

铁缺乏相关儿童睡眠障碍研究进展

孙一凡, 李桃美, 张海鹏, 时媛, 唐向东*

四川大学华西医院睡眠医学中心, 成都 610041

摘要 铁缺乏是儿童最常见的微量营养素缺乏症。中国缺铁儿童数量众多, 尤其婴幼儿是铁缺乏的高发人群; 睡眠是机体发育、修复、调整的重要环节, 良好的睡眠对发育中的个体尤其重要。近年来, 研究发现铁缺乏可能与几类常见的儿童睡眠障碍有关。从临床特点、病理机制和补铁治疗等方面, 回顾了国内外铁缺乏相关儿童睡眠障碍的研究前沿成果。研究结果表明, 铁缺乏可能通过引起神经递质紊乱, 影响神经髓鞘和树突的形成等途径, 导致缺铁儿童睡眠中异常活动增多, 补铁治疗被发现可改善部分患儿的睡眠运动症状。

关键词 铁缺乏; 缺铁性贫血; 儿童睡眠障碍

铁元素参与人体许多生理过程, 铁平衡对维持机体健康十分重要^[1]; 铁缺乏是世界上最常见的微量营养素缺乏症, 儿童患病率高于成年人^[2]。缺铁可影响人体包括中枢神经系统在内的多个器官、系统功能^[3]。睡眠是机体修复、记忆整合的重要环节, 是大脑可塑性、信息处理和情绪调控的关键因素^[4]; 儿童时期睡眠障碍可能对个体中枢神经系统的成熟和总体功能形成产生不良影响^[5]。已有研究发现, 缺铁可能与儿童睡眠相关运动障碍、睡眠呼吸障碍、注意缺陷多动障碍相关睡眠障碍、孤独症相关睡眠障碍、不安宁性睡眠障碍等几类睡眠障碍有关; 铁剂治疗可改善部分患儿睡眠障碍症状, 但尚须进一步研究^[6]。本文就铁缺乏与儿童睡眠障碍相关性、临床特点、治疗和病理机制的研究现状进行

综述, 旨在为铁缺乏相关儿童睡眠障碍的临床诊治和进一步研究提供参考和依据。

1 中国儿童铁缺乏情况

铁是人体含量最丰富的必需微量元素, 参与许多重要生理过程, 包括细胞呼吸、能量代谢、遗传物质及蛋白质合成, 多种酶促反应和构成血红素等, 铁的平衡对维持细胞功能十分重要^[1]。铁缺乏是指机体对铁的供需失衡, 导致体内贮存铁耗尽 (iron depletion, ID), 继而红细胞内铁缺乏 (iron deficient erythropoiesis, IDE), 最终发展为缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA)^[7]。铁缺乏可影响人体多个器官和系统功能, 尤其是发育阶段的缺铁可能对中

收稿日期: 2020-09-27; 修回日期: 2021-02-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81530002)

作者简介: 孙一凡, 硕士, 研究方向为睡眠医学, 电子邮箱: 1014585663@qq.com; 唐向东 (通信作者), 教授, 研究方向为睡眠医学, 电子邮箱: 2372564613@qq.com

引用格式: 孙一凡, 李桃美, 张海鹏, 等. 铁缺乏相关儿童睡眠障碍研究进展[J]. 科技导报, 2021, 39(18): 57-64; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.18.008

枢神经系统造成不可逆的损害^[3]。由于快速生长的需要和早期有限的膳食铁摄入,儿童较成年人更容易缺铁,据估计,世界上 20%~25% 的婴儿患有 IDA,而 ID 则更多^[2]。2004 年一项针对中国 7 岁以下儿童铁缺乏症流行病学调查^[8]显示,7~12 个月婴儿组 ID 和 IDA 患病率分别高达 44.7%、20.8%;13~

36 个月组 ID、IDA 患病率分别为 35.9%、7.8%;37 个月~7 岁组分别为 26.5% 和 3.5%,说明中国隐性缺铁儿童基数大,婴幼儿是缺铁高发人群。临床实践及科学研究中常用以评估铁状态和 IDA 严重程度的实验室检查指标见表 1,部分研究中还用到脑脊液铁、铁蛋白、转铁蛋白以及脑铁显像等^[9-10]。

