

· 论 著 ·

姜黄素固体分散体对镉致雄性大鼠生殖器官损伤的保护作用

张钰欣, 李琳玉, 张臻臻, 赵利刚, 董红红, 赵琳琳

华北理工大学药学院, 河北唐山 063000

摘要: **目的** 研究姜黄素固体分散体(Cur SD)对镉染毒雄性大鼠生殖器官损伤的保护作用。**方法** SPF级雄性SD大鼠40只,分为5组:空白组、模型组、Cur SD低、中、高剂量组。除空白组腹腔注射2 mg/kg生理盐水外,其余各组腹腔注射2 mg/kg CdCl₂进行染毒,1次/2 d,共6次。同时,Cur SD低、中、高剂量组分别给予30 mg/kg、60 mg/kg、90 mg/kg浓度的Cur SD(按姜黄素浓度计)灌胃,1次/1 d,共6周。空白组和染镉组大鼠灌胃等量1%羧甲基纤维素钠溶液,1次/d,连续6周。试验完毕,处死大鼠,摘取睾丸、附睾,计算脏器系数,精子数量,测定大鼠睾丸组织SOD、MDA、caspase-3的活力,睾丸组织镉含量,电镜观察大鼠睾丸组织病理变化。**结果** 镉使得大鼠脏器系数降低,精子数减少,活动率降低;给药后Cur SD高剂量提高了睾丸与附睾的脏器系数、精子数和活动率。染镉组睾丸组织中测得SOD、MDA、caspase-3的值分别为(2.569 ± 0.279) U/mgprot、(18.880 ± 2.942) nmol/mgprot、(1.553 ± 0.439) U/mgprot;Cur SD高剂量组睾丸组织中测得SOD、MDA、caspase-3的值分别为(3.948 ± 0.449) U/mgprot、(4.200 ± 0.762) nmol/mgprot、(0.559 ± 0.167) U/mgprot。染镉后睾丸与附睾组织中蓄积了较多的镉,使大鼠睾丸内SOD活力降低和MDA含量升高($P < 0.05$),caspase-3含量升高($P < 0.05$),给药后SOD活力升高、MDA含量降低,caspase-3含量降低,且以Cur SD高剂量组效果最好;从病理切片观察到染镉组睾丸萎缩,曲精小管破坏,生精细胞数目减少,而Cur SD高剂量组接近正常组。**结论** Cur SD高剂量组使镉致雄性大鼠生殖器官的损伤减小,具有明显的保护作用,其保护作用可能与姜黄素浓度有关。

关键词: 姜黄素; 固体分散体; 氯化镉; 生殖器官损伤; 抗氧化; SOD; MDA

中图分类号: R-33 R 285.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)12-1607-05

Protective effect of curcumin solid dispersion on reproductive organ injury induced by cadmium in male rats

ZHANG Yu-xin, LI Lin-yu, ZHANG Zhen-zhen, ZHAO Li-gang, DONG Hong-hong, ZHAO Lin-lin

School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: LI Lin-yu, E-mail: 792212398@qq.com; ZHAO Lin-lin, E-mail: tsyxzll@163.com

Abstract: Objective To investigate the protective effect of curcumin solid dispersion (Cur SD) on reproductive organ injury in male rats exposed to cadmium. **Methods** A total of 40 SPF male SD rats were selected and divided into 5 groups: blank group, cadmium exposed group, Cur SD low-dose group, Cur SD medium-dose group and Cur SD high-dose group ($n = 8$, each). Except that the blank group was injected with normal saline (2 mg/kg, ip), the other groups were intraperitoneally injected with 2 mg/kg CdCl₂, once every other day for 6 times. Cur SD low-, medium- and high-dose groups were given Cur SD of 30 mg/kg, 60 mg/kg and 90 mg/kg respectively, once a day for 6 weeks. The rats in blank group and cadmium exposed group were intragastrically administered with 1% sodium carboxymethyl cellulose solution, once a day for 6 weeks. At the end of the experiment, the rats were killed, the testis and epididymis were removed, the organ coefficient and sperm number were calculated, the activities of SOD, MDA, caspase-3, the content of cadmium in testicular tissue were measured, and the pathological changes of testicular tissue were observed by electron microscope. **Results** Cadmium reduced the organ coefficient, sperm number and motility rate of rats, after administration of Cur SD high dose increased the organ coefficient, sperm number and activity rate of testis and epididymis. The values of SOD, MDA and caspase-3 were (2.569 ± 0.279) U/mgprot, (18.880 ± 2.942) nmol/mgprot and (1.553 ± 0.439) U/mgprot in testicular tissue of

