

· 论 著 ·

乳蛋白铁螯合物对大鼠缺铁性贫血的影响研究

陈济丽¹, 李明慧¹, 王梦莹¹, 徐彩菊², 张世鑫², 严峻², 泮雯霏¹, 高鹤³, 李婕⁴, 王汉斌⁵, 马永庆⁶, 杨敏¹

1. 浙江大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 浙江 杭州 310000; 2. 浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051; 3. 浙江大学医学院附属第二医院临平院区, 浙江 杭州 311100; 4. 浙江省杭州市余杭区疾病预防控制中心, 浙江 杭州 311113; 5. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院, 浙江 杭州 310006; 6. 中国食品发酵工业研究院有限公司, 北京市蛋白功能肽工程技术研究中心, 北京 100015

摘要: **目的** 探讨乳蛋白铁螯合物对大鼠缺铁性贫血 (IDA) 的影响, 为新型补铁剂的开发利用提供依据。**方法** 70只 SPF级初断乳雌性SD大鼠随机分为7组, 每组10只; A正常对照组喂饲正常饲料, 其他组喂饲贫铁饲料进行IDA造模, 造模成功后随机纳入B模型对照组、C硫酸亚铁组、D乳铁蛋白组、E乳铁蛋白铁螯合物组、F酪蛋白低聚肽铁螯合物组和G乳清蛋白低聚肽铁螯合物组, 分别给予相应干预物灌胃, 每日1次, 其中C、E、F、G组干预物铁离子浓度均为2.0 mg/kg, D、E、F、G组蛋白或低聚肽浓度为2 000 mg/kg。21 d干预期间每周测定大鼠体重和血红蛋白 (Hb); 干预结束后收集外周血样本, 检测并比较各组血常规、铁代谢和肝功能指标变化。**结果** 干预后, 与B组相比, IDA大鼠血常规指标中, C、E、F和G组的Hb、红细胞计数、红细胞平均体积和红细胞压积升高, 游离原卟啉和红细胞平均血红蛋白浓度降低 (均 $P<0.05$); 铁代谢指标中, C、E和G组的血清铁蛋白升高, C、E、F和G组的血清铁升高; C、D、E、F和G组的不饱和铁结合力和总铁结合力降低 (均 $P<0.05$); 肝功能指标中, E和G组的谷丙转氨酶下降 (均 $P<0.05$)。**结论** 与传统补铁剂硫酸亚铁相比, 单纯的乳铁蛋白补充未改善大鼠IDA状态, 而乳蛋白铁螯合物尤其是乳清蛋白低聚肽铁螯合物在改善大鼠IDA状态、机体铁储备和肝功能受损方面效果更优。

关键词: 缺铁性贫血; 乳蛋白; 铁螯合物; 肝功能

中图分类号: R556.3 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2023) 10-0861-05

Effects of lactoprotein iron chelates on iron deficiency anaemia in rats

CHEN Jili¹, LI Minghui¹, WANG Mengying¹, XU Caiju², ZHANG Shixin², YAN Jun², PAN Wenfei¹, GAO He³, LI Jie⁴, WANG Hanbin⁵, MA Yongqing⁶, YANG Min¹

1. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; 2. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China; 3. Linping Branch, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 311100, China; 4. Yuhang District Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 311113, China; 5. Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China; 6. China Food Fermentation Industry Research Institute Co.,LTD., Beijing Engineering Research Center of Protein Functional Peptides, Beijing 100015, China

Abstract: Objective To investigate the effects of lactoprotein iron chelates on rats with iron deficiency anaemia (IDA), so as to provide insights into developing and utilizing novel iron supplements. **Methods** Seventy weaning female SPF-graded rats of the SD strain were randomly divided into the control group (A), model group (B), ferrous sulfate group (C), lactoferrin group (D), lactoferrin iron chelate group (E), Casein oligopeptide iron chelate group (F) and whey protein

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.10.007

基金项目: 中国食品发酵工业研究院有限公司&北京市蛋白功能肽工程技术研究中心开放课题 (519600-I41802); 浙江省基础公益研究计划项目 (LGF18H260009)

