论著

文章编号:1000-5404(2013)22-2456-04

维生素A、锌对学龄前儿童红细胞生成素的影响

刘永芳[1,2], 陈 立[3], 龚 敏[1], 江 伟[1], 刘友学[1], 陈 洁[1], 瞿 平[1], 李廷玉[1] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:儿研所营养中心,儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地[1],临床营养科[2],儿童保健科[3])

[摘要] **目的** 对学龄前儿童补充维生素A(vitamin A,VA)、锌(Zinc,Zn),论证分析VA/Zn影响血红蛋白(hemoglobin,Hb)与红细胞生成素(erythropoietin,EPO)的反馈调节机制。**方法** 在重庆市近郊7所规模>200人的幼儿园中随机选取2所中的所有3~6岁符合纳入标准的232名学龄前儿童,按分层随机整群抽样的方法,以幼儿园为单位,分成单独补VA组(A组)和补VA加Zn组(AZ组)。A组与AZ组儿童又按不同VA与Hb基础水平分组,干预前贫血合并VA不足的儿童定义为Ⅰ组,Hb正常合并VA不足的为Ⅱ组,贫血合并VA正常的为Ⅲ组。营养素补充6个月,补充干预前后分别检测Hb、VA、Zn和EPO水平。**结果** 营养素干预6个月后,血清VA水平AZ组显著升高0.05 μmol/L($P<0.05$),但A组无明显变化。A组和AZ组儿童血清Zn水平干预前后分别显著升高了2.95 μmol/L和3.67 μmol/L($P<0.05$, $P<0.01$);Hb和EPO水平较干预前均显著升高,贫血的发生率均显著下降($P<0.05$, $P<0.01$),但两组间变化值差异均没有统计学意义($P>0.05$)。A组Log10 EPO与Hb的直线回归方程斜率干预后显著下降了-0.009 9($P<0.05$),但AZ组无明显变化($P>0.05$)。Ⅰ组和Ⅲ组干预后Hb水平均显著升高($P<0.05$),其中Ⅲ组Hb水平升高较Ⅱ组有统计学差异($P<0.05$);Ⅰ组儿童Log_{10}EPO水平变化较其他2组更明显($P<0.05$)。**结论** VA调节EPO的生成能力可受机体Hb水平的影响,机体VA的营养水平影响Hb浓度对EPO的反馈性调节作用。

[关键词] 贫血;维生素A;锌;促红细胞生成素;补充试验

[中图法分类号] R151.43;R339.31;R348 [文献标志码] A

Impact of vitamin A and zinc on erythropoietin level in preschool children

Liu Yongfang[1,2], Chen Li[3], Gong Min[1], Jiang Wei[1], Liu Youxue[1], Chen Jie[1], Qu Ping[1], Li Tingyu[1] ([1]Nutritional Research Center, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, [2]Department of Clinical Nutrition, [3]Department of Children's Hospital Seclion, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** A randomized trial of vitamin A/zinc supplementation in preschool children was conducted to analyze the impact of vitamin A (VA)/zinc on feedback regulatory effect of hemoglobin (Hb) on erythropoietin (EPO) level. **Methods** Two kindergartens were randomly selected out of 7 in a suburb of Chongqing, China. According to the method of stratified random cluster sampling in kindergartens, a total of 232 preschool children who met the eligibility criteria aged between 3 - 6 years were assigned randomly to 2 treatment groups: VA group (A group) and VA plus zinc group (AZ group). The groups were sub-grouped into subgroup Ⅰ (anemia and VA deficiency), subgroup Ⅱ (normal Hb and VA deficiency), and subgroup Ⅲ (anemia and normal VA). The supplementation lasted for 6 months. Hb, VA, EPO and Zn concentrations before and after the intervention were measured. **Results** After 6 months of supplementation, the VA concentration in AZ group was significantly increased by 0.05 μmol/L ($P<0.05$), whereas it was not significantly increased in A group. A group and AZ group showed significantly improved zinc concentration of 2.95 μmol/L and 3.67 μmol/L ($P<0.05$, $P<0.01$), respectively. Hb and EPO showed significant increases in the 2 groups ($P<0.05$). Moreover, the prevalence of anemia was decreased significantly in A group and AZ group. The slope of the regression line between Log10 EPO and Hb in A group was significantly decreased by

