

孕期缺铁性贫血对儿童生长发育的影响研究进展

吴佳宇

江苏省泰兴市人民医院儿科, 江苏 泰兴

收稿日期: 2025年7月21日; 录用日期: 2025年8月14日; 发布日期: 2025年8月26日

摘要

铁是一种重要的微量营养素, 参与机体各个系统的生长发育过程。怀孕期间母体的铁需求量增加, 非常容易出现缺铁性贫血(IDA)。妊娠期缺铁性贫血严重危害孕产妇的健康及其子代的生长发育, 本文综述了母亲孕期缺铁性贫血对儿童生长发育的影响, 为妊娠期缺铁性贫血的筛查和及时治疗提供依据。

关键词

孕期, 缺铁性贫血, 儿童, 生长发育

Research Advances in the Impact of Maternal Iron-Deficiency Anemia on Child Growth and Development

Jiayu Wu

Pediatric Department, Taixing People's Hospital in Jiangsu Province, Taixing Jiangsu

Received: Jul. 21st, 2025; accepted: Aug. 14th, 2025; published: Aug. 26th, 2025

Abstract

Iron is an essential micronutrient that participates in the growth and development processes across multiple systems of the body. During pregnancy, maternal iron requirements increase significantly, rendering women highly susceptible to iron-deficiency anemia. Gestational iron-deficiency anemia poses serious risks to maternal health and adversely affects the growth and development of offspring. This paper reviews the impact of maternal iron-deficiency anemia during pregnancy on child growth and development, with the aim of providing a scientific basis for screening and timely intervention.

Keywords

Pregnancy, Iron-Deficiency Anemia, Children, Growth and Development

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

1.1. 研究背景

孕期贫血是全球范围内严重威胁母婴健康的重大公共卫生问题，尤其在发展中国家显得更为突出。根据世界卫生组织统计[1]，在 2023 年，全球育龄女性的贫血率为 30.7%，而妊娠女性的贫血率则高达 35.5%，这表明了孕妇是贫血的主要高危人群。妊娠期贫血可分为多种类型[2]，其中，缺铁性贫血(IDA)是最常见的妊娠期贫血[3]，世界卫生组织资料[4]显示，在发达国家 IDA 发生率约 23%，在发展中国家更是高达 52%，在中国[5]孕妇铁缺乏(ID)的患病率达 48.16%，妊娠期 IDA 的患病率为 13.87%，且随着妊娠期的进展，母体血容量增加，血液稀释，母体对铁的需求量增加以及胎儿的生长发育也需要大量营养的支持，在妊娠晚期 IDA 的患病率可达到 17.82%。多项研究表明，IDA 不仅直接影响孕妇健康，导致早产、流产、胎儿窒息等短期不良妊娠结局，更对子代远期的生长发育产生重要影响[6]-[9]。本文就母亲孕期 IDA 对子代生长发育的影响进行综述。

1.2. 研究方法

1.2.1. 检索策略

本研究采用系统文献综述方法。检索数据库包括 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台和维普资讯中文期刊服务平台。检索时间范围为 2005 年 1 月至 2025 年 3 月。中文检索词包括：“孕期缺铁性贫血”、“妊娠期贫血”、“儿童发育”、“认知发育”、“行为发育”、“心脏发育”、“肥胖”、“免疫发育”、“生殖发育”及其组合。英文检索词包括：“maternal iron deficiency anemia”、“gestational anemia”、“child development”、“cognitive development”、“behavioral development”、“cardiac development”、“obesity”、“immune development”、“reproductive development”及其组合。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式。

1.2.2. 文献筛选与纳入

初步检索获得文献后进行标题和摘要筛选，排除明显不相关文献。对可能符合纳入标准的文献进行全文阅读评估。纳入标准：1) 研究对象为孕期经历缺铁性贫血或铁缺乏的妇女及其子代；2) 研究内容涉及子代生长发育(包括但不限于贫血、认知、行为、心脏、肥胖、免疫、生殖系统)的结局；3) 研究类型包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、横断面研究、系统综述和动物实验研究；4) 中英文文献。排除标准：1) 非缺铁性贫血类型的妊娠期贫血研究(如巨幼细胞性贫血、地中海贫血等)；2) 仅关注孕期 IDA 本身或母体结局的研究；3) 个案报告、综述(除非为高质量系统综述/Meta 分析)、会议摘要(除非数据完整可用)、评论；4) 数据无法提取或质量过低的研究。

1.2.3. 质量评价与数据提取

对纳入的观察性研究，使用纽卡斯尔 - 渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行质量评价。对随机对照试验，使用 Cochrane 偏倚风险评估工具。对系统综述/Meta 分析，使用 AMSTAR-2 工具进行评价。然后对入选文献进行质量评价和数据提取，提取信息包括：第一作者、发表年份、研究国家/地区、研究设计、样本量、孕期 IDA/ID 评估方法及时间点、子代结局指标及评估方法、主要发现、控制的主要混杂因素等。证据文献总览见表 1。

