

安丽娟,周静晖,祁羽菲,等. 铁过载小鼠模型构建的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(4): 593–606.

AN L J, ZHOU J H, QI Y F, et al. Research progress on the construction of mouse models of iron overload [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(4): 593–606.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.04.013

铁过载小鼠模型构建的研究进展

安丽娟¹, 周静晖¹, 祁羽菲¹, 曾丽蓉^{2*}, 郝征²

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学中医学院, 天津 301617)

【摘要】 铁过载是指体内铁含量超过生理需求, 导致铁在器官中沉积的病理状态。铁过载小鼠模型是研究铁代谢紊乱和相关疾病的重要工具。本文综述了目前铁过载小鼠模型构建中较为常用的造模方法, 主要分为两类: (1) 通过肠外补铁 (注射铁剂) 或肠内补铁 (口服铁剂) 构建外源性铁过载小鼠模型; (2) 通过筛选特定小鼠品系或铁代谢相关基因修饰构建自发性铁过载模型。肠外补铁周期短、成功率高, 适用于单一和复合铁过载模型。但高吸收率可能引起毒性反应, 需预实验确定最佳剂量。肠内补铁操作简单、安全, 但吸收率低, 造模周期长。自发性铁过载模型主要用于特定的基因研究, 操作复杂、成本高。不同的造模方法基本能够对应临床中原发性及继发性铁过载相关疾病, 有助于深入理解铁过载的病理机制, 并为开发新的治疗方法提供实验基础。

【关键词】 铁过载; 小鼠模型构建; 评价指标

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 04-0593-14

Research progress on the construction of mouse models of iron overload

AN Lijuan¹, ZHOU Jinghui¹, QI Yufei¹, ZENG Lirong^{2*}, HAO Zheng²

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Corresponding author: ZENG Lirong. E-mail: zlr87108@126.com

【Abstract】 Iron overload refers to the pathological state in which the iron content in the body exceeds physiological requirements, resulting in the deposition of iron in the organs. Iron overload mouse models are an important tool for the study of iron metabolism disorders and related diseases. This paper summarizes the commonly used modeling method used in the construction of iron overload mouse models, which mainly comprise two categories. (1) exogenous iron overload mouse models, constructed through supplementation with extraenteral iron (injected iron) or intrainestinal iron (oral iron); (2) spontaneous iron overload models, constructed by screening for specific mouse lines or modifying iron metabolism-related genes. The method involving extraenteral iron supplementation has a short modeling duration and a high success rate, making it suitable for single and composite iron overload models. However, the high iron absorption rate may cause toxic reactions; thus, the optimal dose needs to be determined in advance. By contrast, intrainestinal iron supplementation is simple and safe, but has a low iron absorption rate and a long modeling duration. The spontaneous iron overload model is mainly used for specific genetic research studies,

【基金项目】 天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题 (2023082)。

Funded by Tianjin Municipal Health Commission's Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Scientific Research Project (2023082).

【作者简介】 安丽娟, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医临床基础。Email: 1341990249@qq.com

【通信作者】 曾丽蓉, 女, 博士, 讲师, 研究方向: 中西医结合治疗血液病机制。Email: zlr87108@126.com

which are complex and involve high costs. The various modeling method offer diverse research pathways, spanning from molecular to systemic levels. This diversity is conducive to gaining an in-depth understanding of the pathological mechanisms underlying iron overload and provides an experimental basis for the development of new treatments.

【Keywords】 iron overload; mouse model construction; evaluation indicators

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

铁过载是指由于体内铁的供给超过铁的需求、铁利用障碍、相关基因突变等原因导致铁广泛沉积于人体器官和组织的实质细胞,常伴有纤维组织显著增生,导致多脏器的结构损害和功能障碍^[1]。铁过载显著增加各类疾病的发病风险,包括肝疾病、糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症、肾疾病、骨骼疾病和感染性疾病等^[2-3]。

随着对铁过载发病机制的认识和新药开发的研究增多,建立稳定可靠的与人体铁过载发病相近或相似的动物模型显得极为重要。因小鼠的生理特征与人类相似,且具备遗传背景清晰、实验操作成熟、检测手段丰富等特征,在铁过载相关的实验研究中,多将小鼠作为实验对象,其品种包括 C57BL/6、BALB/c、ICR 等。目前关于铁过载小鼠模型的造模方式种类繁多,各有优势与不足。本文就近年来铁过载经典小鼠模型的造模机制和方法等相关研究进行梳理,旨在对铁过载小鼠模型的合理构建提供方法与思路。

1 铁过载概述

铁是一种基本的无机营养素,参与体内多种生化反应,如能量获取或氧气运输等均需要足量的铁供应^[4]。成年人体内约含 3.5 ~ 4.5 g 铁,其主要来源为衰老的红细胞和膳食中的铁摄入^[5]。一般情况下,铁是高度保守的,不易从体内流失。人体没有明确的铁排泄机制,但正常生理情况下,机体通过细胞脱落、汗液、尿液、粪便以及月经等方式排出微量的铁。每天损失的铁含量为 1 ~ 2 mg^[6]。无论铁的生理浓度如何,系统性铁排泄都以几乎稳定的基础速率排出^[7]。一般情况下,若机体出现血清铁含量升高、血清铁蛋白水平增加及转铁蛋白饱和度增加等情况,则提示发生铁过载。过量的铁以未结合的形式存在,易在二价和三价形式之间变化,因此常作为电子载体,催化各类生化反应。如过量的铁通过芬顿(Fenton)反应产生大量的活性氧(reactive oxygen

species, ROS),导致严重的氧化应激,并进一步破坏脂质、DNA、蛋白质等生物分子,引起细胞毒性。分子和细胞水平的损伤最终会导致器官功能障碍^[8]。因此,铁过载具有毒性作用。

铁过载一般分为原发性铁过载(先天性铁代谢障碍)与继发性铁过载(长期输血治疗等)^[9](见表 1)。铁在生理情况下受到细胞及全身水平的严格调控。铁的全身调节主要通过铁转运蛋白(ferroportin, FPN)和铁调素(hepcidin, HEPC)之间的相互作用来完成^[10]。FPN 主要在十二指肠黏膜细胞、肝细胞和巨噬细胞中表达。它介导膳食铁的吸收、肝铁释放和巨噬细胞中铁再循环的调节。HEPC 是一种在肝中产生的肽激素,是铁稳态的关键调控因子^[11]。它在血浆中循环并与 FPN 结合,诱导其降解。当体内有足量铁时,肝产生 HEPC,阻止铁从食物中继续被吸收。当铁储备不足时,HEPC 的产生被抑制,FPN 介导的铁从十二指肠黏膜细胞输出和铁向转铁蛋白的转移得以顺利进行^[12]。因此,HEPC/FPN 调节系统的紊乱、HEPC 低表达、铁转运障碍、肠道铁吸收增加等均可引起机体铁过载。此外,长期输血治疗作为铁过载的另一大诱因:一方面,输入的红细胞浓缩物富含铁质,其含量超出了机体自身的铁代谢能力范围,导致多余的铁元素在体内组织长期累积,影响组织器官功能;另一方面,长期输血抑制患者自身造血功能,减少机体对铁の利用,进一步加重铁在体内的蓄积。研究表明,长期输血患者每年的铁负荷量与输血量及平均红细胞比容成正比^[13]。

越来越多的证据表明,铁过载参与了多种疾病的进展,但是铁过载在其中所扮演的角色和确切机制尚不清楚。在关于铁过载的研究中,建立合适的动物模型来模拟铁过载造成疾病的相关机制和新药的研发成为了广泛关注的热点^[14-16]。目前,铁过载小鼠模型的构建方法主要分为两类:(1)通过摄入外源性铁剂,增加机体铁负

