

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.06.006

鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠的治疗作用及机制研究*

贾卫静 王健红 原瑞凤 程璐 段晓晖[△]

(空军军医大学第一附属医院血液内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究鹿茸多肽(PAP)对缺铁性贫血(IDA)大鼠的治疗作用并探讨其可能机制。**方法:**使用缺铁饲料诱导 IDA 大鼠模型,将 40 只 IDA 大鼠随机分为模型组(灌胃等体积的生理盐水),Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 High-PAP 组(分别灌胃 30、60 和 120 mg/kg 的 PAP),每组 10 只,另选取 10 只正常饲料喂养的同龄健康大鼠作为对照组(灌胃等体积的生理盐水)。每天灌胃 1 次,疗程为 4 周。末次给药 24 h 后,测量各组大鼠的体重、肝脏和脾脏指数,对肝脏和脾脏组织进行苏木素伊红(HE)染色。通过 ELISA 法检测血红蛋白(Hb)和促红细胞生成素(EPO)含量,通过比色法检测血清铁(SI)含量,通过透射电子显微镜观察肝脏和脾脏线粒体超微结构。使用相应试剂盒检测血清氧化应激指标水平。通过 Western blot 检测骨髓转铁蛋白受体(TFR)蛋白表达水平。**结果:**与模型组相比,Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 High-PAP 组大鼠体重均升高,肝脏和脾脏指数均降低($P<0.05$),且大鼠的肝脏和脾脏形态和线粒体超微结构明显改善,Hb、EPO 和 SI 水平均升高($P<0.05$)。与模型组相比,Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 High-PAP 组大鼠的血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平均升高,而丙二醛(MDA)降低($P<0.05$)。与模型组相比,Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 High-PAP 组大鼠的骨髓 TFR 蛋白相对表达量降低($P<0.05$)。**结论:**本研究表明 PAP 可有效减轻 IDA 大鼠的临床症状,促进红细胞生成,增强造血功能,改善铁代谢,提高抗氧化能力,促进线粒体合成。

关键词: 缺铁性贫血;鹿茸多肽;铁代谢;造血功能

中图分类号:R-33;R556.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)06-1027-06

Therapeutic Effect and Mechanism of Pilose Antler Polypeptide on Iron Deficiency Anemia in Rats*

JIA Wei-jing, WANG Jian-hong, YUAN Rui-feng, CHENG Lu, DUAN Xiao-hui[△]

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of pilose antler polypeptide (PAP) on iron deficiency anemia (IDA) rats and its possible mechanism. **Methods:** The IDA rat model was induced by iron deficiency diet. 40 IDA rats were randomly divided into model group (intragastric administration of normal saline), Low-PAP group, Medium-PAP group and High-PAP group (intragastric administration of 30, 60 and 120 mg/kg PAP, respectively), with 10 rats in each group. Another 10 healthy rats of the same age fed with normal diet were selected as control group. The rats were given intragastric administration once a day for 4 weeks. 24 hours after the last administration, the body weight, liver and spleen indices of the rats in each group were measured, and the liver and spleen tissues were stained with hematoxylin and eosin (HE). Hemoglobin (Hb) and erythropoietin (EPO) contents were detected by ELISA, serum iron (SI) contents were detected by colorimetric method, and the ultrastructure of liver and spleen mitochondria was observed by transmission electron microscope. Serum oxidative stress indexes were detected with corresponding kits. The expression level of bone marrow transferrin receptor (TFR) protein was detected by Western blot. **Results:** Compared with that in the model group, the body weight of the rats in Medium-PAP group and High-PAP group increased, while the liver and spleen indexes decreased ($P<0.05$). Compared with that in the model group, the liver and spleen morphology and mitochondrial ultrastructure of Low-PAP group, Medium-PAP group and High-PAP group improved significantly, and the Hb, EPO and SI improved significantly ($P<0.05$). Compared with that in the model group, the levels of serum superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-PX) in Low-PAP group, Medium-PAP group and High-PAP group all increased, while malondialdehyde (MDA) decreased ($P<0.05$). Compared with that in the model group, the relative expression of TFR protein in the bone marrow of the rats in Low-PAP group, Medium-PAP group and High-PAP group decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** PAP can effectively alleviate the clinical symptoms of IDA rats, promote erythropoiesis, enhance hematopoietic function, improve iron metabolism, enhance antioxidant capacity, and promote mitochondrial synthesis.

