

· 母婴问题研究 ·

妊娠期母体铁营养状态及铁补充剂应用对围生结局影响的研究进展

闫琪, 李光辉*

【摘要】 铁缺乏是全球最常见的营养不良性问题, 妊娠期机体对铁的需求量大幅增加, 更容易发生缺铁性贫血, 铁补充剂已广泛应用于妊娠期, 若使用不当, 可能会带来铁营养过剩问题, 铁过量也同样会对围生结局产生不良影响。本文回顾了相关文献, 对妊娠期铁缺乏、缺铁性贫血及铁过量对围生结局产生影响的研究进展进行总结, 指出妊娠期铁缺乏、缺铁性贫血低风险的女性使用铁补充剂的必要性及剂量问题十分重要, 但目前国际上对此观点尚不统一, 仍需要更多的研究来确定妊娠期补铁的安全性及有效剂量。

【关键词】 贫血, 缺铁性; 孕妇; 铁过量; 铁缺乏; 铁补充剂; 围生结局

【中图分类号】 R-05 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.315

闫琪, 李光辉. 妊娠期母体铁营养状态及铁补充剂应用对围生结局影响的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(3): 258-262. [www.chinagp.net]

YAN Q, LI G H. Advances in the effects of maternal iron status and iron supplementation during pregnancy on perinatal outcome [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(3): 258-262.

Advances in the Effects of Maternal Iron Status and Iron Supplementation during Pregnancy on Perinatal Outcome

YAN Qi, LI Guanghui*

Department of Perinatal Endocrinology and Metabolism, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

*Corresponding author: LI Guanghui, Chief physician, Professor; E-mail: liguanghui2007@163.com

【Abstract】 Iron deficiency is the most common nutrition problem in the world. The demand for iron is greatly increased in pregnant women, so they are more susceptible to iron deficiency anemia. Iron supplements have been widely used nowadays. But improper use may result in iron overload. And this will also have a negative impact on the perinatal outcome. We reviewed many articles, and summarized the research progress of the impact of maternal iron deficiency, iron deficiency anemia and iron excess during pregnancy on perinatal outcome, and put forward that iron supplementation and the safe dose of iron supplements are very important for women with iron deficiency or low risk of iron deficiency anemia during pregnancy. However, there is no global consensus on the safety of iron supplementation and effective dose of iron supplements for pregnant women, so more relevant studies are needed.

【Key words】 Anemia, iron-deficiency; Pregnant women; Excess iron; Iron deficiency; Iron supplements; Perinatal outcome

妊娠期缺铁性贫血 (IDA) 指妊娠期 Hb < 110 g/L^[1], 是妊娠期最常见的贫血类型。妊娠期铁缺乏 (ID) 目前尚无统一的诊断标准, 我国指南建议将血清铁蛋白 (SF) < 20 μg/L 诊断为妊娠 ID^[2]。2005 年世界卫生组织 (WHO) 数据显示全球妊娠期女性贫血患病率为 43%, 约有 5 600 万女性受到影响, 其中约

3 200 万人来自亚洲^[3]。截至 2011 年, 全球贫血问题略有改善, 妊娠期女性的血红蛋白 (Hb) 从 112 g/L 增加到 114 g/L, 贫血患病率降至 38%^[4], 但世界上贫困地区的 Hb 水平仍然很低, 贫血患病率仍居高不下。我国的调查数据显示, 2011—2012 年中国妊娠期女性贫血的检出率为 17.2%, 贫困农村可高达 20.2%, 且妊娠中、晚期为贫血发生的高峰期^[5]。妊娠期贫血依然是一个重大的公共卫生问题。现铁补充剂已广泛应用于临床, 若使用不当, 也可能会带来铁营养过剩问题。本文通过回顾文献, 对妊娠期 ID、IDA、铁过量对围生结局影响的研究进展进行了总结。

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFC1000304); 北京市自然科学基金 B 类重点项目 (KZ201610025023)

