

姜黄素高热环境下器官保护作用的研究进展

阿文丽^{1,2}, 张衡岷³, 胡吉蕾¹, 肖春秀¹, 凡蝶¹, 康超¹, 时皎皎¹, 李宁^{1*}

1. 中国人民解放军西部战区总医院 营养科, 四川 成都 610083

2. 中国人民解放军联勤保障部队第 941 医院, 青海 西宁 810000

3. 中国人民解放军西部战区总医院 眼科, 四川 成都 610083

摘要: 高热环境下水、电解质流失严重, 机体散热功能下降, 可引起一系列热应激产生的损伤性疾病, 严重威胁着急性进入和需长期在高温环境中工作的人员的身心健康和工作能力。姜黄素是亲脂类多酚化合物, 是姜黄中的主要有效成分, 具有广泛的药理作用。姜黄素在高温环境下对各类器官发挥保护作用, 如心血管、肺和气道、骨骼肌、肝脏、肾脏、胃肠道等。总结了在高温环境下姜黄素对器官的保护作用, 为姜黄素防治热应激产生的损伤性疾病提供参考。

关键词: 姜黄素; 高热; 心血管; 肺和气道; 骨骼肌; 肝脏; 肾脏; 胃肠道; 保护作用

中图分类号: R285.5; R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)09-2362-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.041

Research progress on protective effect of curcumin on organs under high temperature environment

A Wen-li^{1,2}, ZHANG Heng-di³, HU Ji-lei¹, XIAO Chun-xiu¹, FAN Die¹, KANG Chao¹, SHI Jiao-jiao¹, LIN Ning¹

1. Department of Nutrition, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

2. The 941st Hospital of Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Xining 810000, China

3. Department of Ophthalmology, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

Objective: The loss of water and electrolyte in high temperature environment is serious, and the heat dissipation function of the body reduces, which can cause a series of damage diseases caused by heat stress, and it seriously threatens the physical and mental health and work ability of personnel who have acute entry and need to work in high heat environments for a long time. Curcumin is a lipophilic polyphenolic compound, which is the main active ingredient extracted from *Curcuma Longae Rhizoma*, and has a wide range of pharmacological effects. Curcumin could play a protective role in organs in a high fever environment, such as cardiovascular, lung and airway, skeletal muscle, liver, kidney, and gastrointestinal tract, etc. This paper summarizes the protective effect of curcumin on organs in high heat environments, so as to provide reference for the prevention and treatment of heat stress-induced injury diseases with curcumin.

Key words: curcumin; high heat; cardiovascular system; lung and airway; skeletal muscle; liver; kidney; gastrointestinal tract; protective effect

我国南方地区经济发达, 大多省份是重要的交通枢纽, 地理位置优越, 但其地形复杂多样, 部分地区夏季高温持续时间长。随着国家的发展和需要, 在从事经济活动或军事活动、灾害救援等情况下需要有大量的人群进入到夏季高热的环境中, 高热环境下水、电解质流失严重, 机体散热功能下降, 可

引起一系列热应激产生的损伤性疾病, 甚至进一步造成免疫功能异常, 从而加剧炎症的发生, 还可累及肝脏、肾脏、心脏、肺部和骨骼肌等器官, 严重威胁着急性进入和需长期在高温环境中工作的人员的身心健康和工作能力^[1-3]。姜黄素是亲脂类多酚化合物, 是姜黄中的主要有效成分, 具有广泛的药

收稿日期: 2023-07-05

基金项目: 四川省自然科学基金资助项目 (2022NSFSC1422); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (2021MS536); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (2021MS422)

作者简介: 阿文丽 (1994—), 女 (蒙古族), 青海人, 主管技师, 本科, 从事促进高原习服的营养相关治疗。E-mail: 747184083@qq.com

*通信作者: 李宁 (1982—), 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为姜黄素在促进高原习服和体适能维护上的作用。E-mail: helenmedic@yeah.net

