

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.04.007

## 铁缺乏与抽动障碍关系研究进展

王云 向晶晶 郑倩 柏金秀

**【摘要】** 抽动障碍是一种常见于儿童的神经发育障碍性疾病，患病率高，患者个体间临床表现差异大，常常合并其他神经精神疾病，给患者心理和生理健康带来极大的负担。抽动障碍的病因尚未明确，可能与遗传、免疫、环境及心理等多种因素有关，病理机制涉及皮质-纹状体-丘脑-皮质通路障碍及多巴胺的异常。铁在神经系统发育过程中具有重要的生物学功能。研究显示，铁缺乏可能引起大脑发育障碍、多巴胺功能受损进而导致抽动障碍的发生发展。改善机体铁营养状况、对抽动障碍患儿适当补充铁剂可能是防治抽动障碍的新思路。

**【关键词】** 铁缺乏；抽动障碍；图雷特综合征；发病机制；铁剂补充

**Research progress in the relationship between iron deficiency and tic disorder** Wang Yun, Xiang Jingjing, Zheng Qian, Bai Jinxiu. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China  
Corresponding author: Bai Jinxiu, E-mail: baijinx@163.com

**【Abstract】** Tic disorder is a common neurodevelopmental disorder disease in children, with a high prevalence and different clinical manifestations among individuals. It is frequently complicated with other neuropsychiatric diseases, which brings significant burden to psychological and physical health of patients. At present, the etiology of tic disorder remains unclear, which is probably associated with genetic, immune, environmental and psychological factors, etc. The pathological mechanism involves cortico-striatum-thalamic-cortical pathway disorders and neurotransmitter abnormalities. Iron has an extremely important biological function in the developmental process of nervous system. Studies have found that iron deficiency may lead to brain development disorder and dopaminergic dysfunction, thereby causing the incidence and progression of tic disorder. Improving the nutritional status of iron through iron supplementation may become a new idea for the prevention and treatment of children with tic disorder.

**【Key words】** Iron deficiency; Tic disorder; Tourette syndrome; Pathogenesis; Iron supplement

抽动障碍是一种在儿童中常见的神经发育障碍性疾病。抽动障碍发病原因复杂，遗传、免疫、环境及心理等多种因素参与其中。目前国内3~16岁儿童抽动障碍患病率约为6.1%，男童患病率约为女童的2倍<sup>[1]</sup>。抽动障碍最主要的特征是不自主、突然、快速、刻板的肌肉收缩<sup>[2]</sup>。根据临床表现及病程分为3种亚型：短暂性抽动障碍、慢性抽动障碍及图雷特综合征。该病常常会共患其他疾病，如强迫症、注意力缺陷障碍及抑郁症等。抽动障碍和共患的其他疾病给患者的身心健康带来巨大影响，严重降低他们的生活质量。目前治疗抽动障碍的方法有行为疗法和药物治疗。药物能减轻抽动症状，如硫必利（多巴胺受体2阻滞剂）、阿立哌唑（多巴胺能和5-羟色胺能受体部分激动剂）；

新兴治疗方法有无创神经调节和深部脑刺激<sup>[3]</sup>。

铁是人体中含量最多的微量元素，是血红素蛋白及非血红素含铁酶的合成原料。因其具有氧化还原性，参与了人体内许多细胞水平的生物活动，如线粒体呼吸、能量产生、DNA合成和细胞增殖等<sup>[4]</sup>。铁储备功能下降除了会影响血液系统，还会对心血管系统、消化系统、免疫系统及神经系统等产生负面影响<sup>[5]</sup>。铁对神经系统的发育有重要意义。线粒体利用铁合成血红素和铁硫簇，以参与神经元代谢、髓鞘形成、神经递质合成及运输等基本的神经活动。在缺铁条件下，铁掺入含铁酶和血红素蛋白过程会被限制，另外还会影响少突胶质细胞的成熟、髓磷脂的合成而使髓鞘生成减少<sup>[6]</sup>。以上神经代谢和髓鞘生成过程障碍是

