发生风险。母乳强化剂包含更多的蛋白质、碳水化合物、矿物质及多种微量元素等物质,弥补了纯母乳喂养的缺陷,早产儿配方奶粉在各种营养元素的配置上更适合早产儿生长发育需要,故也降低了贫血发生的风险。而最近加拿大一项对 392 例极早产儿在校正 4~6 个月缺铁风险的回顾性队列研究结果显示[43],配方奶粉喂养的极早产儿中有 36.8%患有 ID,而母乳喂养组中有 20.6%患有 ID,尽管铁的摄入量更高,但非母乳喂养的婴儿患 ID 的比例明显高于母乳喂养的婴儿,与本次研究结论不同,可能因为其研究对象集中于极早产儿,或与样本量、分组设置、干预方法不

同等因素有关。本次研究还发现,强化喂养组与其他配方奶喂养组 ID 发生率无显著差异,可能因为本次研究组间比较采取了较为保守的 Bonferroni 法调整检验水准,使得研究结果出现假阴性。也可能因为母乳强化剂相较于配方奶而言价格昂贵,过重的经济负担使得选择强化喂养组的研究对象更少(20.6%),从而影响本次研究结果。另外目前市面上配方奶种类繁多,各配方奶粉含铁量各不相同,本研究并未进行深入分析,这些问题在今后的研究中可加以改进。

母乳中铁的吸收率可达 50%,但含铁量较低,而新生儿配方奶粉和铁强化辅食的吸收率仅为 10%,故对于早产儿这一 ID 高危人群,补充适当的铁剂至关重要[44]。本次研究发现,检测时未补充铁剂的早产儿在铁缺乏组占比较高(60.3%),发生 ID 风险比补铁早产儿高约 1.56 倍。Kim [26]也在其研究中提到 6 周至 6 个月补铁可降低 ID 或 IDA 的风险,并且没有铁过载和对生长的不利影响。我国学者在研究早产儿 3 月龄、6 月龄铁代谢指标时,将铁超载标准定义为血清铁蛋白 $> 370 \text{ ng/ml}$ [12],本研究中仅有 1 例早产儿出现铁超载,其铁蛋白值为 375.4 ng/ml ,回顾发现其每日补充口服铁剂剂量为 4.4 mg/kg ,远超过推荐剂量,其余早产儿按推荐剂量补充铁剂均未发生铁超载,提示根据当前的补铁建议发生铁超载的风险极小。最近发布的《儿童铁缺乏症和缺铁性贫血防治专家共识》[45]强调对于母乳喂养的早产、低出生体重儿应从 2~4 周龄开始补铁,剂量为 $2 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$ 元素铁(最大 15 mg/d),根据后期的铁营养和贫血监测情况补充到 12 个月或 23 个月。由于早产儿的个体差异性,应根据其具体营养状况和铁代谢监测的情况调整铁剂补充的剂量。本研究结果还显示使用第三代补铁剂在非铁缺乏发生率中占比最大,而各代口服铁剂在铁缺乏发生率占比的差异上无统计学意义,这与李荣荣等人[46]的研究结论不符,其在“儿童/妇幼医院口服铁剂儿科用药现状调研”中认为第三代及一些新型的口服铁剂如蛋白琥珀酸铁、右旋糖酐铁等显示出较好的疗效和较低的不良反应发生率,更适合在儿科临床应用。董巍巍等人[47]在对比用硫酸亚铁控释片、琥珀酸亚铁片、多糖铁复合物胶囊治疗缺铁性贫血的临床效果时也发现多糖铁复合物的疗效更好,安全性更高。与第三代口服补铁剂相比,第二代补铁剂腥味更重、口感更差、胃肠道等副作用更多,使得患儿很少选择它或依从性不佳,我们的研究对象中超过 90%使用的均为第三代补铁剂,这导致其余组样本含量偏少而使研究结果受限。

在本研究中,虽然母亲文化程度为本科以下的人数在铁缺乏组中占比(37.2%)较对照组(27.4%)高,但差异无统计学意义,这与秦锐[45]等人的研究结果不同,其认为父母文化程度是婴幼儿期发生 IDA 的重要社会经济因素,最近一项对甘肃省 6~24 月龄儿童贫血状况分析的大样本研究也发现[48],家庭最高学历是小学及以下的儿童贫血率较高(66.30%),提示家长学历在一定程度上可以影响儿童喂养的科学性。作为中国经济最发达的省份之一,本次研究中绝大多数母亲户籍来自广东省内(71.9%),较好的经济基础可能使得母亲能更科学的喂养子女,从而降低铁缺乏发生率,且本次研究未收集喂养人对铁缺乏知识的了解程度,今后可完善相关资料后进行进一步分析。