理作用。在 19 世纪之前姜黄素被当作香料使用,之后便认识到了姜黄素的药用用途^[4-5]。姜黄素的生物活性包括抗氧化、抗炎、免疫调节,并且姜黄素在维护健康方面展现出抗癌、保肝、保护神经、保护心血管、抗糖尿病、抗病毒、抗血小板等特性^[6-7]。姜黄素作为一种天然色素,在食品工业中得到了认可,但因其低溶解度、低吸收率、不稳定性等问题,在实际应用中受到了限制,尤其在医疗保健领域^[8]。为了提高姜黄素的利用度,目前可通过化学修饰或化学合成形成姜黄素衍生物以及开发新的药物传递系统改变药物代谢动力学来实现^[9]。健康人群的试验表明,姜黄素是公认安全的,以 6 g/d 的剂量口服 4~7 周对人体没有危害;动物实验中静脉注射量低于灌胃剂量的姜黄素也是安全的^[10]。更多研究结果提示姜黄素对多种疾病的防治有积极作用^[11]。姜黄素在高温环境下对各类器官发挥保护作用,如心血管、肺和气管、骨骼肌、肝脏、肾脏、胃肠道等。因此本文总结了在高温环境下姜黄素对器官的保护作用,为姜黄素防治热应激产生的损伤性疾病提供参考。

1 心血管保护作用

高热可导致心血管疾病风险的增加,体温升高 1 °C 可导致心率失常、心脏骤停、心肌梗死、冠心病的发病率增加^[11]。有报道称,孕早期处于高热环境,其后代患冠心病的风险增加^[12]。Chen 等^[13]报道葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 可促进内质网细胞通路激活, C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 是促进内质网诱导细胞死亡的关键介质, 高热环境可激活内质网细胞通路, 诱导心肌细胞损伤和凋亡。Chen 等^[14]报道小鼠每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素, 连续预处理 4 周后, 将小鼠大部分身体置于 41 °C 水浴 20 min, 诱导热应激, 并防止其溺水, 结果显示, 姜黄素处理后的小鼠心率、血压平稳, 血清乳酸脱氢酶 (LDH)、心肌肌钙蛋白 I (cTn-I) 和心肌细胞血管紧张素 II (Ang II) 这些心脏损伤标志物水平均降低, GRP78、CHOP 增高, 可抑制细胞凋亡相关分子 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (Bcl-2) mRNA 和蛋白质水平降低, 因此姜黄素可通过减轻血管紧张素 II 受体的表达和逆转内质网应激通路介导的细胞凋亡从而对心肌损伤发挥保护作用。马娜等^[15]报道高热环境可使细胞发生氧化应激产生活性氧 (ROS), 并与细胞其他成分作用, 导致心肌细胞损伤和凋亡。大鼠每天预防性 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素, 连续处

理 7 d 后, 置于高热仓内, 结果显示在高温环境下姜黄素处理的大鼠血清心肌磷酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 增加, 细胞凋亡指数降低, 丙二醛 (MDA) 减少, 超氧化物歧化酶 (SOD) 增高, 提示姜黄素可通过抗氧化应激和提高线粒体的稳定性来保护心肌细胞在高温环境下的损伤和凋亡。张立等^[16]报道大鼠置于高热舱前 7 d 每天 ig 给予 100 mg/kg 姜黄素处理, 结果经姜黄素处理下的大鼠血清 CK、CK-MB、LDH 水平降低, 细胞凋亡率降低, 半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 活性增加, 结果表明姜黄素可通过减少细胞凋亡来发挥对心肌细胞的保护作用。

2 肺和气管保护作用

热应激可使支气管上皮细胞凋亡, 造成气道损伤, 降低通气功能; 同时高热损伤肺脏的屏障功能, 造成肺损伤的可能机制是肺泡和血管内皮细胞膜破坏, 使促炎症细胞因子分泌增多。高热造成肺损伤的生理病理变化与脓毒血症引起的变化相似, 中性粒细胞是介导急性肺损伤的重要细胞, 炎症的典型表现是发生水肿。高热环境下, 大鼠肺组织在光镜下可见炎性浸润, 毛细血管充血、渗出等变化, 肺泡灌洗液中蛋白质含量和肺组织干湿比值明显升高。李佳佳等^[17]报道将大鼠置于高热环境前, 每日 ig 给予等渗盐水、不同浓度姜黄素+5%羧甲基纤维素钠溶液 (姜黄素剂量分别为 50、100、200 mg/kg), 预处理 1 周, 结果高热环境下, 经姜黄素处理的大鼠肺泡灌洗液中的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、内毒素浓度降低, 因此预防性给予姜黄素可抑制内毒素进入血液, 减轻 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达, 其中姜黄素剂量 200 mg/kg 的效果最明显。李佳佳等^[18]研究发现, 200 mg/kg 姜黄素干预可使大鼠中性粒细胞数量减低, 抑制活化的中性粒细胞释放炎症物质, 并且阻止了肺水肿发生。曹薇等^[19]报道指出, 肺损伤时的中性粒细胞聚集, 炎症因子增加、水肿、上皮组织破坏、蛋白渗出等病理改变与高迁移率族蛋白-1 (HMGB-1) 有关, 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 在白细胞参与的炎症反应中起介导作用。将大鼠置于高热环境下, 7 d 前连续每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素处理, 结果姜黄素处理后的大鼠在高温环境下肺组织出血、水肿、炎性浸润等改变均有好转, 肺组织 HMGB1、ICAM-1 mRNA 的表达降低, 因此姜黄素可通过抑制 HMGB1、

