

# Research on the Safety and Effect of Improving Anemia of Ejiao Danggui Buxue Granules

Riran Zhu

Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250002, China

## Abstract

**Objective:** Based on the theory of Qi and blood in traditional Chinese medicine and the principle of invigorating blood circulation, the new formula of Donjiao and Danggui Buxue Granules was prepared by screening donjiao, Rehmannia glutinosa, Radix Paeoniae Paeoniae, Codonopsis and Angelica Angelica as raw materials and combining with blood nourishing iron and selenium to study its safety and effect on improving anemia. **Methods:** Acute toxicity test was carried out by maximum tolerance dose (MTD); Ames test, micronucleus test and sperm malformation test were used for genetic toxicity tests. According to the Hb level, anemia rats were divided into low-iron control group, low-dose, medium-dose and high-dose groups, the low-iron control group was given deionized water, and the dose group was given 5, 10 and 30 times of the recommended amount orally, once a day by intragastric gavage. The test samples were continuously given for 43d, and the anemia indexes were determined. **Results:** There were no obvious poisoning symptoms and no death in the acute toxic mice, and the maximum tolerated dose (MTD) was greater than 20.0g/kg.bw. All three genotoxicity results were negative. The experimental samples could significantly increase the hemoglobin content of rats in the model of iron deficiency anemia and the high-dose groups, and the average increase rate was more than 10g/L before and after the experiment; It can significantly increase the hematocrit of rats with iron deficiency anemia model in high-dose group; It can significantly reduce the content of free protoporphyrin in erythrocyte of iron deficiency anemia model rats. **Conclusion:** The new prescription of Ejiao Angelica Buxue Granules is non-toxic substance, has no genetic toxicity, and has the function of improving iron deficiency anemia.

## Keywords

traditional Chinese medicine (TCM); nutrients; safety; anemia

# 阿胶当归补血颗粒新方的安全性与改善贫血作用研究

朱日然

山东中医药大学附属医院, 中国·山东 济南 250002

## 摘要

**目的:** 以中医气血理论为基础, 补血活血为治则, 筛选阿胶、熟地黄、白芍、党参、当归为原料, 并配伍补血营养素铁、硒制成阿胶当归补血颗粒新方, 进行安全性与改善贫血作用研究。**方法:** 利用最大耐受量法 (MTD) 进行急性毒性试验; 利用 Ames 试验、微核试验、精子畸形试验三项遗传毒性试验。功能试验将贫血大鼠根据 Hb 水平分为低铁对照组、低、中、高剂量组, 低铁对照组给予去离子水, 剂量组按人体推荐量的 5 倍、10 倍、30 倍, 经口每日一次灌胃给予大鼠受试物。连续给予受试样品 43d, 测定各贫血指标。**结果:** 急性毒性小鼠均未见明显中毒症状, 也无死亡, 动物最大耐受剂量 (MTD) 均大于 20.0g/kg.bw。三项遗传毒性结果均为阴性。受试样品能明显升高缺铁性贫血模型中、高剂量组大鼠的血红蛋白含量, 且实验前后比较其平均升高幅度达到 10g/L 以上; 能明显提高缺铁性贫血模型高剂量组大鼠的红细胞比积; 能显著减少缺铁性贫血模型大鼠的红细胞内游离原卟啉含量。**结论:** 阿胶当归补血颗粒新方为无毒物质, 无遗传毒性作用, 具有改善缺铁性贫血功能。

## 关键词

中药; 营养素; 安全; 贫血

## 1 引言

气血理论是祖国医学理论的重要组成部分。气, 性动属阳, 主煦之升; 血, 性静属阴, 主濡之润, 二者在人体生理上密切关联, 属性不同, 然气血相依、循环不息。阿胶自古

就有“补血圣药”之誉, 熟地黄、白芍均为补血的代表药; 党参为传统中药, 补中益气, 健脾益肺; 当归味甘平, 性温, 广泛应用于临床, 使气血各有所归。论文以气血理论为基础并结合现代营养学研究, 以上述中药组方, 并筛选补血营养素制成制剂。