[基金项目] 瑞士SIGHT AND LIFE国际维生素A研究基金(2007-2009)

[通信作者] 李廷玉,电话:(023)63630913, E-mail: tyli@vip.sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130923.1226.004.html(2013-09-23)

−0.009 9 ($P<0.05$), while it was not significantly changed in AZ group. There were significant increases of Hb concentration in subgroup Ⅰ and subgroup Ⅲ ($P<0.05$), and Hb was increased more significantly in subgroup Ⅲ than in subgroup Ⅱ. EPO was increased more significantly in subgroup Ⅰ than in the other 2 subgroups. **Conclusions** VA level can influence the feedback regulatory effect of Hb on EPO level.

[**Key words**] anemia; vitamin A; zinc; erythropoietin; supplementation

Supported by the SIGHT AND LIFE Grants(2007-2009). Corresponding author: Li Tingyu, Tel: 86-23-63630913, E-mail: tyli@vip.sina.com

维生素A缺乏(vitamin A deficiency, VAD)和贫血是全球性的公共卫生问题,婴幼儿及儿童均是易感人群。VAD与贫血的发生存在相关关系已得到公认,血清维生素A(vitamin A,VA)水平与血红蛋白(hemoglobin,Hb)存在显著正相关。本课题组2002年[1]及2005年[2]对学龄前儿童补充100%的每日推荐摄入量(RDA)VA,均明显提高Hb浓度,并显著降低贫血的发生率。VAD引起贫血的机制之一是影响红细胞的生成,但VA影响红细胞生成的机制还不十分清楚。体外实验研究[3]表明VA可促进红系造血刺激因子之一的促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)的合成。本课题组前期人群流行病学调查发现机体VA的营养水平可能影响Hb浓度对EPO的反馈性调节作用,正常机体VA水平下,EPO对低Hb浓度的反应较迟钝[4]。此外,有研究报道补充锌(Zinc,Zn)与VA复合物改善Hb的水平效果显著优于单独补充铁[5]。本研究主要论证分析VA/Zn影响Hb与EPO的反馈性调节作用而改善贫血的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本人群干预试验于2008年12至2009年6月在重庆近郊巴南区鱼洞镇进行。从该地区7所规模>200人的幼儿园中随机选取2所中的全部3~6岁的学龄前儿童纳入计划干预对象。经过1个月的筛检,共有232名儿童符合纳入标准。纳入标准:①身体健康,无遗传性、慢性传染性疾病;②3~6岁稳定幼儿园在园儿童;③Hb>60 g/L,急性反应蛋白(C reaction protein,CRP)<8 mg/L;④父母或者监护人同意在试验期间不给儿童补充额外的微量营养素。参与研究项目儿童的父母亲或其监护人均签署书面知情同意书。研究计划由重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会审查并同意。

1.2 样本含量及试验分组

以干预后Hb增加值δ最少为5 g/L,组内标准差$s=10$ g/L,$\alpha=0.05$,$\beta=0.1$估计干预组每组人数至少为:$n=[(U\alpha+U\beta)\times s/\delta]^2=[(1.645+1.282)\times 10/5]^2=34$(人)。

按分层随机整群抽样的方法,以幼儿园为单位,平衡幼儿园、VA、Hb水平及儿童营养状况后,将幼儿园(共232名儿童)随机分成2组。补VA组(A组):每月14、28日补充VA 2.5万单位(厦门星鲨制药有限公司),连续补充6个月。补VA与Zn复合物组(AZ组):星期一至星期五每天补充Zn 10 mg(海南制药厂有限公司),补充VA与补VA组一致。各试验组连续补充6个月,营养素由固定的幼儿园老师在幼儿中午午休起床后1 h后监督服用。幼儿园各班班主任老师监督儿童服用情况并填写监督记录表。

1.3 样品采集和检测

1.3.1 样品采集 抽取儿童空腹血3 mL,其中100 μL装入EDTA预处理的抗凝采血管,以测定Hb浓度,其余血标本装入非抗凝采血管。血标本37 ℃水浴放置15 min后,3 000 r/min离心5 min,吸取血清。血清置于−20 ℃冰箱中保存待测。

