

• 科研论著 •

孕期膳食多不饱和脂肪酸与 2 岁幼儿神经心理发育关系的队列研究

官莉甜¹, 李秀秀², 卢少敏³, 曾小玲⁴, 徐莎⁵, 蓝敏艳¹, 曾晶晶¹, 王箴², 彭康为², 蔡莉¹

1. 中山大学公共卫生学院妇幼卫生学系, 广东 广州 510080; 2. 深圳市南山区妇幼保健院; 3. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心儿童保健部; 4. 澳优乳业(中国)有限公司; 5. 海普诺凯营养品有限公司

摘要: **目的** 探究孕期膳食多不饱和脂肪酸(PUFA)摄入与 2 岁幼儿神经心理发育之间的关联, 为促进幼儿神经心理发育提供科学依据。**方法** 基于 2017 年 3 月—2018 年 11 月在广州市越秀区妇幼保健院建立的前瞻性出生队列, 采用经过信效度检验的食物频率问卷调查孕中期妇女过去 1 个月的膳食摄入和营养素补充剂情况, 依此计算孕期多不饱和脂肪酸的摄入量, 采用年龄与发育进程问卷(ASQ-3)评估 2 岁幼儿的神经心理发育水平。采用多因素 Logistic 回归模型进行关联性分析。**结果** 共纳入 261 对母子。孕期 n-6 PUFA、n-3 PUFA 平均摄入量为 17.59g/d 和 1.10g/d, n-6/n-3 PUFA 比值为 20.21。在校正混杂因素后, 与最低四分位数组(Q1)相比, 孕期较高的二十碳五烯酸(EPA)摄入与精细动作能区异常风险降低有关($OR=0.21, 95\%CI: 0.06\sim0.72, P<0.05$)、二十二碳六烯酸(DHA)摄入分别与沟通能区($OR=0.36, 95\%CI: 0.13\sim0.99$)和个人-社会能区($OR=0.26, 95\%CI: 0.09\sim0.75$)异常风险降低有关($P<0.05$)。孕期较高的总 n-6 PUFA($OR=3.19, 95\%CI: 1.09\sim9.31$)、亚油酸(LA)摄入($OR=3.28, 95\%CI: 1.13\sim5.85$)与解决问题能区异常风险增加有关($P<0.05$)。高 n-6/n-3 PUFA 比值($OR=2.81, 95\%CI: 1.02\sim7.71$; $OR=3.83, 95\%CI: 1.18\sim12.50$)、高 LA/ α -亚麻酸(ALA)比值($OR=3.04, 95\%CI: 1.10\sim8.42$)与粗大动作和精细动作能区异常风险增加有关($P<0.05$)。未发现其他 PUFA 与 2 岁幼儿神经心理发育存在统计学关联($P>0.05$)。**结论** 孕期增加膳食中 DHA 和 EPA 的摄入, 合理控制 n-6 PUFA 和 LA 的摄入及 n-6 PUFA 与 n-3 PUFA、LA 与 ALA 的摄入比例, 对改善幼儿的神经心理发育具有重要意义。

关键词: 多不饱和脂肪酸; 神经心理发育; 幼儿

中图分类号: R174 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)12-1282-06 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0493

Association between maternal dietary polyunsaturated fatty acids during pregnancy and neuropsychological development in 2-year-old children in a cohort study

GUAN Litian¹, LI Xiuxiu², LU Shaomin³, ZENG Xiaoling⁴, XU Sha⁵, LAN Minyan¹, ZENG Jingjing¹,
WANG Zhen², PENG Kangwei², CAI Li¹1. Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, SunYat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. Nanshan Maternity and Child Healthcare Hospital of Shenzhen;
3. Department of Child Health, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University; 4. Ausnutria Dairy (China) Co., Ltd.; 5. Hyproca Nutrition Co., Ltd.

