

人体铁吸收及植物铁蛋白补铁特性研究进展

云少君¹, 王胜男¹, 吕晨艳², 张晓荣², 杨皓瑜¹, 申姣姣¹, 冯翠萍^{1*}

(1. 山西农业大学食品科学与工程学院, 山西太谷 030801)

(2. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: 缺铁性贫血依然为全球目前所面临的公共健康营养问题之一, 而铁营养作用的发挥与其吸收利用度密切相关。植物铁蛋白以其独特的笼形结构, 在补铁方面拥有广阔的应用前景。该研究主要综述人体对各种来源的铁的吸收途径, 以及植物铁蛋白的结构及其补铁特性。关于机体铁吸收的途径着重从血红素铁及 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、铁蛋白等非血红素铁的角度介绍人体对不同来源铁的吸收方式, 并进一步介绍影响铁吸收的因素; 之后对植物铁蛋白的基本结构及其与动物铁蛋白相比之下的特殊结构进行阐述; 最后针对植物铁蛋白在细胞实验、动物实验及临床研究等各方面的补铁特性以及其在纳米包埋领域的应用进行总结。该综述旨在为机体铁代谢及植物铁蛋白营养特性的深入研究奠定一定的基础。

关键词: 铁; 铁吸收; 植物铁蛋白; 补铁特性

文章编号: 1673-9078(2022)05-328-336

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2022.5.0418

Research Progress on Iron Absorption in Human Body and Unique Properties of Plant Ferritin for Iron Supplementation

YUN Shaojun¹, WANG Shengnan¹, LYU Chenyan², ZHANG Xiaorong², YANG Haoyu¹, SHEN Jiaojiao¹, FENG Cuiping^{1*}

(1. College of Food Science and Engineering, Shanxi Agricultural University, Taigu 030801, China)

(2. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: Iron-deficiency anemia is still one of the public problems related to health nutrition currently facing the world, and the nutritional function of iron is closely related to its absorption and utilization in the body. Plant ferritin, with its unique cage structure, has broad application prospects in iron supplementation. This article reviews mainly the absorption pathways of iron from various sources by the human body, the structure of plant ferritin and its characteristics as an iron supplement. Regarding the ways of iron absorption in the body, a focus is placed on the absorption approach in the human body for iron from various sources, such as heme iron and non-heme irons like Fe^{2+} , Fe^{3+} and ferritin. Moreover, the factors affecting the iron absorption were also reviewed. Then, the basic structure of plant ferritin and its special structure compared with animal ferritin are described. Finally, the iron supplementation characteristics of plant ferritin exhibited in cell experiments, animal experiments and clinical research, and its application in the field of nano-encapsulation are summarized. The purpose of this review is to lay a foundation for in-depth study on the body's iron metabolism and nutritional characteristics of plant ferritin.

Key words: iron; iron absorption; plant ferritin; iron supplement characteristics

引文格式:

云少君,王胜男,吕晨艳,等.人体铁吸收及植物铁蛋白补铁特性研究进展[J].现代食品科技,2022,38(5):328-336

YUN Shaojun, WANG Shengnan, LYU Chenyan, et al. Research progress on iron absorption in human body and unique properties of plant ferritin for iron supplementation [J]. Modern Food Science and Technology, 2022, 38(5): 328-336

铁在生物体生命过程中起着重要的作用^[1,2]。在机

收稿日期: 2021-04-15

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (31801551)

作者简介: 云少君 (1981-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与安全,

Email: yunshaojun@163.com

通讯作者: 冯翠萍 (1970-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与安全,

Email: ndfcp@163.com

体内, 铁参与氧的运输和贮存、细胞色素和金属酶的合成、胆固醇分解代谢、胶原代谢以及神经递质代谢等代谢活动, 并与机体免疫功能密切相关^[3]。

机体铁营养的维持与其含量密切相关。铁过量时会通过 Fenton 反应引起氧化性胁迫^[4], 而过量的铁离子还会造成“铁浓化”, 发生铁离子依赖性的非凋亡性细胞过度氧化坏死-铁死亡。在神经退行性疾病、癌症

及动脉粥样硬化等许多疾病发生发展中,铁死亡均起着重要的作用,与体内活性氧自由基的积累和脂质过氧化产物的生成密切相关^[5,6]。另外,铁与许多疾病本身存在相互作用,例如,铁过载与糖尿病的发生互为因果^[7]。长期铁缺乏则会导致机体发生缺铁性贫血。据 WHO 报道,2011 年全球近一半 6~59 个月龄的儿童以及近 1/3 的育龄妇女贫血^[8]。铁缺乏严重会引起机体乏力、易倦,精神行为异常,易感染等诸多症状,故而全球铁缺乏和缺铁性贫血的改善不容忽视。

铁稳态的维持是铁发挥正常生理功能的前提,而机体的铁水平受到膳食中铁的存在形式及机体铁吸收利用度的影响。作为 21 世纪新型的补铁剂,植物铁蛋白以其独特的纳米空腔结构,在补铁特性方面具有广阔的应用前景。另外,通过在植物铁蛋白中包埋各种营养小分子及药物分子的模式,使得其在营养学及医药领域也发挥了一定的作用。基于此,本文主要综述人体对各种来源铁的吸收途径以及植物铁蛋白的补铁特性,之后对其在纳米包埋领域的其他应用略作介绍,旨在为深入研究植物铁蛋白及机体铁代谢提供一定的理论基础。

1 机体铁的吸收

机体铁吸收与铁的存在形式密切相关。血红素铁的吸收受膳食中植酸、磷酸等抑制因素的影响较小,而非血红素铁则主要以络合物形式存在于食物中,故而在吸收前首先要与其结合的有机物如有机酸、蛋白质和氨基酸等分离,再转化为 Fe^{2+} 后方可被吸收^[3]。

1.1 血红素铁的吸收

血红素铁的吸收较少受到饮食因素的影响,其特定吸收载体为位于肠刷状缘处的血红素载体蛋白-1 (Haem carrier protein, HCP-1)。一旦内化,血红素铁受到血红素氧合酶的作用得以释放,然后与非血红素铁的途径相似进而被吸收^[9]。部分完整的分子可通过基底外侧膜上的猫白血病 C 亚类病毒受体 1 (Feline leukemia virus subgroup C receptor-1, FLVCR-1) 转运进入血浆,但是此途径属于次要的途径^[10]。

