

母亲孕早期血红蛋白水平与学龄前儿童智力发育的关系

杨雷 任爱国 刘建蒙 叶荣伟 洪世欣 郑俊池

【摘要】 目的 探讨母亲孕早期血红蛋白(Hb)水平对学龄前儿童智力发育的影响。方法 研究对象为浙江、江苏省 13 市(县)在 1993—1996 年期间分娩的妇女,2000—2001 年对这些妇女所生育的儿童(平均 68 月龄)随机抽样,共得到 3609 个母子对。使用中国-韦氏幼儿智力量表对儿童进行智力测试;母亲孕早期的 Hb 浓度在首次产前检查时获得。分析母亲孕早期 Hb 浓度与所生儿童全量表智商、语言智商和操作智商得分之间的关系。**结果** 孕早期贫血组妇女所生儿童的语言智商、操作智商以及全量表智商得分,比非贫血组妇女所生儿童的智商得分分别高 0.6、0.9 和 0.8 分。调整儿童性别、智力测量时月龄、地区、产次以及母亲智商、文化程度、职业等因素后,未发现母亲孕早期贫血与儿童低语言智商、操作智商和全量表智商的风险之间存在统计学联系。按照每 20 个百分点间隔将妊娠期妇女孕早期 Hb 分成 5 组分析,Hb 浓度偏低组(Hb < 103 g/L)、中等组(110 g/L ≤ Hb < 116 g/L)、偏高组(Hb ≥ 124 g/L)妇女所生儿童的语言智商得分分别为 91.6 ± 18.9、92.8 ± 18.2、90.3 ± 18.6;操作智商得分分别为 104.7 ± 15.2、104.5 ± 14.3、103.5 ± 15.1,全量表智商得分分别为 97.8 ± 17.3、98.4 ± 16.3、96.4 ± 17.4。调整混杂因素后,孕早期 Hb 偏高组妇女所生儿童低语言智商及低全量表智商得分的风险分别比孕早期 Hb 中等浓度组妇女所生儿童高 54% (OR = 1.54, 95%CI: 1.13 ~ 2.11) 和 53% (OR = 1.53, 95%CI: 1.10 ~ 2.12),但未发现与儿童低操作智商得分风险存在统计学关联。母亲孕早期低 Hb 水平与儿童低语言、操作或全量表智商风险之间不存在统计学联系。**结论** 母亲孕早期过高的 Hb 浓度可能对其所生子女的语言智商有不利影响。

【关键词】 血红蛋白; 贫血; 孕早期; 智商; 学龄前儿童

Influence of hemoglobin level during early gestation on the development of cognition of pre-school children YANG Lei, REN Ai-guo, LIU Jian-meng, YE Rong-wei, HONG Shi-xin, ZHENG Jun-chi. School of Public Health and Institute of Reproductive and Child Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: REN Ai-guo, Email: renaiguo@gmail.com

【Abstract】 **Objective** The purpose of this study was to evaluate the effect of hemoglobin (Hb) level during early gestation on the cognitive development of children at 4–6 years of age. **Methods** A total number of 3609 children were randomly selected from all the live birth infants whose mothers participated in a community intervention trial during 1993–1996 in 13 counties or cities in Jiangsu and Zhejiang provinces. Hb concentration during early gestation was measured at first prenatal examination and intelligence quotients (IQ), including full-scale, verbal and performance were assessed using Chinese-Wechsler Intelligence Scale for Children in 2000–2001 when these children had a mean age of 68 months. **Results** Compared with children whose mothers were non-anemic during early gestation, children whose mothers were anemic had a 0.6 point higher mean verbal scale IQ, a 0.9 point higher mean performance IQ and a 0.8 point higher mean full-scale IQ. These differences were not statistically significant when children's gender, age at intelligence test, region, parity and mother's IQ, education level and occupation were adjusted for. When mother-child pairs were divided into 5 sub-groups of every 20 percentiles according to Hb concentration during early gestation, verbal IQ scores of the lowest (Hb < 103 g/L), the moderate (110 g/L ≤ Hb < 116 g/L) and the highest Hb concentration group (Hb ≥ 124 g/L) were 91.6 ± 18.9, 92.8 ± 18.2 and 90.3 ±

