

重组人乳铁蛋白对缺铁性贫血大鼠 铁营养状况的改善作用



王小丹 刘珊 徐海滨 严卫星¹

中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100021

摘要:目的 研究从转基因牛乳中分离纯化的重组人乳铁蛋白(rhLf)对缺铁性贫血(IDA)大鼠铁营养状况是否具有改善作用。方法 雌性断乳Wistar大鼠喂饲低铁饲料建立IDA模型,按造模结束时Hb和体重随机分为6组,即模型对照组(A组),0.375、0.75和2.25g/kg BW rhLf组(B、C、D组),0.011g/kg BW乳酸亚铁组(E组),0.375g/kg BW rhLf与0.011g/kg BW乳酸亚铁联合补充组(F组),每组12只,每天一次性灌胃给予受试物,连续8周。检测指标包括动物一般情况、体重变化、Hb和RBC、游离原卟啉(FEP)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、运铁蛋白饱和度(TS)、血清铁蛋白(SF)、血清Cu和血清Zn。结果 与A组相比,E、F组大鼠一般情况明显改善,体重、RBC、Hb、SI、TS和SF显著增加,FEP、TIBC和血清Zn降低,机体铁营养状态基本恢复正常;D组上述指标较A组同样有显著性差异,但改善程度低于E、F组,动物仍处于缺铁状态;C组RBC较A组显著增加,FEP和血清Zn显著降低,其他指标无差异;B组仅血清Zn显著低于A组,其他指标无差异。E、F两组比较时,F组SI、TS和SF均显著高于E组,TIBC低于E组。结论 单纯补充rhLf对IDA大鼠铁营养状况具有一定程度的改善作用,但较乳酸亚铁弱;乳酸亚铁与rhLf联合应用时改善机体铁营养状况的作用强于单纯补充乳酸亚铁或rhLf,同时可减轻亚铁离子导致的不良反应。

关键词: 重组人乳铁蛋白 缺铁性贫血

中图分类号: R151.4 Q581

文献标识码: A

Effects of recombinant human lactoferrin on improving the iron status of IDA rats

WANG Xiaodan, LIU Shan, XU Haibin, YAN Weixing

Institute of Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing 100021, China

Abstract: Objective To investigate the effect of recombinant human lactoferrin(rhLf) separated and purified from milk of transgenic cows on improving the iron status of rats suffered from iron deficiency anemia (IDA). **Method** The IDA model of female weaning Wistar rats was induced by iron deficient diet, and the rats were then randomly divided into 6 groups (12 rats in each group, based on their body weight and the concentration of hemoglobin): group A (the model control), group B, C and D (rhLf 0.375, 0.75 or 2.25g/kg BW), group E (ferrous lactate 0.011g/kg BW), and group F (ferrous lactate 0.011g/kg BW + rhLf 0.375g/kg BW). Test substances were administered by gavage daily

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863)项目(No. 2007AA100506)

作者简介: 王小丹,女,硕士研究生,研究方向: 食品卫生学, E-mail: suzhou1985@sina.com

¹ 通讯作者: 严卫星,男,研究员

for 8 weeks. Related indexes, including general health condition, body weight, hematological parameters, free erythrocyte protoporphyrin (FEP), serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), serum ferritin (SF), serum Cu and serum Zn, were determined. **Results** After 8 weeks of supplementation, body weight, RBC, Hb, SI, TS and SF levels of rats in group E and F were improved and significantly higher than those in group A, while levels of FEP, TIBC and Zn were lower. Indexes of rats in group D were also significantly different from those in group A but with a less degree than those in group E or F. Compared with group A, there were no obvious difference in iron status for group B or C except for more RBC and lower levels of FEP and Zn in group C, as well as the lower level of Zn in group B. SI, TS and SF levels in group F were significantly higher but TIBC was lower than those in group E. **Conclusion** The iron status of IDA rats could be improved to some degree by the supplementation of rhLf alone, but the effect was weaker than that of ferrous lactate. The effect of combining rhLf with ferrous lactate was more intensive than ferrous lactate or rhLf administered individually.