表 1 常见发生铁过载的疾病及机制

Table 1 Common diseases associated with iron overload and the mechanisms

常见发生铁过载的疾病分类 Classification of diseases with iron overload		铁过载发生机制 Mechanisms of iron overload
原发性铁过载 Primary iron overload	基因突变 Gene mutation	各种类型的遗传性血色沉着症 Various types of hereditary hemochromatosis (HH)
	遗传性贫血伴无效红细胞生成 Hereditary anemia with ineffective erythropoiesis	先天性铁粒幼细胞性贫血 Congenital sideroblastic anemia
	无效性红细胞生成 Ineffective erythropoiesis	先天性红细胞生成障碍性贫血 Congenital dyserythropoietic anemia
继发性铁过载 Secondary iron overload	慢性输血治疗 Chronic transfusion therapy	非输血依赖性地中海贫血 Non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT)
		骨髓增生异常综合征 Myelodysplastic syndrome (MDS)
		再生障碍性贫血 Aplastic anemia
		原发性骨髓纤维化 Primary myelofibrosis
		铁调素/铁转运蛋白系统紊乱 Disordered HEPC/FPN system
		铁转运障碍 Disordered iron transport
		肠道铁吸收增加 Increased intestinal iron absorption
		肠道铁吸收增加 Increased intestinal iron absorption
		红细胞浓缩物提供高铁 High iron supply from red cell concentrates

荷,构建继发性铁过载模型;(2)通过筛选特定小鼠品系,或经铁代谢调控基因修饰,破坏 HEPC/FPN 调节系统,导致铁代谢紊乱,进而构建自发性铁过载模型。

这两类模型构建方法引起的铁代谢失衡病理过程如下:一方面,过量的铁进入血液循环,血清铁水平升高;另一方面,铁积累导致氧化应激,损伤细胞和组织,进而引发诸多病理表现。体内铁储存在网状内皮系统中,故过量铁首先沉积于肝、脾。当铁在体内过度蓄积,将导致转铁蛋白饱和度升高,非转铁蛋白结合铁形成,对铁敏感的靶器官如心脏、内分泌腺具有不同于网状内皮系统可控的铁摄取、清除机制,直接摄取循环中的非转铁蛋白结合铁,导致铁过度沉积。因此,铁过载常累及肝、脾、心脏和内分泌腺,并依据铁的沉积速度及程度的差异,对其产生不同程度的功能性和结构性的影响,进而在整体上改变机体的生理状态并引发一系列与铁过载相关的疾病表现。衡量铁过载模型的成功与否及稳定性,通常取决于组织器官层面过量铁所致的病理表现。

2 外源性铁过载小鼠模型的构建方法

根据铁剂的吸收途径,可将外源性铁过载模型的构建方法分为肠外补铁和肠内补铁两种类型。肠外补铁通过注射等方式直接将铁剂输送至血液循环,而肠内补铁则通过口服铁剂使铁经

胃肠道吸收进入体内。不同的给药方式直接影响铁过载模型的建立和实验结果的解读。

2.1 注射外源性铁剂(肠外补铁)

2.1.1 注射性铁剂的选择

自 1927 年起,人们就开始对在动物体内引入不同形式的过量铁的后果进行了反复研究,如离子铁胶体氢氧化铁或糖化氧化铁的化合物等^[17-18]。目前在铁过载模型构建中常用的注射铁剂有:右旋糖酐铁(iron dextran, FeDx)、蔗糖铁(iron sucrose)、铁糊精(iron dextrin)和枸橼酸铁铵(ferric ammonium citrate, FAC)等。

将氢氧化铁与低分子量的右旋糖酐结合制成的 FeDx^[19]具有吸收良好、pH 稳定、低毒性等特性,且价格便宜,给药方便,可经腹腔、皮下、肌肉等多途径给药,故被广泛应用于实验研究中。但 FeDx 释放铁离子的速度较快,或对部分组织造成一定的毒性作用或不良反应。与 FeDx 相比,蔗糖铁^[20]生物利用度更高,安全性更高,总体不良反应率明显降低。但是,从铁-碳水化合物复合物的稳健性来看,蔗糖铁的稳健性较差,容易释放更多不稳定的铁,铁过载程度较难控制。铁糊精^[21]在小鼠体内的分布较为均匀,毒性小,作用持久,有较好的稳定性。但是,铁糊精在小鼠体内释放铁离子的速度相对较慢,给药剂量较难控制,且价格较高。FAC^[22]多应用于体外研究中,在小鼠铁过载模型中应用较少。因为 FAC 铁离子的释放和吸收相对复杂,小鼠体内的消化系

统会对 FAC 进行一系列的处理,使得铁离子的释放和吸收难以精确控制。综合来看,在铁过载小鼠模型的构建中,FeDx 是注射性外源性铁剂的最佳选择,在实验研究中应用最为普遍。

另外,肠外补铁剂多以肌肉注射或静脉注射的方式应用于临床^[23-24],但在广泛性的铁过载小鼠模型中常采取腹腔注射的给药方式来进行模型的建立(见表 2、表 3)。原因在于,肌肉注射、皮下注射或尾静脉注射的方式容易引起注射部位痉挛或坏死。腹腔注射能降低这些风险,且经腹腔注射的铁制剂吸收水平较高,所需造模周期较短。通过腹腔注射来建立的小鼠模型大多 4 ~ 8 周即可达到较高水平的铁过载。

2.1.2 小鼠品系的选择

在铁过载模型构建中,C57BL/6、BALB/c 与 ICR 小鼠为常用品系,三者因自身特性差异而在应用中有所不同。C57BL/6 小鼠因具备稳定的遗传背景和良好的繁殖性能而被广泛应用于实验研究中,是铁过载模型构建时的首选小鼠品系。该品系起源于 Abby Lathrop 的近亲繁育,衍生出 C57BL/6N、C57BL/6J 等多个亚系。不同亚系的小鼠在遗传、生理和行为上存在显著差异^[25]。例如,C57BL/6J 小鼠对高脂饮食敏感,适用于代谢综合症的研究与造模,陈洁等^[26]在探究铁过载对不同高脂膳食所致肝损伤影响时采用其构建铁过载合并非酒精性肝病复合模型。此外,C57BL/6 是首个完成基因组测序的小鼠品系,其在基因操作中具有卓越的稳定性和可预测性,C57BL/6N 亚系被国际敲除小鼠联盟选为标准背景品系,使其成为转基因和基因敲除模型的首选。

BALB/c 小鼠起源于 DBA 和 Bagg 白化病衍生形成的近交系小鼠,与 C57BL/6 小鼠均具有近交系遗传背景一致的优势。但 BALB/c 小鼠在细胞因子合成和免疫反应方面具有独特性,故被广泛应用于免疫学相关的实验研究中^[25]。在再生障碍性贫血合并铁过载的实验研究中,需经免疫介导构建再障模型,常优先选择 BALB/c 小鼠^[27-28]。

ICR 小鼠起源于 Swiss 小鼠群,属于远交群小鼠。与近交系的 C57BL/6 和 BALB/c 小鼠相比,ICR 小鼠在与高级神经系统相关的行为学表现中,展现出更强的探索能力和记忆力^[29]。在特定

研究领域,如探索铁过载对脑铁分布与脑功能影响的机制研究中,ICR 小鼠因其独特的生物学特性而被选用^[30]。然而,ICR 小鼠在构建铁过载模型中的使用相对较少,这可能与遗传背景的多样性有关。不同国家引进的 ICR 小鼠群体间存在遗传差异,这可能影响实验结果的一致性和重复性。相比之下,C57BL/6 和 BALB/c 小鼠因其遗传背景的均一性,更能确保实验结果的稳定性和可靠性。在构建铁过载模型时,应综合考虑研究对象、实验目的和疾病种类,谨慎选择适宜的小鼠品系。

