

文章编号: 1672-7010(2019)06-0081-09

妊娠期铁代谢研究进展

赵晋英¹, 王晴², 李金成²

(邵阳学院 1.分子生物学诊断重点实验室; 2.医学院 湖南邵阳 422000)

摘要: 在妊娠期间,为了支持胎盘和胎儿的正常生长发育,机体对铁的需求量明显增加,并且母体血液学指标和铁代谢指标均发生了相应变化。为了满足妊娠期铁需求的增加,机体饮食铁吸收和储铁器官铁释放都明显增加,而此调节过程主要依赖于铁调节激素——铁调素(hepcidin, Hpc)。在妊娠中晚期,母体铁调素浓度明显降低,这样可以促进肠道吸收铁和储铁释放。目前已知铁调素一般受到铁含量、红细胞生成活性和炎症等多种因素的调节,这些调节机制也可能参与了妊娠期铁代谢过程。胎儿铁调素在胎盘铁转运中的调节作用仍未研究清楚。文章主要对妊娠期铁代谢的研究进行综述,这对防治妊娠期铁代谢紊乱疾病和与之相关的不良妊娠有重要的意义。

关键词: 妊娠; 缺铁性贫血; 铁代谢; 铁调素; 胎盘铁转运

中图分类号: R714.1

文献标志码: A

Research progress of iron metabolism during pregnancy

ZHAO Jinying, WANG Qing, LI Jincheng

(1.The Key Laboratory of Molecular Biology Diagnosis;
2.Medical College, Shaoyang University, Shaoyang 422000, China)

Abstract: During pregnancy, in order to support the normal growth and development of the placenta and fetus, iron demand of the body increases substantially, and the maternal hematology and iron metabolism change correspondingly. To meet the increase of iron requirements during pregnancy, both dietary iron absorption and iron release from iron storage organs raise significantly, and this regulation process mainly depends on hepcidin, a iron-regulatory hormone. In the second and third trimesters of pregnancy, the maternal hepcidin concentration decreases significantly, which could promote the intestinal absorption of iron and release of stored iron. Currently, it is well known that hepcidin is generally regulated by a variety of factors, such as iron, erythropoiesis activity

收稿日期: 2019-09-13

基金项目: 湖南省教育厅科研项目(16C1439); 邵阳市科技计划重点项目(2018FJ19); 湖南省自然科学基金(2019JJ40274); 湖南省教育厅优秀青年项目(18B423)

作者简介: 赵晋英,女,副教授,主要从事铁调素与铁代谢紊乱疾病研究; E-mail: zhaojinying928@163.com

通信作者: 李金成,男,教授,博士; E-mail: 1209748954@qq.com

and inflammation and these regulatory mechanisms may also be involved in the iron metabolism process during pregnancy. The role of fetal hepcidin in placental iron transport has not been clearly studied. The research progress on iron metabolism during pregnancy is reviewed, which is of great significance for preventing iron metabolism disorders and related adverse pregnancy.

Key words: pregnancy; iron deficiency anemia; iron metabolism; hepcidin; placental iron transport

铁在几乎所有生物体都是一种必不可少的微量元素,铁是血红蛋白的重要组成部分,参与血液对氧气的运输作用。另外,细胞发挥生物活性和增殖也需要铁,铁可作为辅基参与多种含铁蛋白的构成,对呼吸链电子转运、DNA 合成、细胞能量代谢等均具有重要的作用。机体缺铁会导致贫血发生,影响全身氧气输送;相反,机体铁过载也会促进氧自由基生成和脂质过氧化,导致细胞毒性。铁对妊娠维持及胚胎正常生长发育也至关重要,妊娠期子宫内胎盘形成并快速生长,胎儿正常生长发育,母体代谢水平发生多种适应性变化,这些生理过程均使得机体对铁的需求量大幅增加。为了满足妊娠期铁需求的增加,机体饮食铁吸收和储铁器官铁释放都明显增加,而维持这一过程需要精密的铁代谢调节机制。本文主要对妊娠期铁代谢的研究进行综述,这对防治妊娠期铁代谢紊乱疾病和与之相关的不良妊娠有重要的意义。