Key words: recombinant human lactoferrin, iron deficiency anemia

乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)是存在于哺乳动物外分泌液中的一种铁结合性糖蛋白^[1]。研究发现 Lf 对机体铁稳态具有调节作用,除因其本身携带少量铁元素外,更重要的机制可能是通过促进小肠对铁的吸收而改善铁营养状态^[2-4]。本实验利用缺铁性贫血(IDA)大鼠模型,以转入乳铁蛋白基因(hLf)牛乳汁中分离纯化的重组人乳铁蛋白(rhLf)为受试物,研究了单纯补充 rhLf 及联合补充 rhLf 和无机铁剂后大鼠体内铁营养状况的变化,从而为 rhLf 在预防和改善 IDA 中的应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级雌性断乳 Wistar 大鼠 90 只,体重 48 ~ 60g,由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供,动物合格证号[SCXK(军)2007-004]。

1.2 受试物

rhLf 冻干粉,来源于北京济普霖生物技术有限公司培育的转 hLf 基因牛的乳汁,由中国科学院过程工程研究所通过膜纯化工艺分离纯化,纯度 > 95%。

1.3 低铁饲料

配方(g/100g 饲料): 蛋清粉 12.0, EDTA 处理酪蛋白 3.0, 大米粉 76.0, 玉米油 4.0, AIN-76 混合盐 3.5, AIN-76 混合维生素 1.2, DL-蛋氨酸 0.30。饲料中铁元素含量 < 10mg/kg。

1.4 其他材料

乳酸亚铁(Fe 含量 18%), 互润(国际)食品集团有限公司; 原卟啉标准品, 纯度 95%, Sigma

公司; 铁标准储备液(1000 μ g/ml), GSB 04-1726-2004, 锌标准储备液(1000 μ g/ml), GSB 04-1761-2004, 铜标准储备液(1000 μ g/ml), GSB 04-1725-2004, 国家有色金属及电子材料分析测试中心; SF 试剂盒, 英国 RANDOX。

1.5 仪器设备

全自动血球计数仪, 日本光电 MEK-6813K; 自动生化仪, 日本日立 7080; 原子吸收分光光度计, 北京东西分析仪器有限公司 AA-7003; 液相色谱仪, 美国 Agilent; 串联四极杆质谱, AB MDS SCIEX API 5000。

1.6 方法

1.6.1 缺铁性贫血动物模型的建立 大鼠适应实验环境 3d 后给予低铁饲料喂养, 自由饮水和摄食。笼具、食罐和水瓶等均为塑料或不锈钢材质, 以避免外源铁干扰。自第 3 周开始随机选择 6 只动物采尾血测定 Hb 含量, 当 ≥ 5 只动物 Hb 浓度低于 100g/L 时模型建立完成。测定全部动物尾血 Hb 浓度及其他血液学指标。

1.6.2 贫血恢复实验 从全部动物中选取 Hb < 100g/L 的大鼠 72 只, 根据 Hb 含量和体重随机平均分为 6 组, 以灌胃方式给予不同受试物, 每日一次。A 组给予蒸馏水, 为模型对照组; B、C、D 组分别给予 0.375、0.75 和 2.25g/kg BW rhLf。E 组给予 0.011g/kg BW 乳酸亚铁, F 组给予 0.011g/kg BW 乳酸亚铁和 0.375g/kg BW rhLf 的混合物。各组动物均继续喂饲低铁饲料, 恢复实验周期为 8 周。实验结束时采尾血测定血液学指标, 之后腹腔注射 1% 戊巴比妥麻醉动物, 通过腹主动脉采集血液, 离心取血清备用。

1.7 测定指标

1.7.1 动物一般情况 包括体重、精神状态、行为表现、活动能力、被毛、牙齿着色及排便情况。

1.7.2 血液学指标 恢复实验开始和结束时分别采大鼠尾血 20 μ l, 利用全自动血球计数仪测定血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)和平均红细胞血红蛋白含量(MCH)。