cadmium exposed group, and (3.948 ± 0.449) U/mgprot, (4.200 ± 0.762) nmol/mgprot and (0.559 ± 0.167) U/mgprot respectively. After cadmium exposure, cadmium accumulated in testis and epididymis, which decreased SOD activity and increased MDA content ($P < 0.05$), and increased caspase-3 content ($P < 0.05$). After administration, SOD activity increased, MDA content decreased, caspase-3 content decreased. The results showed that the effect of high-dose SD group was the best, the testis atrophy, seminiferous tubule damage and spermatogenic cells decreased in cadmium exposed group, while the Cur SD high-dose group was close to the normal group. **Conclusion** Cur SD high-dose group can reduce the damage of reproductive organs induced by cadmium in male rats, and has obvious protective effect, which may be related to the concentration of curcumin.

Key words: Curcumin; Solid dispersion; CdCl_2 ; Reproductive organ damage; Antioxidant; SOD; MAD

Fund program: Project of Hebei Provincial Administration of traditional Chinese Medicine (2016194)

镉(Cd)是一类常见的工业和环境污染物质,对人体有广泛的毒性,急性和慢性接触镉,都可以引起体内生殖系统、肾、肝、骨骼、肺、心血管等多组织损伤,并可以抑制免疫力,有致癌、致畸作用^[1]。姜黄素(curcumin, Cur)已被证明具有抗炎、抗氧化、抗增殖、抗寄生虫、抗疟疾性、抗肿瘤、抗癌等药理作用^[2-3]。其中以抗氧化、抗炎、抗肿瘤作用尤为突出,在临床上有良好的应用前景^[4],本研究制备姜黄素固体分散体(curcumin solid dispersion, Cur SD),并通过考察Cur SD对镉染毒雄性大鼠生殖器官的功能以及各项指标的影响,评价Cur SD对镉染毒雄性大鼠生殖器官损伤的保护作用。

1 材料与方 法

1.1 药品与试剂 Cur(分析纯,国药集团化学试剂,20170105),聚乙烯吡咯烷酮 PVPk30(优级纯,北京化学试剂,20171020),氯化镉(CdCl_2 ,分析纯,国药集团化学试剂,F20100211),水合氯醛(分析纯,上海天莲精细化工,20110912),超氧化物歧化酶试剂盒(购于南京建成试剂,20170309),大鼠半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶试剂盒(购于南京建成试剂,20170819),大鼠半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶试剂盒(购于南京建成试剂,20170715),其余试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司),布鲁克手持高速匀浆机(布鲁克公司),奥林巴斯荧光倒置显微镜(IX71)(德国奥林巴斯),SD-BASIC喷雾干燥器(英国Labplant公司),AA-7000型原子吸收分光光度计(日本岛津公司)。

1.3 实验动物 SPF级雄性SD大鼠,体重160~200 g,安置在温度为 (25 ± 2) °C且通风良好的动物房内,相对湿度在 $(60 \pm 10)\%$,明暗周期为12 h,SPF级鼠粮维持型饲料饲喂,饮水自由。中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所动物实验中心提供,合格证编号:0001326,许可证号:SCXK-(军)2009-003。

