

蚕沙提取物对缺铁性贫血小鼠铁代谢的影响及抗氧化作用研究

赖莉敏, 瞿礼萍, 刘思莉, 秦安全, 童渝玲, 周平, 梁纪懿, 邹文俊(成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137)

摘要: **目的** 观察蚕沙提取物对缺铁性贫血小鼠铁代谢的影响及抗氧化作用。**方法** 采用饲喂低铁饲料建立缺铁性贫血小鼠模型, 同期灌胃给予速力菲($52 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 阳性药组)及蚕沙提取物(78 、 39 、 $26 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 高、中、低剂量组), 每日 1 次, 连续 42 d。每周观察小鼠体质量, 造模结束后检测小鼠外周血象[红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)]及组织(肝、脾、小肠、肾)铁含量; 测定血清铁(SI)、血清总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、血清铁蛋白(SF)及血清转铁蛋白受体 1(TFR1)等铁代谢指标; 检测肝脏总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)及丙二醛(MDA)水平。**结果** 与模型组比较, 高剂量蚕沙提取物可明显逆转小鼠外周血象(HGB、HCT)及各组织(肝、脾、小肠、肾)铁含量($P < 0.01$), SI、TSAT、SF 明显升高($P < 0.01$), TIBC、TFR1 含量明显降低($P < 0.01$), 并能逆转缺铁性贫血小鼠肝脏的 T-AOC、SOD、GPX1 及 MDA 水平改变($P < 0.01$)。**结论** 蚕沙提取物对缺铁性贫血小鼠具有明显的改善贫血及调节铁代谢作用, 并能提高其抗氧化能力。

关键词: 蚕沙提取物; 缺铁性贫血; 小鼠; 铁代谢; 抗氧化

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)05-0627-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.05.005

Effects of Silkworm Feces Extract on Iron Metabolism and Antioxidant Activity in Mice with Iron Deficiency Anemia

LAI Limin, QU Liping, LIU Sili, QIN Anquan, TONG Yuling, ZHOU Ping, LIANG Jiyi, ZOU Wenjun (College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137 Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Silkworm feces extract (CS) on iron metabolism and antioxidation in iron-deficiency anemia mice. **Methods** The mice model of iron deficiency anemia was established by feeding low iron diet. The mice were treated with Ferrous succinate tablets $52 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and CS 78 , 39 and $26 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ until d 42. The body weights of mice were observed every week. The peripheral blood picture, including red blood cell (RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), and the iron contents of tissues (liver, spleen, small intestine, kidney), the serum iron (SI), the total iron binding capacity (TIBC), the transferrin saturation (TSAT), the serum ferritin (SF) and the serum transferrin receptor 1 (TFR1), were detected after the model was established. The total antioxidant capacity (T-AOC), enzyme activities of the superoxide dismutase (SOD), the glutathione peroxidase 1 (GPX1), and the content of malondialdehyde (MDA) of liver tissue were also detected. **Results** Compared with the model group, CS high dose can significantly reverse the decrease of peripheral blood picture (HGB, HCT), iron contents in various tissues ($P < 0.01$), increase SI, TSAT and SF ($P < 0.01$), decrease TIBC and TFR1 ($P < 0.01$), and resist the changes of T-AOC, SOD, GPX1 and MDA in the liver of the model mice ($P < 0.01$). **Conclusion** CS has a good effect on improving anemia and regulating iron metabolism in iron-deficiency anemia mice, and also has a good antioxidant effect.

Keywords: Silkworm feces extract; iron-deficiency anemia; mice; iron metabolism; antioxidant

收稿日期: 2020-07-06

作者简介: 赖莉敏, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药理论与应用。Email: 1562946299@qq.com。通信作者: 瞿礼萍, 女, 博士后, 讲师, 研究方向: 中药药理、中药欧盟注册研究。Email: quliping2018@163.com。邹文俊, 女, 博士, 教授, 研究方向: 中药理论与应用。Email: zouwenjun@163.com。