ICAM-1 而保护肺损伤。Peng 等^[20]用热空气吹入大鼠气道 2 d 前 ig 给予 10 mg/kg 姜黄素处理, 热处理后连续 7 d, 每天 ig 给予 10 mg/kg 姜黄素 2 次, 结果显示姜黄素可通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 2 和激活蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)信号通路来实现对高热下对气道的保护作用。

3 骨骼肌保护作用

骨骼肌占身体总量的 40%, 极易受到高热损伤。Yu 等^[21]报道高热导致的骨骼肌损伤和线粒体功能障碍与 ROS 过量有关, ROS 增多, 导致细胞凋亡。小鼠连续 10 d 每天 ig 给予 100 mg/kg 姜黄素处理, 之后暴露于高热舱中持续 3 h, 结果热暴露的小鼠肌肉纤维中线粒体杂乱呈点状, 线粒体膜电位(MMP)显著降低, 肌肉纤维中的 ROS 水平增加, 激活细胞凋亡相关的 caspase 3/7, 血液中磷酸肌酸激酶水平增加, 姜黄素的处理恢复了正常线粒体形态, 使 MMP、ROS 减少、caspase-3、caspase-7 受抑制、磷酸肌酸激酶降低, 提示姜黄素可抑制线粒体破坏, 减少体内 ROS 生成, 从而对高热环境下的骨骼肌产生抗氧化作用。Yu 等^[22]在热暴露前 5 min 将 5 μ mol/L 姜黄素添加到小鼠 C2C12 成肌细胞培养基中, 发现姜黄素可增加 NADPH 氧化酶的活性, 促进 ROS 的生成, 而生理范围内 ROS 的增加可改善线粒体功能和增加线粒体数量, 因此姜黄素可保护线粒体形态的变化和功能受损。张东辉等^[23]在大鼠置于高热实验舱前, 连续 7 d 每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素预处理, 结果表明在高热的条件下, 骨骼肌纤维类型由 I 型转化为 II 型, I 型纤维中线粒体丰富, 氧化代谢功能强; II 型纤维中线粒体较少, 糖原酵解能力强。过度转换可使骨骼肌线粒体减少, 甚至导致横纹肌溶解, 经过姜黄素预处理的大鼠可减少红肌转为白肌的数量, 抑制骨骼肌线粒体的减少, 由此可见姜黄素保护了骨骼肌线粒体的稳定性。

4 肝脏保护作用

高热环境导致热射病的发生, 促使肝细胞凋亡和产生炎症反应, 严重威胁生命^[24]。有文献报道姜黄素通过不同的细胞信号通路对酒精性肝病的预防和治疗发挥积极作用^[25]。Wang 等^[26]报道每天在小鼠摄入酒精前 1 h 给予 150 mg/kg 姜黄素, 连续处理 8 周, 结果发现姜黄素可通过减少线粒体通透性转换孔(MPTP)增加 MMP 对线粒体产生保护作

用, 从而减少氧化应激, 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 通路, 减少炎症因子的产生, 对酒精性肝炎有一定的治疗意义。夏亮等^[9]在大鼠置于高热环境前 7 d 每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素预处理, 结果发现给予姜黄素预处理后, 大鼠体温较未处理组低, 血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)降低, 肝组织中的 MDA、细胞色素 C 水平降低, SOD 和过氧化氢酶(CAT)水平升高, 肝细胞线粒体未发生肿胀、结构破坏, 且线粒体增生明显, 表明姜黄素预处理能够减轻肝脏的氧化应激损伤, 保护肝细胞内的线粒体, 对高热引起的肝损伤有保护作用。

