

姜黄素拮抗重金属镉、铅毒性机制的研究进展

高汶静¹, 梅雪婷², 郑西雨¹, 彭俊伟¹, 麦智聪¹, 许东晖^{1*}

1. 中山大学生命科学学院 中药与海洋药物实验室, 广东 广州 510275

2. 中山大学实验动物中心, 广东 广州 510080

摘要: 随着工业城市化扩大, 重金属镉、铅排放失当可能造成环境污染。流行病学调查发现镉、铅积累与代谢性疾病、肿瘤、神经毒性等高发密切相关, 造成体内锌稳态失衡、脂联素表达异常。目前抗重金属中毒的螯合剂、化疗药物均无法调节锌稳态失衡。姜黄素是来自姜黄 *Curcuma Longae Rhizoma* 的天然多酚类物质, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎症等药理作用。其结构上具有酮-烯醇互换的结构, 可络合镉、铅离子, 具有降低镉、铅毒性的开发价值。通过对近年来国内外姜黄素及姜黄素-锌拮抗重金属镉、铅毒性作用机制进行阐述, 以期针对镉、铅导致的多种疾病提供有效的防控手段。

关键词: 姜黄素; 镉; 铅; 锌稳态; 重金属毒性

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)20-7132-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.20.028

Research progress on antagonistic mechanism of curcumin against heavy metal cadmium and lead toxicity

GAO Wenjing¹, MEI Xueting², ZHENG Xiyu¹, PENG Junwei¹, MAI Zhicong¹, XU Donghui¹

1. Chinese Medicine and Marine Laboratory, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

2. Laboratory Animal Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

Abstract: With the expansion of industrial urbanization, improper discharge of heavy metals cadmium and lead has caused environmental pollution. Epidemiological investigations have found that cadmium and lead accumulation is closely related to the high incidence of metabolic diseases, tumors and neurotoxicity, resulting in an imbalance of zinc homeostasis in the body and abnormal expression of adiponectin. The current chelating agents and chemotherapeutic drugs against heavy metal poisoning are unable to regulate zinc homeostatic imbalance. Curcumin is a natural polyphenol from Jianghuang (*Curcuma Longae Rhizoma*) with pharmacological effects such as antioxidant, antitumor and anti-inflammatory. Its structure has a keto-enol interchangeable structure, which can complex cadmium and lead ions and has the development value of reducing cadmium and lead toxicity. In this paper, the mechanism of antagonism of heavy metal cadmium and lead toxicity by curcumin and curcumin-zinc complexes at home and abroad in recent years is elaborated to provide effective means of prevention and control for a variety of diseases caused by cadmium and lead.

Key words: curcumin; cadmium; lead; zinc homeostasis; heavy metal toxicity

我国镉污染稻田面积逐年扩大^[1], 我国儿童铅中毒流行率较高^[2]。非职业接触镉、铅主要通过吸烟及食物链途径进入体内并蓄积于脏器或骨骼中, 严重威胁人们的生命健康。它们会替代生物体内必需的微量元素, 如钙和锌, 导致神经兴奋性调节和记忆储存受到影响, 及体内锌稳态失衡。还会在体内引发氧化应激和生成活性氧, 导致生物大分子氧

化损伤, 引发葡萄糖、脂质代谢紊乱。这些后果严重影响心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD)、肿瘤、糖尿病和神经退行性疾病等慢性疾病的发生和发展。

中医药在治疗重金属中毒方面有着深厚的历史积淀。《本草纲目》《五杂俎》等记载了使用土茯苓和绿豆、陈土、甘草汤等来解汞和铅毒的方法。近年

收稿日期: 2024-05-30

基金项目: 广州市科技计划项目 (202201011656)

作者简介: 高汶静, 硕士研究生, 研究方向为中药活性成分对疾病治疗机制。E-mail: gaowj33@mail2.sysu.edu.cn

*通信作者: 许东晖, 副教授, 博士生导师, 从事疾病动物模型构建和新药药理毒理研究。E-mail: donghuixu007@163.com

来, 中医药在拮抗重金属镉、铅中毒方面的应用得到了广泛关注和研究, 显示出不良反应小、适用于慢性中毒的优势。姜黄为姜科姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎, 临床上已用于胆汁淤积、肝脏疾病、厌食的治疗。其主要成分姜黄素具有多种药理功效, 如抗病毒、抗癌、抗氧化等。在重金属镉、铅解毒方面, 姜黄素的研究更多集中在其抗氧化和抗炎机制, 其也被发现能够维持疾病发生中锌稳态、脂联素表达水平。本文通过综述国内外关于姜黄素拮抗镉、铅作用机制的研究, 为相关药物开发提供有力依据。

1 重金属镉、铅对疾病的影响

1.1 重金属镉、铅与肿瘤

国际癌症研究机构先后将镉、铅列为人类致癌物, 与肾癌、前列腺癌、胰腺癌的发生发展存在关联^[3]。其致癌的主要机制包括氧化应激、炎症、细胞增殖、DNA 损伤、DNA 修复系统受损、DNA 甲基化异常等。镉、铅诱导氧化应激, 产生过量活性氧, 损伤 DNA 分子, 影响基因表达。已证明镉可破坏 DNA 的 2 种修复机制。镉可取代锌与肿瘤抑制蛋白 p53 结合, 破坏其结构的稳定, 从而干扰 DNA 损伤的修复^[4]。最近研究表明, 镉和铅具有雌激素样作用, 能够诱导细胞增殖并增强雌激素调控基因的转录与表达。这一发现揭示了镉和铅可能通过模拟雌激素的功能, 进而诱导雌激素依赖型乳腺癌的发生, 为乳腺癌的发病机制提供了新的视角^[5]。

1.2 重金属镉、铅与糖尿病

国际糖尿病联盟曾报道称, 全球糖尿病患者数量呈上升趋势, 可能与环境化学物质污染有关。镉通过影响代谢相关的胆汁酸、氨基酸等引起肠道微生物组和代谢组发生变化, 介导 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发生^[6]。镉可影响脂肪生成和分解相关基因的表达, 促进脂肪积累和炎症, 引发胰腺损伤和胰岛素分泌障碍, 加速糖尿病发展^[7]。镉还会影响脂肪细胞分泌激素水平如脂联素、瘦素, 引起糖脂稳态紊乱^[8]。Daniel 等^[9]发现铅可干扰胰腺 β -细胞内 Ca^{2+} 的正常生理作用, 进而下调环磷酸腺苷的水平, 并抑制线粒体三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的生成。这些效应共同抑制了 β -细胞的增殖、降低了胰岛素的分泌, 从而为铅暴露与糖尿病发病风险之间的关联提供了科学依据。

1.3 重金属镉、铅与 CVD

CVD 是全球范围内导致死亡的主要原因, 镉、

铅被证实是冠心病的危险因素, 镉、铅抑制一氧化氮合成酶活性, 减少一氧化氮的产生导致血压升高^[10]。铅取代钙离子与钙调素结合, 血管收缩过度, 引发高血压; 铅还可影响对氧磷酶 1 和高密度脂蛋白的活性, 促进动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 发生和发展。镉通过刺激单核细胞和巨噬细胞的过量产生, 破坏内皮细胞的完整性, 并促进平滑肌细胞的增殖, 进而增加促炎因子的释放, 加速 AS 的发生和发展^[11]。此外, 临床研究表明, 镉和铅对脂联素具有不良影响, 与内皮细胞功能障碍密切相关, 进一步揭示了镉、铅在 CVD 发病过程中的潜在作用机制^[12]。