1.2 非血红素铁的吸收

1.2.1 二价铁的吸收

可溶性的 Fe^{2+} 通过二价金属转运体 (Divalent metal transporter 1, DMT-1) 进入肠上皮细胞。DMT-1 是一种质子共转运体,需要低 pH 值才能有效地进行金属运输,有利于 Zn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 和 Pb^{2+} 的运输,因而其具有广泛的底物结

合特异性^[11]。

1.2.2 三价铁的吸收

大多数非血红素铁从食物成分中释放出来后以 Fe^{3+} 的形式存在,而 Fe^{3+} 具有很低的溶解性和生物利用度。食物成分可影响此类铁的吸收,如抗坏血酸、氨基酸等成分可将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 促进其吸收。位于肠上皮细胞表面的十二指肠细胞色素 b 还原酶 (Duodenal cytochrome b reductase, Dcytb) 在还原 Fe^{3+} 这一过程中起着主要的作用^[4]。

另外,有研究表明肠腔中的 Fe^{3+} 通过与粘蛋白的相互作用,进而和 $\beta 3$ 整合素-mobilferrin 发生作用,首先穿过肠腔膜进而内化;然后这个 Fe^{3+} -蛋白复合物结合黄素单加氧酶 (Flavin-monoxygenase, Flavin-MO) 和 $\beta 2$ -微球蛋白形成类铁蛋白 (paraferritin),使 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,最终通过 DMT-1 输出到胞质中^[3]。

1.2.3 铁蛋白的吸收

铁蛋白分子因其独特的笼形结构(图 1),最多可以有 4500 个铁原子以无机的矿物质形式储存于蛋白质外壳中,因此铁蛋白也是一个很好的铁来源。体内研究表明铁蛋白具有很好的生物利用度、稳定性和不同于 Fe^{2+} 吸收的途径^[12-14],因而其如何被机体吸收也成为目前研究的热点。

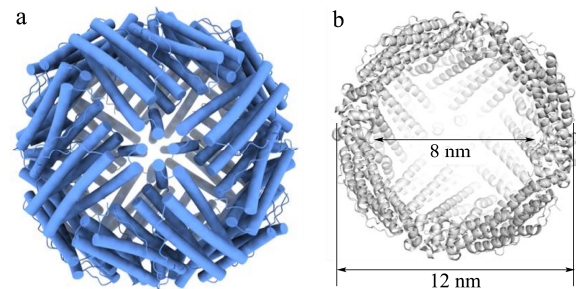


图 1 铁蛋白的纳米笼状结构

Fig.1 Graphic representations of ferritin cage structure

注: a: 铁蛋白分子的球状结构; b: 铁蛋白分子的内部空腔结构。

有关铁蛋白的吸收目前提出了三种机制:铁蛋白被肠腔膜上的特定受体吸收、铁核被内吞的机制以及铁蛋白在被蛋白酶水解后提供 Fe^{3+} 进而被吸收^[3,15]。首先,铁蛋白未被蛋白酶降解,其完整分子可以通过细胞膜表面受体的作用进入细胞被吸收。目前大豆铁蛋白已被证实能够通过组装肽-2 (Assembly peptide-2, AP-2) 受体进行吸收^[16]。另外现在也发现 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-2 受体 (T cell immunoglobulin-domain and mucin-domain-2, Tim-2)、转铁蛋白受体-1 (Transferrin receptor-1, TfR-1) 对 H 型铁蛋白是特异性的^[17-19]。植物铁蛋白的 H 型亚基与动物铁蛋白相比

具有 40% 的序列相似性，因此，H 型铁蛋白的特异性受体可能同样影响植物铁蛋白的吸收。其次，如果铁蛋白的蛋白质外壳通过酶解或变性使得蛋白质外壳打开后，铁核中的铁有两个途径被吸收：一方面铁蛋白的蛋白质外壳在消化道中被酶解或变性释放出铁核，然后铁核被还原剂（如：维生素 C）还原成 Fe^{2+} ， Fe^{2+} 被二价金属转运体-1（Divalent metal transporter-1, DMT-1）转运到小肠上皮细胞中；此外，铁蛋白的蛋白质外壳在肠道中被酶解或通过变性释放出铁核，之后整个铁核通过内吞作用直接被吸收。最后，铁蛋白结构在极酸的环境下会不稳定，而在 pH 值升高时会

重新组装。因此，铁蛋白的自组装特性使得铁蛋白可能会在胃内变性后释放铁，而在小肠中会重新折叠，继续捕捉铁核之后再被吸收。在铁蛋白吸收过程中，这几个机制有可能共同发生作用^[3,15,20]。

吸收入小肠细胞的铁根据机体的状态有不同的去向。若体内铁储存量充足，大量新吸收的铁将会储存于肠细胞中的铁蛋白中。若人体对铁的需求量很高，小肠细胞基底侧的膜铁运出蛋白（Ferroportin）会将大部分肠上皮细胞中的铁转运到细胞外，并被辅助蛋白 hephaestin 氧化为 Fe^{3+} 后，再与转铁蛋白结合进入血液中^[21,22]。小肠粘膜的铁吸收机制见图 2。

