·综 述·

儿童铁缺乏症与反复呼吸道感染防治相关性研究进展

李 静[1]，谢晓恬[2]，桂明珠[1]*
（1. 上海市宝山区罗店医院儿科，上海 201908；2. 上海同济医院儿科，上海 200065）

摘要：儿童铁缺乏症（iron deficiency，ID）和缺铁性贫血（iron deficiency anemia，IDA）与儿童反复呼吸道感染（recurrent respiratory tract infection，RRTI）明显相关。ID不仅可导致IDA，也可导致儿童免疫功能缺陷或下降，并诱发RRTI。现结合近5年文献，简要归纳儿童ID和IDA流行病学、发病机制和诊疗标准，以及儿童ID和IDA与RRTI相关性，为有效提高儿童IDA和RRTI防治质量提供依据。

关键词：铁缺乏症；反复呼吸道感染；诊断标准；铁剂
中图分类号：R723.2；R725.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)08-0846-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.013

Study on the correlation between iron deficiency and recurrent respiratory tract infection in children

LI Jing[1], XIE Xiaotian[2], GUI Mingzhu[1]*
(*1. Department of Pediatrics, Luodian Hospital, Baoshan District, Shanghai 201908, China;*
2. Department of Pediatrics, Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200065, China)

Abstract: Iron deficiency(ID) and iron deficiency anemia(IDA) in children are significantly associated with recurrent respiratory tract infection(RRTI) in children. ID can not only lead to IDA, but also lead to immune deficiency or decline in children and induce RRTI. Based on the literature in the past five years, the epidemiology, pathogenesis and diagnosis and treatment standards of IDA and childhood ID were summarized briefly, as well as the correlation between IDA and RRTI in children, so as to provide a basis for effectively improving the quality of IDA and RRTI prevention and treatment in children.

Key words: iron deficiency; recurrent respiratory infection; diagnostic criteria; iron preparation

感染性疾病是儿童期最常见的疾病类型，其中呼吸道感染（respiratory tract infection）发病率最高，亦是5岁及以下儿童首位死亡原因[1—2]，1年内呼吸道感染次数频繁、超过一定范围又可被进一步诊断为反复呼吸道感染（recurrent respiratory tract infection，RRTI）。

目前，我国儿童RRTI发病率已达20%，且仍有上升趋势[3]；欧美发达国家亦报道1周岁以下及1～6周岁儿童RRTI发病率分别高达25%和18%[4—5]。RRTI病因复杂，患儿多存在原发性免疫缺陷病（primary immunodeficiency disease）。免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G、IgA、IgM水平降低，T、B淋巴细胞、自然杀伤（natural killer，NK）细胞亚群减少或缺如，中性粒细胞数量或功能异常是RRTI的主要原因[6]。

铁缺乏症（iron deficiency，ID）是儿童常见的微量元素缺乏症之一[7]，ID所致的缺铁性贫血（iron deficiency anemia，IDA）亦是儿童最常见的营养性疾

收稿日期：2023-03-09
作者简介：李静，主治医师，研究方向：儿童呼吸系统疾病诊治。
通信作者：桂明珠，副主任医师，研究方向：儿童呼吸系统疾病诊治。
基金项目：上海市宝山区科学技术委员会医学卫生项目(21-E-17)

病。2016 年，全球 5 岁以下儿童贫血（anemia）发生率为 42%[8]，尤以发展中国家为主。我国 7 个月～ 7 岁儿童中 ID 及 IDA 发生率分别高达 40.3% 及 7.8%[9—10]。儿童 ID 和 IDA 常见病因主要为先天存储不足、铁摄入不足、铁需求量增大、铁吸收障碍、铁丢失增多及遗传代谢疾病等[10—11]。

ID 可致免疫功能下降[12—13]，但目前有关儿童 ID 与 RRTI 罕见专题报道。现归纳儿童 ID 和 IDA 流行病学、发病机制和诊疗标准，以及儿童 ID 和 IDA 与 RRTI 相关性。