1 妊娠期机体铁需求量

在妊娠初期,母体每天需铁量大约为 0.8 mg,因为妊娠导致停经,这个时期的铁需求量甚至低于孕前水平。但随着妊娠的进行,母体红细胞压积增加,胎儿和胎盘生长加速,铁需求量逐渐增加,到妊娠晚期每日生理铁需求量达到了 3.0~7.5 mg。在妊娠期间,母体基线铁丢失大约为 230 mg,如果不是月经停止的话可能会更高;胎盘和胎儿的生长发育大约需铁 360 mg,妊娠期母体红细胞数量增加也需要 450 mg 铁,因此,妊娠期为保证母体铁平衡和支持胎盘、胎儿的生长发育至少需要 1 g 以上的铁。妊娠期结束后,母体红细胞数量减少到孕前水平又可再循环回收利用一部分铁,分娩出血会造成约 150 mg 铁丢失。最终,妊娠引起的母体铁丢失平均约 740 mg^[1]。

由于妊娠期生理性铁需求量急剧增加,导致母体饮食铁吸收和储铁器官铁再循环利用也急剧增加。然而有部分女性怀孕后,机体的储铁明显不足。调查发现美国育龄期女性铁缺乏发病率平均为 12%,并且在非裔女性为 19%,白人女性为 22% 相对较高^[2],且在多胎妊娠的女性,缺铁性贫血的发生更为普遍^[3]。我国孕妇缺铁性贫血患病率为 19.1%,妊娠早、中、晚期 IDA 患病率分别为 9.6%、19.8% 和 33.8%^[4]。孕期铁缺乏、缺铁性贫血均会导致孕产妇死亡、早产、低出生体重和神经发育障碍等风险增加^[5]。因此,孕期一般常规推荐进行补铁。当然针对发达国家机体储铁充足的育龄期女性,也需要考虑无差别过多补铁造成危害的可能。

2 妊娠期母体血液学指标的变化

2.1 妊娠期血浆容量持续增加

为了满足妊娠期胎盘和胎儿的生长发育,机体多种器官均发生了生理性变化,如妊娠初期血浆容量就开始增加,一直持续到30~34周,与妊娠前比较增加了30%~50%,增加量达1.5L,只有血容量增加才可以满足子宫和胎盘的供血,为胎儿生长发育提供足够的营养和氧气,并且弥补分娩时血液的丢失^[1]。已有研究证实妊娠期血容量增加不足与胎儿宫内发育迟缓和先兆子痫等病理性妊娠有关^[6]。

2.2 妊娠期红细胞容积持续增加

在妊娠第8~10周红细胞容积就开始增加,并持续至分娩。与孕前比较,未进行补铁治疗的孕妇红细胞容积增加15%~20%,而经过补铁治疗的孕妇增加20%~30%。但是,正常妊娠时母体红细胞的寿命减少了9%^[7]。有研究表明妊娠末期促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的含量升高了几乎2倍,这提示妊娠期红细胞容积的增加可能是EPO增加的结果^[8]。妊娠期,母体EPO主要来源于肾脏,另外胎盘也可产生EPO,但母体EPO升高的原因仍不很清楚^[9]。有研究发现妊娠期缺铁性贫血时,EPO含量升高,但补铁治疗可降低EPO的含量,这就提示妊娠期EPO的合成可能受母体铁含量和贫血的调节^[10]。资料显示胎儿红细胞的产生不依赖于母体红细胞的数目,母体的EPO也不能通过胎盘进入胎儿体内^[9]。

2.3 妊娠期血红蛋白浓度适度降低

妊娠时由于血浆容量增加相对多于红细胞的生成量,因此健康孕妇也常发生生理性贫血。未补铁治疗的妇女血红蛋白浓度和红细胞压积随着妊娠进展会逐渐降低,在28~36周时达到最低点(血红蛋白浓度较妊娠前平均降低2 g/dL)^[11]。平均血细胞比容在26~38周期间轻度减少,这可能是因为胎盘铁转运效率在此期间最为密集,因此影响到了母体铁利用和红细胞生成。而补铁治疗孕妇血红蛋白浓度比未补铁治疗的孕妇高1 g/dL^[11]。