基金项目：河北大学附属医院基金（2022QC80）

作者单位：071000 保定，河北大学附属医院儿科

通信作者：柏金秀，E-mail: baijinx@163.com

发生神经精神障碍性疾病的不良基础。研究表明铁缺乏与抽动障碍关系密切<sup>[8-12]</sup>。现就铁缺乏与抽动障碍关系的研究进展予以综述。

### 一、铁缺乏与抽动障碍

铁缺乏已成为全球范围的健康问题，是导致健康寿命损失的主要原因之一<sup>[13]</sup>。铁缺乏是指机体总铁含量减少，身体缺乏足够的铁来维持正常生理功能的情况<sup>[14]</sup>。诊断铁缺乏的金标准为骨髓铁染色，但因其为侵入性操作，临床上通常使用血清/血浆铁蛋白（一种由肝脏产生的急性期蛋白）来评价机体总铁的储备。铁缺乏时临床表现具有隐匿性，目前研究仅针对缺铁性贫血人群做出科学统计。截至2016年，全球5岁以下的儿童约1/4患有缺铁性贫血<sup>[15]</sup>。由于地域、经济发展、医疗保健等诸多差异，铁缺乏儿童的数量实际上远远超过缺铁性贫血<sup>[14]</sup>。

当机体铁储备下降时，铁会优先保证红细胞供给，肝脏储备中的铁首先被耗尽，其次是骨骼肌、肠道等组织，再次是心肌以及脑组织<sup>[14]</sup>。这提示在出现缺铁性贫血之前大脑就可能已经受到影响。大脑中非血红素铁沉积对于神经系统的发育十分必要，具有年龄和区域依赖性。大脑中非血红素沉积随着年龄的增长会增多，其分布与多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸和谷氨酸等单胺类神经递质的分布相似，高度集中在大脑皮质和基底节区<sup>[16]</sup>。大脑铁稳态对于大脑正常生理活动有着重要作用。铁代谢异常可能会导致神经精神疾病的发生。

目前与铁代谢异常有明确关系的疾病有不宁腿综合征（RLS）<sup>[17]</sup>。RLS是一种与睡眠相关的感觉运动障碍性疾病，其特征是在休息期间出现移动冲动，休息时加剧，通常发生在傍晚或夜间，移动以后这种冲动会消失或改善<sup>[18]</sup>。RLS的发病机制为大脑区域缺铁（黑质、红核、脑脊液）及皮下大脑区域多巴胺的神经传递紊乱<sup>[17]</sup>。RLS与抽动障碍关系密切。Lesperance等<sup>[18]</sup>进行的一项研究显示，在患有图雷特综合征或慢性抽动的144例患者中，部分患者及其父母存在RLS；在个别图雷特综合征患者中，发生抽动和强迫行为之前可能会出现类似于RLS的冲动或感觉。目前铁剂治疗是RLS的一线治疗方案，对改善RLS患者的症状有显著疗效<sup>[19]</sup>，因此学者们开始关注抽动障碍患者铁的营养状况。

近年国内一项大型研究显示1694例5~12

岁抽动障碍患儿血清铁蛋白的平均水平远低于健康对照儿童 $[(35.43 \pm 20.64) \mu\text{g/L}$ 和 $(71.66 \pm 51.99) \mu\text{g/L}]$ ，且抽动障碍组的低血清铁蛋白发生率 $(<15 \mu\text{g/L})$ 高于健康对照组 $(11.04\%$ 和 $8.61\%)$ ，比较差异有统计学意义<sup>[9]</sup>。王育民等<sup>[10]</sup>的研究结果与上述研究结果相似，并且提出抽动障碍的严重程度评分与血清铁、铁蛋白的水平呈负相关。但Landau等<sup>[20]</sup>提出了相反意见，他们认为抽动障碍患者（58例）的血清铁蛋白水平高于健康对照者（36例）。抽动障碍患者不仅血清铁水平下降，脑铁含量也下降。Gorman等<sup>[21]</sup>探究了抽动障碍患者外周铁蛋白水平与局部脑体积的关系，发现抽动障碍患者外周血清铁蛋白水平下降，且伴有铁含量丰富的大脑区域体积缩小，如壳核、感觉运动皮质、颞中皮质和膝下皮质。Kanaan等<sup>[11]</sup>对28例图雷特综合征患者和26例正常对照者进行了定量磁化率图检测（可替代脑铁含量检测的影像学检查），确定了患者队列黑质、丘脑底核、纹状体、齿状核、苍白球等区域脑铁含量减少，且纹状体的铁含量与抽动障碍严重程度有关。