作者简介: 陈济丽, 硕士研究生在读

通信作者: 杨敏, E-mail: ymin36@zju.edu.cn

oligopeptide iron chelate group (G), with 10 rats in each group. The rats in group A were fed with normal diet, and the others were fed with poor iron diet for IDA modeling. The corresponding interventions were given by intragastric administration once a day. The iron ion concentrations of group C, E, F and G were 2.0 mg/kg, and the protein and oligopeptide concentrations of group D, E, F and G were 2 000 mg/kg. Body weight and hemoglobin of rats were measured weekly during 21-day intervention. At the end, peripheral blood samples were collected, and blood routine, iron metabolism and liver function indicators were determined. **Results** After the intervention, among blood routine indicators, the rats in group C, E, F and G showed elevated hemoglobin, red blood cell, mean corpuscular volume and hematocrit, and decreased free protoporphyrin and mean corpuscular hemoglobin concentration when compared with the rats in group B (all $P<0.05$); among iron metabolism indicators, the rats in group C, E and G showed elevated serum ferritin, the rats in group C, E, F and G showed elevated serum iron, the rats in group C, D, E, F and G showed decreased unsaturated iron binding capacity and total iron binding capacity when compared with the rats in group B (all $P<0.05$); among liver function indicators, the rats in group E and G showed decreased alanine transaminase when compared with the rats in group B (both $P<0.05$). **Conclusions** Lactoprotein alone could not completely improve IDA in rats compared with traditional iron supplement (ferrous sulfate). Lactoprotein iron chelate, especially whey protein oligopeptide iron chelate, could significantly improve IDA, iron reserve and liver function damage in rats.

Keywords: iron deficiency anaemia; lactoprotein; iron chelate; liver function

铁在机体中参与多项生理活动, 铁元素缺乏导致红细胞生成减少所引起的贫血称为缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA), 是营养性贫血中最常见的一种。IDA 是重大的公共卫生问题之一, 占全球疾病负担的 2.4%^[1]。目前 IDA 的主要防治方法是口服补铁剂, 而传统的补铁剂如硫酸亚铁和富马酸亚铁等, 具有性质不稳定、生物利用度差和胃肠道刺激等不良影响^[2], 游离的亚铁离子还易产生自由基造成细胞膜损伤^[3], 因此需要开发更为安全和有效的补铁剂。乳蛋白含有许多生物活性肽^[4], 具有增加铁吸收和生物利用度的潜力^[5]。已有研究表明乳铁蛋白^[6]、乳铁蛋白铁^[7]和酪蛋白肽铁^[8]对大鼠的缺铁性贫血均有改善作用; 且乳铁蛋白与铁螯合作为补铁剂可显著改善大鼠的贫血状态, 效果优于仅使用相同剂量的无机二价铁^[7]。因此, 本研究从动物水平观察乳铁蛋白和乳蛋白铁螯合物 (包括乳铁蛋白铁螯合物、酪蛋白低聚肽铁螯合物和乳清蛋白低聚肽铁螯合物) 改善 IDA 的效果, 并与硫酸亚铁进行比较, 为新型补铁剂的开发利用提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Sysmex1800i 全自动血液细胞分析仪 (日本希森美康公司); 7180 全自动生化分析仪 (日立有限公司); 戊巴比妥钠、甲醇、冰醋酸、无水乙醇、二甲苯 (国药集团化学试剂有限公司); 4% 多聚甲醛 (Biosharp 公司); 血红蛋白标准品 (美国 Sysmex Corporation 公司); $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (国药集团化学试剂有限公司); 乳铁蛋白、乳铁蛋白铁螯合物、酪蛋白

低聚肽铁螯合物和乳清蛋白低聚肽铁螯合物 (中国食品发酵工业研究院)。

1.2 实验动物

SPF 级 3 周龄初断乳 SD 雌性大鼠 70 只, 体重 60~80 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 生产许可证号为 SCXK (沪) 2017-005。饲料由北京科奥协力饲料有限公司提供, 饲料生产许可证号为京饲证 (2018) 06073。常规饲料为 AIN-93G 纯化饲料, 含铁量 48.0 mg/kg; 贫铁饲料在 AIN-93G 基础上修饰, 经普尼测试公司检测含铁量 9.5 mg/kg, 报告编号 GNADPGZA1S1021938。饲养环境: 在浙江省疾病预防控制中心分笼饲养, 温度为 20~24 °C, 湿度为 40%~70%, 光照条件为光照 12 h 和黑暗 12 h。实验前大鼠以 AIN-93G 常规饲料适应性饲养 3 d, 实验期间大鼠自由进食饮水, 饮用水使用去离子水避免铁污染。本研究通过浙江省疾病预防控制中心实验动物伦理委员会审查, 审批号: 2021-005。

