

含铁牛血肽改善大鼠缺铁性贫血的效果评价

鲍正好¹, 王阿琴², 许月新³, 刘菲菲², 余 钧², 何红鹏^{*1}

(1. 天津科技大学 生物工程学院, 天津 300457; 2. 杭州佰倍优生物科技有限公司, 浙江 杭州 310020; 3. 北京市门头沟区医院, 北京 102300)

摘要: 为开发牛血肽相关功能性产品提供理论依据, 作者研究了含铁牛血肽对于大鼠缺铁性贫血的治疗效果。以低铁鼠粮饲喂初离乳雌性SD大鼠3周, 建立缺铁性贫血模型。以含铁鼠粮为正常对照, 以生血宁为阳性对照, 用含铁牛血肽灌胃至血红蛋白质量浓度达到100 g/L以上。结果表明: 含铁牛血肽显著地改善了缺铁性贫血引起的大鼠体质量以及白细胞、红细胞、血红蛋白和红细胞压积等血常规指标的下降, 同时改善铁代谢指标血清铁和血清铁蛋白。低剂量牛血肽效果相当于生血宁, 中高剂量牛血肽效果优于生血宁, 证明饲喂含铁牛血肽可以改善大鼠缺铁性贫血。

关键词: 含铁牛血肽; 血红素铁; 缺铁性贫血; 大鼠

中图分类号: R 973.3 文章编号: 1673-1689(2023)11-0027-07 DOI: 10.12441/spyswjs.20220116002

Effect Evaluation of Iron-Containing Bovine Blood Peptide on Iron-Deficiency Anemia Improvemnet in Rats

BAO Zhenghao¹, WANG Aqin², XU Yuexin³, LIU Feifei², YU Jun², HE Hongpeng^{*1}

(1. College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457; 2. Hangzhou Baibeiyou Biotechnology Co., Ltd., Hangzhou 310020, China; 3. Mentougou District Hospital, Beijing 102300, China)

Abstract: This study aimed to explore the therapeutic effect of iron-containing bovine blood peptide on iron-deficiency anemia (IDA) in rats, and to provide a theoretical basis for the development of functional products from bovine blood peptides. Early weaned female SD rats were fed with low-iron rat diet for 3 weeks to establish an iron-deficiency anemia model. Iron-containing rat diet was used as the normal control, and Shengxuening was used as the positive control. Rats were orally administered with the iron-containing bovine blood peptide until the level of haemoglobin exceeded 100 g/L. Changes in rat body weight and blood routine were monitored during the experiment. Iron-containing bovine blood peptide significantly improved the body weight and increased the hematological parameters such as leukocytes, red blood cells, hemoglobin, and hematocrit caused by iron-deficiency anemia in rats. At the meanwhile, it improved iron metabolism indicators, including serum iron and serum ferritin. The effects of low-dose bovine blood peptide were comparable to

收稿日期: 2022-01-16 修回日期: 2022-04-04

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFA0901702)。

* 通信作者: 何红鹏(1973—), 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事利用分子生物学和表观遗传学的方法研究基因的表达调控及与疾病的关系。E-mail: hehongpeng@tust.edu.cn

Shengxuening, while the medium-dose and high-dose bovine blood peptide showed better effect than Shengxuening. Oral administration of iron-containing bovine blood peptide could effectively improve iron-deficiency anemia in rats.

Keywords: iron-containing bovine blood peptide, hemoglobin iron, iron-deficiency anemia, rat

牛血是肉制品行业中一类重要的副产品,含有丰富的营养和多种生物活性物质,具有较好的开发利用前景。牛血除了含有较高的蛋白质外,还含有铁、钠、钾、钙、镁等矿物质^[1-2]。目前的畜产品加工现状是畜血总体利用率不到总产量的30%,其中牛血液由于血腥味较重、消化性和适口性差、色泽感观不佳且原料血液在常温下难以长期保存等因素,利用率更低^[3]。据报道,我国年产牛血可达到57.25万t,因此,对牛血的有效利用,可以减少牛制品加工过程中产生的浪费,充分发挥牛制品的经济价值。