1.7.3 红细胞内游离原卟啉含量(FEP) 将新鲜大鼠全血滴于 S&S 903 采血滤纸上, 晾干后 4 $^{\circ}$ C 保存。测定时用打孔器取下相同大小吸附有大鼠血液的滤纸片, 用 95% 的乙腈水溶液(含 0.1% 甲酸)提取血液, LC-MS/MS 法测定 FEP。

1.7.4 血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、运铁蛋白饱和度(TS)和血清铁蛋白(SF)

SI 测定方法: 大鼠血清用含 0.15% HNO₃、5% 异丙醇的水溶液稀释 10 倍, 在 248.3nm 波长下用乙炔-空气火焰原子吸收光谱法测定。TIBC 测定方法: 取血清 150 μ l, 加入铁标准溶液(10 μ g/ml) 150 μ l, 混匀, 静置 15min, 再加入 23mg 碳酸镁混匀后静置 30min, 3000r/min 离心 10min, 取上清 150 μ l, 加入铁稀释液 1350 μ l, 利用原子吸收法测定铁含量。TS 计算方法: TS = SI/TIBC \times 100%。SF 采用免疫比浊法测定。

1.7.5 血清铜(Cu)和血清锌(Zn) 分别用 1%、2% 的 HNO₃ 水溶液将大鼠血清稀释 10 倍后, 利用乙炔-空气火焰原子吸收光谱法测定 Cu、Zn, 检测波长分别为 324.75nm 和 213.86nm。

1.8 统计分析

采用 SPSS 统计软件进行单因素方差分析, P < 0.05 时认为有统计学意义; 组间两两比较采用 LSD 法。

2 结果

2.1 动物一般情况

贫血模型大鼠出现皮毛发黄粗糙, 缺乏光泽, 易脱毛等症状, 活动能力减低, 反应迟缓。在贫血恢复初期, 各组动物仍有上述贫血表现, 但中后期

时 E 组和 F 组动物上述表现逐渐消失, D 组也有所改善。E 组大鼠出现牙齿着色(黄色)和稀粪现象, 其他 5 组动物未观察到上述表现。

2.2 rhLf 对贫血大鼠体重的影响

贫血恢复实验期间动物体重随时间的变化趋势见图 1。恢复初期, 各组大鼠体重差异无显著性; 第 4~8 周, E、F 两组体重显著高于 A 组; 第 6~8 周, D 组体重显著高于 A 组; B 组和 C 组动物体重在恢复实验期间与 A 组差异无显著性。

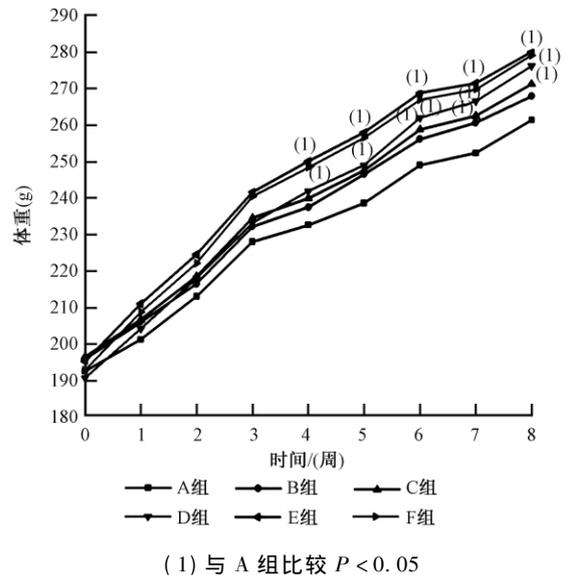


图 1 rhLf 对缺铁性贫血大鼠体重的影响
Figure 1 Effects of rhLf on body weight of rats suffering IDA

2.3 rhLf 对贫血大鼠血液学指标的影响

由表 1 可见, 恢复实验结束时, D、E、F 组动物 RBC、Hb、HCT 和 MCV 与 A 组相比均显著增高; C 组 RBC 显著高于 A 组, 其余指标无显著差异; B 组上述指标与 A 组相比均无差异。与恢复实验开始时相比, E、F 组 RBC、Hb、HCT 和 MCV 均显著增高, 基本恢复至大鼠正常水平; D 组 RBC 随恢复实验进行显著增加, 但 Hb 和 HCT 无显著变化, MCV 则显著减小; A、B、C 组动物 RBC 和 Hb 在恢复实验期间均无显著变化, HCT 和 MCV 显著减小。