Table 1. Overview of evidence on the impact of iron-deficiency anemia during pregnancy on offspring growth and development
表 1. 孕期缺铁性贫血对子代生长发育影响的证据总览

研究领域	作者(年份)	研究类型	样本特征/模型	暴露评估	结局评估	主要发现	质量评价
儿童贫血	Abioye <i>et al.</i> (2019)	前瞻性队列	母婴对(n = 359)	孕早期 IDA 诊断	婴儿 6 月龄贫血	IDA 母亲所生婴儿 6 月龄贫血风险增加	NOS = 8 ★★★★☆
	Young <i>et al.</i> (2023)	前瞻性队列	母婴对(n = 1175, 追踪至 7 岁)	孕期 Hb 水平	儿童 24 月龄 Hb	孕早期低 Hb 与 24 月龄持续 Hb 偏低显著相关	NOS = 9 ★★★★★
神经发育	Tamura <i>et al.</i> (2002)	前瞻性队列	儿童(n = 278, 5 岁)	脐带血铁蛋白	神经心理发育	胎儿期低铁状态与 5 岁时特定神经心理发育滞后显著相关	NOS = 7 ★★☆
	Wieggersma <i>et al.</i> (2019)	回顾性队列	儿童(n = 532, 232)	孕早/晚期贫血诊断	ASD/ADHD 诊断	孕早期贫血增加子代 ASD 风险、ADHD 风险增加	NOS = 8 ★★★★☆
	Siddappa <i>et al.</i> (2004)	病例对照	新生儿(n = 30 缺铁/30 对照)	脐带血铁蛋白水平	听觉识别记忆	缺铁新生儿识别记忆准确率下降	NOS = 6 ★★☆
生殖发育	Okashita <i>et al.</i> (2025)	动物实验	基因敲除小鼠模型	Tfr1 基因敲除	性腺分化	XY 胚胎性逆转率 17.9%	机制验证
	孙煜坤等(2023)	动物实验	SD 孕鼠(雌雄 5 对)	低铁饲料	雄性子代青春期	雄性子代青春期延迟，血清睾酮下降	实验对照
心脏发育	Quezada-Pinedo <i>et al.</i> (2024)	前瞻性队列	母婴对(n = 1972, 子代 10 岁)	孕早期铁代谢指标	心脏 MRI	男性子代 EDV 下降，女性无显著变化	NOS = 8 ★★★★☆
	Chou <i>et al.</i> (2016)	回顾性队列	新生儿(n = 1387, 650)	孕期贫血诊断	先天性心脏病	孕期贫血增加 CHD 风险	NOS = 7 ★★☆
肥胖	Quezada-Pinedo <i>et al.</i> (2023)	前瞻性队列	母婴对(n = 3718, 子代 10 岁)	孕早期铁蛋白	DXA 体脂测量	铁缺乏组儿童：全身脂肪、腰臀比、SAT 均增加	NOS = 8 ★★★★☆
	Gambling <i>et al.</i> (2002)	动物实验	SD 孕鼠(缺铁组 n = 24)	低铁饲料	胎盘组织因子	胎盘瘦素、TNF- α 显著增加	机制探索
免疫发育	Jiang <i>et al.</i> (2019)	基础研究	B 细胞/小鼠模型	铁螯合剂处理	体液免疫	铁缺乏组：浆细胞形成、抗体应答显著降低	机制验证
	Frost <i>et al.</i> (2022)	实验研究	中性粒细胞祖细胞	铁限制培养	粒细胞分化	中性粒细胞数量减少、吞噬功能降低	机制验证
	Teh <i>et al.</i> (2025)	基础实验	CD8 ⁺ T 细胞模型	铁剥夺处理	T 细胞功能	CD8 ⁺ T 细胞增殖、IFN- γ 分泌显著减少	机制探索
	桑璐(2017)	动物实验	SD 孕鼠(缺铁组 n = 12)	低铁饲料	免疫发育	子代胸腺重量降低、IGF-1 mRNA 减少	实验对照

注：1) 质量评价标准：★★★★★：高质量前瞻性队列(NOS≥8)/RCT；★★★★☆：中等质量队列(NOS = 7~8)；★★☆：病例对照/横断面研究(NOS = 6~7)；机制研究：单独标注实验设计特征；NOS：纽卡斯尔 - 渥太华量表(观察性研究，满分 9 分)；2) 关键指标：EDV：心室舒张末期容积；SAT：皮下脂肪组织厚度；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α ；IGF-1：胰岛素样生长因子-1；3) 证据强度分：I 级：大样本前瞻性队列 + 机制验证(儿童贫血、神经发育)；II 级：队列研究 + 动物实验(心脏发育、肥胖)；III 级：动物/机制研究为主(生殖发育、免疫发育)。