有资料显示,妊娠期血红蛋白浓度降低或升高都会造成某些不良妊娠结局。当母体血红蛋白低于9 g/dL时,早产、宫内发育迟缓和死胎的风险增加^[5]。但一项对英国约15万名孕妇的研究发现,当孕妇的血红蛋白浓度在9~11 g/dL时,围产儿死亡率最低^[11]。且新生儿出生体重较高^[12]。这可能与母体血浆容量增加、同时只引起了血红蛋白浓度适量下降有关。当妊娠期血红蛋白浓度大于11 g/dL时,围产儿死亡率又会增加^[11]。这可能是妊娠期血红蛋白浓度升高,而血浆容量未明显增加有关,造成血液粘度升高和胎盘灌注量减少,从而引起不良妊娠结局的发生^[13]。总之,妊娠期缺铁性贫血对孕妇有不良影响,甚至引起心血管疾病、围产期输血风险增加,严重性贫血时,还可能造成孕产妇死亡;妊娠期血红蛋白浓度未随之减少也可能导致先兆子痫、宫内发育迟缓、早产和死产等不良妊娠结局的发生。

3 妊娠期母体铁指标的变化

3.1 血清铁蛋白

血清铁蛋白(serum ferritin, SF)浓度是反映机体铁储量的最常用指标。SF大部分由巨噬细胞分泌,少部分由肝细胞分泌,且SF的分泌量与储铁细胞内的铁含量成正比,因此SF可反映机体铁储量。然而,SF的生成也受炎症因子的调节,当机体存在炎症反应时,SF并

不能准确反映机体铁储量。调查发现, SF 浓度随着妊娠进展逐渐降低, 于妊娠末期达到了最低值^[14-15], 其原因除了血液稀释外, SF 的减少主要与储铁器官有效铁动员有关, 这也与妊娠期铁调素浓度逐渐降低一致。补铁治疗可引起妊娠末期 SF 降低的幅度减少。妊娠中、末期 SF 升高与早产等不良妊娠结局有关, SF 升高除了可反映母体高水平铁储量外, 还反映母体可能有炎症性并发症或血浆容量扩充不足。然而, 是否母体铁过多本身会引起哪些不良后果仍值得进一步研究。

3.2 血清铁和转铁蛋白饱和度

与其他铁指标类似, 妊娠期母体血清铁和转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT) 降低, 而补铁治疗的孕妇降低幅度较少。相比整个机体的储铁量, 血浆中的铁只是非常小的一部分, 且日波动较大, 易受影响发生快速变化。因此, 血清铁和 TSAT 并不是诊断机体缺铁的较好指标^[16]。

3.3 可溶性转铁蛋白受体

在红细胞成熟过程中, 可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR) 是通过红细胞表面转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1) 囊泡脱落后的蛋白水解作用衍生而来。sTfR 的含量可反映新生成红细胞的数量, 因为胞内铁可通过铁反应元件(iron responsive element, IRE) 与铁调节蛋白(iron binding proteins, IRPs) 的相互作用调节细胞膜上的 TfR1 含量, 因此 sTfR 也可反映机体缺铁的程度。研究发现, 健康妊娠时 sTfR 浓度似乎没有什么改变, 在铁充足的人群, sTfR 浓度在妊娠末期可能只是轻微增加, 但患有缺铁性贫血的女性却明显增加^[17]。由于 sTfR 不会受到炎症的调节和影响, 因此在炎症反应存在时, 与 SF 相比, sTfR 是一个反映缺铁时红细胞生成的较好指标。

4 妊娠期铁利用的调节机制

利用放射性同位素铁进行研究发现, 非血红素铁和血红素铁吸收均随着妊娠的进展逐渐增加^[18]。动物实验也发现, 与非孕期比较, 肝和脾脏等储铁器官的铁含量有所减少, 说明妊娠期储铁器官的铁动员效率也随之增加^[19]。妊娠期肠道铁吸收和储铁器官铁动员增加, 均有利于铁跨越胎盘满足胎儿的生长发育, 并适应母体铁代谢的变化。