1.3.2 血清VA测定 采用反相高效液相色谱法(HPLC),检测仪器为WATERS HPLC。以美国第二次全国健康营养调查(NHANESⅡ)所用的标准为参考值,将血清VA水平<0.70 μmol/L(20 μg/dL)定义为VAD,血清VA介于0.7~1.05 μmol/L(20~30 μg/dL)定义为可疑亚临床VA缺乏(suspicious subclinical vitamin A deficiency,SVAD)。VAD和SVAD统称维生素A不足(insufficient vitamin A, IVA),VA水平≥1.05 μmol/L(30 μg/dL)定义为VA水平正常(normal vitamin A,NVA)[6]。

1.3.3 Hb测定 采用氰化高铁法测定全血中血红蛋白含量。按照2001年WHO、UNICEF制定的诊断贫血的标准:6~59个月儿童Hb<110 g/L及5~11岁Hb<115 g/L定义为贫血[7]。A组与AZ组儿童按不同VA与Hb基础水平分组,干预前贫血合并IVA的儿童定义为Ⅰ组,Hb正常合并IVA的为Ⅱ组,贫血合并NVA的为Ⅲ组。

1.3.4 锌测定 采用原子吸收光谱法。血清Zn<10.7 μmol/L定义为血清Zn不足(insufficient Zinc,IZn)[8]。

1.3.5 C-反应蛋白(CRP)测定 采用胶体金法,试剂盒由上海奥普生物医药有限公司提供(CRP-DOT, YZB 3424-40),测量仪器为金标斑点定量读数仪Upper U2。

1.4 统计学分析

应用SAS 9.0统计软件进行数据统计分析,数据分析前均先进行各变量的正态性检验,各指标干预前后比较采用配对t检验或配伍组方差分析。在校正性别、年龄、父母文化程度、膳食模式等混杂因素以及各指标干预前的基础值后,Ⅰ、Ⅱ组和Ⅲ组之间的比较采用成组方差分析,计数资料采用χ^2检验。

2 结果

2.1 受试儿童一般资料

签署知情同意书的受试儿童共有250名学龄前儿童,符合纳入标准共有232名,其中A组117名,AZ组115名。干预6个月后,2组分别为87名和93名(共180名),有52名(22%)

退出本次试验(43名搬家,4名要求退出试验,5名最后采血时失败)。A组和AZ组儿童年龄分别为(48±9)个月和(55±10)个月;体质量分别为:(15.49±2.23)kg和(16.73±3.24)kg;身高分别为:(99.88±5.17)cm和(104.45±6.72)cm;VA水平分别为:(1.25±0.26)μmol/L和(1.20±0.23)μmol/L;Hb水平分别为:(115±8)g/L和(117±9)g/L;贫血发生率分别为:25.29%和24.73%。干预前2组儿童的一般资料及VA与Hb水平、贫血的发生率等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 补充VA/Zn对VA、Zn水平及SVAD与IZn发生率的影响

补充VA/Zn干预6个月后,AZ组血清VA显著升高了0.05 μmol/L($P<0.05$),单独补充VA组血清VA升高了0.03 μmol/L,但较干预前差异不明显($P>0.05$)。A组和AZ组血清Zn水平干预前后分别显著升高了2.95 μmol/L和3.67 μmol/L($P<0.05$),其中AZ组血清Zn水平干预后升高水平显著高于A组($P<0.05$)。A组和AZ组儿童SVAD的发生率分别由21.84%和23.66%显著下降到14.94%和12.90%($P<0.05$);Zn不足(IZn)则分别由25.29%和27.96%显著下降到5.75%和2.15%($P<0.05$)。AZ组SVAD及IZn发生率的下降干预后显著高于A组($P<0.05$)。见表1。