2. IDA 对子代各系统的影响

2.1. IDA 与儿童贫血

胎儿完全依赖母体供应来满足其生长发育所需的铁,铁通过胎盘从母亲主动运输到胎儿,孕早期 IDA 损害了胎盘铁转运功能,直接降低胎儿铁储备。而且胎儿的代偿性促红细胞生成素升高具有局限性,无法逆转铁储备耗竭[10]。铁调素是肝脏合成的重要激素[11],是机体铁稳态的“总开关”,母亲孕期缺铁可导致铁调素水平升高[12],高铁调素水平可抑制母体肠道铁吸收以及母体巨噬细胞铁回收,使母体循环血液中的铁显著减少,降低了铁向胎儿的转运效率[13]。母胎铁供应的任何中断对发育中的胎儿尤其有害,当母体铁状况受损时,胎儿铁供应的这种中断增加了新生儿缺铁的风险。最近的一项研究[14]强调了母体铁状况对胎儿和新生儿铁状况的重要性,该研究发现 IDA 母亲所生婴儿脐带血铁蛋白降低 30%~60%,母亲怀孕期间 IDA 可使婴儿 6 月龄贫血的风险增加 2.6 倍。研究[15]还发现,这种关联具有时间效应,孕早期是关键时间窗口期,孕早期 IDA 可直接导致 3 月龄婴儿血红蛋白降低,母亲低 Hb 水平使儿童 24 月龄 Hb 水平持续低于正常参照组,这表明了母亲孕期 IDA 对子代的影响可能贯穿了其生命的前 1000 天。虽然研究已经证实妊娠期贫血与子代贫血存在显著相关性[16],然而,还需考虑潜在的混杂因素,如母亲的社会经济地位、营养状况(其他微量营养素缺乏)、感染、早产、低出生体重以及出生后的喂养方式和铁补充情况。这些因素可能同时影响母亲孕期铁状态和子代贫血风险。尽管调整部分混杂因素后关联仍存在[14],完全排除残余混杂或反向因果(如未测定的遗传因素)仍具挑战性。因此,目前证据支持孕期 IDA 是子代婴儿期贫血的重要危险因素,因果关系强度较高,但非唯一决定因素。

2.2. IDA 与儿童认知与行为发育

近年来,缺铁对儿童神经系统发育的影响一直是研究的热点[17][18]。神经系统是儿童尤其是生命的初期发育最快的系统,研究发现生命早期的铁对大脑功能发育至关重要,也为以后的大脑功能奠定了基础[19]。一致的机制证据表明,发育中的胎儿大脑中足够的铁对于支持神经元和神经胶质能量代谢、树突状树枝形成、突触生成、神经递质合成和新出现的髓鞘形成至关重要[20]。缺铁会破坏这些过程,导致不良的神经系统后果,这些后果通常在缺铁本身得到纠正后仍然存在很长时间,严重者甚至可造成不可逆的损害。孕期胎儿脑铁缺乏会导致海马功能受损和神经化学异常[21],海马体是认知记忆和学习中枢,对大脑的认知功能起着重要作用[22]。孕期缺铁会破坏海马体的发育过程,降低海马体神经代谢的表达,进而对学习和记忆产生不利影响[23]。孕期缺铁还会影响纹状体的代谢,导致多巴胺的合成减少,从而使影响注意力、工作记忆、情绪调节、记忆存储和检索等方面[24]。研究[25]发现,脐带铁蛋白浓度在最低四分位数的婴儿在 5 岁时表现出语言能力、精细和粗大运动以及注意力发育较差。与此研究一致,研究发现出生时缺铁的新生儿听觉识别记忆较差[26]、15 天大时的识别记忆较差[27]、9 个月时较差的运动结果[28]和 5 岁时较差的语言能力、精细运动技能和易处理性较差[29]。2019 年的一项系统评价确实得出结论,母体怀孕期间的铁状况可能与后代的认知、学业成绩和行为有关[29]。在妊娠早期或妊娠中期被诊断患有贫血的妇女的后代患神经系统疾病(例如自闭症谱系障碍和注意力缺陷/多动障碍)的风险增加[30]。

以上大量观察性研究[25]-[30]报告了孕期 ID 或 IDA 与子代较差神经发育结局(认知、运动、行为)的关联。动物模型[20]-[24]提供了强有力的机制证据,证明胎儿期铁缺乏直接损害关键脑区(海马、纹状体)的发育和神经递质功能,且部分效应不可逆。然而,在人类研究中确立因果关系更为复杂。重要的混杂因素包括:父母的教育水平、家庭认知刺激环境、子代出生后的营养状况(特别是持续铁缺乏)、铅暴露、早产、低出生体重、母亲孕期压力/抑郁,以及其他影响神经发育的遗传和环境因素。虽然一些研究尝试控制部分混杂因素(如父母教育、出生体重)[25][30],残余混杂的可能性仍然存在。此外,神经发育评估

方法多样,追踪时间长短不一,增加了结果比较的难度。基于现有证据(强生物学机制 + 一致性观察性关联),孕期 IDA 被认为是子代神经发育不良结局的重要风险因素,但更严谨的前瞻性队列研究(充分控制混杂)和随机对照试验(孕期补铁干预的长期神经发育结局)有助于进一步阐明因果关系。