铁是人体所必需的微量元素之一,参与线粒体中呼吸链电子传递、血红蛋白和肌红蛋白合成等生命活动,对于人体功能特别是骨髓造血功能至关重要^[4]。持续的铁摄入量不足或慢性失血会导致机体缺铁,骨髓内的红细胞生成减少,血红蛋白合成障碍,进而出现IDA(iron-deficiency anemia,IDA)的状态,表现为小细胞低色素性贫血^[5-6]。IDA目前仍然是全球面临的主要公共卫生问题,2010年全球性调查显示,贫血影响了世界上三分之一的人口,而其中一半的病例是由于缺铁所导致的^[7]。世界卫生组织综合195个国家的统计数据显示,2016年全球大约有12.4亿人口患有IDA^[8]。由于儿童、青少年和妇女生理上对铁需求增加而铁摄入量减少或病理性吸收缺陷或慢性失血等因素,使得儿童与妇女的IDA发病率更高^[9-11]。

目前治疗IDA广泛推荐的方法是补铁,主要采用口服与注射方式进行。口服补铁剂常见的有硫酸亚铁片、生血宁片和蛋白琥珀酸铁口服溶液等,大多为非血红素铁。为避免对胃肠道产生副作用,上述补铁剂通常做成缓释剂型,但铁的缓慢释放容易导致铁的吸收率降低^[12]。另一种补铁方式是静脉注射,这种方式可有效避免一些患者对于口服补铁剂的不耐受以及口服补铁效果缓慢的缺点。常用的静脉补铁剂有右旋糖酐铁、羧基麦芽糖铁及异麦芽糖酐铁等^[13-14]。静脉补铁需要在医护人员的专业操作下进行,相比之下,口服补铁更加方便。

本研究旨在通过建立IDA大鼠模型,评价口服含铁牛血肽对IDA的治疗功效和胃肠道副作用,探索一种安全有效的新型口服补铁剂。

1 材料与方法

1.1 实验材料

含铁牛血肽粉:多肽质量分数90.06%,铁质量分数2.5 g/kg,由杭州佰倍优生物科技有限公司提供;生血宁片:武汉联合药业有限责任公司;低铁饲料(铁质量分数2.873 mg/kg):南通特洛菲饲料科技有限公司;正常饲料(铁质量分数51.9 mg/kg):南通特洛菲饲料科技有限公司。

1.2 实验动物与饲养

3周龄断奶SPF级雌性SD大鼠,由中国食品药品检定研究院提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2017-0005,饲养于不锈钢鼠笼。在笼底放置不锈钢架子将大鼠架起以便将大鼠与粪便隔离。实验动物房温度(23±3)℃,湿度(50±10)%及光照12 h/12 h光/暗循环条件下饲养大鼠。实验单位使用许可证编号为SYXK(津)2018-0001。

1.3 主要仪器与试剂

BC-5100血液分析仪:迈瑞生物医疗电子股份有限公司(深圳)有限公司;UVmini-1240可见光分光光度计:岛津企业管理(中国)有限公司;SpectraMax190全波长酶标仪:美谷分子仪器(上海)有限公司;血清铁测定试剂盒:南京建成生物工程研究所;大鼠铁蛋白酶联免疫检测试剂盒:南京建成生物工程研究所。

1.4 实验方法

1.4.1 IDA大鼠模型的建立 购买(50±10)g SPF级3周龄初断奶雌性SD大鼠,随机选取12只大鼠作为对照饲料组,整个实验过程中饲喂正常饲料和去离子水,其余大鼠则以低铁饲料及去离子水喂养3周,至血红蛋白质量浓度为60 g/L左右。

1.4.2 大鼠恢复实验 造模成功后,按每组6只随机分为对照组、血肽低剂量组(0.8 g/(kg·d))、血肽中剂量组(2.4 g/(kg·d))、血肽高剂量组(6.4 g/(kg·d))

和生血宁组(0.11片/d)。对照饲料组继续以正常饲料和去离子水喂养,其他各组继续以低铁饲料及去离子水进行喂养。各治疗组每日上午9时灌胃给药,共5周,对照饲料组与空白对照组则给予等量去离子水。大鼠末次灌胃后禁食12h,根据体质量腹腔注射3g/dL的戊巴比妥钠,剂量为0.2mL/hg,大鼠麻醉后取腹主动脉血,然后取胃组织,最后大鼠尸体作为特殊垃圾进行无害化处理。

