

文章编号: 1673 1689(2011)01-0049-06

甘氨酸螯合铁纳米脂质体对缺铁性贫血大鼠的补铁效果

丁保淼², 张晓鸣^{* 1,2}, 夏书芹²

(1. 食品科学与技术国家重点实验室, 江南大学, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 研究了甘氨酸螯合铁纳米脂质体作为补铁剂对缺铁性贫血大鼠的补铁效果。通过对 SD 品系初断乳大鼠饲养缺铁基础饲料, 建立缺铁性贫血大鼠模型, 再用甘氨酸螯合铁纳米脂质体对缺铁性贫血大鼠补铁, 并与甘氨酸螯合铁和硫酸亚铁进行比较。结果表明, 甘氨酸螯合铁纳米脂质体能够显著增加大鼠血液中血红蛋白含量, 提高血清铁含量, 降低血清总铁结合力 ($P < 0.05$); 并且它能够有效地促进大鼠肝脾组织中铁含量的增加。因而, 甘氨酸螯合铁纳米脂质体可显著改善大鼠的缺铁性贫血状况, 且比甘氨酸螯合铁和硫酸亚铁有更好的补铁效果。

关键词: 甘氨酸螯合铁纳米脂质体; 缺铁性贫血; 大鼠; 补铁

中图分类号: Q 581

文献标识码: A

Effectiveness of Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Rats with Ferrous Glycinate Nanoliposomes

DING Bao-miao², ZHANG Xiao-ming^{* 1,2}, XIA Shu-qin²

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: The effect of ferrous glycinate nanoliposomes on iron deficiency anemia was investigated through comparing with that of ferrous glycinate and ferrous sulfate on SD rats. Hb, serum Fe, total iron binding capacity, iron contents of liver and spleen were determined at the end of the intervention, and significant effects were observed for Hb, serum Fe, total iron binding capacity, and iron contents of liver and spleen ($P < 0.05$) in ferrous glycinate nanoliposomes group. Ferrous glycinate nanoliposomes as an iron supplement performed better than ferrous glycinate and ferrous sulfate in groups of iron deficient rats.

Key words: ferrous glycinate nanoliposome, iron deficiency anemia, rat, iron repletion

收稿日期: 2010-01-25

基金项目: 国家 863 计划项目(2007AA100403); 江苏省科技支撑计划项目(BE2008326)。

作者简介: 丁保淼(1980-), 男, 山东曹县人, 食品科学与工程博士研究生, 主要从事功能性食品添加剂研究。

Email: bmding_1980@126.com

* 通信作者: 张晓鸣(1965-), 男, 江苏无锡人, 工学博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事功能性食品添加剂研究。Email: xmzhang@jiangnan.edu.cn

铁是人体内必需的微量元素之一,它广泛地参与机体内的代谢过程,是血液的必需成分^[1]。铁缺乏是遍及全球的营养问题,全世界约有20%的人患有铁缺乏症,其中儿童和孕期妇女更是高危人群。铁缺乏也会导致机体含铁酶和铁依赖酶活性降低,引起非血液系统的不良表现,对人体智力、体格、免疫系统、消化系统、劳动能力等均有较大的负面作用^[2]。在发展中国家,铁缺乏人口占30%~90%。在我国,缺铁性贫血也普遍存在,妇女贫血患者高达20%~50%^[3],婴幼儿和中小學生甚至达64.4%^[4],其中最常见的是缺铁性贫血^[5]。通常,铁缺乏是由于膳食中铁的低含量及其低生物利用率造成的^[6]。目前,对食品进行铁强化被认为是一种最为有效的治疗和预防铁缺乏的方法^[7]。

虽然传统上治疗铁缺乏所选用的补铁剂和保健品中使用的铁剂种类很多,但是这些铁剂中的多数均存在不同程度的铁腥味、对胃肠道有较大刺激性等副作用,患者难以坚持服用^[8,9]。甘氨酸螯合铁具有适口性好、副作用小、吸收率高的特点,容易被人体吸收,是一种优良的补铁剂^[10,11]。位于具有5元环或6元环螯合物中心的金属元素可以通过小肠绒毛的刷状缘,这种螯合物可能以氨基酸或多肽的形式被吸收。另外,由蛋白质和类脂组成的细胞膜是细胞内外环境的天然屏障,金属离子需要由载体分子包住(如形成螯合物)形成有机的脂溶性表面,以穿过细胞膜^[12]。