Corresponding authors: CAI Li, E-mail: caili5@mail.sysu.edu.cn; PENG Kangwei, E-mail: 8958727@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the association between maternal dietary polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake during pregnancy and neuropsychological development in 2-year-old children, in order to provide a scientific basis for promoting children's neuropsychological development. **Methods** Based on a prospective birth cohort established at the Yuexiu District Maternity and Child Health Care Hospital in Guangzhou from March 2017 to November 2018, a food frequency questionnaire with good reliability and validity was used to investigate the dietary intake and nutrient supplement use of women in the second trimester of pregnancy over the past month. Based on this information, the intake of PUFAs during pregnancy was calculated. The Ages and Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3) was used to assess the neuropsychological development of 2-year-old children. Multivariable Logistic regression models were used for association analysis. **Results** A total of 261 mother-child pairs were included. The average intake of n-6 and n-3 PUFAs during

基金项目: 澳优-佳贝艾特营养科研基金(RS2023-08); 广州市卫生健康科技项目(20251A011029); 深圳市南山区科技创新项目(NS2022035)**作者简介:** 官莉甜(1999-), 女, 在读硕士研究生, 主要研究方向为母婴营养与神经心理发育。**通信作者:** 蔡莉, E-mail: caili5@mail.sysu.edu.cn; 彭康为, E-mail: 8958727@qq.com

pregnancy was 17.59g/d and 1.10g/d, respectively, with an n-6/n-3 PUFA ratio of 20.21. After adjusting for confounding factors, compared with the lowest quartile group (Q1), higher maternal intake of eicosapentaenoic acid (EPA) during pregnancy was associated with a reduced risk of abnormalities in the fine motor skills domain ($OR=0.21$, 95%CI: 0.06 - 0.72, $P<0.05$), and higher docosahexaenoic acid (DHA) intake was associated with reduced risks of abnormalities in the communication domain ($OR=0.36$, 95%CI: 0.13 - 0.99) and the personal-social domain ($OR=0.26$, 95%CI: 0.09 - 0.75), respectively ($P<0.05$). Higher total n-6 PUFA ($OR=3.19$, 95%CI: 1.09 - 9.31) and linoleic acid (LA) intake ($OR=3.28$, 95%CI: 1.13 - 5.85) during pregnancy were associated with an increased risk of abnormalities in the problem-solving domain ($P<0.05$). High n-6/n-3 PUFA ratios ($OR=2.81$, 95%CI: 1.02 - 7.71; $OR=3.83$, 95%CI: 1.18 - 12.50) and high LA/ α -linolenic acid (ALA) ratios ($OR=3.04$, 95%CI: 1.10 - 8.42) were associated with an increased risk of abnormalities in the gross motor and fine motor skills domains ($P<0.05$). No statistical associations were found between other PUFAs and neuropsychological development in 2-year-old children ($P>0.05$). **Conclusion** Increasing maternal dietary intake of DHA and EPA during pregnancy and reasonably controlling the intake of n-6 PUFAs and LA, as well as the ratios of n-6 to n-3 PUFAs and LA to ALA, are of great significance for improving children's neuropsychological development.

Keywords: polyunsaturated fatty acid; neuropsychological development; children

生命早期是神经系统快速发育的时期,该时期营养状况对大脑的影响可持续至成年期^[1]。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA),包括 n-3 PUFA 和 n-6 PUFA,是胎儿神经系统的重要组成部分,也是调节细胞内信号转导的关键分子^[2],对维持大脑正常的结构和功能起着重要作用^[3]。n-3 PUFA、n-6 PUFA 共用同一去饱和酶和碳链延长酶,两者在体内合成存在竞争关系,且不能相互转换^[4],其在体内的均衡性也至关重要。由于胎儿体内的酶系统尚未发育成熟,主要依靠母体 PUFA 经胎盘转运^[5]。目前多数研究认为孕期 n-3 PUFA 摄入与子代神经心理发育异常风险降低有关,但也有研究^[6-7]认为二者无关;有关 n-6 PUFA 的研究结论也存在不一致^[6,8]。鉴于不同地区膳食结构存在差异,PUFA 摄入的种类和比例也不同,尚需进一步明确我国孕妇膳食 PUFA 摄入情况及其对子代的影响。本研究旨在探究孕期 PUFA 的摄入及其比例与 2 岁幼儿神经心理发育之间的关系,为孕期脂肪酸的合理摄入提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 研究对象来自 2017 年 3 月—2018 年 11 月在广州市越秀区妇幼保健院建立的前瞻性出生队列(临床注册号: NCT03023293)。纳入标准: 年龄 20~45 岁;孕 20~28 周。排除标准: 孕前患有严重糖尿病、心脑血管疾病、甲状腺疾病、肿瘤等慢性消耗性疾病;多胎妊娠;有精神疾病患者。最终纳入 261 对母子对。本研究经中山大学伦理委员会批准(中大公卫医学伦理[2016]第 014 号),研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集 在妊娠 20~28 周时通过面对面调查收集孕妇年龄、受教育水平及家庭人均月收入等社会人口学特征。通过医院病案系统获得新生儿分娩方式、出生日期、出生体重、性别等信息。采用结构化问卷,于子代 6 月龄时收集幼儿喂养方式等资料。