1 相关疾病诊断标准

1.1 儿童 IDA 诊断标准及解读

归纳新版《诸福堂实用儿科学》[14] 和中华医学会儿科血液学组推荐的《儿童缺铁与缺铁性贫血防治建议》[15] 中有关儿童 IDA 诊断标准：①血红蛋白（haemoglobin，HB）＜ 110 g/L。②小细胞低色素性贫血（hypochromic microcytic anemia）。③铁代谢指标异常：血清铁、血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度下降，总铁结合力增高。④存在明显缺铁病史诱因。⑤网织红细胞计数正常或轻度减少。⑥排除导致小细胞低色素性贫血的其他疾病。⑦铁剂疗效明显，即铁剂治疗 4 周以上，HB 较前上升 20 g/L 以上。凡符合上述①、②条，并具备④～⑥中任何 1 条，可拟诊 IDA；如具备第③、⑦条，则可确诊 IDA；如能符合 IDA 诊断条件，但 HB 仍在正常范围者，则提示存在 ID。

上述标准解读提示，抽血检查铁代谢指标并非儿童 ID 或 IDA 必备诊断依据，因⑦为诊断治疗有效的参考标准，对疑似诊断者具有确诊价值，可作为临床门诊简易诊治依据。

1.2 儿童 RRTI 诊断标准及解读

中华医学会儿科分会呼吸学组参照国际研究进展[5,16—17] 和国内自身经验[18—19]，曾提出《儿童反复呼吸道感染的临床概念和处理原则》[20]，详细归纳、罗列我国儿童 RRTI 诊断条件和诊断标准，并沿用至今。

临床判断儿童 RRTI 需慎重参照下列 4 要素：①年龄范围分为 0 ～≤ 2 岁、2 ～≤ 5 岁及 5 ～≤ 14 岁。②诊断分型，包括上呼吸道感染，并将下呼吸道感染（lower respiratory tract infection，LRTI）分为反复气管支气管炎（tracheobronchitis）、反复肺炎（pneumonia）。③发病次数，在上述 3 个年龄段儿童中，于 1 年内患上呼吸道感染依次≥ 7 次、6 次和 5 次；气管支气管炎依次≥ 3 次、2 次和 2 次，及任何年龄段肺炎≥ 2 次，均为符合“反复感染”的判断条件。④间隔时间，两次感染间隔必须＞ 7 d；患两次肺炎间须具有前次肺炎的影像学改变完全消失的依据[6]。

2 铁代谢概述

2.1 铁元素主要生理功能

铁是人体重要的微量元素，不仅参与 HB 合成，亦是肌红蛋白、铁依赖性代谢酶、免疫系统平衡及内环境稳定的重要组成部分[21—22]。

缺铁不仅能影响肌红蛋白合成引发贫血，还可减低多种含铁酶活性，影响铁调素生成，造成多种神经介质合成减少，阻滞信号通路传导，影响机体多种生理过程，导致免疫力下降[23]，如抑制 T 淋巴细胞功能，降低体液免疫抗体生成水平和白细胞吞噬杀菌能力，以及削弱呼吸道纤毛上皮细胞清除病原体能力[24—25]。学者推测儿童铁缺乏可导致免疫功能降低，增加呼吸道感染的可能性，而 RRTI 使炎性反应长期存在，又不利于微量元素吸收，进一步导致铁缺乏和免疫功能下降[22,26]。

2.2 铁调素与铁代谢

铁调素是组织中铁摄取和释放的关键调节因子，可维持血液和其他组织铁的稳定供应，同时避免可能损害器官的铁过量[27]，亦是铁平衡与炎症间的重要调节因素[28]，铁调素水平受铁的供应、红细胞生成需求及炎症状态等的影响。通过负反馈机制，铁调素调控铁在肠道中的吸收及血浆中的释放[29]。肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、病原体及白介素（interleukin，IL）-6 通过信号转导器和转录激活剂 3 刺激铁调素合成。如体内铁调素水平增高，可通过降解细胞膜铁转运蛋白，抑制肠道铁吸收和