铁在大脑发育初期发挥着关键作用，处在快速发育时期的婴幼儿又是铁缺乏的高危人群，如果长期处于铁缺乏或铁不足状态，神经系统将受到严重影响，因此并不能排除铁缺乏或铁不足是抽动障碍的重要高危因素之一。

### 二、铁缺乏影响抽动障碍发生发展的机制

抽动障碍患者因皮质-纹状体-丘脑-皮质回路功能及神经递质功能障碍而导致运动和行为异常<sup>[3]</sup>。具体机制为感觉运动皮质基底神经节网络内抑制功能障碍，无法抑制兴奋性信号多巴胺的强直性或爆发性释放，从而导致抽动行为的发生<sup>[3,22]</sup>。抽动障碍的发生与大脑发育和神经递质的异常密切相关。铁缺乏从生命的早期便开始影响上述功能。

#### 1. 铁缺乏导致多巴胺代谢异常

多巴胺代谢及受体和转运蛋白产生过程中的酶需要铁来实现典型功能。铁是酪氨酸羟化酶的必要辅助因子，而酪氨酸羟化酶是多巴胺合成的限速步骤。Erikson等<sup>[23-24]</sup>提出缺铁大鼠尾状核、伏隔核、纹状体等区域的多巴胺受体（1和2）密度和转运蛋白密度显著降低。之后Jellen等<sup>[25]</sup>证实了大鼠围产期缺铁会导致纹状体中与多巴胺有关的基因表达上调。这些说明铁缺乏是导致多巴

胺代谢异常的重要因素。

## 2. 铁缺乏导致大脑发育异常

生命早期缺铁严重会影响大脑发育,从而导致运动、认知和情感行为的长期异常,这些异常即使在后期补充铁也不一定能被逆转。Unger等<sup>[26]</sup>进行的一项动物研究显示,围产期膳食缺铁的大鼠会出现特定发育里程碑异常,如睁眼延迟、耳朵发育延迟和运动活动减少等。Nelissen等<sup>[27]</sup>进行的初生仔猪缺铁研究表明,缺铁仔猪海马区可塑性受损、大脑白质区域减少,甚至出现了不可逆转的认知障碍。Nishikura等<sup>[28]</sup>对断奶期大鼠进行铁限制后再补充铁剂至成年期,发现这些大鼠的伏隔核中络丝蛋白表达下调(代表突触可塑性改变)、中脑腹侧及伏隔核的多巴胺水平紊乱,大鼠表现为长期多动。Felt等<sup>[29]</sup>发现,在成年期,围产期缺铁大鼠与健康对照大鼠的行为有明显差异,围产期缺铁大鼠存在持续的感觉运动缺陷,如触须诱发的前肢放置延迟、贴纸去除时间较长、梳理链不完善(表明黑质纹状体多巴胺受损),在新环境中更加犹豫(表明海马区受损),空间水迷宫实验的表现较对照大鼠差(表明海马或新皮质系统不完整)。Pino等<sup>[30]</sup>的研究显示,母亲围产期存在缺铁性贫血的新生儿较母亲围产期铁储备充足的新生儿在海马形态和脑源性神经营养因子方面有显著差异,在出生3~5 d时,缺铁母亲娩出的新生儿海马体积减小,且伴有血清脑源性神经营养因子水平降低,这些与贫血严重程度呈负相关。另一项研究显示在婴儿时期有过铁缺乏的成人,在执行功能相关的网络连通性方面与早期无缺铁的健康对照者存在显著差异,表现出与控制抑制相关的大脑区域(包括内侧颞叶)的连接强度较低,默认模式网络整合受损(表明注意力和警觉性下降),以及后脑区域的连接增强<sup>[31]</sup>。发育时缺铁性贫血与粗大运动和适应性发展之间存在负相关,且与青春期内化、外化及社会问题增加相关,如社交障碍、焦虑、注意力缺陷多动症、创伤后应激障碍、攻击性行为、对立挑衅和违规问题<sup>[32]</sup>。Lukowski等<sup>[33]</sup>进行的一项长达20年的纵向研究表明,婴儿期存在慢性、严重缺铁者,在额纹状体介导的执行功能(包括抑制控制、设定转换和计划)方面以及基于海马体的识别记忆方面表现较差。

