·专家笔谈·

营养与生命早期脑发育

邵洁，高嘉滢

浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科，浙江 杭州 310006

摘 要： 生命早期是大脑发育的快速时期，也是脑发育的关键期/敏感期。蛋白质、长链不饱和脂肪酸（LCPUFAs）、铁、锌、碘、叶酸、胆碱以及维生素 A、D、B_6、B_{12}通过参与关键神经发育过程而影响大脑发育。不同大脑区域/回路在不同的发育阶段具有依赖特定营养素的关键/敏感期，发生于该时期的营养素缺乏，即使予以补充纠正，仍可能影响大脑发育轨迹而导致长期的认知功能和行为受损。本文通过阐述生命早期主要营养素缺乏对大脑发育的作用及可能的敏感/关键时间窗，及其与远期认知和行为发育的关系，为营养疾病的预防干预、精神发育障碍性疾病的防控、及促进儿童早期发展提供思路。

关键词： 营养；生命早期；脑发育

中图分类号：R179 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)04-0368-04 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0273

Nutrition and brain development in early life

SHAO Jie, GAO Jiaying

Department of Child Health Care, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China

Abstract: The early life period is a rapid period, as well as a critical/sensitive period for brain development. Proteins, long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), iron, zinc, iodine, folate, choline, vitamins A, D, B_6, and B_{12}, all play a role in key neural development processes and thus influence brain development. Different brain regions or circuits have specific critical periods during different stages of development that depend on specific nutrients. Any nutrient deficiency during this period, even if corrected with supplementation, may still affect the trajectory of brain development and result in long-term cognitive and behavioral impairment. This article elucidates the effects of major nutrient deficiencies during early life on brain development, the possible sensitive/critical timing, and the impacts on long-term cognitive and behavioral development, providing insights for the prevention and intervention of nutritional diseases and psychiatric developmental disorders, and the promotion of early childhood development.

Keywords: nutrition; early life; brain development

人类大脑是已知宇宙中最复杂的三磅重物质，其复杂程度及发挥的作用是其他任何器官无法比拟的。基因决定着大脑发育的潜力，环境因素则调控潜能发展，对脑发育起着至关重要的作用，而营养是影响脑发育的重要环境因素之一[1-3]。生命早期，即从受孕至生后 2～3 年是大脑发育的快速时期，经历了神经元生长、迁移、轴突、树突生长，突触形成和髓鞘化等过程，为早期神经回路的形成建立了基本的解剖结构，也是脑发育的关键期/敏感期。所有营养物质对大脑发育都很重要，其中，蛋白质、长链不饱和脂肪酸（long-chain polyunsaturated fatty acids，LCPUFAs）、铁、锌、碘、叶酸、胆碱以及维生素 A、D、B_6、B_{12}是参与关键神经发育过程的主要营养素。近年来，许多研究对生命早期营养素与脑发育及远期认知功能和行为进行了深入的探索，以了解生命早期营养素缺乏对发育期大脑的影响，与远期认知功能和行为发育的关系和机制，及不同脑区域或发育阶段依赖特定营养素的关键时间窗等。这些探索不仅使人们对生命早期营养与大脑发育及远期认知功能和行为的关系和神经机制有了深入的理解，同时也为临床实践中开展营养性疾病的预防和干预、神经发育障碍性疾病的防控、以及促进儿童早期发展提供了全新的思路。

1 生命早期营养素缺乏对脑发育的影响

1.1 对营养敏感的脑发育阶段 生命早期大脑不同发育阶段对营养素需求不同。胚胎约 22d 时，神经板向内折叠形成神经管，逐步发育为大脑和脊髓，此时，充足的叶酸、铜和维生素 A 等营养素对于神经板和神经管的形成非常重要。胚胎 7 周起，神经