1.4 Cur SD的制备 采用溶剂法将Cur与PVPk30按质量比1:4置于适量的无水乙醇中,水浴加热至75 °C,不断的搅拌使其加速溶解,直至溶液呈澄清状态,加入无水乙醇将溶液稀释,用喷雾干燥器挥干溶剂,得到Cur SD的粉末^[5-6]。

1.5 动物分组 雄性SPF级SD大鼠40只饲养一周,随机平均分为5组,分别为空白组、染镉组、Cur SD低、中、高剂量组。各组大鼠腹腔注射(ip)给予 CdCl_2 2 mg/kg^[7-8]进行染毒,1次/2 d,连续6次,空白组大鼠ip给予等量生理盐水代替。同时Cur SD低、中、高剂量组大鼠分别口服(po)给予30 mg/kg, 60 mg/kg, 90 mg/kg^[7-8](剂量按照Cur浓度计),空白组和染镉组大鼠灌胃等量1%羧甲基纤维素钠溶液,1次/d,连续6周。6周后进行样本采集。大鼠称重后,10%的水合氯醛溶液(3 ml/kg)腹腔注射将其麻醉,用生理盐水擦拭大鼠腹部,打开腹腔,用镊子从腹腔沟管中分别拉出左右睾丸,分离睾丸与附睾,将多余组织去除放到生理盐水中冲洗,称重并记录。

1.6 睾丸、附睾相关指标的测定

1.6.1 脏器系数 实验结束,摘取睾丸、附睾,称重后测定脏器系数。脏器系数是指,每100 g体重的某一脏器(湿重)所占的重量,以脏器重量g/100g体重表示(脏器系数=脏器质量/体质量)。

1.6.2 精子计数 大鼠睾丸称重后放到适量生理盐水中,眼科剪剪碎,加生理盐水混匀制成精子悬液。精子计数:用滴管吸取精子悬液,滴一滴到血细胞计数板上,按照红细胞计数法,对四个大方格中的精子进行计数,最后换算成每克附睾所含有的精子数量。

1.6.3 SOD、MDA、caspase-3活力的测定 (1)SOD活力测定:预先根据试剂盒操作表准备好试剂,后按照试剂盒操作表分别加入各个试剂,混合均匀,在37 °C的温度环境下孵育20 min,在波长为450 nm处用酶标仪进行测定读数。(2)预先根据试剂盒操作表准备好试剂,试剂混匀,用保鲜膜把试管口扎紧,把保鲜膜用针扎一个小孔,把试管放到水浴锅中用

95 ℃ 水浴加热 80 min, 然后离心 10 min, 使试管中沉淀完全。吸取部分上清液, 在波长 532 nm 处用可见分光光度计测量吸光度值。(3) caspase-3 活性检测: 预先根据试剂盒操作表准备好试剂, 后按照试剂盒操作表分别加入各个试剂。用酶标仪在波长 450 nm 处测量各孔的吸光度 (OD 值)。加入终止液后的 15 min 内必须要测定完成。

1.6.4 睾丸、附睾组织的镉含量 将 -20 ℃ 下冻存的组织室温放置解冻, 每份组织分别放入聚四氟乙烯消化罐中, 加入优级纯浓硝酸 3 ml, 分析纯双氧水 4 ml, 去离子水 2 ml, 消化 2 h, 冷却后于 25 ml 量瓶中定容室温保存。原子吸收分光光度计测定各组织液样品中的 Cd 含量, 原子吸收测定条件: 波长 268 nm; 狭缝 0.4 nm。组织中 Cd 含量用 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 表示。

1.6.5 病理切片的制备 (1) 脱水: 用乙醇梯度浓度洗脱。(2) 透明: 依次用 100% 乙醇、二甲苯浸渍。(3) 渗透: 用苯蜡浸渍。(4) 包埋: 将睾丸组织放到装有石蜡的模具中, 在石蜡包埋机的冷台上冷却。(5) 切片: 包埋完成后放到漂片剂上使其展开, 将切片放到多聚赖氨酸附膜载玻片上进行编号, 在 70 ℃ 下干烤 1 h。(6) 染色: 首先脱蜡, 其次乙醇洗脱, 后入苏木精溶液, 在 1% 盐酸溶液中浸泡, 用自来水冲至返蓝; 放到伊红染液中染色, 用梯度浓度乙醇脱水, 再用二甲苯浸泡, 最后使用中性树脂封片。