在建立单一铁过载模型时,不同造模方案中的给药剂量、给药时间、注射频率与方式等存在明显差异(见表 2)。若注射过于频繁、剂量过大易引起小鼠死亡,而剂量过小、间隔时间长则造模周期延长。以 FeDx 为例,近年来的相关实验研究表明,其注射总量低至 0.72 g/kg^[38],高至 8 g/kg 均能成功诱导铁过载。单次注射量一般在 100 ~ 200 mg/kg,注射次数为 8 ~ 14 次,造模周期在 4 ~ 8 周。造模结束后,铁过载小鼠模型评价多依靠血液学指标和组织学检查结果。血液学指标以血清铁为主,组织学检查方法多采用原子吸收分光光度法检测组织铁沉积水平或组织切片镜下观察铁含量等。一般多选择铁过载最常影响的肝、脾、心脏、胰腺等组织进行铁含量测定,以核验铁过载模型的成功建立。

大多数研究指出,小鼠模型的铁过载程度随注射铁剂剂量增加而加重,然而部分研究得出了相反的结论。如 MUSUMECI 等^[32]使用 C57BL/6 和 B6D2F1 两种品系小鼠行腹腔注射 FeDx 造模时发现肝铁含量随时间推移明显降低,且大量铁通过消化道排泄,而 C57BL/6 小鼠这种改变更为明显;GOLBERG 等^[40]和 CHAPPELLE 等^[41]观察到肌肉注射 FeDx 构建的铁过载模型大量铁从尿液中排出,这种铁的排出可能与肾损伤有关。上述现象提示啮齿类动物可能存在不同于人类的铁排泄机制,对维持小鼠组织细胞恒定高铁浓度有不利影响。由于样本数量较少,还需扩大样本数量以得出更为可靠的结论。

目前,关于铁过载合并其他疾病的复合小鼠模型的实验研究中,所涉及的病种包括血液系统疾病、肾疾病、骨骼疾病等(见表 3)。

表 2 肠外补铁构建单一铁过载小鼠模型的造模方案

Table 2 Modelling schemes for constructing a single iron overload mouse model by intestinal iron supplementation

小鼠品种 Mouse species	造模方法 Modelling method	给药方案 Dosing regimen	给药总剂量 Total dose	造模时长 Duration	评价指标 Evaluation indicators
C57BL/6 ^[31]		每次 12.5、25、50 mg/mL, 0.2 mL, 每日 3 次, 共 14 次 12.5, 25, 50 mg/mL, 0.2 mL each time, 3 times a day, for a total of 14 times	35、70、140 mg	6 周 6 weeks	小鼠状态, 肝、脾和骨髓的铁沉积 General condition of the mice, iron deposition in the liver, spleen and bone marrow
C57BL/6, B6D2F1 ^[32]		1 g/kg, 每次 1 周, 共 8 次 1g/kg, once a week, for a total of 8 times	8 g/kg	8 周 8 weeks	尿与粪便中的铁排泄, 肝、心脏组织的铁沉积 Iron excretion in urine and feces, iron deposition in liver and heart tissues
C57BL/6 ^[33-34]		每次 10 mg, 每周 2 次, 共 8 次 10 mg each time, twice a week, for a total of 8 times	80 mg	4 周 4 weeks	血常规, 血清铁, 肝、脾、心脏、股骨铁沉积, 血清铁调素水平 Blood cell count, serum iron level, iron deposition in the liver, spleen, heart and femur, serum hepcidin level
C57BL/6J ^[35]	腹腔注射 FeDx Intraperitoneal injection of FeDx	每次 0.25、0.5、1.0 g/kg, 0.2 mL, 2 次/周, 共 8 次 0.25, 0.5, 1.0 g/kg, 0.2 mL each time, twice a week, for a total of 8 times	2、4、8 g/kg	4 周 4 weeks	体质量, 肝、脾、股骨病理改变, 血清铁蛋白水平 Body mass of mice, pathological changes in the liver, spleen and femur, and the level of serum ferritin
C57BL/6 ^[36-38]		0.1、0.5、1.0 g/kg, 1 次/周, 共 8 次 0.1, 0.5, 1.0 g/kg, once a week, for a total of 8 times	0.8、4、8 g/kg	8 周 8 weeks	血清和脑、心脏、肺、肝、脾、肾、子宫、卵巢及其周围脂肪组织中的铁含量及铁蛋白水平 Iron content and ferritin levels in serum, brain, heart, lung, liver, spleen, kidney, uterus, ovary and the surrounding adipose tissue
ICR ^[30]		每周 0.1 g 或 1 g, 共 8 次 0.1g or 1g per week, for a total of 8 times	0.8、8 g/kg	8 周 8 weeks	椎间盘组织病理改变, 松质骨和终板组织的铁沉积 Pathological changes of intervertebral disc tissue, iron deposition in cancellous bone and endplate tissue
		200 mg/kg (用 0.9% NaCl 稀释), 每日 2 次, 共 14 次 200mg/kg (diluted with 0.9% NaCl), twice a day, for a total of 14 times	2.8 g/kg	4 周 4 weeks	血清和脑脊液中的铁含量, 肝、脾、海马、纹状体、黑质和嗅球铁沉积和溶酶体功能 Iron content in serum and cerebrospinal fluid, iron deposition in the liver, spleen, hippocampus, striatum, substantia nigra and olfactory bulb, and the function of lysosomes
		120 mg/kg, 每周 2 次, 共 6 次 120 mg/kg, twice a week, for a total of 6 times	0.72 g/kg	12 周 12 weeks	血清铁及总铁结合力水平, 胰腺组织铁沉积 Levels of serum iron and total iron binding capacity, iron deposition in pancreatic tissue
		每次 10 mg, 每日 2 次, 共 14 次 10mg each time, twice a day, for a total of 14 times	140 mg	28 d	小鼠形态变化, 肝、脑组织的铁沉积 Morphological changes of mice, iron deposition in the liver and brain tissues
C57BL/6 ^[39]	腹腔注射蔗糖铁 Intraperitoneal injection of iron sucrose	200 mg/kg, 每日 2 次, 共 14 次 200 mg/kg, twice a day, for a total of 14 times	2.8 g/kg	4 周 4 weeks	心脏、肝组织铁浓度 Iron concentration in the heart and liver tissues

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组异质性克隆性骨髓疾病,其特征是无效造血和外周血细胞减少。无效造血使得红细胞破坏过多,刺激肠道铁吸收增加^[49]。再生障碍性贫血是一种骨髓造血功能衰竭综合征,约 20% 患者在发病初期由于自身铁代谢机制紊乱,出现铁过载^[50]。此外,输血治疗作为 MDS、再生障碍性贫血等血液系统疾病重要的支持治疗手段,不可避免地引起继发性铁过载。

终末期肾病患者由于存在肾性贫血,使用促红细胞生成素治疗后往往伴随着“功能性铁缺乏”,因此需要静脉补铁治疗。与此同时,慢性肾病患者体内 HEPC 的清除减少和慢性炎症状态的存在使得血清 HEPC 水平升高,从而抑制铁の利用,进一步导致铁过载^[51-52]。

在骨骼疾病合并铁过载的情况下,骨代谢相关疾病常作为铁过载相关疾病的重要并发症出现^[53]。如 HH 患者多伴有不同程度的骨质疏松现象。铁过载可以通过抑制成骨细胞分化、增殖和刺激破骨细胞生成来破坏骨稳态^[54],从而对关节稳态和关节功能产生不利影响。

经综述可知,构建复合铁过载模型时,研究者多选择先构建铁过载、后构建其他疾病模型。其优势有二:其一,在技术操作方面,相比构建其它疾病模型时可能需要更复杂的技术操作如基因工程、手术干预等,铁过载模型方法较为成熟,更容易控制,因此可以在相对简单的实验条件下先构建铁过载模型,为后续复杂的疾病模型构建打下基础;其二,在铁过载模型稳定建立后逐步引入其他疾病的诱导因素,可以更好地控制实验进度,避免多个复杂因素同时进行导致实验结果的不确定性增加。不足之处在于,注射外源性铁剂意在增加机体铁负荷,多用于模拟长期输血治疗等引发的继发性铁过载,无法模拟体内 HEPC 水平变化、自身铁代谢机制紊乱或慢性炎症状态下引发的铁过载。