表 1 缺铁评估常用实验室检查指标

指标	意义	参考值
血清铁(SI)/(μmol·L ⁻¹)	与转铁蛋白结合的铁	新生儿:18~45 婴儿:7~18 儿童:9~22
血清铁蛋白(SF)/(ug·L ⁻¹)	去铁蛋白和铁核心形成的复合物	男性:15~200 女性:12~150
血清总铁结合力(TIBC)/(μmol·L ⁻¹)	每升血清中的转铁蛋白所能结合的最大铁量	男性:50~77 女性:54~77
血清转铁蛋白饱和度(Tfs)/%	血清铁占血清总铁结合力的百分比	33~55
红细胞内游离原卟啉(FEP)/(μmol·L ⁻¹)	红细胞内未能与铁结合的原卟啉	男性:0.56~1.00 女性:0.68~1.32
血红蛋白浓度(Hb)/(g·L ⁻¹)	单位体积(L)血液内所含血红蛋白的量	新生儿:170~200 儿童:120~140

2 铁缺乏相关儿童睡眠障碍

睡眠作为生物进化过程中形成的最基本的生命过程,是机体复原、记忆整合和巩固的重要环节,影响着心血管、免疫、内分泌等重要系统功能,也是大脑可塑性、信息处理和情绪调控的关键因素之一。睡眠受稳态、昼夜节律及次昼夜节律 3 个机制调控,是一种主动行为学过程^[4]。睡眠对发育中的大脑尤其重要,新生儿睡眠时间达到全天 80%,婴幼儿和部分学龄前儿童每日需要超过 12 h 的睡眠,随着年龄增长,人的睡眠需求不断减少,直到青春期晚期接近成年人的 8 h 睡眠。“睡眠-觉醒”模式对个体中枢神经系统的成熟和总体功能形成有重要影响,儿童时期各种原因导致的睡眠不足或过多、睡眠节律紊乱、睡眠中异常活动等,都可能影响儿童的身心发育,导致疲倦、学习困难、行为和情绪障碍等不良后果^[5]。睡眠障碍在儿童时期十分常见,据估计约有 20%~25% 的儿童经历过至少一种类型的睡眠障碍^[2],失眠症、阻塞性睡眠呼吸暂停、

发作性睡病、睡行症、不宁腿综合征等常见睡眠障碍在儿童和成年人中均可发病^[11]。儿童睡眠障碍可单独出现,也可共病躯体疾病、药物/物质使用、精神障碍尤其是心境障碍、孤独症、注意缺陷多动障碍等^[4]。

多数睡眠障碍的发病机制尚不完全清楚,但近年来,越来越多证据表明铁缺乏可能在部分儿童睡眠障碍的发病中起到重要作用,相当数量的研究发现缺铁在睡眠障碍患儿中普遍存在,缺铁程度与症状严重性呈正相关,且补铁治疗对部分患儿有益^[6](表 2)。

2.1 儿童睡眠相关运动障碍

睡眠相关运动障碍是一组以相对简单、刻板的运动干扰睡眠或入睡为特征的疾病,以不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)和周期性肢体运动障碍(periodic limb movements disorder, PLMD)最为常见,其发病机制尚未明确,有研究发现可能与缺铁有关^[4,6]。

表2 缺铁评估常用实验室检查指标

序号	作者	年份	参考文献	睡眠障碍类型	铁状态评估指标	研究类型	A/T	若A,有相关性? /若T,治疗有效?	样本量(患者/对照)	年龄/年(平均值±SD或平均年龄或中位年龄)(患者/对照)
1	Kotagal	2004	[12]	RLS	SF	横断面	A	Y	24	U
2	Halac	2015	[13]	RLS	SF	病例对照	A	Y	98/102	15.40±1.90/ 11.50±2.50
3	Mohri	2012	[14]	RLS	SI、SF	病例系列	T	Y	30	4.30±3.60
4	Kendra	2013	[15]	RLS	SF	病例系列	T	Y	16	6.60
5	Amos	2014	[16]	RLS	SF	病例系列	T	Y	97	U
6	Tilma	2013	[17]	RLS	SF	病例系列	T	Y	22	0.63
7	Angulo	2002	[18]	PLMS	SF、HB、FEP	病例对照	A	Y	17/18	U
8	Beard	2004	[19]	PLMS	SI、SF	病例系列	A/T	Y/Y	39	7.50±3.10
9	Peirano	2012	[20]	PLMS	HB	病例对照	A	Y	32/26	10.08±0.11/ 10.05±0.06
10	Kerstein	2009	[21]	SDB	SI、SF、HB、 MCH、TIBC、 Tfs	病例系列	A	Y	94	3.90
11	Cortese	2009	[22]	ADHD-SDs	SI、SF、HB	病例系列	A	Y	68	9.10±2.40
12	Dosman	2007	[23]	孤独症相关睡眠障碍	SF、HB、 MCV、Tfs、 VitB12	病例系列	T	Y	33	6.50
13	DelRosso	2018	[24]	RSD	SF	病例对照	A	Y	15/37	9.50±3.18/ 10.60±3.80