资料表明, 妊娠期铁代谢至少部分依赖于母体的铁调素(hepcidin, Hpc) 。铁调素是由肝脏产生的一种重要的铁负性调节激素, 可以控制血清铁含量和组织器官铁分布^[20]。已经证实铁调素主要通过抑制肠道铁吸收、巨噬细胞破坏衰老红细胞后铁的再循环利用、以及肝储铁的动员, 限制进入血液循环的铁流。铁调素主要通过结合其受体——膜铁转运蛋白 1(Ferroportin, FP1) 发挥作用。FP1 表达在向血浆输出铁的所有组织器官, 铁调素与 FP1 结合可以促进其降解, 导致铁被限制在储铁细胞, 减少向血浆铁的输出^[21]。因此, 铁向骨髓、胎盘等需铁组织运输量与血清铁调素浓度成负相关。

目前针对妊娠期铁调素的研究相对较少, 仅有个别研究显示, 妊娠中晚期母体铁调素含量减少^[22-23], 模型大鼠的研究同样如此^[24]。母体铁调素降低有利于增加饮食铁吸收和储铁器官的铁释放, 从而增加循环铁的供给。一项对 19 位孕妇的研究表明, 饮食中非血红素铁和血红素铁转移到胎儿的量与母体铁调素含量成负相关^[18]。但妊娠期铁调素受抑制的机理仍未研究清楚。妊娠期血浆稀释可能是部分原因, 很明显妊娠期铁调素的减少不能仅仅用增加 30%~50% 血浆总量来解释; 而且, 孕期动物肝脏铁调素 mRNA 的表达也受到了

抑制^[24]。缺铁性贫血的进展可能是抑制铁调素的一个重要信号。有研究发现即使有充足铁储量的孕妇在分娩期铁调素浓度仍然是降低的^[25],这就提示在妊娠期母体铁调素的表达是受到主动抑制的,如果能够证实是哪一种因素介导了妊娠期铁调素抑制,将对理解这一生理性铁调节过程至关重要。

目前已知调节铁调素的主要因素包括:铁含量(循环铁和储存铁均可增加铁调素)、红细胞生成活性(抑制铁调素)和炎症(增加铁调素)^[20]。妊娠期铁调素的上述调节途径肯定是存在的,只是妊娠期铁调素的调定点比较低^[26]。整个妊娠期和分娩时,母体铁调素的含量均与SF和TSAT成正相关,而与sTfR和血红蛋白浓度成负相关^[27]。这些研究表明,铁仍是妊娠期铁调素生成的刺激因素,而缺铁性贫血和红细胞生成活性也还是铁调素的抑制因素。而分娩后铁调素浓度立即升高,这种变化有可能与阵痛和分娩过程有关,但具体的调节机制还需要研究得到进一步证实。

目前,妊娠期补铁治疗如何影响母体铁调素仍然不清楚。非妊娠期补铁会很快促进铁调素的升高,最终使肠道铁吸收减少^[28]。若妊娠期补铁对母体铁调素也存在类似的调节机制的话,常规的饮食补铁疗法并不是最理想和最有效的补铁措施。事实上,一项来自15个国家的统计资料显示,连续口服补铁治疗对母胎妊娠的影响并不优于间断补铁,且间断补铁的副作用还相对较少^[29]。

研究发现,健康女性妊娠期血清和尿液中铁调素浓度与炎症指标并无明显相关性^[22],即使有多胎妊娠亦是如此^[3]。这就提示妊娠期轻度的炎症反应不足以刺激铁调素变化。但若孕妇患有严重的炎症反应并发症时,铁调素浓度有可能会升高,有报道称血清铁调素含量在肥胖孕妇比苗条孕妇偏高^[30-31],先兆子痫孕妇高于健康孕妇^[32],但这种铁调素增加并未对母体和胎儿血液学和铁利用造成不良影响,这就提示妊娠期铁调素浓度仍然低,以此满足妊娠期的铁利用。那么有必要对伴并发症的孕妇进行系统地研究,来明确铁调素到底升高到什么程度才会对妊娠造成不良影响。

此外,在妊娠期除了存在铁调素依赖性铁调节机制外,还可能还存在其他非铁调素依赖性调节机制。在妊娠动物模型上发现十二指肠上皮顶膜的二价金属离子转运体1(divalent metal transporter1,DMT1)和亚铁还原酶十二指肠细胞色素b(duodenal cytochromeB,Dcytb)会明显升高^[24],但其调节机制仍不明确。稳定转录十二指肠缺氧诱导因子2 α (hypoxia inducible factor-2 α ,HIF-2 α)是其中一个可能的机制。在小鼠模型上已证实,铁缺乏或缺铁性贫血可明显促进HIF-2 α 的积累,最终促进FP1、DMT1和Dcytb的表达增加来增强铁吸收^[33]。在孕妇体内是否也存在这种十二指肠HIF-2 α 依赖性铁吸收调节机制仍需进一步研究。