1.2.2 膳食调查 由经培训合格的调查员以面对面访谈形式,在基线收集研究对象过去一个月营养素补充剂使用情况及膳食摄入情况。采用包括 13 大类共 81 个食物条目且经过验证的食物频率问卷^[9]收集研究对象各类食物的食用频率(从不、次/d、次/周、次/月)及每次摄入量(g)。同时收集其过去一个月各营养补充剂的摄入品牌型号、摄入频率和摄入量。结合营养素补充剂产品成分表、2004 版《中国食物成分表》和脂肪酸成分表计算孕期膳食 n-6、n-3 系列 PUFA 的摄入量以及不同 PUFA 之间的比值。

1.2.3 幼儿神经心理发育评估 于子代 2 岁时采用年龄与发育进程问卷第三版(The Ages and Stages Questionnaires, ASQ-3)对其神经心理发育进行评估。该问卷涵盖沟通能区、粗大动作能区、精细动作能区、解决问题能区和个人-社会能区 5 个能区。每个能区各有 6 个条目,每个条目包括“是”、“有时是”和“否”3 个选项,评分标准分别为 10 分、5 分和 0 分,6 个条目总得分为该能区的最终得分。该问卷已在我国进行常模研究,信效度理想,整体内在信度 Cronbach's α 为 0.80,重测信度相关系数为 0.82; ASQ-3 识别发育迟缓的敏感性为 87.5%,特异性为 84.48%,准确度为 84.7%^[10]。该问卷以各能区分低于标准化均值 2 个 s 为发育异常^[11],由于本研究中得分低于标准化均值 2 个 s 儿童较少,故以 2

岁幼儿在各能区得分的第 25 百分位数(P_{25})为界值,低于该界值的幼儿视为可疑发育异常^[12-13]。

1.3 统计学方法 通过 Epidata3.1 软件包进行数据录入,采用 R4.2.1 软件进行数据整理和分析。计量资料服从正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布用中位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,计数资料采用频数和百分比 [$n(\%)$] 描述。本研究将膳食 PUFA 进行四等分(Q1~Q4),采用多因素 Logistic 回归模型对孕期膳食 PUFA 与 2 岁幼儿神经心理发育进行关联性分析(均以 Q1 作为参照)。模型校正的协变量包括母亲年龄、孕前 BMI、母亲受教育水平、家庭人均月收入、母亲产次、分娩方式、出生孕周、婴儿性别、母乳喂养时间。采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 研究对象基本特征 本研究共纳入 261 对母子对,孕妇年龄为(30.55±4.45)岁,59.92%的孕妇孕前体重正常;子代中男童占 54.29%,69.23%的儿童母乳喂养时间大于 6 个月。见表 1。

表 1 孕妇及幼儿的基本特征($n=261$,例,%)

Tab. 1 Basic characteristic of pregnant women and their infants [$n=261, n(\%)$]

基本特征	例(%)
孕妇年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.55±4.45
孕前 BMI (kg/m ²) ^a	
<18.50	61 (24.70)
18.50~	148 (59.92)
24~	31 (12.55)
≥28.00	7 (2.83)
母亲教育水平 ^a	
初中及以下	18 (6.92)
高中或中专	50 (19.23)
本科或大专	173 (66.54)
研究生及以上	19 (7.31)
家庭人均月收入(元) ^a	
<4 000	40 (15.56)
4 000~6 000	60 (23.35)
>6 000~10 000	71 (27.63)
>10 000	86 (33.46)
产次 ^a	
1	148 (57.36)
≥2	110 (42.64)
孕周(周)	
<37	21 (8.05)
37~42	240 (91.95)
分娩方式 ^a	
顺产	155 (60.31)
剖腹产	100 (38.91)
其他	2 (0.78)
婴儿性别(男)	133 (54.29)
母乳喂养时间(月) ^a	
<4	34 (16.35)
4~6	30 (14.42)
>6	144 (69.23)