1.7 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 17.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 整体组间采用单因素方差分析, 组间两两比较时, 采用 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脏器系数 与空白组相比, 染镉组大鼠的睾丸、附睾的脏器系数明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与染镉组相比, Cur SD 低剂量组和 Cur SD 中剂量组的睾丸、附睾脏器系数没有明显增加, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Cur SD 高剂量组睾丸、附睾脏器系数明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 精子计数 与空白组相比, 染镉组大鼠的精子计数明显少于空白组大鼠, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与染镉组相比, Cur SD 低、中、高剂量组精子计数高于染镉组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与空白组相比, 染镉组精子活动率明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Cur SD 低、中剂量组与染镉组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Cur SD 高剂量组与其他组别相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

与空白组相比, 染镉组大鼠精子的畸形率显著升高 ($P < 0.05$)。Cur SD 低剂量组与染镉组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 Cur SD 中、高剂量组与其他各组相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 睾丸组织中 SOD、MDA、caspase-3 检测 与空白组相比, 染镉组大鼠的睾丸组织中 SOD 活力明显下降 ($P < 0.05$), Cur SD 低剂量组与染镉组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Cur SD 中剂量组与 Cur SD 低剂量组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Cur SD 高剂量与染镉组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与空白组相比, 染镉组 MDA 含量明显升高 ($P < 0.05$), Cur SD 低、中、高剂量组与染镉组比较 MDA 水平均降低 ($P < 0.05$)。与空白组相比较, 染镉组大鼠的睾丸组织中 caspase-3 的含量明显升高 ($P < 0.05$), Cur SD 低、中、高剂量组与染镉组比较 caspase-3 含量明显降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 睾丸、附睾组织中镉含量 在睾丸组织中, 镉染毒后, 相对于空白组, 染镉组的睾丸中 Cd 的含量明显增加 ($P < 0.05$)。给药干预之后, Cur SD 低、中剂量组的睾丸组织镉含量与染镉组相比无明显减少 ($P > 0.05$)。而 Cur SD 高剂量组与 Cur SD 低、中剂量组相比较, 组织中镉含量明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在附睾组织中, 镉染毒后, 与空白组相比较, 染镉组的附睾中 Cd 的含量大幅增加 ($P < 0.05$)。在给药干预后, Cur SD 低剂量组与染镉组相比组织中镉含量无明显下降 ($P > 0.05$); 而 Cur SD 中、高剂量组与染镉组相比组织中镉含量明显下降 ($P < 0.05$), 但是 Cur SD 低剂量组与 Cur SD 高剂量组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 大鼠睾丸、附睾脏器系数 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	睾丸(g/100 g)	附睾(g/100 g)
空白组	1.101 ± 0.113	0.355 ± 0.062
染镉组	0.345 ± 0.026	0.120 ± 0.011
Cur SD 低剂量组	0.362 ± 0.042	0.137 ± 0.039
Cur SD 中剂量组	0.430 ± 0.400	0.163 ± 0.020
Cur SD 高剂量组	0.623 ± 0.160	0.229 ± 0.084
F 值	58.198	18.298
P 值	<0.05	<0.05

