

## 论著·基础研究

## 生命早期铁缺乏诱发大鼠成年期氧化应激致铁死亡的相关性研究\*

苏欣<sup>1</sup>, 梁健<sup>2</sup>, 邱智枫<sup>3</sup>, 程江<sup>4</sup>, 张丽翠<sup>4△</sup>

(1. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000; 2. 陕西省人民医院心血管内二科, 陕西西安 710000; 3. 中山市小榄人民医院检验科, 广东中山 528400; 4. 石河子大学医学院第一附属医院检验科, 新疆石河子 832000)

**摘要:**目的 探讨生命早期铁缺乏对成年期大鼠氧化应激损伤效应及铁死亡的关系。方法 选择健康 Wistar 雌性大鼠 12 只, 根据体质量相近原则分为实验组(饲料含铁量 7.4 mg/kg)和对照组(饲料含铁量 274.0 mg/kg), 每组 6 只。通过控制大鼠铁摄入量, 制备铁缺乏动物模型。饮食干预 2 周以后, 以 2:1 的比例与健康成年 Wistar 雄鼠同笼交配 2 周, 期间观察母鼠怀孕情况, 继续饲料干预至子鼠出生后 4 周转入铁平衡期(即普通颗粒饲料喂养), 至子鼠出生后 14 周平衡期结束。检测血液学指标、铁蛋白、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)水平。**结果** 生命早期实验组红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)均低于对照组( $P < 0.01$ ), 红细胞分布宽度(RDW)高于对照组( $P < 0.01$ ), 表现为小细胞低色素性贫血; 体质量、铁蛋白水平均低于对照组( $P < 0.01$ )。成年期实验组子鼠 RBC、Hb、HCT、MCV、MCH、MCHC、RDW 与对照组子鼠相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 体质量与对照组相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 铁蛋白水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ), 经过铁平衡期实验组子鼠出现了铁吸收过多现象。成年期实验组子鼠氧化产物 MDA 高于对照组( $P < 0.01$ ), 抗氧化酶活力 SOD、GST、GSH-PX 均低于对照组( $P < 0.01$ ), 出现氧化损伤。**结论** 生命早期铁缺乏可出现机体成年期铁负荷, 诱发氧化应激的发生从而导致铁死亡。

**关键词:** 铁缺乏; 氧化应激; 铁死亡; 生命早期

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.22.002

中图分类号: Q7, Q956

文章编号: 1673-4130(2019)22-2693-05

文献标识码: A

## Correlation of iron death induced by oxidative stress in adult rats under early iron deficiency\*

SU Xin<sup>1</sup>, LIANG Jian<sup>2</sup>, QIU Zhifeng<sup>3</sup>, CHENG Jiang<sup>4</sup>, ZHANG Licui<sup>4△</sup>

(1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Second Department of Cardiovascular Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Xiaolan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528400, China; 4. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of School of Medicine of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship of early iron deficiency on oxidative stress injury and iron death in adult rats. **Methods** Twelve healthy Wistar female rats were randomly divided into two groups according to the principle of similar body mass: experimental group (7.4 mg/kg iron content in feed) and control group (274.0 mg/kg iron content in feed), 6 rats in each group. An animal model of iron deficiency was established by controlling iron intake in rats. After 2 weeks of dietary intervention, mating with healthy adult Wistar males in a 2:1 ratio for 2 weeks, during which the pregnancy of the female rats was observed, and the feeding intervention was continued until 4 weeks after the birth of the offspring, which was transferred to the iron balance period (ordinary pellet feed), and the iron balance period ended in 14 weeks after birth. Then hematological parameters, ferritin, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-PX), glutathione S-transferase (GST) were measured. **Results** The RBC, Hb, HCT, MCV, MCH