注:^a 缺失数据,孕前 BMI 缺失 14 人(5.4%),母亲教育水平缺失 1 人(0.4%),家庭人均月收入缺失 4 人(1.5%),产次缺失 3 人(1.1%),分娩方式缺失 4 人(1.5%),母乳喂养时间缺失 53 人(20.3%)。

2.2 孕期膳食多不饱和脂肪酸摄入情况 孕妇总 n-6 PUFA、总 n-3 PUFA 和 n-3 长链多不饱和脂肪酸(long chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA)的日均摄入量分别为 17.59、1.10g 和 0.18g。二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)的日均摄入量为 0.14g,二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)的日均摄入量为 0.04g。亚油酸(linoleic acid, LA)的日均摄入量为 17.45g,α-亚麻酸(alpha-linolenic acid, ALA)的日均摄入量为 0.92g。n-6/n-3 PUFA 的摄入比值为 20.21:1。见表 2。

表 2 孕期妇女膳食脂肪酸摄入情况($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Maternal daily intake of polyunsaturated fatty acids($\bar{x} \pm s$)

膳食脂肪酸	摄入量(g/d)
总 n-3 PUFA	1.10±0.70
n-3 LCPUFA	0.18±0.22
ALA	0.92±0.64
EPA	0.04±0.06
DHA	0.14±0.18
总 n-6 PUFA	17.59±5.22
LA	17.45±5.26
AA	0.08±0.04
n-6/n-3 PUFA [*]	20.21±8.65
LA/ALA [*]	24.25±9.38

注:花生四烯酸(arachidonic acid, AA),n-3 LCPUFA 包括 ALA、DHA 和 EPA。^{*} 比值(无单位)。

2.3 幼儿 ASQ-3 评分 2 岁幼儿在沟通、粗大动作、精细动作、解决问题和个人-社会能区的得分情况如下,总得分为 [255.00 (230.00, 275.00)] 分;粗大动作能区得分最高,个人-社会能区得分最低。见表 3。

表 3 2 岁幼儿 ASQ-3 评分

Tab. 3 Score of ASQ-3 at 2 years of age

ASQ-3	评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]
总得分	255.00 (230.00, 275.00)
沟通能区	55.00 (50.00, 60.00)
粗大动作能区	60.00 (50.00, 60.00)
精细动作能区	55.00 (45.00, 60.00)
解决问题能区	50.00 (40.00, 55.00)
个人-社会能区	45.00 (35.00, 55.00)

2.4 孕期膳食多不饱和脂肪酸摄入与 2 岁幼儿神经心理发育的关联分析 在校正协变量后,与 Q1 组相比,孕期 EPA 的摄入与幼儿精细动作能区可疑发育异常风险降低有关(Q4:OR=0.21,95%CI:0.06~0.72, $P<0.05$);孕期 DHA 的摄入分别与沟通能区(Q2:OR=0.36,95%CI:0.13~0.99)和个人-

社会能区(Q2; $OR=0.33$, 95% CI : 0.12~0.90; Q4: $OR=0.26$, 95% CI : 0.09~0.75)异常风险降低有关($P<0.05$);而总 n-6 PUFA(Q4)、LA(Q4)摄入与解决问题能区异常风险增加有关($OR=3.19$, 95% CI : 1.09~9.31; $OR=3.28$, 95% CI : 1.13~5.85, $P<0.05$); n-6/n-3 PUFA 比值与粗大动作能区和精细动作能区异常风险增加有关($OR=2.81$, 95% CI : 1.02~7.71; $OR=3.83$, 95% CI : 1.18~12.50, $P<0.05$); LA/ALA 的比值(Q4)与精细动作能区异常风险增加有关($OR=3.04$, 95% CI : 1.10~8.42, $P<0.05$)。本研究未发现孕期总 n-3 PUFA、n-3 LCPUFA、ALA 以及 AA 的摄入与 2 岁幼儿神经心理发育存在统计学关联($P>0.05$)。见表 4。

表 4 孕期膳食多不饱和脂肪酸与 2 岁神经心理发育关联($n=261$)[$OR(95\%CI)$]
Tab. 4 Association between maternal dietary polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment in children at 2 years of age ($n=261$)[$OR(95\%CI)$]