100026 北京市, 首都医科大学附属北京妇产医院围产内分泌代谢科

*通信作者: 李光辉, 主任医师, 教授;

E-mail: liguanghui2007@163.com

1 铁代谢与铁状态评价指标

铁的吸收部位主要在十二指肠及空肠上段。 Fe^{2+} 可以透过小肠黏膜被吸收, 酸性环境、维生素 C 和谷胱甘肽可将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} , 有利于铁的吸收; 而鞣酸、草酸、植酸等可与铁形成不溶性或不可吸收的铁复合物, 影响铁的吸收。随后 Fe^{2+} 在小肠黏膜上皮细胞中氧化为 Fe^{3+} , Fe^{3+} 在血液中与转铁蛋白结合被转运, 再与之分离并还原成 Fe^{2+} , 参与 Hb 的形成。当红细胞内铁缺乏时, 表达于红系造血细胞膜表面的转铁蛋白受体脱落进入血液, 成为血清可溶性转铁蛋白受体 (sTfR); 同时, Hb 合成发生障碍, 大量原卟啉不能与铁结合成为血红素, 以游离原卟啉 (FEP) 的形式积累在红细胞内, 或与锌原子结合成为锌原卟啉 (ZPP)。

SF 是一个最常用的评估妊娠期母体铁状态的指标, 但同时 SF 也是一种急性期反应物, 在炎性反应或感染时 SF 会反应性升高。在使用 SF 作为铁状态评价指标时, 很少有研究考虑到其与炎性反应之间的密切联系。sTfR 先前被认为当存在炎性反应时其评价铁状态更有意义, 但新出现的证据表明其水平也随着感染或 C 反应蛋白 (CRP) 水平的增加而增加^[6]。铁调素是一种在铁稳态中起关键作用的肝激素, 是铁稳态的主要调节因子, 调节肠道中膳食来源的铁吸收、巨噬细胞中的循环铁和肝脏中的铁储存^[7], 其作为一种新的铁状态指标已经引起广泛关注。但铁调素水平也可能受到炎性反应影响^[8]。因此, 现常用于评估铁状态的指标由于受到炎性反应等的影响, 会导致研究结果有所偏差, 目前仍缺乏评估机体铁状态的适当指标。

2 妊娠期母体铁营养状态对围生结局的影响

2.1 妊娠期 ID 对母体的影响 妊娠期贫血会增加剖宫产、产后出血风险, 使围生期病死率和发病率的风险增加^[9]。我国进行的一项回顾性研究显示, 重度贫血组产后出血率 (15.1%)、剖宫产率 (20.8%)、羊水污染率 (24.5%) 高于轻度贫血组和对照组 ($P < 0.05$), 但 3 组患者产钳助产率和羊水过少发生率差异无统计学意义^[10]。妊娠期 ID 还会对产妇甲状腺功能产生不良影响。瑞士的一项研究显示, 与妊娠晚期体内铁状态正常女性相比, 铁储存不足的女性发生低总甲状腺素 (TT_4) ($< 100 \text{ nmol/L}$) 的相对风险为 7.8 [95%CI (4.1, 14.9)], 且更易发生高促甲状腺激素 (TSH)^[11]。这可能是由于 ID 影响了血红素依赖性甲状腺过氧化物酶, 从而限制了甲状腺激素的合成。还有研究发现糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 也会受到铁状态影响, 在 ID 时, 妊娠期女性的 HbA_{1c} 水平显著升高^[12], 因此, 在贫血妊娠期女性中, 使用 HbA_{1c} 评估其血糖水平的准确性将会受到影响。