## 三、铁剂补充对抽动障碍的改善作用

充足的铁储备对智力、认知、行为的发育十分重要。研究表明在1~3岁的幼儿中,较高的血清铁蛋白水平与较高的认知功能相关<sup>[34]</sup>。在孕期及新生儿期补充适量的铁剂对婴幼儿运动发育有益,并对行为功能产生长期影响<sup>[35,36]</sup>。改善机体铁营养状态有助于降低神经精神疾病风险。

有学者建议患有RLS的成人和儿童的血清铁蛋白水平应维持在50 μg/L以上<sup>[17]</sup>。WHO认为5岁以下儿童血清铁蛋白水平<12 μg/L、5岁及以上儿童血清铁蛋白水平<15 μg/L可以诊断为铁缺乏;当个体存在炎症或感染时,5岁以下儿童血清铁蛋白水平<30 μg/L、5岁及以上儿童血清铁蛋白水平<70 μg/L才诊断为铁缺乏<sup>[40]</sup>。中枢系统对铁缺乏的敏感性可能高于周围神经系统,对神经精神疾病患者铁剂补充的剂量需要更多研究来确定。

目前国外有少量关于抽动障碍患者铁剂补充的研究。Ghosh等<sup>[41]</sup>率先对抽动障碍患者进行了铁剂治疗,他们参考RLS铁剂治疗的标准,对26例18岁以下抽动障碍患者进行铁剂补充,在6~12个月的随访中,缺铁组(血清铁蛋白水平≤50 μg/L)及非缺铁组(血清铁蛋白水平>50 μg/L)在补充铁剂后抽动严重程度有所改善,而未补充铁剂组抽动程度加重或保持不变。另一项个案研究显示,1例22岁女性图雷特综合征患者接受了补铁治疗,这名患者初诊时抽动严重程度评分为64分,并且存在夜间症状加重的表现,研究者先对其单独使用阿立哌唑3 mg/d治疗,在首月内其抽动严重程度评分降至43分,随后的9个月保持在44分,之后加用柠檬酸亚铁钠100 mg/d治疗2个月,抽动严重程度评分降至33分,继续以上剂量治疗5个月以后,抽动严重程度评分降至16分,夜间症状得到改善<sup>[12]</sup>。以上研究提示抽动障碍的部分症状可能由潜在的铁缺乏状态引起,补充铁剂对改善抽动障碍患者的症状有一定作用。

## 四、小结与展望

虽然铁缺乏与抽动障碍关系密切,但仍存在很多尚未解决的问题。目前只有少数研究证实了抽动障碍患者的血清铁水平降低,而且也存在相反的研究结果;另外,关于铁缺乏导致抽动障碍的直接机制尚不明确;最后,对抽动障碍患者进

行铁剂治疗的指征、剂量、疗程等问题还需要进一步研究。

胎儿期及婴幼儿期是儿童神经发育的关键时期,围产期胎儿铁主要来源于母体。生命早期缺铁对神经系统发育损害极大,围产期及婴幼儿时期发育快速、对铁的生理需求量增加,常常面临铁缺乏的高风险,在幼儿(5岁以下)和绝经前妇女(尤其是孕产妇)中铁缺乏尤为常见。因此,对孕产妇和婴幼儿等高风险人群适当补铁预防神经精神疾病的发生十分必要。抽动障碍发病年龄为4~6岁,这一时期与易发生铁缺乏的年龄重叠。未来应该对孕产妇、婴幼儿、抽动障碍患儿等高风险人群进行血清铁水平的监测,制定出抽动障碍铁剂干预的统一标准,及时诊断、治疗铁缺乏者,降低儿童抽动障碍的患病风险。