1.3 方法

1.3.1 大鼠 IDA 模型建立

适应性饲养 3 d 后, 建立大鼠 IDA 模型。造模当天记为第 0 天, 随机选取 10 只大鼠作为 A 正常对照组, 以 AIN-93G 常规饲料喂养, 其余大鼠均以贫铁饲料喂养。在造模第 28 天, 对所有大鼠进行称重, 剪尾测定血红蛋白 (Hb), 将 $\text{Hb}<100 \text{ g/L}$ 的大鼠判定为 IDA 造模成功。

1.3.2 干预物制备

酪蛋白和乳清蛋白低聚肽粉制备方法: 蛋白粉按料液比 1:15 混合匀浆后加热至 50~55 °C, 加入酸性蛋白酶、中性蛋白酶和木瓜蛋白酶, 灭酶, 离心,

收集上清液，喷雾干燥。乳蛋白（乳铁蛋白、酪蛋白低聚肽和乳清蛋白低聚肽）铁螯合物制备方法：称取 200 g 乳蛋白干粉，溶解于 3 L 蒸馏水中，加入 50.0 g $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ ，水浴反应 60 min，冷却至室温；加入 4 倍体积的无水乙醇，室温放置 1 h 后抽滤收集沉淀，干燥。采用常压干燥法测定水分含量；采用灼烧法测定灰分含量；采用凯氏定氮法测定蛋白质含量。见表 1。

表 1 干预物成分

Table 1 Components of iron supplements

名称	水分/%	灰分/%	蛋白质 干基/%	低聚肽含 量干基/%
乳铁蛋白	6.54	7.28	71.88	0
乳铁蛋白铁螯合物	5.88	14.34	66.67	0
酪蛋白低聚肽铁螯合物	4.05	3.90	91.90	73.30
乳清蛋白低聚肽铁螯合物	3.73	2.54	73.76	62.66

1.3.3 动物分组与干预

60 只大鼠 IDA 造模成功后随机分为 B 模型对照组、C 硫酸亚铁组、D 乳铁蛋白组、E 乳铁蛋白铁螯合物组、F 酪蛋白低聚肽铁螯合物组和 G 乳清蛋白低聚肽铁螯合物组，每组 10 只。C、D、E、F、G 组分别给予相应的干预物灌胃，每日 1 次，其中 C、E、F、G 组干预物铁离子浓度均为 2.0 mg/kg，D、E、F、G 组蛋白或低聚肽浓度为 2 000 mg/kg，各组均饮用去离子水。干预期间，A 组大鼠继续以 AIN-93G 常规饲料喂养，其余组大鼠继续以贫铁饲料喂养。干预持续 21 d，每周称重并检测 Hb。干预后，实验过程中存在溶血现象，部分血液数据有异常值，故结果部分最后纳入 64 只大鼠。

1.3.4 外周血样本收集

干预后禁食 12 h，自由饮水，禁食结束后称重并记录，用 2% 戊巴比妥钠按照 0.25 mL/100 g 腹腔注射，用棉签试探眨眼反射是否消失。深度麻醉后沿腹中线切开，腹主动脉采血至 EDTA 抗凝管和 SST 促凝管中直到血液流尽。将所有促凝管在 4 °C 静置 2 h 后，3 000×g 离心 10 min 得到血清。将血液样本分装后立即冷冻在液氮中，并保存在 -80 °C 冰箱等待进一步检测。

1.3.5 血常规、铁代谢和肝功能指标测定

采用氰化高铁血红蛋白 (HiCN) 法检测大鼠 Hb；以乙酸乙酯-乙酸 (体积比 4 : 1) 混合液和 0.5 mol/L 盐酸提取分离，采用荧光分光光度计法检测外

周血中的游离原卟啉 (FEP)；采用全自动血生化分析仪检测外周血常规、铁代谢和肝功能指标。血常规指标包括 Hb、红细胞计数 (RBC)、红细胞平均体积 (MCV)、红细胞平均血红蛋白量 (MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC) 和血细胞压积 (HCT)；铁代谢指标包括血清铁蛋白 (SF)、血清铁 (SI)、不饱和铁结合力 (UIBC) 和总铁结合力 (TIBC)；肝功能指标包括谷丙转氨酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、谷草转氨酶 (AST) 和直接胆红素 (DBIL)。

1.4 统计分析

采用 R 4.2.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布或近似正态分布，采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述。方差齐的多组间比较采用单因素方差分析，方差不齐的多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验，进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IDA 大鼠血常规指标比较