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2021JM-241)

作者简介:贾卫静(1989-),女,硕士研究生,主治医师,E-mail: Jiaweijing189@163.com

[△] 通讯作者:段晓晖(1986-),女,硕士研究生,主治医师,E-mail: 923457842@qq.com

(收稿日期:2022-09-21 接受日期:2022-10-17)

Key words: Iron deficiency anemia; Pilose antler polypeptide; Iron metabolism; Hematopoietic function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R556.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)06-1027-06

前言

缺铁性贫血(Iron deficient anemia, IDA)是一种发病率高的营养缺乏病,也是最常见的贫血类型,主要发病人群为儿童和孕妇^[1,2]。缺铁性贫血主要病因是体内铁含量减少,导致红细胞生成不足和血红蛋白(Hemoglobin, Hb)减少^[3]。缺铁性贫血不仅增加了孕妇及婴儿死亡风险,而且影响儿童的机体免疫和智力发育^[4]。目前,铁剂在防治缺铁性贫血方面疗效显著,但铁剂存在生物利用度低、刺激胃肠道等不足,患者接受度较低,因此,仍需要开发新型药物^[5]。曾荣等人^[6]报道,玫瑰茄水提物可有效改善大鼠缺铁性贫血,但浓度过高会影响体重增长。鹿茸是我国的传统中药,具有抗氧化、抗衰老、壮阳、生精益血、补髓健骨等功能,并且具有较高的安全性^[7-9]。文献报道,发酵鹿茸提取物可提高缺铁性贫血大鼠的造血功能^[10]。鹿茸多肽(Pilose antler polypeptide, PAP)是鹿茸中的主要药效成分之一,具有抗炎、抗氧化、免疫调节、促进骨折愈合、促进神经再生等多种功能^[11]。鹿茸多肽可促进促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)的分泌,升高红细胞数量^[12]。然而,目前尚不清楚鹿茸多肽对缺铁性贫血的治疗作用。因此,本研究考察了鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠红细胞生成和造血功能的影响,旨在开发一种大众接受度高的新型缺铁性贫血防治药物。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级初断乳雄性Wistar大鼠(体重60~80 g)购自广东维通利华实验动物技术有限公司[生产许可证:SCXK(粤)2022-0063]。大鼠在温度23℃、湿度65%、12 h光/暗循环的环境中饲养3 d后进行本研究实验。

1.1.2 仪器与试剂 鹿茸多肽(MH-21050140230,纯度≥98%)购自西安美禾生物科技有限公司。缺铁饲料(TP0300,铁含量为12 ppm)和正常饲料(LAD0020)购自南通特洛菲饲料科技有限公司。血清铁(SI)(A039-1-1)、超氧化物歧化酶(SOD)(A001-3-2)、过氧化氢酶(CAT)(A007-1-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)(A005-1-2)、丙二醛(MDA)(A003-1-2)测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。苏木素伊红(HE)染色试剂盒(C0105S)、RIPA裂解缓冲液(P0013C)、BCA蛋白分析试剂盒(P0012S)、BeyoECL Plus(P0018S)均购自碧云天生物技术有限公司。大鼠促红细胞生成素(EPO)ELISA试剂盒(IB-E19731)购自江西艾博因生物科技有限公司。大鼠血红蛋白(Hb)ELISA试剂盒(ab157733)、β-actin(ab115777)兔多克隆抗体一抗及山羊抗兔IgG H&L(HRP)二抗(ab6721)均购自英国Abcam公司。转铁蛋白受体(TFR)兔单克隆抗体(货号:13113)购自美国CST公司。

1.2 方法

1.2.1 缺铁性贫血大鼠模型的构建及动物分组和治疗处理 使用缺铁饲料(铁含量为12 ppm)和纯净水连续喂养初

断乳大鼠4周,然后检测尾静脉血的Hb含量, Hb≤100 g/L表示造模成功^[13]。取40只建模成功的大鼠随机分为模型组(Model组)、低剂量PAP组(Low-PAP组)、中剂量PAP组(Medium-PAP组)和高剂量PAP组(High-PAP组),每组10只,另选取10只正常饲料喂养的同龄大鼠作为对照组(Control组)。Low-PAP组、Medium-PAP组和High-PAP组大鼠分别灌胃30、60和120 mg/kg的鹿茸多肽。对照组和模型组大鼠灌胃等体积的生理盐水。每天1次,处理疗程为4周。

1.2.2 大鼠体重、肝脏和脾脏指数的测定 末次给药24 h后,测量各组大鼠体重,然后腹腔注射2%戊巴比妥钠麻醉大鼠,通过放血处死大鼠并分离肝脏和脾脏,脏器指数计算如下:肝脏或脾脏的重量(mg)/体重(g)。