**【作者简介】** 朱日然 (1979-), 男, 中国山东烟台人, 硕士研究生, 副主任药师、室长, 从事中药新药研究、临床药学研究。

硒和铁均是膳食中维持人体正常生物活动所必需的微量元素。研究表明<sup>[1-2]</sup>, 贫血患者的血液中, 大多硒含量不足。

硒具有抗氧化性,对细胞有保护作用,活性氧和脂质过氧化物可引起细胞的严重损伤,而谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)可保护细胞膜和必需蛋白质免受损伤,硒是维持GSH-Px所必需的微量元素,硒缺乏往往引起GSH-Px活性下降。此外,GSH-Px还可以阻止高铁血红蛋白的生成,从而提高血红蛋白的携氧能力。铁是合成血液中血红蛋白的原料,研究认为<sup>[3]</sup>,铁缺乏常伴有硒缺乏。本研究将补血中药与铁硒联合应用,制成阿胶当归补血颗粒新方进行动物试验研究,评价其安全性和改善缺铁性贫血功能作用。

## 2 材料和方法

### 2.1 样品

受试物按熟地黄300g、白芍200g、党参300g、当归250g配方进行水提、浓缩、干燥制成中药粉末,再加入阿胶96g、富马酸亚铁2.26g、富硒酵母(1000ppm)6.4g、辅料,共制成100袋颗粒剂。样品由东阿县某阿胶制品有限公司提供,为棕色颗粒,6g/袋,每日1袋,人体每日推荐用量为0.1g/kg.bw。

### 2.2 试验动物

急性毒性和遗传毒性试验用SPF级ICR、昆明种小鼠分别由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供,实验动物生产许可证号为SCXK(鲁)20140007。实验动物使用许可证号为SYXK(鲁)20150015号。实验动物饲料生产许可证SCXK(京)2014-0008。功能试验用SPF级健康SD雌性大鼠。实验动物生产许可证号SCXK(鲁)20130009。实验动物使用许可证号为SYXK(鲁)20150015。实验环境温度 $22^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 $50\%\pm 10\%$ 。

### 2.3 小鼠急性毒性试验

采用最大耐受量(MTD)试验。健康昆明种小鼠20只,雌雄各半,体重为18g~22g。称取粉碎后受试物25g,用蒸馏水溶解混悬并定至50ml,小鼠空腹16h后,间隔4h,以0.20ml/10g.bw容量灌胃2次,总剂量为20.0g/kg.bw,连续观察14天,记录中毒表现及死亡情况。

### 2.4 遗传毒性试验

#### 2.4.1 试验菌株及阳性化合物

Ames试验用鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型TA97、TA98、TA100、TA102四株试验菌购自Molecular Toxi-

cology Inc。敌克松购自Sigma-Aldrich有限公司(Lot: BCBW1260)、叠氮钠为浙江东阳市天宇化工有限公司(批号990302)、2-氨基芴(2-Aminofluorene)购自Sigma-Aldrich公司(CAS号153-78-6, Lot: STB2332V)、1,8-二羟基蒽醌(1,8-Dihydroxyanthraquinone)购自Sigma-Aldrich公司(Lot: S11460-393),环磷酰胺购自源叶生物公司(lot: X22D8Y51136),S9购自北京泰格美科技有限公司,其他常用试剂购自国药集团化学试剂有限公司。

#### 2.4.2 Ames 试验

采用经鉴定符合要求的鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型TA97、TA98、TA100、TA102四株试验菌进行试验。采用多氯联苯(PCB)诱导的大鼠肝匀浆作为体外代谢活化系统。试验设8、40、200、1000、5000 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 5个剂量,每个剂量做3个平行皿。称取1.25g样品,用DMSO溶解并定容至25ml,混匀。0.103Mpa $\times$ 20min灭菌, $4^{\circ}\text{C}$ 存放备用。临用前将以上溶液按1:4依次用DMSO稀释成以下浓度:50000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (原液)、10000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。在顶层琼脂中加入0.1ml试验菌液、0.1ml受试样品溶液(溶剂对照加入0.1ml灭菌DMSO)和0.5mlS-9混合液(当需要代谢活化时),混匀后倒入底层培养基平板上。同时设自发回变、溶剂对照和阳性对照。 $37^{\circ}\text{C}$ 培养48h,计数每皿回变菌落数。如果受试样品的回变菌落数是自发回变菌落数的2倍以上,并具有剂量-效应关系者则定为阳性。整套试验在相同条件下重复做两次。

