

姜黄素对染镉6周大鼠肾损伤的影响

黎珊珊, 徐兆发, 李静慧, 杨天瑶, 奉姝, 李乐慧, 刘巍

摘要: [目的] 探讨姜黄素(cureumin)对氯化镉染毒大鼠亚慢性肾损伤的影响,为镉中毒的发病机制和防治提供实验依据。[方法] 将48只Wistar大鼠按体重随机分成4组,每组12只,第1组为对照组,第2组为低剂量染镉组,第3组为高剂量染镉组,第4组为姜黄素干预组。周一至周五每天进行染毒,第1组腹腔注射生理盐水,第2~4组分别腹腔注射3、6、 $6\mu\text{mol}/\text{kg}$ 氯化镉溶液;每周一、三、五染毒前2 h进行干预,第1~3组皮下注射生理盐水,第4组皮下注射50 mg/kg姜黄素,注射容积均为5 mL/kg;连续处理6周,最后一次染毒结束后24 h,检测尿乳酸脱氢酶(LDH)、尿碱性磷酸酶(ALP)及尿N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性,尿蛋白含量,血清尿素氮(BUN)含量,肾皮质还原型谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,肾细胞内ROS水平及细胞凋亡率。[结果] 与对照组比较,各染镉组大鼠的体重增长幅度均降低;高剂量染镉组大鼠尿蛋白、血清BUN含量,尿LDH、ALP、NAG活性,肾皮质MDA含量均增加[分别为(2.51 ± 0.57) g/g肌酐、(32.82 ± 4.99) mmol/L、(1180.54 ± 293.55)、(211.53 ± 46.39)、(104.94 ± 18.58) U/g肌酐, (4.59 ± 0.67) $\mu\text{mol}/\text{g}$ 蛋白],肾皮质GSH含量,SOD、GSH-Px活性均下降[分别为(26.75 ± 6.92) $\mu\text{mol}/\text{g}$ 蛋白, (35.65 ± 6.27)、(62.91 ± 20.50) U/mg蛋白],肾细胞内ROS的含量升高[(527.50 ± 60.12)平均荧光强度],细胞凋亡率增大[(41.88 ± 4.10)%];姜黄素干预组与高剂量染镉组比较,各项指标均得到不同程度的改善。[结论] 给大鼠亚慢性染镉可对肾脏产生明显的氧化损伤作用;姜黄素处理对镉引起的肾损伤具有一定的拮抗作用。

关键词: 镉; 姜黄素; 肾损伤; 氧化应激; 大鼠

Effects of Curcumin on Renal Damage in Rats Exposed to Cadmium LI Shan-shan, XU Zhao-fa, LI Jing-hui, YANG Tian-yao, FENG Shu, LI Le-hui, LIU Wei (Department of Environmental Health, School of Public Health, China Medical University, Liaoning 110001, China). Address correspondence to XU Zhao-fa, E-mail: zfxu@mail.cmu.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To observe the effects of curcumin on nephrotoxicity of rats induced by sub-chronic cadmium exposure, and provide experimental evidence for the mechanism of cadmium poisoning and its prevention and treatment. [Methods] Forty-eight Wistar rats were randomly divided into four groups by body weight: control group (saline), low-dose cadmium chloride group ($3\mu\text{mol}/\text{kg}$ cadmium chloride), high-dose cadmium chloride group ($6\mu\text{mol}/\text{kg}$), and curcumin intervention group ($6\mu\text{mol}/\text{kg}$). Exposure started from Monday to Friday by daily intraperitoneal injection and lasted for six weeks. Two hours before the exposure on every Monday, Wednesday, and Friday, the rats in the control, low-dose, and high-dose groups were injected subcutaneously with normal saline, while the rats in the intervention group was injected subcutaneously with 50 mg/kg curcumin, all lasted for six weeks. After the last injection of cadmium chloride, the following indicators were determined: 24-hour urine lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), urine protein, serum urea nitrogen (BUN), glutathione (GSH), malonyldialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and renal cells reactive oxygen species (ROS) and apoptosis. [Results] Compared with the control group, the increased body weights in the cadmium administered rats were reduced. In the high-dose cadmium chloride group, the contents of urine protein [(2.51 ± 0.57) g/g creatinine] and BUN [(32.82 ± 4.99) mmol/L], the activities of LDH [(1180.54 ± 293.55) U/g creatinine], ALP [(211.53 ± 46.39) U/g creatinine], and NAG [(104.94 ± 18.58) U/g creatinine], the content of MDA [(4.59 ± 0.67) $\mu\text{mol}/\text{g}$ protein], ROS [(527.50 ± 60.12) median fluorescence intensity] and the apoptosis rate of renal samples [$(41.88 \pm 4.10)\%$] were increased, while the content of GSH [(26.75 ± 6.92) $\mu\text{mol}/\text{g}$ protein] and the activities of SOD [(35.65 ± 6.27) U/mg protein] and GSH-Px [(62.91 ± 20.50) U/mg protein] were decreased. Compared with the high-dose cadmium chloride group, the curcumin intervention group showed varying degrees of antagonistic activity against nephrotoxicity of cadmium. [Conclusion] Sub-chronic administration of cadmium could result in renal damage, and curcumin might present a potential antagonistic effect on the renal damage induced by cadmium.