5 肾脏保护作用

在高热下至少每年连续 2 个月, 每天工作 6 h, 或每周工作 5 d, 肾脏疾病和急性肾衰的发病率可达 15%^[27], 因此研究高热对肾脏的损坏机制并及时给予干预, 或可降低这类人群患肾脏疾病的风险。李建瑛等^[28]将大鼠置于高热环境中, 前 7 d 每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素处理, 150 min 达到热射病状态后处死, 结果表明姜黄素处理的大鼠在高热环境下肾损伤分子(KIM-1)水平降低, 肾组织中可见中性粒细胞减少、肾组织细胞凋亡率降低, 提示姜黄素可干预肾小管的损伤和肾组织细胞凋亡, 来减轻高热环境对大鼠肾脏的损伤。Zhao 等^[29]报道在高热环境下大鼠肾组织中细胞色素 C、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、caspase-3 和 caspase-9 等细胞凋亡相关蛋白表达增加, 电镜下观察到细胞中的线粒体的肿胀和空泡化, 每天使用 200 mg/kg 姜黄素, 干预 7 d 后, 上述变化均改善, 证明姜黄素可通过线粒体凋亡来降低细胞损伤, 防止高热下造成肾脏疾病。李建瑛等^[30]设置高热环境引起氧化应激导致肾损伤, 每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素, 连续处理 7 d, 结果显示大鼠血肌酐和尿素氮水平降低, SOD 和 CAT 活性升高, MDA 活性降低, 提示姜黄素通过对肾组织产生抗氧化, 从而保护大鼠肾脏。肇寅辉等^[31]报道高热可导致炎症反应, 使 NF- κ B 进一步激活, 加重了细胞内的炎症, 每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素, 连续处理 7 d, 结果大鼠在高热环境下肾组织中 IL-1、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 表达水平降低, KIM-1 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)减少, 血清肌酐和尿素氮也下降, 提示姜黄素可通过抑制 NF- κ B 通路在高热环境下对肾脏起保护作用。Zhao 等^[32]报道对诱导性一氧化氮合酶

(iNOS) 和环氧合酶-2 (COX-2) 的影响, 发现连续 7 d ig 给予姜黄素 200 mg/kg, 可降低高热环境下 iNOS、COX-2 的水平, 从而抑制炎症反应。

6 胃肠道保护作用

胃肠道是发生热射病时损伤较大的器官之一, 热应激使小肠肠道屏障的完整性和肠道的通透性受损, 高热环境可诱导肠道组织发生形态改变和细胞凋亡率增加, 导致并发症和死亡率增高^[33]。高热可使肠道屏障破坏, 使肠道内的细菌进入体循环, 细菌产生的内毒素是导致全身炎症反应的主要感染来源, Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- κ B 信号通路的激活是脂多糖诱导炎症反应的主要作用机制。董翔等^[34]将大鼠置于高热舱前 7 d 每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素预处理, 150 min 后取大鼠回肠样本进行检测, 发现高热环境下大鼠回肠黏膜上皮细胞坏死、大量中性粒细胞浸润、毛细血管充血, 肠黏膜病理损伤评分高, CAT、SOD 活力降低, MDA 活力增高, 而姜黄素干预后的大鼠上述指标均有好转, 提示姜黄素预处理可提高肠黏膜高热环境下的抗氧化能力。夏力等^[35]发现进入高热环境前 7 d 每天预防性 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素, 结果大鼠肠黏膜上皮细胞坏死减少, 中性粒细胞大量浸润减少, 毛细血管扩张充血好转, TLR 和 NF- κ B 表达降低, 提示姜黄素可通过抑制 TLR/NF- κ B 信号通路缓解高热对大鼠肠黏膜的病理学损伤。热休克蛋白家族 (HSPs) 可通过保护细胞造成应激反应来保护肠道黏膜, 董翔等^[36]发现, 高热环境下热休克蛋白 70 (HSP70) 由于处于热应激而表达增多, HMGB1、ICAM-1 蛋白表达显著增加, 内毒素和炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平升高, 进入高热环境前 7 d 每天给予 200 mg/kg 姜黄素的干预, 可使 HSP70 表达进一步增加来保护肠道黏膜, HMGB1、ICAM-1 表达降低, 内毒素和炎症因子减低, 说明通过调控以上蛋白保护了肠黏膜屏障的完整性, 抑制内毒素和细菌的移位, 减轻全身炎症反应。内毒素从肠道转移入血是劳力性中暑发生的重要因素之一。核心温度超过发热范围后, 可使肠道屏障破坏、功能受损, 增强脂多糖诱导的炎症, 表现为 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的增加, Szymanski 等^[37]让 8 名受试者 (6 名男性、2 名女性) 在高热环境下进行 2 次时长 1 h 的跑步机运动, 试验组在进行跑步运动前 3 d 服用姜黄素 500 mg/d, 未补充姜黄素人群在运动时其核心温度、心率较补充姜黄素的人群升高快, 作为肠