巨噬细胞内铁释放，导致体内缺铁和铁利用障碍[30]。

3 缺铁导致免疫功能下降的主要机制

铁是免疫系统细胞正常运作的必需营养素，广泛参与特异性免疫系统及非特异性免疫系统功能的调控[31]，帮助维持正常免疫功能。

3.1 缺铁与细胞免疫

T 淋巴细胞活化的增殖阶段与铁元素密切相关，需多种铁依赖酶参与，缺铁将导致 T 细胞功能缺失。儿童 ID 和 IDA 时体内总淋巴细胞数量减少 20%[32]，尤其是 $CD3^+$、$CD4^+$淋巴细胞减少，同时 $CD4^+/CD8^+$比值下降。缺铁可导致 $CD4^+$ T 细胞增殖分化异常，辅助性 T 细胞亚型数量减少及功能低下，细胞毒性 T 淋巴细胞介导的细胞免疫功能受抑制[13]，中性粒细胞与吞噬活性比例下降，NK 细胞绝对值计数下降[26]。

3.2 缺铁与体液免疫

缺铁主要导致体内 IgG 水平下降。Hassan 等[27]发现 IDA 患儿体内 IgG 水平明显低于正常儿童。在一项有关 IDA 患者 IgG 及其亚群 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4 的研究显示，IDA 组 IgG_4 水平显著低于正常儿童对照组，其余 Ig 水平组间差异不显著[33]。

3.3 缺铁与细胞因子

缺铁可能导致多种细胞因子水平下降及免疫系统受损[26]。体外试验显示，多种细胞因子的产生依赖铁元素，在培养基中添加铁，可显著增加 IL-6、IL-10 及 TNF-α 等细胞因子生成[34]。血清铁与 IL-6 呈显著正相关，IDA 患儿血清 IL-6 水平明显低于健康人群，且存在 T 细胞功能障碍及活性低下[27]。

此外，细胞因子具有维持细胞内铁平衡的功能。当机体出现感染时，IL-6 充当铁调素抗菌肽主要调节因子，与铁转运蛋白 -1 结合，减少细胞内铁向血浆转运，促炎介质和抗炎细胞因子改变单核吞噬细胞系统（mononuclear phagocyte system，MPS）中铁转运和储存机制转录表达，以维持血浆铁耗竭和巨噬细胞铁螯合。当这些免疫刺激持续存在且炎症介质继续产生时，MPS 中铁限制会导致红细胞中 HB 合成铁的可用性短缺。因此，长期炎症导致免疫驱动的 HB 水平降低[32]，亦是铁代谢参与免疫功能调节理论依据之一。

3.4 缺铁与乳铁蛋白、铁钙蛋白

乳铁蛋白是一种铁结合糖蛋白，其最早被发现并广泛研究的生物学功能是其抑菌能力[35—36]。在感染初期，乳铁蛋白可阻止病毒吸附于靶细胞，抵御病毒入侵；当病毒进入靶细胞后，乳铁蛋白可抑制病毒复制，减少病毒细胞数量，增加抗病毒细胞因子表达，同时减轻细胞毒素损伤。当人体发生呼吸道感染时，乳铁蛋白促进网状内皮系统提高铁吸收率，体内铁缺乏又可导致乳铁蛋白吸收率和生物合成率下降，降低机体免疫屏障功能[37]。铁钙蛋白主要功能为隔离细菌铁载体，以隔离 3 价铁离子免受感染细菌侵害。铁钙蛋白通过各种上皮细胞和活化的中性粒细胞、巨噬细胞在体内分泌。

4 儿童 ID/IDA 与 RRTI 相关性

4.1 ID/IDA 导致 RRTI

研究显示，IDA 儿童急性 LRTI 发生风险是正常对照儿童的 4.6 倍[27]。此外，急性感染损伤和慢性炎症又可导致铁代谢紊乱，抑制铁摄取、吸收和转运，降低肝脏蛋白合成，影响铁蛋白和转铁蛋白等铁依赖蛋白功能，并通过铁调素干扰铁在全身细胞中正常分布。如长期慢性炎症可抑制患儿对食物铁的吸收，导致营养不良，进而降低免疫功能，导致 RRTI[38]。