注:A,相关性研究;ADHD-SDs,注意缺陷多动障碍相关睡眠障碍;FEP,红细胞内游离原卟啉;HB,血红蛋白浓度;MCH,平均红细胞血红蛋白量;MCV,平均红细胞体积;PLMD,周期性肢体运动障碍;PLMS,睡眠周期性肢体运动;RLS,不宁腿综合征;RSD,儿童不宁性睡眠障碍;SDB,睡眠呼吸障碍;SI,血清铁;SF,血清铁蛋白;T,治疗研究;Tfs,血清转铁蛋白饱和度;TIBC,总铁结合力;U,不详;VitB12,维生素B12;Y,是。

2.1.1 不宁腿综合征

RLS是一种感觉运动障碍,其特征是患者主诉强烈的、几乎不可抗拒的肢体运动冲动,常伴肢体深处不舒服或难以描述的感觉,静息诱发,夜晚加重,活动和白天缓解,腿部最常受累,部分患者也累及上肢,症状明显干扰睡眠^[25]。约80%成人和63%~74%儿童RLS患者伴有睡眠周期性肢体运动(periodic limb movements of sleep, PLMS)^[26]。儿童青少年RLS患病率约为2%~4%,其中20%~50%达到中-重度症状^[27]。

在IDA患者中,RLS的发病率高达23.9%,提示铁缺乏可能在RLS的病理机制中发挥作用^[28]。既

往成年人研究发现RLS患者血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、脑脊液铁蛋白和转铁蛋白含量降低, SF水平与RLS严重程度呈负相关^[9,29];补铁治疗对RLS症状改善有效^[30-31];特殊人群磁共振成像(MRI)显示RLS患者大脑黑质和壳核的铁含量明显降低,提示这2个脑区的铁缺乏参与RLS的病理生理过程^[32],尸检结果也证实了这一改变^[33]。

儿童RLS与缺铁相关性研究较成年人少,2004年一项研究^[12]对24名RLS患儿进行了SF测定发现,其中20人(83.3%)SF<50 μg/L。Halac等^[13]的一项病例对照研究对IDA患儿和健康对照组进行了铁状态和RLS评估,结果显示61.2%的IDA患儿

和37.3%的健康儿童有RLS症状,SF水平与RLS严重程度之间呈负相关;SF>50 $\mu\text{g/L}$ 的儿童中92.3%未患RLS,而SF<50 $\mu\text{g/L}$ 的儿童中仅55.2%未患RLS。

铁剂治疗对儿童RLS的有效性亦被广泛研究过。Mohri等^[14]、Kendra等^[15]、Amos等^[16]均发现补铁可以改善大部分患儿症状(有效率分别为90%、62.5%、80%),治疗起效时间一般为3~4个月。其中Mohri等采用口服补铁(硫酸亚铁或焦磷酸铁),单质铁剂量为1.6~7.8 mg/(kg·d),Kendra给予静推蔗糖铁:1.21~6.8 mg/(kg·d),Amos等没有给出补铁方案。一项儿童早发RLS研究^[17]也发现口服补铁有SF浓度依赖性临床效果。这些研究共同证明,对RLS儿童进行铁状态评估是必要的,补铁治疗能使多数患儿获益,研究者普遍认为SF>50 $\mu\text{g/L}$ 是适当的治疗目标,患儿对口服铁剂无法耐受时可以考虑静脉补铁。

2.1.2 周期性肢体运动障碍

PLMD是指睡眠中出现周期性、重复、高度刻板的PLMS并导致睡眠紊乱(入睡困难、睡眠维持困难或睡眠不解乏等)。诊断儿童PLMD需多导睡眠图(PSG)记录到PLMS指数(PLMSI)>5次/h且有明确的睡眠紊乱或白天功能损害。儿童PLMS常见但PLMD罕见,儿童和成人均有PLMD报道,但PLMSI>5次/h在40岁以下人群中不常见^[22]。