表 2 大鼠精子计数、活动率和畸形率 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

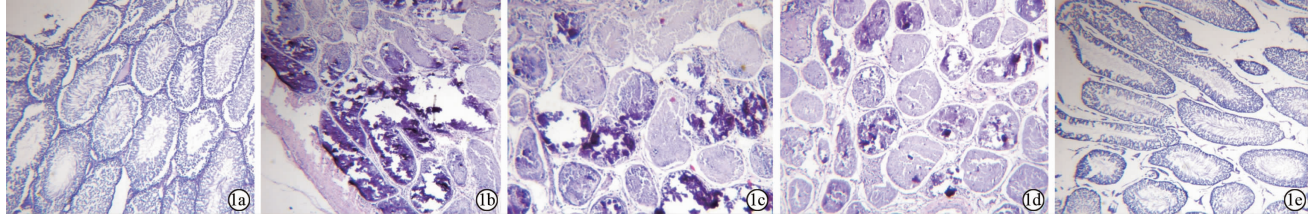
组别	精子计数($\times 10^6$ 个/g)	活动率(%)	畸形率(%)
空白	99.42 ± 13.152	75.12 ± 4.123	5.78 ± 0.955
染镉组	15.81 ± 2.844	15.10 ± 2.604	68.76 ± 2.864
Cur SD 低剂量组	21.06 ± 1.678	17.17 ± 0.905	67.17 ± 1.451
Cur SD 中剂量组	29.35 ± 2.119	19.84 ± 0.989	60.51 ± 1.888
Cur SD 高剂量组	43.30 ± 7.436	36.97 ± 2.396	42.41 ± 2.023
F 值	111.557	505.656	914.871
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 睾丸组织中 SOD 活力与 MDA 水平 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mgprot)	MDA(nmol/mgprot)	caspase-3(ng/ml)
空白组	5.590 ± 0.525	1.930 ± 0.641	0.384 ± 0.128
染镉组	2.569 ± 0.279	18.880 ± 2.942	1.553 ± 0.439
Cur SD 低剂量组	2.807 ± 0.321	15.911 ± 2.739	1.332 ± 0.307
Cur SD 中剂量组	3.268 ± 0.288	10.724 ± 1.793	0.953 ± 0.091
Cur SD 高剂量组	3.948 ± 0.449	4.200 ± 0.762	0.559 ± 0.167
F 值	60.409	65.231	18.075
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 睾丸组织和附睾组织中的镉含量 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	睾丸($\mu\text{g/g}$)	附睾($\mu\text{g/g}$)
空白组	0.0057 ± 0.0005	0.0014 ± 0.0003
染镉组	0.6067 ± 0.0976	0.2651 ± 0.0099
Cur SD 低剂量组	0.5627 ± 0.1146	0.2567 ± 0.0048
Cur SD 中剂量组	0.5459 ± 0.0068	0.2475 ± 0.0065
Cur SD 高剂量组	0.4691 ± 0.2315	0.2408 ± 0.0063
F 值	148.749	1565.654
P 值	<0.05	<0.05



注:1a 为空白组;1b 为染镉组;1c 为 Cur SD 低剂量组;1d 为 Cur SD 中剂量组;1e 为 Cur SD 高剂量组。

图 1 大鼠睾丸组织的病理观察(HE × 40)

2.5 睾丸病理学观察 空白组生精小管的断面形状规则,生精细胞排列有序,精原精母细胞排列正常;染镉组生精小管上皮坏死、消失,生精细胞排列紊乱,未见到正常的精原细胞、初级精母细胞等。给药后,Cur SD 低剂量组的生精小管上皮坏死、消失,生精细胞排列紊乱,且未见到正常的精原细胞、初级精母细胞等;Cur SD 中剂量组,生精小管上皮基本完整,但管腔内生精细胞排列紊乱,未见正常的生精细胞;Cur SD 高剂量组中,生精小管的结构基本完整,精原细胞排列稍有紊乱,睾丸间质轻微扩大(图 1)。

3 讨论

Cur 水溶性差,进入机体后吸收少、代谢快、生物利用度低,在临床应用方面受到限制^[9]。固体分散体可以改变难溶药物的分散状态,增加难溶药物的溶出,延缓药物的释放,提高 Cur 生物利用度^[10],故本研究用 PVP k30 为载体,制备 Cur SD,并设置 Cur SD 低、中、高剂量组。本研究表明,与染镉组相比,Cur SD 低、中剂量组精子计数、活动率和畸形率改善不明显;Cur SD 高剂量组有明显改善。