1.5 检测指标

1.5.1 大鼠的一般情况 给药前后每周测一次体质量。

1.5.2 大鼠血液各项指标的检测 取大鼠腹主动脉血后,加抗凝剂的全血采用全自动血液分析仪检测白细胞(white blood cell,WBC)、血红蛋白(hemoglobin,HGB)、红细胞(red blood cell,RBC)和

红细胞压积(hematocrit,HCT)。腹主动脉血分离得到血清,采用试剂盒检测血清铁(serum iron,SI)及血清铁蛋白(serum ferritin,SF)。

1.6 数据统计与处理

使用GraphPad Prism 8.0.2软件进行数据分析,各组数据以平均值±标准差的形式表示,各组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为具有显著性差异。

2 结果与分析

2.1 牛血肽对大鼠体质量的影响

消瘦是IDA的典型症状之一,与人IDA症状一致,实验中IDA大鼠的体质量明显低于对照饲料组大鼠,见表1。为了评价含铁牛血肽对贫血大鼠体质量的影响,每周对大鼠体质量进行测量,观察大鼠体质量变化。

表1 牛血肽对大鼠体质量的影响

Table 1 Effect of bovine blood peptide on body weight of rats

组别	不同时间的体质量/g		体质量增加量/g
	0 d	35 d	
对照饲料组	192.15±11.77	291.72±29.89	99.57±18.70
空白对照组	167.54±15.77	215.99±31.43	46.87±18.27###
血肽低剂量组	165.91±15.55	244.29±31.50	78.38±18.98*
血肽中剂量组	172.20±12.18	282.40±27.80	111.40±18.57***
血肽高剂量组	182.60±6.02	286.90±25.65	104.20±20.29***
生血宁组	152.51±16.92	262.71±20.16	106.37±19.47***

注:与对照饲料组相比,###表示 $P<0.001$;与空白对照组相比,*表示 $P<0.05$,***表示 $P<0.001$ 。

对照饲料组大鼠体质量平均增长99.57g,而空白对照组大鼠体质量平均增长仅46.87g,与对照饲料组差异显著($P<0.05$);各血肽组和生血宁组大鼠体质量平均增长分别为78.38、111.40、104.20、106.37g,都明显高于空白对照组($P<0.05$),与对照饲料组相比均无显著差异($P>0.05$),说明血肽可以有效改善IDA对于大鼠体质量增加的影响。进一步比较低剂量和中高剂量组,可见随着血肽剂量的增加,大鼠体质量增长幅度呈加大趋势,但是中高剂量组差别不大,说明中剂量组效果达到峰值,是最优剂量。

2.2 牛血肽对大鼠白细胞数量的影响

文献报道,IDA会导致大鼠白细胞数量上升,这可能与贫血导致的缺氧有关^[5]。当机体缺氧时,会引起炎症反应性变化,促进中性粒细胞的分化、成熟及存活。为了观察血肽的抗贫血作用,检测了大鼠外周血白细胞数量。

血常规结果显示,IDA大鼠的外周血白细胞数量约为正常对照大鼠的2倍,而血肽与生血宁均可显著性改IDA导致的白细胞增多($P<0.01$)。治疗后白细胞水平与正常对照组相比无明显差异($P>0.05$)。血肽高中低剂量组白细胞数量均接近或略低于正常对照组,见表2。

表2 牛血肽对大鼠白细胞的影响

Table 2 Effects of bovine blood peptide on rat leukocytes

组别	WBC/($\times 10^9/L$)
对照饲料组	9.30±3.95
空白对照组	22.16±7.42###
血肽低剂量组	9.98±3.23**
血肽中剂量组	8.33±5.31***
血肽高剂量组	7.40±3.39***
生血宁组	9.48±1.82**