1.4 重金属镉、铅与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

随着人口老龄化不断增长, AD 与相关痴呆症已逐渐成为我国高度关注的问题。经实验、流行病学的深入探索, 发现镉、铅具有显著的神经毒性, 与认知功能障碍和认知能力下降密切相关。其诱导神经元的氧化应激、炎症、细胞凋亡, 甚至在动物大脑中引发 AD 标志性病理变化, 如 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的积累和微管相关蛋白 tau 的缠结^[13]。值得注意的是, 镉对脑部转录组的干扰呈现出显著的性别差异及载脂蛋白 E 基因型的特异性影响^[14]。因此, 预防和控制镉、铅暴露是预防老年人痴呆发生和发展的重要手段之一。

2 重金属镉、铅引发疾病的机制

2.1 促进氧化应激和炎症反应

氧化应激是由于细胞内氧化还原平衡失衡而产生的一种状态, 导致有害自由基的过度产生, 从而损伤细胞的生物分子。镉和铅可以促进氧化应激的形成, 可能是由于其干扰了细胞内的抗氧化防御系统, 如降低了抗氧化酶的活性或影响抗氧化分子的生成。与氧化应激密切相关的是炎症反应。重金属镉、铅诱导的氧化应激反应可激活炎症信号通路, 导致炎性因子的释放和炎症介质的增加。因此, 镉和铅诱导的氧化应激可能加剧炎症反应的发生, 进一步影响相关疾病的发生与发展。

2.2 促进细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性的细胞死亡过程, 在维持组织和器官结构的稳态中具有重要作用。长期暴露于镉和铅等环境污染物可能导致细胞凋亡的增加, 这可能与多种机制有关。研究显示重金属镉、铅通过增加细胞内氧化应激水平和自由基过度产生、

增加线粒体通透性、影响细胞内信号通路促进凋亡蛋白表达、干扰细胞周期正常调控等途径促进细胞凋亡。Lu 等^[15]发现镉诱导氧化应激并调磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/缺氧诱导因子-1 α 信号通路, 影响线粒体功能, 导致猪淋巴结细胞凋亡的增加。Zhou 等^[16]发现铅可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ /半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)/多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 途径诱导小鼠睾丸间质 TM3 细胞凋亡。细胞凋亡可能对组织和器官的功能产生负面影响, 甚至在长期暴露情况下可能与疾病的发生和发展相关联。

2.3 破坏锌稳态

锌是人体中不可缺少的微量元素, 参与细胞周期、细胞凋亡、DNA 及蛋白质折叠和功能发挥。锌稳态是锌元素在生物体内维持一个相对稳定的水平和浓度, 对于维持生物体正常生理功能、预防和治疗相关疾病具有重要意义。锌稳态失衡会增加高血压、AS 的发生风险^[17], 影响糖尿病发展^[18], 促进肿瘤^[19]、AD^[20]的发生与发展。锌稳态受到锌转运蛋白 ZIP 家族、ZnT 家族和金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 的主要调控, 二价金属离子运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 和钙离子通道也参与锌的运输。

重金属镉和铅的暴露会破坏锌稳态, 镉和锌具有相似的化学结构和电荷, 二者在运输过程中存在竞争关系, 其中 DMT1 对锌的亲合力低于镉^[21]。重金属镉、铅不仅通过与锌竞争, 还影响细胞膜上的 ZIP 或 ZnT 阻断锌吸收和运转来破坏锌稳态, 进而诱导细胞毒性, 如镉激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65/p50 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号促进 ZIP8 表达, 对血管内皮细胞产生毒性作用^[22]。因此, 破坏体内锌稳态平衡是重金属镉、铅致病机制之一, 这对于目前重金属污染环境的背景下预防和治疗相关疾病有重大意义。

2.4 干扰糖脂代谢

体内糖脂代谢紊乱会引起糖尿病、肥胖、CVD 等代谢综合征。重金属镉、铅通过多种途径干扰体内糖脂代谢, 包括胰岛素抵抗、干扰葡萄糖转运和利用、脂质合成和分解不平衡、影响代谢激素的产生和信号传导及氧化应激损害脂质分子的结构和功能。

重金属镉、铅暴露后下调胰岛素受体表达或影响胰岛素受体底物磷酸化和激活, 加速胰岛素抵抗。还干扰胰岛素信号通路的关键效应分子葡萄糖转运蛋白 4 的表达和功能, 导致葡萄糖代谢紊乱, 增加糖尿病等代谢性疾病的风险^[23]。多项横断面研究显示重金属镉、铅暴露水平与体质指数、血脂异常呈正相关, 增加动脉粥样硬化等 CVD 风险。镉、铅可直接或间接影响脂质合成或分解相关基因表达。铅可还促进脂肪合成和葡萄糖代谢基因的 DNA 甲基化, 导致肝脏或血清中脂质合成的增加^[24]。另外, 已有前瞻性队列研究和实验性研究表明重金属镉、铅暴露诱导脂肪细胞分泌的脂联素、瘦素等表达水平下降, Wang 等^[25]首次报道镉与低水平高相对分子质量脂联素有关。

2.5 破坏肠道健康环境

重金属镉、铅主要通过吸入或口服进入人体, 随后被吸收到肠道黏膜细胞中, 进入血液循环, 并分布到各个组织和器官。它们通过破坏肠黏膜屏障、影响肠道微生物群平衡、引起氧化应激和激活炎症反应等途径, 损害肠道环境, 增加肠道屏障的通透性。镉和铅可能干扰胆汁酸的分泌, 导致肠道微生物群失衡。

近年的研究表明, 多种金属转运蛋白参与肠道对重金属镉、铅的吸收。前文已提到镉、铅除与 MT 结合外, 还与维持体内平衡的必需元素竞争性结合金属转运蛋白。经实验验证, 随着口服镉的增加, 肠道组织中镉的浓度, 尤其是十二指肠中的镉浓度显著增加, ZIP14、DMT1 和铜转运蛋白 ATP7A 的基因表达也会增加。此外, ZIP14 和 DMT1 阳性位点分布在十二指肠组织中的杯状细胞、可吸收上皮细胞和固有层附近^[26]。这意味着金属转运蛋白在调节肠道吸收和转运重金属镉、铅过程中发挥的重要作用。

3 目前治疗和预防重金属镉、铅中毒的药物缺陷

针对镉、铅中毒的治疗药物常见的是螯合剂, 如乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)、依地酸钙钠、二巯基丁二酸等, 这些螯合疗法可能造成必需金属元素 (锌、铜) 的丢失且产生呕吐、肝肾损伤、神经损伤等毒性作用^[27]。Ravalli 等^[28]探讨了多项 EDTA 在 CVD、糖尿病患者中应用效果的研究, 发现螯合疗法对疾病治疗有益, 但其效果并未得到所有研究的证实, 且可能存在一定的风险。

重金属镉、铅暴露环境下容易取代人体中的锌元素,加速疾病的发生与发展,笔者认为在重金属镉、铅环境污染的背景下,相关疾病的治疗和预防药物应考虑药物是否能够调控锌稳态这一问题,尤其是癌症化疗药物。癌症晚期患者往往缺乏锌,锌对于癌症患者的免疫系统恢复具有重要作用^[29],但研究发现,化疗药物会干扰锌吸收和运转。化疗药物顺铂损伤近端肾小管功能障碍,减少对微量元素的重吸收,造成大鼠体内锌元素失衡^[30]。阿霉素干扰调节锌的转运蛋白活性使血浆和心脏游离锌水平和心脏总锌水平显著降低^[31]。同时,锌稳态失衡也会影响化疗药物的药效。早期研究发现,锌缺乏环境下紫杉醇化疗药物诱导人前列腺癌 LNCaP 细胞周期阻滞、细胞凋亡的敏感度下降^[32]。