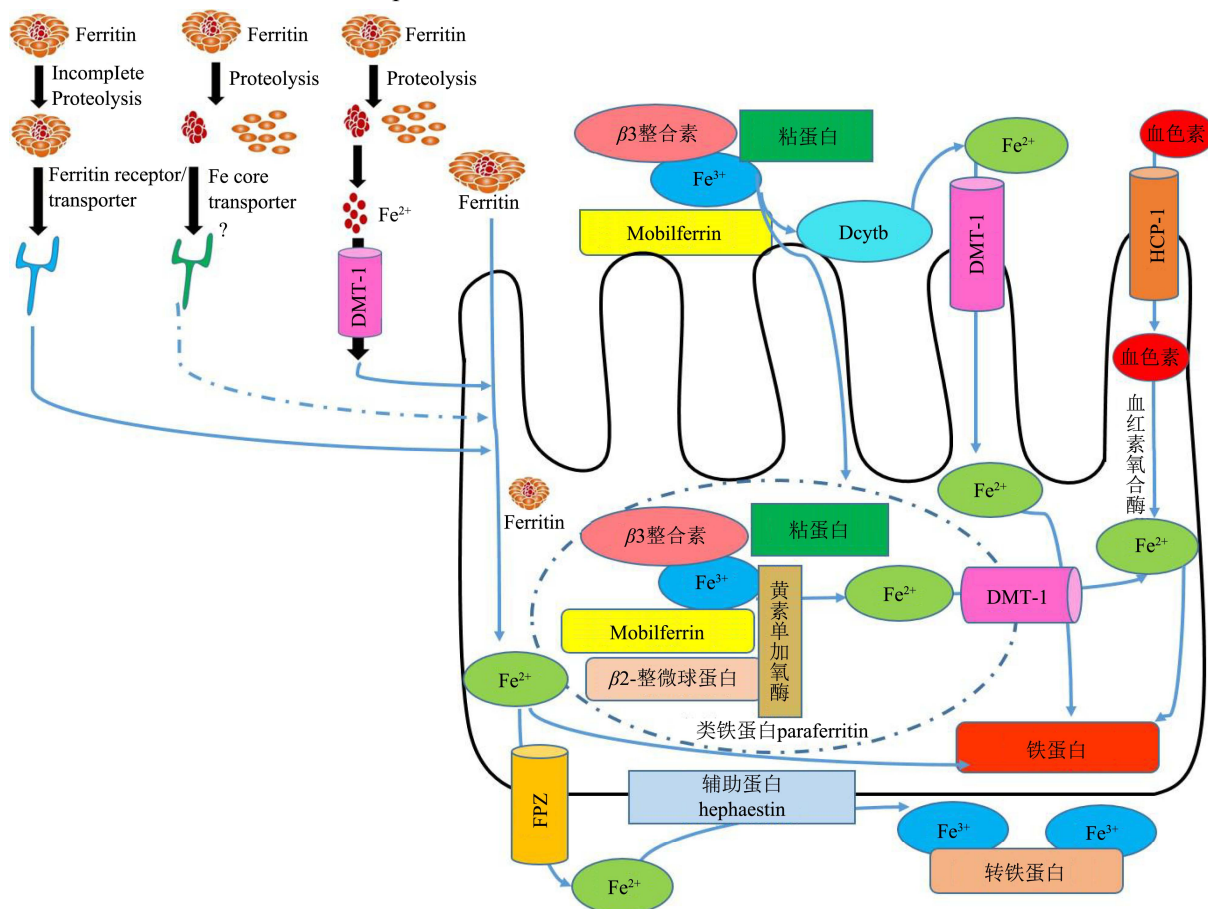


图 2 小肠粘膜的铁吸收机制

Fig.2 Mechanism of iron absorption in intestinal mucosa

注：Ft: 铁蛋白；Dcytb: 十二指肠细胞色素 b 还原酶；DMT-1: 二价金属转运体；HCP-1: 血红素-载体蛋白-1。实线所示为主要的途径；虚线所示为可能的途径。

1.3 影响铁吸收的因素

铁的生物利用度是指肠道吸收铁，并通过正常的新陈代谢利用或存储的比例，其与铁的释放及吸收紧密相关。铁的生物利用受到饮食中铁的存在形式及宿主因素的影响。血红素铁的吸收受其它食物成分的影响较小，但由于其只占总膳食铁的 10%~15%，且其摄入过多与结肠癌等疾病有关^[23]，因此，非血红素铁

是主要的铁的来源。影响铁吸收的因素主要有以下几方面：

(1) 膳食因素

食物之间相互作用是影响铁吸收的重要因素之一。非血红素铁大多需转变为 Fe^{2+} 才能被机体吸收，因而食物组分对非血红素铁的吸收具有不同的作用。有机酸、动物组织（肉类等）、维生素 A、维生素 C、维生素 B₂、β-胡萝卜素及某些单糖、脂类为此类铁吸

收的促进剂,如:食物中的维生素C在胃肠环境下,可以将 Fe^{3+} 还原后再进行螯合,形成低分子复合物使铁更容易通过上皮细胞,从而促进铁的吸收。食物中的植酸或者单宁等成分能够络合铁从而导致铁的生物利用度降低,因而铁吸收的抑制剂主要有植酸、肌醇-磷酸盐、多酚类化合物、钙及其他二价金属等^[3]。

机体吸收铁蛋白分子有多种途径,因而膳食因素对铁蛋白中铁吸收的影响亦体现出不同的效应。Caco-2 细胞实验表明, Ca、植酸对于铁蛋白中铁吸收均无明显作用,而单宁酸却对此过程具有促进作用^[24]。而在体外模拟胃肠道消化的条件下,当 pH 为 2 时,植酸、单宁酸和钙均对铁蛋白中的铁吸收具有很强的抑制作用,而维生素 C 却具有促进作用。但是在 pH 为 4 (相当于婴幼儿胃液) 时,这些因素的抑制作用是有限的^[24,25]。另外,体外研究表明原花青素可以与铁蛋白结合进而阻止其被胃蛋白酶降解,并提高其在肠液中的稳定性,诱导铁蛋白发生不可逆的聚合,推测原花青素可提高植物铁蛋白在胃肠道中的利用度^[26]。而我们随后的动物实验却发现,原花青素对于铁蛋白铁吸收有抑制作用,如实验进行 8 周时,原花青素的存在使得大豆铁蛋白粗提物恢复大鼠血红蛋白的能力降低 14%,血清铁降低 52%。另外,在饲喂缺铁饮食的第 8 周,原花青素组大鼠全部死亡,而缺铁性贫血对照组大鼠全部存活,提示原花青素对于患有缺铁性贫血的动物有一定的负面影响^[27]。因此,研究膳食中不同组分对铁蛋白中铁吸收的影响及其机制对于提高铁蛋白中铁的生物利用率具有重要的意义。