缺铁性贫血(Iron deficiency anemia, IDA)是由于铁摄入不足、吸收不良、转运受损、利用障碍、丢失过多、需求量增加等原因导致的机体铁缺乏,导致人体血液中红细胞生成减少而引起的贫血^[1]。缺铁性贫血是最常见的微量营养素缺乏性疾病,全球总人口贫血患病率达 24.8%,其中,学龄前儿童和孕妇是患病率最高的人群^[2]。临床对缺铁性贫血的一线治疗主要通过补充含有亚铁离子的口服补铁制剂,如硫酸亚铁、枸橼酸铁铵、富马酸亚铁等,但这类制剂往往水溶性差、生物利用度低,导致短时间内过量的游离铁进入体内,容易刺激肠道引起恶心、呕吐、腹部不适,以及皮肤发红、瘙痒、皮疹等不良反应。并且过量的游离铁还能催化自由基反应,加重缺铁性贫血患者体内已存在的氧化应激^[3]。因而,寻找疗效好、副作用小,甚至还能抗氧化应激的缺铁性贫血口服治疗药物具有重要意义。

蚕沙提取物是中成药生血宁片的原料药,由中药蚕沙经脱镁、铁代等特殊工艺制成,主要成分是铁叶绿酸钠和叶绿素衍生物。临床报道^[4-8]提示,生血宁片常被用于缺铁性贫血、肾性贫血,以及肿瘤相关贫血等慢性炎症贫血,且胃肠道不良反应发生率较低,甚至在常规治疗的基础上联用生血宁片能降低肾性贫血患者体内氧化应激产物的生成。因此,本研究拟建立低铁饲料诱导的缺铁性贫血小鼠模型,探讨蚕沙提取物对缺铁性贫血小鼠的治疗效果及对铁代谢的调节作用,并观察其抗氧化作用,以期为生血宁片的临床应用提供药理学参考。

1 材料与方法

1.1 动物及饲料 KM 小鼠 72 只, SPF 级,体质量 20~22 g,雌雄各半,雌性无孕,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物质量合格证号:1100111911017698(雌性)、1100111911017697(雄性),动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0011。动物饲养于国家中医药管理局成都中医药大学中药药理科研三级实验室,温度:20~26 ℃,湿度:40%~70%,自由摄食及饮用去离子水。AIN-93G 标准配方饲料(含铁量约为 70 mg·kg⁻¹,批号:19031501)、AIN-93G 低铁饲料(含铁量<10 mg·kg⁻¹,批号:19030113),购自睿迪(深圳)生物科技有限公司。

1.2 药品及试剂 蚕沙提取物(批号:20180101),国家药品标准号:YBZ01842003-2010Z(铁叶绿酸钠≥22.5%,叶绿素衍生物≥60%),由武汉联合药业有限责任公司提供;速力菲片(琥珀酸亚铁片,批号:

171204),由金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂提供。组织铁测试盒(批号:20190910)、血清铁(SI)测试盒(批号:20190922)、血清总铁结合力(TIBC)测试盒(批号:20190922),均购于南京建成生物工程研究所;超氧化物歧化酶(SOD)比色法测试盒(批号: CXJ4ZFT34)、总抗氧化能力(T-AOC)比色法测试盒(批号: TMF8LYICP9)、Mouse GPX1 ELISA Kit(批号: Y671YNY3EU)、MDA ELISA Kit(批号: P2Q66TW72K)、Mouse FE ELISA Kit(批号: EWF3L9P17J)、Mouse TFR1 ELISA Kit(批号: N4MX9A3MYN),均购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.3 主要仪器 AE224 型万分之一分析天平,上海舜宇恒平科学仪器有限公司;V4800 型高通量组织匀浆器,北京鼎昊源科技有限公司;ST16R 型高速冷冻离心机、Varioska 多功能酶标仪,美国 Thermo 公司;2000i 型全自动血液分析仪,日本希森美康公司。