为此,开发一种安全有效的、能够维持锌稳态的药物对于预防和治疗镉、铅暴露下,引发镉、铅中毒或诱导肿瘤、代谢性疾病、老年痴呆等相关疾病发生与发展具有重要意义。

4 姜黄素拮抗重金属镉、铅污染的作用机制

重金属镉、铅可通过血液、肠道等途径吸收并造成伤害,不仅破坏组织或细胞的抗氧化平衡,促进自由基活跃、激活 NF- κ B、JNK 磷酸化并抑制细胞自噬,加快神经炎症、动脉粥样硬化的发生与发展;重金属镉、铅还可取代锌与锌转运蛋白结合且破坏脂肪细胞分泌,从而影响代谢综合征、癌症、神经退行性疾病的发生与发展。

姜黄素作为一种天然的抗氧化剂,其拮抗重金属镉、铅污染具有以下几种机制:(1)姜黄素的酮-烯醇互换结构能够螯合血液、肠道和组织等场所中存在的重金属镉、铅,减少吸收;(2)姜黄素的酚羟基作为氢供体可阻断自由基的链式反应,并上调抗氧化水平,起到抑制重金属镉、铅引起的氧化应激的作用;(3)姜黄素通过下调或抑制重金属镉、铅诱发的炎症因子的产生和炎症通路的激活,恢复细胞自噬来保护镉、铅引起的细胞凋亡;(4)姜黄素通过保护锌转运蛋白来维持体内锌稳态平衡、抑制 JNK 激活来提高脂联素水平,从而改善重金属镉、铅诱导相关疾病的发生与发展。

4.1 螯合重金属

螯合作用是化学键合的过程,是金属离子以配位键与同一分子中 2 个或更多的配位原子(非金属)连接而形成含有金属离子的杂环结构(螯环)的化学反应过程。姜黄素是一种以酮式(含 β -二酮结构,又称姜黄素 K)或烯醇式(含 β -酮-烯醇结构,又称姜黄素 E)形式存在的互变异构体。其中,姜黄素 E 是带正电金属最理想的螯合剂, β -酮-烯醇部位最有可能形成金属螯合物,同时 β -二酮也是姜黄素的一个金属螯合中心(图 1-A)^[33]。金属与姜黄素的 β -酮-烯醇螯合的过程中,烯醇的质子被金属取代,可以形成比例为 1:1 或 1:2 的金属-姜黄素螯合物(图 1-B)^[34]。Daniel 等^[35]通过电化学探究姜黄素与镉和铅之间的相互作用,发现姜黄素与镉、铅

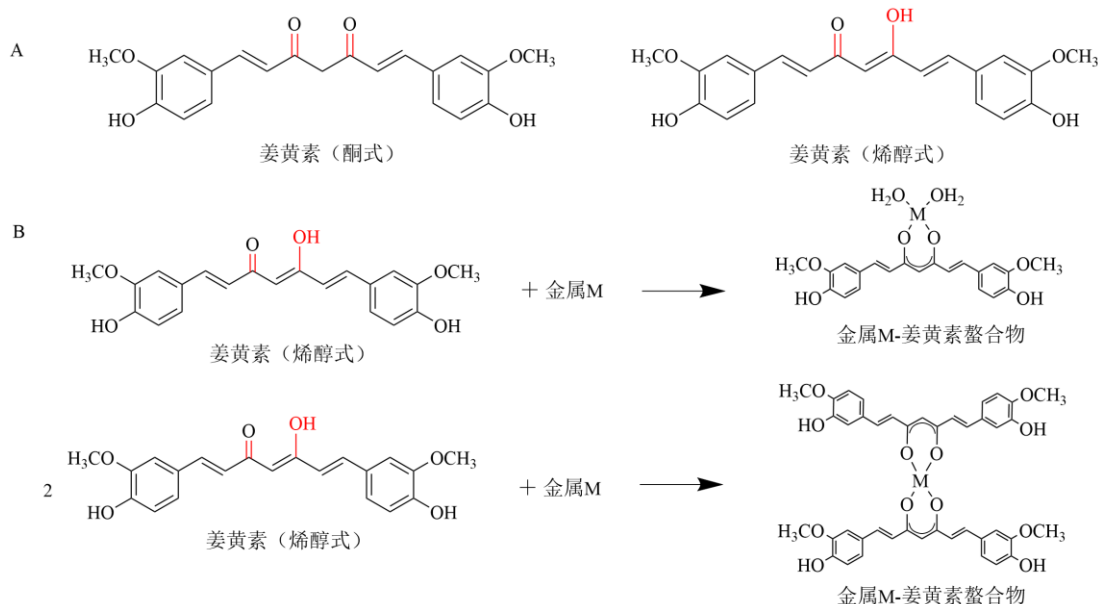


图 1 姜黄素结构式 (A) 与金属螯合位点及姜黄素金属螯合物 (B)

Fig. 1 Structural formula of curcumin (A) and its metal chelate site, curcumin-metal chelates (B)

离子形成的配合物的还原电位比单独金属离子更负,表明相互作用力强,形成更稳定的金属-配体复合物。姜黄素对肠道、血液或组织中镉、铅进行螯合,减少镉、铅的吸收,减轻神经系统的毒性和组织损伤。Tubsakul 等^[36]研究表明姜黄素能够降低暴露镉或铅后的大鼠血液、肝脏、肾脏、主动脉重金属镉和铅积累。Abubakar 等^[37]构建铅诱导神经毒性模型,发现姜黄素能够降低大鼠小脑中的铅浓度,提示其具有潜在的螯合特性。

4.2 抗氧化作用

镉、铅通过阻断线粒体电子传递或其他方式使生物体内产生活性氧,活性氧容易与其他物质发生氧化反应,使细胞内生物分子发生不同程度的损伤。姜黄素的抗氧化作用得益于其 β -二酮与酚羟基可以捕获或清除自由基,包括超氧阴离子、活性氧、活性氮等。研究表明,与金属-姜黄素 1:2 的配合物相比,金属-姜黄素配合物 1:1 在清除超氧阴离子自由基上更活跃,但清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基的活性较低^[34]。姜黄素经扩散进入大鼠成肌 L-6 细胞膜内阻止了过氧化二异丙苯诱导的活性氧化合物生成,Barzegar 等^[38]还通过比较研究发现姜黄素清除活性氧的活性不仅是因为 2 个酚羟基作为氢原子供体, β -二酮部分的亚甲基(CH_2)亦可作为氢供体,能够更好阻断活性氧的链式反应。

姜黄素的抗氧化作用还表现在提高体内抗氧化活性以抵抗体内受到的氧化应激。分子对接结果表明镉、砷化合物与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)结合后降低 SOD 的活性。而姜黄素能与 SOD 的组氨酸 His61 和 His78 建立氢键,使 SOD 与砷、镉的亲合力降低,恢复 SOD 活性^[39]。

抗氧化途径是姜黄素拮抗重金属镉、铅毒性机制研究中占比最多的研究。近年来的研究主要集中在大脑疾病^[37,40-46]、CVD^[36,47-48]、生殖系统疾病^[49-51]、肝脏肾脏疾病^[39,52-57]模型的实验中,结果均显示姜黄素可提高动物体内血清或组织的抗氧化酶水平并改善疾病模型的病理指标,从而展现出姜黄素减轻镉、铅诱导疾病水平的效果。另外,近年来姜黄素或姜黄素纳米制剂还被用作天然肥料,减少植物非生物胁迫带来的氧化损伤。