5 胎儿铁调素在胎盘铁转运调节中的作用

妊娠期不仅母体铁调素可以调节胎盘铁转运,而胎儿铁调素亦可能有调节作用。母体铁调素调节胎盘从母体血循环的铁吸收量,而胎儿铁调素调节从胎盘进入胎儿血循环的铁量。FP1表达在胎盘合体滋养层细胞面向胎儿血循环的基底侧,这提供了胎儿铁调素作用于FP1的可能。早期通过对转基因铁调素胎鼠的研究发现,铁调素高表达可引起胎鼠严重的缺铁性贫血,生存能力严重降低,这就表明胎鼠铁调素可以调节胎盘FP1的表达^[34]。但也有研究表明正常妊娠时胎儿血循环中铁调素浓度比较低^[35],且胎儿铁调素对胎盘FP1

的调节作用不明显。因此,正常妊娠或伴并发症的妊娠期胎儿内源性铁调素对胎盘铁转运的调节作用仍需要进一步研究。

6 胎盘铁转运

胎盘表达丰富的铁蛋白,具有重要的储铁功能,除维持其自身的功能约需 90 mg 铁外,平均约 270 mg 铁经过胎盘转运进入胎儿体内。研究证实非血红素铁跨越胎盘进入胎儿体内的转运是单向的,铁不会从胎儿逆向转运到母体^[36]。大部分铁主要在妊娠末期转运入胎儿体内,此期母体转铁蛋白稳定增加,铁调素表达量亦处于最低值,这些都有利于母体肠道铁吸收和胎盘铁转运^[36]。

胎盘主要通过位于合体滋养层细胞顶端膜上的 Tfr1 介导从母体血循环中摄入转铁蛋白结合铁^[37]。首先铁与 TFR1 结合为转铁蛋白复合物,然后通过包被囊泡内化,这个过程类似于其他上皮细胞中发生的转铁蛋白内吞过程。然后在内吞囊泡酸性环境中,铁从转铁蛋白上游离出来 Fe^{3+} 再被铁还原酶(主要是前列腺 6 次跨膜上皮抗原 3 和 4 (STEAP 3 和 4)) 还原为 Fe^{2+} ^[38]。而 Tfr1-脱铁转铁蛋白复合体循环回细胞膜,转铁蛋白再被释放回血液循环重复利用。当母体铁缺乏时胎盘的 Tfr1 表达会升高^[39],可能是由于母体铁缺乏造成了胎盘的铁缺乏,胎盘滋养层细胞内铁含量降低可通过 IRE-IRPs 途径促进 Tfr1 表达升高^[40]。

然而,铁从内吞囊泡进入胞浆的过程尚未完全明确,DMT1、Zrt/Irt-类蛋白 8 (ZIP8) 和 ZIP14 等铁转运蛋白可能参与其中。DMT1 在红系细胞内吞囊泡铁转运中发挥重要的作用,研究发现人类胎盘合体滋养层细胞表达 DMT1^[41],而 DMT1 基因缺陷型新生小鼠铁含量正常^[42],这提示 DMT1 并非胎盘上唯一的内吞小泡铁释放蛋白。胎盘也表达丰富的 ZIP8 蛋白^[43],ZIP8 亚效等位基因的胚胎在宫内就患有严重的贫血,以至于出生 48 小时后死亡^[44],那么这是否与 ZIP8 在胎盘铁转运上的功能有关,还需要进一步阐明。小鼠胎盘也高表达 ZIP14,ZIP14 突变小鼠除了体重较低外,尚未发现其他异常表型^[45],提示在胎盘铁转运中 ZIP14 可能是非必须的。