有报道认为,维生素 D 缺乏也是导致缺铁性贫血的重要原因,充分补充维生素 D,可促使 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平提升,使红细胞生成增加,进而提升 Hb 水平[49],降低贫血发生风险。而在本次研究中,虽然非铁缺乏组在检测铁蛋白时补充维生素 D 的人数占比(95.5%)较铁缺乏组(92.2%)高,但差异无统计学意义,与既往文献研究结果不符。我国 2021 年发布的“中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识”中建议[50]自出生 1 周开始,早产儿口服维生素 D 制剂 800 U/d ,3 个月后改为 400 U/d ;如果用早产儿配方奶粉者可口服维生素 D 制剂 400 U/d ;对于存在缺铁性贫血及铁缺乏高危风险的儿童,每日应补充维生素 D $400\sim 800 \text{ U/d}$ 以降低铁缺乏的发生风险。国外也有研究表明[51],维生素 D 缺乏会增加儿童缺铁性贫血的风险。Ma 等人[52]研究发现维生素 A、D 滴剂辅助治疗能较好改善患儿缺铁情况,从而进一步缓解贫血症状。本研究中未补充维生素 D 患儿占比较少(仅 4.9%)且随访时间不长,这些因素可能导致研究结论与既往不同,在今后的研究中我们可以增大样本量或延长随访时间,从而进一步深入探究维生素 D 与铁缺

乏的关系。

本研究的优势在于时间跨度较长(5 年余)、总体样本量较大、早产儿来源于多家助产医院,有一定代表性;采用标准化智慧随访系统,前瞻性收集数据,避免回忆偏倚,数据真实可靠。不足之处在于,随访地点为单中心,回顾性分析可能缺失部分危险因素如母亲孕期是否补铁、有无缺铁性贫血、早产儿住院期间的输血、补铁、医源性失血情况等。

综上所述,出院时 HGB 较低、出院后纯母乳喂养、未按要求补铁的非初产男性中期早产儿更易出现铁缺乏,临床医生应特别加强对这类早产儿铁剂补充的宣教,纯母乳喂养早产儿适当增加补铁剂量,定期监测铁代谢指标。今后可进一步收集多个随访中心数据以更加客观地监测早产儿 ID 风险,针对不同喂养方式的早产儿可设计前瞻性、多中心、不同铁制剂、不同剂量的随机对照研究以指导早产儿出院后营养管理。

利益冲突声明

所有作者声明无利益冲突。

基金项目

深圳市科技创新委员会基础研究项目(JCYJ201908809183601667)。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 高越, 刘新华, 廖建军, 等. 乌鲁木齐市早产儿在 2 岁内发生营养性缺铁性贫血与性别和民族的关系[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(2): 191-195.
- [3] 夏彬, 王洁, 汪洁云, 等. 早期专科化管理对早产儿生长发育及贫血发生率的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(8): 894-897.
- [4] Moreno-Fernandez, J., Ochoa, J.J., Latunde-Dada, G.O. and Diaz-Castro, J. (2019) Iron Deficiency and Iron Homeostasis in Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review. *Nutrients*, **11**, Article 1090. <https://doi.org/10.3390/nu11051090>
- [5] 黄艺文, 吴琼, 张延峰. 儿童缺铁性贫血的原因危害及临床检测综述[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(2): 484-486.
- [6] 王蔚沁, 刘钟铃, 霍言言, 等. 小于胎龄儿神经认知发育的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(5): 527-533.
- [7] Embleton, N.D., Jennifer Moltu, S., Lapillonne, A., van den Akker, C.H.P., Carnielli, V., Fusch, C., *et al.* (2022) Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, **76**, 248-268. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003642>
- [8] 林新祝, 李正红, 常艳美, 等. 早产儿肠内营养管理专家共识(2024 年) [J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(6): 541-552.
- [9] Habib, A., Kureishy, S., Soofi, S., Hussain, I., Rizvi, A., Ahmed, I., *et al.* (2023) Prevalence and Risk Factors for Iron Deficiency Anemia among Children under Five and Women of Reproductive Age in Pakistan: Findings from the National Nutrition Survey 2018. *Nutrients*, **15**, Article 3361. <https://doi.org/10.3390/nu15153361>
- [10] Gedfie, S., Getawa, S. and Melku, M. (2022) Prevalence and Associated Factors of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia among Under-5 Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Global Pediatric Health*, **9**, 2333794X2211108. <https://doi.org/10.1177/2333794X221110860>
- [11] Digal, K.C., Singh, P., Srivastava, Y., Chaturvedi, J., Tyagi, A.K. and Basu, S. (2021) Effects of Delayed Cord Clamping in Intrauterine Growth-Restricted Neonates: A Randomized Controlled Trial. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 1701-1710. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03959-7>
- [12] Li, M., Lv, Y., Ying, J., Xu, L., Chen, W., Zheng, Q., *et al.* (2021) Effect of Daily Iron Supplementation on Infantile Iron Homeostasis in Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 687119. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.687119>
- [13] Li, Q., Liang, F., Liang, W., Shi, W. and Han, Y. (2019) Prevalence of Anemia and Its Associated Risk Factors among