2.3. IDA 与儿童生殖系统发育

铁离子(Fe^{2+})在雄性的性决定中起着关键作用。 Fe^{2+} 是组蛋白去甲基化酶的必需辅因子,激活雄性决定基因 *Sry* 的表达[31][32]。在性决定关键期,胚胎睾丸支持前体细胞高表达铁代谢基因,促进 Fe^{2+} 积累,确保 *Sry* 激活[33]。2025 年,最新的一项突破性研究[34]发现,孕期缺铁会对子代的生殖系统产生影响,铁缺乏可导致子代雄性向雌性逆转。该基因实验发现条件性敲除性腺体细胞 *Tfrc* (铁转运蛋白基因),使 XY 胚胎性腺 Fe^{2+} 减少 50%, *Sry* 表达下降 50%,睾丸发育失败,进而导致 13.5% XY 子代出现完全性逆转,由雄性变成雌性。另外,体外实验显示铁螯合剂(去铁胺)处理培养的 XY 性腺,使细胞铁水平降至 40%, *Sry* 表达降至对照的 1/5, 90% XY 性腺分化为卵巢样结构。而在孕期给予另一种铁螯合剂(地拉罗司)后,使 7% XY 子代发生性逆转。研究者们还通过饮食诱导发现母鼠长期低铁饮食使 4.7% XY 子代发生性逆转(而对照组为 0%)。这也给大众敲响了警钟,全球约 35.5% 孕妇存在缺铁,而人类 46 XY 性发育异常与铁代谢紊乱相关,提示母体铁状态是胎儿性发育的关键环境因素,此外,我国动物研究[35]还发现,母鼠孕期缺铁会延迟雄性子代小鼠青春期发育,并阻碍雄性子代小鼠青春期完成前的机体生长发育。

动物实验[34][35]研究通过基因敲除、铁螯合剂和饮食控制等方法,直接操纵铁水平,提供了强有力的实验证据证明孕期严重铁缺乏是导致小鼠 XY 子代性逆转和青春期延迟的直接原因。机制研究[31]-[34]阐明了 Fe^{2+} 在 *Sry* 基因激活和雄性决定中的关键作用,为因果关系提供了分子基础。然而,目前尚缺乏在人类中证明此因果关系的直接证据。人类性发育异常病因复杂,涉及多种遗传和环境因素。动物模型中观察到的性逆转发生率远高于人类性发育异常中明确归因于母体铁缺乏的病例(目前无报道)。将小鼠实验结果外推至人类需极度谨慎,物种差异、铁缺乏程度和持续时间,以及人类性决定关键期的铁需求阈值均需进一步研究。因此,现有证据(主要是动物实验)强烈支持孕期严重铁缺乏是导致子代(雄性)生殖系统发育异常(性逆转、青春期延迟)的潜在致病因素,但在人类中的因果关系强度和普遍性尚未确立,是未来研究的重点方向。

2.4. IDA 与儿童心脏发育

心血管系统的发育启动于妊娠早期阶段。首次可检测到的心跳活动大约发生在妊娠第 22 天。至妊娠第 4 周末期,活跃的血液循环系统已建立[36]。因此,此发育阶段被界定为心脏形态发生最易受干扰的关键窗口期。该时期也凸显了母体铁营养状态在此关键窗口期内潜在的显著重要性[37]。母体铁稳态的失调,可能导致胎儿发育轨迹偏离正常路径。这种偏离可能增加子代未来罹患心血管疾病的风险[38]。2024 年发表的一项前瞻性队列研究[39]为此提供了证据,该研究纳入了 1972 对母婴对,在母亲孕期测量其铁代谢指标,并在子代 10 岁时对其进行心脏磁共振成像(MRI)检查,研究发现,妊娠早期母体铁状态异常,能够性别依赖性地影响子代的心脏结构发育,尤其在男性子代中观察到心室容积的改变,具体而言,研究数据表明,在男性子代中,妊娠早期母体铁稳态紊乱,可能与心脏心室舒张末期容积发生永久性改变相关。然而,在女性子代中,未观察到具有统计学意义的显著关联。这种性别二态性,推测可能与性别差异性的抗氧化防御能力以及红细胞生成活性水平有关。与此发现一致,中国台湾地区一项大规模队列研究[40]覆盖了 1,387,650 名新生儿的数据,该研究发现,母亲在妊娠期发生贫血状况,可能增加子代患先天性心脏病(CHD)的风险。机制研究上,心脏发育早期对氧化应激敏感[37],铁缺乏可能通过增加活性氧(ROS)产生或损害抗氧化防御(尤其在雄性胚胎)干扰心脏细胞分化和形态发生。然而,确立因果关系面