4.3 抗炎作用

炎症是人体对有害物质入侵的一种防御反应,但炎症也会对组织产生损伤。镉、铅诱导炎症发生的途径有上调炎症因子水平、激活 NF- κ B、JNK 的

磷酸化、调节自噬等。姜黄素作为一种天然的抗炎性多酚类成分,可抑制镉、铅诱发的促炎因子表达或炎症通路而发挥抗炎作用。姜黄素 200 mg/kg 能够显著抑制镉、砷联合诱导的大鼠肝脏促炎因子 NF- κ B、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)活性升高^[39]。多项研究均表明姜黄素可减少镉处理组大鼠大脑和血液中的乙酰胆碱酯酶活性、腺苷脱氨酶活性,从而增加乙酰胆碱和腺苷参与抗神经炎症反应,有效阻止镉诱导的记忆损伤^[58-60]。Namgyal 等^[42]研究发现,姜黄素 40~160 mg/kg 能够显著减轻促炎因子对环腺苷酸反应元件结合蛋白的抑制作用,并防止镉引起的神经元损伤。此外,还发现姜黄素介导血红素氧合酶-1 激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化应激元件(antioxidant response element, ARE)表达,改善镉诱导的肾损伤^[61]。

姜黄素在铅诱导的疾病中也发挥抗炎作用。铅通过信号通路 JNK/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径引起活性氧激活 NF- κ B 易位至细胞核启动炎症基因转录。姜黄素能够抑制 NF- κ B 抑制蛋白激酶、NF- κ B、JNK 和 p38 MAPK 磷酸化和减少炎症因子产生,发挥对铅诱导脑部炎症、肝脏或肾脏急性炎症损伤的保护作用^[43,62]。PI3K/Akt/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)信号通路与免疫应答和炎症相关,Goudarzi 等^[44]发现姜黄素 40、80 mg/kg 可能通过该通路激活 Akt 表达,下调 GSK-3 β 来保护铅诱导的神经退行性疾病,同时抑制 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α 。经姜黄素处理后,鱼体内铅诱导的 NF- κ B p65 的表达减弱^[54]。

研究还发现,镉、铅可以抑制细胞自噬,加剧炎症。姜黄素能通过抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)或激活腺苷酸活化蛋白激酶/mTOR 来恢复自噬^[63],或抑制信号通路酪氨酸激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活因子 3 减少镉导致的 M₁型巨噬细胞极化和相关炎症因子表达。体内、外研究也证实,姜黄素能抑制镉导致 AS 模型小鼠主动脉根部 M₁型巨噬细胞上调,促进抗炎的 M₂型巨噬细胞表达^[63-64]。总之,姜黄素对镉、铅引起的细胞损伤和炎症有保护作用。

4.4 维持锌稳态

姜黄素通过增强宿主细胞防御系统,使机体更

高效吸收和利用锌、增加锌结合配体来维持体内锌水平^[65]。虽然已有研究指出锌稳态的平衡主要通过锌转运蛋白来调控,但目前关于姜黄素对这些转运蛋白调节作用的研究相对有限。部分研究表明姜黄素及其类似物能够调控参与锌运转的蛋白 MT、DMT1,这可能与姜黄素维持锌稳态有关。姜黄素可有效介导 MT2A 表达,减轻镉暴露对上皮细胞的损伤^[66]。在汞、砷中毒动物模型中发现姜黄素类似物对 MT 的调控^[67-68]。Wang 等^[69]研究了姜黄素类似物 C66 和 JNK 激酶抑制剂 JNKi 对糖尿病小鼠心脏的保护作用,发现糖尿病小鼠心脏 MT 表达显著下降。而通过 C66 和 JNKi 处理,能够有效防止糖尿病引起的心脏 MT 表达的减少。表明姜黄素类似物 C66 可通过抑制糖尿病状态下 JNK 的激活,预防糖尿病引起的心脏病理学变化,并保护心脏中 MT 不受损害。姜黄素类似物 HO-3867 可通过 p53/DMT1 实现对 DMT1 的调控^[70]。因此,推测与 C66、HO-3867 结构相似的姜黄素也有类似调控 DMT1 的能力,但仍需进一步实验证据来证实。Islam 等^[71]认为多酚与锌转运蛋白在不同组织中的相互作用及其对代谢性疾病的影响是未来研究的方向,有助于深入了解姜黄素如何通过调节锌代谢来预防和治疗疾病。另外,补充锌也是维持锌稳态的一种方法,已有研究表明姜黄素-锌金属络合物有利于维持细胞内锌稳态。

4.5 调节脂联素

重金属镉、铅会干扰脂联素,增加糖脂稳态紊乱的风险^[8]。脂联素是一种由脂肪细胞分泌的激素,具有抗炎作用,脂联素与脂联素受体参与体质量调节和能量平衡。肥胖症患者血清脂联素偏低,脂联素的调控有助于改善糖脂代谢异常、CVD 和神经性疾病的发展^[72-73]。

姜黄素已被证实可显著提高 T2DM 和非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty disease, NAFLD) 患者血清脂联素水平,改善糖脂代谢并抑制炎症反应。在一项双盲随机对照临床试验中,对 T2DM 患者进行研究,发现与服用安慰剂的患者相比,接受姜黄素治疗的患者血清中的脂联素水平有所提高。脂联素是一种由脂肪组织产生的抗炎因子,与胰岛素抵抗、血脂异常、心血管疾病和肥胖呈负相关。这一发现表明姜黄素可能通过促进 T2DM 患者体内脂联素的表达,从而增强胰岛素敏感性及抗炎能力^[74]。高剂量姜黄素纳米乳剂可改善高脂高果糖

饮食诱导高脂血症大鼠的脂联素水平和胰岛素抵抗情况,且比单独的姜黄素效果好^[75]。在 NAFLD 模型中,姜黄素可能通过降低脂联素 DNA 甲基化、下调相关炎症基因、减少白色脂肪中的巨噬细胞浸润来增加脂联素水平^[76]。姜黄素增加脂联素的表达,是姜黄素引起脂肪组织变化的结果^[77]。在高脂饮食大鼠肝脏实验中发现姜黄素能够减少肝脏脂质积累和瘦素水平,但脂联素没有明显变化^[78],这可能受姜黄素的剂量或脂联素类型影响。一项姜黄素对血清脂肪因子浓度影响的随机对照试验中建议对姜黄素如何影响已知胰岛素抵抗指标进行深入评估^[79],这提示姜黄素对胰岛素敏感性机制有待进一步的深入探讨。

目前,姜黄素调控脂联素水平具有研究意义,今后研究可以进行大规模、持续时间长、样本量大及使用不同剂量或高生物利用度的姜黄素来研究其对脂肪细胞激素分泌影响的机制。

4.6 调节细胞凋亡

细胞凋亡是细胞自然死亡的一种方式,包括内部和外部 2 种途径。重金属镉、铅可以诱导细胞通过内部途径凋亡,但如何通过外部途径诱导凋亡的研究较少。姜黄素被发现可以改善由镉引起的细胞凋亡。Wahyudi 等^[66]研究发现姜黄素通过上调抗凋亡线粒体蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和下调促凋亡线粒体蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达,减少细胞色素 C 的释放,同时减少 Caspase-3 的激活及下游因子 PARP-1 的切割,从而逆转镉诱导的角质形成细胞凋亡。此外,该研究还评估了姜黄素对 MT 的影响,当 MT2A 的表达被敲低后,姜黄素逆转镉诱导的角质形成细胞凋亡的效果不再显著。表明 MT2A 在姜黄素的保护作用中具有关键作用。姜黄素还能降低镉、铅诱导的睾丸和海马体细胞中的凋亡水平,并通过其抗氧化和抗炎作用减少肝细胞凋亡^[44]。综上,姜黄素通过调节凋亡相关蛋白的表达和抑制氧化应激和炎症反应,对重金属镉、铅诱导的细胞凋亡发挥保护作用。