由于甘氨酸螯合铁在胃肠道的强酸环境不稳定、易解离,降低了它的生物利用率。脂质体是一种特殊的微胶囊技术,可以将包封的芯材有效保护起来,且由于脂质体的小粒径性,有利于提高芯材的吸收利用率。作者在研究了甘氨酸螯合铁纳米脂质体的基础上,通过对缺铁性贫血模型大鼠的实验,考察了甘氨酸螯合铁纳米脂质体对缺铁性贫血大鼠的补铁效果,并与甘氨酸螯合铁和硫酸亚铁的效果做比较,以期对甘氨酸螯合铁纳米脂质体的进一步开发提供有益参考。

1 材料与方 法

1.1 实验材料与设备

FeSO₄·7H₂O:分析纯,国药集团产品;甘氨酸螯合铁:实验室自制;其他试剂均为分析纯;UV-1600可见-紫外分光光度计:上海美谱达仪器有限公司产品。

1.2 甘氨酸螯合铁纳米脂质体的制备

采用反相蒸发法^[13]制备纳米脂质体。称取一

定量的蛋黄卵磷脂和胆固醇溶于无水乙醚,得有有机相。称取一定量的甘氨酸螯合铁溶解于去离子水中,得水相。将有机相和水相混合,于水浴中超声,直至得到均一的w/o型乳状液。把w/o型乳状液移入圆底烧瓶中,于40℃水浴中进行减压旋转蒸发,并避免烧瓶中出现沸腾现象。约5~10min,在烧瓶内壁上形成了凝胶状物,继续旋转蒸发,凝胶状物塌陷,形成水混悬液的脂质体体系。然后加入适量的吐温80 PBS缓冲液,继续旋转蒸发30min,以充分水合和除去残留的乙醚。再用氮气将残余乙醚吹出。最后对得到的脂质体混悬液于冰浴中进行超声,以降低脂质体的粒径,得到的即为纳米脂质体。将最终产品置于4℃冰箱中保存。制得的甘氨酸螯合铁纳米脂质体的组成为m(蛋黄卵磷脂):m(胆固醇):m(甘氨酸螯合铁):m(吐温80)=6:1:2:6;粒径分布测定结果显示,甘氨酸螯合铁纳米脂质体的平均粒径为97.08nm,多分散指数为0.265。

1.3 实验日粮

实验中使用了两种日粮,即正常饲料和缺铁饲料。正常饲料采用市售大鼠饲料(上海斯莱克实验动物有限责任公司),各种营养成分均衡齐全。正常组大鼠全程喂养正常饲料;缺铁饲料采用AOAC配方,稍作改动,由经EDTA处理(质量分数,%) :酪蛋白20%、玉米淀粉63%、蔗糖2.0%、纤维素5%、DL-蛋氨酸0.3%、植物油5.0%、不含铁的混合无机盐3.5%、混合维生素1%和胆碱酒石酸盐0.2%组成。

1.4 实验动物及分组

选用SD品系初断乳雄性大鼠(上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号:SCXK(沪)2007-0005。)56只,平均体重64.3g,健康状况良好。适应3d后,取8只大鼠作为正常对照组,实验过程中始终喂养正常饲料;对另外48只大鼠进行缺铁性贫血造模,喂养缺铁基础饲料,耗空21d。然后,尾部静脉取血,测定血红蛋白含量,检验缺铁性贫血造模状态(Hb<90g/L),造模成功后,随机均分为6组,即低剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组(以铁元素计10mg/kg)、高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组(以铁元素计20mg/kg)、甘氨酸螯合铁组(以铁元素计10mg/kg)、硫酸亚铁组(以铁元素计10mg/kg)(简称为低Lip-FeAA组、高Lip-FeAA组、FeAA组、FeSO₄组)、缺铁组、缺铁后正常饲料组。按需要进行喂养和补充铁源。补铁21d后,测定各组大鼠的血液指标和器官指标。