Key Words: cadmium; curcumin; renal damage; oxidative stress; rat

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14350

[作者简介]黎珊珊(1989—),女,硕士生;研究方向:重金属毒理学;E-mail: shanglss@126.com

[通信作者]徐兆发, E-mail: zfxu@mail.cmu.edu.cn

[作者单位]中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室,辽宁 110001

镉(cadmium, Cd)是一种严重危害人类健康的环境污染物,长期接触可引起多器官和系统的损害,其中肾脏是慢性镉暴露最主要的靶器官^[1]。目前镉引起的氧化应激反应已被看作镉引起肾损伤的一个重要机制^[2-3]。姜黄素(curcumin)是一种从姜黄根茎中提取的多酚类活性物质,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤以及神经保护作用。近年来研究表明,姜黄素具有明显的清除自由基和抑制脂质过氧化功能^[4-6]。本研究的主要目的是测定亚慢性染镉对大鼠肾脏的毒性,并探讨姜黄素对亚慢性染镉所致大鼠肾脏损伤的影响,为慢性镉中毒的发病机理和防治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:722型可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);FACSCAN流失细胞仪(美国Becton Dickinson公司);电热恒温水浴箱(北京光明医疗仪器厂);KS-150低温超速离心机(美国Sigma公司);DL-5低速大型容量离心机(上海安亭科学仪器厂);FJ-200高速分散匀质机(上海标本模型厂);KS-150超声波细胞粉碎机(宁波科生仪器厂);CX-250超声波清洗机(北京市天海双龙医疗设备有限公司);MVS-1漩涡混合器(北京金北德工贸有限公司)。

试剂:氯化镉(cadmium chloride, CdCl₂, 上海试剂二厂);姜黄素(美国Sigma公司);二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO, 美国Sigma公司);还原型谷胱甘肽(GSH, 美国Sigma公司);酚试剂(美国Sigma公司);其他试剂均为国产优级纯或分析纯。

1.2 动物染毒及干预物质剂量的选择

根据查阅文献[7-8],结合本实验室前期实验及预实验,大鼠腹腔注射氯化镉溶液浓度为3 μmol/kg时能观察到相关效应,6 μmol/kg是指在不导致动物死亡的前提下,肾脏损伤效应最显著的剂量。而姜黄素在50 mg/kg时能够观察到指标的有效改善,为消除相关效应,并避免两种药物在体内产生直接联合反应,采取皮下注射。

1.3 动物分组及染毒

实验动物:选择健康成年清洁级Wistar大鼠48只,体重(170±10)g,雌雄各半,由中国医科大学实验动物中心提供。动物生产许可证编号:SCXK(辽)2008-0005;使用许可证号:SYXK(辽)2008-0005。实验动物室温度17~23℃,相对湿度为45%~55%,正式实验前适应性饲养7d,动物饲料由实验动物中心提供。

将实验动物按体重随机分成4组(第1~4组分别为对照组、低剂量染镉组、高剂量染镉组及姜黄素干预组),每组12只大鼠。每周一、三、五上午8:00,第1~3组给予皮下注射生理盐水,第4组给予皮下注射50 mg/kg姜黄素。每周一至周五上午10:00,第1组腹腔注射生理盐水,第2~4组分别腹腔注射3、6、6 μmol/kg氯化镉溶液,注射容量均为5 mL/kg,连续处理6周。