作者简介：邵洁（1963-），女，主任医师，硕士生导师，主要研究方向为儿童营养和发育行为。

元和胶质细胞形成，并迁移到大脑特定位置，开始轴突和树突的生长，约胎龄 23 周起产生突触，并形成突触、树突和神经元之间的连接[4]，不同脑区的突触密度在不同发育阶段达到其峰值，如视皮层、前额叶分别于 4～12 月龄和 15 月龄后达到突触峰值[5]；髓鞘化自胎龄 12～14 周开始，20 周至出生后 2 岁是其形成的重要时期，不同脑区髓鞘化形成的峰值时期也不同[5]；出生后，在环境刺激下，神经通路进一步修剪细化[4]，使大脑具有可塑性并适应性发育。这些神经发育过程自胎儿贯穿整个婴幼儿期，蛋白质、LCPUFAs、铁、锌、碘、叶酸、胆碱以及维生素 A、D、B_6、B_{12}作为关键营养素参与了这些过程。但不同发育阶段不同脑区域对这些营养素的需求和敏感性并不一致。已有的研究发现大脑不同发育阶段及脑区域对某些营养素具有敏感期，如铁、碘、叶酸。以铁为例，基础研究发现早期缺铁在不同脑发育阶段影响的主要靶区域为纹状体、海马及单胺类神经递质系统[6-7]。队列研究发现出生前缺铁的儿童虽经补充铁剂纠正，其 5 岁时运动发育仍不能追赶上同龄无早期缺铁的儿童，而出生后早期缺铁的儿童虽在婴儿期表现有运动发育落后，5 岁时已追赶上同龄正常儿童[8]；功能磁共振（fMRI）则发现出生前缺铁的 10 岁儿童感觉运动回路的功能连接仍明显减弱[9]，出生后缺铁组虽有感觉运动回路受累的迹象，但主要累及较高级区域，且与无缺铁组无明显差异。这不仅为行为改变提供了脑功能机制的证据，同时也提示当营养素缺乏发生于大脑区域/回路依赖该营养素的关键/敏感期，即使予以补充纠正，大脑也具有一定的可塑性和复原力，仍可能影响大脑发育轨迹而导致长期的认知功能和行为受损[10]。而其他营养素，如维生素 D[11]，虽然动物实验明确了其对神经发育的特定益处，但临床研究尚缺乏充分的证据。因此，仍需进一步研究了解主要营养素影响不同脑区域/回路发育的关键时间窗、剂量和时间效应，从而为临床预防和干预策略的制定提供依据。

1.2　*营养素缺乏对脑发育的影响作用*　早期营养素缺乏影响大脑发育的机制仍在阐明中。临床前实验证据提示，一些营养素缺乏（如碘、锌、铁、铜、胆碱、维生素 A 等）通过影响支持能量、碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢及线粒体代谢底物等，影响细胞能量状态；并通过一些信号通路如 mTOR 通路，影响其感知重要代谢底物的状态，如氨基酸、铁、葡萄糖、氧，并通过多激酶驱动的系统使肌动蛋白聚合、蛋白质翻译、DNA 转录和自噬的速率发生改变，从而影响脑结构发育，如神经元、胶质细胞、轴突和树突生长、突触及髓鞘化形成[12-13]。一些营养素则通过影响神经递质浓度、递质受体和重新摄取机制影响神经递质功能，如蛋白质、铁、锌、铜、胆碱。由于营养素所支持的氧化和糖酵解代谢在发育期大脑的需求量很大，某些营养素通过影响神经电生理势能，即线粒体功能而影响大脑代谢速率，如蛋白质、铁、锌等。基于目前的研究证据，早期营养素缺乏影响远期脑功能的机制主要有两种：1）建筑效应[14]，即大脑初级系统（如感觉运动系统和海马等）的优化构建，为后续的结构（如额叶）和高级认知功能发育（如执行功能等）打下基础[15]，早期营养素缺乏使大脑初级系统发育受损，即使纠正了营养缺乏，也会产生持久的连锁反应。来自早期缺铁的队列研究证实了这一点，如出生前缺铁改变了大脑感觉运动回路的功能连接，8～11 岁时完成认知控制任务的准确率低，且脑区域激活少[9]。2）早期营养素缺乏可能通过改变染色质的表观遗传修饰而改变突触可塑性的基因表达[16]。如铁、LCPUFAs、胆碱均已被证实可影响脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）的表达和 DNA 甲基化。通过染色质的表观遗传修饰，胆碱可作为甲基供体，逆转由缺铁引起的 BDNF 抑制。这些作用机制的研究也为制定改善认知和行为发育的干预策略提供了思路，如对已发生的早期铁缺乏，除补充铁剂外，是否可采用表观遗传解决方案（如甲基饮食、补充胆碱[17]）和基于脑功能机制[9]的潜在干预方法。