1.2.3 大鼠肝脏和脾脏组织学检查 将各组大鼠的肝脏和脾脏组织样本固定在10%的多聚甲醛溶液中,然后脱水、透明、石蜡包埋、切片,并进行HE染色。使用Olympus显微镜观察组织图像。

1.2.4 大鼠静脉血中Hb和EPO含量测定 末次给药24 h后,各组大鼠行尾静脉取血20 μL,参照ELISA试剂盒说明书检测大鼠Hb和EPO含量。

1.2.5 大鼠静脉血中SI测定 末次给药24 h后,腹主动脉取血20 μL,4℃下3500 r/min离心10 min,分离血清,使用SI测定试剂盒(比色法)在UV754N紫外分光光度仪上测定SI。

1.2.6 透射电子显微镜观察肝脏和脾脏组织中线粒体超微结构 大鼠肝脏和脾脏组织用PBS洗涤后,用2.5%戊二醛固定(4℃,2 h),然后在1.0%四氧化锇(pH 7.4,4℃,2 h)中固定,并在梯度乙醇中脱水,丙酮置换。最后,将样品用Polybed 812包埋(美国PolySciences,)。使用超薄切片机制片,用乙酸双氧铀和柠檬酸铅染色,并通过JEM-2000EX透射电子显微镜观察。

1.2.7 大鼠血清中氧化应激指标检测 通过WST-1法检测血清SOD,钼酸铵法检测血清CAT、比色法检测血清GSH-PX、TBA法检测血清MDA,检测方法按照试剂盒说明书进行。

1.2.8 大鼠骨髓TFR蛋白测定 分离大鼠股骨并研磨,使用RIPA提取股骨蛋白质,通过BCA法对蛋白浓度进行定量。在8% SDS-PAGE上电泳分离蛋白,并将其转移到PVDF膜上,使用5%的牛血清白蛋白在室温下封闭PVDF膜2 h后,在4℃下与TFR兔单克隆抗体和β-actin兔多克隆抗体一抗(1:1000稀释)孵育过夜。然后将膜与山羊抗兔IgG H&L(HRP)二抗(1:1000稀释)室温孵育1 h。使用BeyoECL Plus显影。β-actin作为内参蛋白。

1.3 统计学分析

本研究中的数据均使用SPSS 22.0和GraphPad Prism 18.0软件进行分析,数据均符合正态分布和方差齐性,组间比较采用单因素方差分析及LSD检验。显著性水平表示为 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠体重、肝脏和脾脏指数的影响

治疗 4 周后, 各组大鼠体重、肝脏和脾脏指数均存在显著差异 ($P<0.001$)。与对照组相比, 模型组大鼠体重降低, 肝脏和脾脏指数均升高 ($P<0.05$)。与模型组相比, Medium-PAP 组和

High-PAP 组大鼠体重均升高, 肝脏和脾脏指数均降低 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠的体重、肝脏和脾脏指数

Table 1 Body weight, liver and spleen index of rats in each group

Groups	Weight (g)	Liver Index (mg/g)	Spleen Index (mg/g)
Control	322.44±14.85	33.39±1.46	2.62±0.22
Model	230.66±11.61 *	36.91±1.46 *	3.02±0.19 *
Low-PAP	235.26±13.05 *	36.23±1.90 *	2.75±0.12 *
Medium-PAP	245.24±7.63 * [#]	34.76±1.97 * [#]	2.69±0.12 * [#]
High-PAP	251.58±15.08 * [#]	32.50±1.83 * [#]	2.69±0.25 * [#]

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; compared with model group, [#] $P<0.05$; compared with Low-PAP group, ^{*} $P<0.05$.

2.2 鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠肝脏和脾脏形态的影响

HE 染色显示, 对照组大鼠的肝脏组织结构完整, 肝小叶排列良好。模型组大鼠肝细胞变形, 肝窦和中央静脉扩张, 结构完整性丧失。Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 High-PAP 组大鼠的肝脏形态和结构呈剂量依赖性改善。此外, 对照组大鼠的脾脏

组织形态和结构完整, 无明显病变。模型组大鼠脾脏小体破坏, 白髓不明显, 红髓增宽, 脾窦扩张。Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 HIGH-PAP 组大鼠的脾脏病理变化呈剂量依赖性改善。见图 1。