18.6, respectively. The performance IQ scores were 104.7 ± 15.2 , 104.5 ± 14.3 and 103.5 ± 15.1 , and full-scale IQ scores were 97.8 ± 17.3 , 98.4 ± 16.3 and 96.4 ± 17.4 , respectively. After controlling for confounding factors, children whose mothers had highest Hb concentration were 54% ($OR=1.54$, 95% $CI: 1.13-2.11$) more likely to have poor verbal scores and 53% ($OR=1.53$, 95% $CI: 1.10-2.12$) more likely to have poor full-scale scores than children whose mothers had moderate Hb concentration. No statistical associations were noticed between high Hb concentration and performance scores, or between low Hb concentration during early gestation and verbal, performance as well as full-scale score of pre-school children. **Conclusion** High maternal Hb concentration during early gestation might adversely affect children's cognitive development.

【Key words】 Hemoglobin; Anemia; Early gestation; Intelligence; Pre-school children

2008年WHO数据显示,我国妊娠期妇女的贫血患病率为28.9%^[1]。动物实验表明,妊娠期铁摄入不足或孕前缺铁均可致后代永久性的行为改变,无论出生后血铁水平是否得以纠正或者是否采取补铁干预措施,均不能使损伤逆转^[2]。近年来,尽管多项关于儿童铁缺乏与其行为、认知功能发育关系的研究已经表明,铁缺乏与儿童认知功能发育密切相关^[3],生命早期缺铁很可能是影响儿童行为及认知功能发育的独立危险因素,但是二者间是否具有因果关系,目前尚无定论。有专家建议,应该从生命的更早期(如胎儿期)研究缺铁对于认知功能的影响。已有的研究往往仅关注血红蛋白(Hb)过低对人类健康的影响,很少关注Hb过高可能带来的不良影响。有研究表明,妊娠期高浓度Hb可导致妊娠高血压(妊高症)、早产、小于胎龄儿、新生儿窒息以及胎儿宫内窘迫等一系列不良妊娠结局的发生,但关于妊娠期高浓度Hb与儿童智力发育关系的相关研究不多。本研究拟通过大样本数据,探索母亲孕早期Hb浓度对后代智力发育的影响。

对象与方法

1. 研究对象:1993—1996年北京医科大学(现北京大学医学部)在我国部分市(县)开展妇女围受孕期增补叶酸预防胎儿神经管畸形的人群干预试验。该研究募集并成功随访到247 831名孕妇的妊娠结局,收集妇女一般情况和孕产期检查情况,包括孕早、中、晚三个阶段的Hb浓度(氰化高铁法)。

2000年12月至2001年7月,从上述妇女所生育的226 495名儿童中按市(县)随机抽取7352名儿童[共21市(县),按母亲服用和未服用叶酸分层,采用单纯随机抽样方法每层抽取175名儿童,每市(县)共350名],对其进行智力等相关测验。智力测定时儿童年龄平均为(67.6 ± 7.4)月龄。

选择孕早期(孕周 <13 周)Hb浓度缺失值较少的南方13个市(县)(浙江省嘉兴市、嘉善县、海盐县、平湖市、桐乡市、海宁市、慈溪市、奉化市、鄞县;

江苏省昆山市、太仓市、吴江市和吴县市)纳入此次分析,剔除Hb浓度缺失以及胎儿分娩日期不详的研究对象后,最终3609对母子(79.5%)纳入分析。

2. 妊娠期妇女贫血诊断标准:按照WHO推荐标准。①轻度贫血: $100 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 110 \text{ g/L}$;②中度贫血: $70 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 100 \text{ g/L}$;③重度贫血: $\text{Hb} < 70 \text{ g/L}$ 。按百分位数(P)采用5分位,对妊娠早期Hb浓度进行分组(即 $\text{Hb} < P_{20}$ 、 $P_{20} \leq \text{Hb} < P_{40}$ 、 $P_{40} \leq \text{Hb} < P_{60}$ 、 $P_{60} \leq \text{Hb} < P_{80}$ 、 $\text{Hb} \geq P_{80}$)。将Hb浓度低于 P_{20} 划分为Hb浓度偏低组、Hb浓度高于 P_{80} 划分为Hb浓度偏高组,Hb浓度 $P_{40} \sim P_{60}$ 者划分为Hb浓度中等组。比较孕早期低Hb浓度组和高Hb浓度组妇女与中等Hb浓度组妇女所生育儿童智力差异。