2.2 妊娠期铁过量对母体的影响 妊娠期体内高铁状态会使妊娠期糖尿病 (GDM) 的发生风险增加。在美国

多种族人群中进行的前瞻性纵向研究显示, 调整 GDM 的主要危险因素后, 铁调素、铁蛋白水平与 GDM 发生风险呈正相关, 其中铁蛋白水平最高四分位数与最低四分位数调整后的 OR 值 (95%CI) 在第 10~14 周为 2.43 (1.12, 5.28), 在第 15~26 周为 3.95 (1.38, 11.30)^[13]。也有研究表明, 妊娠早期高 Hb、铁蛋白水平使 GDM 的发生风险增加 50% 以上^[14]。妊娠早期体内高铁状态对 GDM 的发生可能具有预测作用, 有研究者指出妊娠早期 SF 和铁预测 GDM 的临界值分别为 $67.8 \mu\text{g/L}$ (灵敏度为 0.885, 特异度为 0.842) 和 52.9 mmol/L (灵敏度为 0.878, 特异度为 0.783)^[15]。铁过量导致 GDM 发生风险增加可能的机制是多余的铁摄入量会促进血液循环中非转铁蛋白结合铁而发生氧化应激, 从而导致脂质过氧化和 DNA 损伤^[16-17]。此外, 铁超载可能会导致全身炎症反应综合征^[18]。但也有研究显示, 在对非贫血女性额外使用铁补充剂后, 并未观察到额外的铁补充对 GDM 发生风险有影响 [RR=1.04, 95%CI (0.70, 1.53)]^[19]。

2.3 妊娠期 ID 对胎儿及新生儿的影响 妊娠期 ID 及 IDA 可增加低出生体质量儿、早产、胎儿窘迫、新生儿窒息等的风险。在不同妊娠时期, 母体 ID 会对妊娠结局产生不同影响。英国进行的一项妊娠期铁状态研究发现, 妊娠早期母体 ID 与低出生体质量儿发生风险较高有关 [调整后 OR=2.2, 95%CI (1.1, 4.1)], 若 $\text{Hb} < 110 \text{ g/L}$, 低出生体质量儿风险将增加 3 倍^[20]。2012 年一项荟萃分析表明母体中度至重度贫血, 低出生体质量儿风险增加 53% [OR=1.53, 95%CI (1.24, 1.87)]^[21]。但妊娠晚期发生贫血的妊娠期女性, 其低出生体质量儿风险较低^[22]。妊娠期女性于妊娠早期或妊娠中期发生贫血, 其早产的风险显著升高 [调整后 OR=1.29, 95%CI (1.09, 1.53)]^[23]。但也有研究显示早产与妊娠中期贫血没有关系^[24]。此外, 妊娠早期 Hb 水平较低的女性死胎的发生风险较高^[25]。

妊娠期 ID、IDA 还会影响婴儿的神经系统发育。脑源性神经营养因子 (BDNF) 在学习、记忆和行为的发展中起重要作用。SF 水平低 ($< 12 \mu\text{g/L}$) 的足月妊娠期女性其新生儿血浆 BDNF 水平较低^[26]。在中国西部农村进行的一项双盲随机对照试验发现, 与产前非 IDA 组相比, 产前 IDA 组 12、18、24 月龄时智力发育指数 (采用 Bayley 婴幼儿发展评估量表评估) 显著降低^[27]。还有研究显示, 妊娠晚期母亲 ID 越严重, 胎儿神经系统完整性越差^[28]。

有动物实验表明喂食 ID 膳食的小鼠, 其胎儿脑铁含量较低, 冠臀长度较短^[29], 妊娠期 ID 增加了后代的心血管疾病风险^[30], 但目前的人群研究中并未观察到上述表现^[31-32]。

2.4 妊娠期铁过量对胎儿及新生儿的影响 妊娠期 Hb 水平相对过高也会有不良影响。SCANLON 等^[22]对美国 173 371 名妊娠期女性进行评估,结果表明妊娠早期或中期 Hb 水平高或极高的妇女,其低出生体质量儿的风险升高。对我国 164 667 名女性的研究结果显示,妊娠晚期 Hb 水平高者早产^[24]、死胎^[25]的发生风险更高。妊娠期母体血浆容量增加(主要在妊娠中期和妊娠晚期增加),妊娠中期和妊娠晚期高 Hb 水平可能是血浆容量扩张不足的标志,这可能与不良出生结局有关。