- 6-Months-Old Infants in Beijing. *Frontiers in Pediatrics*, 7, Article 286. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00286>
- [14] Miniello, V.L., Verga, M.C., Miniello, A., Di Mauro, C., Diaferio, L. and Francavilla, R. (2021) Complementary Feeding and Iron Status: “The Unbearable Lightness of Being” Infants. *Nutrients*, 13, Article 4201. <https://doi.org/10.3390/nu13124201>
- [15] Sriranjani, J., Kalata, C., Fusch, G., Thomas, K. and Goswami, I. (2022) Prevalence and Implications of Low Reticulocyte-Hemoglobin Levels among Extreme Preterm Neonates: A Single-Center Retrospective Study. *Nutrients*, 14, Article 5343. <https://doi.org/10.3390/nu14245343>
- [16] World Health Organization (2020) WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations.
- [17] 陈立, 邵洁, 陈艳妮, 等. 儿童铁缺乏和缺铁性贫血防治专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(3): 161-167.
- [18] 《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.
- [19] 宋绮莹, 赵晓丽, 郭玉琴, 等. 早产儿校正 24 月龄内生长轨迹研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(12): 1200-1207.
- [20] 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 早产儿保健工作规范[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(6): 401-406.
- [21] 苗慧, 吴玉铃, 张素芬, 等. 儿童铁蛋白与体格指标和神经心理发育的关系[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(10): 1813-1816.
- [22] 王琦. 血清铁、TIBC、Tf、SF 在缺铁性贫血患儿中的变化及其意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(10): 1064-1067.
- [23] Alok Kumar, M.K., Pournami, F., Prabhakar, J., Nandakumar, A. and Jain, N. (2021) Iron Status of the Moderate and Late Preterm Infant: A Prospective Cohort Study. *Journal of Tropical Pediatrics*, 67, fmab088. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab088>
- [24] 黄健英, 李宏, 李昉明, 等. 广州番禺大石地区早产儿及足月儿在 0~2 岁发生营养性缺铁性贫血的状况调查[J]. 广东医学, 2016, 37(3): 418-421.
- [25] 潘丽怡, 黄伟棠, 吕峻峰. 中山市极早产儿铁营养状况调查及影响因素分析[J]. 全科护理, 2020, 18(19): 2427-2430.
- [26] Kim, H.H., Lee, E.J. and Kim, J.K. (2023) Rapid Increase in the Body Mass Index of Very Preterm Infants Is a Risk Factor for Iron Deficiency during Infancy. *Scientific Reports*, 13, Article No. 15526. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42531-1>
- [27] Landry, C., Dorling, J., Kulkarni, K., Campbell-Yeo, M., Morrison, L., Ledwidge, J., et al. (2022) Postdischarge Iron Status in Very Preterm Infants Receiving Prophylactic Iron Supplementation after Birth. *The Journal of Pediatrics*, 247, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.04.050>
- [28] Uijtershout, L., Domellöf, M., Abbink, M., Berglund, S.K., van Veen, I., Vos, P., et al. (2014) Iron Deficiency in the First 6 Months of Age in Infants Born between 32 and 37 Weeks of Gestational Age. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69, 598-602. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.217>
- [29] 李华, 邱骅婧, 印熾. 上海市高桥镇婴儿缺铁性贫血影响因素研究[J]. 上海医药, 2023, 44(4): 6-8.
- [30] 杨薇, 郭素梅, 王学梅. 北京 300 例 0~6 岁儿童缺铁性贫血调查及影响因素[J]. 中国妇幼保健研究, 2015, 26(1): 44-46.
- [31] Ning, S. and Zeller, M.P. (2019) Management of Iron Deficiency. *Hematology*, 2019, 315-322. <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000034>
- [32] 张勇, 邓慧玲, 王朝晖, 等. 早产儿缺铁性贫血的发生现况及影响因素研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2022, 33(2): 5-10.
- [33] Pérez-Acosta, A., Duque, X., Trejo-Valdivia, B., Flores-Huerta, S., Flores-Hernández, S., Martínez-Andrade, G., et al. (2021) Cut-Off Points for Serum Ferritin to Identify Low Iron Stores during the First Year of Life in a Cohort of Mexican Infants. *Maternal & Child Nutrition*, 17, e13205. <https://doi.org/10.1111/mcn.13205>
- [34] Guo, Y., Yu, L., Wu, Z., Deng, Y. and Wu, J. (2023) Gender-Specific Association between Serum Ferritin and Neurodevelopment in Infants Aged 6 to 12 Months. *Scientific Reports*, 13, Article No. 2490. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29690-x>
- [35] Ferri, C., Procianny, R.S. and Silveira, R.C. (2013) Prevalence and Risk Factors for Iron-Deficiency Anemia in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants at 1 Year of Corrected Age. *Journal of Tropical Pediatrics*, 60, 53-60. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmt077>