表1 补充VA/Zn对VA、Zn水平及SVAD与IZn发生率的影响

组别	n		VA(μmol/L)	SVAD(%)	Zn(g/L)	IZn(%)
A组	87	干预前	1.25±0.26	21.84	12.00±2.32	25.29
		干预后	1.28±0.22[a]	14.94	14.95±3.14[a]	5.75[a]
AZ组	93	干预前	1.20±0.23	23.66	12.60±2.60	27.96
		干预后	1.25±0.20[a]	12.90[a]	16.27±2.80[a]	2.15[a]

a:$P<0.05$,与干预前比较

2.3 补充VA/Zn对不同VA与Hb基础水平的Zn、Hb和EPO水平的影响

由于血清EPO值分布非正态性,因此数据经Log转换后进行统计分析。补充VA/Zn干预6个月后,Ⅰ组和Ⅲ组Hb水平显著升高($P<0.05$),其中Ⅲ组Hb水平升高较Ⅱ组有统计学差异($P<0.05$);Ⅰ组儿童$Log_{10}EPO$水平变化较其他两组更明显($P<0.05$)。除单独补充VA的Ⅲ组儿童干预后Zn水平未见明显差异,其他各组儿童给与VA/Zn补充干预后Zn水平均显著升高($P<0.05$),但各组间差异没有统计学意义($P>0.05$)。VA/Zn补充干预6个月后Ⅰ组和Ⅲ组儿童$Log_{10}EPO$水平变化有统计学差异($P<0.05$)。见表2。

2.4 补充VA/Zn对Hb与血清EPO关系的影响

单独补VA组和补VA与Zn组干预6个月后,Hb和EPO水平较干预前均显著升高,贫血的发生率均显著下降($P<0.05$),但两组间变化值差异均无统计学意义($P>0.05$)。具体见表3。A组和AZ组干预前,$Log_{10}EPO$与Hb的直线回归方程分别为:$Log_{10}EPO=4.323\ 8-0.017\ 8\times Hb$和$Log_{10}EPO=2.813\ 9-0.004\ 4\times Hb$;干预6个月后则分别为:$Log_{10}EPO=3.328\ 2-0.007\ 9\times Hb$和$Log_{10}EPO=3.075\ 9-0.005\times Hb$。A组$Log_{10}EPO$与Hb的直线回归方程斜率干预后显著下降了$-0.009\ 9$($P<0.05$),AZ组干预前后$Log_{10}EPO$与Hb的直线回归方程斜率无明显变化($P>0.05$)。

表2 补充VA/Zn对Ⅰ、Ⅱ组和Ⅲ组儿童Zn、Hb和$Log_{10}EPO$水平的影响

组别		变量	n	$\bar{x}\pm s$	t/χ^2	P[a]
Ⅰ	A组	△Hb	7	4.7±1.7	2.82	0.03
		△$Log_{10}EPO$	6	0.53±0.41	2.56	0.04
		△Zn	7	2.3±0.8	2.76	0.03
	AZ组	△Hb	8	8.7±1.7	5.04	0.001
		$Log_{10}EPO$	7	0.67±0.25	2.73	0.04
		△Zn	8	2.9±1.0	2.77	0.03
Ⅱ	A组	△Hb	12	4.8±2.3	2.09	0.06
		$Log_{10}EPO$	12	0.36±0.35	1.3	0.26
		△Zn	12	3.4±0.7	4.55	0.000 8
	AZ组	△Hb	14	4.1±1.8	2.33	0.04
		$Log_{10}EPO$	13	0.26±0.16	1.65	0.14
		△Zn	14	3.3±1.0	3.44	0.004
Ⅲ	A组	△Hb	15	8.8±1.6	5.5	<0.000 1
		$Log_{10}EPO$	14	0.37±0.15	2.54	0.03
		△Zn	15	1.9±0.9	2.13	0.05
	AZ组	△Hb	15	10.5±1.7	6.06	<0.000 1
		$Log_{10}EPO$	14	0.48±0.17	2.90	0.02
		△Zn	15	3.5±0.8	4.23	0.000 8

a:干预前后比较;△Hb=干预前后Hb水平变化值;△$Log_{10}EPO$=干预前后EPO水平变化值;△Zn=干预前后Zn水平变化值

表3 补充VA/Zn对EPO、Hb和贫血的影响

组别	n		EPO(mIU/mL)[b]	Hb(g/L)[c]	贫血(%)
A组	87	干预前	9.52(7.63~11.80)	115±8	25.29
		干预后	9.80(7.51~13.11)[a]	120±7[a]	14.94[a]
AZ组	93	干预前	10.00(7.84~12.40)	117±9	24.73
		干预后	10.65(8.60~14.95)[a]	122±8[a]	10.75[a]