注射外源性铁剂是目前铁过载动物模型中应用最多的造模方法,有复制周期短、成功率高等优势。故此方法不仅应用于建立单一铁过载动物模型,还广泛应用于构建铁过载合并其他疾病的复合模型中。一般情况下,构建单一铁过载模型所输入的铁剂总量平均水平为 4 ~ 8 g/kg。

而构建复合铁过载模型时,考虑小鼠受到其他疾病和铁过载的双重影响,故输入的铁剂总量较低,平均为 2 ~ 4 g/kg。模型评价均以血清铁含量和肝、脾、心脏、胰腺等组织的铁含量测定结果为主。

2.2 口服外源性铁剂(肠内补铁)

直接口服铁剂存在严重的胃肠副作用,易引发便秘、腹泻、胃痉挛等。一些具有缓释特性的铁制剂的出现,在一定程度上规避了这些问题^[55]。其中,羰基铁和柠檬酸铁(ferric citrate, FC)常作为食源性铁制剂应用于铁过载模型的构建中。

2.2.1 羰基铁

羰基铁是一种高度纯净的零价铁制剂,具有良好的生物利用度和较高的安全性,常被添加到小鼠饲料中制成高铁饲料,参与铁过载小鼠模型的构建过程。羰基铁在胃酸的作用下,缓慢释放出铁离子,主要在十二指肠和空肠上段被吸收。过量的铁最终在肝细胞内质网系统沉积,形成主要的肝细胞铁沉积。PIGEON 等^[56]发现 BALB/cJ 小鼠摄入不同浓度羰基铁后,肝铁浓度随剂量和时间增加,并在 3% 羰基铁剂量下出现肝细胞异常有丝分裂和肝纤维化的现象。AREZZINI 等^[57]比较了 3% 羰基铁饲料喂养 8 周小鼠与正常饮食小鼠,发现肝铁浓度等指标存在明显差异。WANG 等^[58]通过给野生型小鼠断奶后喂食富含羰基铁 8.3 g/kg 的高铁饮食促进体内铁过载。总的来说,研究者多选择 3% 羰基铁剂量用于构建慢性食源性铁过载模型^[59],但亦可根据实验需要对羰基铁含量和喂养时间进行调整,以达到预期的铁过载程度。

2.2.2 FC

FC 是一种有机铁复合物,主要以三价铁(Fe^{3+})的形式存在,通过与转铁蛋白受体结合,以转铁蛋白-FC 复合物的形式被细胞摄取。柠檬酸根离子可以帮助 Fe^{3+} 保持溶解状态,有利于其与受体的结合和转运。持续给予 FC 会导致体内铁储存蛋白饱和,多余的铁以含铁血黄素的形式在细胞内外沉积,从而成功构建铁过载模型。马文静^[60]对 C57BL/6 小鼠分别灌胃 1.25%、5% FC 溶液(0.2 mL/d,连续 16 周),结果显示模型组小鼠血清、肝及脾铁含量较对照组均明显升高。李

表 3 肠外补铁构建复合铁过载小鼠模型的造模方案

Table 3 Modelling schemes for constructing composite mouse models of iron overload combined with other diseases by intestinal iron supplementation

分类 Classify	小鼠品种 Mouse species	造模方法 Modelling method	给药方案 Dosing regimen	给药总剂量 Total dose	造模时长 Duration	铁过载评价指标 Evaluation indicators of iron overload
卵巢切除合并铁过载 ^[42] Ovariectomy combined with iron overload ^[42]	ICR	先:腹腔注射 FAC 引发铁过载;后:卵巢切除 First: intraperitoneal injection of fac to induce iron overload; then: ovariectomy	0.05 g/kg,每周 2 次,共 16 次 0.05 g/kg, twice a week, for a total of 16 times	0.8 g/kg	8 周 8 weeks	小鼠体质量;血清铁蛋白 Body mass of mice, serum ferritin levels
MDS 合并铁过载 ^[43] MDS combined with iron overload ^[43]	C57BL/6	先:转入致病基因 (RUNX1-S291fs)并射线照射建立 MDS;后:腹腔注射 FeDx 引发铁过载 First: transfer the pathogenic gene (RUNX1-S291fs) and radiation exposure to establish MDS; then: intraperitoneal injection of FeDx to induce iron overload	25 mg/mL,每次 0.2 mL,每日 2 次,共 8 次 25 mg/mL, 0.2 mL each time, once every two days, for a total of 8 times	40 mg	16 d	血清铁蛋白,肝、脾、骨髓组织病理变化及铁沉积情况 Serum ferritin level, pathological changes and iron deposition in the tissues of the liver, spleen and bone marrow
再生障碍性贫血合并铁过载 ^[27-28] Aplastic anemia combined with iron overload ^[27-28]	BALB/c	先:皮下注射 FeDx 引发铁过载;后:免疫介导建立再生障碍性贫血模型 First: subcutaneous injection of FeDx to induce iron overload; then: establish an aplastic anemia model through immune mediation	200 mg/kg,每周 2 次,共 10 次 200 mg/kg, twice a week, for a total of 10 times	2 g/kg	5 周 5 weeks	血清铁及血清铁蛋白,肝体重比,肝、骨髓病理变化及铁沉积 Serum iron and serum ferritin levels, the ratio of liver weight to body mass, pathological changes and iron deposition in the liver and bone marrow
再生障碍性贫血合并铁过载 ^[27-28] Aplastic anemia combined with iron overload ^[27-28]	BALB/c	先:腹腔注射 FeDx 引发铁过载;后:免疫介导建立再生障碍性贫血模型 First: intraperitoneal injection of FeDx to induce iron overload; then: establish an aplastic anemia model through immune mediation	200 mg/kg,每周 1 次,共 10 次 200mg/kg, once a week, for a total of 10 times	2 g/kg	10 周 10 weeks	血清铁及铁蛋白,肝、股骨组织病理及铁沉积,肝铁代谢调控蛋白表达 Serum iron and ferritin levels, histopathology and iron deposition in the liver and femur tissues, and the expression of iron metabolism regulatory proteins in the liver
结核病合并铁过载 ^[44] Tuberculosis combined with iron overload ^[44]	C57BL/6N	先:腹腔注射 FeDx 引发铁过载;后:经尾静脉注射结核分枝杆菌 First: intraperitoneal injection of FeDx to induce iron overload; then: inject Mycobacterium tuberculosis via the caudal vein	每次 7.5 mg,每周 3 次,共 12 次 7.5 mg each time, three times a week, for a total of 12 times	90 mg	4 周 4 weeks	体质量,血清铁、铁蛋白、转铁蛋白及可溶性转铁蛋白受体含量,心脏、肝、脾、肺、肾、小肠组织形态及铁含量、铁沉积病理分析 Body mass of mice, the contents of serum iron, ferritin, transferrin and soluble transferrin receptor, the tissue morphology, iron content and pathological analysis of iron deposition in the heart, liver, spleen, lung, kidney and small intestine tissues