PLMD与缺铁相关性研究相对较少,儿童更少,且可能由于诊断的复杂性,在这些研究中一般直接评估PLMSI而不是使用PLMD这一诊断。有研究发现IDA婴儿的24 h腿部动作频率较健康婴儿增加^[18]。Beard等^[19]评估了39名PLMSI>5次/h患儿的血清铁(serum iron, SI)和SF发现,其中28人(71.8%)SF<50 $\mu\text{g/L}$,SI与PLMSI呈显著负相关;患儿经补铁治疗后,SF<50 $\mu\text{g/L}$ 组中有76%对3个月的铁剂治疗有反应,PLMSI从27.6±14.9次/h降低到12.6±5.3次/h。一项为期10年的随访研究^[20]探讨了在婴儿期曾诊断IDA儿童腿部运动的变化,发现前IDA儿童的PLMSI略高于对照组。

RLS与PLMS、PLMD密切相关,RLS阳性家族史增加PLMD患病风险;有些儿童期PLMD最终发

展为RLS,学龄前儿童往往难以准确描述RLS症状,可初步诊断为PLMD,随着时间推移全部症状出现再诊断RLS,有研究认为铁缺乏及其相关的多巴胺功能障碍是PLMD和RLS共同的病理机制^[22,34]。

2.2 儿童睡眠呼吸障碍

睡眠呼吸障碍(sleep-disorder breathing, SDB)是指睡眠期间的呼吸异常,包括阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)、睡眠相关肺泡低通气(OHS)和睡眠相关低氧血症、单纯性鼾症和夜间呻吟等。儿童OSA患病率估计在1%~4%,而儿童鼾症发病率高达10%~12%;CSA在儿童中罕见,其他3类睡眠呼吸障碍少见,故儿童SDB多指OSA和鼾症;儿童OSA和鼾症多与腺样体、扁桃体肥大有关^[4,22]。儿童SDB可能导致发育不良、神经损伤和神经心理疾病如多动症、嗜睡、抑郁和焦虑等^[35]。但是缺铁和儿童SDB相关性的研究发表很少,一项研究对行扁桃体切除术时的SDB患儿进行了铁状态评估^[21],发现患儿的SF、血清转铁蛋白饱和度均低于正常水平,但无法确认这种低铁状态是SDB的原因还是结果。SDB成人研究发现^[36],补充铁剂、改善贫血可以减轻SDB症状,但目前还没有SDB儿童接受铁剂治疗的相关报道。儿童SDB与缺铁的相关性需更进一步研究证实。

2.3 注意缺陷多动障碍相关睡眠障碍

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是指与同龄儿童相比,患儿具有明显的持续性注意力不集中、活动过度、冲动为主要特征的一组综合征,是儿童时期最常见的一类行为问题,其患病率一般报告为3%~5%;睡眠障碍在ADHD儿童中常见但往往被忽略^[37]。研究发现部分ADHD患儿日间嗜睡、睡眠呼吸暂停指数和睡眠运动次数明显高于对照组,这提示多动症状可能不局限于白天^[38]。同时研究发现SF与ADHD严重程度之间呈显著负相关^[39]。这使研究者思考,铁缺乏是否参与ADHD及相关睡眠障碍的发病。Cortese等^[22]发现SF<45 $\mu\text{g/L}$ 组ADHD患儿在睡眠觉醒过度障碍量表上得分显著高于SF≥45 $\mu\text{g/L}$ 组,且得分与SF呈负相关;该量表是由父母评估儿

童在入睡时的身体运动、生动梦境,睡眠中的翻身、磨牙、踢被、呓语等活动。这表明在 ADHD 中,低 SF 提示睡眠运动异常风险,Cortese 认为这可能与铁缺乏参与 RLS 和 PLMD 的发病过程类似。

2.4 孤独症相关睡眠障碍

孤独症起病于婴幼儿期,主要表现为不同程度的社会交往障碍、语言发育障碍、兴趣狭窄和行为方式刻板,国内区域性流行病学调查显示孤独症患病率为 1‰~2‰^[37]。睡眠潜伏期较长、睡眠肌肉抽搐和快眼动睡眠行为异常等睡眠问题在孤独症患儿中常见^[40-41]。Latif 等^[42]的调查发现孤独症患儿有较高比例患有 IDA 和 ID,达到 11.5% 和 52.2%。一项为期 8 周的口服补铁试验^[23]显示,77% 孤独症患儿的睡眠运动症状在治疗后得到显著改善。因此在孤独症患儿的诊疗实践中需要考虑到缺铁筛查和必要时补充铁剂。