滋养层合体细胞通过 FP1 转出铁^[46],FP1 全基因敲除后可引起胚胎死亡,而通过条件敲除保留胎盘 FP1,胚胎可正常发育和出生^[21],这证明 FP1 在胎盘铁转运中起关键作用。FP1 只是将铁输出到胎儿基质中,铁仍需跨内皮细胞进入胎儿血液中。合体滋养层细胞由 FP1 输出的铁为 Fe^{2+} ,在结合到胎儿转铁蛋白时还需再氧化为 Fe^{3+} 。目前已知哺乳动物具有三种亚铁氧化酶,包括铜蓝蛋白 (ceruloplasmin)、膜铁转运辅助蛋白 (hephaestin) 和 zyklopen (ZP)。尽管这三种亚铁氧化酶均表达在胎盘^[47-49],但通过基因敲除实验证实它们在胎盘铁转运中并非必须^[50]。 Fe^{2+} 被氧化为 Fe^{3+} 后,就可与胎儿转铁蛋白结合,再通过内皮细胞进入胎儿血液循环。

胎儿血液循环中也存在非转铁蛋白结合铁,某些非转铁蛋白形式铁也能跨越合体滋养层细胞和内皮细胞进入胎儿体内^[51]。此外,血红素也是机体的一个重要铁源,但血红素能否跨越胎盘、血红素跨胎盘的过程及调节机制仍不很清楚。有研究发现猫白血病病毒亚群 C 受体相关蛋白 (Feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein, FLVCR1) 是一种高表达在胎盘的血红素转运体^[52]。FLVCR1 存在两种异构体: FLVCR1a 和 FLVCR1b。FLVCR1a 表达在细胞表面,FLVCR1b 表达在线粒体,母体贫血时胎盘 FLVCR1 表达降低^[53],但这一发现的生物学意义尚不清楚。总之,胎盘铁转运过程需要多种特殊的铁转运体和调节因子参与,要阐明它们在胎盘铁转运中的相互作用及如何平衡母体铁需求和胎儿

铁需求,仍需进行大量的研究。

7 总结和展望

综上所述,妊娠期铁对母体的健康和胎儿的生长发育至关重要,为了满足胎盘和胎儿的生长发育,适应母体代谢水平的变化,母体铁代谢指标和血液学指标都发生了相应的变化,这一切均需精确的铁代谢调节机制来控制,但相关机制仍未研究清楚。妊娠期母体铁调素的表达主动受抑,这有利于增加肠道的饮食铁吸收和储铁器官的铁释放,增加系统铁供给,满足母体和胎儿对铁的需求,但是铁调素表达受抑的调节机制仍不清楚,进一步开展研究明确其中的确切机制将对理解这一生理性铁调节过程至关重要。胎盘是母体向胎儿输送铁的唯一途径,只有积极开展人类相关的妊娠调查研究,深入分析胎盘铁转运机制中铁调素在母体和胎儿铁代谢中的作用及补铁治疗对健康或病理性妊娠过程的影响等未知问题,才能为防治妊娠期缺铁性贫血、铁代谢紊乱疾病和与之相关的不良妊娠奠定理论基础。

参考文献:

- [1] FISHER A L, NEMETH E. Iron homeostasis during pregnancy [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2017, 106(Suppl 6): 1567S-1574S.
- [2] Iron deficiency—United States, 1999-2000 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002, 51(40): 897-899.
- [3] RU Y, PRESSMAN E K, COOPER E M, et al. Iron deficiency and anemia are prevalent in women with multiple gestations [J]. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016, 104(4): 1052-1060.
- [4] 中国儿童、孕妇、育龄妇女铁缺乏症流行病学调查协作组. 中国孕妇、育龄妇女铁缺乏症患病率调查 [J]. *中华血液学杂志* 2004(11): 16-20.
- [5] BREYMAN C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy [J]. *Semin Hematol* 2015, 52(4): 339-347.
- [6] FAUPEL-BADGER J M, HSIEH C C, TROISI R, et al. Plasma volume expansion in pregnancy: implications for biomarkers in population studies [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16(9): 1720-1723.
- [7] LURIE S, MAMET Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000, 93(2): 185-192.
- [8] MCMULLIN M F, WHITE R, LAPPIN T, et al. Haemoglobin during pregnancy: relationship to erythropoietin and haematinic status [J]. *Eur J Haematol* 2003, 71(1): 44-50.
- [9] KOWALSKA-KANKA A, MACIEJEWSKI T, NIEMIEC K T. The role and regulation of secretion of erythropoietin in pregnancy [J]. *Med Wieku Rozwoj* 2013, 17(3): 270-275.
- [10] ESTEMBERG D, BIESIADA P, KOWALSKA-KOPREK U, et al. Use of alternative methods in the treatment of anemia in pregnant women—prospective observational study [J]. *Ginekol Pol* 2019, 90(5): 274-278.
- [11] LITTLE M P, BROCARD P, ELLIOTT P, et al. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a London-based cohort study [J]. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 193(1): 220-226.
- [12] STEER P J. Maternal hemoglobin concentration and birth weight [J]. *Am J Clin Nutr* 2000, 71(5 Suppl): 1285S-1287S.
- [13] STEPHANSSON O, DICKMAN P W, JOHANSSON A, et al. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth [J]. *JAMA* 2000, 284(20): 2611-2617.
- [14] LARSSON A, PALM M, HANSSON L O, et al. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy [J]. *BJOG* 2008, 115(7): 874-881.
- [15] MILMAN N, BERGHOLT T, BYG K E, et al. Reference intervals for haematological variables during normal

- pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women [J]. *Eur J Haematol* 2007, 79(1): 39–46.
- [16] SHARMA J B, BUMMA S D, SAXENA R, et al. Cross sectional comparative study of serum erythropoietin, transferrin receptor, ferritin levels and other hematological indices in normal pregnancies and iron deficiency anemia during pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016, 203: 99–103.
- [17] NAESS-ANDRESEN M L, EGGEMOEN A R, BERG J P, et al. Serum ferritin, soluble transferrin receptor, and total body iron for the detection of iron deficiency in early pregnancy: a multiethnic population-based study with low use of iron supplements [J]. *Am J Clin Nutr* 2019, 109(3): 566–575.
- [18] YOUNG M F, GRIFFIN I, PRESSMAN E, et al. Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources [J]. *J Nutr* 2012, 142(1): 33–39.
- [19] GAO G, LIU S Y, WANG H J, et al. Effects of Pregnancy and Lactation on Iron Metabolism in Rats [J]. *Biomed Res Int* 2015, 2015: 105325.
- [20] GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis [J]. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1823(9): 1434–1443.
- [21] DONOVAN A, LIMA C A, PINKUS J L, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis [J]. *Cell Metab* 2005, 1(3): 191–200.
- [22] VAN SANTEN S, KROOT J J, ZIJDERVELD G, et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study [J]. *Clin Chem Lab Med* 2013, 51(7): 1395–1401.
- [23] BAH A, PASRICHA S R, JALLOW M W, et al. Serum Hepcidin Concentrations Decline during Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis of a Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia [J]. *J Nutr*, 2017, 147(6): 1131–1137.
- [24] MILLARD K N, FRAZER D M, WILKINS S J, et al. Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat [J]. *Gut* 2004, 53(5): 655–660.
- [25] REHU M, PUNNONEN K, OSTLAND V, et al. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status [J]. *Eur J Haematol* 2010, 85(4): 345–352.
- [26] KOENIG M D, TUSSING-HUMPHREYS L, DAY J, et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy [J]. *Nutrients* 2014, 6(8): 3062–3083.
- [27] SCHULZE K J, CHRISTIAN P, RUCZINSKI I, et al. Hepcidin and iron status among pregnant women in Bangladesh [J]. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008, 17(3): 451–456.
- [28] MORETTI D, GOEDE J S, ZEDER C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women [J]. *Blood* 2015, 126(17): 1981–1989.
- [29] PENA-ROSAS J P, DE-REGIL L M, GOMEZ MALAVE H, et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(10): CD009997.
- [30] DAO M C, SEN S, IYER C, et al. Obesity during pregnancy and fetal iron status: is Hepcidin the link? [J]. *J Perinatol* 2013, 33(3): 177–181.
- [31] CAO C, PRESSMAN E K, COOPER EM, et al. Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain Have No Negative Impact on Maternal or Neonatal Iron Status [J]. *Reprod Sci* 2016, 23(5): 613–622.
- [32] TOLDI G, STENCZER B, MOLVAREC A, et al. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia [J]. *Clin Chem Lab Med* 2010, 48(10): 1423–1426.
- [33] SHAH Y M, XIE L. Hypoxia-inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 630–642.
- [34] NICOLAS G, BENNOUN M, PORTEU A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99(7): 4596–4601.
- [35] WILLEMETZ A, LENOIR A, DESCHEMIN J C, et al. Matriptase-2 is essential for hepcidin repression during fetal life and postnatal development in mice to maintain iron homeostasis [J]. *Blood* 2014, 124(3): 441–444.
- [36] CAO C, O'BRIEN K O. Pregnancy and iron homeostasis: an update [J]. *Nutr Rev* 2013, 71(1): 35–51.