4.7 改善肠道环境

研究表明,姜黄素不仅可减轻活性氧或炎症因子对肠道屏障的损害,还能优化肠道微生物群落结构,增加有益菌比例,减少有害菌。因此,研究姜黄素对肠道环境的影响可以反映出姜黄素拮抗镉、铅的效果。

一项临床研究发现慢性肾炎患者补充姜黄素 6 个月后肠道菌群 α -多样性出现与健康人群相似的趋势, 且乳酸杆菌属 *Lactobacillaceae* 显著增加^[80], 可能是姜黄素调节胆汁酸分泌的结果。姜黄素可能通过维持肠道屏障, 减少镉、铅的吸收和脂多糖的通过率。Cao 等^[81]研究显示姜黄素能增强猪小肠上皮 IPEC-J2 细胞之间的连接, 提升紧密连接蛋白-1 的表达, 从而强化细胞间的紧密连接。在过氧化氢诱导的肠道损伤模型中, 姜黄素处理的猪肠道黏膜完整性得以保持, 通透性降低, 肠道屏障功能得到增强。表明姜黄素可能经过改善肠道环境发挥重金属铅、镉的拮抗作用, 为深入探讨姜黄素在肠道中拮抗重金属镉、铅的详细机制提供了理论依据。

4.8 姜黄素-锌拮抗重金属镉、铅毒性

姜黄素通过 β -二酮部分与金属螯合, 不仅提高姜黄素的稳定性, 还增强了抗氧化、抗炎等药理效应。姜黄素-镁、姜黄素-钒等其他姜黄素-金属复合物的抗氧化、抗炎效果也优于姜黄素。有研究表明, 膳食锌补充剂可以通过直接与镉竞争、介导 MT 合成及调节氧化还原平衡等方法减少镉毒性^[21]。Pabis 等^[82]研究发现与未补充锌的 MT 高表达转基因小鼠比较, 补充锌后的转基因小鼠肾脏、肝脏镉积累水平下降。另外, 有研究认为锌不仅作为多种蛋白质的金属辅因子能够抵御铅对生物膜的损害, 还能显著中和铅毒性^[83]。Zhang 等^[84]经实验验证补充锌降低了铅致小鼠睾丸的毒性作用, 并降低了血铅和睾丸铅水平。这可能是由于补锌后, 大量的锌离子取代铅的蛋白结合位点, 恢复含锌蛋白的功能。

课题组前期基于姜黄素与锌元素协同增的预期效果研制了姜黄素-锌-聚烷酮固体分散体 (Zn²⁺-curcumin solid dispersion, ZnCM-SD), 经验证发现其不仅络合重金属排出体外, 还能维持锌稳态。实验中比较了 CM-SD 与 ZnCM-SD 对肝癌细胞和肝癌动物模型锌稳态影响, 发现 ZnCM-SD 更具优势。另一项研究中发现 ZnCM-SD 可提高镉污染的南美白虾体内锌含量, 锌镉离子在体内发生“置换”反应, 促进镉排出, 恢复部分锌转运蛋白的正常功能^[85]。进一步研究发现, ZnCM-SD 还能显著减弱抗癌药物阿霉素诱导心脏毒性的组织和肠道锌平衡失调^[86], 为癌症晚期患者锌缺乏提供治疗策略。最近, 一项姜黄素-锌-四氢姜黄素螯合物在体内、外摄取实验中被证明其生物利用度显著高于姜黄素或四氢姜黄

素, 且具有更强的抗氧化、抗炎能力, 被认为是一种潜在的药物制剂^[87]。因此, 锌元素对于拮抗重金属镉、铅毒性具有重要作用。姜黄素-锌复合物有助于提高姜黄素或其类似物的药理作用, 更有助于调节相关疾病患者的锌稳态, 可能成为镉、铅诱导的疾病发生与发展的有效治疗策略。

姜黄素拮抗重金属铅、镉的毒性作用机制见图 2。

5 姜黄素在重金属镉、铅中毒治疗中的潜在应用

近年来, 姜黄素因其拥有多种药理作用而备受关注, 尤其是在重金属镉、铅中毒治疗中的潜在应用前景备受关注。大量的体内、外实验研究结果表明, 姜黄素具有螯合重金属、抗氧化、抗炎、维持锌稳态、调节脂联素等特性, 可以减轻重金属镉、铅的吸收及其引起的氧化应激反应和组织损伤, 具有潜在的应用前景。

尽管目前针对姜黄素治疗重金属镉、铅中毒的临床试验数据仍然有限, 但前期研究成果为其未来的临床应用提供了坚实的理论基础和实验依据。最近也有报道姜黄素在代谢综合征^[88]、动脉硬化^[89]、癌症药物辅助性疗法^[90]、严重急性呼吸综合征冠状病毒 2^[91]等相关疾病中进行临床试验取得积极的效果。这些临床试验结果为进一步探索姜黄素的医疗应用提供了有益的线索。未来的研究应进一步探索姜黄素在重金属镉、铅中毒治疗中的安全性和有效性, 开发更高效的递送系统, 并评估其与其他治疗方法的联合应用, 以期推动姜黄素在重金属镉、铅中毒防治中的实际应用。

6 结语与展望

随着环境中重金属镉、铅污染加大, CVD、代谢性综合征、神经退行性疾病发生与发展加剧已成为一种不可逆的趋势, 严重威胁人类生命健康。中药治疗重金属镉、铅中毒具有一定优势, 其不良反应小、安全性高^[92]。姜黄素能是一种来源于中药姜黄根茎部的多酚类物质, 其结构上具有酮-烯醇互换的结构, 可络合镉、铅离子, 具有降低铅、镉毒性的开发价值。目前螯合剂、化疗药物均无法维持锌稳态, 姜黄素被发现能够调节疾病中锌稳态失衡, 特别是姜黄素-锌络合物更具有优势, 具有广泛的应用前景。姜黄素还被发现能够影响体内脂联素水平, 这对代谢性疾病治疗具有重大意义。然而姜黄素的溶解性差、生物利用度低^[93-94], 因而制约了姜黄素和姜黄素-锌广泛的临床应用。随着具有更高生物利用度的姜黄素或姜黄素-锌制剂的研发及更有深度