a:$P<0.05$,与干预前比较;b:中位数M(P25~P75);c:$\bar{x}\pm s$

3 讨论

本课题组前期人群横断面流行病学调查提示机体VA的营养水平可能影响Hb浓度对EPO的反馈性调节作用,正常机体VA营养水平下,EPO对低Hb浓度的反应较迟钝。文献[5]报道Zn与VA存在协同作用,其复合物改善Hb的效果显著优于单独补充铁。结合本课题组在该地区膳食调查结果提示3~6岁儿童铁摄入充足,但VA及Zn摄入水平不足,SVAD、IZn及贫血发生率仍较高(均>20%)。本研究对该地区学龄前儿童进行补充VA/Zn干预试验,随机分为单独补充VA和补充VA与Zn复合物组,观察受试儿童VA、Hb及EPO水平的变化,拟进一步论证分析VA/Zn影响Hb与EPO的反馈性调节作用而改善贫血的机制。

补充VA/Zn 6个月后,VA与Zn复合物组血清VA水平显著升高;AZ组Hb水平升高值高于A组。提示在AZ组中血清Zn的增加可能提高血清视黄醇的浓度,其原因可能是Zn促进视黄醇转运蛋白的合成,有利于视黄醇从肝脏释放,提高血清视黄醇浓度;Zn还可以促进维生素A在肠道的吸收[9],进一步论证

了 Zn 与 VA 对改善 Hb 的水平存在协同作用。有研究结果提示 VA 营养状况可以影响 EPO 的合成。EPO 是主要由肾脏管周细胞产生的一种调节红细胞生成的激素样物质,其产生受到氧气、多种体液与一些免疫调节的细胞因子等因素的影响,是主要的红系造血刺激因子之一;它主要作用于红系集落形成单位(CFU-E),使其不断增殖、分化,成熟为原始红细胞和早幼红细胞。EPO 通过位于骨髓红系祖细胞表面的特异性 EPO 受体介导而发挥造血作用[10]。EPO 基因是视黄酸的一个靶基因[11],EPO 基因的增强子含有可以被视黄酸调控的类固醇效应元件 DR-2 的高度同源序列,视黄酸可诱导该基因的产生[12]。因为肾管周细胞生成 EPO 受外周血中 Hb 浓度的影响,EPO 浓度改变量和 Log_{10}EPO 与 Hb 回归线斜率的变化是衡量 EPO 水平变化的两个非常重要的指标[13]。近年来,体外实验研究[3]表明 VA 可以促进 EPO 的合成。不过在一些儿童或孕妇的 VA 补充干预试验中[14-15],补充 VA 对 EPO 及 Log_{10}EPO 与 Hb 回归方程斜率均没有影响,甚至还降低 EPO 水平。但这些研究是在疟疾流行地区进行,有研究报道疟疾影响 EPO 浓度的变化[16]。在本次试验中,干预 6 个月后,A 组和 A Z 组儿童 EPO 浓度均显著升高。按不同 VA 与 Hb 基础水平分组,其中Ⅰ组儿童补充 VA/Zn 干预后 EPO 水平变化较其他两组更明显,Hb 变化值Ⅲ组较Ⅱ组有统计学差异,Ⅰ组和Ⅲ组儿童 Log_{10}EPO 水平变化干预前后有统计学差异。结果提示 VA 调节 EPO 的生成能力可能受机体 Hb 水平的影响。贫血合并 IVA 状态时,VA 缺乏造成红细胞增殖障碍,抑制红细胞生成,此时Ⅰ组儿童机体低水平的 VA 直接介导调节 EPO 和 Hb 生成作用减少,补充 VA/Zn 干预后机体 VA 水平升高,促使肾管周细胞生成的 EPO 增加,反馈调节红细胞合成,提高 Hb 水平;Ⅲ组儿童在机体 NVA 水平下补充 VA/Zn 干预后,此时机体 VA 直接介导调节 EPO 合成增强,进一步促进 Hb 的合成。A 组 Log_{10}EPO 和 Hb 回归方程斜率显著降低,与 Zimmermann 等[13]对儿童补充 VA 的干预试验研究结果一致;而 AZ 组干预后 Log_{10}EPO 和 Hb 回归方程斜率变化不明显,有研究报道 Zn 缺乏大鼠 EPO 浓度显著下降,红细胞压积显著升高[17],Zn 与 VA 对改善 Hb 的水平存在协同作用,高水平的 Hb 可能进一步反馈性抑制了 EPO 的合成。