注:与对照饲料组相比,###表示 $P<0.001$;与空白对照组相比,*表示 $P<0.05$,***表示 $P<0.001$ 。

2.3 牛血肽对大鼠血红蛋白水平和红细胞数量的影响

血红蛋白由珠蛋白与血红素组成,其中血红素是铁与卟啉形成的金属卟啉配合物^[6],因此铁是合成血红蛋白的重要原料,而血红蛋白含量是评价 IDA 疗效的一项重要指标。缺铁导致的血红蛋白降低会引起红细胞生成减少,因此,反映红细胞数量的 2 个参数,即红细胞计数与红细胞压积也是检验 IDA 疗效的主要指标^[7]。牛血肽由牛血细胞经蛋白酶水解制成,其中富含的铁元素主要以血红素铁的形式存在。为了评价含血红素铁牛血肽对 IDA 大鼠血红蛋白水平和红细胞数量的影响,检测了治疗后各组大鼠 HGB、RBC 和 HCT 水平。

由表 3 可知,经过血肽和生血宁治疗后,HGB

水平上升,与空白对照组相比差异显著($P<0.05$)。随着血肽剂量增加,HGB 水平呈上升趋势,说明血肽有效改善贫血并呈现剂量依赖效应。实验终止时各治疗组 HGB 水平仍低于对照饲料组,其原因可能是治疗时间短,贫血尚未完全纠正。

IDA 模型组大鼠 RBC 和 HCT 明显低于对照饲料组。经治疗,血肽组与生血宁组 RBC 及 HCT 水平上升,与空白对照组相比有显著差异($P<0.05$),说明血肽与生血宁均可有效改善 IDA 大鼠 RBC 以及 HCT 的下降。血肽中、高剂量组 RBC 数量接近,且明显高于生血宁组,提示中高剂量牛血肽促进 RBC 生成效果强于生血宁。在改善 HCT 指标上,血肽中、高剂量组也比生血宁组的效果更好。以上结果表明含铁牛血肽促进红细胞生成,且中剂量牛血肽效果最好。

表 3 牛血肽对大鼠红细胞的影响

Table 3 Effects of bovine blood peptide on red blood cell in rats

组别	HGB 质量浓度/(g/L)	RBC 数量/($\times 10^{12}$ /L)	HCT 比例/%
对照饲料组	176.80 \pm 11.58	4.46 \pm 0.30	23.30 \pm 1.50
空白对照组	44.60 \pm 12.54 ^{###}	0.97 \pm 0.18 ^{###}	4.54 \pm 0.81 ^{###}
血肽低剂量组	106.70 \pm 17.59 ^{####}	2.42 \pm 1.08 ^{###}	9.27 \pm 2.96 ^{###}
血肽中剂量组	120.20 \pm 15.11 ^{####}	4.81 \pm 0.43 ^{***}	17.20 \pm 1.79 ^{####}
血肽高剂量组	132.80 \pm 33.45 ^{####}	4.05 \pm 0.82 ^{***}	17.70 \pm 4.37 ^{***}
生血宁组	115.00 \pm 14.09 ^{####}	2.34 \pm 0.49 ^{###}	10.34 \pm 2.76 ^{###}

注:与对照饲料组相比,###表示 $P<0.001$;与空白对照组相比,*表示 $P<0.05$,***表示 $P<0.001$ 。

2.4 牛血肽对大鼠血清铁代谢的影响

食物中的铁在十二指肠被吸收后进入血液循环,称为血清铁,再通过与转铁蛋白结合被运输到骨髓用于造血。血清铁蛋白是体内储藏铁的主要载体,可释放铁离子来保障骨髓造血等铁元素参与的生命活动过程^[8]。SI 和 SF 是反映铁代谢的常用生化指标,对于 IDA 的诊断和治疗效果评价具有重要价值^[19-21]。

治疗后大鼠 SI 与 SF 检测结果显示,SI 和 SF 均得到了改善,见表 4。血肽中、高剂量组的 SI 与 SF 水平与对照饲料组相比均无显著差异($P>0.05$),且与空白对照组相比差异显著($P<0.05$),说明含铁牛血肽可改善 IDA 大鼠的低铁状态,增加体内铁存储。与空白对照组相比,血肽低剂量组与生血宁组 SI 和 SF 有所增加,但是无显著差异($P>0.05$)。因此,中、高剂量含铁牛血肽改善大鼠 SI 和 SF 的效果更好。