2.5 儿童不安宁性睡眠障碍

儿童不安宁性睡眠障碍(restless sleep disorder, RSD)是 DelRosso^[24]在 2018 年提出的一个暂定疾病概念,用来定义不符合任何已有的睡眠障碍标准,以不安宁性睡眠为主要特征并伴有日间功能损害如过度嗜睡和认知、行为、情绪问题的儿童睡眠障碍(目前该疾病并未添加到 ICD-10 或 DSM-5 的疾病条目中)。这种不安宁性睡眠通常表现为父母观察到患儿在睡眠期间出现过多的活动伴或不伴觉醒,包括频繁变动体位、活动肢体、翻身踢被,甚至从床上掉下来等,这种活动几乎持续整晚,而且几乎每晚都有,PSG 可以记录到至少 5 次/h 的身体活动,同时 DelRosso 发现所有 RSD 患儿的 SF 水平都偏低($20 \pm 8.87 \mu\text{g/L}$)。他统计了 300 名因疑似睡眠问题就医的儿童,发现其中 7.7% 达到 RSD 诊断标准^[43]。这种新定义的疾病的流行病学、病理机制等需要进行更大规模的调查研究。

3 铁缺乏导致睡眠障碍的病理机制

动物实验表明,缺铁会影响大脑能量代谢、神经递质传递、神经髓鞘形成、基因质谱和蛋白质质谱等,从而改变神经内分泌、自主神经调节、睡眠-觉

醒周期等功能^[44]。目前最可靠的观点认为,缺铁效应是翻译后效应,缺铁导致蛋白质相应结构位点(如细胞色素、铁硫蛋白等)无法与铁结合,进而导致蛋白质降解和功能丧失。这一观点预测缺铁对大脑和行为的影响取决于缺铁发生的发育阶段、缺铁严重程度和持续时间。若缺铁发生在儿童时期,尤其是中枢神经系统迅速发育且高度脆弱的婴幼儿时期,它对个体的智能、社交/情感、运动、睡眠模式等各方面功能均可产生短期和长远的不良影响,即使后期补充铁剂也无法完全纠正^[45]。

人类的睡眠-觉醒昼夜节律依赖神经、体液等多种机制调节,铁缺乏通过改变其中一些过程影响睡眠,其可能的机制如下。

3.1 引起神经递质紊乱

神经递质水平随着睡眠-觉醒周期发生变化,调节睡眠节律;5-羟色胺(5-HT)的释放从觉醒到非快动眼睡眠期逐渐减少,至快动眼睡眠期基本停止分泌;蓝斑分泌去甲肾上腺素(NE)转运到丘脑和大脑皮层,对脑电波有去同步化的作用^[37]。多巴胺(DA)系统在睡眠调节中发挥重要且复杂的作用,最近的证据表明,中脑腹侧被盖区和黑质致密部的 DA 神经元参与睡眠和觉醒的调节^[46]。

缺铁可能影响中枢神经系统多种神经递质功能尤其是 DA 能系统,从而影响它们对睡眠节律的调节^[44]。由于血脑屏障的作用,中枢神经系统的神经递质多依赖局部生物合成,许多神经递质合成过程中的限速酶需要与铁元素结合才能发挥生物活性,包括色氨酸羟化酶和酪氨酸羟化酶(分别是 5-HT 和儿茶酚胺合成的限速酶),因此缺铁可能引起神经递质合成紊乱^[45]。在几种脑铁缺乏症动物模型中观察到了儿茶酚胺能神经元摄取减少和细胞外神经递质浓度升高,说明缺铁也影响神经递质的降解过程^[3]。缺铁还可能影响神经递质转运和信号传导,包括减少单胺转运蛋白,降低受体(如壳核 D2 受体)的亲和力和表达,降低转运体的表达等,从而干扰信号通路,这些变化在补充铁元素后仍可一直持续到成年^[44]。缺铁环境还可直接导致体外大鼠黑质 DA 能细胞退化,而阿片类药物可以延缓这一过程,故阿片类药物可能保护多巴胺能系统从