(2) 其他因素

机体总的摄入铁的量对其吸收起着重要的作用,一般情况下,机体摄入的铁量增加,其吸收量也增加,虽然大量摄入时吸收的百分率很低,但吸收的绝对量仍然增加。其中,二价铁比三价铁更易吸收^[3]。另外,机体本身的状况亦能够影响铁吸收。首先,胃肠因素对铁吸收产生影响,其中酸性胃液有利于保持铁的可溶性和还原性,因此体内缺乏胃酸或服用抗酸药可影响铁的吸收。其次,机体造血和铁贮存状况对铁吸收的影响亦极为重要。许多研究证明,铁的吸收与体内铁的需要量和贮存量有关。一般贮存量多时其吸收率较低,反之,贮存量低或需要量增加时则吸收率增高。铁调素 (Hepcidin) 是一种在肝内表达分泌的多肽类激素,在维持机体铁稳态方面起着重要的作用。Hepcidin 是机体铁摄取的负调控蛋白,通过与膜铁运出蛋白 (Ferroportin) 结合,促进其内化降解,防止十二指肠过多的将铁摄取进入血液循环、从红细胞中将血红素铁回收利用或将铁从储存组织中释放,因此

在铁代谢中具有关键作用^[28,29]。再者,生长发育与年龄因素亦可影响机体铁吸收。研究表明,铁吸收率随婴儿体内铁贮存减少而明显增加,但进入中老年阶段后随着年龄增加,机体对铁的吸收率则逐渐降低^[30]。

因此,膳食因素及宿主本身对于铁的生物利用起着重要的影响,机体内在因素与膳食等外在因素的协调作用才能够进一步有助于铁生物利用度的提高。

2 新型补铁剂-植物铁蛋白

铁蛋白以非常保守的球形结构存在于几乎所有生物体中(酵母菌除外)。研究发现,许多植物中都含有铁蛋白,目前已经从玉米、豌豆、大豆、红小豆、蚕豆、鹰嘴豆以及紫花苜蓿等中提取得到铁蛋白^[31-35],并有研究表明只有豆科类植物是将其大约 90% 的铁储藏于种子的铁蛋白中,豆科类植物铁蛋白含量大约为 50~70 mg/kg,每分子铁蛋白可容纳约 1800 个铁原子^[1],因而豆科类种子铁蛋白的开发利用对于人类铁营养具有重要的意义。

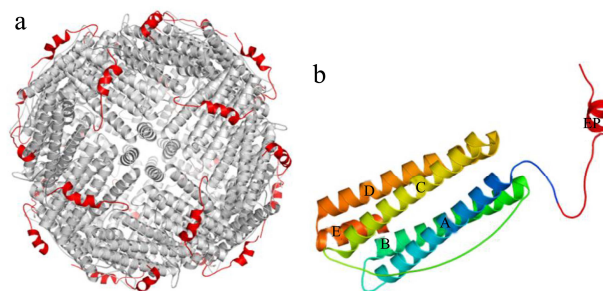


图3 植物铁蛋白结构

Fig.3 Color graphic representations of plant ferritin structure

注: a: 由 24 个亚基组装成的球状结构; b: 植物铁蛋白单个亚基。

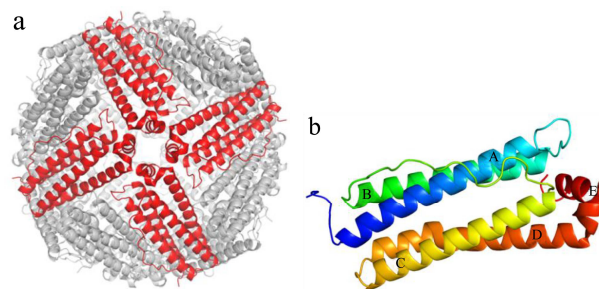


图4 哺乳动物铁蛋白结构

Fig.4 Color graphic representations of mammalian ferritin structure

注: a: 由 24 个亚基组装成的球状结构; b: 哺乳动物铁蛋白单个亚基。

在高等植物和动物中,铁蛋白的一级结构是相对保守的。铁蛋白由 24 个亚基组成蛋白质外壳,通过动态的储存、释放铁,可将体内的铁维持在可溶、无毒且生物可利用的形式^[1],其内径通常为 7~8 nm,外径

约为12~13 nm, 厚度为2~2.5 nm^[36] (图3a、4a)。铁蛋白分子的亚基之间形成了12个二重轴通道、8个三重轴通道和6个四重轴通道, 其负责铁蛋白与外部环境之间的物质交换^[36,37]。

植物铁蛋白单个亚基外形呈空心的圆柱状(长约5 nm, 直径约2.5 nm), 且由两两成反向平行的 α 螺旋簇(A、B和C、D)、C末端的较短 α 螺旋(E)以及N末端的伸展肽段(EP)构成, B、C螺旋之间由BC-环(18个氨基酸构成)连接, E螺旋位于4 α 螺旋簇的尾端并与其成60°夹角(图3b)^[38]。动物铁蛋白亚基只包括A~E 5个 α 螺旋, 并且螺旋之间由BC环及AB、CD、DE转角相连接。在每个亚基的末端, 都有一段短的非螺旋肽段的延伸, 另外, A~D四个反向平行的螺旋构成螺旋束, E螺旋指向螺旋束并且同样与其成60°夹角(图4b)^[39,40]。

植物铁蛋白相比于动物铁蛋白, 结构上具有一定的特殊性。主要表现为:

(1) 哺乳动物铁蛋白由H(重链, 分子量约为21 ku)和L(轻链, 分子量约为19.5 ku)亚基组成^[15], 其组成比例具有组织特异性^[37,41]。此两类亚基氨基酸序列同源性达55%, H型亚基具有亚铁氧化中心(Ferroxidase site), 负责Fe²⁺的快速氧化, 1个亚铁氧化中心可同时结合2个Fe²⁺离子^[1,42]; L型亚基则具有成核中心(Nucleation site), 负责Fe²⁺的慢速氧化以及矿化核的形成。除红小豆铁蛋白外^[32], 目前已知的植物铁蛋白大都是由不同基因编码的H-1(26.5 ku)和H-2(28.0 ku)两种亚基组成^[1,43,44], 二者比例取决于植物铁蛋白的来源, 且会影响整个铁蛋白分子的稳定性。在H型亚基氨基酸组成上, 植物铁蛋白与动物铁蛋白具有约40%的相似度^[43]。植物铁蛋白H-1、H-2亚基的功能与动物铁蛋白的H亚基(含有亚铁氧化中心)和L亚基(负责缓慢氧化及成核)的功能也极为相似, 类似于H/L杂合的蛋白, H-1与H-2亚基在铁氧化沉淀中同样具有协同作用^[1]。植物铁蛋白随着Fe²⁺含量的不同, 其亚基所介导的氧化沉淀途径也不尽相同^[45]。

(2) 植物铁蛋白前体蛋白的N端包含其特有的结构域-TP(Transit peptide)和EP(Extension peptide)。TP负责将前体蛋白转运到质体中, 之后被切除掉, 主要由40~50个氨基酸组成。亚基在质体中进一步组装为成熟的铁蛋白分子^[20]。EP与铁蛋白的稳定性有关, 被认为是成熟植物铁蛋白亚基N端特有的重要组成部分, 此外, EP肽段还负责Fe²⁺的表面氧化(>48 iron/protein)^[46]。而大豆铁蛋白的EP所具有的丝氨酸蛋白酶活性可以导致自身降解^[47], 参与铁的释放。

植物铁蛋白与动物铁蛋白结构上的不同导致了其功能的差异。植物铁蛋白是一种重要的胁迫反应蛋白, 可以在种子形成、叶片衰老或环境铁过量时吸收积累铁, 而在种子萌发或质体绿化等过程中还原释放铁, 从而调节植物铁代谢, 其储藏的铁多用于非血红素铁的合成, 因而更有利于一些素食者等缺乏肉类摄入的人群的铁补充^[48,49]。另外, 相比于动物铁蛋白, EP肽段作为植物铁蛋白N端的特殊结构, 以交互的方式结合在相邻亚基的表面, EP肽段的水解会降低铁蛋白的稳定性^[50,51]。最近的研究同样表明, 大豆铁蛋白(Soybean seed H-2 ferritin, SSFH-2)相较于人重链铁蛋白(Human H-chain ferritin, HuHF), 其T_m值约高24℃, 体现了更高的热稳定性^[52], 因而其可作为优良的自然物理屏障应用于纳米包埋领域。

3 植物铁蛋白作为补铁剂的研究现状

目前, 铁缺乏及缺铁性贫血仍具有较高的发生率。如何改善铁营养状况, 尤其针对特殊人群的铁营养, 是极具现实意义的问题之一。市场上以Fe²⁺的无机盐为代表的常用补铁剂, 服用过多会刺激胃肠道, 并诱发Fenton反应产生自由基^[4]; 而Fe²⁺的吸收也易受到食品中其他组分的影响, 导致其吸收利用率不高^[3,53]。因而, 新型补铁剂亟需克服上述缺点, 能够具有安全天然、生物利用率高、稳定性好等优点。

植物铁蛋白具有存储、释放大量的生物可利用铁的作用, 且其来源广泛, 故而以大豆种子铁蛋白为代表的植物铁蛋白被认为是21世纪新型的、天然的功能性补铁因子^[15,20]。铁蛋白来源的铁吸收在早期的研究中存在很大的争议, 可能与铁蛋白的来源以及标记方法不同有关。Lynch等^[54](1984年)通过外标法研究, 发现豆科类铁蛋白中铁的利用度很低。之后Beard等^[12]以马脾脏铁蛋白、大豆餐、硫酸亚铁以及大豆餐+铁蛋白为铁源喂饲缺铁老鼠, 28 d后发现上述处理组大鼠的贫血状态全部恢复, 由于大豆种子中的铁主要以铁蛋白的形式存在, 该实验充分说明大豆种子铁蛋白与马脾脏铁蛋白、硫酸亚铁对于铁缺乏机体补充铁同样有效。之后大豆种子中铁的生物利用度又利用两种类型的膳食(汤和松饼)采用内标法进行了评价, 其中添加含有⁵⁵Fe的大豆并且以标记的硫酸亚铁为参考进行评价, 在14和28 d后分别测定红细胞的放射性强度, 表明两种膳食方式中⁵⁵Fe的吸收均与对照相似, 进一步说明了大豆可以作为很好的植物铁源^[55]。随后的一些Caco-2细胞实验、动物实验和临床研究同样表明大豆铁蛋白中的铁与FeSO₄一样具有高的生物利用率^[20], 人体实验中, 大豆铁蛋白和硫酸亚铁来源的铁

可分别将血红蛋白提升 30%和 34%^[56]。我们先前的研究也表明,来源于大豆种子中的铁蛋白粗提物同硫酸亚铁一样,能够恢复缺铁性贫血大鼠的缺铁状态^[27]。因此,植物铁蛋白可以作为一种可利用的新型补铁制剂。

此外, Theil 等^[14]研究表明,膳食中 FeSO_4 中的 Fe 含量即使达到铁蛋白中 Fe 含量的 9 倍高,仍然不影响机体吸收铁蛋白中的铁,进一步揭示了铁蛋白的吸收具有不同的机制。Li 等^[57]的研究同样表明, Caco-2 细胞可以通过 TfR-1 吸收装载有钙核的植物铁蛋白,并且该途径钙的吸收率相较于游离 Ca^{2+} 明显增高。这一结果提示 H 型铁蛋白的特异性受体,如 TfR-1,可能同样影响植物铁蛋白中铁的吸收。Lv 等^[49]探讨了植物铁蛋白和动物铁蛋白的铁生物利用度,结果显示二者均可通过肠胃屏障抵达小肠,且以受体介导的方式进入 Caco-2 细胞,相较于马脾铁蛋白及其他亚基组成不同的重组植物铁蛋白,重组 H-1:H-2=1:1 的植物铁蛋白(相当于大豆铁蛋白)具有更高的铁生物利用度,且植物铁蛋白的铁生物利用度与铁蛋白种类及亚基组成密切相关。