- [36] World Health Organization (2018) Guideline: Fortification of Rice with Vitamins and Minerals as a Public Health Strategy. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531762/>
- [37] 程宇. 遵义地区 6-12 月龄农村留守儿童缺铁性贫血现状及影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [38] Akkermans, M.D., Uijterschout, L., Abbink, M., Vos, P., Rövekamp-Abels, L., Boersma, B., *et al.* (2016) Predictive Factors of Iron Depletion in Late Preterm Infants at the Postnatal Age of 6 Weeks. *European Journal of Clinical Nutrition*, **70**, 941-946. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.34>
- [39] Saha, B., Jeeva Sankar, M., Gupta, S., Agarwal, R., Gupta, N., Deorari, A., *et al.* (2015) Iron Stores in Term and Late Preterm Small for Gestational Age and Appropriate for Gestational Age Neonates at Birth and in Early Infancy. *The Indian Journal of Pediatrics*, **83**, 622-627. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1960-7>
- [40] 王雪茵, 郝波, 周敏, 等. 矫正 6 月龄早产儿贫血的影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(7): 944-948.
- [41] 陈菲, 田园, 龚小慧, 等. 早产儿贫血影响因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(11): 852-856.
- [42] Andersen, A.T.N., Husby, S., Kyhl, H.B., Sandberg, M.B., Sander, S.D. and Mølgaard, C. (2019) Iron Deficiency in Healthy 18-Month-Old Danish Children Is Associated with No Oral Iron Supplementation in Infancy and Prolonged Exclusive Breast-Feeding. *British Journal of Nutrition*, **122**, 1409-1416. <https://doi.org/10.1017/s0007114519002496>
- [43] Power, G., Morrison, L., Kulkarni, K., Barr, H., Campbell-Yeo, M., Singh, B., *et al.* (2024) Non Breast-Milk-Fed Very Preterm Infants Are at Increased Risk of Iron Deficiency at 4-6-Months Corrected Age: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Nutrients*, **16**, Article 407. <https://doi.org/10.3390/nu16030407>
- [44] 欧阳颖, 周瑞瑜, 谢心怡, 等. 不同胎龄、体重对新生儿铁代谢影响的研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(5): 511-513.
- [45] 秦锐, 何守森, 荫士安, 等. 儿童铁缺乏症和缺铁性贫血防治专家共识[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 34(6): 625-627.
- [46] 李荣荣, 王婷谕, 刘倩, 等. 儿童/妇幼医院口服铁剂儿科用药现状调研[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6): 1487-1493.
- [47] 董巍巍, 江颖艺. 用三种不同的铁制剂治疗缺铁性贫血的效果对比[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(4): 195-196.
- [48] 白俊, 来向春, 黄奎奎, 等. 甘肃省少数民族地区 6-24 月龄儿童贫血患病状况及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(5): 884-887.
- [49] 孟桂莲. 维生素 D 联合右旋糖酐铁治疗小儿贫血的临床效果[J]. 中华养生保健, 2023, 41(17): 194-197.
- [50] 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116.
- [51] Altemose, K.E., Kumar, J., Portale, A.A., Warady, B.A., Furth, S.L., Fadrowski, J.J., *et al.* (2018) Vitamin D Insufficiency, Hemoglobin, and Anemia in Children with Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*, **33**, 2131-2136. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4020-5>
- [52] Ma, Y., Ma, Y., Zhang, X., Wang, X. and Sun, Z. (2022) Changes of Serum Ferritin, Hemoglobin, and Serum Iron (SI) and Treatment Effect of Iron Proteinsuccinylate Oral Solution Combined with Vitamin a and D Drops on Children with Nutritional Iron Deficiency Anemia. *BioMed Research International*, **2022**, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2022/2972617>