1.4 分组、模型复制及给药 将 72 只 KM 小鼠适应性喂养 7 d 后,结合体质量、血红蛋白(HGB)均衡原则随机分为空白组、模型组、速力菲组(52 mg·kg⁻¹,阳性药组)和蚕沙提取物高、中、低剂量组(78、39、26 mg·kg⁻¹),每组 12 只,雌雄各半,分笼饲养。每周称体质量 1 次,根据体质量调整用药量。分组后,空白组小鼠饲喂标准饲料,模型组和各给药组小鼠饲喂低铁饲料造模,持续 42 d;各组小鼠均置于不锈钢鼠笼喂养,自由摄食和饮用去离子水。模型复制的同时,空白组及模型组灌胃去离子水,速力菲组及蚕沙提取物高、中、低剂量组分别灌胃给予相应剂量药物,灌胃体积 20 mL·kg⁻¹,每天 1 次,持续给药 42 d。

1.5 样本采集、处理 末次给药后,收集小鼠全血 2 mL,室温静置后离心(离心半径 10 cm, 3 000 r·min⁻¹, 4 ℃)15 min,取上层血清,于-20 ℃保存。取小鼠肝、脾、近端小肠、肾,用分析天平精确称量后,按照 m:V=1:9 的比例加入 4 ℃的生理盐水,置于高通量组织研磨仪进行匀浆,然后采用高速冷冻离心机以离心半径 10 cm、3 000 r·min⁻¹离心 15 min,取上清液,于-20 ℃保存备用。

1.6 血常规分析 于分组当天及末次给药后,小鼠眼眶取血 20 μL,立即加入装有 2 mL 血细胞分析仪用稀释液的 EP 管中,吹打混匀,并于 20 min 内使用全自动血液分析仪检测各组小鼠的红细胞(RBC)、HGB、红细胞压积(HCT)。

1.7 血清生化指标检测 使用 SI 试剂盒、TIBC 试剂

盒、血清铁蛋白(SF)试剂盒、血清转铁蛋白受体 1 (TFR1)试剂盒,按照说明书方法检测各组小鼠血清 SI、TIBC、转铁蛋白饱和度(TSAT)、SF 和 TFR1 含量。

1.8 组织生化指标检测 使用组织铁试剂盒,按照说明书方法检测各组小鼠肝、脾、小肠、肾组织的铁含量。使用超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)和丙二醛(MDA)等相关测试盒,按照说明书方法检测各组小鼠肝脏 T-AOC、SOD、GPX1 和 MDA 的含量。

1.9 统计学处理方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较用 LSD 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计

学意义。

2 结果

2.1 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠外周血常规的影响 结果见表 1。造模前,各组小鼠的血常规各项指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。给予低铁饲料 42 d 后,与空白组比较,模型组小鼠的 RBC、HGB、HCT 均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),模型组小鼠的 HGB 为 $93.33 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$),提示缺铁性贫血模型建立成功^[9]。给予药物干预后,与模型组比较,蚕沙提取物各剂量组小鼠的 HGB、HCT 均出现明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),RBC 有一定升高趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);速力菲组小鼠的 HGB 亦明显升高($P < 0.05$)。

表 1 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠外周血常规的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 1 Effects of silkworm feces extract on peripheral blood routine indexes of iron deficiency anemia mice induced by low iron diet($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	剂量/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	RBC/($\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$)		HGB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		HCT/%	
		第 0 天	第 42 天	第 0 天	第 42 天	第 0 天	第 42 天
空白组	—	7.97 ± 0.61	$9.14 \pm 0.70^*$	111.42 ± 7.23	$114.17 \pm 6.55^{**}$	39.47 ± 3.13	$40.80 \pm 2.56^{**}$
模型组	—	8.04 ± 0.65	8.04 ± 0.92	111.42 ± 4.74	93.33 ± 6.87	38.97 ± 2.40	34.38 ± 2.13
速力菲组	52	8.03 ± 0.37	8.65 ± 0.90	111.50 ± 7.12	$105.83 \pm 9.81^*$	39.50 ± 1.94	38.36 ± 3.72
蚕沙提取物高剂量组	78	7.92 ± 0.59	8.95 ± 0.73	111.42 ± 7.60	$109.17 \pm 8.09^{**}$	39.38 ± 2.80	$39.88 \pm 3.10^{**}$
蚕沙提取物中剂量组	39	7.88 ± 0.53	8.78 ± 0.57	111.50 ± 6.97	$106.33 \pm 5.84^{**}$	39.09 ± 2.80	$38.24 \pm 2.27^{**}$
蚕沙提取物低剂量组	26	7.92 ± 0.54	8.67 ± 0.86	111.08 ± 6.97	$105.75 \pm 5.59^{**}$	39.51 ± 3.21	$39.97 \pm 2.54^{**}$