表 4 牛血肽对大鼠血清铁代谢的影响

Table 4 Effect of bovine blood peptide on serum iron metabolism in rats

组别	SI 浓度/(μ mol/L)	SF 质量浓度/(μ g/L)
对照饲料组	114.70 \pm 10.75	110.10 \pm 23.58
空白对照组	33.82 \pm 11.17 ^{###}	74.42 \pm 13.30 ^{##}
血肽低剂量组	64.53 \pm 28.16 ^{##}	94.79 \pm 21.96
血肽中剂量组	86.71 \pm 29.69 ^{**}	107.10 \pm 30.17 [*]
血肽高剂量组	96.44 \pm 21.44 ^{***}	114.70 \pm 32.22 [*]
生血宁组	68.92 \pm 25.63 [#]	94.38 \pm 8.62

注:与对照饲料组相比,###表示 $P<0.001$;与空白对照组相比,*表示 $P<0.05$,***表示 $P<0.001$ 。

2.5 牛血肽对大鼠胃的影响

贫血会导致皮肤黏膜苍白,而常见的口服铁剂对胃肠道黏膜有一定的刺激,容易引起消化不良等副作用^[2]。在评价药物对 IDA 治疗效果时,对于胃的观察必不可少。治疗结束后,取大鼠胃部,沿胃大

弯纵向切开,观察胃黏膜变化。

如图 1 所示,与对照饲料组大鼠胃黏膜相比,空白对照组大鼠胃黏膜颜色苍白,符合贫血特征。血肽组与生血宁组大鼠的胃黏膜表面红润且没有出现充血、水肿、溃疡等损伤,说明在治疗过程中,含铁牛血肽与生血宁不但未对大鼠胃黏膜造成明显损害而且显著改善了胃黏膜色泽。

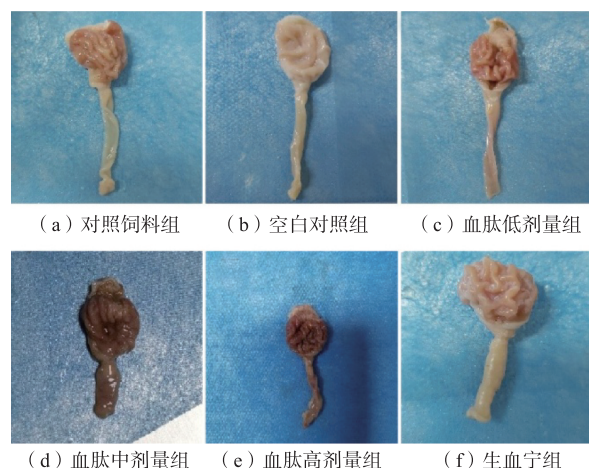


图 1 不同组大鼠胃解剖图

Fig. 1 Gastric anatomy of rats in different groups

3 结 语

牛血作为原料被用于生产血球蛋白粉、血浆蛋白粉等动物性蛋白饲料,在饲料工业中得到了广泛应用并且取得了较好效益^[23]。从牛血中还可提取血红素来制备氯化血红素^[24],用于预防和治疗 IDA^[25]。开发利用牛血肽是加工牛血的一条新途径,将提高牛血的利用率和经济价值,具有很好的市场前景。

目前临床上常用的口服补铁剂如硫酸亚铁等

属于无机铁,容易刺激胃肠道,在服用过程中可能出现恶心、呕吐、腹泻等不良反应^[26]。而本研究采用的牛血肽所含铁为血红素铁,对胃肠道刺激小。血红素铁以卟啉铁的形式存在,比无机铁更容易被十二指肠上皮细胞吸收^[27],生物利用率也更高^[28-29]。有文献报道血红素铁治疗 IDA 的效果比非血红素铁更优^[30]。

本研究用的阳性对照药物生血宁是一种治疗贫血的中药,在治疗 IDA 方面具有较好的临床效果和安全性^[31-32]。生血宁主要成分为蚕沙提取物,含有铁叶绿酸钠和叶绿素衍生物,是一种有机卟啉铁^[33],因此在本研究中被用作阳性对照。本研究中大鼠的生血宁给药剂量是按照药品说明书规定的成人用药量换算得到的。