1.4 测定指标及方法

最后一次染毒结束后24 h,每组先取4只大鼠乙醚麻醉,心脏放血处死,冰浴下切取肾脏制备成单细胞悬液,采用流式细胞仪二氧荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)荧光法检测肾细胞内活性氧(ROS)水平^[9],采用南京凯基生物科技有限公司Annexin V-FITC/PI试剂盒检测肾细胞凋亡^[10]。在每组大鼠中再取6只,置于代谢笼收集24小时尿液,用于测定尿乳酸脱氢酶(LDH)、尿碱性磷酸酶(ALP)及尿N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性和尿蛋白含量。乙醚麻醉大鼠,腹主动脉采血,3 000 r/min离心取血清(离心半径r=150 mm),用于测定血清尿素氮(BUN)含量。将剩余32只大鼠全部处死,解剖切取肾脏,于冰浴下剥离肾被膜,切取肾皮质150 mg制备10%组织匀浆,测定肾皮质GSH和丙二醛(MDA)含量,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。肾皮质GSH含量的测定用5,5'-二硫硝基苯甲酸(DTNB)法;组织蛋白含量的测定用Lowry法^[11];LDH、ALP、NAG、尿蛋白、BUN、SOD、MDA和GSH-Px指标的测定采用南京建成生物工程研究所试剂盒并严格按照说明书操作。

1.5 统计学分析

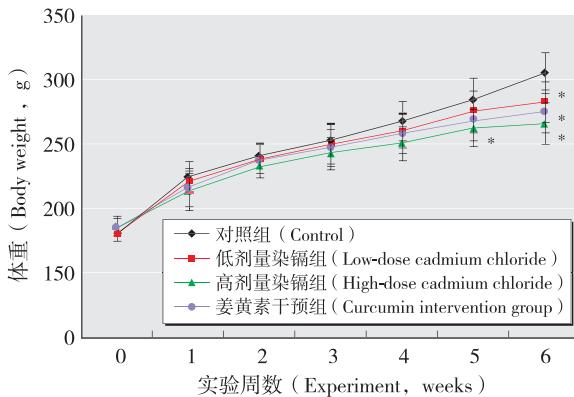
实验数据均以 $\bar{x}\pm s$ 进行表示。采用SPSS 17.0软件单因素方差分析(one-way ANOVA)进行组间差异的假设检验,两组间比较用q检验(students-newman-keuls, SNK)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况和体重变化

实验期间未出现动物意外死亡。实验早期,各组大鼠一般情况良好,活动、反应能力较好。染镉后,随着时间推移,大鼠出现食欲减退,活动减少,皮毛粗糙伴脱落、毛色暗淡现象。与对照组比较,随着染镉浓度的增加,低、高剂量染镉组及姜黄素干预组大鼠体重增长幅度降低($P<0.01$);姜黄素干预后,该组大鼠

体重较高镉组增长幅度差异无统计学意义($P>0.05$)，见图1。



[注]*: 与对照组比较, $P<0.01$ 。

[Note]*: Compared with the control group, $P<0.01$.

图1 各组大鼠体重变化($n=8$)

Figure 1 Body weight changes of each group during the experiment

2.2 大鼠尿蛋白和血清BUN含量

低、高剂量染镉组及姜黄素干预组大鼠尿蛋白和血清BUN含量均高于对照组($P<0.01$)。姜黄素干预组大鼠尿蛋白和血清BUN含量均低于高剂量染镉组($P<0.01$)。见表1。

2.3 大鼠尿LDH、ALP及NAG活性

低、高剂量染镉组及姜黄素干预组大鼠尿LDH、ALP及NAG活性均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。姜黄素干预组大鼠尿LDH、ALP及NAG活性均低于高剂量染镉组($P<0.05$)。见表2。

2.4 大鼠肾皮质GSH、MDA含量及SOD、GSH-Px活性

低、高剂量染镉组和姜黄素干预组大鼠肾皮质中GSH含量及GSH-Px、SOD活性均低于对照组($P<0.05$)。

或 $P<0.01$),且随着氯化镉染毒剂量的升高呈下降趋势。与对照组比较,高剂量染镉组和姜黄素干预组大鼠肾皮质中MDA含量升高($P<0.01$),且随着氯化镉染毒剂量的升高呈上升趋势。姜黄素干预组大鼠肾皮质GSH含量及GSH-Px、SOD活性均高于高剂量染镉组而MDA含量低于高剂量染镉组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。见表3。

表1 大鼠尿蛋白和血清BUN含量($n=6, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The contents of urine protein and serum BUN in rats