\* 基金项目: 石河子大学科研计划项目(ZZZC201631)。

作者简介: 苏欣, 女, 在读研究生, 主要从事临床分子生物学诊断研究。△ 通信作者, E-mail: 1164982470@qq.com。

本文引用格式: 苏欣, 梁健, 邱智枫, 等. 生命早期铁缺乏诱发大鼠成年期氧化应激致铁死亡的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40

and MCHC in the early life experimental group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ), and the RDW was higher than the control group ( $P < 0.01$ ), which showed small cell hypochromic anemia; body weight and ferritin were all lower than the control group ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in RBC, Hb, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW between the adult experimental group and the control group ( $P > 0.05$ ); there was no significant difference in body weight between the experimental group and the control group ( $P > 0.05$ ), and the level of ferritin was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.01$ ). After the iron balance period, the rats in the experimental group absorbed too much iron. The oxidative product MDA in the experimental group was higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ), and the activities of antioxidant enzymes SOD, GST and GSH-PX were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The oxidative product MDA in the experimental group was higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ), and the activities of antioxidant enzymes SOD, GST and GSH-PX were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ), and oxidative damage occurred. **Conclusion** Iron deficiency in early life can lead to iron overload in adulthood, which can induce oxidative stress and lead to iron death.

**Key words:** iron deficiency; oxidative stress; iron death; early life

铁作为生命活动所必需的微量元素,在细胞运输、生物合成、机体代谢过程中起重要作用,铁缺乏、铁负荷均会引起机体损伤,所以机体内铁代谢的稳态调控至关重要<sup>[1]</sup>。氧化应激是指由于各种有害因素对机体的刺激,使机体处于过氧化状态所出现的分子损伤,此时氧化与抗氧化系统不平衡,抗氧化系统不能完全清除沉积在体内的氧化产物导致组织损伤,从而使机体表现出来的疾病状态<sup>[2]</sup>。然而,当铁过量存在时,游离铁可作为氧化应激反应的催化剂加速活性氧自由基(ROS)的生成,由于其极强的氧化性可损害一些大分子物质如蛋白质、核酸、脂质等,阻碍细胞的生长发育或诱发细胞死亡,这种细胞死亡的方式被称作是一种新型细胞死亡方式,即铁死亡<sup>[3-4]</sup>。铁死亡与神经系统疾病、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、肝癌等多种疾病相关,关于氧化应激与铁死亡的关系一直是近几年的研究热点,而生命早期铁缺乏对成年期氧化应激及铁死亡的影响鲜有报道。本研究旨在通过建立生命早期铁缺乏动物模型探讨其对成年期大鼠氧化应激水平及铁死亡的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 选择健康雌性 Wistar 大鼠 12 只,体质量为 180~220 g,健康雄性 Wistar 大鼠 6 只,体质量 220~270 g,均购自新疆实验动物中心。

**1.2 动物分组** 给予大鼠普通饲料喂养,室内温度控制在(20±2)℃,湿度 50%~60%,保证每日光照时间约 12 h,适应性饲养 1 周后,将雌性大鼠分为实验组和对照组,每组各 6 只,分别给予低铁、普通饲料喂养,饲料按美国官方分析化学师协会(AOAC)配方结合课题组前期研究结果经过改良后配制,实验组低铁饲料平均含铁量为 7.4 mg/kg,对照组普通饲料平均含铁量为 274.0 mg/kg,2 组均自由进食,饮用去离子水。饲料干预 2 周后与健康 Wistar 雄鼠以 2:1 比例

同笼交配 2 周(即孕 1 周),单独分笼饲养,继续饲料干预至子鼠出生后 4 周转入铁平衡期,给予普通饲料喂养至子鼠出生后 16 周处死,期间动态监测血常规、铁蛋白等代谢指标,子鼠眼眶后静脉丛采血后处死立即分离血浆放置于-80℃冰箱冷冻保存待用。

**1.3 实验仪器及试剂** 全自动模块式血液液体分析仪购自日本希森美康医用电子(上海)有限公司,型号: XN-20[A1]; 铁蛋白、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)检测试剂盒均购自南京建成生物有限公司。

**1.4 检测指标及测定方法** 血红蛋白(Hb)采用全自动血液分析仪检测,铁蛋白采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测吸光度,通过标准品制作标准曲线,应用 ELISA Calc 计算软件求得铁蛋白水平。SOD、MDA、GSH-PX、GST 采用分光光度计法检测吸光度,均严格按照说明书进行操作。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件包进行数据统计分析,所有数据符合正态分布,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