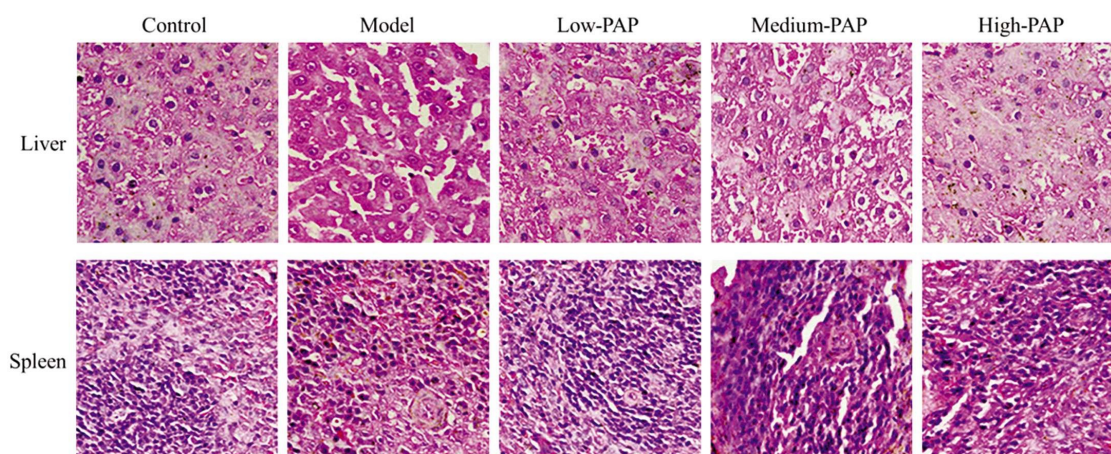


图 1 各组大鼠的肝脏和脾脏 HE 染色 (400×)

Fig. 1 HE staining of liver and spleen of rats in each group (400×)

表 2 各组大鼠的 Hb 和 EPO 水平

Table 2 Hb and EPO levels of rats in each group

Groups	Hb (g/L)	EPO (IU/L)
Control	159.54±7.24	14.87±0.59
Model	139.35±8.41 *	9.42±0.76 *
Low-PAP	149.66±12.65 * [#]	11.12±1.11 * [#]
Medium-PAP	148.58±8.44 * [#]	11.98±0.74 * [#]
High-PAP	154.80±9.20 * [#]	12.98±0.73 * [#]

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; compared with model group, [#] $P<0.05$; compared with Low-PAP group, ^{*} $P<0.05$.

2.3 鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠 Hb 和 EPO 的影响

治疗 4 周后, 各组大鼠的 Hb 和 EPO 均存在显著差异 ($P<0.001$)。与对照组相比, 模型组大鼠的 Hb 和 EPO 水平均降低 ($P<0.05$)。与模型组相比, Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 High-PAP 组大鼠的 Hb 和 EPO 水平均升高 ($P<0.05$)。见表 2。

2.4 鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠 SI 的影响

治疗 4 周后, 各组大鼠的 SI 水平存在显著差异 ($P<0.001$)。与对照组相比, 模型组大鼠的 SI 水平降低 ($P<0.05$)。与模型组相比, Low-PAP 组、Medium-PAP 组和 High-PAP 组大鼠的 SI 水平均升高 ($P<0.05$)。见图 2。

2.5 鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠线粒体超微结构的影响

通过透射电子显微镜观察各组大鼠的肝脏和脾脏线粒体

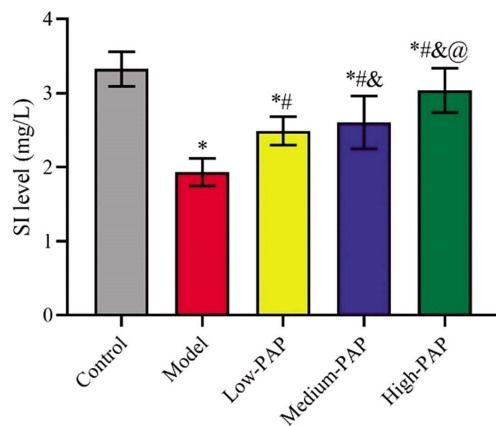


图2 各组大鼠的SI水平

Fig. 2 SI levels of rats in each group

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; compared with model group, # $P<0.05$; compared with Low-PAP group, & $P<0.05$; compared with Medium-PAP group, @ $P<0.05$.