综上所述,本研究人群的 VA/Zn 补充干预试验,分析论证了 VA 调节 EPO 的生成能力可能受机体 Hb 水平的影响,机体 VA 的营养水平影响 Hb 浓度对 EPO 的反馈性调节作用。

参考文献:

[1] 李廷玉, 王蓉, 赵勇, 等. 不同剂量维生素 A 强化饼干对学龄前儿童健康影响的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2004, 12(1): 33-36.

[2] Chen K, Li T Y, Chen L, *et al*. Effects of vitamin A, vitamin A plus iron and multiple micronutrient-fortified seasoning powder on preschool children in a suburb of Chongqing, China[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2008, 54(6): 440-447.

[3] Brade T, Kumar S, Cunningham T J, *et al*. Retinoic acid stimulates myocardial expansion by induction of hepatic erythropoietin which activates epicardial Igf2[J]. Development, 2011, 138(1): 139-148.

[4] 刘永芳,龚敏,陈立,等. 重庆市巴南地区学龄前儿童维生素 A 营养状况与红细胞生成素水平的关系[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1456-1458.

[5] McLaren D S, Kraemer K. Interaction of vitamin A and other micronutrients[J]. World Rev Nutr Diet, 2012, 103: 101-105.

[6] World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes[M]. Geneva: World Health Organization, 1996.

[7] United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programmes managers[M]. General: World Health Organization, 2001.

[8] Schneider J M, Fujii M L, Lamp C L, *et al*. The prevalence of low serum zinc and copper levels and dietary habits associated with serum zinc and copper in 12- to 36-month-old children from low-income families at risk for iron deficiency[J]. J Am Diet Assoc, 2007, 107(11): 1924-1929.

[9] Long K Z, Rosado J L, Montoya Y, *et al*. Effect of vitamin A and zinc supplementation on gastrointestinal parasitic infections among Mexican children[J]. Pediatrics, 2007, 120(4): e846-e855.

[10] Fisher J W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2003, 228(1): 1-14.

[11] Makita T, Duncan S A, Sucov H M. Retinoic acid, hypoxia, and GATA factors cooperatively control the onset of fetal liver erythropoietin expression and erythropoietic differentiation[J]. Dev Biol, 2005, 280(1): 59-72.

[12] Makita T, Hernandez-Hoyos G, Chen T H, *et al*. A developmental transition in definitive erythropoiesis: erythropoietin expression is sequentially regulated by retinoic acid receptors and HNF4[J]. Genes Dev, 2001, 15(7): 889-901.

[13] Zimmermann M B, Biebinger R, Rohner F, *et al*. Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(3): 580-586.

[14] Semba R D, Kumwenda N, Taha T E, *et al*. Impact of vitamin A supplementation on anaemia and plasma erythropoietin concentrations in pregnant women: a controlled clinical trial[J]. Eur J Haematol, 2001, 66(6): 389-395.

[15] Cusick S E, Tielsch J M, Ramsan M, *et al*. Short-term effects of vitamin A and antimalarial treatment on erythropoiesis in severely anemic Zanzibari preschool children[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(2): 406-412.

[16] Nairz M, Sonnweber T, Schroll A, *et al*. The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation[J]. Microbes Infect, 2012, 14(3): 238-246.

[17] Konomi A, Yokoi K. Zinc deficiency decreases plasma erythropoietin concentration in rats[J]. Biol Trace Elem Res, 2005, 107(3): 289-292.

(**收稿**:2013-05-14;**修回**:2013-07-06)

(编辑 黄 超)