组别 Group	尿蛋白(g/g 肌酐) Urine protein	BUN(mmol/L)
对照组(Control)	0.20 ± 0.04	6.01 ± 0.46
低剂量染镉组(Low-dose cadmium chloride)	0.41 ± 0.06*	10.07 ± 1.71*
高剂量染镉组(High-dose cadmium chloride)	2.51 ± 0.57*	32.82 ± 4.99*
姜黄素干预组(Curcumin intervention)	0.82 ± 0.07##	15.11 ± 2.62##

[注]*: 与对照组比较, $P<0.01$ 。#: 与高剂量染镉组比较, $P<0.01$ 。

[Note]*: Compared with the control group, $P<0.01$ 。#: Compared with the high-dose cadmium chloride group, $P<0.01$ 。

表2 大鼠尿LDH、ALP及NAG活性($n=6, \bar{x} \pm s, \text{U/g 肌酐}$)

Table 2 The activities of LDH, ALP, and NAG in urine of rats

组别(Group)	LDH	ALP	NAG
对照组(Control)	197.80 ± 37.62	56.82 ± 15.80	33.71 ± 4.06
低剂量染镉组 Low-dose cadmium chloride	525.25 ± 117.13**	116.58 ± 25.27**	44.86 ± 6.20*
高剂量染镉组 High-dose cadmium chloride	1180.54 ± 293.55**	211.53 ± 46.39**	104.94 ± 18.58**
姜黄素干预组 Curcumin intervention	695.62 ± 138.92##	125.78 ± 18.73##	73.46 ± 6.01##

[注]与对照组比较, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。#: 与高剂量染镉组比较, $P<0.05$ 。

[Note]: Compared with the control group, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。#: Compared with the high-dose cadmium chloride group, $P<0.05$ 。

表3 大鼠肾皮质GSH、MDA含量及SOD、GSH-Px活力($n=8, \bar{x} \pm s$)

Table 3 The contents of GSH and MDA and the activities of SOD and GSH-Px in renal cortex of rats

组别(Group)	GSH($\mu\text{mol/g}$ 蛋白)	MDA($\mu\text{mol/g}$ 蛋白)	SOD(U/mg 蛋白)	GSH-Px(U/mg 蛋白)
对照组(Control)	59.60 ± 9.39	2.23 ± 0.44	85.19 ± 7.89	187.05 ± 24.74
低剂量染镉组(Low-dose cadmium chloride)	40.26 ± 7.10**	2.59 ± 0.51	57.09 ± 9.99**	152.12 ± 23.75*
高剂量染镉组(High-dose cadmium chloride)	26.75 ± 6.92**	4.59 ± 0.67**	35.65 ± 6.27**	62.91 ± 20.50**
姜黄素干预组(Curcumin intervention)	38.73 ± 5.41###	3.19 ± 0.52###	52.10 ± 8.73###	115.01 ± 25.81###

[注]与对照组比较, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。#: 与高剂量染镉组比较, $P<0.01$ 。

[Note]: Compared with the control group, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。#: Compared with the high-dose cadmium chloride group, $P<0.01$ 。

2.5 大鼠肾细胞内ROS水平和细胞凋亡率

用流式细胞仪DCFH-DA染色法发现,高剂量染镉组及姜黄素干预组大鼠肾细胞内ROS的平均荧光强度高于对照组($P<0.01$)。且随着染毒剂量的升高,肾细胞内ROS的平均荧光强度呈上升趋势。同时

Annexin V-FITC/PI,流式细胞仪检测发现,低、高剂量染镉组及姜黄素干预组大鼠肾细胞凋亡率亦高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。姜黄素干预组大鼠肾细胞内ROS的平均荧光强度明显低于高剂量染镉组($P<0.01$)。姜黄素干预组肾细胞凋亡率亦明显低于高

剂量染镉组($P<0.01$)。见表4。

表4 大鼠肾细胞内ROS水平和细胞凋亡率($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 ROS level and apoptosis rates of renal cells in rats

组别 Group	ROS	细胞凋亡率(%) Apoptosis rate
对照组(Control)	263.50 ± 21.46	2.40 ± 0.86
低剂量染镉组 Low-dose cadmium chloride	309.25 ± 13.99	$6.28 \pm 0.87^*$
高剂量染镉组 High-dose cadmium chloride	$527.50 \pm 60.12^{**}$	$41.88 \pm 4.10^{**}$
姜黄素干预组 Curcumin intervention	$400.50 \pm 35.84^{*##}$	$23.05 \pm 2.02^{*##}$

[注]与对照组比较, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$ 。##: 与高剂量染镉组比较, $P<0.01$ 。

[Note] Compared with the control group, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$.