1.5 饲养管理及给药

动物饲养在塑料饲养笼中, 环境温度恒定(25℃), 自由采食、自由饮用去离子水、自然光照。实验中严格防止外来铁源污染。各组采用灌胃法给药, 每日 1 次。对于正常组、缺铁组和缺铁后正常组用相同体积的生理盐水进行灌胃。

1.6 检测指标

1.6.1 血液指标的测定 血红蛋白含量的测定: 氰化高铁血红蛋白法^[14]; 血清铁含量测定: 双吡啶比色法^[15]; 血清总铁结合力: 双吡啶比色法^[15]。

1.6.2 脏器指数 实验结束后, 各组大鼠分别处死, 并取出其肝脏、脾脏、肾脏、心脏, 测定各器官的质量, 然后计算各脏器指数。计算公式如下:

$$\text{肝脏指数}(\%) = \frac{\text{肝脏质量}(\text{g})}{\text{大鼠体质量}(\text{g})} \times 100,$$

$$\text{脾脏指数}(\%) = \frac{\text{脾脏质量}(\text{g})}{\text{大鼠体质量}(\text{g})} \times 100,$$

$$\text{肾脏指数}(\%) = \frac{\text{肾脏质量}(\text{g})}{\text{大鼠体质量}(\text{g})} \times 100,$$

$$\text{心脏指数}(\%) = \frac{\text{心脏质量}(\text{g})}{\text{大鼠体质量}(\text{g})} \times 100.$$

1.6.3 肝脏、脾脏中的铁含量 准确称取肝组织样品 1.0 g 于瓷坩埚中, 于电炉上碳化, 然后移入马弗炉中, 于 550℃灰化约 5 h, 直到瓷坩埚中的灰分全部变为白色, 然后, 用 1 mL 浓 HCl 将灰化的样品溶解, 移入 50 mL 容量瓶中, 定容, 用邻啡罗啉比色法^[16]测定铁含量。

2 结果与讨论

2.1 不同铁源对大鼠血液指标的影响

血红蛋白是一种血液中的红色含铁蛋白质, 其含铁量约占人体铁质量的 70%~80%。如果人体对铁的摄入量不足, 就会影响到血红蛋白的合成, 而使其在红细胞中的含量减少, 导致人体贫血。因此, 通常由血液中血红蛋白的含量检验机体是否贫血或贫血程度。

不同铁源对大鼠血液指标的影响如表 1 所示。经过 21 d 缺铁造模, 大鼠的血红蛋白含量为(86.59±12.17) g/L, 说明大鼠已经处于贫血状态。经过 21 d 继续喂养, 缺铁组大鼠的血红蛋白含量比造模结束时降低了 10.34% ($P > 0.05$); 造模结束后, 喂养正常饲料组的大鼠的血红蛋白含量明显高于缺

铁组($P < 0.05$), 但与造模结束时没有显著性差异($P > 0.05$), 这可能是正常饲料中的铁元素改善了大鼠的贫血状况, 但改善速度较慢, 大鼠仍处于贫血状态。

补充铁源的 4 组大鼠的血红蛋白含量均明显提高($P < 0.01$); 低剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组大鼠的血红蛋白含量比甘氨酸螯合铁组和硫酸亚铁组分别高了 3.82%、6.40% ($P > 0.05$); 而高剂量的甘氨酸螯合铁纳米脂质体组大鼠的血红蛋白含量与甘氨酸螯合铁组和硫酸亚铁组的差异极显著($P < 0.01$), 明显高于低剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组($P < 0.05$)。

低剂量和高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组大鼠血清铁含量明显高于硫酸亚铁组($P < 0.05$)。低剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组的大鼠血清铁含量比甘氨酸螯合铁组高了 8.41% ($P > 0.05$), 而高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组明显高于甘氨酸螯合铁组($P < 0.05$)。这说明以甘氨酸螯合铁纳米脂质体为补充铁源比甘氨酸螯合铁和硫酸亚铁见效快。这可能是因为将甘氨酸螯合铁纳米脂质体化, 增加了它在胃肠道环境中的稳定性, 提高了吸收率, 从而改善了它的生物利用率。