3 妊娠期铁补充剂应用对围生结局的影响

妊娠期铁的需要量明显增加,由妊娠早期的 0.8 mg/d 增加至妊娠中期的 7.5 mg/d,整个妊娠期的平均需要量是 4.4 mg/d^[33]。另外,妊娠期循环血容量增加,但血浆的增加量(平均 1 000 ml)大于红细胞的增加量(平均 450 ml),因此会出现血液稀释。以上两点原因使得妊娠期易发生贫血,且以 IDA 最常见。当单纯膳食措施不足以弥补 ID 时,就需要额外使用铁补充剂。

荟萃分析显示,使用铁补充剂的母体平均 Hb 水平增加 4.59 g/L,并显著降低贫血、ID、IDA 和低出生体质量儿的风险^[23]。有研究表明铁剂量每增加 10 mg/d,出生体质量将会增加 15.1 g,且低出生体质量儿的风险下降 3%^[23]。因此,妊娠期 ID 高风险女性使用铁补充剂可改善一些不良围生结局。目前还有证据提示妊娠期铁状态可能影响血压,并对下一代产生影响;服用 90 d 铁和叶酸补充剂的产妇发生子痫前期或子痫的风险降低了 36%^[34]。英国的出生队列研究提示,妊娠期母体铁补充剂摄入量与子代出生 10 年内的收缩压呈负相关^[32]。但目前对于铁补充剂与妊娠期高血压的研究尚不充分,其预防高血压的效果及有效剂量有待进一步证实。

妊娠期 ID 低风险女性使用铁补充剂可能会带来一些负面影响。ZIAEI 等^[35]在伊朗进行了一项随机对照试验,妊娠中期的初步阶段 Hb>132 g/L 的妇女($n=750$)被随机分配接受 50 mg 铁补充剂或安慰剂,结果显示,接受铁补充剂妊娠期女性妊娠晚期小于胎龄儿率(15.7% vs 10.3%, $P=0.035$)、高血压患病率(2.7% vs 0.8%, $P=0.05$)高于安慰剂组。同样,SHASTRI 等^[36]进行的研究也得出了类似的结论,1 196 名非血友病妊娠期女性(妊娠早期 Hb 水平为 110 g/L)从妊娠中期开始服用铁补充剂 45 mg/d 和叶酸 0.5 mg/d,根据实际铁补充剂摄入量的三分位数(平均值为 33.6、37.8、41.5 mg/d)评估出生结局,并调整了潜在的混杂因素,结果显示,与最低三分位数妊娠期女性相比,最高三分位数妊娠期女性的婴儿出生体质量较低(272 g),妊娠期较短(20.6 周),术后出血风险较高(16.8%)。综上,妊娠期 ID 低风险女性是否需要额外补充铁,以及补铁的安全剂量

问题尤为重要。

2010 年国际营养贫血咨询小组(INACG)建议妊娠期女性每日服用 60 mg 铁补充剂及 400 μ g 叶酸补充剂,持续 6 个月,来预防贫血,若该地区贫血患病率 $\geq 40\%$,需使用至产后 3 个月^[37]。2012 年 WHO 建议非贫血妊娠期女性间歇性使用铁补充剂,且应尽早开始并持续整个妊娠期,剂量为 120 mg/周^[38]。然而,2015 年美国预防服务工作组(USPSTF)对于妊娠期常规补铁未做出支持或反对的建议^[39]。我国《妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南》^[2]建议:非贫血妊娠期女性若 SF<30 μ g/L,应摄入铁元素 60 mg/d,治疗 8 周后评估疗效;诊断明确的 IDA 妊娠期女性应补充铁元素 100~200 mg/d,治疗 2 周后复查 Hb,评估疗效;Hb 恢复参考范围后,需继续口服铁补充剂 3~6 个月或至产后 3 个月。我国已针对 ID 高风险及 IDA 妊娠期女性提出推荐的补铁剂量,但对于 ID 低风险女性妊娠期铁补充剂的使用尚未提出建议,国际上对于此部分人群的补铁态度及推荐剂量尚不统一。