膳食脂肪酸	沟通能区	粗大动作能区	精细动作能区	解决问题能区	个人-社会能区
总 n-3 PUFA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	1.31 (0.49~3.46)	1.57 (0.54~4.64)	1.48 (0.53~4.11)	1.42 (0.48~4.21)	0.45 (0.17~1.23)
Q3	0.85 (0.30~2.38)	1.16 (0.37~3.64)	0.41 (0.12~1.35)	1.85 (0.61~5.65)	0.26 (0.09~0.79)
Q4	0.85 (0.31~2.33)	1.92 (0.65~5.65)	0.44 (0.14~1.41)	1.39 (0.46~4.22)	0.70 (0.26~1.87)
n-3 LCPUFA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.43 (0.16~1.13)	0.34 (0.11~1.01)	0.55 (0.19~1.54)	1.59 (0.56~4.52)	0.60 (0.23~1.52)
Q3	0.84 (0.33~2.20)	1.17 (0.44~3.07)	0.72 (0.26~2.02)	2.50 (0.89~7.05)	0.56 (0.21~1.47)
Q4	0.62 (0.23~1.70)	0.60 (0.21~1.76)	0.21 (0.06~0.71)	0.86 (0.27~2.76)	0.48 (0.17~1.35)
ALA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.57 (0.21~1.55)	1.59 (0.53~4.78)	0.79 (0.29~2.20)	0.86 (0.28~2.63)	0.88 (0.31~2.50)
Q3	0.50 (0.19~1.29)	1.04 (0.35~3.08)	0.35 (0.12~1.03)	1.11 (0.40~3.06)	0.53 (0.19~1.45)
Q4	0.69 (0.27~1.77)	2.15 (0.87~6.73)	0.37 (0.13~1.07)	1.58 (0.59~4.25)	1.46 (0.56~3.79)
EPA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.57 (0.22~1.51)	0.36 (0.12~1.07)	0.50 (0.16~1.41)	0.81 (0.25~2.67)	0.95 (0.36~2.48)
Q3	0.80 (0.31~2.09)	0.81 (0.30~2.15)	0.49 (0.16~1.38)	2.34 (0.81~6.78)	0.56 (0.21~1.53)
Q4	0.57 (0.21~1.57)	0.80 (0.28~2.26)	0.21 (0.06~0.72) ^a	2.83 (0.93~8.56)	0.95 (0.34~2.60)
DHA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.36 (0.13~0.99) ^a	0.74 (0.26~2.10)	0.60 (0.21~1.68)	1.41 (0.50~3.99)	0.33 (0.12~0.90) ^a
Q3	0.56 (0.21~1.47)	1.42 (0.54~3.74)	0.44 (0.15~1.27)	2.00 (0.73~5.43)	0.43 (0.16~1.13)
Q4	0.69 (0.26~1.85)	0.75 (0.26~2.18)	0.35 (0.12~1.08)	0.67 (0.21~2.12)	0.26 (0.09~0.75) ^a
总 n-6 PUFA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.76 (0.28~1.89)	2.48 (0.85~7.24)	0.65 (0.23~1.88)	1.34 (0.42~4.29)	1.36 (0.51~3.61)
Q3	0.62 (0.24~1.61)	1.48 (0.51~4.34)	0.73 (0.27~1.96)	2.18 (0.76~6.27)	0.93 (0.35~2.47)
Q4	0.63 (0.24~1.66)	2.67 (0.94~7.64)	0.58 (0.21~1.64)	3.19 (1.09~9.31) ^a	1.43 (0.53~3.86)
LA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.72 (0.28~1.87)	2.85 (0.98~8.28)	0.59 (0.19~1.71)	1.62 (0.52~5.06)	1.37 (0.52~3.62)
Q3	0.55 (0.22~1.42)	1.38 (0.47~4.06)	0.88 (0.33~2.33)	2.02 (0.70~5.85)	1.00 (0.38~2.66)
Q4	0.60 (0.23~1.58)	2.72 (0.96~7.73)	0.61 (0.22~1.69)	3.28 (1.13~9.31) ^a	1.46 (0.54~3.92)
AA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.52 (0.19~1.40)	1.11 (0.39~3.20)	1.14 (0.42~3.10)	1.25 (0.46~3.40)	1.01 (0.38~2.66)
Q3	0.69 (0.27~1.78)	1.36 (0.50~3.75)	0.79 (0.28~2.22)	0.70 (0.24~2.03)	0.77 (0.29~2.04)
Q4	0.96 (0.39~2.33)	2.10 (0.83~5.33)	0.69 (0.26~1.86)	1.55 (0.61~3.90)	0.71 (0.28~1.80)
n-6/n-3 PUFA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	0.83 (0.32~2.14)	2.81 (1.02~7.71) ^a	0.89 (0.27~2.90)	1.81 (0.66~4.98)	0.39 (0.14~1.05)
Q3	1.04 (0.40~2.70)	0.99 (0.34~2.89)	2.39 (0.77~7.44)	1.35 (0.47~3.88)	0.57 (0.22~1.51)
Q4	0.63 (0.23~1.74)	1.04 (0.33~3.28)	3.83 (1.18~12.50) ^a	1.17 (0.38~3.62)	0.80 (0.30~2.16)
LA/ALA					
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	1.33 (0.53~3.32)	0.71 (0.27~1.84)	0.54 (0.17~1.69)	1.22 (0.47~3.18)	0.74 (0.29~1.85)
Q3	0.56 (0.21~1.50)	0.60 (0.23~1.59)	1.09 (0.39~3.07)	0.99 (0.37~2.67)	0.53 (0.20~1.41)
Q4	1.15 (0.44~2.99)	0.87 (0.33~2.30)	3.04 (1.10~8.42) ^a	0.97 (0.35~2.73)	0.57 (0.21~1.51)