4.2 ID/IDA 与 RRTIs 相互影响

研究显示，呼吸道炎症可通过影响铁调素水平，抑制体内铁吸收和利用，呈现体内铁缺乏状态，加速 ID 进展为 IDA[27—28]。呼吸道感染频率越高，体内铁缺乏状态越明显，进展为 IDA 可能性越大。IDA 可降低机体免疫力，增加呼吸道易感性，感染又进一步干扰正常铁代谢，在一定程度上促使 IDA 与 RRTI 互为因果。

4.3 铁剂干预疗效

研究显示，铁剂干预能在及时纠正 ID、IDA 同时，

降低 RRTI 发病率。标准剂量铁剂治疗 6 ～ 24 个月 IDA 婴幼儿有效率可达 96%[39]。Ghosh 等 [40] 发现，补充含铁营养素后，患儿反复上呼吸道感染率可降低 28%。Chen 等 [41] 发现，补充铁剂治疗后 RRTI 发病率降低 10%。由此，缺铁导致免疫功能受损，易引发 RRTI，补铁有助改善儿童整体健康状况，减少免疫系统负面影响。

5 干预措施

参照《儿童缺铁与缺铁性贫血防治建议》[15]，归纳儿童 ID、IDA 防治措施原则如下。①预防：母乳喂养婴儿在出生后 4 ～ 6 个月起，及时添加富含铁的辅食，混合喂养或人工喂养婴儿，建议使用含铁配方乳。可先添加强化铁的婴儿米粉、肉泥及蛋黄等，逐渐添加达到食物多样化，以满足婴幼儿生长发育的需要。②婴幼儿 IDA 铁剂干预：口服 2 价铁剂，如琥珀酸亚铁、硫酸亚铁及富马酸亚铁等，剂量按照元素铁一日 4 ～ 6 mg/kg，分 2 ～ 3 次餐间服用，另外维生素 C 有助于铁剂吸收。对 IDA 患者 HB 恢复正常水平后，需继续服用铁剂 2 个月以补足储存铁。③做好科普宣教，增加对儿童 ID、IDA 防治意识，及其与有效降低儿童 RRTI 相关性的足够认识。

6 结语

IDA 可降低机体免疫力，增加呼吸道易感性，感染又进一步干扰正常铁代谢，在一定程度上促使 IDA 与 RRTI 互为因果。另外，给予 ID、IDA 患儿补铁的同时应做好健康宣教，加强家属及患儿对于缺铁的认识，改善患儿整体健康状况。

参考文献：

[1] GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(11): 1133-1161.

[2] Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide[J]. Arch Pediatr Infect Dis, 2016, 4(1): 31039-31039.

[3] Li KL, Wang BZ, Li ZP, *et al*. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection[J]. World J Pediatr, 2019, 15(3): 255-261.

[4] Chicoulaa B, Haas H, Viala J, *et al*. How French general practitioners manage and prevent recurrent respiratory tract infections in children: the SOURIRRE survey[J]. Int J Gen Med, 2017, 10: 61-68.

[5] Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, *et al*. Prevention of recurrent respiratory infections: inter-society consensus[J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1): 211.

[6] 程琪, 尚云晓. 儿童反复呼吸道感染及其诊治策略[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(11): 749-754.

[7] Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, *et al*. Iron deficiency[J]. Lancet, 2021, 397(10270): 233-248.

[8] Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries[J]. Ann NY Acad Sci, 2019, 1450(1): 15-31.

[9] 赵惠君. 关注儿童铁缺乏症的有效防治[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(5): 405-407.

[10] 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, 42(12): 886-891.

[11] Wang M. Iron deficiency and other types of anemia in infants and children[J]. Am Fam Physician, 2016, 93(4): 270-278.

[12] Guida C, Altamura S, Klein FA, *et al*. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferremia[J]. Blood, 2015, 125(14): 2265-2275.