表 1 rhLf 对缺铁性贫血大鼠血液学指标的影响

组别	RBC(10 ¹² /L)		Hb(g/L)		HCT(%)		MCV(fl)		MCH(pg)	
	0天	56天	0天	56天	0天	56天	0天	56天	0天	56天
A	4.71 \pm 0.57	4.75 \pm 0.72	81.9 \pm 9.0	77.6 \pm 7.5	20.5 \pm 2.8	16.2 \pm 2.6 ⁽²⁾	43.3 \pm 1.2	34.0 \pm 0.5 ⁽²⁾	17.4 \pm 0.7	16.5 \pm 1.2 ⁽²⁾
B	4.77 \pm 0.57	4.96 \pm 0.47	82.3 \pm 8.9	77.9 \pm 5.5	21.0 \pm 2.7	17.0 \pm 1.8 ⁽²⁾	43.9 \pm 1.3	34.3 \pm 0.5 ⁽²⁾	17.3 \pm 0.5	15.8 \pm 1.1 ⁽²⁾
C	4.89 \pm 0.59	5.32 \pm 0.58 ⁽¹⁾	81.9 \pm 8.5	79.6 \pm 7.5	21.1 \pm 2.8	18.0 \pm 3.6 ⁽²⁾	43.0 \pm 1.0	34.5 \pm 0.6 ⁽²⁾	16.8 \pm 0.7	15.2 \pm 1.2 ^(1,2)
D	4.85 \pm 0.50	5.93 \pm 0.54 ^(1,2)	82.6 \pm 8.6	86.3 \pm 7.7 ⁽¹⁾	21.2 \pm 2.6	20.8 \pm 2.5 ⁽¹⁾	43.6 \pm 1.1	35.5 \pm 1.0 ^(1,2)	17.0 \pm 0.6	14.5 \pm 0.9 ^(1,2)
E	4.88 \pm 0.57	7.19 \pm 0.37 ^(1,2)	82.6 \pm 9.0	147.5 \pm 9.9 ^(1,2)	20.9 \pm 2.4	37.7 \pm 1.9 ^(1,2)	43.0 \pm 1.0	52.4 \pm 0.8 ^(1,2)	17.0 \pm 0.7	20.5 \pm 0.9 ^(1,2)
F	4.77 \pm 0.53	7.00 \pm 0.57 ^(1,2)	81.5 \pm 8.7	146.8 \pm 13.1 ^(1,2)	20.7 \pm 2.5	36.9 \pm 2.6 ^(1,2)	43.4 \pm 1.0	52.7 \pm 1.3 ^(1,2)	17.1 \pm 0.8	20.6 \pm 0.8 ^(1,2)

注: (1) 与 A 组比较 P < 0.05; (2) 与第 0 天比较 P < 0.05

E、F 组动物经 8 周恢复干预后 MCH 较初始值显著增高,其余各组均显著降低。C、D 组动物 MCH 与 A 组相比也显著降低。

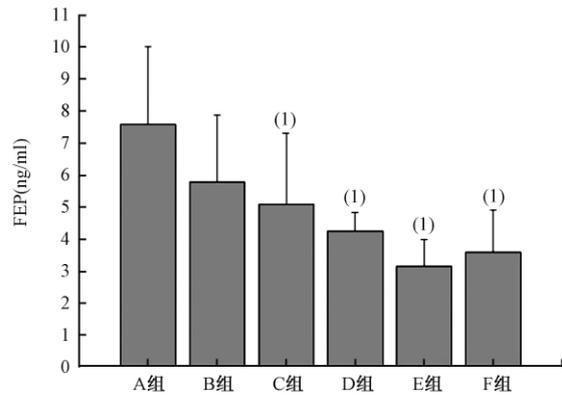
2.4 rhLf 对贫血大鼠血液 FEP 含量的影响

由图 2 可见,C、D、E、F 组 FEP 含量显著低于 A 组,B 组与 A 组相比差异无显著性。

2.5 rhLf 对贫血大鼠 SI、TIBC、TS 和 SF 的影响

大鼠 SI、TIBC、TS 和 SF 水平见表 2。与 A 组相比,D、E、F 组 SI、TS 和 SF 显著升高,TIBC 显著降低;B、C 组上述指标与 A 组间差异无显著性。