道屏障损伤敏感指标的肠型脂肪酸结合蛋白 (I-FABP) 在运动后 1 h 血浆中水平也较补充姜黄素人群增加幅度大、白细胞介素 1 受体拮抗剂 (IL-1RA)、单核细胞趋化蛋白 (MCP-1) 较补充姜黄素人群增加幅度大、TNF- α 和 IL-10 在补充姜黄素后未增加。这证明短期补充姜黄素可改善高热造成的肠道功能和相关炎症反应。

7 其他器官保护作用

赵荣等^[38]将大鼠置于高热舱, 进舱前 7 d 每天 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素, 150 min 后取脑组织检测 MDA、GSH, 结果表明姜黄素预处理的大鼠 MDA 减少, GSH 增加, 提示姜黄素可使脑组织氧化能力减弱, 氧化应激减少, 对脑组织损伤具有保护作用。姜婧等^[10]发现, 在干热环境下 150 min, 大鼠免疫功能受损、炎症相关因子释放, 导致感染发生率增加, 热暴露 7 d 前 ig 给予 200 mg/kg 姜黄素, 可防止对中性粒细胞黏附分子 CD11b 的过度刺激, 提高 CD19 的活性, 避免 B 细胞过度凋亡, 从而对免疫功能起保护作用。许琴等^[39]报道大鼠中暑后可发生电解质紊乱, 热暴露前 7 d 每天 ig 给予 0.10 mg/mL 姜黄素混悬液 (溶剂为 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液), 可纠正轻、中度中暑时血清中的血钾、血钠值, 但对重度中暑无纠正作用, 还表现出尿液中钠、钾、氯排出量的增加, 说明姜黄素对轻、中度中暑大鼠电解质的紊乱有一定的作用。张东辉等^[40-41]发现高热环境下动物发生中暑时一般 2~3 h 死亡, 热暴露前 7 d 每天给予 200 mg/kg 姜黄素干预可使高热环境下大鼠体质量下降速率、体温上升速率降低, 较同等实验条件下的对照组生存时间更长, 并且姜黄素可维持血液中二氧化碳分压、pH 值, 保证实验动物血液中能量底物如糖、三酰甘油处于较高水平, 且可减缓白细胞上升速度, 从而保持大鼠机体内环境的稳定。另有文献报道^[42], 小鼠在热暴露前 7 d 至热暴露后 7 d, 连续 14 d 每天给予 80 mg/kg 姜黄素处理, 结果姜黄素可通过抗氧化、抗细胞凋亡、刺激雄激素合成来保护热应激对睾丸造成的损害, 还可通过抗氧化刺激生长因子和细胞因子分泌从而改善生殖细胞的增加和精子的分化, 改善阴囊热应激诱导的小鼠精子减少。