### 参 考 文 献

- [1] Garcia-Delgar B, Servera M, Coffey B J, et al. Tic disorders in children and adolescents: does the clinical presentation differ in males and females? A report by the EMTICS group[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022, 31 (10): 1539-1548.
- [2] Liu Z S, Cui Y H, Sun D, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 774.
- [3] Johnson K A, Worbe Y, Foote K D, et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22 (2): 147-158.
- [4] Musallam K M, Taher A T. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34 (1): 81-93.
- [5] 王宇茹, 邹静雯, 王云, 等. 铁调素及维生素D水平与儿童缺铁性贫血的研究进展[J]. *新医学*, 2022, 53 (9): 625-629.  
Wang Y R, Zou J W, Wang Y, et al. Research progress on the correlation between hepcidin and vitamin D levels in children with iron deficiency anemia[J]. *J New Med*, 2022, 53 (9): 625-629.
- [6] Rosato-Siri M V, Marziali L, Guitart M E, et al. Iron availability compromises not only oligodendrocytes but also astrocytes and microglial cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (2): 1068-1081.
- [7] Guitart M E, Vence M, Correale J, et al. Ontogenetic oligodendrocyte maturation through gestational iron deprivation: the road not taken[J]. *Glia*, 2019, 67 (9): 1760-1774.
- [8] McWilliams S, Singh I, Leung W, et al. Iron deficiency and common neurodevelopmental disorders-a scoping review[J]. *PLoS One*, 2022, 17 (9): e0273819.
- [9] Tang C Y, Wen F. Serum ferritin levels in children with attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10 (22): 7749-7759.
- [10] 王育民, 贾润梅, 宋惠芳. 儿童抽动障碍与血清铁、铁蛋白及25羟维生素D的相关性[J]. *中国医学创新*, 2022, 19 (11): 45-50.  
Wang Y M, Jia R M, Song H F. Relationship between tic disorder in children and serum iron, ferritin and 25-hydroxyvitamin D[J]. *Med Innov China*, 2022, 19 (11): 45-50.
- [11] Kanaan A S, Yu D, Metere R, et al. Convergent imaging-transcriptomic evidence for disturbed iron homeostasis in Gilles de la Tourette syndrome[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 185: 106252.
- [12] Arai Y, Sasayama D, Takeuchi Y, et al. A case of adult tourette syndrome: iron administration reduces tic severity[J]. *Psychiatr Danub*, 2022, 34 (4): 719-721.
- [13] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159): 1789-1858.
- [14] 中国优生优育协会婴幼儿养育照护专业委员会. 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*, 2023, 34 (6): 1-11.  
Infant and Child Care Professional Committee of China Eugenics Association. Expert consensus on the prevention and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia in children[J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2023, 34 (6): 1-11.
- [15] Pasricha S R, Tye-Din J, Muckenthaler M U, et al. Iron deficiency[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10270): 233-248.
- [16] Hect J L, Daugherty A M, Hermez K M, et al. Developmental variation in regional brain iron and its relation to cognitive functions in childhood[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2018, 34: 18-26.
- [17] Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, et al. Restless legs syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 80.
- [18] Lespérance P, Djerroud N, Diaz Anzaldúa A, et al. Restless legs in Tourette syndrome[J]. *Mov Disord*, 2004, 19 (9): 1084-1087.
- [19] Trenkwalder C, Allen R, Högl B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (11): 994-1005.
- [20] Landau Y E, Steinberg T, Richmand B, et al. Involvement of immunologic and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette's syndrome[J]. *J Neural Transm*, 2012, 119 (5): 621-626.
- [21] Gorman D A, Zhu H, Anderson G M, et al. Ferritin levels and their association with regional brain volumes in Tourette's syndrome[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 (7): 1264-1272.
- [22] Maia T V, Conceição V A. Dopaminergic disturbances in tourette syndrome: an integrative account[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84 (5): 332-344.
- [23] Erikson K M, Jones B C, Beard J L. Iron deficiency alters