临挑战: 1) CHD 病因复杂, 涉及遗传、环境等多种因素, IDA 作为单一暴露的贡献度难以量化; 2) 观察性研究[39][40]虽尝试控制部分混杂因素(如母亲年龄、糖尿病、吸烟), 但残余混杂(如未测量的遗传易感性、其他营养缺乏、环境污染物)仍可能影响结果; 3) 研究[39]发现的是心室容积改变(非特定结构畸形), 其长期临床意义尚不明确; 4) 性别差异的机制尚属推测[39]。因此, 现有证据提示孕期 IDA 可能是子代心脏发育异常(特别是结构改变)的一个风险因素, 尤其是在关键窗口期(孕早期), 但其作为独立因果因素的作用强度及机制需更多研究(包括机制探索和充分控制混杂的前瞻性研究)证实。

2.5. IDA 与肥胖

早就有动物研究[41]发现, 妊娠早期的铁状况可能与子代的肥胖有关, 怀孕期间缺铁会导致胎儿不成比例的的生长和后代肥胖。2012 年, 一项孟德尔随机化研究[42]通过分析 348 名成年后代体重数据, 发现在人类群体中, 母体铁状态对成年后代血压或肥胖不存在明显的因果影响, 但是该研究样本量小且母体铁状态非孕期测量, 研究结果存在一定的局限性。2023 年, 一项前瞻性队列研究[43]分析了 3718 对母婴的情况, 研究者们测量了母亲怀孕早期的铁蛋白、转铁蛋白和转铁蛋白饱和度。然后测量了子代 10 岁时的体重(kg)/身高²(m²)(BMI)、脂肪质量指数和脂肪质量比、皮下脂肪指数, 结果发现, 孕早期铁缺乏与儿童全身脂肪、腰臀脂肪比和皮下脂肪增加有关。

目前母体怀孕期间铁状况影响后代体脂堆积的机制尚不完全清楚。研究发现, 母体孕期缺铁导致胎盘线粒体功能障碍, 引发氧化应激, 损伤胎盘绒毛结构、激活炎症通路, 促使胎盘分泌更多瘦素和肿瘤坏死因子- α , 这些因子直接进入胎儿循环, 刺激脂肪细胞分化和脂质蓄积[44]。此外, 母亲孕期缺铁导致体内铁调素水平升高, 而高铁调素水平可直接作用于脂肪组织, 激活脂肪合成酶并且抑制脂联素分泌, 促进甘油三酯合成, 脂肪分解减少及胰岛素敏感性降低[45][46]。虽然动物实验[41]和机制研究[44]-[46]提供了可能的生物学通路, 然而, 需考虑重要混杂因素: 母亲孕前 BMI 及孕期增重、妊娠期糖尿病、子代出生体重、出生后喂养方式(如母乳喂养持续时间)、儿童期饮食质量和体力活动水平、父母肥胖史以及社会经济因素。这些因素均与子代肥胖风险密切相关, 且可能与母亲孕期铁状态存在关联(如肥胖女性更易患铁缺乏)。2023 年的队列研究[43]虽控制部分混杂(如母亲教育、孕前 BMI、吸烟), 但完全排除混杂影响仍困难。此外, 观察到的关联是孕早期铁状态与 10 岁时体脂, 中间漫长时期内的影响因素众多。因此, 当前证据支持孕期(尤其早期)铁缺乏是子代后期肥胖的一个潜在风险因素, 其独立的因果作用及贡献度需通过更严谨的设计(如充分控制混杂的大型队列、孟德尔随机化研究、孕期补铁干预的长期随访试验)进一步验证。

2.6. IDA 与免疫系统发育

王福梯教授团队于 2019 年在《Nature Communications》发表的研究[47], 揭示了铁离子依赖性组蛋白 H3K9 去甲基化对 B 细胞增殖与体液免疫功能的关键调控作用。该研究证实, 铁缺乏状态会显著抑制 B 细胞的增殖能力。更为重要的是, 浆细胞的形成在此条件下受到接近完全的抑制, 最终损害机体的体液免疫应答能力。中性粒细胞的生成过程对铁离子具有高度依赖性。铁缺乏可导致粒细胞祖细胞的细胞周期进程发生紊乱, 阻碍其向成熟中性粒细胞的分化。其结果是, 外周血中的中性粒细胞数量出现显著下降。此外, 在低铁微环境中, 成熟中性粒细胞的吞噬功能受损, 进而削弱其杀菌效能[48]。根据 2025 年最新公布的动物研究数据[49], 铁缺乏能够诱导线粒体功能发生障碍。同时, T 细胞的分化过程也受到损害。这些效应共同作用, 显著地抑制了 CD8⁺ T 细胞的增殖潜能。另外, 利用孕鼠缺铁模型进行的实验表明, 子代垂体中生长激素 mRNA 的表达水平显著降低。子代肝脏中胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) mRNA 的表达也呈现同步下调。该生长激素-IGF-1 信号通路对于胸腺的正常发育以及淋巴细胞的分化至关重要。该通路的抑制, 直接导致了子代免疫器官发育的迟缓以及出生体重的降低[50]。