续表 3

分类 Classify	小鼠品种 Mouse species	造模方法 Modelling method	给药方案 Dosing regimen	给药总剂量 Total dose	造模时长 Duration	铁过载评价指标 Evaluation indicators of iron overload
铁过载移植模型 ^[45] Iron overload transplantation model ^[45]	BALB/c	先:腹腔注射 FeDx 引发铁过载;后:行 6.5 Gy 清髓照射后移植 First: intraperitoneal injection of FeDx to induce iron overload; then; perform myeloablative irradiation at a dose of 6.5 Gy and then carry out transplantation	25 mg/mL, 每次 0.2 mL, 每周 2 次, 共 8 次 25 mg/mL, 0.2 mL each time, twice a week, for a total of 8 times	40 mg	4 周 4 weeks	血常规, 血清铁蛋白, 肝、脾、心脏、骨髓的形态及铁沉积情况 Blood cell count, serum ferritin level, the morphology and iron deposition status of the liver, spleen, heart and bone marrow
肾衰竭合并铁过载 ^[46-47] Renal failure combined with iron overload ^[46-47]	C57BL/6J	先:行 5/6 肾切除术构建肾衰竭模型;后:腹腔注射 FeDx 引发铁过载 First: perform 5/6 nephrectomy to construct a renal failure model; then; intraperitoneal injection of FeDx to induce iron overload	以 0.2 mg/g, 每日 1 次, 连续注射 5 d 后间隔 2 d 再注射 5 d, 连续 4 周;后以 0.05 mg/g, 每日 1 次, 连续注射 5 d 后间隔 2 d 再注射 5 d, 连续 8 周 Inject at a dose of 0.2 mg/g once a day. After 5 d of injection, take a 2 d interval and then inject for another 5 d, repeat this cycle for 4 consecutive weeks; then, inject at a dose of 0.05 mg/g once a day, after 5 d of injection, take a 2 d interval and then inject for another 5 d, repeat this cycle for 8 consecutive weeks	6 g/kg	12 周 12 weeks	心脏组织结构变化、铁沉积情况 Changes in the organizational structure of the heart and the situation of its iron deposition
			以 200 mg/kg, 5 次/周, 连续 4 周;后以 50 mg/kg, 3 次/周, 连续 8 周 Inject at a dose of 200 mg/kg, 5 times a week for 4 consecutive weeks; then, inject at a dose of 50 mg/kg, 3 times a week for 8 consecutive weeks	5.2 g/kg	12 周 12 weeks	心肌损伤及心肌中铁沉积情况 Myocardial injury and the situation of iron deposition in the myocardium
骨性关节炎合并铁过载 ^[48] Knee osteoarthritis combined with iron overload ^[48]	C57BL/6	先:腹腔注射铁糊精引发铁过载;后:手术诱导膝关节骨性关节炎 First: intraperitoneal injection of iron dextran to induce iron overload; then; induce knee osteoarthritis through surgery	500 mg/kg, 每周 1 次, 共 8 次 500 mg/kg, once a week, for a total of 8 times	4 g/kg	8 周 8 weeks	血清和肝中的铁水平, 膝关节和滑膜中的铁沉积 Iron levels in serum and liver, and the iron deposition in the knee joint and synovium

续表 3

分类 Classify	小鼠品种 Mouse species	造模方法 Modelling method	给药方案 Dosing regimen	给药总 剂量 Total dose	造模 时长 Duration	铁过载评价指标 Evaluation indicators of iron overload
非酒精性肝病合并铁过载 ^[26] Non-alcoholic liver disease combined with iron overload ^[26]	C57BL/6J	先:经高脂饮食诱导建立非酒精性肝病模型; 后:肌肉注射 FeDx 引发铁过载 First: establish a non-alcoholic liver disease model by inducing with a high-fat diet; then: intramuscular injection of FeDx to induce iron overload	100 mg/kg 每周 2 次,共 16 次 100 mg/kg, twice a week, for a total of 16 times	1.6 g/kg	8 周 8 weeks	血清铁,肝生化指标,肝病理改变,铁代谢和脂代谢相关基因表达 Serum iron, biochemical indices of the liver, pathological changes of the liver, and the expression of genes related to iron metabolism and lipid metabolism

庆庆^[61]连续 16 周每天以高低两种剂量(1.25%, 2.5 μg/d; 5%, 10 μg/d) FC 溶液灌胃小鼠,发现高剂量 FC 可显著增加小鼠血清铁含量,降低采食量和体重,提高肝和肾铁含量。夏玉^[62]对 C57BL/6N 小鼠采取连续 16 周灌胃 1.25%、2.5%、5% 三种浓度 FC 溶液(0.1 mL/10 g, 每日一次)后,发现高剂量 FC 导致结肠铁转运蛋白表达下降,铁蛋白累积。上述研究表明,FC 能有效诱导小鼠铁过载。研究者通过不同浓度 FC 溶液饮食干预小鼠,发现铁过载程度与剂量呈正相关。

在构建铁过载模型时,羰基铁与 FC 在铁离子释放速率、吸收机制及其体内分布与储存方面存在显著差异。羰基铁通过饲料添加,经胃酸作用缓慢释放铁离子,主要在肠道上部被吸收。FC 因优越的溶解性和吸收效率,通常以不同浓度溶液灌胃给药,显著增加肠道铁吸收。操作层面,饲料投喂虽简便但难以精确计量铁剂摄入,而溶液给药便于控制剂量。此外,经饮食消化吸收铁的程度与喂养时间、小鼠的品种及鼠龄直接相关。与幼龄小鼠相比,老年小鼠体内容易造成更多的铁沉积。因此常选择 9 月龄左右小鼠进行实验。经食源性肠道吸收诱导铁过载,能更准确地反映铁在体内的自然吸收和代谢过程。口服铁剂诱导的慢性铁过载小鼠模型,更贴合临床铁过载患者慢性铁摄入的病理进程。该方法操作简单,并能规避因腹腔、皮下或肌肉注射等给药方式可能导致的组织损伤,能够有效降低实验动物的损耗。然而,口服铁制剂的吸收效率低于注射给药,需要的造模周期较长,一般在 8 ~ 16 周。

3 自发性铁过载的构建方法

3.1 筛选适宜的铁过载小鼠品系

在探索铁过载相关疾病模型构建的初期,研究人员尝试从现有的铁过载相关疾病谱中筛选出适宜构建自发性铁过载模型的小鼠品系。地中海贫血是一种由于基因缺陷导致 β-珠蛋白生成障碍,致使血红蛋白生成减少的遗传溶血性疾病。红细胞的快速破坏和无效造血,增加了铁的积累,形成铁过载。低转铁蛋白血症因转铁蛋白缺乏或功能异常导致铁的运输能力下降,铁在体内的分布和利用受阻,引起铁过载。RAJA 等^[63]在 1994 年对遗传性杂合 α-地中海贫血小鼠、纯合 β-地中海贫血小鼠和纯合低转铁蛋白血症(hypotransferrinemic, hpx)小鼠进行了详尽的比较分析。其中,hpx 小鼠表现出最大量的肠道铁吸收和铁过载,表明 hpx 小鼠作为一种自发性铁过载模型具有较高的适用性。

3.2 修饰铁代谢相关基因位点

通过基因工程技术对小鼠模型进行铁代谢相关基因位点的精确修饰,可产生多样化的铁过载表型。此策略主要模拟人类 HH 的不同遗传变异。HH 是以铁过载为主要病理特征的一种常染色体隐性遗传病,因不同位点的基因突变可分为四个类型。I 型 HH 最为常见,主要由位于 6 号染色体上的 *Hfe* 基因突变引起。*Hfe* 基因有两种常见的突变:C282Y 和 H63D^[53]。II 型 HH 由 1 号染色体上的 *Hju* 基因(II a 型)或 19 号染色体上的 *Hamp* 基因(II b 型)突变引起。转铁蛋白受

体-2 基因 (*TfR2*) 突变和铁转运蛋白基因 (*FPN*) 突变分别导致Ⅲ型 HH 和Ⅳ型 HH^[64]。从这些位点入手,可帮助构建特异性铁过载小鼠模型。1998 年,ZHOU 等^[65]使用 129/SvJ 小鼠构建的 *Hfe* 基因敲除小鼠铁过载模型 (*Hfe*^{-/-}小鼠) 较为贴合人体 HH 的生化异常和组织病理学,是最经典的基因修饰铁过载动物模型^[66-67]。随后 WANG 等^[58]的研究中发现,与 *Hfe*^{-/-}小鼠相比,*Hju*^{-/-}小鼠表现出更高水平的铁过载。2014 年,ALTAMURA 等^[68]通过在小鼠 *FPN* 基因中引入一个点突变 (C326S) 来阻止 *HEPC* 介导的 *FPN* 降解过程,从而实现系统性铁过载,其表现类似于Ⅳ型 HH。随后,*Tfr* 敲除小鼠^[69-70]、*HEPC* 敲除 (*Hamp1*^{-/-}) 小鼠^[66-71] 也被广泛用于了解铁稳态和血色素沉着症的研究中。