血清总铁结合力是指能与 100 mL 血清中全部转铁蛋白结合的最大铁量。通常用血清总铁结合力来评价转铁蛋白被饱和的水平, 从而评估铁的吸收利用效果。

血清总铁结合力偏高则说明动物机体处于缺铁状态。缺铁后正常组比缺铁组大鼠的血清总铁结合力平均下降了 14.03% ($P > 0.05$); 硫酸亚铁组、甘氨酸螯合铁组、低剂量和高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组比缺铁组大鼠的血清总铁结合力显著下降($P < 0.05$), 平均值分别下降了 18.75%、20.93%、23.43%和 27.24%, 与正常组大鼠的血清总铁结合力没有显著性差异($P > 0.05$)。

补铁后, 动物机体在吸收利用铁的过程中, 由于机体内的铁含量升高, 血清铁含量增加, 血红蛋白含量上升, 转铁蛋白的合成量减少, 血清总铁结合力降低^[17]。血清总铁结合力越小, 则转铁蛋白饱和程度越高, 说明铁吸收利用效果越好。因此, 甘氨酸螯合铁纳米脂质体比甘氨酸螯合铁和硫酸亚铁有更好的补铁效果, 这可能是由于甘氨酸螯合铁纳米脂质体有效地保护了铁源而使脂质体中的铁更易于吸收引起的。

表 1 不同铁源对缺铁性贫血大鼠血液指标的影响

Tab. 1 Effect of iron supplements on blood indexes of iron deficiency anemia rats

组别	血红蛋白	血清铁	血清总铁结合力/
	质量浓度/(g/L)	质量分数/($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	($\mu\text{g}/100\text{mL}$)
缺铁组	77.64 \pm 14.66	264.98 \pm 56.22	802.56 \pm 173.04
缺铁后正常组	101.57 \pm 15.01 ^{*a}	268.98 \pm 70.39 ^a	690.22 \pm 71.17 ^a
正常组	120.64 \pm 19.63 ^{**b}	288.00 \pm 30.23 ^{ab}	592.31 \pm 153.66 ^{bc}
FeSO ₄	113.92 \pm 21.09 ^{**b}	282.46 \pm 26.51 ^a	652.10 \pm 79.02 ^b
FeAA	116.75 \pm 13.84 ^{**b}	284.63 \pm 37.80 ^{ab}	634.62 \pm 116.63 ^{bc}
低 Lip FeAA	121.21 \pm 16.41 ^{**b}	308.57 \pm 22.15 ^b	614.51 \pm 121.03 ^{bc}
高 Lip FeAA	131.84 \pm 11.72 ^{**c}	367.85 \pm 34.69 ^{**c}	583.92 \pm 61.59 ^{**c}

注:同列中,* 为与缺铁组相比有显著性差异($P < 0.05$);** 为与缺铁组相比有极显著性差异($P < 0.01$)。标有相同字母组为没有显著性差异($P > 0.05$),标有不同字母组为有显著性差异($P < 0.05$)。以下表格附注同。

2.2 不同铁源对大鼠脏器指数及其肝脏、脾脏中铁含量的影响

肝脏、脾脏是机体最主要的铁储存器官,在体内铁主要以铁蛋白和含铁血黄素形式存在于肝脏和脾脏中。当机体摄入铁不足或机体铁代谢加快而使铁丢失增加时,体内的贮备铁可用于与机体生理机能密切相关的血红蛋白、肌红蛋白以及各种含铁酶和蛋白的合成。当动物体内含铁量处于正常水平时,³²P 即可按正常速度进入肝细胞的 DNA 内,从而维持肝脏组织的正常发育和更新。当铁缺乏时,肝内 DNA 的合成就要因为磷的缺乏而受到抑制,会导致肝细胞及其他组织细胞内的线粒体和微粒体异常,细胞色素 C 的含量减少,从而影响蛋白质的合成及能量的利用率,最终导致动物出现贫血。