红细胞生成的调节机制是促红细胞生成素与促红细胞生成素受体结合并激活下游信号通路,进而促进红细胞增殖与成熟^[34]。根据这一机制,有研究人员设计合成出多种不同促红细胞生成素模拟肽,都显著提升了 RBC 数量与 HGB 含量^[35-36]。在本研究中,中高剂量牛血肽组在改善 RBC 与 HGB 水平上效果优于低剂量组和生血宁组,这提示除了补铁作用,含铁牛血肽的某些肽类物质可能促进了红细胞增殖与血红蛋白的合成,具体是由哪种氨基酸序列的多肽起到关键性作用则需进一步研究。

采用灌胃方法给予 IDA 大鼠含铁牛血肽治疗,有效缓解了因贫血导致的低体质量和黏膜苍白症状,恢复了血常规、血清铁等血液指标,并且未见损伤大鼠的消化道黏膜。含铁牛血肽对大鼠 IDA 治疗是有效的,开发富含血红素铁的牛血肽治疗 IDA,值得应用与推广。

参考文献:

- [1] 张海云. 黄牛产品的开发与利用[J]. 今日畜牧兽医, 2020, 36(4): 45-46.
ZHANG H Y. Development and utilization of cattle products[J]. *Today Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2020, 36(4): 45-46. (in Chinese)
- [2] 张玉斌, 曹晖, 郭兆斌, 等. 牛血资源综合利用研究进展[J]. 肉类研究, 2011, 25(9): 30-34.
ZHANG Y B, CAO H, GUO Z B, et al. Advances in comprehensive exploitation and utilization of bovine blood[J]. *Meat Research*, 2011, 25(9): 30-34. (in Chinese)
- [3] 王琳琳, 余群力, 曹晖, 等. 我国肉牛副产品加工利用现状及技术研究[J]. 农业工程技术, 2015, 35(17): 36-41.
WANG L L, YU Q L, CAO H, et al. Present situation and technical research on processing and utilization of beef cattle by-products in China[J]. *Agriculture Engineering Technology*, 2015, 35(17): 36-41. (in Chinese)
- [4] 赵聪, 黄浩, 陈贵堂. 缺铁性贫血与补铁剂研究概况[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(8): 3216-3221.
ZHAO C, HUANG H, CHEN G T. Research progress on iron deficiency anemia and new types of iron supplement agents[J].