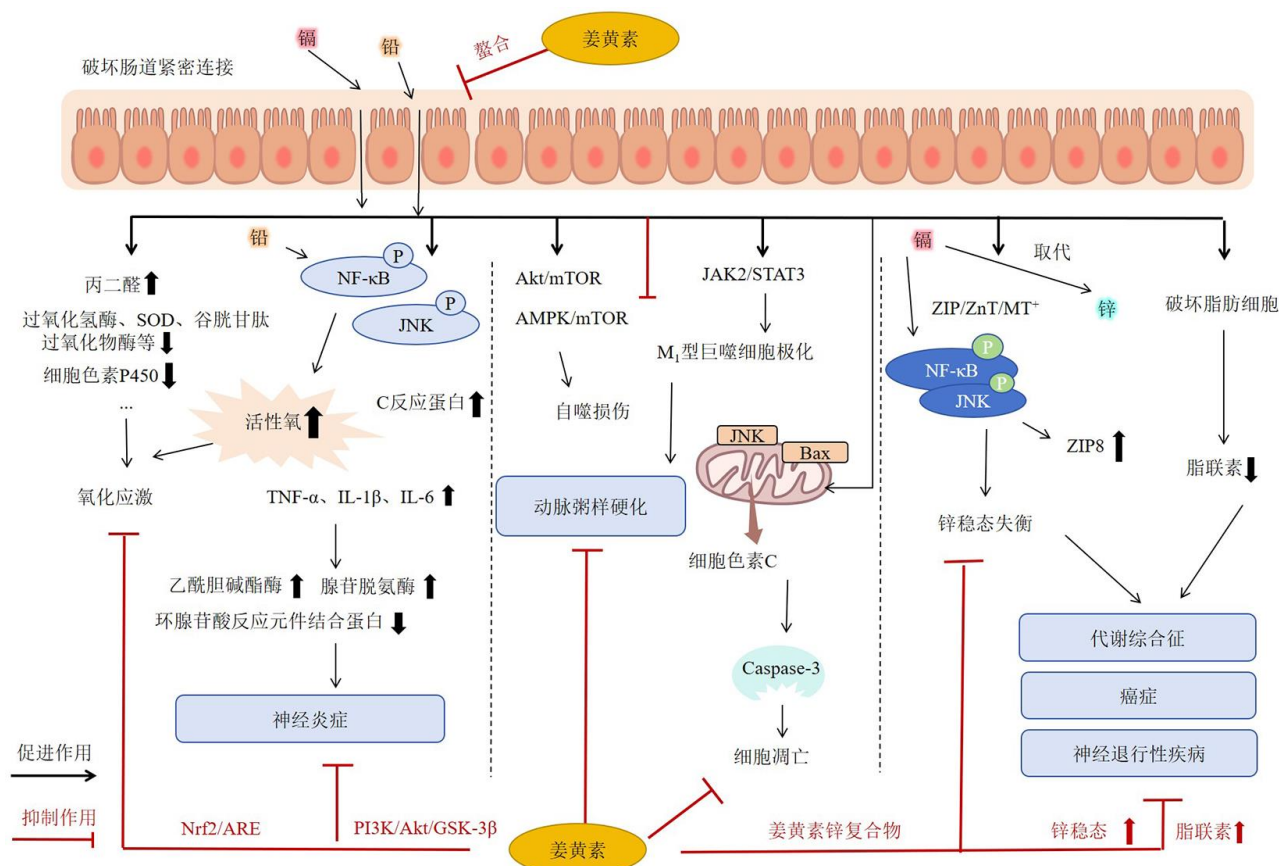


图 2 姜黄素拮抗重金属镉、铅毒性的机制

Fig. 2 Mechanism of curcumin antagonism of heavy metal cadmium and lead toxicity

的姜黄素抗重金属镉、铅原理和机制的揭示，姜黄素有望成为安全、高效、不良反应小的预防和治疗重金属中毒的候选药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姚欢丽, 李宁. 大米中镉污染现状研究 [J]. 农业与技术, 2023, 43(24): 33-36.
- [2] 王燕, 林海, 符大天, 等. 儿童铅中毒特性及临床诊治研究进展 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(8): 874-877.
- [3] Anđelković M, Djordjevic A B, Vukelić D, *et al.* Cadmium and lead implication in testis cancer; is there a connection? [J]. *Chemosphere*, 2023, 330: 138698.
- [4] Zimta A A, Schitcu V, Gurzau E, *et al.* Biological and molecular modifications induced by cadmium and arsenic during breast and prostate cancer development [J]. *Environ Res*, 2019, 178: 108700.
- [5] Furtak G, Kozłowski M, Kwiatkowski S, *et al.* The role of lead and cadmium in gynecological malignancies [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2468.
- [6] Li X J, Brejnrod A D, Ernst M, *et al.* Heavy metal exposure causes changes in the metabolic health-associated gut microbiome and metabolites [J]. *Environ Int*, 2019, 126: 454-467.
- [7] Hong H H, Xu Y D, Xu J, *et al.* Cadmium exposure impairs pancreatic β -cell function and exaggerates diabetes by disrupting lipid metabolism [J]. *Environ Int*, 2021, 149: 106406.
- [8] Kawakami T, Sugimoto H, Furuichi R, *et al.* Cadmium reduces adipocyte size and expression levels of adiponectin and Peg1/Mest in adipose tissue [J]. *Toxicology*, 2010, 267(1/2/3): 20-26.
- [9] Daniel P V, Kamthan M, Thakur S, *et al.* Molecular pathways dysregulated by Pb^{2+} exposure prompts pancreatic beta-cell dysfunction [J]. *Toxicol Res*, 2022, 11(1): 206-214.
- [10] Lamas G A, Ujueta F, Navas-Acien A. Lead and cadmium as cardiovascular risk factors: The burden of proof has been met [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(10): e018692.
- [11] Rasin P, Sreekanth A. Cadmium exposure and cardiovascular diseases [J]. *Chem Res Toxicol*, 2023, 36(9): 1441-1443.
- [12] Lin C Y, Wang C K, Sung F C, *et al.* The association among urinary lead and cadmium, serum adiponectin, and serum