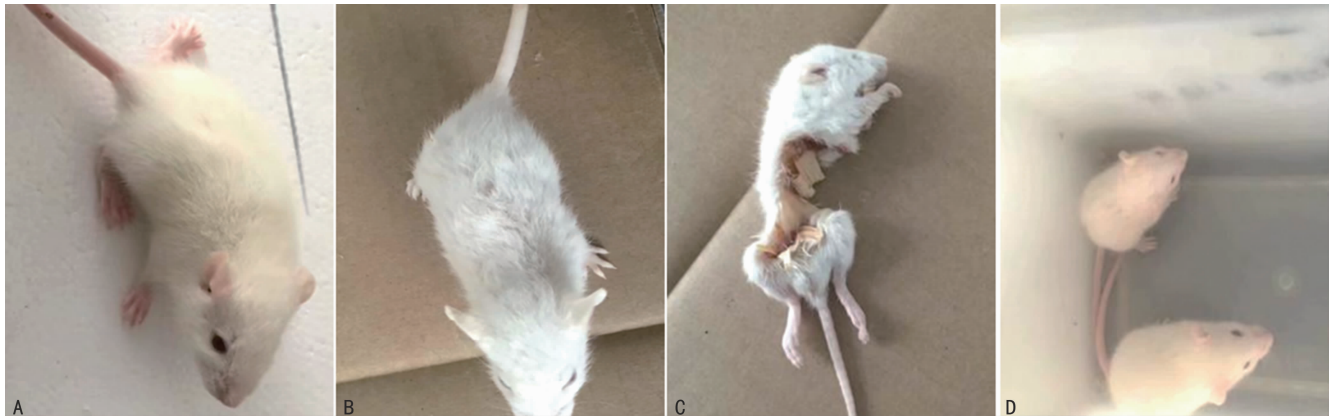
**2.1 子鼠铁干预末期一般情况** 子鼠出生后 4 周,对照组子鼠毛发正常,行为活动无异常,见图 1A。实验组与对照组相比,活动较少,粪便颜色较浅,毛发稀疏,以背部最为明显,见图 1B。且实验组有啃食同类的异常行为,见图 1C。体型也明显小于对照组,见图 1D。

### 2.2 子鼠铁干预期末各项指标

**2.2.1 铁干预期末各组子鼠血液学指标** 实验组子鼠给予低铁干预至 4 周龄,其红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积

(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)均低于对照组( $P < 0.01$ ),

红细胞分布宽度(RDW)高于对照组( $P < 0.01$ )。表现为小细胞低色素性贫血,见表 1。



注:A 表示对照组小鼠;B 表示实验组小鼠;C 表示实验组小鼠;D 表示实验组与对照组小鼠

图 1 实验组和对照组子鼠 4 周龄一般情况

表 1 各组子鼠铁干预期末血液学指标结果( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

参数	对照组	实验组	<i>t</i>	<i>P</i>
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	5.40 $\pm$ 0.51	3.74 $\pm$ 0.72	8.427	<0.001
Hb(g/L)	111.60 $\pm$ 9.59	79.10 $\pm$ 11.33	9.791	<0.001
HCT(L/L)	0.34 $\pm$ 0.36	0.21 $\pm$ 0.50	9.561	<0.001
MCV(fL)	66.25 $\pm$ 3.25	51.20 $\pm$ 6.94	8.778	<0.001
MCH(pg)	22.85 $\pm$ 2.47	19.67 $\pm$ 1.27	5.129	<0.001
MCHC(g/L)	340.35 $\pm$ 10.65	295.80 $\pm$ 10.67	13.219	<0.001
RDW(%)	25.50 $\pm$ 1.73	14.38 $\pm$ 1.14	24.048	<0.001

**2.2.2 铁干预期末各组子鼠体质量及铁蛋白指标**  
铁干预期末,实验组子鼠体质量、铁蛋白水平均低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。实验组经过低铁干预后出现了生长受限及铁储存量减少。

表 2 各组子鼠铁干预期末体质量、铁蛋白结果( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	体质量(g)	铁蛋白( $\mu$ g/L)
对照组	78.16 $\pm$ 5.93	42.60 $\pm$ 3.14
实验组	39.38 $\pm$ 5.42	25.48 $\pm$ 2.74
<i>t</i>	21.590	18.372
<i>P</i>	<0.001	<0.001

**2.3 子鼠铁平衡末期(成年期)各项指标**

**2.3.1 铁平衡末期各组子鼠血液学指标** 经过 10 周的铁平衡期,成年期实验组子鼠 RBC、Hb、HCT、MCV、MCH、MCHC、RDW 与对照组子鼠相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),实验组子鼠的贫血状况得到明显的改善,见表 3。