4 小结及展望

ID 及 IDA 仍是一项重大的公共卫生问题,妊娠期铁营养状态与围生结局息息相关。现有的铁状态评价指标常受到炎症、感染等因素影响,可能会导致研究结果有偏差,目前仍缺乏评估机体铁代谢状态的适当指标。妊娠期 ID、IDA 会增加产后出血、低出生体质量儿、早产等不良围生结局的发生风险,影响妊娠期女性的甲状腺功能以及新生儿神经系统的发育。妊娠期 ID、IDA 高风险的女性使用铁补充剂可以改善某些不良围生结局。然而,对于妊娠期 ID 及 IDA 低风险的女性,若使用过量铁补充剂也同样会带来危害,如铁过量会增加 GDM、妊娠期高血压的发生风险,导致低出生体质量儿及早产的发生率升高等。因此,对于此类人群妊娠期使用铁补充剂的必要性及剂量问题十分重要,但目前国际上对此的观点尚不统一,仍需要更多的研究来确定妊娠期补铁的安全性及有效剂量。

作者贡献:闫琪进行文献收集整理,撰写文章并对文章负责;李光辉负责审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment prevention and control: a guide for programme managers [M]. Geneva: World Health Organization, 2001: 132.
- [2] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南 [J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(7): 451-454. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-9408.2014.07.006. Chinese Medical Association Perinatal Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia during pregnancy [J]. Chin J Perinat Med, 2014, 17(7):