体外细胞实验[47][48]和动物模型(包括孕期缺铁模型)[49][50]的机制研究明确证明了铁在免疫细胞(B细胞、中性粒细胞、T细胞)发育、分化和功能中不可或缺,铁缺乏可直接损害这些过程。孕鼠模型[49]进一步显示母体铁缺乏通过抑制 GH-IGF1 轴影响子代免疫器官(胸腺)发育和出生体重。这些实验证据提供了铁缺乏直接损害免疫系统发育和功能的生物学合理性。然而,在人类子代中直接验证孕期 IDA 对免疫系统发育的长期因果影响的研究相对缺乏。人类研究面临挑战:1) 直接评估胎儿/新生儿免疫细胞功能的侵入性方法受限;2) 子代免疫功能的长期评估(如感染易感性、疫苗反应)受出生后营养、感染暴露、环境因素等强烈影响,难以单独归因于孕期暴露;3) 潜在混杂因素(如母亲感染、其他营养缺乏、社会经济状况)同样影响子代免疫状态。因此,强有力的机制证据支持铁是免疫发育所必需,孕期铁缺乏在实验条件下是损害子代免疫发育的致病因素。但在人类群体中,孕期 IDA 对子代免疫功能(如特定感染抵抗力、自身免疫病风险)的独立长期因果效应仍需更多结合流行病学观察和机制探索的研究来确认。

3. 总结与展望

综上所述,妊娠期 IDA 是孕期的常见疾病,对子代远期各系统的发育均存在负面影响,母亲孕期的健康与子代的健康密切相关,因此孕期定期筛查贫血并且及时补铁具有重要意义,本综述基于现有研究证据,提示孕期 IDA 与子代多系统发育不良结局存在关联,其中部分关联(如婴儿期贫血、动物模型中的神经和生殖发育损害)有较强的生物学机制和/或观察性证据支持其潜在的因果关系。然而,需认识到许多人类研究发现的关联可能受到混杂因素的影响,且不同系统发育结局的因果证据强度不一(如神经发育、婴儿贫血的证据较强,肥胖、特定心脏结构改变的证据需更多验证,人类生殖发育异常的直接证据尚缺乏)。目前妊娠期 IDA 对子代生长发育影响的确切机制尚未明确,还需进一步研究。特别是设计严谨、充分控制混杂因素的前瞻性队列研究、随机对照试验的长期随访以及深入的机制探索。

参考文献

- [1] World Health Organization (2024) Anaemia in Women and Children. https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children
- [2] 耿慧珍, 王子莲. 妊娠期贫血常见病因及诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(12): 1156-1159.
- [3] James, A.H. (2021) Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, **138**, 663-674. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004559>
- [4] World Health Organization (2014) Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers.
- [5] 何国琳, 孙鑫, 谭婧, 等. 中国部分城市妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血患病率的调查[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 761-767.
- [6] Martí, A., Peña-Martí, G., Muñoz, S., *et al.* (2001) Association between Prematurity and Maternal Anemia in Venezuelan Pregnant Women during Third Trimester at Labor. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, **51**, 44-48.
- [7] Scholl, T.O. (2005) Iron Status during Pregnancy: Setting the Stage for Mother and Infant. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **81**, 1218S-1222S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1218>
- [8] Finkelstein, J.L., Kurpad, A.V., Bose, B., Thomas, T., Srinivasan, K. and Duggan, C. (2019) Anaemia and Iron Deficiency in Pregnancy and Adverse Perinatal Outcomes in Southern India. *European Journal of Clinical Nutrition*, **74**, 112-125. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0464-3>
- [9] Rahmati, S., Azami, M., Badfar, G., Parizad, N. and Sayehmiri, K. (2019) The Relationship between Maternal Anemia during Pregnancy with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **33**, 2679-2689. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1555811>
- [10] Sangkhae, V., Fisher, A.L., Ganz, T. and Nemeth, E. (2023) Iron Homeostasis during Pregnancy: Maternal, Placental, and Fetal Regulatory Mechanisms. *Annual Review of Nutrition*, **43**, 279-300. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061021-030404>
- [11] Park, C.H., Valore, E.V., Waring, A.J. and Ganz, T. (2001) Hecpudin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 7806-7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.m008922200>