与 E 组相比,F 组 SI、TS 和 SF 水平均显著升高,TIBC 显著降低。



(1) 与 A 组比较 $P < 0.05$

图 2 rhLf 对缺铁性贫血大鼠 FEP 的影响
Figure 2 Effects of rhLf on FEP level of rats suffering IDA

表 2 rhLf 对缺铁性贫血大鼠 SI、TIBC、TS 和 SF 的影响

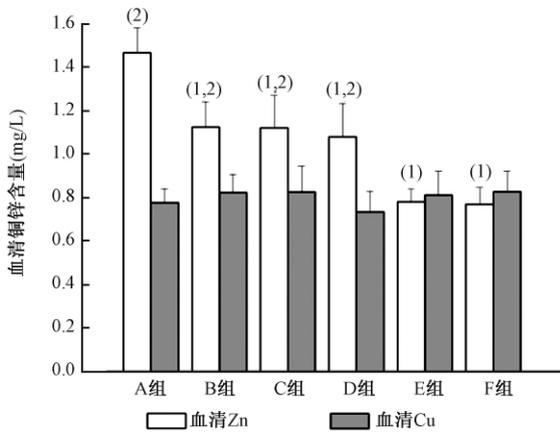
Table 2 Effects of rhLf on SI ,TIBC ,TS and SF of rats suffering IDA ($n = 12 \bar{x} \pm s$)

组别	SI (mg/L)	TIBC (mg/L)	TS (%)	SF (mg/dl)
A	0.423 ± 0.146	3.960 ± 0.251	10.81 ± 2.28	114.5 ± 6.3
B	0.498 ± 0.145	3.730 ± 0.264	13.24 ± 3.62	113.1 ± 6.4
C	0.568 ± 0.177	3.688 ± 0.186	15.48 ± 4.66	113.2 ± 5.9
D	0.863 ± 0.252 ⁽¹⁾	3.216 ± 0.340 ⁽¹⁾	27.47 ± 9.28 ⁽¹⁾	125.3 ± 16.8 ⁽¹⁾
E	2.419 ± 0.261 ⁽¹⁾	1.999 ± 0.369 ⁽¹⁾	129.47 ± 20.74 ⁽¹⁾	150.8 ± 9.1 ⁽¹⁾
F	2.806 ± 0.344 ^(1,2)	1.617 ± 0.379 ^(1,2)	156.89 ± 16.35 ^(1,2)	162.2 ± 9.0 ^(1,2)

注:(1)与 A 组比较 $P < 0.05$; (2)与 E 组比较 $P < 0.05$

2.6 各组大鼠血清 Cu 和 Zn 含量的变化

如图 3 所示,B、C、D、E、F 组 Zn 水平均显著低于 A 组。对大鼠 Zn 和 SI 水平进行 Pearson 相关分析显示,二者呈显著负相关($r = -0.707$, $P < 0.01$)。Cu 水平在各组间无显著性差异。



(1) 与 A 组比较 $P < 0.05$; (2) 与 E 组比较 $P < 0.05$

图 3 rhLf 对缺铁性贫血大鼠 Cu 和 Zn 含量的影响

Figure 3 Effects of rhLf on Cu and Zn of rats suffering IDA

3 讨论

我国婴儿、老年人、育龄期妇女、孕妇和乳母

贫血患病率高达 20% 以上,并且据此估计,同年龄、性别人群中约一半人有不同程度铁缺乏^[5]。缺铁可损害儿童和青少年的认知能力,并能导致机体免疫力下降;妇女妊娠期间铁缺乏可对母体和婴儿造成多种不良影响,包括出血和败血症风险增高,产妇死亡率和围产期死亡率增加,胎儿体重过低等;缺铁还可造成体力劳动能力下降达 30%^[6]。