镉进入到机体之后会产生脂质过氧化反应,对机体造成氧化损伤,从而影响体内多种酶的活性。SOD 是体内的抗氧化防御系统中的最关键的酶,而 MDA 是机体脂质过氧化反应终产物之一,所以 SOD 和 MDA 的含量变化均能够呈现出机体内的脂质过氧化反应的发生程度,代表了机体脂质过氧化水平^[11]。本研究中染镉后睾丸组织中 SOD 水平明显下降,给药后,SOD 水平有所升高,Cur SD 的高剂量组有明显的改善,并且 Cur SD 的高剂量组作用强于 Cur SD 的低剂量组。另外在 MDA 水平的检测中,染镉组大鼠

睾丸中 MDA 水平明显升高,给药后均有不同程度的下降,Cur SD 的低、中、高剂量组均与染镉组差异有统计学意义。表明了 Cur SD 对镉造成的脂质过氧化损伤有一定的保护作用。

此外,镉能够引起 DNA 单链的断裂,对细胞凋亡有一定的影响^[12-14]。镉能够升高细胞内的 Ca^{2+} 浓度,当 dATP 存在时,可以和凋亡蛋白酶的激活因子 Ap1 相结合,致使 caspase 级联反应启动,造成细胞凋亡^[15]。caspase-3 作为主要的效应 caspase,在凋亡的过程中其占据了核心地位,是作为“死亡执行蛋白酶”的存在^[16]。本实验中染镉组的睾丸组织中 caspase-3 的含量相比空白组明显升高,给药后 Cur SD 随给药剂量的增加,caspase-3 含量降低明显。

本研究通过采用 Cur SD 对 CdCl_2 染毒雄性大鼠给药治疗的方式,对镉染毒雄性大鼠生殖器官的各项指标进行测定,结果显示,Cur SD 高剂量组能够明显降低镉元素在睾丸组织的含量,提高 SOD 活力,降低 MDA、caspase-3 含量,保护睾丸组织,减小镉对其的损伤,其机制可能与高剂量姜黄素可以对抗氧化损伤有关,还需要进一步探索 Cur SD 对镉致雄性大鼠生殖器官损伤的机制,从而为相关研究提供一定的参考依据。

参考文献

- [1] Johri N, Jacquillet G, Unwin R. Heavy metal poisoning; the effects of cadmium on the kidney[J]. *BioMetals*, 2010, 23(5): 783-792.
- [2] 余美荣, 蒋福升, 王志山. 姜黄素的研究进展[J]. *中草药*, 2009, 40(5): 828-831.
- [3] 湛辉, 张景辉, 刘文琪. 姜黄素抗血吸虫病肝纤维化及其机制的实验研究[J]. *中草药*, 2009, 40(8): 1274-1277.