2　与脑发育相关的主要营养素

2.1　*宏量营养素*　与脑发育相关的研究主要聚焦在蛋白质、母乳、LCPUFAs。脑内蛋白质包括参与 DNA 和 RNA 的合成和维持、神经递质及其受体、生长因子（例如 IGF-1、BDNF、NGF）、髓鞘碱性蛋白、PLP-1 和 PLP-2 等，均是赋予大脑结构和可塑性功能所必不可少。多项观察性研究发现，生长迟缓与远期认知评分存在剂量依赖关系，婴儿早期（0～6 月）起始的持续性生长迟缓（至 60 月龄）儿童 5 岁时认知发育显著低下，而早期恢复或以后发生的生长迟缓儿童并无这样的现象[18]；对宫内生长受限（intrauterine growth restriction，IUGR）婴儿的研究也证实其有长期的认知损害；1960—1970 年在危地马拉开展的生命早期（母孕期和婴儿期）补充蛋白质的 RCT 研究显示，补充蛋白质组的青少年智商明显高于单纯补充能量组。这些都提示了生命早期蛋白质对脑发育的重要性，脑发育具有需求蛋白质的敏感

时间窗。

母乳通过其独特营养组分，包括 α-乳清蛋白、LCPUFAs(DHA/AA)构成、胆碱、各种生物活性因子等促进婴儿的神经认知发育。荟萃分析显示，在控制了其他相关因素后，母乳喂养儿童的 IQ 较配方粉喂养儿平均高 3～5 分，而低出生体重儿的母乳喂养优势更为明显，IQ 约高 5～8 分[19]。其中 LCPUFAs，特别是 DHA 和 AA，对大脑结构和功能发育，如视皮层、海马和髓鞘化形成起着重要作用。母孕期及母乳中 LCPUFAs 的含量也提示其对胎儿和婴儿早期脑发育的重要性，但荟萃分析孕期及婴儿期补充 LCPUFAs 的研究对其有益于儿童神经认知发育的结论并不一致[20]，可能与干预时间、剂量(比例)及评估认知发育的方法有关。

2.2 *微量营养素* 研究较多的微量营养素包括铁、碘、锌、胆碱和维生素 D。铁缺乏和缺铁性贫血是全球最常见的营养缺乏性疾病，且在孕妇和婴幼儿中发病率最高，可以作为阐明早期营养素缺乏影响发育期大脑的典型示例。临床前研究已经对铁缺乏影响脑发育的作用机制、缺乏程度及持续时间的效应、对铁缺乏敏感的脑区域及关键时间窗进行了深入的阐述；而临床队列的追踪研究证实了早期铁缺乏导致远期感觉运动、记忆和执行功能、社交行为发育异常[21]，与单胺类神经递质系统受损，树突、突触及髓鞘化发育异常，纹状体、海马、额叶受累有关；最新的生命早期不同时期铁缺乏的前瞻性队列研究，更印证了动物实验的发现，即出生前铁缺乏和出生后铁缺乏对婴儿脑干听觉诱发电位、再认记忆、儿童感觉运动发育及青少年高级认知控制产生不同的影响[8-9,21-22]，以出生前铁缺乏的影响更为显著而持久，提示了不同脑区域/回路依赖铁发育的敏感/关键期。表观遗传学研究则发现铁缺乏通过改变 JUMANJI 结构域的表达和组蛋白去甲基化酶活性，抑制脑衍生 BDNF 表达，激活与孤独症、精神分裂症、阿尔茨海默病相关的通路[16,23]，为生命早期铁缺乏增加孤独症、精神分裂症、抑郁症、焦虑症的风险提供证据。