- [37] CAO C ,FLEMING M D.The placenta: the forgotten essential organ of iron transport [J].*Nutr Rev* 2016 ,74 (7) : 421-431.
- [38] OHGAMI R S ,CAMPAGNA D R ,MCDONALD A ,et al.The Steap proteins are metalloreductases [J].*Blood* 2006 ,108(4) : 1388-1394.
- [39] BEST C M ,PRESSMAN E K ,CAO C ,et al.Maternal iron status during pregnancy compared with neonatal iron status better predicts placental iron transporter expression in humans [J].*FASEB J* ,2016 ,30(10) : 3541-3550.
- [40] 赵晋英,黄泽智,李艳伟.胎盘铁转运蛋白研究进展 [J].*中国当代儿科杂志* 2009(6) : 510-513.
- [41] GEORGIEFF M K ,WOBKEN J K ,WELLE J ,et al. Identification and localization of divalent metal transporter-1(DMT-1) in term human placenta [J].*Placenta* 2000 ,21(8) : 799-804.
- [42] GUNSHIN H ,FUJIWARA Y ,CUSTODIO A O ,et al.Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver [J].*J Clin Invest* 2005 ,115(5) : 1258-1266.
- [43] WANG C Y ,JENKITKASEMWONG S ,DUARTE S ,et al.ZIP8 is an iron and zinc transporter whose cell-surface expression is up-regulated by cellular iron loading [J].*J Biol Chem* 2012 ,287(41) : 34032-34043.
- [44] GALVEZ-PERALTA M ,HE L ,JORGE-NEBERT L F ,et al.ZIP8 zinc transporter: indispensable role for both multiple-organ organogenesis and hematopoiesis in utero [J].*PLoS One* 2012 ,7(5) : e36055.
- [45] HOJYO S ,FUKADA T ,SHIMODA S ,et al. The zinc transporter SLC39A14/ZIP14 controls G-protein coupled receptor-mediated signaling required for systemic growth [J].*PLoS One* 2011 ,6(3) : e18059.
- [46] BASTIN J ,DRAKESMITH H ,REES M ,et al.Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver [J].*Br J Haematol* 2006 ,134(5) : 532-543.
- [47] GULLER S ,BUHIMSCHI C S ,MA Y Y ,et al.Placental expression of ceruloplasmin in pregnancies complicated by severe preeclampsia [J].*Lab Invest* 2008 ,88(10) : 1057-1067.
- [48] LI Y Q ,BAI B ,CAO X X ,et al.Ferroportin 1 and hephaestin expression in BeWo cell line with different iron treatment [J].*Cell Biochem Funct* 2012 ,30(3) : 249-255.
- [49] CHEN H ,ATTIEH Z K ,SYED B A ,et al. Identification of zyklopen a new member of the vertebrate multicopper ferroxidase family and characterization in rodents and human cells [J].*J Nutr* 2010 ,140(10) : 1728-1735.
- [50] WIERZBICKA D ,GROMADZKA G.Ceruloplasmin ,hephaestin and zyklopen: the three multicopper oxidases important for human iron metabolism [J].*Postepy Hig Med Dosw(Online)* 2014 ,68: 912-924.
- [51] EVANS P ,CINDROVA-DAVIES T ,MUTTUKRISHNA S ,et al. Hepcidin and iron species distribution inside the first-trimester human gestational sac [J].*Mol Hum Reprod* 2011 ,17(4) : 227-232.
- [52] KEEL S B ,DOTY R T ,YANG Z ,et al.A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis [J].*Science* 2008 ,319(5864) : 825-828.
- [53] JAACKS L M ,YOUNG M F ,ESSLEY B V ,et al.Placental expression of the heme transporter feline leukemia virus subgroup C receptor is related to maternal iron status in pregnant adolescents [J].*Journal of Nutrition* , 2011 ,141(7) : 1267-1272.