另外,如前所述,食品组分之间的互作对于铁蛋白中铁的吸收利用具有重要的影响,如原花青素的存在明显抑制了大豆铁蛋白中的铁吸收^[27]。因而,食物组分如何影响植物铁蛋白的铁吸收以及植物铁蛋白吸收时和受体互作机制的研究将进一步有助于植物铁蛋白补铁性能的提升。

4 植物铁蛋白的其他应用

和动物铁蛋白类似,植物铁蛋白除了以上所述的补铁功能外,其笼形的蛋白质外壳和特殊的中空结构使得其在纳米包埋领域同样具有重要的作用。目前可用其装载其它可供利用的金属离子来制备新型生物纳米运载体系^[57]。以铁蛋白用作载体可以克服金属离子溶解性低、易受胃肠道环境影响的缺点,从而大大提高矿质元素的生物利用率^[58]。

除此以外,植物铁蛋白还被用来包埋一些天然生物小分子物质^[59]。利用铁蛋白在酸性或碱性条件下 ($\text{pH} \leq 2.0$ 或 $\text{pH} \geq 11.0$) 解聚,而在中性条件下 ($\text{pH} 6.5 \sim 8.0$) 铁蛋白又能够自组装的特性^[59,60],植物铁蛋白独特的笼形结构能够包埋很多具有生物活性的小分子和药物,因而在营养学及医学领域具有重要的应用价值。目前在食品科学及营养学领域已经利用植物铁蛋白的笼形外壳包埋了花青素、原花青素、芦丁、叶黄素以及 ECGG 等生物小分子^[61-65],通过包封,这些被捕获的小分子的水溶性、热稳定性、光稳定性和细

胞摄取活性都比单独的小分子明显提高^[66]。植物铁蛋白的外壳虽然能防止这些分子受到食品中其他成分的干扰,但是植物铁蛋白仍然要经过胃肠道的消化,因此,为了有效的运送和吸收所包埋的小分子,目前在植物铁蛋白外壳可以利用壳聚糖等其他分子进行修饰,从而保护植物铁蛋白免于被胃肠道消化酶快速消化,维持生物活性分子的释放^[65]。除了上述的利用植物铁蛋白自组装的特性进行包埋以外,尿素、盐酸胍等离液剂的应用和热处理也可以作为新的方法进行生物小分子的包封^[67-69]。因此,利用植物铁蛋白笼形外壳制备成的生物纳米材料将有更广泛的应用。

5 结语

由于缺铁性贫血对人类健康,特别是对于儿童、月经期和怀孕的妇女造成危害,所以很早以前,人们就认识到铁对健康的重要性。作为饮食铁来源中非血红素铁族的一员,以大豆铁蛋白为代表的植物铁蛋白已被证实能够有效防止缺铁性贫血的发生。但是,铁蛋白释放铁后被 DMT-1 吸收或通过胞吞吸收,或者其整个分子被受体吸收,是否还存在其他的机制?故而铁蛋白的吸收利用机制及其受体的研究仍需深入探讨。除此之外,许多生物小分子通过铁蛋白包埋以后,能够改善其水溶性和稳定性,大大提高其细胞吸收特性,但是在铁蛋白作为载体进行补铁或补充生物活性成分时,如何提高其生物利用率亦是需要解决的问题。目前可以通过对铁蛋白外壳进行修饰,从而增强铁蛋白的稳定性,有效的运送和吸收包埋物,而人体对于营养素的吸收是一个复杂的过程,食品组分之间的相互作用对于营养素的吸收具有重要的影响,因而其他营养素如何影响铁蛋白的吸收亦是有待进一步解决的问题。总之,植物铁蛋白代表了一种新型的补铁制剂,如何提高它的生物利用率还有待我们进一步研究。

参考文献

- [1] ZHAO Guanghua. Phytoferritin and its implications for human health and nutrition [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010, 1800(8): 815-823
- [2] XIAO Lin, LUO Gang, TANG Yuhan, et al. Quercetin and iron metabolism: what we know and what we need to know [J]. *Food & Chemical Toxicology*, 2018: S0278691518300875
- [3] Blanco-rojo R, Vaquero M P. Iron bioavailability from food fortification to precision nutrition. A review [J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2019, 51: 126-138
- [4] Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease

- [J]. La Presse Médicale, 2017: S0755498217304554
- [5] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. Cell Death and Differentiation, 2016, 23(3): 369-379
- [6] 康传杰,张相彤,马威.细胞铁死亡发生与调控机制的研究进展[J].中国病理生理杂志,2017,33(3):567-571
KANG Chuanjie, ZHANG Xiangtong, MA Wei. Progress in occurrence and development of ferroptosis [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2017, 33(3): 567-571
- [7] 熊烈,宁帆,石彦波.铁过载在糖尿病发病机制中的研究进展[J].医学研究杂志,2019,48(7):164-167
XIONG Lie, NING Fan, SHI Yanbo. Research progress of iron overload in the pathogenesis of diabetes mellitus [J]. Journal of Medical Research, 2019, 48(7): 164-167
- [8] World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011 [R]. Geneva: WHO, 2015
- [9] ZHANG Hao, Zhabyeyev P, WANG Shaohua, et al. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload [J]. Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Basis of Disease, 2019, 1865(7): 1925-1937
- [10] Staroń R, Lipiński P, Lenartowicz M, et al. Dietary hemoglobin rescues young piglets from severe iron deficiency anemia: duodenal expression profile of genes involved in heme iron absorption [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0181117
- [11] 唐家明,邹亚学,王秋悦,等.DMT1:多种二价金属离子的转运载体[J].河北科技师范学院院报,2016,30(4):81-87
TANG Jiaming, ZOU Yaxue, WANG Qiuyue, et al. DMT1: a transporter for multiple metals [J]. Journal of Hebei Normal University of Science & Technology, 2016, 30(4): 81-87
- [12] Beard J L, Burton J W, Theil E C. Purified ferritin and soybean meal can be sources of iron for treating iron deficiency in rats [J]. Journal of Nutrition, 1996, 126(1): 154-160
- [13] Zielińska-dawidziak M, Hertig I, Piasecka-kwiatkowska D, et al. Study on iron availability from prepared soybean sprouts using an iron-deficient rat model [J]. Food Chemistry, 2012, 135(4): 2622-2627
- [14] Theil E C, Chen H, Miranda C, et al. Absorption of iron from ferritin is independent of heme iron and ferrous salts in women and rat intestinal segments [J]. Journal of Nutrition, 2012, 142(3): 478-483
- [15] Lönnerdal B. Soybean ferritin: implications for iron status of vegetarians [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 89(5): 1680S-1685S
- [16] San Martin C D, Garri C, Pizarro F, et al. Caco-2 intestinal epithelial cells absorb soybean ferritin by μ 2 (AP2)-dependent endocytosis [J]. Journal of Nutrition, 2008, 138(4): 659-666
- [17] Chen T T, Li Li, Chung Donghui, et al. TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis [J]. Journal of Experimental Medicine, 2005, 202(7): 955-965
- [18] FAN Kelong, JIA Xiaohua, ZHOU Meng, et al. Ferritin nanocarrier traverses the blood brain barrier and kills glioma [J]. ACS Nano, 2018, 12(5): 4105-4115
- [19] Li L, Fang C J, Ryan J C, et al. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107: 3505-3510
- [20] Zielinska-dawidziak M. Plant ferritin - a source of iron to prevent its deficiency [J]. Nutrients, 2015, 7(2): 1184-1201
- [21] 李月英,孙飙,肖德生.小肠粘膜细胞铁吸收机制[J].南京体育学院学报(自然科学版),2005,4(1):23-26
LI Yueying, SUN Biao, XIAO Desheng. Mechanisms of iron transport in intestinal mucous [J]. Journal of Nanjing Institute of Physical Education (Natural Science), 2005, 4(1): 23-26
- [22] Lane D J R, Merlot A M, Huang M L H, et al. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: key molecules and mechanisms and their roles in disease [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2015, 1853(5): 1130-1144
- [23] Turner N D, Lloyd S K. Association between red meat consumption and colon cancer: a systematic review of experimental results [J]. Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.), 2017, 242(8): 813-839
- [24] Kalgaonkar S, Lönnerdal B. Effects of dietary factors on iron uptake from ferritin by Caco-2 cells [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2008, 19(1): 33-39
- [25] Agunod M, Yamaguchi N, Lopez R, et al. Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants [J]. The American Journal of Digestive Diseases, 1969, 14(6): 400-414
- [26] DENG Jianjun, LI Meiliang, ZHANG Tuo, et al. Binding of proanthocyanidins to soybean (Glycine max) seed ferritin inhibiting protein degradation by protease *in vitro* [J]. Food Research International, 2011, 44(1): 33-38
- [27] YUN Shaojun, ZHANG Tuo, LI Meiliang, et al. Proanthocyanidins inhibit iron absorption from soybean (Glycine max) seed ferritin in rats with iron deficiency anemia [J]. Plant Foods for Human Nutrition, 2011, 66(3): 212-217
- [28] Nemeth E, Tuttle M S, Powelson J, et al. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093

- [29] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Cell Research*, 2012, 1823(9): 1434-1443
- [30] 徐素萍.微量元素铁与人体健康的关系[J].*中国食物与营养*,2007,12:51-54
XU Suping. Relationship between trace element iron and human health [J]. *Food and Nutrition in China*, 2007, 12: 51-54
- [31] Lescure A M, Briat J F. Purification and characterization of ferritins from maize, pea, and soybean seeds [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1988, 263(21): 10289-10294
- [32] LI Meiliang, YUN Shaojun, YANG Xiuli, et al. Stability and iron oxidation properties of a novel homopolymeric plant ferritin from adzuki bean seeds: A comparative analysis with recombinant soybean seed H-1 chain ferritin [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 2013, 1830(4): 2946-2953
- [33] YUN Shaojun, YANG Senpei, HUANG Luyao, et al. Isolation and characterization of a new phytoferritin from broad bean (*Vicia faba*) seed with higher stability compared to pea seed ferritin [J]. *Food Research International*, 2012, 48(1): 271-276
- [34] 刘文营.鹰嘴豆铁蛋白的分离纯化表征及性质分析[D].石河子:石河子大学,2011
LIU Wenying. Purification, characterization, and biochemical properties of ferritin from chick pea seeds [D]. Shihezi: Shihezi University, 2011
- [35] Deak M, Horvath G V, Davletova S. Plants ectopically expressing the iron-binding protein, ferritin, are tolerant to oxidative damage and pathogens [J]. *Nature Biotechnology*, 1999, 17(2): 192-196
- [36] Harrison P M, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation [J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics*, 1996, 1275(3): 161-203
- [37] Chasteen N D, Harrison P M. Mineralization in ferritin: an efficient means of iron storage [J]. *Journal of Structural Biology*, 1999, 126(3): 182-194
- [38] 云少君,赵广华.植物铁代谢及植物铁蛋白结构与功能研究进展[J].*生命科学*,2012,24(8):809-816
YUN Shaojun, ZHAO Guanghua. Progresses in plant iron metabolism and the structure and function of phytoferritin [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2012, 24(8): 809-816
- [39] Ferraro G, Ciambellotti S, Messori L, et al. Cisplatin binding sites in human H-chain ferritin [J]. *Inorganic Chemistry*, 2017, 56(15): 9064-9070
- [40] YIN Shuang, Davey K, DAI Sheng, et al. A critical review of ferritin as a drug nanocarrier: Structure, properties, comparative advantages and challenges [J]. *Particuology*, 2022, 64: 65-84
- [41] Carrondo M A. Ferritins, iron uptake and storage from the bacterioferritin viewpoint [J]. *EMBO Journal*, 2003, 22(9): 1959-1968
- [42] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2): 1-13
- [43] Masuda T, Goto F, Yoshihara T. A novel plant ferritin subunit from soybean that is related to a mechanism in iron release [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(22): 19575-19579
- [44] Lobréaux S, Briat J F. Ferritin accumulation and degradation in different organs of pea (*Pisum sativum*) during development [J]. *Biochemical Journal*, 1991, 274(Pt 2): 601-606
- [45] 周忠凯,杨瑞,孙国玉,等.新型天然纳米载体-豆科植物铁蛋白[J].*天津科技大学学报*,2015,30(3):1-8
ZHOU Zhongkai, YANG Rui, SUN Guoyu, et al. Leguminous plant ferritin - a novel natural nano-carrier [J]. *Journal of Tianjin University of Science & Technology*, 2015, 30(3): 1-8
- [46] LI Chaorui, FU Xiaoping, Qi Xin, et al. Protein association and dissociation regulated by ferric ion: a novel pathway for oxidative deposition of iron in pea seed ferritin [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009a, 284(25): 16743-16751
- [47] FU Xiaoping, DENG Jianjun, YANG Haixia, et al. A novel EP involved pathway for iron release from soybean seed ferritin [J]. *Biochemical Journal*, 2010, 427(2): 313-321
- [48] 付晓苹,云少君,赵广华.植物铁蛋白的铁氧化沉淀与还原释放机理[J].*农业生物技术学报*,2014,22(2):239-248
FU Xiaoping, YUN Shaojun, ZHAO Guanghua. Mechanisms of iron oxidative deposition and iron reductive release in phytoferritin [J]. *Journal of Agricultural Biotechnology*, 2014, 22(2): 239-248
- [49] LV Chenyan, ZHAO Guanghua, Lonnerdal B. Bioavailability of iron from plant and animal ferritins [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2015, 26(5): 532-540
- [50] LIAO Xiayun, YUN Shaojun, ZHAO Guanghua. Structure, function, and nutrition of phytoferritin: a newly functional factor for iron supplement [J]. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 2014, 54(10): 1342-1352
- [51] YANG Rui, LIU Yuqian, MENG Demei, et al. Alcalase enzymolysis of red bean (adzuki) ferritin achieves nanoencapsulation of food nutrients in a mild condition [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(8):