表 3 各组子鼠铁平衡末期血液学指标结果( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	RBC( $\times 10^{12}/L$ )	Hb(g/L)	HCT(L/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW(%)
对照组	7.16 $\pm$ 6.79	146.10 $\pm$ 9.57	0.44 $\pm$ 0.44	58.03 $\pm$ 0.54	21.31 $\pm$ 2.56	347.40 $\pm$ 25.60	23.09 $\pm$ 4.86
实验组	6.66 $\pm$ 1.00	138.86 $\pm$ 13.51	0.41 $\pm$ 0.74	58.40 $\pm$ 3.73	20.72 $\pm$ 2.45	341.25 $\pm$ 21.51	23.55 $\pm$ 2.11
<i>t</i>	1.856	1.956	1.403	-0.367	0.745	0.823	-0.388
<i>P</i>	0.071	0.058	0.169	0.716	0.461	0.416	0.070

**2.3.2 铁平衡末期各组子鼠体质量及铁蛋白指标**  
经过 10 周的铁平衡期,成年期实验组子鼠体质量与对照组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),铁蛋白水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 4。子鼠铁平衡期(14 周龄)结束时,与铁干预末期(4 周龄)相比,体质量及铁蛋白的增长率情况,实验组增长率明显高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 5。说明在铁平衡期时,实验组子鼠在遇到铁营养相对富足的环境时出现了追赶生长,表现为体质量的快速增长和铁吸收过多。

表 4 各组子鼠铁平衡末期体质量、铁蛋白结果( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	体质量(g)	铁蛋白( $\mu$ g/L)
对照组	282.18 $\pm$ 15.75	45.70 $\pm$ 3.94
实验组	290.17 $\pm$ 17.99	67.61 $\pm$ 11.50
<i>t</i>	-1.460	23.401
<i>P</i>	0.153	<0.001

表 5 各组子鼠体质量、铁蛋白增长情况(4~14 周) 对比分析( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	体质量增长率(%)	铁蛋白增长率(%)
对照组	323.84 ± 18.55	7.87 ± 12.42
实验组	398.77 ± 21.50	169.89 ± 60.56
<i>t</i>	-11.534	-11.72
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.4 成年期子鼠氧化应激水平 成年期实验组子鼠氧化产物 MDA 高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 抗氧化酶活力 SOD、GST、GSH-PX 均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 6。实验组子鼠经历过早期铁缺乏环境, 成年期机体出现氧化应激损伤效应。

表 6 各组子鼠氧化应激水平结果( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	MDA(nmol/L)	SOD(U/mL)	GST(U/mL)	GSH-PX(U/mL)
对照组	4.41 ± 0.81	94.58 ± 3.48	65.87 ± 8.07	1 513.50 ± 194.89
实验组	6.43 ± 1.14	58.63 ± 13.13	20.47 ± 51.94	807.35 ± 171.66
<i>t</i>	-6.443	11.835	21.155	12.160
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

铁作为各种生物过程中所必需的元素, 存在于所有细胞内, 是一种过渡性金属元素。铁缺乏和铁负荷都会引起相关疾病, 所以铁稳态的调节和维持对人类生命健康至关重要。骨髓、肝脏、脾脏等器官都参与机体的造血活动, 铁主要以铁蛋白和含铁血黄素的形式存储于其中, 参与机体 Hb 和氧的运输及生物体内一些生物化学过程, 包括 ATP 的生成、DNA 的合成等<sup>[5-6]</sup>。铁具有潜在毒性, 当与铁结合的复合物超过机体正常生命所需达到饱和时, 铁负荷对机体的有害影响开始出现, 游离铁可参与氧化应激反应生成 ROS, 机体氧化抗氧化系统失衡, 细胞内大量自由基堆积, 细胞出现损伤和死亡, 导致铁死亡的发生, 严重影响生命健康<sup>[7-9]</sup>。由于铁死亡发生机制的复杂性, 目前尚无有效的阻断方法, 本实验通过建立早期缺铁模型, 探讨生命早期铁缺乏对成年期氧化应激的影响及对铁死亡的促进作用, 为减少铁死亡的发生提供新思路。