补铁后大鼠体重和各脏器指数如表 2 所示。补铁结束后,各补铁组的大鼠体重均明显高于缺铁

组($P < 0.05$);除了服用高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组,其他服用补铁剂的各组 and 缺铁后喂养正常饲料组与正常组之间的体重并无显著性差异($P > 0.05$);而服用高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组的大鼠体重明显高于其他各组($P < 0.05$)。

补铁后,硫酸亚铁组和甘氨酸螯合铁组的肝脏指数与缺铁组差异不显著($P > 0.05$),而低剂量和高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组的肝脏指数与缺铁组有显著性差异($P < 0.05$),说明这几种铁源可能更有利于大鼠肝脏组织的生长、发育和更新。对于脾脏指数各组间没有显著性差异($P > 0.05$);对于肾脏指数,缺铁后正常组、正常组以及补铁各组明显高于缺铁组($P < 0.05$);对于心脏指数,虽然低剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组明显低于缺铁组,但该组和其他补铁各组的心脏指数与正常组并无显著性差异($P > 0.05$)。

表 2 不同铁源对大鼠体重和脏器指数的影响

Tab. 2 Effect of iron supplements on body weight and organ indexes of iron deficiency anemia rats

组别	体重/g	肝脏指数/%	脾脏指数/%	肾脏指数/%	心脏指数/%
缺铁组	375.1 \pm 16.53	4.26 \pm 0.23	0.20 \pm 0.01	0.88 \pm 0.04	0.37 \pm 0.03
缺铁后正常组	405.5 \pm 18.74 ^{*a}	4.36 \pm 0.47 ^a	0.22 \pm 0.03	0.92 \pm 0.09 [*]	0.37 \pm 0.03 ^a
正常组	413.2 \pm 26.92 ^{*a}	4.49 \pm 0.26 ^{*a}	0.22 \pm 0.03	0.93 \pm 0.05 [*]	0.33 \pm 0.04 ^{ab}
FeSO ₄	407.2 \pm 35.21 ^{*a}	4.39 \pm 0.43 ^a	0.23 \pm 0.02	0.95 \pm 0.07 [*]	0.35 \pm 0.02 ^{ab}
FeAA	413.5 \pm 35.14 ^{*a}	4.41 \pm 0.11 ^a	0.23 \pm 0.03	0.95 \pm 0.15 [*]	0.34 \pm 0.03 ^{ab}
低 Lip FeAA	413.8 \pm 12.04 ^{**a}	4.47 \pm 0.24 ^{*a}	0.22 \pm 0.04	0.99 \pm 0.04 [*]	0.32 \pm 0.02 ^b
高 Lip FeAA	455.0 \pm 22.57 ^{**b}	4.76 \pm 0.21 ^{*b}	0.21 \pm 0.03	0.98 \pm 0.09 [*]	0.35 \pm 0.07 ^{ab}

补铁后不同铁源对大鼠肝脏、脾脏铁含量的影响见表 3。缺铁后正常组大鼠的肝脏铁含量与缺铁

组之间并无显著性差异($P > 0.05$),可见仅仅依靠喂养正常饲料难以有效地改善大鼠的缺铁状况。

补铁各组 and 正常组的肝脏铁含量均明显高于缺铁组($P < 0.05$)。低剂量和高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组的肝脏铁含量均显著高于硫酸亚铁组($P < 0.05$); 虽然低剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组与甘氨酸螯合铁组的肝脏铁含量差异不明显($P > 0.05$), 但前组的肝脏铁平均含量比后者高 17.93%; 高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组与甘氨酸螯合铁组的肝脏铁含量有显著性差异($P < 0.05$)。

对于脾脏铁含量而言, 缺铁后正常组大鼠的脾脏铁含量与缺铁组之间差异不明显($P > 0.05$); 正常组和补铁各组中脾脏铁含量明显多于缺铁组的脾脏铁含量($P < 0.05$); 低剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组比甘氨酸螯合铁组和硫酸亚铁组分别高了 13.70%、16.97%; 高剂量甘氨酸螯合铁纳米脂质体组比甘氨酸螯合铁组和硫酸亚铁组分别高了 20.81%、24.29%。