#### 2.4.3 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

体重25g~30g小鼠50只,随机分为5组,每组10只,雌雄各半。受试物剂量分别为2.50、5.00、10.00g/kg.bw。分别称取受试物2.50、5.00、10.00g,用蒸馏水混悬并定容至20ml,灌胃量为0.20ml/10g.bw。以40mg/kg.bw剂量的环磷酰胺为阳性对照,蒸馏水为阴性对照,间隔24h,灌胃2次,末次给受试物后6h,处死动物,取胸骨骨髓涂片,甲醇固定,Giemsa染色。在光学显微镜下,每只动物观察200个嗜多染红细胞(PCE),同时计数正染红细胞(NCE),计算PCE/NCE比值。每只动物计数1000个嗜多染红细胞,微核率以含微核的嗜多染红细胞千分率计,并进行统计学处理。

#### 2.4.4 小鼠精子畸形试验

体重30g~35g的昆明种性成熟雄性小鼠25只,随机

分为5组, 每组5只, 受试物剂量为2.50、5.00、10.00 g/kg.bw。分别称取受试物2.50、5.00、10.00g, 用蒸馏水混悬并定容至20ml, 灌胃量为0.20ml/10g.bw。以40mg/kg.bw剂量的环磷酰胺为阳性对照, 蒸馏水为阴性对照, 每日灌胃, 连续5天, 末次灌胃后30天处死动物, 取附睾制片, 伊红染色, 每组计数5只动物, 每只动物计数1000个结构完整的精子, 计算精子畸形率(以百分率计), 并进行统计学处理。

## 2.5 改善缺铁性贫血功能试验

### 2.5.1 建立缺铁性贫血大鼠模型

大鼠在实验环境下适应3天后给予低铁饲料及去离子水, 采用不锈钢笼及食罐。实验过程中避免铁污染。自第3周开始, 自大鼠尾部采血10μL测Hb。若多数动物Hb低于100g/L时, 表明造模成功, 故测定全部大鼠的体重及Hb。

### 2.5.2 受试物给予方式

选取Hb < 100g/L的大鼠作为实验动物, 根据贫血大鼠Hb水平和体重将其随机分为低铁对照组、低、中、高剂量组, 每组10只大鼠, 共40只。各组均继续给予低铁饲料, 低铁对照组给予去离子水, 实验组按相当于人体推荐量的5倍、10倍、30倍, 即各组大鼠每日食用量分别为0.5g/kg·bw、1.0g/kg·bw、3.0g/kg·bw, 经口每日一次灌胃给予大鼠受试物。灌胃体积均按1mL/100g·bw计。连续给予受试样品43d。

### 2.5.3 检测指标

血红蛋白测定(氰化高铁法)、血红蛋白和红细胞比积测定、红细胞内游离原卟啉(FEP)测定。

## 2.6 数据处理

采用SPSS11.0统计软件对数据分别进行泊松分布、秩和检验、One-way ANOVA分析及Dunnnett检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 急性毒性试验

由表1可见, 将受试样品以20.0g/kg.bw的剂量给小鼠灌胃后, 观察14天, 两种性别的小鼠均未见明显的中毒症状, 也无死亡。将受试动物处死后进行解剖检查, 肝脏、脾脏、肾脏、心脏、肺、胃、肠等主要器官, 均未见明显异常改变。受试物对两种性别小鼠的最大耐受剂量(MTD)均大于20.0g/kg.bw。

表1 受试物对小鼠的急性毒性试验结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

动物	性别	动物体重(g, $\bar{x} \pm s$ )			途径	MTD (g/kg.bw)
		初始	7天	14天		
小鼠	雄	20.42 ± 0.63	27.95 ± 0.93	32.36 ± 1.55	经口	> 20.0
	雌	19.87 ± 0.57	24.76 ± 0.58	28.22 ± 0.94	经口	> 20.0