3. 儿童智力发育水平评价:采用中国-韦氏幼儿智力量表(C-WYCSI)城市用版进行评价。该量表包含10个分测验,其中5个语言分测验分别是知识、图片词汇、算术、图片概括、领悟,5个操作分测验分别是动物下蛋、图画填充、迷津、视觉分析、木块图案。通过测验先得到各个分测验粗分,然后转化为量表分,分测验量表分相加得到语言和操作量表分,对应得到总量表分,最后将量表分换算为智商。同时,采用韦氏成年人智力量表测定儿童母亲的智力。对测试人员进行了统一培训,并全部考核合格。

4. 统计学分析:计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或方差分析进行组间均数比较;计数资料用比例(%)进行描述,用 χ^2 检验进行率的比较。在对智商进行二值分析时,按智商得分 P_{15} 分为低智商得分和正常智商得分,分析贫血与否以及Hb不同水平和低智商得分风险之间的关联强度(OR 值及95% CI)。多因素分析采用非条件logistic回归模型,控制儿童性别、智测时年龄、地区(城市、农村)、产次(初产、经产)以及母亲智商($<P_{15}$ 及 $\geq P_{15}$)、文化程度(小学及以下、初中、高中及以上)、职业(农民、工人、干部或商业)等因素的影响。儿童智测时年龄、母亲文化程度及职业分别采用哑变量引入模

型。数据分析采用 SPSS 11.5 统计软件。

结 果

1. 一般情况:3609 对纳入分析的研究对象中,汉族人口占绝大多数(99.8%),其中少数民族只有 9 人(0.2%);孕妇分娩时平均年龄(25.5±2.9)岁,高龄产妇(分娩时年龄≥35 岁)26 人(0.7%);分娩时平均孕周(39.5±1.6)周,早产发生率为 3.6%;所生儿童平均出生体重(3327±412)g,低出生体重(<2500 g)发生率为 1.6%;孕早期妇女平均 Hb 浓度为(113.9±12.8)(59~175)g/L,贫血患病率为 43.1%,其中轻度贫血患者占 24.3%,中度贫血患者占 9.7%,重度贫血患者占 0.1%(3 名);农村妊娠期妇女孕早期贫血患病率高于城市;经产妇孕早期贫血患病率高于初产妇;妇女的文化程度越高,孕早期的贫血患病率越低;农民的贫血患病率最高,其次是工人、干部和经商妇女。差异均有统计学意义。

2. 孕早期妇女及其儿童一般特征与儿童智商得分间的关系:对儿童语言智商得分的单因素分析发现,男童高于女童,大月龄儿童高于低月龄儿童;农村儿童智商低于城市儿童,母亲智商高的儿童高于母亲智商低的儿童;母亲文化程度高的儿童高于母亲文化程度低的儿童;母亲为干部或经商者的儿童

最高,其次为母亲为工人的儿童,最低为母亲为农民的儿童;本次为初产的儿童高于二胎或以上儿童。不同出生体重或孕周的儿童语言智商之间差异无统计学意义。

全量表智商得分和语言智商得分的单因素分析结果类似。但对于操作智商得分,低出生体重儿低于出生体重正常儿,差异有统计学意义;未见大月龄儿童得分高于低月龄儿童(表 1)。

3. 母亲孕早期贫血与儿童语言智商、操作智商和全量表智商得分的关系:按照妊娠期妇女贫血诊断标准,将孕早期妇女分为贫血组和非贫血组。贫血组与非贫血组妇女所生儿童的语言智商得分分别为 92.3±18.6、91.8±18.4,操作智商得分分别为 104.9±14.9、104.0±15.1,全量表智商得分分别为 98.3±16.9、97.5±16.9。孕早期贫血组妇女所生儿童智商得分均高于非贫血组,但差异无统计学意义(表 2)。

将 P_{is} 作为儿童智商得分异常的临界值,调整儿童性别、智力测量时月龄、地区、产次以及母亲智商、文化程度、职业等因素之后,孕早期贫血组母亲所生儿童发生低语言智商、低操作智商、低全量表智商得分的风险比非贫血母亲所生儿童高 14%(OR=1.14, 95% CI: 0.94~1.38)、22%(OR=1.22, 95% CI:

表 1 浙江和江苏省 13 市(县)3609 名孕妇及其后代一般特征与儿童语言智商、操作智商和全量表智商得分比较

特 征	人数	语言智商得分			操作智商得分			全量表智商得分			
		$\bar{x}\pm s$	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	$\bar{x}\pm s$	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	$\bar{x}\pm s$	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	
儿童性别	男	1904	92.9±18.2	3.16	0.002	105.0±14.8	2.67	0.008	98.7±16.6	3.21	0.001
	女	1705	91.0±18.8			103.7±15.2			96.9±17.3		
儿童智力测量时月龄	<60	669	90.6±19.1	12.35	<0.001	104.2±17.2	1.15	0.317	97.0±18.7	7.05	0.001
	60~	1753	91.1±18.2			104.1±15.2			97.2±16.9		
	72~	1187	94.2±18.5			104.9±13.3			99.4±15.9		
地区	农村	1607	86.4±17.8	284.34	<0.001	99.7±15.0	301.76	<0.001	92.2±16.4	346.54	<0.001
	城市	2002	96.5±17.8			108.1±14.0			102.3±16.0		
出生体重(g)	<2500	58	88.9±17.1	1.77	0.184	100.5±17.1	4.08	0.044	94.0±17.4	3.16	0.075
	≥2500	3514	92.2±18.5			104.5±14.9			98.0±16.9		
母亲智商	<76	573	80.5±17.5	284.94	<0.001	96.5±15.6	196.14	<0.001	87.2±16.5	289.03	<0.001
	≥76	3036	94.2±17.9			105.9±14.4			99.8±16.3		
母亲文化程度	高中及以上	756	104.1±15.7	289.75	<0.001	113.3±12.2	249.74	<0.001	109.4±13.9	327.25	<0.001
	初中	2039	90.8±17.6			103.7±14.1			96.8±15.8		
	小学及以下	807	83.6±17.4			97.6±15.6			89.5±16.5		
母亲职业	农民	1607	86.4±17.8	193.74	<0.001	99.7±15.0	188.24	<0.001	92.2±16.4	227.66	<0.001
	工人	1555	94.4±17.6			106.7±14.0			100.4±15.9		
	干部、商业	444	103.7±16.7			113.1±12.5			109.0±14.8		
孕周	≤36	129	91.1±17.2	0.33	0.569	102.8±14.2	1.44	0.230	96.6±15.9	0.78	0.378
	≥37	3464	92.1±18.5			104.4±15.1			97.9±17.0		
产次	初产	3063	93.0±18.5	66.35	<0.001	105.1±14.9	48.06	<0.001	98.8±16.9	67.67	<0.001
	经产	518	85.9±17.6			100.2±15.1			92.2±16.3		

注:表内人数不计缺失值

表 2 浙江和江苏省 13 市(县)3609 名孕妇孕早期贫血组与非贫血组所生儿童智商得分($\bar{x} \pm s$)

分组	人数	全量表智商得分	语言智商得分	操作智商得分
贫血组	1556	98.3 ± 16.9	92.3 ± 18.6	104.9 ± 14.9
非贫血组	2053	97.5 ± 16.9	91.8 ± 18.4	104.0 ± 15.1
t 值		1.44	0.85	1.93
P 值		0.150	0.395	0.054

0.98 ~ 1.52) 和 18% ($OR=1.18, 95\%CI: 0.97 \sim 1.44$), 但差异均无统计学意义(表 3)。

4. 孕早期妇女不同 Hb 浓度组与所生儿童语言智商、操作智商和全量表智商得分的关系: 按照 5 分位间隔将妊娠期妇女孕早期 Hb 分成 5 个等级后, Hb 浓度偏低组 ($Hb < 103 \text{ g/L}$)、中等组 ($110 \text{ g/L} \leq Hb < 116 \text{ g/L}$)、偏高组 ($Hb \geq 124 \text{ g/L}$) 妇女所生儿童的语言智商得分分别为 91.6 ± 18.9 、 92.8 ± 18.2 、 90.3 ± 18.6 , 操作智商得分分别为 104.7 ± 15.2 、 104.5 ± 14.3 、 103.5 ± 15.1 , 全量表智商得分分别为 97.8 ± 17.3 、 98.4 ± 16.3 、 96.4 ± 17.4 。对于语言智商和全量表智商, 孕早期 Hb 浓度偏低或偏高组母亲所生儿童的智力得分均低于 Hb 水平中等组, 但全量表智商得分的差异两组间却有统计学意义 ($P=0.04$); 对于操作智商, 孕早期 Hb 浓度偏低组母亲所生儿童的智力得分高于 Hb 水平中等组, Hb 浓度偏高组低于 Hb 水平中等组, 但差异均无统计学意义 ($P=0.24$) (表 4)。调整混杂因素后, 孕早期 Hb 偏高组妇女所生儿童发生低语言智商及全量表智商得分的风险, 分别比 Hb 中等浓度组妇女所生儿童高 53% ($OR=1.53$,