8 结语

姜黄素在高热环境下对心脏、肺、肝脏、肾脏、胃肠以及其他器官都有一定的保护作用, 在防治热应激产生的损伤性疾病中应用前景广阔, 并且其作

用机制也在逐步研究中。尽管大量文献报道了姜黄素的安全性,但有文献报道 1 例 62 岁的女性患者服用姜黄素 10 个月余后出现急性肝损伤,姜黄素联合伊立替康可能会影响伊立替康的药动学参数和临床疗效^[43]。姜黄素在多种疾病的预防和治疗中都发挥积极作用,但多以动物和细胞实验为主,人群研究数量较少,特别是极端环境下的研究更少,迫切需要极端环境下的人群研究。在体内研究的机制方面,尽管多条分子通路被证明可能是发挥作用的机制,但姜黄经口摄入后的肠道内的运转机制、人体代谢等情况较复杂,体外实验不能完全模拟吸收情况,仍需对其代谢、吸收、排泄等进一步研究。近年来化学修饰或化学合成形成姜黄素衍生物以及开发新的药物传送系统在姜黄素研究上有了很大程度的提升,有望近年有姜黄素相关药品投入临床使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 全军热射病防治专家组, 全军重症医学专业委员会. 中国热射病诊断与治疗专家共识 [J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(3): 181-196.
- [2] 夏亮, 刘江伟, 沈才福, 等. 姜黄素预处理通过保护线粒体和抗氧化应激减轻干热环境热射病大鼠肝损伤 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3434-3437.
- [3] 姜婧, 刘江伟, 李佳佳, 等. 姜黄素对模拟沙漠干热环境中暑大鼠外周血 CD11b 和 CD19 表达的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(2): 221-224.
- [4] Cooksey C J. Turmeric: old spice, new spice [J]. *Biotech Histochem*, 2017, 92(5):309-314.
- [5] 王海英, 张宇琪, 孙昊天, 等. 姜黄素及其衍生物的作用及机制 [J]. 生理科学进展, 2022, 53(4): 271-275.
- [6] Xu X Y, Meng X, Li S, *et al*. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1553
- [7] 魏瑞芝, 刘广志, 王乐涛, 等. 姜黄素的研究进展 [J]. 食品安全导刊, 2022(3): 168-171.
- [8] Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2376
- [9] Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(6): 985-995.
- [10] Kunnumakkara A B, Bordoloi D, Padmavathi G, *et al*. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(11): 1325-1348.
- [11] Liu J, Varghese B M, Hansen A, *et al*. Heat exposure and cardiovascular health outcomes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Planet Health*, 2022, 6(6): e484-e495.
- [12] Yu X, Miao H, Zeng Q, *et al*. Associations between ambient heat exposure early in pregnancy and risk of congenital heart defects: A large population-based study [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(5): 7627-7638.
- [13] Chen Y, Liu X, Jiang C, *et al*. Curcumin supplementation increases survival and lifespan in *Drosophila* under heat stress conditions [J]. *Biofactors*, 2018, 44(6): 577-587.
- [14] Chen Y, Jiang W, Liu X, *et al*. Curcumin supplementation improves heat-stress-induced cardiac injury of mice: Physiological and molecular mechanisms [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 78: 108331.
- [15] 马娜, 李佳佳, 宋来阳, 等. 姜黄素预处理对干热环境热射病大鼠心肌氧化应激及细胞凋亡的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12): 14-18.
- [16] 张立, 刘江伟, 康燕, 等. 姜黄素预处理对沙漠干热环境中暑大鼠心肌细胞凋亡和 Caspase-3 活性的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(21): 4022-4026.
- [17] 李佳佳, 马娜, 董翔, 等. 不同浓度姜黄素对干热环境热射病大鼠肺组织炎症因子与血清内毒素变化的影响 [J]. 医学研究生学报, 2018, 31(12): 1258-1261.
- [18] 李佳佳, 张磊磊, 马娜, 等. 不同剂量姜黄素对干热环境热射病大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2): 247-252.
- [19] 曹薇, 曹金军, 刘江伟, 等. 姜黄素预处理对沙漠干热环境热射病大鼠肺损伤及 HMGB-1 和 ICAM-1 mRNA 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 652-656.
- [20] Peng Y, Pu J, Tang C, *et al*. Curcumin inhibits heat-induced apoptosis by suppressing NADPH oxidase 2 and activating the Akt/mTOR signaling pathway in bronchial epithelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 2091-2103.
- [21] Yu T, Dohl J, Park Y M, *et al*. Protective effects of dietary curcumin and astaxanthin against heat-induced ROS production and skeletal muscle injury in male and female C57BL/6J mice [J]. *Life Sci*, 2022, 288: 120160.
- [22] Yu T, Dohl J, Wang L, *et al*. Curcumin ameliorates heat-induced injury through NADPH oxidase-dependent redox signaling and mitochondrial preservation in C2C12 myoblasts and mouse skeletal muscle [J]. *J Nutr*, 2020, 150(9): 2257-2267.
- [23] 张东辉, 薛晓玉, 谢志, 等. 姜黄素预处理对干热环境大鼠骨骼肌组织学及超微结构变化的影响 [J]. 实验