如表 2 所示，造模后干预前，与 A 组相比，B 组的 Hb、RBC、MCV 和 HCT 降低，FEP 和 MCHC 升高 (均 $P < 0.05$)。干预后，与 B 组相比，C、E、F、G 组的 Hb、RBC、MCV 和 HCT 升高，FEP 和 MCHC 降低 (均 $P < 0.05$)；与 A 组相比，C、E、F、G 组的 FEP、MCV 和 MCHC 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。各组间 MCH 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 IDA 大鼠铁代谢指标比较

如表 3 所示，造模后干预前，与 A 组相比，B 组的 SF 和 SI 降低，UIBC 和 TIBC 升高 (均 $P < 0.05$)。干预后，与 B 组相比，C、E 和 G 组的 SF 升高，C、E、F 和 G 组的 SI 升高，C、D、E、F 和 G 组的 UIBC 和 TIBC 降低 (均 $P < 0.05$)；与 A 组相比，C、E、F 和 G 组的 SF、SI、UIBC 和 TIBC 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 IDA 大鼠肝功能指标比较

如表 4 所示，造模后干预前，与 A 组相比，B 组的 ALT 和 ALP 水平均上升 (均 $P < 0.05$)。干预后，与 B 组相比，E 和 G 组的 ALT 下降 (均 $P < 0.05$)；与 A 组相比，C、E、F 和 G 组的 ALT 差异无统计学意义，F 和 G 组的 ALP 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠血常规指标比较

Table 2 Comparison of blood routine indicators in rats of each group

组别	n	FEP/ (μg/L)	Hb/ (g/L)	RBC/×10 ¹²	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/ (g/L)	HCT/%
A	7	334.76±52.97 ^①	163.46±14.42 ^①	8.16±0.47 ^①	53.16±3.76 ^①	18.23±0.94 ^①	343.57±9.18 ^③	43.26±1.72 ^①
B	10	534.96±115.79 ^②	93.64±7.89 ^②	4.60±1.42 ^④	38.06±1.89 ^②	17.88±4.15 ^①	466.30±90.32 ^①	17.30±4.45 ^④
C	10	415.87±56.01 ^①	136.16±6.33 ^{③④}	6.90±0.71 ^②	52.89±4.58 ^①	19.49±1.76 ^①	368.60±11.05 ^{②③}	36.27±1.80 ^②
D	8	600.27±122.80 ^②	101.16±11.55 ^②	5.75±1.27 ^③	38.89±2.40 ^②	15.75±2.78 ^①	404.52±62.26 ^②	22.25±4.59 ^③
E	9	417.69±87.59 ^①	134.17±5.76 ^③	7.03±0.56 ^②	50.58±2.68 ^①	18.73±1.34 ^①	370.40±20.97 ^{②③}	35.45±1.65 ^②
F	10	373.19±104.93 ^①	138.71±9.51 ^{③④}	7.07±0.70 ^②	52.95±3.24 ^①	19.00±1.18 ^①	359.00±6.74 ^{②③}	37.26±1.85 ^②
G	10	403.92±37.30 ^①	145.98±8.29 ^④	7.15±0.42 ^②	52.74±1.97 ^①	19.01±1.06 ^①	360.40±8.73 ^{②③}	37.64±1.49 ^②
F/Z值		9.434 ^⑤	62.460 ^⑤	15.255 ^⑤	46.187 ^⑤	11.052 ^⑥	29.106 ^⑥	50.935 ^⑥
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.084	<0.001	<0.001

注：上标相同数字表示差异无统计学意义，不同数字表示差异有统计学意义；^⑤为F值；^⑥为Z值。

表 3 各组大鼠铁代谢指标比较

Table 3 Comparison of iron metabolism indicators in rats of each group

组别	n	SF/ (ng/mL)	SI/ (μmol/L)	UIBC/ (μmol/L)	TIBC/ (μmol/L)
A	7	263.57±35.05 ^①	36.29±12.01 ^①	33.20±12.41 ^③	69.49±4.56 ^③
B	10	208.50±22.11 ^②	6.36±1.94 ^②	137.82±9.53 ^①	144.18±9.83 ^①
C	10	250.70±30.44 ^①	34.27±11.44 ^①	44.09±14.28 ^③	78.36±8.26 ^③
D	8	212.62±19.23 ^②	12.26±6.04 ^②	122.78±18.16 ^②	135.04±15.01 ^②
E	9	243.78±24.59 ^①	38.72±17.78 ^①	36.48±17.15 ^③	75.20±5.34 ^③
F	10	231.10±24.71 ^{①②}	37.00±12.08 ^①	37.72±14.77 ^③	74.72±10.63 ^③
G	10	242.40±14.92 ^①	44.36±12.71 ^①	30.49±13.38 ^③	74.85±6.02 ^③
F值		5.583	14.696	94.595	111.444
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：上标相同数字表示差异无统计学意义，不同数字表示差异有统计学意义。