[13] 王静. 儿童缺铁与免疫功能损害相关性及其防治研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(2): 108-111.

[14] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福堂实用儿科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1813-1823.

[15] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会, 血液学组中华医学会儿科分会儿童保健学组. 儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(8): 724-726.

[16] de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children[J]. Br Med J, 2018, 362: k2698.

[17] Hussain SQ, Ashraf M, Wani JG, *et al*. Low hemoglobin level a risk factor for acute lower respiratory tract infections (ALRTI) in children[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(4): PC01-PC03.

[18] 林立, 李昌崇. 儿童反复呼吸道感染判断条件和防治[J]. 中华儿科杂志, 2017, 32(4): 249-252.

[19] 沈朝斌, 蒋瑾瑾, 陈同辛. 儿童反复呼吸道感染指南执行情况分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(11): 842-845.

[20] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委

员会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108-110.

[21] DeLoughery TG. Iron deficiency anemia[J]. Med Clin North Am, 2017, 101(2): 319-332.

[22] Jonker FAM, Te Poel E, Bates I, *et al*. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infection in children in sub-Saharan Africa, guideline dilemmas[J]. Br J Haematol, 2017, 177(6): 878-883.

[23] Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis[J]. Curr Opin Hematol, 2015, 22(3): 199-205.

[24] Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133: 69-74.

[25] AlRajeh L, Zaher A, Alghamdi A, *et al*. Effects of iron deficiency and its indicators on lymphocyte subsets: a study at king fahd hospital of the university, Saudi Arabia[J]. J Blood Med, 2022, 13: 61-67.

[26] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6493.

[27] Hassan TH, Badr MA, Karam NA, *et al*. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(47): e5395.

[28] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era[J]. Haematologica, 2020, 105(2): 260-272.

[29] Agarwal AK, Yee J. Hepcidin[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(4): 298-305.

[30] Nairz M, Weiss G. Iron in infection and immunity[J]. Mol Aspects Med, 2020, 75: 100864.

[31] Aly SS, Fayed HM, Ismail AM, *et al*. Assessment of peripheral blood lymphocyte subsets in children with iron deficiency anemia[J]. Bio Med Central Pediatr, 2018, 18(1): 49.

[32] Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, *et al*. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system[J]. Hematol J, 2005, 5(7): 579-583.

[33] Michael H, Amimo JO, Rajashekara G, *et al*. Mechanisms of kwashiorkor-associated immune suppression: insights from human, mouse, and pig studies[J]. Front Immunol, 2022, 13: 826268.

[34] Hao L, Shan Q, Wei J, *et al*. Lactoferrin: major physiological functions and applications[J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20(2): 139-144.

[35] Kowalczyk P, Kaczyńska K, Kleczkowska P, *et al*. The lactoferrin phenomenon-a miracle molecule[J]. Molecules, 2022, 27(9): 2941.

[36] 中国医疗保健国际交流促进会营养与代谢管理分会. 乳铁蛋白临床应用中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(12): 1694-1701.

[37] Jaberi SA, Cohen A, D'Souza C, *et al*. Lipocalin-2: structure, function, distribution and role in metabolic disorders[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112002.

[38] Ross AC. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intracellular iron homeostasis[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(Suppl 6): 1581S-1587S.

[39] 傅晓燕, 谢晓恬, 谭丽群, 等. 社区6～24月龄婴幼儿缺铁性贫血病因及诊治研究[J]. 世界临床药物, 2019, 40(1): 51-56.

[40] Ghosh AK, Kishore B, Shaikh I, *et al*. Effect of oral nutritional supplementation on growth and recurrent upper respiratory tract infections in picky eating children at nutritional risk: a randomized, controlled trial[J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2186-2201.

[41] Chen K, Chen XR, Zhang L, *et al*. Effect of simultaneous supplementation of vitamin A and iron on diarrheal and respiratory tract infection in preschool children in Chengdu city, China[J]. Nutrition, 2013, 29(10): 1197-1203.

（编辑：虞　瑛）