超微结构, 对照组大鼠的肝脏和脾脏线粒体具有典型的结构, 无明显异常。然而, 模型组大鼠的肝脏和脾脏线粒体膜变薄、数量减少、嵴缩短、形态异常。Low-PAP组、Medium-PAP组和High-PAP组大鼠的线粒体形态呈剂量依赖性改善。见图3。

2.6 鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠血清氧化应激的影响

各组大鼠的血清SOD、CAT、GSH-PX和MDA水平均存

在显著差异($P<0.001$)。与对照组相比, 模型组大鼠的血清SOD、CAT和GSH-PX水平均降低, 而MDA升高($P<0.05$)。与模型组相比, Low-PAP组、Medium-PAP组和High-PAP组大鼠的血清SOD、CAT和GSH-PX水平均升高, 而MDA降低($P<0.05$)。见表3。

2.7 鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠骨髓TFR的影响

各组大鼠的骨髓中TFR蛋白表达水平均存在显著差异($P<0.001$)。与对照组相比, 模型组大鼠的骨髓TFR蛋白相对表达量升高($P<0.05$)。与模型组相比, Low-PAP组、Medium-PAP组和High-PAP组大鼠的骨髓TFR蛋白相对表达量降低($P<0.05$)。见图4。

3 讨论

目前, 其他学者已经证实鹿茸提取物可提高缺铁性贫血大鼠的造血功能^[10], 鹿茸多肽可促进低氧训练下小鼠EPO的分泌和红细胞生成^[12]。本研究考察了鹿茸多肽对缺铁性贫血大鼠的影响, 结果表明鹿茸多肽治疗4周, 明显提高了缺铁性贫血大鼠的体重, 并降低了肝脏和脾脏指数。此外, HE染色结果也证实, 鹿茸多肽明显减轻了缺铁性贫血大鼠肝脏和脾脏病变。食欲减退和消化不良引起的体重减轻是缺铁性贫血的临床表现^[14], 此外, 缺铁性贫血还可引起肝脏和脾脏体积增大、充血、纤维组织增生^[15,16]。本研究结果提示鹿茸多肽可有效减轻缺铁性贫血的临床症状, 具有较高的开发机制。

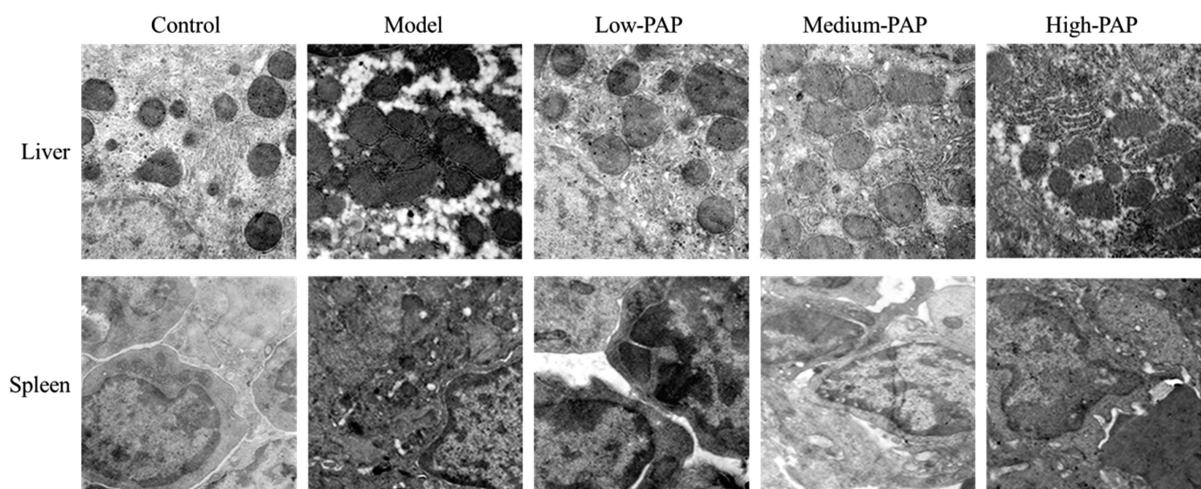


图3 透射电子显微镜观察各组大鼠的肝脏和脾脏线粒体超微结构(20000×)

Fig. 3 Transmission electron microscope observation of the ultrastructure of liver and spleen mitochondria of rats in each group (20000×)

表3 各组大鼠的血清SOD、CAT、GSH-PX和MDA水平

Table 3 Serum SOD, CAT, GSH-PX and MDA levels of rats in each group

Groups	SOD (U/L)	CAT (U/L)	GSH-PX (U/L)	MDA (nmol/L)
Control	181.48±12.15	22.75±2.32	817.55±71.25	2.33±0.10
Model	116.77±11.44 *	11.44±0.85 *	554.22±49.83 *	5.62±0.40 *
Low-PAP	134.45±9.46 *#	12.79±1.41 *#	630.51±57.76 *#	3.92±0.42 *#
Medium-PAP	143.04±10.70 *#&	15.07±0.90 *#&	665.53±78.87 *#&	3.35±0.31 *#
High-PAP	152.29±13.45 *#&@	16.76±1.13 *#&@	739.39±77.82 *#&@	2.72±0.31 *#&@

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; compared with model group, # $P<0.05$; compared with Low-PAP group, & $P<0.05$; compared with Medium-PAP group, @ $P<0.05$.