表 4 各组大鼠肝功能指标比较

Table 4 Comparison of liver function indicators in rats of each group

组别	n	TP/ (g/L)	ALB/ (g/L)	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	DBIL/ (μmol/L)	ALP/ (U/L)
A	7	51.04±3.75 ^{①②}	29.77±2.31 ^①	16.00±1.83 ^②	122.57±13.56 ^①	1.53±0.18 ^①	124.43±32.55 ^③
B	10	53.19±3.48 ^①	30.17±1.77 ^①	25.50±6.45 ^①	156.80±18.77 ^①	1.45±0.38 ^①	179.60±53.26 ^{①②}
C	10	48.58±2.84 ^{②③}	27.48±1.57 ^②	20.10±3.54 ^{①②}	136.00±39.50 ^①	1.46±0.29 ^①	182.90±30.61 ^{①②}
D	8	48.76±3.86 ^{②③}	27.23±2.08 ^②	21.62±2.88 ^{①②}	120.75±25.47 ^①	1.64±0.56 ^①	231.88±56.37 ^①
E	9	47.54±2.44 ^{②③}	26.73±1.66 ^②	19.33±4.09 ^②	133.33±64.23 ^①	1.78±0.76 ^①	217.89±89.14 ^{①②}
F	10	45.98±5.20 ^③	25.79±2.96 ^②	21.30±5.23 ^{①②}	127.40±24.35 ^①	1.38±0.34 ^①	158.20±24.53 ^{②③}
G	10	45.09±4.15 ^③	24.84±2.57 ^②	19.00±4.78 ^②	133.00±27.99 ^①	1.60±0.37 ^①	154.40±42.56 ^{②③}
F/Z值		5.284 ^④	7.358 ^④	17.244 ^⑤	1.114 ^④	1.970 ^⑤	20.596 ^⑤
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.366	0.084	0.003

注：上标相同数字表示差异无统计学意义，不同数字表示差异有统计学意义；^④为F值；^⑤为Z值。

3 讨论

本研究建立了 IDA 大鼠模型探究乳蛋白铁螯合

物改善 IDA 的潜在功效。实验发现，除乳铁蛋白组外，在相同剂量铁的补充下，其他干预组均可改善 IDA 大鼠的贫血；其中，乳清蛋白低聚肽铁螯合物和

酪蛋白低聚肽铁螯合物改善贫铁效果与传统补铁剂硫酸亚铁相近。这一结果与王小丹等^[6]的研究相似,可能是因为乳铁蛋白作为一种相对较大的蛋白质(~80 kD),无法较大程度直接穿过血液/肠道屏障并促进铁补充^[9]。相比硫酸亚铁,乳清蛋白的低分子量^[10-11]和立体空间结构的二价金属离子结合蛋白可提高铁的生物利用度和生物活性^[12],部分解释了乳清蛋白低聚肽铁螯合物的优势。CHAUD等^[13]使用酪蛋白水解物螯合三价铁作为IDA大鼠的补铁剂,证明短时间内口服酪蛋白水解物可以促进铁的吸收;贫血大鼠的14天补充实验发现,酪蛋白水解物螯合三价铁将膳食铁转化为血红蛋白铁的功效与将硫酸铁转化为血红蛋白铁的功效相似。

肝脏可整合来自铁、红细胞生成和炎症的调节信号以控制铁调素产生,也可在铁超负荷的情况下清除过量循环非转铁蛋白结合铁^[14]。缺铁性贫血与组织铁超负荷有关^[15]。 β -乳球蛋白水解铁复合物形式的铁强化有助于保护贫血大鼠的肝脏、血液化学和抗氧化酶的完整性^[16]。