##: Compared with the high-dose cadmium chloride group, $P<0.01$.

3 讨论

镉是常见的环境蓄积性污染物,肾脏是其慢性暴露最主要的靶器官^[12]。进入血液的无机镉离子(Cd^{2+})可诱导富含有巯基(-SH)的金属硫蛋白形成,并特异地蓄积于肾组织,经肾小球滤过后大部分被肾小管重吸收,然后释放游离镉产生毒性造成肾脏损伤^[13]。本实验室前期研究显示,对大鼠单纯染镉6周可引起大鼠肾脏产生明显的氧化应激,尿蛋白含量和酶活性增加,可反映肾损伤^[14]。由各组大鼠体重的变化可见,随着染镉剂量的增加,细胞内ROS的含量逐渐增高,肾小管损伤,上皮细胞坏死,对酶重吸收能力下降或尿酶排泄量增加,释放出大量的LDH、ALP、NAG等细胞内酶;肾小管重吸收功能受损,尿蛋白亦增加;当肾损伤达到一定程度后,BUN含量迅速升高,产生其特有的肾脏毒性。而且肾脏抗氧化酶受到抑制,脂质过氧化产物MDA的含量增加。提示,亚慢性镉染毒所致的肾功能障碍可能与氧化应激有关。

体内的镉主要与含巯基和硒醇基的两类蛋白结合,置换出细胞内酶类中的金属元素,导致机体产生氧化应激。例如镉可以与GSH的巯基结合,降低内源性抗氧化物GSH的水平;可以与SOD的巯基结合,与GSH-Px中的硒形成镉-硒复合物,或置换铜-锌SOD中的锌,从而使这些酶的抗氧化活性降低或丧失,引起脂质过氧化产物堆积,导致细胞损伤。进入机体的镉一方面可抑制体内主要抗氧化酶的活性,使自由基不能及时清除,另一方面又可增强细胞膜系统的脂质过氧化反应,导致不完全氧化产物和ROS生成^[15]。MDA是氧自由基攻击生物膜中的

多不饱和脂肪酸引起脂质过氧化作用而形成的脂质过氧化产物,其含量的多少能够反映脂质过氧化的速率和强度^[16]。

ROS是细胞过氧化损伤的起始因子,是造成细胞代谢紊乱和功能异常的基本环节和重要的病理生理基础。过量的自由基特别是ROS会攻击膜磷脂中的不饱和脂肪酸、蛋白质、酶及胞核内的DNA等,从而激活与死亡有关的信号传导系统,诱导细胞凋亡^[17]。实验显示,与对照组相比,染镉组大鼠肾皮质GSH含量及抗氧化酶SOD、GSH-Px活性降低,MDA含量增高,提示清除自由基的酶和非酶系统的防御功能减退。镉可使肾细胞内ROS水平及凋亡率增高,进而证实镉可以通过氧化应激机制导致肾脏损伤。

姜黄素是一种天然抗氧化剂,可明显提高机体的抗氧化能力,减轻脂质过氧化过程中产生的氧化损害。其所含有的特殊酚及β-二酮类结构具有较强的抗氧化活性,可与多种金属离子拥有较强的配体结合能力并有效地抑制金属毒性^[18]。近几年研究发现,姜黄素发挥其保护作用的核心机制之一是可促进细胞的Nrf2信号通路活化,并诱导Ⅱ相解毒酶、SOD、抗氧化酶、谷胱甘肽合成代谢相关酶等表达,这些酶能够保护机体免受活性物质及一些毒性物质的侵害,从而发挥对氧化应激的保护作用^[19-20]。姜黄素是一种优良的着色剂,毒性低、不良反应小,联合国粮农组织和世界卫生组织批准其作为食品添加剂使用,既往实验也证实单纯姜黄素对照组与空白对照组大鼠氧化损伤指标及效应指标无明显差异。本实验结果表明,由镉所诱发的肾脏氧化损伤,在姜黄素干预后ROS明显降低,推测姜黄素清除了自由基,减轻蛋白质和脂质过氧化损伤程度,抑制镉致抗氧化酶活性的降低,提示姜黄素对镉诱导的大鼠肾组织氧化损伤具有一定的保护作用。这一实验结果与既往文献报道的姜黄素因其强大的抗氧化能力而减轻肾脏损伤结果相一致^[21-23]。本次研究是姜黄素对亚慢性镉染毒致肾损伤影响实验的初步研究,其具体作用机制尚有待于在分子生物学实验中作进一步探讨。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Aoyagi T, Hayakawa K, Miyaji K, et al. Cadmium nephrotoxicity and evacuation from the body in a rat modeled subchronic intoxication [J]. Int J Urol, 2003, 10(6): 332-338.
- [2] Shaikh Z A, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism

- of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1999, 154(3): 256-263.
- [3] Bagchi D, Vuchetich PJ, Bagchi M, et al. Induction of oxidative stress by chronic administration of sodium dichromate and cadmium chloride to rats [J]. Bio Med, 1997, 22(3): 471-473.
- [4] 张秀珍, 陈中华, 巨荣菊, 等. 姜黄素对紫外线致 NH3T3 细胞损伤的保护作用 [J]. 环境与职业医学, 2009, 26(3): 267-270.
- [5] Yousef MI, Omar SA, Ei-Guendi MI, et al. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(11): 3246-3261.
- [6] 王雪梅, 张建胜, 高云涛, 等. 姜黄素体外清除活性氧自由基及抗氧化作用研究 [J]. 食品工业技术, 2008, 29(7): 94-98.
- [7] Xu B, Xu ZF, Deng Y, et al. Protective effects of Chlorprazine and Verapamil against cadmium-induced kidney damage in vivo [J]. Exp Toxicol Pathol, 2010, 62(1): 27-34.
- [8] Trujillo J, Chirino YI, Molona-Jijón E, et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings [J]. Redox Biol, 2013, 1(1): 448-456.
- [9] Shen H M, Shi C Y, Shen Y, et al. Detection of elevated reactive oxygen species level in cultured rat hepatocytes treated with aflatoxin B1 [J]. Free Radic Biol Med, 1996, 21(2): 139-146.
- [10] Wang X, Xu J, Ju S, et al. Livin gene plays a role in drug resistance of colon cancer cells [J]. Clin Biochem, 2010, 47(7/8): 655-660.
- [11] Lowey O H, Brough NJ, Farr A L, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent [J]. J Biol Chem, 1951, 193(1): 265-275.
- [12] 陈悦, 李省, 石镇霞. 锡急性染毒各器官含量及致死机制研究 [J]. 中国公共卫生, 2005, 21(3): 327-328.
- [13] 谢黎红, 徐梓荣. 重金属镉对动物及人类的毒性研究进展 [J]. 浙江农业学报, 2003, 15(6): 376-381.
- [14] 冯雪英, 徐兆发, 王飞, 等. 原花青素和褪黑素对亚慢性染镉大鼠肾毒性的影响 [J]. 毒理学杂志, 2009, 23(2): 115-117.
- [15] Nair Ar, Degheselle O, Smeets K, et al. Cadmium-induced pathologies: Where is the oxidative balance lost(or not)? [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3): 6116-6143.
- [16] Cibica A, Padurariu M, Dobrin I, et al. Oxidative stress in schizophrenia-focusing on the main markers [J]. Psychiatr Danub, 2011, 23(3): 237-245.
- [17] Circu M L, Aw T Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(6): 749-762.
- [18] Anand P, Thoms S G, Kunnumakkara A B, et al. Biological activities of curcumin and its analogues(Congeners) made by man and Mother Nature [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(11): 1590-1611.
- [19] Kang E S, Woo IS, Kim H J, et al. Up-regulation of aldose reductase expression mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Nrf2 is involved in the protective effect of curcumin against oxidative damage [J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(4): 535-545.
- [20] Nishinaka T, Ichijo Y, Ito M, et al. Curcumin activates human glutathione S-transferase P1 expression through antioxidant response element [J]. Toxicol Lett, 2007, 170(3): 238-247.
- [21] Farombi E O, Ekor M. Curcumin attenuates gentamicin-induced renal oxidative damage in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2006, 44(9): 1443-1448.
- [22] Tapia E, Zatarain-Barron ZL, Hernandez PR, et al. Curcumin reverses glomerular hemodynamic alterations and oxidant stress in 5/6 nephrectomized rats [J]. Phytomedicine, 2013, 20(3/4): 359-366.
- [23] Buyuklu M, Kandemir F M, Ozkaraca M, et al. Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(4): 461-470.

(收稿日期: 2014-05-13)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 郑轻舟; 校对: 王晓宇)