- apoptotic microparticles in a young Taiwanese population [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4528.
- [13] Bakulski K M, Seo Y A, Hickman R C, *et al.* Heavy metals exposure and Alzheimer's disease and related dementias [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(4): 1215-1242.
- [14] Wang H, Zhang L, Xia Z G, *et al.* Effect of chronic cadmium exposure on brain and liver transporters and drug-metabolizing enzymes in male and female mice genetically predisposed to Alzheimer's disease [J]. *Drug Metab Dispos*, 2022, 50(10): 1414-1428.
- [15] Lu Y M, Han Y F, Yin H, *et al.* Cadmium induces apoptosis of pig lymph nodes by regulating the PI3K/Akt/HIF-1 α pathway [J]. *Toxicology*, 2021, 451: 152694.
- [16] Zhou L, Wang S S, Cao L N, *et al.* Lead acetate induces apoptosis in Leydig cells by activating PPAR γ /Caspase-3/ PARP pathway [J]. *Int J Environ Health Res*, 2021, 31(1): 34-44.
- [17] Shen T, Zhao Q, Luo Y M, *et al.* Investigating the role of zinc in atherosclerosis: A review [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1358.
- [18] Aziz M T, El-Asmar M F, Rezaq A M, *et al.* Effects of a novel curcumin derivative on insulin synthesis and secretion in streptozotocin-treated rat pancreatic islets *in vitro* [J]. *Chin Med*, 2014, 9(1): 3.
- [19] Ha J H, Prela O, Carpizo D R, *et al.* p53 and zinc: A malleable relationship [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 895887.
- [20] Xu Y S, Xiao G R, Liu L, *et al.* Zinc transporters in Alzheimer's disease [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 106.
- [21] Yu H T, Zhen J, Leng J Y, *et al.* Zinc as a countermeasure for cadmium toxicity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 340-346.
- [22] Fujie T, Ito K, Ozaki Y, *et al.* Induction of ZIP8, a ZIP transporter, via NF- κ B signaling by the activation of I κ B α and JNK signaling in cultured vascular endothelial cells exposed to cadmium [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 434: 115802.
- [23] Attia S M, Varadharajan K, Shanmugakonar M, *et al.* Cadmium: An emerging role in adipose tissue dysfunction [J]. *Expo Health*, 2022, 14(1): 171-183.
- [24] Zhou Y, Addai F P, Zhang X S, *et al.* Heavy metal-induced lipogenic gene aberration, lipid dysregulation and obesogenic effect: A review [J]. *Environ Chem Lett*, 2022, 20(3): 1611-1643.
- [25] Wang X, Karvonen-Gutierrez C A, Mukherjee B, *et al.* Urinary metals and adipokines in midlife women: The Study of Women's Health Across the nation (SWAN) [J]. *Environ Res*, 2021, 196: 110426.
- [26] Kaur R, Rawal R. Influence of heavy metal exposure on gut microbiota: Recent advances [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(12): e23485.
- [27] Björklund G, Mutter J, Aaseth J. Metal chelators and neurotoxicity: Lead, mercury, and arsenic [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(12): 3787-3797.
- [28] Ravalli F, Vela Parada X, Ujueta F, *et al.* Chelation therapy in patients with cardiovascular disease: A systematic review [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6): e024648.
- [29] Homma K, Yasuyo W, Mari E, *et al.* Zinc deficiency in end-stage hepatocellular carcinoma patients treated with chemotherapy [J]. *J Agriculture Sci*, 2013, 58(3): 194-198.
- [30] Muselin F, Dumitrescu E, Berbeca A, *et al.* The effect of cisplatin administration on certain trace elements homeostasis in rats and the protective effect of silver birch (*Betula pendula*) sap [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 50: 474-481.
- [31] Wu R H, Mei X T, Wang J S, *et al.* Zn(ii)-curcumin supplementation alleviates gut dysbiosis and zinc dyshomeostasis during doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Food Funct*, 2019, 10(9): 5587-5604.
- [32] Killilea A N, Downing K H, Killilea D W. Zinc deficiency reduces paclitaxel efficacy in LNCaP prostate cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2007, 258(1): 70-79.
- [33] Mary C V, Vijayakumar S, Shankar R. Metal chelating ability and antioxidant properties of curcumin-metal complexes - A DFT approach [J]. *J Mol Graph Model*, 2018, 79: 1-14.
- [34] Prasad S, DuBourdieu D, Srivastava A, *et al.* Metal-curcumin complexes in therapeutics: An approach to enhance pharmacological effects of curcumin [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7094.
- [35] Daniel S, Limson J L, Dairam A, *et al.* Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain [J]. *J Inorg Biochem*, 2004, 98(2): 266-275.
- [36] Tubsakul A, Sangartit W, Pakdeechote P, *et al.* Curcumin mitigates hypertension, endothelial dysfunction and oxidative stress in rats with chronic exposure to lead and cadmium [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2021, 253(1): 69-76.
- [37] Abubakar K, Muhammad Mailafiya M, Danmaigoro A, *et al.* Curcumin attenuates lead-induced cerebellar toxicity in rats via chelating activity and inhibition of oxidative stress [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(9): 453.
- [38] Barzegar A, Moosavi-Movahedi A A. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity

- of curcumin [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26012.
- [39] Cengiz M, Gür B, Sezer C V, *et al.* Alternations in interleukin-1 β and nuclear factor kappa beta activity (NF- κ B) in rat liver due to the co-exposure of cadmium and arsenic: Protective role of curcumin [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2023, 102: 104218.
- [40] Makwana C N, Patel U D, Rao S S, *et al.* Protective effect of quercetin and curcumin against cadmium-induced alterations in brain cortex and heart of rats [J]. *Ap*, 2021, doi: 10.21276/ap.2021.10.2.49.
- [41] Namgyal D, Ali S, Mehta R, *et al.* The neuroprotective effect of curcumin against Cd-induced neurotoxicity and hippocampal neurogenesis promotion through CREB-BDNF signaling pathway [J]. *Toxicology*, 2020, 442: 152542.
- [42] Namgyal D, Ali S, Hussain M D, *et al.* Curcumin ameliorates the Cd-induced anxiety-like behavior in mice by regulating oxidative stress and neuro-inflammatory proteins in the prefrontal cortex region of the brain [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(11): 1710.
- [43] Changlek S, Rana M N, Phyu M P, *et al.* Curcumin suppresses lead-induced inflammation and memory loss in mouse model and *in silico* molecular docking [J]. *Foods*, 2022, 11(6): 856.
- [44] Goudarzi N, Mohammad Valipour S, Nooritahneh A, *et al.* Pharmacological evidences for curcumin neuroprotective effects against lead-induced neurodegeneration: Possible role of Akt/GSK3 signaling pathway [J]. *Iran J Pharm Res*, 2020, 19(3): 494-508.
- [45] Alhusaini A M, Fadda L M, Alsharafi H, *et al.* L-ascorbic acid and curcumin prevents brain damage induced via lead acetate in rats: Possible mechanisms [J]. *Dev Neurosci*, 2022, 44(2): 59-66.
- [46] Amooei M, Meshkati Z, Nasiri R, *et al.* Cognitive decline prevention in offspring of Pb²⁺ exposed mice by maternal aerobic training and Cur/CaCO₃@Cur supplementations: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 209: 111785.
- [47] Almenara C C P, Oliveira T F, Padilha A S. The role of antioxidants in the prevention of cadmium-induced endothelial dysfunction [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(30): 3667-3675.
- [48] Zhang L, Li C H, Wang S C, *et al.* Tetrahydrocurcumin-related vascular protection: An overview of the findings from animal disease models [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5100.
- [49] Momeni H R, Eskandari N. Curcumin protects the testis against cadmium-induced histopathological damages and oxidative stress in mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(5): 653-661.
- [50] Abd-Allah E R, Abd El-Rahman H A. Ameliorative effects of a curcumin vitamin E nanocomposite coated with olive oil against cadmium chloride-induced testicular damage [J]. *Andrologia*, 2022, 54(4): e14362.
- [51] Abdel Latif H, Abdel Khalek R, AbdelGalil W, *et al.* Nanocurcumin versus mesenchymal stem cells in ameliorating the deleterious effects in the cadmium-induced testicular injury: A crosstalk between oxidative and apoptotic markers [J]. *Andrologia*, 2020, 52(10): e13760.
- [52] Yang S H, He J B, Yu L H, *et al.* Protective role of curcumin in cadmium-induced testicular injury in mice by attenuating oxidative stress via Nrf2/ARE pathway [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(33): 34575-34583.
- [53] Alhusaini A M, Fadda L M, Hasan I H, *et al.* Role of some natural anti-oxidants in the down regulation of Kim, VCAM1, Cystatin C protein expression in lead acetate-induced acute kidney injury [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(2): 360-367.
- [54] Giri S S, Kim M J, Kim S G, *et al.* Role of dietary curcumin against waterborne lead toxicity in common carp *Cyprinus carpio* [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 219: 112318.
- [55] Abubakar K, Mailafiya M M, Chiroma S M, *et al.* Ameliorative effect of curcumin on lead-induced hematological and hepatorenal toxicity in a rat model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(6): e22483.
- [56] Alhusaini A, Fadda L, Hasan I H, *et al.* Curcumin ameliorates lead-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation, and modulating Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 703.
- [57] Mailafiya M M, Abubakar K, Chiroma S M, *et al.* Curcumin-loaded cockle shell-derived calcium carbonate nanoparticles: A novel strategy for the treatment of lead-induced hepato-renal toxicity in rats [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(6): 1538-1552.
- [58] da Costa P, Gonçalves J F, Baldissarelli J, *et al.* Curcumin attenuates memory deficits and the impairment of cholinergic and purinergic signaling in rats chronically exposed to cadmium [J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(1): 70-83.
- [59] Akinyemi A J, Okonkwo P K, Faboya O A, *et al.* Curcumin improves episodic memory in cadmium induced memory impairment through inhibition of acetylcholinesterase and adenosine deaminase activities in a rat model [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(1): 87-95.