铁剂(如硫酸亚铁、乳酸亚铁)治疗 IDA 是国内外普遍采用的手段,但口服铁剂对胃肠道有严重刺激作用,患者依从性较差^[7]。近年来对 Lf 的研究发现,它在维持机体铁稳态方面发挥着重要作用^[2]。PULINA 等^[8]进行的急性贫血模型实验中, rhLf 能够有效促进贫血大鼠铁代谢情况的恢复;PAESANO 等^[9]进行的两项临床试验表明,在治疗铁缺乏时 Lf 较硫酸亚铁更为安全有效。本受试物是通过转基因牛乳腺生物反应器表达的 rhLf,与天然 hLf 相比来源更为充足,成本也大幅降低。若研究证实 rhLf 能够起到改善贫血动物铁营养状况的作用,将为我国缺铁性疾病的预防和治疗提供新的思路。

本研究利用 IDA 模型大鼠进行的 rhLf 促进贫血恢复的实验结果显示, rhLf 单独应用时对贫

血大鼠铁营养状况具有一定程度的改善作用,与铁剂联合应用时能够有效治疗大鼠贫血,且效果优于单独应用铁剂。

3.1 rhLf 本身对贫血大鼠铁营养状况的改善作用

本研究结果显示,补充 rhLf 能够增加 IDA 大鼠体重,增加循环 RBC、Hb、HCT 及 MCV,同时降低 FEP。已知铁在体内主要以“功能性铁”的形式存在,其中绝大多数位于血红蛋白,少量位于肌红蛋白和含铁酶中,广泛参与机体代谢过程如氧的运输、细胞电子传递、能量代谢及 DNA 合成等^[10-11]。2.25g/kg rhLf 使得大鼠 Hb 显著增加而 FEP 降低,表明缺铁模型动物体内耗竭的功能性铁得到了部分恢复,有助于减轻机体铁依赖性生理功能的损伤。另外本研究发现,与模型组相比补充 rhLf 的动物 Hb 和 RBC 均显著增加而 MCH (MCH = Hb/RBC) 却显著减小,表明 rhLf 使红细胞数量增加的作用强于增加血红蛋白含量的作用,提示 rhLf 可能并非通过单纯补充铁元素来增加 Hb 合成,而是具有刺激机体红系造血的能力。

贫血大鼠补充 rhLf 后 SI 和 TS 增加, TIBC 降低,表明 rhLf 有效增加了机体“转运铁”水平。研究已证实微量元素在体内是相互影响的,铁和锌两种元素显示竞争性拮抗关系,而铜元素则能促进铁的吸收利用^[12-13]。因此在缺铁模型下,动物体内铁的水平可能会对铜和锌的营养状况造成影响。本实验通过测定大鼠血清 Cu 和 Zn 水平,发现缺铁大鼠血清 Zn 显著增加,补充 rhLf 后降低,且 Zn 水平与缺铁程度具有相关性,间接提示 rhLf 的补充对动物铁营养状况起到了改善作用。除“功能铁”和“转运铁”外,体内尚有 25%~30% 的“贮存铁”,主要以铁蛋白形式存在^[11]。本实验中 2.25g/kg rhLf 组大鼠 SF 含量较模型组增加了 9.4%,表明补充 rhLf 使动物体内的贮存铁也得到了不同程度的恢复。

但由各项检测指标可见,单纯补充 rhLf 时,尽管 2.25g/kg 组动物贫血得到部分恢复,与乳酸亚铁组相比改善幅度却较小,0.375 和 0.75g/kg rhLf 组作用效果更加微弱,说明 rhLf 单独用于改善贫血时所需剂量较大,效果也弱于传统铁剂乳酸亚铁。