注:模型校正母亲年龄、孕前 BMI、母亲教育水平、家庭人均月收入、产次、分娩方式、孕周、婴儿性别、母乳喂养时间。^a为 $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究探讨了孕期多不饱和脂肪酸摄入与 2 岁幼儿神经心理发育之间的关联。结果显示,孕期 n-3 系列的 DHA 和 EPA 摄入与幼儿神经心理发育风险降低有关,而孕期总 n-6 PUFA、LA、n-6/n-3 PUFA 比值和 LA/ALA 的比值与幼儿神经心理发育风险正相关,未发现其他 PUFA 与幼儿神经心理发育之间的统计学关联。

3.1 孕期膳食 n-3 PUFA 摄入对 2 岁幼儿神经心理发育的影响分析 以 n-3 系列 ALA 为前体合成的 EPA,是体内最重要的 PUFA,而 ALA 在体内代谢的终产物 DHA 是脑组织和视网膜中含量最多的脂肪酸。本研究发现孕期 DHA 和 EPA 摄入与幼儿神经心理发育风险降低有关,与既往国外研究结果一致^[3]。DHA 可促进神经细胞生长和功能维持,其水平与婴儿认知、视觉功能和智力呈正相关^[14]。EPA 为 DHA 的前体,具有重要的生物活性,其衍生的类二十烷酸可减少炎症反应,对维持大脑的结构和功能具有重要意义。本研究未发现孕期膳食总 n-3 PUFA 与幼儿神经心理发育之间的关联,来自韩国^[7]和法国^[6]的研究也并未观察到总 n-3 PUFA 与子代神经心理发育之间的关联。而日本相关研究显示,孕期膳食总 n-3 PUFA 摄入 $[1.74 (1.47, 2.03) \text{ g/d}]$ 与子代精细动作能区和解决问题能区发育异常的风险降低有关^[8]。造成差异的原因可能是日本地区 n-3 PUFA 的摄入量较高、各地区总 n-3 PUFA 的构成比例以及调整的协变量不同所导致。