$95\% CI: 1.10 \sim 2.12$) 和 54% ($OR=1.54, 95\% CI: 1.13 \sim 2.11$), 但与儿童低操作智商得分风险间的联系无统计学意义 ($OR=1.18, 95\% CI: 0.82 \sim 1.69$)。未发现母亲孕早期低 Hb 浓度与儿童低智商风险之间存在统计学联系(表 5)。

讨 论

本研究发现, 孕早期 Hb 浓度高对其后代的语言发育有不利影响。有动物实验证实, 过量的铁可致小鼠的神经功能损伤^[4]。Tamura 等^[5]的研究也得到类似结论, 过高 Hb 浓度组儿童的全量表智商得分要略低于 Hb 浓度中等组儿童。Yip^[6]提出高 Hb 浓度同一系列不良健康结局有关, Hb 浓度过高可导致血液粘滞性升高, 进而影响携氧能力以及可能引起脑血管并发症。一项针对老年人 Hb 水平与认知功能关系的观察性研究表明, 过高的 Hb 浓度与老年人理解能力及语言加工能力存在负相关^[7]。贫血与智力发育之间可能存在“U”形曲线关系。本研究未发现孕早期贫血组母亲所生育儿童的智商得分与非贫血组母亲所生儿童的智商得分有差别, 原因可能是非贫血组存在的高 Hb 浓度组给儿童智力发育带来的不良影响, 掩盖了母亲孕早期贫血对儿童智力发育带来的不良影响。鉴于此, 采用 5 分位, 将孕早期妇女 Hb 浓度分为偏低组、中等组、偏高组进行分析, 调整混杂因素后发现, 孕早期 Hb 偏高组妇女所生儿童发生低语言智商、低全量表智商得分的风险较 Hb 浓度中等组妇女所生儿童均提高 50%, 但与孕早期 Hb

表 3 母亲孕早期贫血与所生儿童低智商得分发生风险的 logistic 回归分析

项目	赋值	低全量表智商风险				低语言智商风险				低操作智商风险			
		β	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)	β	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)	β	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
性别	男=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	女=1	0.35	12.01	0.001	1.42(1.16 ~ 1.72)	0.41	17.46	<0.001	1.50(1.24 ~ 1.82)	0.33	8.66	0.003	0.39(1.12 ~ 1.72)
智测时 儿童月龄	72 ~ =0, 0, 0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	<60=1, 0, 0	0.80	30.33	<0.001	2.23(1.68 ~ 2.96)	0.48	11.43	0.001	1.61(1.22 ~ 2.13)	0.94	33.50	<0.001	2.55(1.86 ~ 3.50)
地区	60 ~ =0, 1, 0	0.41	11.78	0.001	1.50(1.19 ~ 1.89)	0.24	4.79	0.029	1.28(1.03 ~ 1.59)	0.53	15.51	<0.001	1.70(1.31 ~ 2.22)
	农村=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
产次	城市=1	-1.23	18.10	<0.001	0.29(0.17 ~ 0.52)	-1.20	18.31	<0.001	0.30(0.18 ~ 0.52)	-1.29	16.13	<0.001	0.28(0.15 ~ 0.52)
	初产=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
母亲智商	经产=1	-0.06	0.20	0.65	0.94(0.73 ~ 1.22)	0.08	0.34	0.56	1.08(0.84 ~ 1.38)	-0.20	1.82	0.178	0.82(0.61 ~ 1.10)
	<76=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
母亲职业	$\geq 76=1$	-0.94	62.91	<0.001	0.39(0.31 ~ 0.49)	-0.86	54.81	<0.001	0.42(0.34 ~ 0.53)	-0.70	27.89	<0.001	0.50(0.38 ~ 0.64)
	干部、商业=0, 0, 0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
母亲文化 程度	农民=1, 0, 0	1.23	18.10	<0.001	3.41(1.94 ~ 6.01)	1.20	18.31	<0.001	3.30(1.91 ~ 5.71)	1.29	16.13	<0.001	3.63(1.94 ~ 6.81)
	工人=0, 1, 0	0.72	6.34	0.012	2.06(1.17 ~ 3.63)	0.81	8.41	0.004	2.24(1.30 ~ 3.85)	0.66	4.30	0.038	1.94(1.04 ~ 3.64)
	小学及以下=0, 0, 0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
是否贫血	高中及以上=1, 0, 0	-1.60	40.22	<0.001	0.20(0.12 ~ 0.33)	-1.48	38.42	<0.001	0.23(0.14 ~ 0.36)	-1.46	29.55	<0.001	0.23(0.14 ~ 0.39)
	初中=0, 1, 0	-0.37	10.28	0.001	0.69(0.55 ~ 0.87)	-0.26	5.38	0.02	0.77(0.61 ~ 0.96)	-0.45	12.50	<0.001	0.64(0.50 ~ 0.82)
是否贫血	贫血=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	正常=1	0.17	2.74	0.10	1.18(0.97 ~ 1.44)	0.13	1.77	0.18	1.14(0.94 ~ 1.38)	0.20	3.11	0.078	1.22(0.98 ~ 1.52)