- [4] 吴昊,姚卫东,王斌,等. 超声定位舌骨测量舌颈距离预测困难气道的价值[J]. 中华麻醉学杂志,2016,36(3):328-331.
- [5] Petrisor C, Szabo R, Constantinescu C, et al. Ultrasound-based assessment of hyomental distances in neutral, ramped, and maximum hyperextended positions, and derived ratios, for the prediction of difficult airway in the obese population; a pilot diagnostic accuracy study[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2018, 50(2):110-116.
- [6] 刘春红,陈序. 超声测量评估阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者困难气道的价值[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(4):334-337.
- [7] Pinto J, Cordeiro L, Pereira C, et al. Predicting difficult laryngoscopy using ultrasound measurement of distance from skin to epiglottis[J]. *J Crit Care*, 2016, 33:26-31.
- [8] Han R, Tremper KK, Khetarpal S, et al. Grading scale for mask ventilation[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(1):267.
- [9] Law JA, Broemling N, Cooper RM, et al. The difficult airway with recommendations for management - Part 1 - Difficult tracheal intubation encountered in an unconscious/induced patient [J]. *Can J Anesth Can D'anesthésie*, 2013, 60(11):1089-1118.
- [10] El-Orbany M, Woehlk HJ. Difficult mask ventilation [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(6):1870-1880.
- [11] Yadav NK, Rudingwa P, Mishra SK, et al. Ultrasound measurement of anterior neck soft tissue and tongue thickness to predict difficult laryngoscopy-An observational analytical study [J]. *Indian J Anaesth*, 2019, 63(8):629-634.
- [12] Zheng BX, Zheng H, Lin XM. Ultrasound for predicting difficult airway in obstetric anesthesia; Protocol and methods for a prospective observational clinical study [J]. *Medicine (Madr)*, 2019, 98(46):e17846.
- [13] Wang L, Feng YK, Hong L, et al. Ultrasound for diagnosing new difficult laryngoscopy indicator: a prospective, self-controlled, Assessor blinded, observational study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(17):2066-2072.
- [14] Falchetta S, Cavallo S, Gabbanelli V, et al. Evaluation of two neck ultrasound measurements as predictors of difficult direct laryngoscopy: a prospective observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(8):605-612.
- [15] Rana S, Verma V, Bhandari S, et al. Point-of-care ultrasound in the airway assessment: a correlation of ultrasonography-guided parameters to the Cormack-Lehane Classification [J]. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12(2):292-296.
- [16] Kundra P, Padala SRAN, Jha AK. Ultrasound guided tracheal intubation with a styleted tracheal tube in anticipated difficult airway [J]. *J Clin Monit Comput*, 2020-04-02. DOI: 10.1007/s10877-020-00506-x.

收稿日期:2020-09-22 修回日期:2020-10-23 编辑:石嘉莹

(上接第 1610 页)

- [4] González-Reyes S, Guzmán-Beltrán S, Medina-Campos ON, et al. Curcumin pretreatment induces Nrf2 and an antioxidant response and prevents hemin-induced toxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons of rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013:801418.
- [5] 谭俊,蔡卓凡,王诗明. 姜黄素制剂稳定性实验研究 [J]. *中药材*, 2002, 25(8):585-586.
- [6] 张心怡,徐艳,狄留庆,等. Cur SD 的制备及体外评价 [J]. *南京大学学报(自然科学)*, 2019, 55(3):511-517.
- [7] 杨建明,周袁芬,曾祥斌,等. 镉所致大鼠性腺和附性腺的组织病理学改变 [J]. *卫生毒理学杂志*, 2000, 14(1):32-34.
- [8] Ohtani K, Yanagiba Y, Ashimori A, et al. Influence of injection timing on severity of cadmium-induced testicular toxicity in mice [J]. *J Toxicol Sci*, 2013, 38(1):145-150.
- [9] 楚小晶. 姜黄素类似物的抗氧化活性及其对 PC12 细胞氧化损伤保护作用的研究 [D]. 苏州:苏州大学, 2013.
- [10] 张惠平, 向大雄, 罗杰英, 等. 固体分散技术在药剂学中的研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(11):807-811.
- [11] Prozialek WC, Edwards JR. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(1):2-12.
- [12] Wei L, Griego AM, Chu M, et al. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(10):2373-2381.
- [13] 吴礼康,陈嘉兴,田亚锋,等. DNA 单链断裂与 8-羟基脱氧鸟苷生成在镉所致人胚肾上皮细胞毒性作用分析 [J]. *中国职业医学*, 2016, 43(4):424-428.
- [14] 傅晔,周小柳,刘可平,等. 锌、黄芪甲苷对镉致 16HBE 细胞 DNA 损伤的拮抗作用 [J]. *中国热带医学*, 2016, 16(9):855-860,865.
- [15] 戴昕,李占全,冀林华. 凋亡相关蛋白 Caspase 研究进展 [J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(4):130-132.
- [16] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547(7661):99-103.

收稿日期:2020-04-15 编辑:王娜娜