本研究中,模型对照组大鼠血清ALT和AST水平明显升高,说明IDA可能引起大鼠一定程度的肝损伤。然而,即使是相同剂量的铁元素,不同补铁剂对于肝脏的保护作用也不相同。本研究观察到,酪蛋白低聚肽铁螯合物和乳清蛋白低聚肽铁螯合物干预对于IDA大鼠肝损伤的改善效果更为显著。有研究显示补充乳清蛋白浓缩铁复合物可以降低IDA大鼠的低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油和胆固醇水平^[11],从而一定程度上改善肝脂代谢。但乳清蛋白低聚肽铁螯合物为何能有效改善铁缺乏大鼠的脂代谢,进而发挥肝脏保护作用,其机制值得进一步深入研究。

综上所述,单纯的乳铁蛋白补充并不能改善大鼠IDA状态,而乳蛋白铁螯合物尤其是乳清蛋白低聚肽铁螯合物,比之传统补铁剂硫酸亚铁,在改善大鼠IDA状态、机体铁储备和肝功能受损方面效果更优,是一类有应用前景的新型补铁剂。

参考文献

- [1] KASSEBAUM N J, GBD 2013 ANEMIA COLLABORATORS. The global burden of anemia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30 (2): 247-308.
- [2] PASRICHA S R, TYE-DIN J, MUCKENTHALER M U, et al. Iron deficiency [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10270): 233-248.

- [3] LI W F, MA H H, YUAN S, et al. Production of pyracantha polysaccharide-iron (III) complex and its biologic activity [J/OL]. *Molecules*, 2021, 26 (7) [2023-09-04]. <https://doi.org/10.3390/molecules26071949>.
- [4] 孙雪姣, 李蕊, 刘雨萌, 等. 乳中生物活性肽对人体健康影响的研究进展 [J]. *乳业科学与技术*, 2018, 41 (3): 42-46.
- [5] TENENBAUM M, DERACINOIS B, DUGARDIN C, et al. Identification, production and bioactivity of casein phosphopeptides—A review [J/OL]. *Food Res Int*, 2022, 157 [2023-09-04]. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111360>.
- [6] 王小丹, 刘珊, 徐海滨, 等. 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 [J]. *卫生研究*, 2012, 41 (1): 13-17, 22.
- [7] 房玥晖, 冯鑫, 徐昊, 等. 铁饱和和重组人乳铁蛋白对大鼠缺铁性贫血的恢复作用 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2013, 45 (3): 417-421.
- [8] WALTERS M E, ESFANDI R, TSOPMO A. Potential of food hydrolyzed proteins and peptides to chelate iron or calcium and enhance their absorption [J/OL]. *Foods*, 2018, 7 (10) [2023-09-04]. <https://doi.org/10.3390/foods7100172>.
- [9] KRUZEL M L, OLSZEWSKA P, PAZDRAK B, et al. New insights into the systemic effects of oral lactoferrin: transcriptome profiling [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99 (1): 47-53.
- [10] GÓMEZ-GRIMALDOS N A, GÓMEZ-SAMPEDRO L J, ZAPATA-MONTOYA J E, et al. Bovine plasma hydrolysates' iron chelating capacity and its potentiating effect on ferritin synthesis in Caco-2 cells [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (12): 10907-10912.
- [11] PATIL P J, USMAN M, ZHANG C, et al. An updated review on food-derived bioactive peptides: focus on the regulatory requirements, safety, and bioavailability [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2022, 21 (2): 1732-1776.
- [12] 黄梦君, 许淑芳. 食源性低聚肽的消化吸收机制及营养功能的研究进展 [J]. *中国食物与营养*, 2021, 27 (10): 55-58.
- [13] CHAUD M V, IZUMI C, NAHAAL Z, et al. Iron derivatives from casein hydrolysates as a potential source in the treatment of iron deficiency [J]. *J Arg Food Chem*, 2002, 50 (4): 871-877.
- [14] XU Y, ALFARO-MAGALLANES V M, BABITT J L. Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193 (5): 882-893.
- [15] PAN W F, GAO H, YING X, et al. Food-derived bioactive oligopeptide iron complexes ameliorate iron deficiency anemia and offspring development in pregnant rats [J/OL]. *Front Nutr*, 2022, 9 [2023-09-04]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.997006>.
- [16] WU W, YANG Y, SUN N, et al. Food protein-derived iron-chelating peptides: the binding mode and promotive effects of iron bioavailability [J/OL]. *Food Res Int*, 2020, 131 [2023-09-04]. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.108976>.

收稿日期: 2023-04-27 修回日期: 2023-09-04 本文编辑: 刘婧出