- 451-454. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2014.07.006.
- [3] MCLEAN E, COGSWELL M, EGLI I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005 [J]. *Public Health Nutr*, 2009, 12 (4): 444-454. DOI: 10.1017/S1368980008002401.
- [4] STEVENS G A, FINUCANE M M, DE-REGIL L M, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data [J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1 (1): e16-25. DOI: 10.1016/S2214-109X (13) 70001-9.
- [5] 姜珊, 庞学红, 段一凡, 等. 2010-2012年中国孕妇贫血流行状况及相关因素 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52 (1): 21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.01.005.
- JIANG S, PANG X H, DUAN Y F, et al. The influencing factors of anemia for pregnant women between 2010-2012 in China [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2018, 52 (1): 21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.01.005.
- [6] ROHNER F, NAMASTE S M, LARSON L M, et al. Adjusting soluble transferrin receptor concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106 (Suppl 1): 372S-382. DOI: 10.3945/ajcn.116.142232.
- [7] GANZ T, NEMETH E. Heparin and iron homeostasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823 (9): 1434-1443. DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.01.014.
- [8] NEMETH E, GANZ T. Regulation of iron metabolism by hepcidin [J]. *Annu Rev Nutr*, 2006, 26: 323-342. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303.
- [9] CHI I C, AGOESTINA T, HARBIN J. Maternal mortality at twelve teaching hospitals in Indonesia—an epidemiologic analysis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1981, 19 (4): 259-266. DOI: 10.1016/0020-7292 (81) 90072-2.
- [10] 范晓东, 王如, 常闻艳. 妊娠晚期缺铁性贫血对妊娠结局的影响 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41 (3): 274-276.
- FAN X D, WANG R, CHANG W Y. Pregnancy outcome of iron-deficiency anemia in third trimester [J]. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*, 2014, 41 (3): 274-276.
- [11] ZIMMERMANN M B, BURGI H, HURRELL R F. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (9): 3436-3440. DOI: 10.1210/jc.2007-1082.
- [12] HASIMOTO K, KOGA M. Influence of iron deficiency on HbA_{1c} levels in pregnant women: comparison with non-pregnant women [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (2): 34. DOI: 10.3390/jcm7020034.
- [13] RAWAL S, HINKLE S N, BAO W, et al. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (2): 249-257. DOI: 10.1007/s00125-016-4149-3.
- [14] FERNÁNDEZ-CAO J C, ARANDA N, RIBOT B, et al. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Matern Child Nutr*, 2017, 13 (4): DOI: 10.1111/mcn.12400.
- [15] GUO W, WANG H, LIU Q, et al. Analysis of the correlation of gestational diabetes mellitus and peripheral ferritin with iron levels in early pregnancy [J]. *Minerva Endocrinol*, 2018. [Epub ahead of print]. DOI: 10.23736/S0391-1977.18.02734-7.
- [16] KEHRER J P. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity [J]. *Toxicology*, 2000, 149 (1): 43-50.
- [17] CASANUEVA E, VITERI F E. Iron and oxidative stress in pregnancy [J]. *J Nutr*, 2003, 133 (5 Suppl 2): 1700S-1708. DOI: 10.1093/jn/133.5.1700S.
- [18] DRAKESMITH H, PRENTICE A M. Heparin and the iron-infection axis [J]. *Science*, 2012, 338 (6108): 768-772. DOI: 10.1126/science.1224577.
- [19] CHAN K K, CHAN B C, LAM K F, et al. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes—a randomized placebo-controlled trial [J]. *BJOG*, 2009, 116 (6): 797-798. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.02014.x.
- [20] ALWAN N A, CADE J E, MCARDLE H J, et al. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the baby's vascular health and iron in pregnancy study [J]. *Br J Nutr*, 2015, 113 (12): 1985-1992. DOI: 10.1017/S0007114515001166.
- [21] KOZUKI N, LEE A C, KATZ J. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes [J]. *J Nutr*, 2012, 142 (2): 358-362. DOI: 10.3945/jn.111.149237.
- [22] SCANLON K S, YIP R, SCHIEVE L A, et al. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96 (5 Pt 1): 741-748.
- [23] HAIDER B A, OLOFIN I, WANG M, et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346: f3443. DOI: 10.1136/bmj.f3443.
- [24] ZHANG Q, ANANTH C V, LI Z, et al. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study [J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38 (5): 1380-1389. DOI: 10.1093/ije/dyp243.
- [25] ZHANG Q, ANANTH C V, RHOADS G G, et al. The impact of maternal anemia on perinatal mortality: a population-based, prospective cohort study in China [J]. *Ann Epidemiol*, 2009, 19 (11): 793-799. DOI: 10.1016/j.annepidem.2009.06.002.
- [26] YUSAWATI, RINA G, INDRAWATI L N, et al. Differences in brain-derived neurotrophic factor between neonates born to mothers with normal and low ferritin [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27 (2): 389-392. DOI: 10.6133/apjcn.042017.18.
- [27] CHAG S, ZENG L, BROUWER I D, 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.
- [28] SANTOS D C C, ANGULO-BARROSO R M, LI M, et al. Timing, duration, and severity of iron deficiency in early development and motor outcomes at 9 months [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72 (3): 332-341. DOI: 10.1038/s41430-017-0015-8.