- dopamine transporter functioning in rat striatum[J]. *J Nutr*, 2000, 130 ( 11 ): 2831-2837.
- [24] Erikson K M, Jones B C, Hess E J, et al. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 69 ( 3/4 ): 409-418.
- [25] Jellen L C, Lu L, Wang X, et al. Iron deficiency alters expression of dopamine-related genes in the ventral midbrain in mice[J]. *Neuroscience*, 2013, 252 : 13-23.
- [26] Unger E L, Paul T, Murray-Kolb L E, et al. Early iron deficiency alters sensorimotor development and brain monoamines in rats[J]. *J Nutr*, 2007, 137 ( 1 ): 118-124.
- [27] Nelissen E, De Vry J, Antonides A, et al. Early-postnatal iron deficiency impacts plasticity in the dorsal and ventral hippocampus in piglets[J]. *Intl J Devlp Neuroscience*, 2017, 59 ( 1 ): 47-51.
- [28] Nishikura N, Hino K, Kimura T, et al. Postweaning iron deficiency in male rats leads to long-term hyperactivity and decreased reelin gene expression in the nucleus accumbens[J]. *J Nutr*, 2020, 150 ( 2 ): 212-221.
- [29] Felt B T, Beard J L, Schallert T, et al. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2006, 171 ( 2 ): 261-270.
- [30] Pino J M V, da Luz M H M, Antunes H K M, et al. Iron-restricted diet affects brain ferritin levels, dopamine metabolism and cellular prion protein in a region-specific manner[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10 : 145.
- [31] Algarfn C, Peirano P, Chen D, et al. Cognitive control inhibition networks in adulthood are impaired by early iron deficiency in infancy[J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 35 : 103089.
- [32] Doom J R, Richards B, Caballero G, et al. Infant iron deficiency and iron supplementation predict adolescent internalizing, externalizing, and social problems[J]. *J Pediatr*, 2018, 195 : 199-205.e2.
- [33] Lukowski A F, Koss M, Burden M J, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory[J]. *Nutr Neurosci*, 2010, 13 ( 2 ): 54-70.
- [34] Parkin P C, Koroshegyi C, Mamak E, et al. Association between serum ferritin and cognitive function in early childhood[J]. *J Pediatr*, 2020, 217 : 189-191.e2.
- [35] Luciano R, Romeo D M, Mancini G, et al. Neurological development and iron supplementation in healthy late-preterm neonates: a randomized double-blind controlled trial[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181 ( 1 ): 295-302.
- [36] Berglund S K, Chmielewska A, Starnberg J, et al. Effects of iron supplementation of low-birth-weight infants on cognition and behavior at 7 years: a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Res*, 2018, 83 ( 1-1 ): 111-118.
- [37] Bora R, Ramasamy S, Brown B, et al. Effect of iron supplementation from neonatal period on the iron status of 6-month-old infants at-risk for early iron deficiency: a randomized interventional trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34 ( 9 ): 1421-1429.
- [38] Zhu Z, Zhu Y, Wang L, et al. Effects of antenatal micronutrient supplementation regimens on adolescent emotional and behavioral problems: a 14-year follow-up of a double-blind, cluster-randomized controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42 ( 2 ): 129-135.
- [39] Chen Z, Yang H, Wang D, et al. Effect of oral iron supplementation on cognitive function among children and adolescents in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2022, 14 ( 24 ): 5332.
- [40] World Health Organization. WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations [ EB/OL ]. [ 2023-06-15 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569880/>.
- [41] Ghosh D, Burkman E. Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome[J]. *Child's Nerv Syst*, 2017, 33 ( 8 ): 1373-1378.

(收稿日期: 2023-07-30)

(责任编辑: 洪悦民)