而治疗不宁腿综合征^[47]。因此,缺铁可能通过神经递质的合成、降解、传导、转运和直接毒性等多种途径引起神经递质紊乱,从而影响睡眠的神经调节。

3.2 影响神经髓鞘和树突形成

睡眠调节不仅依赖神经递质的周期性变化,也有赖于完整的神经通路。脑干、间脑、基底前脑分布有睡眠诱发区,相关核团间相互联络、彼此活化或抑制从而产生睡眠—觉醒周期^[37]。

缺铁通过直接和间接途径影响髓磷脂(包括脂质和蛋白质)的数量、质量和组成^[48],即使在补充铁后髓磷脂中的铁含量达到正常水平,这种变化仍会持续^[45]。从功能上说,髓磷脂的关键成分胆固醇和脂类的生物合成需要铁作为关键合成步骤的辅助因子;相应地,砒中毒相关脱髓鞘被认为是胆固醇合成过程中利用铁的步骤被砒竞争性堵塞所致^[48]。铁也是少突胶质细胞代谢酶活性的必要辅助因子,与大脑中其他细胞相比,少突胶质细胞中维持高代谢和生物合成有关的特定需铁酶,如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、双加氧酶、琥珀酸脱氢酶和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)脱氢酶以及细胞色素氧化酶系统都是升高的,故少突胶质细胞合成髓鞘的过程易受缺铁影响^[49]。

婴幼儿时期的铁缺乏非常普遍,而这一时期(6~24个月)正是海马、皮质区域发育的高峰和大脑神经髓鞘、树突和突触的形成高峰,因此更易受到缺铁所致代谢底物不足的影响;在缺铁大鼠模型大脑皮层额叶和海马CA1、CA3区可以观察到,一种铁依赖的神经代谢标志物——细胞色素C氧化酶的丢失非常明显,导致树突的延伸和重塑、微管的延伸和收缩等高度能量依赖的过程发生永久改变,且无法通过后期补充铁剂逆转^[45]。

由于低髓鞘化和树突异常,缺铁患儿通常表现出听觉和视觉系统较慢的传递和神经认知评估中较慢的反应(如听觉、视觉诱发电位下降);与感觉通路相类似,缺铁也可降低睡眠—觉醒模式调节回路的神经信号传导效率,影响正常睡眠模式^[50]。例如缺铁导致睡眠纺锤体改变,Peirano等^[51]发现缺铁婴幼儿睡眠纺锤体的密度、频率降低,他认为这是由于髓鞘形成和树突生长受损,导致纺锤波呈现相对不成熟的特征。

4 结论

研究表明,铁缺乏与儿童睡眠相关运动障碍、睡眠呼吸障碍、注意缺陷多动障碍相关睡眠障碍、孤独症相关睡眠障碍、不安宁性睡眠障碍等常见儿童睡眠障碍有关,缺铁儿童多表现为睡眠异常活动增多,这种活动不仅可以表现为重复性、高度刻板的周期性肢体运动,也可以表现为无明显规律和节律的多变的不安宁性活动。

铁缺乏导致儿童睡眠障碍的病理机制尚不明确,可能与缺铁所致神经递质紊乱有关,也可能是缺铁影响神经髓鞘和树突的形成,或是二者协同作用。同时,补铁治疗可改善部分儿童睡眠障碍,尤其是以运动症状为主的睡眠障碍。这提示,在儿童睡眠障碍的诊治中需考虑到铁状态检查,并权衡是否给予补铁治疗。

然而,既往研究在设计、铁状态检测指标的选择、结果判读标准、补铁方案的制订、疗效判定等方面不尽相同,降低了可参考性和可比性,故今后的研究中,应进一步明确和制订统一标准;且儿童睡眠障碍补铁治疗的有效性尚缺乏足够的随机、对照、双盲、安慰的临床报道资料,需要加强此类研究,以便更客观和可靠地评估治疗效果。

参考文献(References)

- [1] 白波,王福青.生理学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2019:115-123.
- [2] Peirano P D, Algarín C R, Chamorro R A, et al. Sleep alterations and iron deficiency anemia in infancy[J]. Sleep Medicine, 2010, 11(7): 637-642.
- [3] Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning[J]. Journal of Nutrition, 2003, 133(Suppl 1): 1468.
- [4] 贝瑞.睡眠医学基础[M].高和,译.北京:人民军医出版社,2014.
- [5] Bathory E, Tomopoulos S. Sleep regulation, physiology and development, sleep duration and patterns, and sleep hygiene in infants, toddlers, and preschool-age children[J]. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, 2017, 47(2): 27.
- [6] Leung W, Singh I, McWilliams S, et al. Iron deficiency and sleep—a scoping review[J]. Sleep Medicine Reviews, 2020, 51: 101274.
- [7] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生