碘通过甲状腺激素(甲状腺素 T4 和三碘甲状腺原氨酸 T3)影响脑发育，而甲状腺激素作为细胞氧消耗率(OCR)的主要调节因子，在大脑结构发育中至关重要。随着含碘盐的推广，低-中度碘缺乏较重度碘缺乏更为常见，虽然已明确妊娠期重度碘缺乏损害儿童远期脑和行为发育，低中度碘缺乏的影响作用仍不清楚。观察性研究发现，妊娠早期补充碘较妊娠晚期补充更有益于儿童神经行为发育，但对 3 项低中等碘缺乏地区妊娠妇女碘补充 RCT 研究的荟萃分析，却未得出一致的有益结论[24]，可能与前瞻性研究中关键因素的不一致有关。

锌是调节机体主要代谢途径的酶结构和催化功能所必需的元素，通过调节神经元 DNA 转录速率、mRNA 翻译速率和神经营养因子的合成、α-CaMKII/BDNF 信号传导通路等影响发育期大脑。动物实验发现锌缺乏与孤独症/社交回避有关，影响情绪和记忆功能，近期研究表明锌缺乏通过改变突触可塑性基因的表观遗传修饰，可能对发育期大脑有长期风险。但临床研究或荟萃分析均未提示妊娠期或儿童早期补充锌对神经认知发育有明显益处[25]。

胆碱在神经发育中的关键作用已有大量动物实验支持，依赖胆碱的发育关键期是海马神经元快速生长和分化期。近期人类 RCT 研究发现母孕期胆碱补充有利于儿童大脑区域处理或反应速度，并有利于改善胎儿酒精综合征的记忆、注意力，减少注意缺陷多动障碍[26]。维生素 D 则通过调控细胞的增殖和凋亡而影响神经发育，临床前研究也发现大脑存在丰富的维生素 D 受体及必需的激活酶和去活化酶，在海马神经元分化和凋亡中发挥作用，但维生素 D 在大脑发育中的主要作用仍缺乏充足的临床证据[11]。

综上所述，营养是大脑发育所必需的物质，蛋白质、LCPUFAs、铁、锌、碘、叶酸、胆碱以及维生素 A、D、B_6、B_{12} 等参与关键神经发育过程。不同脑区或神经回路均有其独特的发育轨迹，在不同的发育阶段有依赖特定营养素的发育关键/敏感期，如营养缺乏发生于该敏感期，可能改变大脑发育轨迹并导致长期的认知和行为损害。另一方面，许多营养素(如蛋白质、铁、维生素 A、D 等)对大脑和健康的影响呈 U 型曲线风险，且营养素之间存在复杂相互作用，如协同作用。因此，今后有必要更深入地研究主要营养素影响发育期大脑的关键时间窗、剂量和时间效应，及导致行为改变的机制，探索不同营养素之间的相互作用，从而为制定营养性疾病的预防和干预措施、精神发育障碍性疾病的防控，以及促进儿童早期发展提供依据。

参考文献

[1] Georgieff MK, Brunette KE, Tran PV. Early life nutrition and neural plasticity[J]. Development and Psychopathology, 2015, 27(2): 411-423.

[2] Cusick SE, Georgieff MK. The role of nutrition in brain development: The Goldenopportunity of the "first 1000 days" [J]. J Pediatr, 2016, 175:16-21.

[3] Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life[J]. Nutrition Reviews, 2014,72(4):268-274.

[4] Couperus JW, Nelson CA. Early brain development and plasticity[M]//The blackwell handbook of early childhood development. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2006: 85-105.

[5] Johnson MH. Functional brain development in humans[J]. Nat Rev Neurosci,2001. doi:org/10.1038/35081509

[6] Ward L, Tkac I, Jing Y, et al. Gestational and lactational iron deficiency alters the developing striatal metabolome and associated behaviors in young rats[J]. J Nutri Life, 2007, 137 (4): 1043-1049.