铁缺乏是全世界最主要的营养缺乏性疾病, 多项研究表明, 缺铁性贫血患病率最高的人群首先是孕期妇女, 其对母亲和后代的影响也是不可低估的<sup>[10]</sup>。近年来大量调查研究发现, 在生命早期如果处于营养不良的状态, 出生后及成年后的生长发育都会受到影响, 归因于在生命早期由于各种原因导致的身体所需的多元化营养素缺乏, 机体为了适应环境生长所表现出来的一系列反馈信号, 这些信号可导致控制正常生

长发育的基因表达异常, 对未来健康产生长远影响<sup>[8]</sup>。

本实验中实验组子鼠在生命早期经历过低铁干预后, 血液学指标 RBC、Hb、HCT、MCV、MCH、MCHC 均低于对照组, RDW 高于对照组, 表现为小细胞低色素性贫血, 且实验组铁蛋白水平明显低于对照组, 由于生命早期实验组子鼠铁摄入量不足, Hb 合成不足, 长期铁缺乏环境最终发展为缺铁性贫血, 同时实验组子鼠铁干预末期啃食同类的异常行为符合缺铁性贫血的特点。铁蛋白代表体内贮存铁水平, 用来评估机体铁缺乏或者铁负荷的状态<sup>[11]</sup>, 生命早期实验组长期处于铁缺乏状态, 机体铁储量严重不足, 出现铁蛋白水平降低。同时生命早期实验组子鼠在干预期末体型明显小于对照组, 体质量也低于对照组, 由于营养物质缺乏, 机体生长受限, 这与 SFER-RUZZI-PERRI 等<sup>[12]</sup>的研究结论一致。经过 10 周的铁平衡期各组子鼠进入成年期生长阶段, 成年期各项血液学指标、体质量无差异, 实验组子鼠铁蛋白水平及铁蛋白增长率均高于对照组。由于实验组子鼠生命早期处于铁缺乏环境, 铁营养不良状态刺激了大量营养代谢过程中相关基因的表达, 机体长期形成的生理机制在成长过程中根据环境条件适应性地提高吸收利用能力, 满足机体代谢而出现的吸收过多的现象, 导致铁负荷状态。

生命早期铁缺乏实验组子鼠在成年期表现出铁吸收过多, 出现铁负荷, 游离的  $Fe^{2+}$  可作为体内氧化应激反应过程中的催化剂, 在机体铁负荷时,  $Fe^{2+}$  通过 Fenton 反应与 Haber-Weis 反应产生 ROS, 即  $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + HO^-$ , 加速机体氧化应激的过程, 导致线粒体、溶酶体、DNA 等损伤<sup>[13]</sup>。由于铁储存量的增加, 导致超氧自由基生成增多,  $Fe^{3+} + O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$ , 而 MDA 是氧化应激过程中的代谢产物, 通过检测 MDA 可判断机体氧化损伤的程度<sup>[14]</sup>。本实验中成年期子鼠实验组 MDA 水平高于对照组, 说明生命早期受到低铁干预的子鼠在成年期出现了氧化应激损伤, 同时 MDA 一定程度上可间接体现机体抗氧化系统对氧自由基的清除能力, 实验组 MDA 水平升高说明机体抗氧化能力较低。SOD 是机体抗氧化系统中固有存在的具有清除超氧自由基能力的物质, GSH-PX 在  $H_2O_2$  与 GSH 反应中起促进作用, 而此两者生成的氧化型谷胱甘肽(GSSG)和水分子, 在抗氧化过程中扮演催化剂的角色, 催化  $H_2O_2$  分解, 生成无毒的代谢产物, 降低过氧化程度, 对细胞膜结构和功能起保护作用<sup>[15-16]</sup>。GST 在还原型谷胱甘肽的解毒机制中起催化作用, 加速毒素清除过程从而达到解毒的目的<sup>[17]</sup>。而实验组子鼠抗氧化系统 SOD、GSH-PX、GST 活力均低于对照组, 抗氧化

系统不足以清除体内大量堆积的 ROS,致机体出现蛋白质、核酸、脂质等损害,从而刺激 GSH 修复作用增强,GSH 受氧化应激的影响合成减少,依赖于 GSH 修复作用的 GSH-PX 在大量自由基的环境中不能阻止铁依赖的脂质过氧化物转变为高活性的脂质自由基。实验组小鼠 GST 活力明显降低,抗氧化作用弱,不能还原受损的 DNA、蛋白质等物质,以上抗氧化系统功能的降低,致使细胞内大量自由基堆积,导致细胞损伤和死亡,最终引发铁死亡。