- Journal of Food Safety & Quality**, 2016, 7(8):3216-3221. (in Chinese)
- [5] 潘焕玉. 缺铁性贫血的概况及治疗[J]. 中国卫生产业, 2017, 14(5):160-161.
PAN H Y. General situation and treatment of iron deficiency anemia[J]. **China Health Industry**, 2017, 14(5):160-161. (in Chinese)
- [6] 寇艳婷, 王莹. 缺铁性贫血及其治疗的研究进展[J]. 中国现代医生, 2017, 55(23):165-168.
KOU Y T, WANG Y. Iron-deficiency anemia and its therapeutic perspective[J]. **China Modern Doctor**, 2017, 55(23):165-168. (in Chinese)
- [7] KASSEBAUM N J, JASRASARIA R, NAGHAVI M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010[J]. **Blood**, 2014, 123(5):615-624.
- [8] GBD Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. **Lancet**, 2017, 390(10100):1211-1259.
- [9] CAMASCHELLA C. Iron deficiency[J]. **Blood**, 2019, 133(1):30-39.
- [10] 明成秋. 加强孕期营养指导 预防妊娠期缺铁性贫血[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(7):903-904.
MING C Q. Strengthening nutrition guidance during pregnancy to prevent iron deficiency anemia during pregnancy[J]. **Maternal and Child Health Care of China**, 2010, 25(7):903-904. (in Chinese)
- [11] 谭忠友, 余超, 周平. 儿童缺铁性贫血危险因素及影响贫血程度的相关因素分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(17):2444-2446.
TAN Z Y, YU C, ZHOU P. Influence factors and related risk factors affecting the anemia degree in children with iron deficiency anemia[J]. **Laboratory Medicine and Clinic**, 2016, 13(17):2444-2446. (in Chinese)
- [12] 毛宇, 陈博, 顾宁. 口服补铁剂的研究现状与发展趋势[J]. 药学研究, 2017, 36(11):621-626.
MAO Y, CHEN B, GU N. Current status and development trend of oral iron supplement[J]. **Journal of Pharmaceutical Research**, 2017, 36(11):621-626. (in Chinese)
- [13] CLARK S. F. Iron deficiency anemia[J]. **Nutrition in Clinical Practice**, 2008, 23(2):128-141.
- [14] 王方海, 赵维, 陈建芳, 等. 补铁剂研究进展[J]. 药学进展, 2016, 40(9):680-688.
WANG F H, ZHAO W, CHEN J F, et al. Research progress in iron supplement[J]. **Progress in Pharmaceutical Sciences**, 2016, 40(9):680-688. (in Chinese)
- [15] 许芸, 陈曦, 金炜, 等. 缺铁性贫血对全血细胞影响的临床研究进展[J]. 吉林医学, 2020, 41(2):412-414.
XU H, CHEN X, JIN W, et al. Clinical research progress on the effect of iron deficiency anemia on whole blood cells[J]. **Jilin Medical Journal**, 2020, 41(2):412-414. (in Chinese)
- [16] 刘金花, 高洁, 佟静媛, 等. 血红素是红细胞中必要辅基及关键调控者[J]. 中国科学:生命科学, 2017, 47(12):1253-1263.
LIU J H, GAO J, TONG J Y, et al. Heme is an essential prosthetic group and a key regulator during erythropoiesis[J]. **Scientia Sinica (Vita)**, 2017, 47(12):1253-1263. (in Chinese)
- [17] 刘江鸿. 血液检验红细胞参数对贫血患者的鉴别诊断价值分析[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(2):209-210.
LIU J H. Analysis of differential diagnosis value of red blood cell parameters in anemia patients[J]. **Clinical Laboratory Journal (Electronic Edition)**, 2017, 6(2):209-210. (in Chinese)
- [18] 翟晓玲, 顾江红. 血清铁蛋白与妊娠期妇女缺铁性贫血关系的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(2):389-391.
ZHAI X L, GU J H. Research progress on the relationship between serum ferritin and iron deficiency anemia in pregnant women[J]. **Zhejiang Clinical Medical Journal**, 2018, 20(2):389-391. (in Chinese)
- [19] 范公忍, 熊锦华, 孟丹, 等. 血清铁、铁蛋白和转铁蛋白联合检测在儿童营养性缺铁性贫血筛查中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(6):890-892.
FAN G R, XIONG J H, MENG D, et al. Application value of joint detection of serum iron, ferritin, and transferrin in screening of nutritional iron deficiency anemia among children[J]. **Maternal and Child Health Care of China**, 2014, 29(6):890-892. (in Chinese)
- [20] 唐丹, 巨根, 李红梅. 孕期监测铁蛋白、血清铁对预测缺铁性贫血的临床意义[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2017, 31(2):121-123.