表 4 浙江和江苏省 13 市(县)3609 名孕妇孕早期 3 个 Hb 浓度组所生儿童智商得分($\bar{x} \pm s$)

分 组	人数	全量表智商得分	语言智商得分	操作智商得分
偏低组(Hb<103 g/L)	733	97.8±17.3	91.6±18.9	104.7±15.2
中等组(110 g/L≤Hb<116 g/L)	633	98.4±16.3	92.8±18.2	104.5±14.3
偏高组(Hb≥124 g/L)	694	96.4±17.4	90.3±18.6*	103.5±15.1
F 值		2.04	2.50	1.38
P 值		0.09	0.04	0.24

注:*两两比较后,孕早期母亲 Hb 浓度偏高组所生儿童的语言智商得分低于 Hb 浓度偏低组母亲所生儿童,差异有统计学意义(P=0.012)

中等浓度组妇女相比,未见孕早期低 Hb 浓度组妇女所生儿童发生操作智商得分异常的风险提高。由此可见,母亲孕早期过高的 Hb 浓度似乎仅对儿童的语言智商发育产生影响,但不影响操作智商发育。

本研究未发现孕早期贫血对后代智力发育有不利影响。虽然孕早期贫血组妇女所生儿童的语言智商、操作智商和全量表智商得分均较非贫血组妇女高,但差异无统计学意义。调整儿童性别、智力测量时月龄、地区、产次以及母亲智商、文化程度、职业等因素之后,结果仍无变化。动物实验表明,铁缺乏可导致脑细胞代谢异常以及形态学变化,甚至通过改变基因和蛋白质的结构影响中枢神经系统和生理调节过程(神经内分泌、自主性以及睡眠周期等)以及全部的行为发育^[8]。有人群研究证据表明母亲妊娠期贫血与婴幼儿出生后贫血相关^[9],该结论已经通过大鼠实验得到证实^[10]。诸多关于妊娠期贫血的相关研究表明,妊娠期贫血除可导致妊高症等一系列并发症外,还可导致早产、低出生体重、小于胎

龄儿以及学龄前儿童体格发育异常等一系列不良妊娠结局^[11-13]。而多数研究已表明,婴幼儿发育早期缺铁很可能是智力发育的一个独立危险因素,贫血组儿童的智力发育得分较非贫血组儿童低^[5,14]。综合分析以上研究结果,母亲妊娠期贫血很可能对后代的智力、行为发育产生不良影响。但是目前关于母亲孕早期贫血对后代智力行为发育影响的相关研究不多。本研究结果表明,母亲孕早期贫血对所生儿童的智力发育得分没有影响。Zhou 等^[15]进行的一项妊娠期预防性补铁干预实验表明,妊娠期补铁组妇女所生育的儿童 4 岁时智商得分与安慰剂组妇女生育的儿童相比,差异无统计学意义。该研究结果间接支持本研究结论。