3.2 孕期膳食 n-6 PUFA 摄入对 2 岁幼儿神经心理发育影响分析 关于 n-6 系列 PUFA,本研究发现孕期膳食总 n-6 PUFA、LA 的摄入与 2 岁幼儿解决问题能区可疑发育异常风险增加有关,与既往国外研究结果一致^[6,15]。研究还显示孕期过多摄入 LA 可影响子代认知、运动和智商发育^[16]。植物中的 LA 是膳食 n-6 PUFA 的主要来源,也是本研究中孕妇膳食摄入最高的 n-6 PUFA,LA 摄入过多可能是总 n-6 PUFA 与神经心理发育风险正相关的主要贡献因素。LA 是促炎物质 AA 的前体,AA 作为类二十烷酸的重要前体物质,其衍生物具有促炎功能,还可刺激人体免疫反应,进一步加剧炎症性损害^[17]。值得注意的是,本研究并未发现孕期 AA 摄入与幼儿神经心理发育的有害关联。AA 在记忆、学习及介导信号传导具有重要作用,鉴于其对大脑的双重作用^[18],尚需进一步探究其对大脑作用的最

佳水平。

3.3 孕期膳食 n-6 和 n-3 PUFA 及其亚类摄入比例对 2 岁幼儿神经心理发育的影响分析 此外,膳食 n-6 和 n-3 PUFA 在体内的充足性和均衡性也会对婴儿神经发育产生影响。本研究孕妇膳食 n-6/n-3 PUFA 的比值为 20.21 ± 8.65 ,高于杨光^[19]报告的 $15.54 (12.50 \sim 18.48)$ 。有研究指出当 n-6/n-3 PUFA 为 $4:1 \sim 6:1$ 时,机体可保持较好的代谢状态^[20],但目前 WHO、FAO 以及包括我国在内的大多数国家均未对 n-6/n-3 PUFA 比值做出推荐^[21],后续还需要更多的相关研究。本研究发现孕期膳食 n-6/n-3 PUFA 的比值与 2 岁幼儿精细动作能区和粗大动作能区发育风险增加有关,与既往国外研究结果一致^[6-8]。除 n-6/n-3 PUFA 比值外,本研究还发现单种 n-6 PUFA 和 n-3 PUFA,LA/ALA 比值与精细动作能区异常风险增加有关。动物实验显示,母体 LA/ALA 失衡可导致子代新皮质神经发生受损^[22-23]和成年期焦虑相关行为^[24]。LA 和 ALA 是人体的必需脂肪酸,分别是合成 n-6、n-3 PUFA 的前体,由于两条通路共用同一系列饱和酶和碳链延长酶,随着 LA 摄入量增加,LA 可与 ALA 竞争 $\Delta-6$ 去饱和酶来减缓 ALA 向 EPA 和 DHA 的代谢,从而抑制 n-3 PUFA 合成^[25]。本研究首次在中国孕妇中发现膳食 LA/ALA 比例失衡可对幼儿神经心理发育产生不利影响。虽然该结果还需在不同地区和不同摄入比例下开展进一步验证,但本研究依然提示了母亲孕期 n-6 和 n-3 PUFA 的单一亚类摄入比例可能同样对子代神经心理发育发挥重要作用。

本研究存在一定的局限性。基于问卷的膳食调查可能存在回忆偏倚,但本研究采用一对面对面调查,并配备食物图谱及配套的份量容器以减少偏倚。其次,尽管考虑的混杂因素较为全面,但仍可能存在残余混杂因素。再次,研究对象来源单一且样本量较小,后续可考虑纳入不同地区的母子对并采用多种评估工具进行随访,探讨 n-3、n-6 PUFA 的剂量及二者比例对儿童神经心理发育的远期效应。

综上,孕期膳食 DHA 和 EPA 摄入与 2 岁幼儿神经心理发育风险降低有关,而孕期总 n-6 PUFA、LA 摄入、n-6/n-3 PUFA 比值和 LA/ALA 的比值与幼儿神经心理发育风险增加有关。建议母亲孕期摄入充足且均衡的 n-6 和 n-3 系列 PUFA,以促进子代神经心理发育。