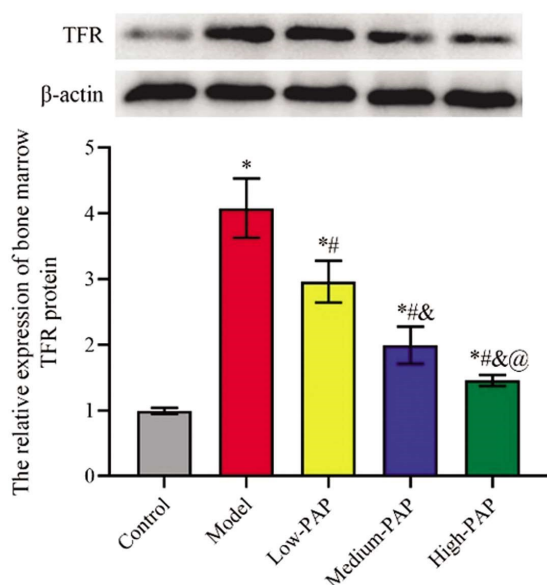


图4 各组大鼠的骨髓 TFR 蛋白表达水平

Fig.4 Expression levels of TFR protein in bone marrow of rats in each group

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; compared with model group, # $P<0.05$; compared with Low-PAP group, & $P<0.05$; compared with Medium-PAP group, @ $P<0.05$.

贫血的主要表现是 Hb 和血清铁含量降低^[17,18]。Hb 是红细胞内运输氧的主要蛋白质,而铁元素负责 Hb 合成和氧气输送。铁元素的缺失会导致 Hb 携氧能力^[1,19]。因此,通过提高缺铁性贫血患者的 Hb 和铁含量可有效减轻病症。另外,EPO 是重要的造血因子,能够促进红细胞生成和 Hb 合成^[20]。本研究显示,鹿茸多肽以剂量依赖性方式提高了缺铁性贫血大鼠的 Hb、EPO 和 SI 水平。这些结果进一步证实了鹿茸多肽治疗缺铁性贫血的功能。

线粒体是一种膜包裹的细胞内细胞器,通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷,在能量代谢和有氧呼吸中发挥关键作用^[21]。除了提供细胞能量外,线粒体还与活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的产生、细胞信号传递和细胞凋亡等有关^[22-24]。线粒体功能障碍与许多血液疾病有关^[25,26]。过度的氧化应激是缺铁性贫血发生过程中的普遍现象^[27],而 ROS 产生的主要场所是线粒体。据报道,氧化应激可引发溶血并加重贫血症状,ROS 极易攻击红细胞内表面的血影蛋白^[28]。本研究显示,鹿茸多肽明显改善缺铁性贫血大鼠肝脏和脾脏的线粒体超微结构,并提高了大鼠的抗氧化能力。目前,其他学者已经证实鹿茸多肽可减轻心肌线粒体凋亡,提高线粒体膜稳定性^[29,30]。此外,鹿茸多肽的抗氧化功能也已被广泛报道^[31,32]。结合本研究结果可知,鹿茸多肽治疗缺铁性贫血的机制与其抗氧化和线粒体保护作用密切相关。

TFR 是一种调节铁运输和吸收的重要跨膜蛋白,其通过与携带铁的转铁蛋白结合来介导细胞对铁的吸收利用。TFR 含量与机体内铁元素含量呈反比^[33],铁缺乏时 TFR 含量升高,而铁充足时 TFR 含量降低^[34]。通过测定骨髓 TFR 蛋白水平可反映骨髓造血细胞内铁代谢的情况,进而反映骨髓造血功能。本研究

表明,表明鹿茸多肽上调了缺铁性贫血大鼠骨髓 TFR 蛋白

表达,从而改善了铁代谢,促进了骨髓造血功能。
综上所述,本研究表明鹿茸多肽可有效减轻缺铁性贫血大鼠的临床症状,促进红细胞生成,增强造血功能,改善铁代谢,提高抗氧化能力,促进线粒体合成。因此,鹿茸多肽可能是一种防治缺铁性贫血的候选药物,具有中药研究价值。