- [12] Hallberg, L. and Rossander-Hultén, L. (1991) Iron Requirements in Menstruating Women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **54**, 1047-1058. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1047>
- [13] Sangkhak, V. and Nemeth, E. (2017) Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin. *Advances in Nutrition*, **8**, 126-136.
- [14] Abioye, A.I., McDonald, E.A., Park, S., Ripp, K., Bennett, B., Wu, H.W., et al. (2019) Maternal Anemia Type during Pregnancy Is Associated with Anemia Risk among Offspring during Infancy. *Pediatric Research*, **86**, 396-402. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0433-5>
- [15] Young, M.F., Nguyen, P., Tran, L.M., Khuong, L.Q., Tandon, S., Martorell, R., et al. (2023) Maternal Hemoglobin Concentrations across Pregnancy and Child Health and Development from Birth through 6-7 Years. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article 1114101. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1114101>
- [16] Scholl, T.O. (2011) Maternal Iron Status: Relation to Fetal Growth, Length of Gestation, and Iron Endowment of the Neonate. *Nutrition Reviews*, **69**, S23-S29. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x>
- [17] 张一妙, 朱丽红. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血对子代大脑发育影响的研究进展[J]. 现代医学, 2023, 51(3): 412-416.
- [18] Pivina, L., Semenova, Y., Doşa, M.D., Dauletyarova, M. and Bjørklund, G. (2019) Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *Journal of Molecular Neuroscience*, **68**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01276-1>
- [19] McCarthy, E.K., Murray, D.M. and Kiely, M.E. (2021) Iron Deficiency during the First 1000 Days of Life: Are We Doing Enough to Protect the Developing Brain? *Proceedings of the Nutrition Society*, **81**, 108-118. <https://doi.org/10.1017/s0029665121002858>
- [20] Lozoff, B. (2011) Early Iron Deficiency Has Brain and Behavior Effects Consistent with Dopaminergic Dysfunction¹⁻³. *The Journal of Nutrition*, **141**, 740S-746S. <https://doi.org/10.3945/jn.110.131169>
- [21] Georgieff, M.K. (2011) Long-Term Brain and Behavioral Consequences of Early Iron Deficiency. *Nutrition Reviews*, **69**, S43-S48. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00432.x>
- [22] de Ungria, M., Rao, R., Wobken, J.D., Luciana, M., Nelson, C.A. and Georgieff, M.K. (2000) Perinatal Iron Deficiency Decreases Cytochrome C Oxidase (CytOx) Activity in Selected Regions of Neonatal Rat Brain. *Pediatric Research*, **48**, 169-176. <https://doi.org/10.1203/00006450-200008000-00009>
- [23] Bastian, T.W., von Hohenberg, W.C., Georgieff, M.K. and Lanier, L.M. (2018) Chronic Energy Depletion Due to Iron Deficiency Impairs Dendritic Mitochondrial Motility during Hippocampal Neuron Development. *The Journal of Neuroscience*, **39**, 802-813. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1504-18.2018>
- [24] Shah, H.E., Bhawnani, N., Ethirajulu, A., Alkasabera, A., Onyali, C.B., Anim-Koranteng, C., et al. (2021) Iron Deficiency-Induced Changes in the Hippocampus, Corpus Striatum, and Monoamines Levels That Lead to Anxiety, Depression, Sleep Disorders, and Psychotic Disorders. *Cureus*, **13**, e18138. <https://doi.org/10.7759/cureus.18138>
- [25] Tamura, T., Goldenberg, R.L., Hou, J., Johnston, K.E., Cliver, S.P., Ramey, S.L., et al. (2002) Cord Serum Ferritin Concentrations and Mental and Psychomotor Development of Children at Five Years of Age. *The Journal of Pediatrics*, **140**, 165-170. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.120688>
- [26] Choudhury, V., Amin, S.B., Agarwal, A., Srivastava, L., Soni, A. and Saluja, S. (2015) Latent Iron Deficiency at Birth Influences Auditory Neural Maturation in Late Preterm and Term Infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **102**, 1030-1034. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113084>
- [27] Siddappa, A.M., Georgieff, M.K., Wewerka, S., Worwa, C., Nelson, C.A. and Deregner, R. (2004) Iron Deficiency Alters Auditory Recognition Memory in Newborn Infants of Diabetic Mothers. *Pediatric Research*, **55**, 1034-1041. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000127021.38207.62>
- [28] Santos, D.C.C., Angulo-Barroso, R.M., Li, M., Bian, Y., Sturza, J., Richards, B., et al. (2017) Timing, Duration, and Severity of Iron Deficiency in Early Development and Motor Outcomes at 9 Months. *European Journal of Clinical Nutrition*, **72**, 332-341. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0015-8>
- [29] Janbek, J., Sarki, M., Specht, I.O. and Heitmann, B.L. (2019) A Systematic Literature Review of the Relation between Iron Status/Anemia in Pregnancy and Offspring Neurodevelopment. *European Journal of Clinical Nutrition*, **73**, 1561-1578. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0400-6>
- [30] Wieggersma, A.M., Dalman, C., Lee, B.K., Karlsson, H. and Gardner, R.M. (2019) Association of Prenatal Maternal Anemia with Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*, **76**, 1294-1304. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2309>
- [31] Kuroki, S., Matoba, S., Akiyoshi, M., Matsumura, Y., Miyachi, H., Mise, N., et al. (2013) Epigenetic Regulation of Mouse Sex Determination by the Histone Demethylase Jmjd1a. *Science*, **341**, 1106-1109. <https://doi.org/10.1126/science.1239864>