[7] Carlson ES, Tkac I, Magid R, et al. Iron is essential for neuron development and memory function in mouse hippocampus[J]. J Nutr,2009, 139 (4): 672-679.

[8] 章逸莉，郑双双，朱柳燕，等. 生命早期不同时期铁缺乏对儿童运动发育影响的纵向研究[J]. 中华儿科杂志,2019,57(3):194-199.

[9] Hua M, Shi D, Xu W, et al. Differentiation between fetal and postnatal iron deficiency in altering brain substrates of cognitive control in pre-adolescence[J]. BMC Medicine, 2023,21(1). https://doi.org/10.1186/s12916-023-02850-6

[10] Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy[J]. Pediatrics,2000, 105 (4): e51.

[11] Eyles D, Burne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development[J]. Semin Cell Dev Biol,2011,22 (6):629-636.

[12] Derbyshire E, Obeid R. Choline, neurological development and brain function: A systematic review focusing on the first 1000 days[J]. Nutrients,2020,12(6). doi: https://doi.org/10.3390/nu12061731

[13] Bastian TW,Rao R, Tran PV,et al. The effects of early-life Iron deficiency on brain energy metabolism[J]. Neurosci Insights,2020, 15:2633105520935104. https://doi.org/10.1177/ 2633105520935104

[14] Keller AS, Sydnor VJ, Pines A,et al. Hierarchical functional system development supports executive function[J]. Trends Cogn Sci,2023,27(2):160-174.

[15] Larsen B, Sydnor VJ, Keller AS,et al. A critical period plasticity framework for the sensorimotor-association axis of cortical neurodevelopment[J]. Trends Neurosci, 2023, 46(10):847-862.

[16] Tran PV, Kennedy BC, Lien Y-C et al. Fetal iron deficiency induces chromatin remodeling at the Bdnf locus in adult rat hippocampus[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2015,308(4):R276-R282.

[17] Tran PV, Kennedy BC,Pisansky MT, et al. Prenatal choline supplementation diminishes early-life Iron deficiency-induced reprogramming of molecular networks associated with behavioral abnormalities in the adult rat hippocampus[J]. J Nutr,2016,146(3):484-493.

[18] Alam MA, Richard SA,Fahim SM et al. Impact of early-onset persistent stunting on cognitive development at 5 years of age: Results from a multi-country cohort study[J]. PLoS One,2020,15(1):e0227839. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227839

[19] Anderson JW, Johnstone BM, Remeley DT. Breast-feeding and cognitive development:A Meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr,1999,70:525-535.

[20] Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, et al. Mata-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition[J]. Pediatrics, 2012,129:1141-1149.

[21] Geng F, Mai X, ZhanJ,et al. Timing of iron deficiency and recognition memory in infancy[J]. Nutr Neurosci,2020, 25(1):1-10.

[22] Lou J, Mai X, Lozoff B, et al. Prenataliron deficiency and auditory brainstem responses at 3 and 10 months: A pilot study[J]. Hong Kong J Paediatr,2016, 20 (2): 71-79.

[23] Insel BJ, Schaefer CA,McKeague IW, et al. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring[J]. Arch Gen Psychiatry,2008,65(10):1136-1144.

[24] Bell MA, Ross AP, Goodman G. Assessing infant cognitive development after prenatal iodinesupplementation[J]. Am J Clin Nutr,2016,104(Suppl 3):928-934.

[25] Caulfield LE, Putnick DL, Zavaleta N, et al. Maternal gestational zinc supplementation does not influence multiple aspects of child development at 54 mo of age in Peru[J]. Am J Clin Nutr,2010,92 (1):130-136.

[26] Wozniak JR, Fink BA,Fuglestad AJ,et al. Four-year follow-up of a randomized controlled trial of choline for neurodevelopment in fetal alcohol spectrum disorder[J]. J Neurodev Disord,2020,12 (1):9.

收稿日期:2024-03-14　**修回日期**:2024-03-15　**本文编辑**:李少闻