近年来,更多的基因位点被引入铁稳态和铁代谢的研究中。PAUK 等^[72]在铁过载对胰腺影响的研究中,选择骨形态发生蛋白 6 敲除 (*Bmp6*^{-/-}) 小鼠与野生型小鼠的血清和胰腺组织进行生化和组织学分析。结果表明,*Bmp6*^{-/-}小鼠 3 月龄时在外分泌胰腺中表现出铁积累,10 月龄时在外分泌胰腺中出现进行性铁沉积,并导致胰腺变性和损伤。2021 年,CORRADINI 等^[73]的研究中发现铜蓝蛋白变异与高铁蛋白水平、肝铁沉积和更严重的肝疾病相关。

3.3 杂交模型以探究病理关联

此外,通过将基因修饰后的铁过载小鼠模型与其他小鼠品系进行杂交,有助于进一步探究铁过载与多种病理状态之间的关联。VINCHI 等^[74]在铁过载与动脉粥样硬化的研究中,将 *FPN*^{wt/C326S} 敲入小鼠与 *ApoE* 缺陷小鼠杂交,构建了遗传性铁过载的小鼠模型 (*ApoE*^{-/-} *FPN*^{wt/C326S})。该模型可见非转铁蛋白结合血清铁显著升高,进一步触发氧化应激、炎症和血管铁沉积,显著加重动脉粥样硬化。SCHWARTZ 等^[75]为研究 *HEPC* 对 HIF-2 α 的作用,将在血清白蛋白启动子 (*Alb*) 的控制下表达他莫昔芬诱导型 *Cre*^{ERT2} 融合蛋白的小鼠与 *HEPC* 1-floxed (*Hamp*-floxed) 小鼠 (*Alb*^{CreERT2} *Hamp*^{fl/fl}) 杂交,构建了一种新的诱导性模型,并在 12 周时观察到显著的铁积累和细胞结构和组织结构的破坏。2024 年,DUARTE 等^[71]将 *Nrf2* 缺陷小鼠与 *Hfe*^{-/-} 或 *Hamp1*^{-/-} 小鼠杂交,

双基因敲除小鼠出现无效红细胞生成和骨髓增生异常的特征,包括大细胞性贫血、脾肿大和未成熟异型骨髓细胞的积累。这表明铁过载可能诱导 *Nrf2* 缺陷小鼠无效造血。通过这些研究,有助于揭示铁过载在不同疾病进程中的角色,并为未来的治疗策略提供实验依据。

与外源性铁过载模型的构建方法不同,自发性铁过载模型的构建尝试从小鼠品系与基因修饰入手。其中,经一系列基因位点的定向修饰培育出的多种铁过载小鼠模型,能更好的模拟人体先天性铁代谢障碍引起的原发性铁过载,在实验研究中应用更广。然而,基因修饰法只限于特定的基因研究,实验操作复杂,条件要求严格,实验成本较高。

4 小结

铁过载是临床常见疾病,为进一步明确其发病机制及其对器官组织的影响,不少研究通过动物模型加以论证研究。本文综述了目前铁过载小鼠模型构建中较为常用的两类方法:(1)通过摄入外源性铁剂增加机体铁负荷构建外源性铁过载模型,摄入途径分为肠外与肠内给药。肠外给药多选择 FeDx 等,给药途径以腹腔注射为主;肠内给药常将羧基铁或 FC 作为食源性添加剂引入饮食中;(2)通过对铁代谢调控基因 (*HFE*, *HJV*, *HAMP*, *TFR2*, *FPN* 等) 进行修饰,破坏 *HEPC*/*FPN* 调节系统,导致铁代谢紊乱,进而构建自发性铁过载动物模型。

建立铁过载模型时,外源性铁剂的摄入量因研究对象、实验目的、疾病种类而异。腹腔注射外源性铁制剂是目前铁过载小鼠模型中应用最多的造模方法,具有复制周期短、成功率高等优势,适用于构建单一铁过载和复合铁过载模型。但肠外补铁的方式铁剂吸收水平高,易引发一定的毒性反应,为减少损耗,注射铁剂应在预实验期间设立多个剂量梯度,寻找最合适的剂量。口服食源性铁制剂的造模操作简单,实验过程安全,动物损耗率低,但口服吸收率低,造模周期较长。从基因层面尝试构建的自发性铁过载小鼠模型,主要用来模拟人体先天性铁代谢障碍引起的铁过载。但其仅限于特异的基因研究,实验操作复杂,条件要求严格,实验成本较高。上

述三种方法均有其适用范围,可根据具体情况选择性采用。

参 考 文 献(References)

- [1] 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学 [M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2011.
ZHANG Z N, HAO Y S, ZHAO Y Q, et al. Hematology [M]. 2nd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011.
- [2] SOHAL A, KOWDLEY K V. A review of new concepts in iron overload [J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2024, 20 (2): 98-107.
- [3] MIAO R, FANG X, ZHANG Y, et al. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(3): 186.
- [4] ZEIDAN R S, HAN S M, LEEUWENBURGH C, et al. Iron homeostasis and organismal aging [J]. Ageing Res Rev, 2021, 72: 101510.
- [5] HANUDEL M R, CZAYA B, WONG S, et al. Enteral ferric citrate absorption is dependent on the iron transport protein ferroportin [J]. Kidney Int, 2022, 101(4): 711-719.
- [6] KATSAROU A, PANTOPOULOS K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis [J]. Mol Aspects Med, 2020, 75: 100866.
- [7] MERCADANTE C J, PRAJAPATI M, PARMAR J H, et al. Gastrointestinal iron excretion and reversal of iron excess in a mouse model of inherited iron excess [J]. Haematologica, 2019, 104(4): 678-689.
- [8] RU Q, LI Y, CHEN L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9 (1): 271.
- [9] GATTERMANN N, MUCKENTHALER M U, KULOZIK A E, et al. The evaluation of iron deficiency and iron overload [J]. Dtsch Arztebl Int, 2021, 118(49): 847-856.
- [10] LEDESMA-COLUNGA M G, WEIDNER H, VUJIC SPASIC M, et al. Shaping the bone through iron and iron-related proteins [J]. Semin Hematol, 2021, 58(3): 188-200.
- [11] 李大航,徐杉,蒋丽,等. 铁泵蛋白 Ferroportin 生理功能及其调控机制研究进展 [J]. 生命科学, 2022, 34(7): 754-777.
LI D H, XU S, JIANG L, et al. Physiological functions of iron exporter Ferroportin and its regulatory mechanism [J]. Chin Bull Life Sci, 2022, 34(7): 754-777.
- [12] 米海潮,崔芳,杜玉涛,等. 慢性病贫血铁代谢调节机制的研究进展 [J]. 生理学报, 2022, 74(4): 639-647.
MI H C, CUI F, DU Y T, et al. Research progress on the regulation mechanisms of iron metabolism in anemia of chronic disease [J]. Acta Physiol Sin, 2022, 74(4): 639-647.
- [13] 王晓楠,孙彤彤,吴巧玲,等. 采用 MRI 探究不同输血依赖性疾病患者肝脏铁过载及其影响因素 [J]. 放射学实践, 2023, 38(6): 726-730.
WANG X N, SUN T T, WU Q L, et al. Quantitative MRI analysis of liver iron content and its influencing factors in patients with different types of blood transfusion dependent diseases [J]. Radiol Pract, 2023, 38(6): 726-730.
- [14] 方学贤,蔡昭贤,王浩,等. 铁过载及铁死亡在心脏疾病中的研究进展 [J]. 科学通报, 2019, 64(S2): 2974-2987.
FANG X X, CAI Z X, WANG H, et al. Role of iron overload and ferroptosis in heart disease [J]. Chin Sci Bull, 2019, 64(S2): 2974-2987.
- [15] 黄蕾,付蓉. 铁过载影响骨髓造血特点及机制研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(8): 709-712.
HUANG L, FU R. Research progress of characteristics and mechanisms of iron overload affecting bone marrow hematopoiesis [J]. Chin J Hematol, 2019, 40(8): 709-712.
- [16] RÍOS-SILVA M, CÁRDENAS Y, ORTEGA-MACÍAS A G, et al. Animal models of kidney iron overload and ferroptosis: a review of the literature [J]. Biometals, 2023, 36(6): 1173-1187.
- [17] RIECKER H H. A study of experimental anemia in dogs: the action of beef liver and iron salts on hemoglobin regeneration [J]. J Clin Invest, 1927, 5(1): 141-160.
- [18] NISSIM J A. Histological appearances following intravenous saccharated iron oxide, and the factors governing precipitation of the compound *in vivo* [J]. Guys Hosp Rep, 1953, 102(2): 164-179.
- [19] 吴昊. 低分子右旋糖酐的酶法制备、氧化修饰及其与铁离子的络合研究 [D]. 合肥:合肥工业大学; 2020.
WU H. Enzymatic preparation, oxidative modification of low molecular weight dextran and its applicability in iron chelation [D]. Hefei: Hefei University of Technology; 2020.
- [20] 钟丽雯,鲁迎瑞,张卫兵,等. 补铁剂及多肽铁复合物的研究进展 [J]. 乳业科学与技术, 2022, 45(4): 63-69.
ZHONG L W, LU Y R, ZHANG W B, et al. Progress in research on iron supplements and polypeptide-iron complexes [J]. J Dairy Sci Technol, 2022, 45(4): 63-69.
- [21] SAFFARIONPOUR S, DIOSADY L L. Preparation and characterization of an iron- β -cyclodextrin inclusion complex: factors influencing the host-guest interaction [J]. Food Funct, 2023, 14(11): 5062-5077.
- [22] 王冰菁,张惠琴,谢俊霞,等. 枸橼酸铁铵对少突胶质细胞铁代谢相关蛋白表达影响 [J]. 青岛大学学报(医学