### 3.2 遗传毒性试验

#### 3.2.1 Ames 试验

样品在预实验中未发现菌株异常增长。由表2、3可知, 受试物各剂量组回变菌落数均未超过自发回变菌落数2倍, 亦无剂量-效应关系, 对鼠伤寒沙门氏菌TA97、TA98、TA100、TA102四株试验菌株, 在加与不加S-9时, 均未呈

表2 Ames 试验结果

剂量分组	TA97		TA98		TA100		TA102	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
μg/皿								
5000	121 ± 12	133 ± 12	34 ± 3	40 ± 4	149 ± 13	152 ± 12	247 ± 25	251 ± 26
1000	126 ± 10	131 ± 14	32 ± 4	38 ± 4	137 ± 14	150 ± 14	244 ± 23	247 ± 25
200	131 ± 10	123 ± 10	40 ± 4	34 ± 3	143 ± 12	148 ± 12	260 ± 20	242 ± 24
40	134 ± 14	132 ± 15	35 ± 4	29 ± 4	147 ± 10	136 ± 12	253 ± 25	245 ± 26
8	125 ± 11	135 ± 9	35 ± 3	41 ± 3	134 ± 16	138 ± 11	242 ± 27	258 ± 20
空白对照	137 ± 15	125 ± 15	29 ± 4	35 ± 4	151 ± 10	140 ± 14	257 ± 24	244 ± 22
溶剂对照	128 ± 12	124 ± 10	38 ± 3	40 ± 3	141 ± 15	133 ± 14	258 ± 20	243 ± 26
敌克松 50ug/皿	1462 ± 152		1110 ± 92				2025 ± 135	
叠氮钠 2.5ug/皿					2188 ± 192			
2-氨基芴 10ug/皿	1487 ± 182		1589 ± 174		1775 ± 129			
1, 8-二羟基蒽醌 50ug/皿							1442 ± 148	

表3 Ames 试验结果

剂量分组 μg/皿	TA97		TA98		TA100		TA102	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
5000	130 ± 10	122 ± 12	38 ± 4	39 ± 2	142 ± 14	137 ± 15	245 ± 18	250 ± 25
1000	118 ± 12	132 ± 13	29 ± 3	37 ± 4	151 ± 11	146 ± 14	251 ± 22	255 ± 25
200	131 ± 13	127 ± 16	30 ± 3	38 ± 3	133 ± 15	141 ± 12	259 ± 26	248 ± 27
40	129 ± 11	136 ± 14	37 ± 4	41 ± 2	144 ± 12	149 ± 11	247 ± 25	243 ± 19
8	124 ± 13	130 ± 12	31 ± 4	33 ± 3	153 ± 12	143 ± 12	258 ± 20	248 ± 25
空白对照	135 ± 12	127 ± 10	35 ± 4	39 ± 3	145 ± 13	151 ± 16	248 ± 23	253 ± 25
溶剂对照	138 ± 9	120 ± 14	40 ± 3	29 ± 4	140 ± 12	135 ± 12	256 ± 25	246 ± 23
敌克松 50ug/皿	1319 ± 151		1028 ± 130				1851 ± 101	
叠氮钠 2.5ug/皿					2272 ± 256			
2-氨基芴 10ug/皿	1598 ± 165		1671 ± 148		1871 ± 126			
1, 8-二羟基蒽醌 50ug/皿							1305 ± 129	