参考文献(References)

- [1] DeLoughery TG. Iron deficiency anemia [J]. Med Clin North Am, 2017, 101(2): 319-332
- [2] Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 447
- [3] Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia[J]. Blood Rev, 2017, 31(4): 225-233
- [4] James AH. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2021, 138(4): 663-674
- [5] 张炫炜, 王晓鸣. 中医药防治儿童缺铁性贫血的研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(8): 70-71
- [6] 曾荣, 陈甜妹, 赵文俊, 等. 玫瑰茄水提物改善大鼠缺铁性贫血的效果评价[J]. 食品科技, 2019, 44(12): 272-277
- [7] Huang WC, Huang CC, Chuang HL, et al. Cornu cervi pantotrichum supplementation improves physiological adaptations during intensive endurance training[J]. J Vet Med Sci, 2017, 79(3): 674-682
- [8] Hwang TI, Moon JY, Kim JI, et al. Fabrication of three-dimensional alginate porous scaffold incorporated with decellularized cornu cervi pantotrichum particle for bone tissue engineering [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(9): 5356-5359
- [9] Lee SY, Lee DJ, Kwon K, et al. Cornu cervi pantotrichum Pharmacopuncture Solution Facilitate Hair Growth in C57BL/6 Mice [J]. J Pharmacopuncture, 2016, 19(2): 122-128
- [10] Jung EY, Park Y, Woo MJ, et al. Hematopoietic effect of fermented deer antler extract in iron deficient diet-induced anemic rats[J]. Chin J Integr Med, 2016[Online ahead of print]
- [11] Li S, He J. Pilose antler polypeptide protects against sevoflurane mediated neurocyte injury[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5353-5360
- [12] 王洪波. 鹿茸多肽对低氧训练下小鼠红细胞及运动机能的影响 [D]. 辽宁: 辽宁师范大学, 2011
- [13] 董伟坤, 顾全凯, 袁志香. 番茄红素对缺铁性贫血大鼠铁利用和抗氧化作用研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 27-31
- [14] 郎海燕, 陈信义, 杨文华. 缺铁性贫血中医药防治康复一体化专家共识[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3487-3492
- [15] 张荷, 廖清奎. 缺铁性贫血大鼠胸腺、脾脏的病理改变[J]. 临床血液学杂志, 1993, 6(3): 97-99
- [16] 何然, 汪宏锦, 周莹, 等. 四物汤对幼鼠缺铁性贫血的改善及其对铁代谢的调节作用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 944-950
- [17] 康云娜. 生物态含铁蛋白食品在预防运动性贫血中的应用 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(7): 171-174
- [18] 曹建民, 赵杰修, 金丽, 等. 营养补充对运动性贫血大鼠红细胞指数、血清铁、铁蛋白及转铁蛋白指标影响的研究[J]. 北京体育大学学报, 2004, 27(8): 1049-1052
- [19] Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, et al. Iron deficiency anemia and glucose metabolism[J]. Acta Biomed, 2017, 88(1): 112-118
- [20] Bhoopalan SV, Huang LJ, Weiss MJ. Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back[J]. F1000Res,

- 2020, 9: 1153
- [21] Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in health and disease[J]. Cells, 2019, 8(7): 680
- [22] Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration [J]. FEBS Lett, 2018, 592(5): 692-702
- [23] Oyewole AO, Birch-Machin MA. Mitochondria-targeted antioxidants [J]. Faseb j, 2015, 29(12): 4766-4771
- [24] Wang H, Liu C, Zhao Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis [J]. Eur J Cell Biol, 2020, 99(1): 151058
- [25] Jagadeeswaran R, Vazquez BA, Thirupathi M, et al. Pharmacological inhibition of LSD1 and mTOR reduces mitochondrial retention and associated ROS levels in the red blood cells of sickle cell disease[J]. Exp Hematol, 2017, 50: 46-52
- [26] Cui X, Liu F, Wang JQ, et al. Complete sequence analysis of mitochondrial DNA of aplastic anemia patients [J]. Genet Mol Res, 2012, 11(3): 2130-2137
- [27] 赖莉敏, 瞿礼萍, 刘思莉, 等. 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 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(5): 627-631
- [28] Yusof A, Leithauser RM, Roth HJ, et al. Exercise-induced hemolysis is caused by protein modification and most evident during the early phase of an ultraendurance race[J]. J Appl Physiol (1985), 2007, 102(2): 582-586
- [29] 黄晓巍, 徐岩, 刘玥欣, 等. 鹿茸多肽对心肌干细胞凋亡和线粒体膜稳定性的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(9): 1426-1431
- [30] 赵天一, 姜彤伟, 张永和. 鹿茸多肽对缺血动物模型心肌细胞线粒体凋亡相关基因蛋白 Bc-l2/Bax 的影响[J]. 吉林中医药, 2013, 33(3): 281-282
- [31] 刘春娟. 不同分子量鹿茸多肽抗氧化活性的研究 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(13): 53-56
- [32] 王逸文, 徐方剑, 孙浩, 等. 鹿茸多肽提取工艺及其药理学作用[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(4): 94-96
- [33] 薛统, 高颀. 不同营养干预对运动性贫血大鼠红细胞及铁代谢指标的影响[J]. 北京体育大学学报, 2009, 32(8): 62-64
- [34] 王伟良, 李蓉生, 陈嘉林. MEL 细胞系中铁对转铁蛋白受体 mRNA 和铁螯合酶 mRNA 表达的调节[J]. 中华血液学杂志, 1999, 21(1): 17-17