对孕早期 Hb 浓度进行多级分类分析,可以解释本研究中孕早期贫血组妇女所生儿童的语言智商、操作智商和全量表智商得分均较非贫血组妇女略高的原因,很可能是孕早期过高的 Hb 浓度对于儿童语言智商发育的不利影响,掩盖了部分孕早期过低 Hb 浓度对于儿童智力发育的影响。但孕早期 Hb 过高组从 Hb 正常组分离并控制混杂因素后,仍未发现母亲孕早期过低的 Hb 浓度对于所生子女的智力发育有影响,原因可能有二:①母亲孕早期过低的 Hb 浓度对于后代的智力发育确实不存在影响,这可能与

表 5 母亲孕早期 Hb 水平过高或过低与儿童低智商得分发生风险的 logistic 回归分析

项目	赋值	低全量表智商风险				低语言智商风险				低操作智商风险			
		β	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)	β	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)	β	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
性别	男=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	女=1	0.35	11.87	0.001	1.41(1.16~1.72)	0.41	17.43	<0.001	1.50(1.24~1.82)	0.32	8.57	0.003	1.38(1.11~1.72)
智测时 儿童月龄	72~ =0, 0, 0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	<60 =1, 0, 0	0.80	29.82	<0.001	2.22(1.67~2.95)	0.47	10.97	0.001	1.60(1.21~2.11)	0.94	33.47	<0.001	2.55(1.86~3.50)
	60~ =0, 1, 0	0.40	11.30	0.001	1.49(1.18~1.88)	0.23	4.29	0.038	1.26(1.01~1.57)	0.53	15.62	<0.001	1.71(1.31~2.22)
地区	农村=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	城市=1	-1.23	18.18	<0.001	0.29(0.17~0.51)	-1.19	18.23	<0.001	0.30(0.18~0.52)	-1.29	16.17	<0.001	0.27(0.15~0.52)
产次	初产=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	经产=1	-0.06	0.18	0.670	0.95(0.73~1.23)	0.08	0.41	0.523	1.09(0.85~1.39)	-0.21	1.93	0.165	0.81(0.61~1.09)
母亲智商	<76=0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	≥76=1	-0.95	64.05	<0.001	0.39(0.31~0.49)	-0.87	55.23	<0.001	0.42(0.33~0.53)	-0.71	28.50	<0.001	0.49(0.38~0.64)
母亲职业	干部、商业=0, 0, 0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	农民=1, 0, 0	1.23	18.18	<0.001	3.43(1.95~6.05)	1.19	18.23	<0.001	3.30(1.91~5.71)	1.29	16.17	<0.001	3.64(1.94~6.85)
	工人=0, 1, 0	0.72	6.28	0.012	2.06(1.17~3.62)	0.80	8.20	0.004	2.22(1.29~3.82)	0.67	4.36	0.037	1.95(1.04~3.66)
母亲文化 程度	小学及以下=0, 0, 0	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	高中及以上=1, 0, 0	-1.60	40.00	<0.001	0.20(0.12~0.33)	-1.49	38.36	<0.001	0.23(0.14~0.36)	-1.45	29.18	<0.001	0.24(0.14~0.40)
	初中=0, 1, 0	-0.37	10.00	0.002	0.69(0.55~0.87)	-0.26	5.31	0.021	0.77(0.62~0.96)	-0.45	12.30	<0.001	0.64(0.50~0.82)
Hb 水平	中等组	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	偏高组=0, 0, 1, 0	0.42	6.40	0.011	1.53(1.10~2.12)	0.43	7.32	0.007	1.54(1.13~2.11)	0.17	0.81	0.369	1.18(0.82~1.69)
	偏低组=0, 0, 0, 1	0.05	0.09	0.768	1.05(0.75~1.47)	0.05	0.09	0.770	1.05(0.76~1.45)	-0.01	0.001	0.970	0.99(0.69~1.43)

胎盘转铁蛋白受体的保护作用有关,当母体出现铁供应不足时,仍可优先胎儿发育需要;②孕早期由于妊娠需要,母亲血浆扩容,导致生理性贫血,此时 Hb 浓度偏低,证明母亲血浆扩容良好,刚好利于胎儿发育;相反此时如 Hb 浓度过高,则有可能是其他疾病或影响因素导致母亲的血浆扩容状态不好,不利于胎儿发育,进而导致母亲孕早期过高的 Hb 浓度对儿童智力发育产生不良影响。