表 3 不同铁源对大鼠肝脏、脾脏铁含量的影响

Tab. 3 Effect of iron supplements on iron contents of liver and spleen in iron deficiency anemia rats

组别	肝脏铁质量分数/(mg/kg)	脾脏铁质量分数/(mg/kg)
缺铁组	138.86±71.26	120.33±36.50
缺铁后正常组	160.85±22.39 ^a	165.82±60.86 ^a
正常组	194.59±23.83 ^{a,b}	213.68±37.72 ^{*a}
FeSO ₄	198.46±51.13 ^b	215.30±32.72 ^{*a,b}
FeAA	213.76±60.23 ^b	221.50±68.47 ^{*a,b}
低 Lipr FeAA	252.08±130.42 ^{*b,c}	251.84±60.90 ^{*b}
高 Lipr FeAA	273.46±50.97 ^{*c}	267.59±64.81 ^{*b}

由此可见, 甘氨酸螯合铁纳米脂质体甘氨酸螯合铁和硫酸亚铁有更好的补铁效果, 这可能是由于将甘氨酸螯合铁包封在了纳米脂质体的内水相中, 磷脂双分子层保护甘氨酸螯合铁不受外界环境的破坏, 增加了它在胃肠道中的稳定; 由于它的小粒径性, 易于被肠道的上皮细胞吸收以及甘氨酸螯合铁纳米脂质体中粒径较大的部分易聚集于肝脏的 Kupffer 细胞和脾脏的巨噬细胞(RES)中, 而产生了被动靶向性^[18]。

3 结 语

在建立缺铁性贫血大鼠模型基础上, 用甘氨酸螯合铁纳米脂质体作为铁源对其补铁, 并与甘氨酸

螯合铁和硫酸亚铁做对比。纳米脂质体保护了甘氨酸螯合铁, 增加了它在胃肠道中的稳定; 小粒径的甘氨酸螯合铁纳米脂质体易于被肠道的上皮细胞吸收; 大粒径甘氨酸螯合铁纳米脂质体易聚集于肝脏的 Kupffer 细胞和脾脏的巨噬细胞(RES)产生靶向性, 而使甘氨酸螯合铁纳米脂质比甘氨酸螯合铁和硫酸亚铁有更好的补铁效果, 它能够更有效地改善大鼠的缺铁状况, 提高大鼠血液中的血红蛋白含量以及大鼠肝脏、脾脏中的铁含量。说明将甘氨酸螯合铁纳米脂质体化, 有利于增加它的稳定性, 提高它的生物利用率。综上所述, 甘氨酸螯合铁纳米脂质体有较好的治疗缺铁性贫血的作用, 因而它有望开发成为一种有效的铁强化剂。

参考文献(References):

- [1] Zimmermann M B, Hurrell R F. Nutritional iron deficiency[J]. *Lancet*, 2007, 370:511-520.
- [2] Shafir T, Angulo Barroso R, Su J, et al. Iron deficiency anemia in infancy and reach and grasp development[J]. *Infant Behavior and Development*, 2009, 32:366-375.
- [3] 修新红, 解美清, 李进军. 育龄妇女缺铁性贫血发病现状[J]. 齐鲁医学杂志, 2003, 18(4):482-484.
XIU Xin hong, XIE Mei qing, LI Jin jun. Update of iron deficiency anemia of pregnant women [J]. *Journal of Qilu Medicine*, 2003, 18(4):482-484. (in Chinese)
- [4] 中国学生体质健康调查组. 中国学生贫血状况的动态观察[J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2):81-83.