3.2 rhLf 与铁离子在改善贫血大鼠铁营养状况中的协同作用

本研究结果显示单纯补充 0.375g/kg rhLf 的大鼠(B组)SI、TIBC、TS 和 SF 与模型组相比无显

著差异,但 0.375g/kg rhLf 与乳酸亚铁联合应用时(F组)SI、TS 和 SF 较单一补充乳酸亚铁组(E组)分别增加了 16.0%、21.2% 和 7.6%, TIBC 降低了 19.1%。由此可见, rhLf 和乳酸亚铁联合补充对 IDA 大鼠铁营养状况的改善作用不仅明显大于单一补充 rhLf 或乳酸亚铁,还大于二者单独应用时作用效果的累加,同时动物未出现亚铁离子所致的牙齿黄变和稀粪等不良反应,说明 rhLf 与乳酸亚铁在改善机体铁营养状况时表现出了协同效果。

Lf 改善铁营养状况的机制尚无定论,本研究对所用 rhLf 的铁饱和度进行了测定,0.375、0.75 和 2.25g/kg BW rhLf 本身铁元素含量分别为 0.07、0.14 和 0.43mg/kg BW。与乳酸亚铁组可补充铁元素的剂量(2mg/kg BW)相比,0.375g/kg rhLf 的掺入对铁含量的增加微乎其微,但补铁效果却显著强于单纯补充乳酸亚铁组,表明 rhLf 对机体铁营养状况的改善作用并非简单归因于其本身携带铁元素,而在于其提高了机体对铁的生物利用率。多项研究已证实哺乳动物肠道存在乳铁蛋白受体(LfR),肠黏膜上皮细胞可通过 Lf-LfR 的受体介导模式完成对 Lf 螯合铁的吸收^[14-16];另外有研究表明 Lf 还参与铁在体内的贮存过程^[17]。上述生理作用可能正是 rhLf 提高机体铁元素生物利用率的机制。

综上所述, rhLf 能够有效改善贫血大鼠铁营养状况,提高铁元素生物利用率,因此,若将 rhLf 作为功能性食品成分添加于婴幼儿、老年人、孕妇和哺乳期妇女等 IDA 易感人群的膳食中,对于降低我国 IDA 患病率可能具有重要意义。另外,本研究发现 rhLf 与传统铁剂联合应用在改善贫血时具有协同效果,并能减轻口服铁剂的不良反应。

参考文献

- 1 GARCIA-MONTOYA I A, CENDON T S, AREVALO-GALLEGOS S, et al. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview [Epub ahead of print]. *Biochim Biophys Acta* 2011.
- 2 LONNERDAL B. Nutritional roles of lactoferrin [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009, 12(3): 293-297.
- 3 WARD P P, PAZ E, CONNEELY O M. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview [J]. *Cell Mol Life Sci* 2005, 62(22): 2540-2548.
- 4 龚广予, 巫庆华, 吴正钧. 乳铁蛋白的生理功能 [J]. *中国乳品工业* 2001, 29(1): 20-23.
- 5 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与

(下转第 22 页)