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠组织铁的影响 结果见表 2。给予低铁饲料 42 d 后,与空白组比较,模型组小鼠肝、脾、肾及小肠等各组组织的含量均显著降低($P < 0.01$)。给予药物干预后,

与模型组比较,蚕沙提取物高、中、低剂量组及速力菲组小鼠的肝、脾、小肠的铁含量均明显升高($P < 0.01$),蚕沙提取物高剂量组及速力菲组小鼠的肾脏铁含量亦明显升高($P < 0.01$)。

表 2 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠组织铁的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 2 Effects of silkworm feces extract on tissue iron contents of iron contents deficiency anemia mice induced by low iron diet($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	剂量/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	铁含量/($\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)			
		肝	脾	肾	小肠
空白组	—	$9.04 \pm 0.86^{**}$	$7.46 \pm 0.88^{**}$	$4.98 \pm 0.58^{**}$	$7.91 \pm 0.84^{**}$
模型组	—	2.69 ± 0.93	3.26 ± 1.04	2.99 ± 0.52	1.98 ± 0.76
速力菲组	52	$10.56 \pm 0.98^{**}$	$7.45 \pm 0.90^{**}$	$3.96 \pm 0.36^{**}$	$9.27 \pm 0.93^{**}$
蚕沙提取物高剂量组	78	$8.76 \pm 0.82^{**}$	$7.34 \pm 0.53^{**}$	$4.05 \pm 0.43^{**}$	$7.44 \pm 0.90^{**}$
蚕沙提取物中剂量组	39	$4.90 \pm 0.81^{**}$	$6.98 \pm 0.91^{**}$	3.52 ± 0.49	$5.51 \pm 0.62^{**}$
蚕沙提取物低剂量组	26	$4.45 \pm 1.00^{**}$	$5.56 \pm 1.00^{**}$	3.50 ± 0.38	$4.63 \pm 0.88^{**}$

注:与模型组比较,** $P < 0.01$

2.3 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠铁代谢的影响 结果见表 3。给予低铁饲料 42 d 后,与空

白组比较,模型组小鼠的 SI、SF 和 TSAT 显著降低($P < 0.01$),TIBC、TFR1 显著升高($P < 0.01$)。药物

干预后,与模型组比较,各给药组小鼠的 TSAT 及 TIBC、TFR1 均明显逆转($P < 0.05$, $P < 0.01$);蚕沙高剂量组及速力菲组小鼠的 SI、SF 显著升高($P < 0.01$)。

表 3 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠铁代谢的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 3 Effects of silkworm feces extract on iron metabolism of iron deficiency anemia mice induced by low iron diet($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SI/(μmol·L ⁻¹)	SF/(ng·mL ⁻¹)	TIBC/(μmol·L ⁻¹)	TFR1/(ng·mL ⁻¹)	TSAT/%
空白组	—	110.86 ± 8.30**	51.21 ± 12.17**	135.31 ± 13.01**	6.40 ± 1.50**	0.82 ± 0.09**
模型组	—	41.12 ± 11.50	19.97 ± 5.14	199.23 ± 21.11	20.19 ± 4.73	0.21 ± 0.06
速力菲组	52	130.00 ± 13.91**	34.99 ± 8.05**	170.76 ± 14.21*	10.39 ± 2.67**	0.76 ± 0.08**
蚕沙提取物高剂量组	78	100.32 ± 9.74**	35.47 ± 7.45**	140.28 ± 18.61**	10.94 ± 2.39**	0.72 ± 0.07**
蚕沙提取物中剂量组	39	68.45 ± 7.78**	28.12 ± 8.75	150.98 ± 13.32**	11.34 ± 3.10**	0.46 ± 0.06**
蚕沙提取物低剂量组	26	51.28 ± 8.86	29.37 ± 8.80	166.36 ± 15.30**	13.09 ± 3.59**	0.31 ± 0.06**