- [29] HUBBARD A C, BANDYOPADHYAY S, WOJCZYK B S, et al. Effect of dietary iron on fetal growth in pregnant mice [J]. *Comp Med*, 2013, 63 (2): 127-135.
- [30] GAMBLING L, DUNFORD S, MCARDLE H J. Iron deficiency in the pregnant rat has differential effects on maternal and fetal copper levels [J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15 (6): 366-372. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2003.12.009.
- [31] DE SÁ S A, WILLNER E, DURAES PEREIRA T A, et al. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn [J]. *Nutr Hosp*, 2015, 32 (5): 2071-2079. DOI: 10.3305/nh.2015.32.5.9186.
- [32] ALWAN N A, CADE J E, GREENWOOD D C, et al. Associations of maternal iron intake and hemoglobin in pregnancy with offspring vascular phenotypes and adiposity at age 10: findings from the avon longitudinal study of parents and children [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e84684. DOI: 10.1371/journal.pone.0084684.
- [33] MILMAN N. Iron and pregnancy—a delicate balance [J]. *Ann Hematol*, 2006, 85 (9): 559-565. DOI: 10.1007/s00277-006-0108-2.
- [34] AGRAWAL S, FLEDDERJOHANN J, VELLAKKAL S, et al. Adequately diversified dietary intake and iron and folic acid supplementation during pregnancy is associated with reduced occurrence of symptoms suggestive of pre-eclampsia or eclampsia in Indian women [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e119120. DOI: 10.1371/journal.pone.0119120.
- [35] ZIAEI S, NORROZI M, FAGHIHZADEH S, et al. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin \geq 13.2 g/dl [J]. *BJOG*, 2007, 114 (6): 684-688. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01325.x.
- [36] SHASTRI L, MISHRA P E, DWARKANATH P, et al. Association of oral iron supplementation with birth outcomes in non-anaemic South Indian pregnant women [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69 (5): 609-613. DOI: 10.1038/ejcn.2014.248.
- [37] STOLTZFUS R J, DREYFUSS M L. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia [M]. Washington, D.C.: ILSI Press, 1998.
- [38] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women [M]. Geneva: World Health Organization, 2012.
- [39] SIU A L, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163 (7): 529-536. DOI: 10.7326/M15-1707.
(收稿日期: 2018-06-16; 修回日期: 2018-09-10)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第 257 页)

- [42] LI H C, HOU L, TAN H, et al. The homocysteine levels of pre-natal, pregnancy and post-natal and its clinical significance [J]. *Int J Lab Med*, 2011, 32 (19): 2295-2296.
- [43] AGAMANOLIS D P, CHESTER E M, VICTOR M, et al. Neuropathology of experimental vitamin B₁₂ deficiency in monkeys [J]. *Neurology*, 1976, 26 (10): 905-914.
- [44] VAN DER WESTHUYZEN J, CANTRILL R C, FERNANDES-COSTA F, et al. Effect of a vitamin B-12-deficient diet on lipid and fatty acid composition of spinal cord myelin in the fruit bat [J]. *J Nutr*, 1983, 113 (3): 531-537. DOI: 10.1093/jn/113.3.531.
- [45] BATES P J, COETZEE G A, VAN DER WESTHUYZEN D R. The degradation of endogenous and exogenous proteins in cultured smooth muscle cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 719 (2): 377-387.
- [46] COLE B F, BARON J A, SANDIER R S, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2007, 297 (21): 2351-2359. DOI: 10.1001/jama.297.21.2351.
- [47] MASON J B, DICKSTEIN A, JACQUES P F, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16 (7): 1325-1329. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0329.
- [48] GIOVANNUCCI E, STAMPFER M J, COIDITZ G A, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129 (7): 517-524.
- [49] MAYNE S T, RISCH H A, DUBROW R, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10 (10): 1055-1062.
- [50] SHRUBSOLE M J, JIN F, DAI Q, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (19): 7136-7141.
- [51] LARSSON S C, GIOVANNUCCI E, WOLK A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131 (4): 1271-1283. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.010.
- [52] LARSSON S C, GIOVANNUCCI E, WOLK A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14 (3): 740-743. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0581.
- [53] KIM Y I. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51 (3): 267-292. DOI: 10.1002/mnfr.200600191.
- [54] STOLZENBERG-SOLOMON R Z, CHANG S C, LEITZMANN M F, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83 (4): 895-904. DOI: 10.1093/ajcn/83.4.895.
(收稿日期: 2018-10-08; 修回日期: 2018-12-04)
(本文编辑: 贾萌萌)