- 3 FRANCISCO M R ,GLORIA B S ,GUSTAVO R G. Ghrelin in small-for-gestational age (SGA) newborn babies: a cross-sectional study [J]. *Clin Endocrinol* , 2009 ,70(1) : 41-46.
- 4 沈晓明 ,王卫平. 儿科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社 2008: 89.
- 5 首都儿科研究所 ,九市儿童体格发育调查协作组. 中国七岁以下儿童体重、身长/身高和头围的生长标准值及标准化生长曲线 [J]. *中华儿科杂志* ,2009 ,47(3) : 173-178.
- 6 HAFFNER S M ,MIETTINEN H ,STERN M P. The homeostasis model in the San Antonio heart study [J]. *Diabetes Care* ,1997 ,20(7) : 1087-1092.
- 7 BERENGERE C ,VALENIE A ,ISABELLE G ,et al. Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to Leptin [J]. *Endocrinology* 2010 ,151(2) : 702-713.
- 8 PLAGEMANN A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity [J]. *Physiol Behav* 2005 ,86(5) : 661-668.
- 9 SHIMIZU T ,KITAMURA T ,YOSHIKAWA N ,et al. Plasma levels of active ghrelin until 8 weeks after birth in Preterm infants: relationship with anthropometric and biochemical measures [J]. *Fetal Neonatal Eolution* , 2007 ,92(4) : 291-292.
- 10 FEYZA D ,FIRDEVIS B ,RUVEYDE B ,et al. Elevated ghrelin levels in preterm born children during prepubertal ages and relationship with catch-up growth [J]. *Eur J Endocrinol* 2008 ,159(5) : 555-560.
- 11 NANIO Y ,ADACHI H ,HIRAI Y ,et al. Factors associated with plasma ghrelin level in Japanese general population [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)* ,2011 ,74(4) : 453-458.
- 12 沈振宇 ,金伟华 ,黄越芳 ,等. 小体格大鼠软骨生长板及胃促生长素变化关系的研究 [J]. *中华显微外科杂志* 2009 ,32(5) : 397-399.
- 13 CHIESA C ,OSBORN J F ,HAASS C ,et al. Ghrelin , leptin ,IGF-1 ,IGFBP-3 and insulin concentration at birth: Is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry [J]. *Clin Chem* ,2008 ,54(3) : 550-558.
- 14 SALEHI A ,DORMONVILLE D L ,COUR C ,et al. Effects of ghrelin on insulin and dlucagons secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice [J]. *Regul Pept* 2004 ,118(3) : 143-150.
- 15 PAIK K H ,LEE M K ,JIN D K ,et al. Marked suppression of ghrelin concentration by insulin in prader-willi syndrome [J]. *Korean Med Sci* ,2007 ,22(2) : 177-182.
- 16 BROGLIO F ,GOTTERO C ,PRODAM F ,et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans [J]. *Clin Endocrinol Metab* 2004 ,89(6) : 3062-3065.

收稿日期: 2011-08-21

(上接第 17 页)

- 健康状况调查 [J]. *中华流行病学杂志* ,2005 ,26(7) : 478-484.
- 6 WHO. Iron deficiency anemia: assessment ,prevention and control: a guide for programme managers [R]. World Health Organization 2001.
- 7 ZAIM M ,PISELLI L ,FIORAVANTI P ,et al. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial [Epub ahead of print]. *Eur J Nutr* 2011.
- 8 PULINA M O ,SOKOLOV A V ,ZAKHAROVA E T ,et al. Effect of lactoferrin on consequences of acute experimental hemorrhagic anemia in rats [J]. *Bull Exp Biol Med* 2010 ,149(2) : 219-222.
- 9 PAESANO R ,BERLUTTI F ,PIETROPAOLI M ,et al. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010 ,23(2) : 577-587.
- 10 谢益安. 缺铁及缺铁性贫血的诊断与治疗现状 [J]. *内科* 2007 ,2(1) : 99-102.
- 11 葛可佑. 中国营养科学全书 [M]. 北京: 人民卫生出版社 2004: 9.
- 12 颜世铭. 食物中微量元素间的相互影响 [J]. *广东微量元素科学* 2009 ,16(6) : 36.
- 13 李建国 ,王金莉. 微量元素之间的协同与颉颃 [J]. *饲料博览* 2004(7) : 28-30.
- 14 SUZUKI Y A ,LONNERDAL B. Characterization of mammalian receptors for lactoferrin [J]. *Biochem Cell Biol* 2002 ,80(1) : 75-80.
- 15 OPEZ V ,SUZUKI Y A ,LONNERDAL B. Ontogenic changes in lactoferrin receptor and DMT1 in mouse small intestine: implications for iron absorption during early life [J]. *Biochem Cell Biol* 2006 ,84(3) : 337-344.
- 16 AVIDSON L A ,LONNERDAL B. Specific binding of lactoferrin to brush-border membrane: ontogeny and effect of glycan chain [J]. *Am J Physiol* ,1988 ,254(4 Pt 1) : G580-585.
- 17 ARTYM J. The role of lactoferrin in the iron metabolism. Part I. Effect of lactoferrin on intake ,transport and iron storage [J]. *Postepy Hig Med Dosw(Online)* ,2008 ,62: 599-612.

收稿日期: 2011-04-21