- 出版社, 2018: 541.
- [8] 中国儿童铁缺乏症流行病学调查协作组. 中国7个月~7岁儿童铁缺乏症流行病学的调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2004(12): 10-15.
- [9] Earley C J, Connor J R, Beard J L, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome[J]. *Neurology*, 2000, 54(8): 1698.
- [10] Li X, Allen R P, Earley C J, et al. Brain iron deficiency in idiopathic restless legs syndrome measured by quantitative magnetic susceptibility at 7 tesla[J]. *Sleep Medicine*, 2016, 22: 75-82.
- [11] Carter K A, Hathaway N E, Lettieri C F. Common sleep disorders in children[J]. *American Family Physician*, 2014, 89(5): 368-377.
- [12] Suresh K, Michael H S. Childhood-onset restless legs syndrome[J]. *Annals of Neurology*, 2004, 56(6): 803-807.
- [13] Halac G, Sezer G M, Saglam N O, et al. The relationship between Willis-Ekbom disease and serum ferritin levels among children in Northwestern Turkey[J]. *Neuroences*, 2015, 20(4): 336-340.
- [14] Mohri I, Kato-Nishimura K, Kagitani-Shimono K, et al. Evaluation of oral iron treatment in pediatric restless legs syndrome (RLS) [J]. *Sleep Medicine*, 2012, 13(4): 429-432.
- [15] Kendra G, Bernard L, Alan Y S, et al. Treatment of childhood-onset restless legs syndrome and periodic limb movement disorder using intravenous iron sucrose [J]. *Sleep Medicine*, 2013, 14(11): 1100-1104.
- [16] Amos L B, Grekowitz M L, Kuhn E M, et al. Treatment of pediatric restless legs syndrome[J]. *Clinical Pediatrics*, 2013, 53(4): 331-336.
- [17] Tilma J, Tilma K, Norregaard O, et al. Early childhood-onset restless legs syndrome: Symptoms and effect of oral iron treatment[J]. *Acta Paediatrica*, 2013, 102(5): 221-226.
- [18] Angulo-Kinzler R M, Peirano P, Lin E, et al. Twenty-four-hour motor activity in human infants with and without iron deficiency anemia[J]. *Early Human Development*, 2002, 68(1-2): 85-101.
- [19] Beard J L. Iron status and periodic limb movements of sleep in children: A causal relationship?[J]. *Sleep Medicine*, 2004, 5(1): 89-90.
- [20] Peirano P, Algarin C, Chamorro R, et al. Iron deficiency anemia in infancy exerts long-term effects on the tibialis anterior motor activity during sleep in childhood[J]. *Sleep Medicine*, 2012, 13(8): 1006-1012.
- [21] Kerstein R, Stimpson P, Caulfield H, et al. Iron deficiency and sleep disordered breathing in children—cause or effect?[J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2009, 73(2): 275-280.
- [22] Cortese S, Konofal E, Bernardina B D, et al. Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2009, 18(7): 393-399.
- [23] Dosman C F, Brian J A, Drmic I E, et al. Children with autism: Effect of iron supplementation on sleep and ferritin[J]. *Pediatric Neurology*, 2007, 36(3): 152-158.
- [24] Delrosso L M, Oliviero B, Raffaele F. Restless sleep disorder in children: A pilot study on a tentative new diagnostic category[J]. *Sleep*, 2018, 41(8): 102.
- [25] 美国睡眠医学会. 睡眠障碍国际分类[M]. 高和, 译. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [26] Simakajornboon N, Kheirandish-Goza L, Goza D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2009, 13(2): 149-156.
- [27] Picchietti D L, Bruni O, de Weerd A, et al. Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: An update by the International Restless Legs Syndrome Study Group [J]. *Sleep Medicine*, 2013, 14(12): 1253-1259.
- [28] Allen R P, Auerbach S, Bahrain H, et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia[J]. *American Journal of Hematology*, 2013, 88(4): 261-264.
- [29] Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: Association with ferritin levels[J]. *Sleep Medicine*, 2009, 10(6): 611-615.
- [30] Cuellar N G, Hanlon A, Ratcliffe S J. The relationship with iron and health outcomes in persons with restless legs syndrome[J]. *Clinical Nursing Research*, 2011, 20(2): 144-161.
- [31] Grote L, Leissner L J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome[J]. *Movement Disorders*, 2010, 24(10): 1445-1452.
- [32] Allen R P, Barker P B, Wehr F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome [J]. *Neurology*, 2001, 84(2): 263-265.
- [33] Connor J R, Wang X S, Allen R P, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome[J]. *Brain*, 2009, 132(9): 2403-2412.
- [34] Picchietti M A, Picchietti D L. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents[J]. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2008, 15(2): 91-99.
- [35] Brouillette R T, Fernbach S K, Hunt C E. Obstructive sleep apnea in infants and children[J]. *The Journal of Pediatrics*, 1982, 100(1): 31-40.
- [36] Zilberman M, Silverberg D S, Bits I, et al. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron re-