- 版), 2022, 58(3): 367-369.
- WANG B J, ZHANG H Q, XIE J X, et al. Effect of ferric ammonium citrate on the expression of iron metabolism-related proteins in oligodendrocytes [J]. J Qingdao Univ Med Sci, 2022, 58(3): 367-369.
- [23] BURNS D L, MASCIOLI E A, BISTRAN B R. Parenteral iron dextran therapy: a review [J]. Nutrition, 1995, 11(2): 163-168.
- [24] AUERBACH M, ADAMSON J W. How we diagnose and treat iron deficiency Anemia [J]. Am J Hematol, 2016, 91(1): 31-38.
- [25] TAM W Y, CHEUNG K K. Phenotypic characteristics of commonly used inbred mouse strains [J]. J Mol Med (Berl), 2020, 98(9): 1215-1234.
- [26] 陈洁, 陈睿然, 郭福川. 铁过载对不同类脂膳食所致肝损伤的影响 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(12): 334-341.
- CHEN J, CHEN R R, GUO F C. Effects of iron overload on liver injury caused by different types of high-fat diets [J]. Sci Technol Food Ind, 2024, 45(12): 334-341.
- [27] 刘梅. 姜黄素对再生障碍性贫血小鼠铁过载的干预作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学; 2018.
- LIU M. Research on the Mechanism of the Curcumin's Intervention on the iron overload of mice with aplastic anemia [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University; 2018.
- [28] 吴迪炯, 温晓文, 刘文宾, 等. 补肾活血方对再生障碍性贫血合并铁负荷过载小鼠铁代谢的调节作用 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3856-3862.
- WU D J, WEN X W, LIU W B, et al. Iron metabolism regulation effect of Bushen Huoxue Formula in aplastic Anemia mouse complicated with iron overload [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(7): 3856-3862.
- [29] 施俊巍, 邹洪, 金玫蕾. 用适应性实验对 ICR、BALB/c 和 C57BL/6 小鼠探索行为及记忆能力的评价 [J]. 动物学研究, 2008, 29(1): 49-55.
- SHI J W, ZOU H, JIN M L. Assessing exploratory behavior and memory in ICR, BALB/c and C57BL/6 mice using habituation [J]. Zool Res, 2008, 29(1): 49-55.
- [30] 赵晋英, 刘涛, 刘鹏, 等. 机体铁过载导致小鼠脑铁异常、脉络丛铁沉积和纤维化 [J]. 神经解剖学杂志, 2021, 37(5): 577-583.
- ZHAO J Y, LIU T, LIU P, et al. Systemic iron overload leads to brain iron abnormality, iron deposition and fibrosis in choroid plexus of mice [J]. Chin J Neuroanat, 2021, 37(5): 577-583.
- [31] 柴笑, 赵明峰, 李德冠, 等. 小鼠铁过载模型的建立及其对骨髓造血功能的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(5): 547-552.
- CHAI X, ZHAO M F, LI D G, et al. Establishment of an mouse model of iron-overload and its impact on bone marrow hematopoiesis [J]. Acta Acad Med Sin, 2013, 35(5): 547-552.
- [32] MUSUMECI M, MACCARI S, MASSIMI A, et al. Iron excretion in iron dextran-overloaded mice [J]. Blood Transfus, 2014, 12(4): 485-490.
- [33] 王静文, 许吕宏, 姚茜, 等. 铁调素及膜铁转运蛋白在铁过载小鼠模型中表达变化的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 936-940.
- WANG J W, XU L, YAO X, et al. Expression changes of hepcidin and ferroportin 1 in murine model of iron overload [J]. J Exp Hematol, 2017, 25(3): 936-940.
- [34] 徐艳军, 易甜甜, 徐肖肖, 等. 环磷酰胺对铁过载小鼠骨髓造血干细胞的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(1): 110-117.
- XU Y J, YI T T, XU X X, et al. Effect of cyclophosphamide on hematopoietic stem cells in mice with iron overload [J]. J South Med Univ, 2020, 40(1): 110-117.
- [35] 秦弦. 慢性铁过载对雌性 C57BL/6J 小鼠卵巢功能的影响及机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学; 2021.
- QIN X. The effect and mechanism of chronic overloaded iron on the ovarian function in female C57BL/6J mice [D]. Chongqing: Chongqing Medical University; 2021.
- [36] WANG W, JING X, DU T, et al. Iron overload promotes intervertebral disc degeneration via inducing oxidative stress and ferroptosis in endplate chondrocytes [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 190: 234-246.
- [37] LIANG M, CHEN L, HE Q, et al. Intraperitoneal injection of iron dextran induces peripheral iron overload and mild neurodegeneration in the nigrostriatal system in C57BL/6 mice [J]. Life Sci, 2023, 320: 121508.
- [38] TIAN C, ZHAO J, XIONG Q, et al. Secondary iron overload induces chronic pancreatitis and ferroptosis of acinar cells in mice [J]. Int J Mol Med, 2023, 51(1): 9.
- [39] 于娇娇. 小鼠铁过载模型的建立及其对细胞端粒长度的影响 [D]. 北京: 首都医科大学; 2016.
- YU J J. Establishment of a mouse model of iron-overload and its impact on the telomere length of bone marrow cell subsets [D]. Beijing: Capital Medical University; 2016.
- [40] GOLBERG L, SMITH J P, MARTIN L E. The effects of intensive and prolonged administration of iron parenterally in animals [J]. Br J Exp Pathol, 1957, 38(3): 297-311.
- [41] CHAPPELLE E, GABRIO B W, STEVENS A R JR, et al. Regulation of body iron content through excretion in the mouse [J]. Am J Physiol, 1955, 182(2): 390-392.
- [42] 王啸, 刘禄林, 赵国阳, 等. 铁蓄积小鼠去势前后骨吸收活性的差异 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 53-