- 动物科学, 2018, 35(3): 1-6.
- [24] Huang W, Xie W, Zhong H, *et al.* Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes acute liver injury induced by heat stroke [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859231.
- [25] Farzaei M H, Zobeiri M, Parvizi F, *et al.* Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 855
- [26] Wang B, Gao X, Liu B, *et al.* Protective effects of curcumin against chronic alcohol-induced liver injury in mice through modulating mitochondrial dysfunction and inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Food Nutr Res*, 2019, 63: doi: 10.29219/fnr.v63.3567. eCollection 2019.
- [27] Chapman C L, Johnson B D, Vargas N T, *et al.* Both hyperthermia and dehydration during physical work in the heat contribute to the risk of acute kidney injury [J]. *J Appl Physiol*, 2020, 128(4): 715-728.
- [28] 李建瑛, 康燕, 杜江波, 等. 姜黄素对干热环境热射病大鼠肾损伤及细胞凋亡的影响 [J]. 中华诊断学电子杂志, 2020, 8(3): 174-179.
- [29] Zhao Y H, Shen C F, Kang Y, *et al.* Curcumin prevents renal cell apoptosis in acute kidney injury in a rat model of dry-heat environment heatstroke via inhibition of the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2): 126.
- [30] 李建瑛, 肇寅辉, 康燕, 等. 姜黄素预处理对干热环境下不同程度中暑大鼠肾病理损伤及氧化应激的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(11): 48-52.
- [31] 肇寅辉, 敖其, 刘江伟, 等. 姜黄素预处理对干热环境下中暑大鼠肾组织 NF- κ B p65 及炎症因子表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2622-2626.
- [32] Zhao Y H, Shen C F, Wang G J, *et al.* Curcumin alleviates acute kidney injury in a dry-heat environment by reducing oxidative stress and inflammation in a rat model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(1): e22630.
- [33] Yi G, Li L, Luo M, *et al.* Heat stress induces intestinal injury through lysosome- and mitochondria-dependent pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40741-40755.
- [34] 董翔, 刘江伟, 王金泉, 等. 姜黄素对沙漠干热环境下大鼠肠黏膜损伤及氧化应激的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(12): 28-32.
- [35] 夏力, 董翔, 康燕, 等. 姜黄素预处理对沙漠干热环境热射病大鼠肠黏膜的损伤保护作用及对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(34): 6648-6652.
- [36] 董翔, 许琴, 高晓康, 等. 姜黄素预处理对干热环境下中暑大鼠肠黏膜相关蛋白及血清炎症因子的影响 [J]. 中国急救医学, 2018, 38(10): 906-909.
- [37] Szymanski M C, Gillum T L, Gould L M, *et al.* Short-term dietary curcumin supplementation reduces gastrointestinal barrier damage and physiological strain responses during exertional heat stress [J]. *J Appl Physiol*, 2018, 124(2): 330-340.
- [38] 赵荣, 刘江伟, 许永华, 等. 姜黄素对沙漠干热环境中暑大鼠脑损伤的保护作用研究 [J]. 实验动物科学, 2016, 33(6): 21-24.
- [39] 许琴, 董翔, 周娇, 等. 姜黄素预处理对沙漠干热环境中暑大鼠血清及尿液电解质的影响 [J]. 实验动物科学, 2017, 34(1): 11-15.
- [40] 张东辉, 刘江伟, 许永华, 等. 姜黄素对沙漠干热环境中暑大鼠生命体征和相关血液指标的影响 [J]. 实验动物科学, 2017, 34(1): 7-10.
- [41] 张东辉, 刘江伟, 康燕, 等. 姜黄素对沙漠干热环境中暑大鼠血液和组织中性粒细胞的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 80-85.
- [42] Lin C, Shin D G, Park S G, *et al.* Curcumin dose-dependently improves spermatogenic disorders induced by scrotal heat stress in mice [J]. *Food Funct*, 2015, 6(12): 3770-3777.
- [43] Wang J, Yu X, Zhang L, *et al.* The pharmacokinetics and tissue distribution of curcumin and its metabolites in mice [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018: e4267.

[责任编辑 解学星]