本研究对象来自我国南方两省 13 个市(县),样本量大,可根据 Hb 水平进行分组分析,纳入的研究对象排除感染性因素且绝大多数为孕早期轻度贫血,并在分析中以 5 分位间距作为 Hb 浓度的分界值,不仅分析了母亲孕早期低 Hb 浓度对儿童智力发育的影响,还分析了母亲孕早期 Hb 浓度偏高与儿童智力发育的关系。

本研究存在不足:①研究中采用 Hb 作为铁营养的替代指标,但贫血除由铁缺乏引起之外,还可能由其他原因引起;Hb 水平过高则可能由于遗传性疾病引起。②在 Hb 测定时,虽然经过了统一培训,但是使用的测量工具未统一,因而可能导致无差异性错分,低估母亲孕早期 Hb 水平与儿童智力发育之间的关系。另外,采用不同界值对 Hb 分组分析,结论不变,表明即使存在 Hb 测定误差,对本研究结论没有根本性影响。③儿童智力发育受社会经济发展、儿童营养状况、家庭环境及早期受教育状况等多种因素影响,虽然本研究在母亲孕期 Hb 浓度水平与儿童智力发育状况二者发生的时间先后顺序上比较容易确定,但仍不能确定二者间的因果关系,因为儿童智力发育是一个长期缓慢的过程,且受遗传、环境、社会等多种因素影响。本研究也没有收集儿童出生后喂养状况、家庭环境变化等相关信息,一定程度上限制了研究结果的解释。

综上所述,母亲孕早期 Hb 水平偏高可能增加儿童低语言智商得分的发生风险。在产前保健过程中,对于孕早期 Hb 浓度过高的孕妇,应积极查找 Hb 浓度过高的原因并及时纠正,对提高后代的智力发育应是有益的。

参 考 文 献

[1] WHO. Worldwide prevalence of anemia 2003–2005. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596657/en/. Accessible in Apr. 2010.

- [2] Felt BT, Lozoff B. Brain iron and behavior of rats are not normalized by treatment of iron deficiency anemia during early development. *J Nutr*, 1996, 126:693–701.
- [3] Yi MJ, Ma AG. Physical growth and mental development of infants with iron deficiency anemia. *J Appl Clin Pediatr*, 2002, 2: 128–130. (in Chinese)
衣明纪,马爱国. 缺铁性贫血对婴幼儿体格生长及智能行为发育的影响. *实用儿科临床杂志*, 2002, 2: 128–130.
- [4] Ward RJ, Wilmet S, Legssyer R, et al. Iron supplementation during pregnancy—a necessary or toxic supplement? *Bioinorg Chem Appl*, 2003, 16: 169–176.
- [5] 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 Pediatr*, 2002, 140: 165–170.
- [6] Yip R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72 Suppl: S272–279.
- [7] Shah RC, Wilson RS, Tang Y, et al. Relation of hemoglobin to level of cognitive function in older persons. *Neuroepidemiology*, 2009, 32: 40–46.
- [8] Siddappa AJ, Rao RB, Wobken JD, et al. Iron deficiency alters iron regulatory protein and iron transport protein expression in the perinatal rat brain. *Pediatr Res*, 2003, 53: 800–807.
- [9] Halvorsen S. Iron balance between mother and infant during pregnancy and breastfeeding. *Acta Paediatr*, 2000, 89: 625–627.
- [10] 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. *Behav Brain Res*, 2006, 171: 261–270.
- [11] Unger EL, Paul T, Murray-Kolb LE, et al. Early iron deficiency alters sensorimotor development and brain monoamines in rats. *J Nutr*, 2007, 137: 118–124.
- [12] Filigenzi MS, Puschner B, Aston LS, et al. Diagnostic determination of melamine and related compounds in kidney tissue by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 7593–7599.
- [13] Liu JM, Ye R, Li S, et al. Prevalence of overweight/obesity in Chinese children. *Arch Med Res*, 2007, 38: 882–886.
- [14] Yang L, Liu JM, Ye RW, et al. Correlation on hemoglobin concentration and the development of cognition among pre-school children. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31 (4): 389–393. (in Chinese)
杨雷,刘建蒙,叶荣伟,等. 学龄前儿童血红蛋白浓度与智力发育水平的相关性研究. *中华流行病学杂志*, 2010, 31 (4): 389–393.
- [15] Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, et al. Effect of iron supplementation during pregnancy on the intelligence quotient and behavior of children at 4 y of age: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83: 1112–1117.

(收稿日期: 2010-05-18)

(本文编辑: 张林东)