58.
WANG X, LIU L L, ZHAO G Y, et al. Variations in bone resorption activity between normal and ovariectomized mice with iron accumulation [J]. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21 (1): 53-58.
- [43] 金鑫, 隋松男, 徐萍, 等. MDS 铁过载小鼠模型建立及鉴定 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(4): 1129-1136.
- JIN X, SUI S N, XU P, et al. Establishment and identification of MDS mouse model with iron overload [J]. *J Exp Hematol*, 2018, 26(4): 1129-1136.
- [44] 李军丽, 石亚男, 占玲俊. 活动性结核病铁过载小鼠模型建立及相关指标分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2021, 43(3): 357-365.
- LI J L, SHI Y N, ZHAN L J. Establishment of an iron-overloaded mouse model with tuberculosis and analysis of the iron metabolism index [J]. *Acta Acad Med Sin*, 2021, 43 (3): 357-365.
- [45] 缪文静. 铁过载参与移植后血小板减少相关机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学; 2020.
- MIAO W J. Mechanism of prolonged thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation affected by iron overload [D]. Suzhou: Soochow University; 2020.
- [46] 盛丹丹, 王琳. 抑制 MLK3 对铁过载肾衰竭小鼠心肌纤维化的作用观察 [J]. *山东医药*, 2023, 63(14): 12-15.
- SHENG D D, WANG L. Effect of inhibition of MLK3 on myocardial fibrosis in iron overload mice with renal failure [J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(14): 12-15.
- [47] 张昱培, 王琳. 铁过载通过激动 IL-11 信号促进肾衰竭小鼠的心肌纤维化 [J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(5): 21-27, 33.
- ZHANG Y P, WANG L. Iron overload promotes myocardial fibrosis in mice with renal failure by agonizing IL-11 signaling [J]. *J Med Res*, 2023, 52(5): 21-27, 33.
- [48] HE Q, YANG J, PAN Z, et al. Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis via regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 113915.
- [49] LYLE L, HIROSE A. Iron overload in myelodysplastic syndromes: pathophysiology, consequences, diagnosis, and treatment [J]. *J Adv Pract Oncol*, 2018, 9(4): 392-405.
- [50] 金朋. 再生障碍性贫血铁代谢及铁过载状况研究 [D]. 北京: 北京协和医学院; 2013.
- Jin P. Abnormalities of iron metabolism and prevalence of iron overload in patients with aplastic anemia [D]. Beijing: Peking Union Medical College(PUMC); 2013.
- [51] BATCHELOR E K, KAPITSINOU P, PERGOLA P E, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(3): 456-468.
- [52] NASHWAN A J, YASSIN M A, MOHAMED IBRAHIM M I, et al. Iron overload in chronic kidney disease: less ferritin, more T2 * MRI [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 865669.
- [53] CAI C, HU W, CHU T. Interplay between iron overload and osteoarthritis: clinical significance and cellular mechanisms [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 817104.
- [54] 马成祥, 曹林忠, 汪小敏, 等. 铁过载对骨稳态的影响及相关机制的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29 (3): 413-419.
- MA C X, CAO L Z, WANG X M, et al. Effects of iron overload on bone homeostasis and its related mechanism [J]. *Chin J Osteoporos*, 2023, 29(3): 413-419.
- [55] GU K, WU A, YU B, et al. Iron overload induces colitis by modulating ferroptosis and interfering gut microbiota in mice [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 905: 167043.
- [56] PIGEON C, TURLIN B, IANCU T C, et al. Carbonyl-iron supplementation induces hepatocyte nuclear changes in BALB/CJ male mice [J]. *J Hepatol*, 1999, 30(5): 926-934.
- [57] AREZZINI B, LUNGHI B, LUNGARELLA G, et al. Iron overload enhances the development of experimental liver cirrhosis in mice [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35 (4): 486-495.
- [58] WANG H, AN P, XIE E, et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 449-465.
- [59] CAMBERLEIN E, ABGUEGUEN E, FATIH N, et al. Hepsidin induction limits mobilisation of splenic iron in a mouse model of secondary iron overload [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(3): 339-346.
- [60] 马文静. 慢性食源性铁过载致小鼠帕金森模型的构建 [D]. 雅安: 四川农业大学; 2019.
- MA W J. Construction of mouse Parkinson's model induced by chronic food-borne iron overload [D]. Ya'an: Sichuan Agriculture University; 2019.
- [61] 李庆庆. 慢性铁过载对小鼠肝肾功能及组织病理损伤的评估 [D]. 雅安: 四川农业大学; 2022.
- LI Q Q. Evaluation of chronic iron overload on liver and kidney function and histopathological damage in mice [D]. Ya'an: Sichuan Agriculture University; 2022.
- [62] 夏玉. 慢性食源性铁过载对小鼠结肠黏膜屏障的影响及机制研究 [D]. 雅安: 四川农业大学; 2023.
- XIA Y. Effect of chronic food-derived iron overload on the mucosal barrier of mouse colon and its mechanism [D]. Ya'an: Sichuan Agriculture University; 2023.
- [63] RAJA K B, SIMPSON R J, PETERS T J. Intestinal iron absorption studies in mouse models of iron-overload [J]. *Br*

- J Haematol, 1994, 86(1): 156–162.
- [64] ALQANATISH J, ALSOWAILMI B, ALFARHAN H, et al. Juvenile hemochromatosis: rheumatic manifestations of 2 sisters responding to deferasirox treatment. A case series and literature review [J]. Open Access Rheumatol, 2021, 13: 15–21.
- [65] ZHOU X Y, TOMATSU S, FLEMING R E, et al. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(5): 2492–2497.
- [66] LUNOVA M, SCHWARZ P, NURALDEEN R, et al. Hepcidin knockout mice spontaneously develop chronic pancreatitis owing to cytoplasmic iron overload in acinar cells [J]. J Pathol, 2017, 241(1): 104–114.
- [67] YANG L, WANG H, YANG X, et al. Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis via distinct mechanisms [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 138.
- [68] ALTAMURA S, KESSLER R, GRÖNE H J, et al. Resistance of ferroportin to hepcidin binding causes exocrine pancreatic failure and fatal iron overload [J]. Cell Metab, 2014, 20(2): 359–367.
- [69] LEVY J E, JIN O, FUJIWARA Y, et al. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system [J]. Nat Genet, 1999, 21(4): 396–399.
- [70] PARROW N L, LI Y, FEOLA M, et al. Lobe specificity of iron binding to transferrin modulates murine erythropoiesis and iron homeostasis [J]. Blood, 2019, 134(17): 1373–1384.
- [71] DUARTE T L, LOPES M, OLIVEIRA M, et al. Iron overload induces dysplastic erythropoiesis and features of myelodysplasia in Nrf2-deficient mice [J]. Leukemia, 2024, 38(1): 96–108.
- [72] PAUK M, KUFNER V, RUMENOVIC V, et al. Iron overload in aging Bmp6^{-/-} mice induces exocrine pancreatic injury and fibrosis due to acinar cell loss [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(4): 60.
- [73] CORRADINI E, BUZZETTI E, DONGIOVANNI P, et al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD [J]. J Hepatol, 2021, 75(3): 506–513.
- [74] VINCHI F, PORTO G, SIMMELBAUER A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction [J]. Eur Heart J, 2020, 41(28): 2681–2695.
- [75] SCHWARTZ A J, DAS N K, RAMAKRISHNAN S K, et al. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2 α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload [J]. J Clin Invest, 2019, 129(1): 336–348.

[收稿日期] 2024-11-11