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.4 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠肝脏氧化应激的影响 结果见表 4。给予低铁饲料 42 d 后,与空白组比较,模型组小鼠的肝脏 T-AOC、SOD 和 GPX1 水平均显著降低($P < 0.01$),而氧化产物 MDA 水平显著升高($P < 0.01$)。药物干预后,与

模型组比较,蚕沙提取物各剂量组小鼠的肝脏 T-AOC、SOD、GPX1 和 MDA 均出现不同程度的逆转,以高剂量组效果最佳($P < 0.01$);速力菲组小鼠除 T-AOC 无明显变化外,其余指标亦得到明显逆转($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 4 蚕沙提取物对低铁饲料致缺铁性贫血小鼠肝脏氧化应激的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 4 Effects of silkworm feces extract on oxidative stress of liver in iron deficiency anemia mice induced by low iron diet($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	T-AOC/(mmol·g ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	GPX1/(pg·mL ⁻¹)	MDA/(ng·mL ⁻¹)
空白组	—	0.46 ± 0.06**	10.32 ± 1.08**	1 307.08 ± 87.11**	18.94 ± 4.18**
模型组	—	0.21 ± 0.10	6.90 ± 0.89	804.07 ± 111.63	89.92 ± 16.90
速力菲组	52	0.31 ± 0.08	8.80 ± 1.41*	1 180.86 ± 95.96**	62.88 ± 14.53**
蚕沙提取物高剂量组	78	0.46 ± 0.07**	9.90 ± 0.56**	1 203.46 ± 90.70**	32.23 ± 8.03**
蚕沙提取物中剂量组	39	0.34 ± 0.07*	7.74 ± 0.83	1 054.09 ± 67.57**	61.59 ± 13.33**
蚕沙提取物低剂量组	26	0.29 ± 0.07	9.08 ± 1.10**	949.52 ± 73.77*	79.52 ± 15.21

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 讨论

蚕沙提取物的主要成分为铁叶绿酸钠和叶绿素衍生物,铁叶绿酸钠中含有与血红素铁相同的铁卟啉分子,其改善缺铁性贫血的作用可能与血红素铁相似^[10]。本研究运用低铁饲料诱导缺铁性贫血小鼠模型,观察了蚕沙提取物对缺铁性贫血的影响,结果显示,蚕沙提取物能够明显提高缺铁性贫血模型小鼠的血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT),提高肝、脾、肾及小肠等组织的铁含量,逆转血清铁(SI)、血清总铁结合力(TIBC)、血清铁蛋白(SF)、血清转铁蛋白受体 1(TFR1)及转铁蛋白饱和度(TSAT)等铁代谢指标。本研究结果表明,蚕沙提取物能改善缺铁性贫血小鼠的缺铁性贫血状态,具有良好的补铁效果,还具有调节铁代谢的作用。

研究^[11]发现,儿童铁和维生素 B12 缺乏性贫血具有高水平的氧化应激。流行病学和临床研究^[12]的证据

亦表明,氧化物水平与贫血之间存在正相关性。缺铁性贫血患者的机体内不仅存在铁缺乏,且处于高氧化应激状态^[13-14]。作为临床一线用药的口服补铁制剂,常因游离铁导致氧化应激加重,并可进一步引起胃肠道反应^[15-16]。根据 2012 年英国提出的孕期缺铁管理指南^[17],推荐使用低含铁量制剂,以避免加重患者的胃肠道不适。因此,既能补铁又不加重患者的氧化应激,甚至具有抗氧化作用的制剂是临床上治疗缺铁性贫血的理想药物。有研究^[18]表明,蚕沙提取物中的重要成分叶绿素衍生物不仅能提高辐射小鼠骨髓造血干细胞、祖细胞丰度,还具有好的抗氧化作用。本研究结果表明,蚕沙提取物与阳性对照药速力菲在改善模型小鼠缺铁性贫血状态的同时,还具有较好的抗氧化应激作用,与有关临床研究^[8]报道结果相一致。通过本研究结果也观察到,连续给予速力菲 42 d 后,小鼠肝脏及小肠的铁含