表4 受试物对小鼠骨髓微核率的影响

性别	剂量 (mg/kg)	微核计数				NCE 计数					PCE/NCE <sup>a</sup> ( $\bar{x} \pm s$ )
		动物数 (只)	细胞数 (个)	含微核 PCE 数	微核细胞率 (%)	动物编号					
						1	2	3	4	5	
雄	10000	5	5000	16	3.2 ± 0.8	146	166	205	185	159	1.2 ± 0.2
	5000	5	5000	14	2.8 ± 0.8	148	189	181	168	161	1.2 ± 0.1
	2500	5	5000	12	2.4 ± 1.1	172	137	174	206	193	1.2 ± 0.2
	阴性对照	5	5000	11	2.2 ± 0.8	156	147	178	198	182	1.2 ± 0.1
	40 (CP)	5	5000	166	33.2 ± 4.0**	221	175	142	152	210	1.1 ± 0.2
雌	10000	5	5000	14	2.8 ± 0.8	156	162	198	166	149	1.2 ± 0.1
	5000	5	5000	14	2.8 ± 1.3	190	183	152	133	191	1.2 ± 0.2
	2500	5	5000	12	2.4 ± 0.5	212	198	140	193	182	1.1 ± 0.2
	阴性对照	5	5000	12	2.4 ± 1.1	167	206	186	143	157	1.2 ± 0.2
	40 (CP)	5	5000	162	32.4 ± 4.0**	185	132	157	186	210	1.2 ± 0.2

注: a 每只实验动物均观察 200 个 PCE; \*\* 与阴性对照组比较差异有显著性 (P < 0.01)

现遗传毒性。

小鼠精子畸形率无影响。

### 3.2.2 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

由表 4 可见, 受试样品各剂量组微核率与阴性对照组比较差异无显著性 (P > 0.05); 环磷酰胺组微核率与阴性对照组比较有显著差异 (P < 0.01)。受试样品各剂量组 PCE/NCE 比值均不低于阴性对照组的 20%, 各组未见明显细胞毒性。受试物对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率无影响。

### 3.2.3 小鼠精子畸形试验

由表 5 可见, 受试样品各剂量组小鼠精子畸形率与阴性对照组比较差异无显著性 (P > 0.05), 而环磷酰胺阳性对照组与阴性对照组比较有显著差异 (P < 0.01)。受试物对

表5 受试物对小鼠精子畸形率的影响

剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	受检精子数 (个)	精子畸形数 (个)							精子畸形率 (%)	
			无钩	胖头	香蕉	无定形	尾折叠	双头	双尾		合计
10000	5	5000	52	8	9	29	0	0	0	98	1.96 ± 0.17
5000	5	5000	51	9	9	30	0	0	0	99	1.98 ± 0.22
2500	5	5000	49	9	8	29	0	0	0	95	1.90 ± 0.07
阴性对照	5	5000	48	8	8	28	0	0	0	92	1.84 ± 0.21
40 (CP)	5	5000	80	30	30	163	2	3	3	311	6.22 ± 0.15**

\*\* 与阴性对照组比较差异有显著性 (P < 0.01)

### 3.2.4 对模型大鼠血红蛋白含量和红细胞比积的影响

表6 缺铁性贫血模型大鼠的初始血红蛋白含量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	初始 Hb (g/L)	末期 Hb (g/L)	末期 HCT (L/L)
低铁对照组	10	88.42 ± 8.54	84.44 ± 14.57	0.342 ± 0.046
低剂量组	10	88.51 ± 9.10	88.97 ± 23.12	0.374 ± 0.085
中剂量组	10	89.01 ± 8.94	102.00 ± 16.57*	0.397 ± 0.071
高剂量组	10	89.22 ± 8.72	106.60 ± 16.01**	0.477 ± 0.059**

由表6可见,实验初始各组大鼠的血红蛋白含量无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。经口给予不同剂量受试样品,与低铁对照组比较,中、高剂量组大鼠的血红蛋白含量均有显著性升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),且中、高剂量组与实验前比较,其血红蛋白升高幅度平均达到 10g/L 以上。高剂量组大鼠的红细胞比积有显著性升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

### 3.2.5 对模型大鼠红细胞内游离原卟啉含量的影响

表7 恢复实验末期大鼠红细胞内游离原卟啉含量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	FEP ( $\mu\text{g/L}$ )
低铁对照组	10	322.11 ± 60.13
低剂量组	10	279.15 ± 78.87
中剂量组	10	252.77 ± 86.83
高剂量组	10	209.58 ± 82.29**

由表7可见,经口给予不同剂量受试样品,与低铁对照组比较,高剂量组大鼠的红细胞内游离原卟啉含量均有显著性降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