- 1999-2007
- [52] ZHANG Xiaorong, ZANG Jiachen, CHEN Hai, et al. Thermostability of protein nanocages: the effect of natural extra peptide on the exterior surface [J]. RSC Advances, 2019, 9(43): 24777-24782
- [53] 雷激,黄承钰.用体外消化/Caco-2细胞模型分析发酵对面粉铁生物利用率的影响[J].食品科学,2017,38(16):99-103
LEI Ji, HUANG Chengyu. Effects of fermentation on iron bioavailability in wheat flour assessed with an in vitro digestion/Caco-2 cell model [J]. Food Science, 2017, 38(16): 99-103
- [54] Lynch S R, Beard J L, Dassenko S A, et al. Iron absorption from legumes in humans [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 1984, 40(1): 42-47
- [55] Murray-kolb L E, Welch R, Theil E C, et al. Women with low iron stores absorb iron from soybeans [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2003, 77(1): 180-184
- [56] Lönnerdal B, Bryant A, Liu X, et al. Iron absorption from soybean ferritin in nonanemic women [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 83(1): 103-107
- [57] LI Meiliang, ZHANG Tuo, YANG Haixia, et al. A novel calcium supplement prepared by phytoferritin nanocages protects against absorption inhibitors through a unique pathway [J]. Bone, 2014, 64: 115-123
- [58] 李美良,蒲彪,赵广华.铁蛋白:一种新型矿物质元素营养强化剂载体[J].食品科学,2014,35(13):326-333
LI Meiliang, PU Biao, ZHAO Guanghua. Ferritins: a novel type of mineral nutritional fortifier carrier [J]. Food Science, 2014, 35(13): 326-333
- [59] LIU Yuqian, YANG Rui, LIU Jinguang, et al. Fabrication, structure, and function evaluation of the ferritin based nanocarrier for food bioactive compounds [J]. Food Chemistry, 2019, 299: 125097
- [60] Kim M, Rho Y, Jin K S, et al. pH-dependent structures of ferritin and apoferritin in solution: Disassembly and reassembly [J]. Biomacromolecules, 2011, 12: 1629-1640
- [61] ZHANG Tuo, LV Chenyan, CHEN Lingli, et al. Encapsulation of anthocyanin molecules within a ferritin nanocage increases their stability and cell uptake efficiency [J]. Food Research International, 2014, 62: 183-192
- [62] ZHOU Zhongkai, SUN Guoyu, LIU Yuqian, et al. A novel approach to prepare protein-proanthocyanidins nano-complexes by the reversible assembly of ferritin cage [J]. Food Science and Technology Research, 2017, 23(2): 329-337
- [63] YANG Rui, ZHOU Zhongkai, SUN Guoyu, et al. Synthesis of homogeneous protein-stabilized rutin nanodispersions by reversible assembly of soybean (Glycine max) seed ferritin [J]. RSC Advances, 2015, 5(40): 31533-31540
- [64] YANG Rui, GAO Yunjing, ZHOU Zhongkai, et al. Fabrication and characterization of ferritin-chitosan-lutein shell-core nanocomposites and lutein stability and release evaluation in vitro [J]. RSC Advances, 2016, 6(42): 35267-35279
- [65] YANG Rui, LIU Yuqian, GAO Yunjing, et al. Ferritin glycosylated by chitosan as a novel EGCG nano-carrier: structure, stability, and absorption analysis [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 105(Pt1): 252-261
- [66] ZANG Jiachen, CHEN Hai, ZHAO Guanghua, et al. Ferritin cage for encapsulation and delivery of bioactive nutrients: from structure, property to applications [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2017, 57(17): 3673-3683
- [67] YANG Rui, LIU Yuqian, MENG Demei, et al. Urea-driven epigallocatechin gallate (EGCG) permeation into the ferritin cage, an innovative method for fabrication of protein-polyphenol co-assemblies [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(7): 1410-1419
- [68] YANG Rui, LIU Yuqian, Blanchard C, et al. Channel directed rutin nanoencapsulation in phytoferritin induced by guanidine hydrochloride [J]. Food Chemistry, 2018, 240: 935-939
- [69] YANG Rui, TIAN Jing, LIU Yuqian, et al. Thermally induced encapsulation of food nutrients into phytoferritin through the flexible channels without additives [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(46): 9950-9955