- TANG D, JU G, LI H M. The clinical significance of monitoring iron protein and serum iron during pregnancy to predict iron deficiency Anemia[J]. **Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences)**, 2017, 31(2): 121-123. (in Chinese)
- [21] CAMASCHELLA C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia[J]. **Blood Reviews**, 2017, 31(4): 225-233.
- [22] 董亚茹, 陈贵堂. 多糖铁复合物研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(8): 2890-2895.
DONG Y R, CHEN G T. Research progress of polysaccharide-iron compound[J]. **Journal of Food Safety & Quality**, 2015, 6(8): 2890-2895. (in Chinese)
- [23] 杨生忠, 韩学燕, 李宗文, 等. 牦牛血液氯化血红素的分离提纯及工艺优化研究[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(11): 3163-3169.
YANG S Z, HAN X Y, LI Z W, et al. Study on the separation and purification of hemein from yak blood and its optimization[J]. **China Animal Husbandry & Veterinary Medicine**, 2017, 44(11): 3163-3169. (in Chinese)
- [24] 于茂泉, 宫爱君. 复方氯化血红素纠正贫血的疗效观察[J]. 上海预防医学杂志, 2004, 16(9): 424-425.
YU M Q, GONG A J. Treatment of iron deficiency anemia with composite hemein[J]. **Shanghai Journal of Preventive Medicine**, 2004, 16(9): 424-425. (in Chinese)
- [25] 左秀丽, 左秀峰, 余群力. 牛血产品的开发利用[J]. 中国畜牧业, 2013(15): 60-62.
ZUO X L, ZUO X F, YU Q L. Development and utilization of bovine blood products[J]. **China Animal Industry**, 2013(15): 60-62. (in Chinese)
- [26] 吴木琴, 刘英, 彭代琴, 等. 硫酸亚铁制剂临床应用的不良反应及其解决方案[J]. 中国药房, 2011, 22(34): 3237-3238.
WU M Q, LIU Y, PENG D Q, et al. Adverse reactions of ferrous sulfate preparation in clinical application and their solutions[J]. **China Pharmacy**, 2011, 22(34): 3237-3238. (in Chinese)
- [27] 耿丽娜, 李亚永, 于鹏, 等. 血红素铁的肠铁吸收及调控机制研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2012, 42(4): 269-276.
GENG L N, LI Y Y, YU P, et al. Intestinal absorption of heme iron and its regulation mechanism[J]. **Scientia Sinica (Vitae)**, 2012, 42(4): 269-276. (in Chinese)
- [28] 陈炜林, 胡余明, 李梓民. 血红素铁改善缺铁性贫血效果观察[J]. 中国食品卫生杂志, 2012, 24(4): 309-311.
CHEN W L, HU Y M, LI Z M. Effect of the heme iron supplement on improving nutritional anemia in women[J]. **Chinese Journal of Food Hygiene**, 2012, 24(4): 309-311. (in Chinese)
- [29] 周张章, 赵国华, 周才琼, 等. 铁强化剂的研究应用现状[J]. 中国食品添加剂, 2005(1): 95-98.
ZHOU Z Z, ZHAO G H, ZHOU C Q, et al. Investigating and utilizing status of iron fortifyer[J]. **China Food Additives**, 2005(1): 95-98. (in Chinese)
- [30] TANG N, CHEN L Q, ZHUANG H. Effects of heme iron enriched peptide on iron deficiency anemia in rats[J]. **Food & Function**, 2014, 5(2): 390-399.
- [31] 刘丽恒, 王小新, 王欣. 生血宁治疗妊娠期缺铁性贫血的临床研究[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(6): 90-92.
LIU L H, WANG X X, WANG X. Clinical study of Shengxuening in treating iron deficiency anemia during pregnancy[J]. **Chinese Journal for Clinicians**, 2016, 44(6): 90-92. (in Chinese)
- [32] 冯磊. 生血宁治疗老年缺铁性贫血临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(19): 164-165.
FENG L. Clinical observation of Shengxuening in the treatment of iron deficiency anemia in the elderly[J]. **Chinese Journal of Modern Drug Application**, 2014, 8(19): 164-165. (in Chinese)
- [33] 王天琳. 生血宁片防治缺铁性贫血症研究进展[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(2): 154-155.
WANG T L. Research progress of Shengxuening Tablets in preventing and treating iron deficiency anemia[J]. **Practical Pharmacy and Clinical Remedies**, 2011, 14(2): 154-155. (in Chinese)
- [34] LOMBARDERO M, KOVACS K, SCHEITHAUER B W. Erythropoietin: a hormone with multiple functions[J]. **Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology**, 2011, 78(1): 41-53.
- [35] 董艳, 徐为人, 孔德新. 促红细胞生成素拟肽研究进展[J]. 天津医药, 2015, 43(1): 102-105.
DONG Y, XU W R, KONG D X. Research progress in erythropoietin mimetic peptides[J]. **Tianjin Medical Journal**, 2015, 43(1): 102-105. (in Chinese)
- [36] FENG S L, CHANG S H, YAN L D, et al. Design, synthesis, and activity evaluation of novel erythropoietin mimetic peptides[J]. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2018, 28(18): 3038-3041.