#### 4 结 论

铁代谢的调节不仅对维持正常的细胞功能至关重要,而且对预防铁介导的氧化应激所致铁死亡的发生也至关重要。所以,在生命早期应当监测孕妇及胎儿铁代谢指标,早期预防铁缺乏,减少成年期铁负荷致铁死亡的发生。根据目前报道的铁死亡相关研究,结合本实验研究提出以下几点:(1)单纯铁过载所致氧化应激最终导致细胞铁死亡与生命早期低铁干预致成年期铁负荷现象引发氧自由基增多导致细胞铁死亡调控机制是否相同,尚且需要进一步研究。(2)本实验在成年期通过检测酶学指标判断氧化应激诱导铁死亡的发生,可为以后的研究中进行细胞因子及基因分子水平检测提供更精确的铁死亡证据。(3)铁死亡可介导肿瘤细胞死亡,通过诱导机体发生铁死亡来消灭肿瘤细胞,如何来平衡氧化应激损伤与肿瘤的关系及如何诱导消灭特异性肿瘤细胞的铁死亡,仍待研究。

#### 参考文献

- [1] ZAFFAGNINI M, BEDHOMME M, MARCHAND C H, et al. Redox regulation in photosynthetic organisms: focus on glutathionylation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(6):567-586.
- [2] RAHUL S, ANDREW G. Iron, human growth, and the global epidemic of obesity[J]. *Nutrients*, 2013, 5(10):4231-4249.
- [3] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [4] 李瑶琪, 杨敏, 李晓天. 铁死亡的生化过程及对肿瘤的影响[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(8):838-843.
- [5] 蒋金朋, 王凤斐, 易村韪. 铁代谢异常与肿瘤研究进展[J]. *长江大学学报(自科版)*, 2018, 15(8):69-72.
- [6] 李蓉生. 正常铁代谢及血红蛋白的合成[J]. *中国全科医学*, 2006, 9(19):1579-1580.
- [7] ZAAHL M G, MERRYWEATHER-CLARKE A T, KOTZE M J, et al. Analysis of genes implicated in iron regulation in individuals presenting with primary iron overload[J]. *Hum Genet*, 2004, 115(5):409-417.
- [8] MERRYWEATHER-CLARKE A T, CADET E, BOMFORD A, et al. Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(17):2241-2247.
- [9] IMAM M U, ZHANG S, MA J, et al. Antioxidants mediate both iron homeostasis and oxidative stress[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7):671.
- [10] KALAIIVANI K. Prevalence & consequences of anaemia in pregnancy[J]. *Indian J Med Res*, 2009, 130(5):627-633.
- [11] 李玲, 赵成玉. 2 型糖尿病与铁代谢关系的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(76):83-85.
- [12] SFERRUZZI-PERRI A N, SANDOVICI I, CONSTAN-CIA M, et al. Placental phenotype and the insulin-like growth factors: resource allocation to fetal growth[J]. *J Physiol*, 2017, 595(15):5057-5093.
- [13] NIMSE S B, PALD. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms[J]. *Rsc Advances*, 2015, 5(35):27986-28006.
- [14] 张媛, 李红蔚, 郑芳, 等. 铁缺乏对大鼠血脂和肝脏脂质过氧化的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2011, 19(6):577-579.
- [15] COLAKOGLU H E, YAZLIK M O, KAYA U, et al. MDA and GSH-Px activity in transition dairy cows under seasonal variations and their relationship with reproductive performance[J]. *J Vet Res*, 2017, 61(4):497-502.
- [16] SCHAAR C E, DUES D J, SPIELBAUER K K, et al. Mitochondrial and cytoplasmic ROS have opposing effects on lifespan[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(2):e1004972.
- [17] VIJAYAKUMAR H, THAMILARASAN S K, SHANMUGAM A, et al. Glutathione transferases superfamily: cold-inducible expression of distinct GST genes in brassica oleracea[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):1211.

(收稿日期:2019-02-24 修回日期:2019-05-08)