(上接第 1016 页)

- [23] Wietrak E, Kamiński K, Leszczyńska-Gorzelak B, et al. Effect of docosahexaenoic acid on apoptosis and proliferation in the placenta: preliminary report[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 482875
- [24] Chen CY, Chen CY, Liu CC, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce preterm labor by inhibiting trophoblast cathepsin S and inflammasome activation [J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(20): 2221-2239
- [25] Qiu Q, Yang M, Tsang BK, et al. EGF-induced trophoblast secretion of MMP-9 and TIMP-1 involves activation of both PI3K and MAPK signalling pathways[J]. Reproduction, 2004, 128(3): 355-363
- [26] Versteeg GA, Rajsbaum R, Sánchez-Aparicio MT, et al. The E3-ligase TRIM family of proteins regulates signaling pathways triggered by innate immune pattern-recognition receptors [J]. Immunity, 2013, 38(2): 384-398
- [27] Rajsbaum R, García-Sastre A, Versteeg GA. TRIM immunity: the roles of the TRIM E3-ubiquitin ligase family in innate antiviral immunity [J]. J Mol Biol, 2014, 426(6): 1265-1284
- [28] Jaworska AM, Włodarczyk NA, Mackiewicz A, et al. The role of TRIM family proteins in the regulation of cancer stem cell self-renewal[J]. Stem Cells, 2020, 38(2): 165-173
- [29] Zhan W, Zhang S. TRIM proteins in lung cancer: Mechanisms, biomarkers and therapeutic targets[J]. Life Sci, 2021, 268: 118985
- [30] 田利源, 周艳荣, 吴晓洁, 等. TRIM 基因家族一个新成员的克隆及功能研究[J]. 军事医学科学院院刊, 2007, 31(4): 301-304
- [31] 贾路路, 曾令兵, 王方, 等. 草鱼 TRIM32 基因克隆表达及功能研究[J]. 水生生物学报, 2017, 41(4): 741-747
- [32] Gongora C, Tissot C, Cerdan C, et al. The interferon-inducible Staf50 gene is downregulated during T cell costimulation by CD2 and CD28 [J]. J Interferon Cytokine Res, 2000, 20(11): 955-961
- [33] Saito-Kanatani M, Urano T, Hiroi H, et al. Identification of TRIM22 as a progesterone-responsive gene in Ishikawa endometrial cancer cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 154: 217-225
- [34] Wen Z, Zhong Z, Darnell JE, Jr. Maximal activation of transcription by Stat1 and Stat3 requires both tyrosine and serine phosphorylation [J]. Cell, 1995, 82(2): 241-250
- [35] Verma S, Pal R, Gupta SK. Decrease in invasion of HTR-8/SVneo trophoblastic cells by interferon gamma involves cross-communication of STAT1 and BATF2 that regulates the expression of JUN[J]. Cell Adh Migr, 2018, 12(5): 432-446
- [36] Suman P, Godbole G, Thakur R, et al. AP-1 transcription factors, mucin-type molecules and MMPs regulate the IL-11 mediated invasiveness of JEG-3 and HTR-8/SVneo trophoblastic cells[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29745
- [37] Pereira de Sousa FL, Chaiwangyen W, Morales-Prieto DM, et al. Involvement of STAT1 in proliferation and invasiveness of trophoblastic cells[J]. Reprod Biol, 2017, 17(3): 218-224