- [60] Akinyemi A J, Adeniyi P A. Effect of essential oils from ginger (*Zingiber officinale*) and turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes on some inflammatory biomarkers in cadmium induced neurotoxicity in rats [J]. *J Toxicol*, 2018, 2018: 4109491.
- [61] 白云峰, 刘启玲, 李娟, 等. 姜黄素介导 HO-1 调控 Nrf2 信号通路对镉致肾损伤的保护机制研究 [J]. *毒理学杂志*, 2020, 34(4): 291-295.
- [62] Cai Y, Huang C M, Zhou M Y, *et al.* Role of curcumin in the treatment of acute kidney injury: Research challenges and opportunities [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154306.
- [63] Avila-Rojas S H, Lira-León A, Aparicio-Trejo O E, *et al.* Role of autophagy on heavy metal-induced renal damage and the protective effects of curcumin in autophagy and kidney preservation [J]. *Medicina*, 2019, 55(7): 360.
- [64] 万字. JAK2/STAT3 调控巨噬细胞极化在镉促动脉粥样硬化中的作用机制及姜黄素干预研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [65] Malhotra A, Nair P, Dhawan D K. Curcumin and resveratrol synergistically stimulate p21 and regulate COX-2 by maintaining adequate zinc levels during lung carcinogenesis [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2011, 20(5): 411-416.
- [66] Wahyudi L D, Yu S H, Cho M K. The effect of curcumin on the cadmium-induced mitochondrial apoptosis pathway by metallothionein 2A regulation [J]. *Life Sci*, 2022, 310: 121076.
- [67] Perveen H, Chattopadhyay S, Maity M, *et al.* Involvement of proinflammatory cytokines and metallothionein in the repairing of arsenic-mediated uterine tissue damage by curcumin [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2019, 30(4): 20170179.
- [68] Agarwal R, Goel S K, Behari J R. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury [J]. *J Appl Toxicol*, 2010, 30(5): 457-468.
- [69] Wang Y G, Zhou S S, Sun W Q, *et al.* Inhibition of JNK by novel curcumin analog C66 prevents diabetic cardiomyopathy with a preservation of cardiac metallothionein expression [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(11): E1239-E1247.
- [70] Wu L, Xu G D, Li N, *et al.* Curcumin analog, HO-3867, induces both apoptosis and ferroptosis via multiple mechanisms in NSCLC cells with wild-type p53 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 8378581.
- [71] Islam T, Albracht-Schulte K, Ramalingam L, *et al.* Anti-inflammatory mechanisms of polyphenols in adipose tissue: Role of gut microbiota, intestinal barrier integrity and zinc homeostasis [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 115: 109242.
- [72] Wang J Q, Chang R C C, Chu J M T, *et al.* Is adiponectin deficiency a critical factor for sevoflurane induced neurocognitive dysfunction? [J]. *Med Hypotheses*, 2024, 182: 111241.
- [73] Hafiane A. Adiponectin-mediated regulation of the adiponectin cascade in cardiovascular disease: Updates [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 694: 149406.
- [74] Adibian M, Hodaei H, Nikpayam O, *et al.* The effects of curcumin supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, serum adiponectin, and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5): 1374-1383.
- [75] Elbaset M A, Nasr M, Ibrahim B M M, *et al.* Curcumin nanoemulsion counteracts hepatic and cardiac complications associated with high-fat/high-fructose diet in rats [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14442.
- [76] Mirhafez S R, Farimani A R, Dehhabe M, *et al.* Effect of phytosomal curcumin on circulating levels of adiponectin and leptin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28: 183-189.
- [77] Funamoto M, Shimizu K, Sunagawa Y, *et al.* Effects of highly absorbable curcumin in patients with impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8208237.
- [78] Seyithanoğlu M, Öner-İyidoğan Y, Doğru-Abbasoğlu S, *et al.* The effect of dietary curcumin and capsaicin on hepatic fetuin-a expression and fat accumulation in rats fed on a high-fat diet [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2016, 122(2): 94-102.
- [79] Panahi Y, Hosseini M S, Khalili N, *et al.* Effects of supplementation with curcumin on serum adipokine concentrations: A randomized controlled trial [J]. *Nutrition*, 2016, 32(10): 1116-1122.
- [80] Pivari F, Mingione A, Piazzini G, *et al.* Curcumin supplementation (Meriva®) modulates inflammation, lipid peroxidation and gut microbiota composition in chronic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(1): 231.
- [81] Cao S T, Wang C C, Yan J T, *et al.* Curcumin ameliorates oxidative stress-induced intestinal barrier injury and mitochondrial damage by promoting Parkin dependent mitophagy through AMPK-TFEB signal pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 147: 8-22.
- [82] Pabis K, Gundacker C, Giacconi R, *et al.* Zinc supplementation can reduce accumulation of cadmium in aged metallothionein transgenic mice [J]. *Chemosphere*,

- 2018, 211: 855-860.
- [83] Wani A L, Hammad Ahmad Shadab G G, Afzal M. Lead and zinc interactions - An influence of zinc over lead related toxic manifestations [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 64: 126702.
- [84] Zhang Z Y, Yu J, Xie J, *et al.* Improvement roles of zinc supplementation in low dose lead induced testicular damage and glycolytic inhibition in mice [J]. *Toxicology*, 2021, 462: 152933.
- [85] Yu Y Y, Chen S J, Chen M, *et al.* Effect of cadmium-polluted diet on growth, salinity stress, hepatotoxicity of juvenile Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*): Protective effect of Zn(II)-curcumin [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2016, 125: 176-183.
- [86] Wu R H, Mei X T, Ye Y B, *et al.* Zn(II)-curcumin solid dispersion impairs hepatocellular carcinoma growth and enhances chemotherapy by modulating gut microbiota-mediated zinc homeostasis [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104454.
- [87] DuBourdieu D, Talukder J, Srivastava A, *et al.* Efficacy of Turmi Zn, a metallic complex of curcuminoids-tetrahydrocurcumin and zinc on bioavailability, antioxidant, and cytokine modulation capability [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1664.
- [88] Bateni Z, Behrouz V, Rahimi H R, *et al.* Effects of nano-curcumin supplementation on oxidative stress, systemic inflammation, adiponectin, and NF- κ B in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind clinical trial [J]. *J Herb Med*, 2022, 31: 100531.
- [89] Alidadi M, Sahebkar A, Eslami S, *et al.* The effect of curcumin supplementation on pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1308: 1-11.
- [90] Howells L M, Iwuji C O O, Irving G R B, *et al.* Curcumin combined with FOLFOX chemotherapy is safe and tolerable in patients with metastatic colorectal cancer in a randomized phase IIa trial [J]. *J Nutr*, 2019, 149(7): 1133-1139.
- [91] Teshima K, Tanaka T, Ye Z, *et al.* Antiviral activity of curcumin and its analogs selected by an artificial intelligence-supported activity prediction system in SARS-CoV-2-infected VeroE6 cells [J]. *Nat Prod Res*, 2024, 38(5): 867-872.
- [92] 李洁, 程双, 董丹阳, 等. 土茯苓解重金属铅毒性物质基础的初步研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(1): 117-125.
- [93] 李宏龙, 王明明, 金子恒, 等. 基于斑马鱼模型的水溶性姜黄素制剂抗血栓和抗炎活性研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(10): 2172-2178.
- [94] 张心洁, 廖洋洋, 廖婉, 等. 姜黄素固体脂质纳米粒和微胶囊的制备、表征及体内药动学的比较研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1386-1396.

[责任编辑 赵慧亮]