参考文献

- [1] Li M, Francis E, Hinkle SN, et al. Preconception and pre-

- natal nutrition and neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):1628.
- [2] 刘玉鹏, 夏佳, 秦炯. Omega-3 多不饱和脂肪酸对脑发育及脑功能的价值[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(10): 741-745.
- Liu YP, Xia J, Qin J. Value of omega-3 polyunsaturated fatty acids in brain development and function[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2023, 38(10): 741-745. (in Chinese)
- [3] Martinat M, Rossitto M, Di Miceli M, et al. Perinatal dietary polyunsaturated fatty acids in brain development, role in neurodevelopmental disorders [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4):1185.
- [4] Zou R, El MH, Voortman T, et al. Maternal polyunsaturated fatty acids during pregnancy and offspring brain development in childhood[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(1):124-133.
- [5] Duttaroy AK, Basak S. Maternal fatty acid metabolism in pregnancy and its consequences in the feto-placental development[J]. *Front Physiol*, 2021(12):787848.
- [6] Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, et al. The dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy is inversely associated with child neurodevelopment in the EDEN mother-child cohort[J]. *J Nutr*, 2013, 143(9):1481-1488.
- [7] Kim H, Kim H, Lee E, et al. Association between maternal intake of n-6 to n-3 fatty acid ratio during pregnancy and infant neurodevelopment at 6 months of age: Results of the MOCEH cohort study[J]. *Nutr J*, 2017, 16(1):23.
- [8] Hamazaki K, Matsumura K, Tsuchida A, et al. Maternal dietary intake of fish and PUFAs and child neurodevelopment at 6 months and 1 year of age: A nationwide birth cohort-the Japan Environment and Children's Study (JECS) [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(5):1295-1303.
- [9] Zhang CX, Ho SC. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire among Chinese women in Guangdong province[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2009, 18(2):240-250.
- [10] 王彦蓉, 吴晓刚. 年龄与发育进程问卷(ASQ)系统在中国社会调查中的适用性[J]. *当代青年研究*, 2024, 24(3): 50-63.
- [11] 桑葵, 刘易苏. 《年龄及发育进程问卷(ASQ-3)》对儿童发育早期筛查及干预的价值分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(5):858-860.
- [12] Engel S, Tronhjem KM, Hellgren LI, et al. Docosahexaenoic acid status at 9 months is inversely associated with communicative skills in 3-year-old girls[J]. *Matern Child Nutr*, 2013, 9(4):499-510.
- [13] Henjum S, Kvestad I, Shrestha M, et al. Erythrocyte DHA and AA in infancy is not associated with developmental status and cognitive functioning five years later in Nepalese children[J]. *Nutr J*, 2018, 17(1):70.
- [14] Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy[J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2019, 74(4):189-191.
- [15] Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, et al. Maternal fat intake during pregnancy and behavioral problems in 5-y-old Japanese children[J]. *Nutrition*, 2018(50):91-96.
- [16] Taha AY. Linoleic acid-good or bad for the brain? [J]. *NPJ Sci Food*, 2020(4):1.
- [17] Zhou L, Xiong JY, Chai YQ, et al. Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system[J]. *Front Psychiatry*, 2022(13):933704.
- [18] Gorica E, Calderone V. Arachidonic acid derivatives and neuroinflammation[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, 21(2):118-129.
- [19] 杨光. 高尿酸血症患者循环脂肪酸和膳食多不饱和脂肪酸的特征分析—基于 NHANES 数据库的横断面分析[D]. 武汉:华中科技大学, 2021.
- Yang G. Characteristics of circulating fatty acids and dietary polyunsaturated fatty acid among hyperuricemia patients: A US population-based cross-sectional study [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2021. (in Chinese)
- [20] 胡浙芳. 膳食脂肪酸摄入与代谢综合征关系的流行病学研究[D]. 宁波:宁波大学, 2014.
- Hu ZF. The epidemiological study of the relationship between dietary fatty acids intake and metabolic syndrome [D]. Ningbo: Ningbo University, 2014. (in Chinese)
- [21] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 2023 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- Chinese Nutrition Society. Chinese dietary reference intakes(2023 Edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023. (in Chinese)
- [22] Sakayori N, Kikkawa T, Tokuda H, et al. Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids impairs neocortical development via epoxy metabolites[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(2):470-482.
- [23] Zhang G, Panigrahy D, Mahakian LM, et al. Epoxy metabolites of docosahexaenoic acid (DHA) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(16):6530-6535.
- [24] Sakayori N, Tokuda H, Yoshizaki K, et al. Maternal nutritional imbalance between linoleic acid and alpha-linolenic acid increases offspring's anxious behavior with a sex-dependent manner in mice[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 240(1):31-37.
- [25] Liu N, He Y, Zhao F, et al. Association between maternal erythrocyte PUFAs during pregnancy and neurodevelopment in children at 2 years of age: A birth cohort study[J]. *Food Funct*, 2023, 14(17):7938-7945.