- duces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure[J]. *American Heart Journal*, 2007, 154(5): 870–876.
- [37] 沈渔邨, 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 13–454.
- [38] Cortese S, Konofal E, Yateman N, et al. Sleep and alertness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review of the literature[J]. *Sleep*, 2006, 29(4): 504–511.
- [39] Oner P, Oner O. Relationship of ferritin to symptom ratings children with attention deficit hyperactivity disorder: Effect of comorbidity[J]. *Child Psychiatry & Human Development*, 2008, 39(3): 323–330.
- [40] Elia M, Ferri R, Musumeci S A, et al. Sleep in subjects with autistic disorder: A neurophysiological and psychological study[J]. *Brain & Development*, 2000, 22(2): 88–92.
- [41] Thirumalai S S, Shubin R A, Robinson R. Rapid eye movement sleep behavior disorder in children with autism[J]. *Journal of Child Neurology*, 2002, 17(3): 173–178.
- [42] Latif A, Heinz P, Cook R. Iron deficiency in autism and asperger syndrome[J]. *Autism*, 2002, 6(1): 103–114.
- [43] Delrosso L M, Ferri R. The prevalence of restless sleep disorder among a clinical sample of children and adolescents referred to a sleep centre[J]. *Journal of Sleep Research*, 2019, 28(1): 12870.
- [44] Lozoff B, Georgieff M K. Iron deficiency and brain development[J]. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2006, 13(3): 158–165.
- [45] Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy[J]. *Nutrition Reviews*, 2006, 64(2): 34–43.
- [46] Monti J M, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2007, 11(2): 113–133.
- [47] Sun Y M, Hoang T, Neubauer J A, et al. Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: A mechanism of possible relevance to the restless legs syndrome (RLS) and parkinson's disease[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, 304(1/2): 93–101.
- [48] Ortiz E, Pasquini J M, Thompson K, et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2004, 77(5): 681–689.
- [49] Todorich B, Pasquini J M, Garcia C I, et al. Oligodendrocytes and myelination: The role of iron[J]. *Glia*, 2010, 57(5): 467–478.
- [50] Algarin C, Peirano P, Garrido M, et al. Iron deficiency anemia in infancy: Long-lasting effects on auditory and visual system functioning[J]. *Pediatric Research*, 2003, 53(2): 217.
- [51] Peirano P, Algarin C, Garrido M, et al. Iron-deficiency anemia is associated with altered characteristics of sleep spindles in NREM sleep in infancy[J]. *Neurochemical Research*, 2007, 32(10): 1665–1672.

Review of studies of iron deficiency-related sleep disorders in children

SUN Yifan, LI Taomei, ZHANG Haipeng, SHI Yuan, TANG Xiangdong*

Sleep Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract The iron deficiency is the most common micro-nutrient deficiency in children, with a large number of children falling victims in China, especially infants, which are at a very high risk. The sleep plays an important part in the body's development, repair and adjustment, and is particularly important in the developing stage. It is revealed by increasing number of studies that the iron deficiency is probably associated with several common sleep disorders in children. This paper reviews the cutting-edge studies of iron deficiency-related sleep disorders in children, including the clinical characteristics, the possible pathological mechanism and the iron supplement therapy. The iron deficiency may lead to increased abnormal activities during sleep in children by causing disorders of neurotransmitters, altering the processes of the myelination and the formation of dendrites. The iron supplementation therapy was reported to improve the symptoms of sleep movements in some children.

Keywords iron deficiency; iron deficiency anemia; sleep disorders in children ●



(责任编辑 徐丽娟)