- [32] Kuroki, S., Okashita, N., Baba, S., Maeda, R., Miyawaki, S., Yano, M., *et al.* (2017) Rescuing the Aberrant Sex Development of H3K9 Demethylase Jmjd1a-Deficient Mice by Modulating H3K9 Methylation Balance. *PLOS Genetics*, **13**, e1007034. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007034>
- [33] Kashimada, K. and Koopman, P. (2010) *sry*: The Master Switch in Mammalian Sex Determination. *Development*, **137**, 3921-3930. <https://doi.org/10.1242/dev.048983>
- [34] Okashita, N., Maeda, R., Kuroki, S., Sasaki, K., Uno, Y., Koopman, P., *et al.* (2025) Maternal Iron Deficiency Causes Male-to-Female Sex Reversal in Mouse Embryos. *Nature*, **643**, 262-270. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09063-2>
- [35] 孙煜坤, 刘海燕, 郝长付. 母鼠孕期缺铁对雄性子代小鼠青春期的影响[C]//中国毒理学会. 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 郑州: 郑州大学公共卫生学院, 2023: 458-459.
- [36] Sadler, T.W. (2015) Langman: Embriología Médica, 13ª Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
- [37] Tan, C.M.J. and Lewandowski, A.J. (2019) The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **47**, 373-386. <https://doi.org/10.1159/000501906>
- [38] Quezada-Pinedo, H.G., Cassel, F., Duijts, L., Muckenthaler, M.U., Gassmann, M., Jaddoe, V.W.V., *et al.* (2021) Maternal Iron Status in Pregnancy and Child Health Outcomes after Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **13**, Article No. 2221. <https://doi.org/10.3390/nu13072221>
- [39] Quezada-Pinedo, H.G., Jaddoe, V., Gaillard, R., Duijts, L., van Rijn, B., Reiss, I.K.M., *et al.* (2024) Maternal Hemoglobin and Iron Status in Early Pregnancy and Childhood Cardiac Outcomes. *Clinical Nutrition*, **43**, 1997-2004. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.07.009>
- [40] Chou, H., Chiou, M., Liang, F., Chen, L., Lu, T. and Li, C. (2016) Association of Maternal Chronic Disease with Risk of Congenital Heart Disease in Offspring. *Canadian Medical Association Journal*, **188**, E438-E446. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160061>
- [41] Crowe, C., Dandekar, P., Fox, M., Dhingra, K., Bennet, L. and Hanson, M.A. (1995) The Effects of Anaemia on Heart, Placenta and Body Weight, and Blood Pressure in Fetal and Neonatal Rats. *The Journal of Physiology*, **488**, 515-519. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020986>
- [42] Alwan, N.A., Lawlor, D.A., McArdle, H.J., *et al.* (2012) Exploring the Relationship between Maternal Iron Status and Offspring's Blood Pressure and Adiposity: A Mendelian Randomization Study. *Clinical Epidemiology*, **4**, 193-200. <https://doi.org/10.2147/clep.s33833>
- [43] Quezada-Pinedo, H.G., Jaddoe, V., Duijts, L., Muka, T., Vermeulen, M.J., Reiss, I.K.M., *et al.* (2023) Maternal Iron Status in Early Pregnancy and Childhood Body Fat Measures and Cardiometabolic Risk Factors: A Population-Based Prospective Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **117**, 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2022.10.006>
- [44] Gambling, L., Charania, Z., Hannah, L., Antipatis, C., Lea, R.G. and McArdle, H.J. (2002) Effect of Iron Deficiency on Placental Cytokine Expression and Fetal Growth in the Pregnant Rat. *Biology of Reproduction*, **66**, 516-523. <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.2.516>
- [45] Hilton, C., Sabaratnam, R., Drakesmith, H. and Karpe, F. (2023) Iron, Glucose and Fat Metabolism and Obesity: An Intertwined Relationship. *International Journal of Obesity*, **47**, 554-563. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01299-0>
- [46] Yang, X., Wang, X., Yang, Z. and Lu, H. (2025) Iron-Mediated Regulation in Adipose Tissue: A Comprehensive Review of Metabolism and Physiological Effects. *Current Obesity Reports*, **14**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1007/s13679-024-00600-0>
- [47] Jiang, Y., Li, C., Wu, Q., An, P., Huang, L., Wang, J., *et al.* (2019) Iron-Dependent Histone 3 Lysine 9 Demethylation Controls B Cell Proliferation and Humoral Immune Responses. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2935. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11002-5>
- [48] Frost, J.N., Wideman, S.K., Preston, A.E., Teh, M.R., Ai, Z., Wang, L., *et al.* (2022) Plasma Iron Controls Neutrophil Production and Function. *Science Advances*, **8**, eabq5384. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5384>
- [49] Teh, M.R., Gudgeon, N., Frost, J.N., Sinclair, L.V., Smith, A.L., Millington, C.L., *et al.* (2025) Iron Deficiency Causes Aspartate-Sensitive Dysfunction in CD8⁺ T Cells. *Nature Communications*, **16**, Article No. 5355. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60204-7>
- [50] 桑璐. 孕鼠铁缺乏对子代下丘脑-垂体及其 IGF-1 轴影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 石河子: 石河子大学, 2017.