量、SI 水平明显高于空白组,提示长期使用速力菲可能存在一定的铁超载风险,可能与其日服元素铁量(约 220 mg)较高有关。本研究中蚕沙提取物的日服铁量约为 5.34 mg,但与速力菲表现出相当的抗贫血作用。

综上所述,蚕沙提取物对缺铁性贫血小鼠具有明显的补铁、调节铁代谢的作用,以及提高抗氧化应激能力,且元素铁的临床日服剂量较低,其治疗缺铁性贫血的临床意义值得重视和进一步研究。

参考文献:

- [1] LOPEZ A, CACOUB P. Iron deficiency anaemia[J]. Lancet, 2016, 387(10021): 907-916.
- [2] MCLEAN E, COGSWELL M, EGLI I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005[J]. Public Health Nutr, 2009, 12(4): 444-454.
- [3] ASLAN M, HOROZ M, KOCYIGIT A, et al. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia [J]. Mutat Res, 2006, 601(1/2): 144-149.
- [4] 魏克民, 浦锦宝, 祝永强, 等. 蚕沙提取物铁叶绿酸钠治疗缺铁性贫血的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(6): 477-478.
- [5] CHENG X, YU G, HU J, et al. Clinical study of Shengxuening tablet combined with rHuEPO for the treatment of renal anemia of maintenance hemodialysis patients[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1): 157-160.
- [6] 朱彤, 饶井芬, 冯友繁, 等. 生血宁片对肿瘤放化疗白细胞减少症患者外周血 Fas/FasL 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6): 598-601.
- [7] 胡建广, 闫静, 钟小仕, 等. 生血宁片联合 rhEPO 对老年肾性贫血患者微炎症状态的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(11): 20-22.
- [8] 曾玲玲, 屈燧林. 生血宁片联合促红细胞生成素和左卡尼汀治疗肾性贫血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 678-682.
- [9] 王森, 万鹏, 诸琳, 等. 缺铁性贫血(IDA)引起的小鼠结肠损伤[J]. 黑龙江大学自然科学学报, 2019, 36(2): 212-218.
- [10] 柯有甫, 魏克民, 郑军献, 等. 生血宁对缺铁性贫血患者气血两虚证的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2003, 13(7): 419-420.
- [11] AŞKAR T K, BÜYÜKLEBLEBİCİ O, HİSMİOĞULLARI A A, et al. Oxidative stress, hepcidin and nesfatin-1 status in childhood iron and vitamin B12 deficiency anemias[J]. J Adv Clin Exp Med, 2017, 26(4): 621-625.
- [12] NIRJALA L M, KORA RUDRAIAH S M. Antioxidant enzymes and oxidative stress in the erythrocytes of iron deficiency anemic patients supplemented with vitamins[J]. Iran Biomed J, 2014, 18(2): 82-87.
- [13] MORHAİM D. Iron-deficiency anaemia in the emergency room: a new opportunity for the use of intravenous iron[J]. Blood Transfus, 2016, 14(2): 91-92.
- [14] WERNER T, WAGNERS J, MARTNEZ I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease like ileitis[J]. Gut, 2011, 60(3): 325-333.
- [15] 李应婷, 苗雨青. 蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗孕期缺铁性贫血 106 例的疗效研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(18): 131-132.
- [16] 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.
- [17] PAVORD S, MYERS B, ROBINSON S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy[J]. Br J Haematol, 2012, 156(5): 588-600.
- [18] SURYAVANSHI S, SHARMA D, CHECKER R, et al. Amelioration of radiation induced hematopoietic syndrome by an antioxidant chlorophyllin through increased stem cell activity and modulation of haematopoiesis [J]. Free Radic Biol Med, 2015, 85: 56-70.

(编辑: 邹元平)