## 4 结论

参照《保健食品检验与评价技术规范》(2003年版)进行阿胶当归补血颗粒新方的急性毒性和遗传毒性试验。对两种性别小鼠经口给予受试物颗粒,MTD均大于 20.0g/kg.bw。根据急性毒性分级标准,受试物颗粒属无毒级;遗传毒性试验中 Ames 试验、小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验、小鼠精子畸形试验,结果均为阴性。经口给予大鼠不同剂量的受试物样品进行改善缺铁性贫血功能试验,各剂量组大鼠体重增长无不良影响,能明显升高缺铁性贫血模型中、高剂量组大鼠的血红蛋白含量,且实验前后比较其平均升高幅度达到 10g/L 以上;能明显升高缺铁性贫血模型高剂量组大鼠的红细胞比积;能显著减少缺铁性贫血模型大鼠的红细胞内游离原卟啉含量。根据《关于印发抗氧化功能评价方法等9个保健食品功能评价方法的通知》(国食药监保化<sup>[2012]</sup>107号)“附件5改善缺铁性贫血功能评价方法”的判定标准认为,

受试物样品具有改善缺铁性贫血功能。

## 5 分析

缺铁性贫血是由于体内贮存铁不足而影响血红蛋白合成引起的贫血,是全球发病率最高的营养素缺乏性疾病之一<sup>[4]</sup>。目前治疗缺铁性贫血的相关研究多数是单一服用补血中药或补充铁剂,以中药复方与多种补血营养素相结合的研究较少,本品以中药辨证论治,采用活血补血方并结合补血营养素铁和硒制成。

中医理论认为,贫血当属中医中“虚劳”“虚损”“萎黄”“黄肿”和“黄胖”等证的范畴<sup>[5]</sup>。中药补血剂不宜纯用滋补之品,可配伍补血或兼有活血作用的药物,补而能通,既能化瘀生新,又可疏通经脉,且可使补而不滞,如石彩桥等以增血宁(组方:熟地黄、白芍、当归、茯苓、山药、薏苡仁、阿胶、川芎、维生素C),对照组仅服用维生素C,服药30天后,治疗组 Hb、Ret、Fe<sup>3+</sup>均高于对照组,治疗组治愈40例,有效6例,对照组贫血无改善<sup>[6]</sup>。本品以补血活血为治则,以阿胶、熟地黄、白芍、当归、党参组方,方中阿胶、熟地黄滋阴补血,白芍养血,党参益气,当归补血活血,对气血两虚证贫血有良好的治疗作用。铁是合成血液中血红蛋白的原料,现代研究表明<sup>[7]</sup>,机体铁缺乏和低铁生物利用率是导致缺铁性贫血的主要原因之一,因此贫血患者在中药补血生血方基础应首要补充铁。硒作为人体必需微量元素,参与 Vit B<sub>12</sub> 和叶酸代谢及铁代谢,硒缺乏可使叶酸、Vit B<sub>12</sub> 及铁代谢紊乱造成贫血<sup>[8]</sup>,因此贫血患者补充铁剂的同时应相应补充硒。

## 参考文献

- [1] 夏乐敏. 贫血:可能是缺硒“惹的祸”[J]. 中老年保健,2020(06):61.
- [2] 陈育民. 老年人缺硒何以会引起贫血?[J]. 祝您健康,2016(05):29.
- [3] 张宝元,时福礼,刘永泉,等. 缺铁性贫血儿童血浆硒状况[J]. 国外医学(医学地理分册),2007(01):27+38.
- [4] 李树荣,吴钢,张燕,等. 中药治疗缺铁性贫血的研究进展[A].2014年中国药学会大会暨第十四届中国药师周论文集[C]. 中国药学会,2014.
- [5] 周红,钟毅. 缺铁性贫血中医药研究进展[J]. 江西中医药,2001(03):55-57.
- [6] 石彩桥,张贵宝,侯晓东. 增血宁治疗青年学生缺铁性贫血46例[J]. 安徽中医学院学报,1994(02):29.
- [7] 潘烽,袁宝君. 膳食因素与缺铁性贫血的研究进展[J]. 江苏预防医学,2010(04):67-70.
- [8] 张晓萍,董颖,王树杰. 3~6岁儿童血硒水平与生长发育关系的探讨[J]. 中国妇幼保健,2008(32):4631-4633.