- nese students[J]. **Chinese Journal of Preventive and Medicine**, 2002, 36(2): 81– 83. (in Chinese)
- [5] 施爱珍, 刘弘, 邹淑蓉, 等. 上海市中小学生和妇女贫血状况调查[J]. 上海预防医学杂志, 2005, 17(5): 229– 230.
SHI Ai zhen, LIU Hong, ZOU Shu rong, et al. Survey of anemia of school students and women in Shanghai[J]. **Shanghai Journal of Preventive and Medicine**, 2005, 17(5): 229– 230. (in Chinese)
- [6] Andres E, Federici L, Serraj K, et al. Update of nutrient deficiency anemia in elderly patients[J]. **European Journal of Internal Medicine**, 2008, 19: 488– 493.
- [7] Mehansho H. Iron fortification technology development: new approaches[J]. **Journal of Nutrition**, 2006, 136: 1059– 1063.
- [8] 陈建华, 李宗清, 李常胜, 等. 半胱氨酸亚铁药效学研究[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(6): 383– 384.
CHEN Jian hua, LI Zong qing, LI Chang sheng, et al. Study of effect of iron(II) cysteinate as a supplementary agent of iron[J]. **Journal of China Pharmaceutical University**, 1996, 27(6): 383– 384. (in Chinese)
- [9] Jeppsen R B, Borzelleca J F. Safety evaluation of ferrous bisglycinate chelate[J]. **Food and Chemical Toxicology**, 1999, 37: 723– 731.
- [10] 林萍, 宋常英, 张晓鸣. 甘氨酸螯合铁的合成工艺[J]. 无锡轻工大学学报(食品与生物技术学报), 2004, 23(2): 53– 57.
LIN Ping, SONG Chang ying, ZHANG Xiao ming. The synthesis conditions of ferrous glycinate[J]. **Journal of Wuxi University of Light Industry(Journal of Food Science and Biotechnology)**, 2004, 23(2): 53– 57. (in Chinese)
- [11] 赵海田, 姚磊, 王静. 甘氨酸亚铁安全性及其防治缺铁性贫血的功能实验[J]. 食品研究与开发, 2007, 28(12): 5– 8.
ZHAO Hai tian, YAO Lei, WANG Jing. Research on security of iron(II)- glycine and functional experiment[J]. **Food Research and Development**, 2007, 28(12): 5– 8. (in Chinese)
- [12] 张晓鸣, 黄玲, 朱建平, 等. 甘氨酸螯合铁对大鼠补铁效果的评价[J]. 食品与生物技术学报, 2008, 27(1): 20– 25.
ZHANG Xiao ming, HUANG Ling, ZHU Jian ping, et al. Evaluation of the efficacy of ferrous glycinate for improving iron nutritional status of rat[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2008, 27(1): 20– 25. (in Chinese)
- [13] 夏书芹, 许时婴. 硫酸亚铁脂质体的研制[J]. 无锡轻工大学学报, 2004, 23(4): 74– 77.
XIA Shu qin, XU Shi ying. Preparation of ferrous sulfate liposomes [J]. **Journal of Wuxi University of Light Industry**, 2004, 23(4): 74– 77. (in Chinese)
- [14] 刘志伟. 补血功能食品[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [15] 张新国, 胡振英, 罗永江, 等. 富铁酵母药物代谢动力学和生物利用度研究[J]. 中兽医医药杂志, 2004, 2: 9– 12.
ZHANG Xin guo, Hu Zhen ying, Luo Yong jiang, et al. Pharmacokinetic and bioavailability studies of high iron yeast in rabbits[J]. **JTCVM**, 2004, 2: 9– 12. (in Chinese)
- [16] 曾茂法. 比色法测定枸橼酸铁铵制剂中铁的含量[J]. 中国药品标准, 2006, 7(3): 31– 33.
ZENG Mao Fa. Content determination of Fe in Ammonium iron citrate preparations by the colorimetric method[J]. **Drug Standards of China**, 2006, 7(3): 31– 33. (in Chinese)
- [17] 周桂莲, 韩友文, 腾冰, 等. 大鼠对氨基酸螯合铁吸收和转运特点的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2004, 35(1): 15– 22.
ZHOU Gui lian, HAN You wen, TENG Bing, et al. Study of iron absorption and transport of iron amino acid chelate by rats[J]. **Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica**, 2004, 35(1): 15– 22. (in Chinese)
- [18] VP 托尔钦林, V 魏西希. 脂质体[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.