

丹桃金提取物对慢性铅中毒模型小鼠肝、肾氧化应激损伤的改善作用研究^Δ

张永昕^{1*}, 曹春芽², 龚明^{2#} (1. 解放军南部战区空军医院药剂科, 广州 510602; 2. 湖南医药学院药学院, 湖南怀化 418000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)24-3026-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.24.13

摘要 目的: 研究丹桃金(丹参、桃仁、郁金)提取物对慢性铅中毒模型小鼠肾、肝氧化应激损伤的改善作用。方法: 将72只小鼠随机分为正常对照组、模型组、阳性对照组(二巯基丁二酸, 70 mg/kg)和丹桃金提取物低、中、高剂量组(20、40、60 g/kg), 每组12只。除正常对照组外, 其余各组小鼠均腹腔注射醋酸铅溶液20 mg/kg(隔日1次, 连续20 d)建立慢性铅中毒模型。建模完成后, 各给药组小鼠灌胃相应药物, 正常对照组和模型组小鼠灌胃等体积水, 每日1次, 连续20 d。末次给药后, 称定小鼠体质量, 计算脏器(肾脏、肝脏)系数, 采用全自动生化检测仪检测血清中天冬氨酸转氨酶(ALT)、丙氨酸转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)水平, 苏木精-伊红染色法观察肝、肾组织病理学特征, 酶联免疫吸附测定法检测肝、肾组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平。结果: 与正常对照组比较, 模型组和丹桃金提取物各剂量组小鼠体质量(高剂量组除外)和SOD(高剂量组除外)、GSH-Px水平均显著降低, 肾脏系数(高剂量组除外)、肝脏系数(低、中、高剂量组除外)和BUN(高剂量组除外)、Scr、AST(高剂量组除外)、ALT、MDA水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 肾小球、肾小管上皮细胞萎缩, 肝细胞排列松散及部分细胞坏死。与模型组比较, 阳性对照组和丹桃金提取物各剂量组小鼠体质量和SOD、GSH-Px水平均显著升高, 肾脏系数、肝脏系数和BUN、Scr、AST、ALT、MDA水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 且丹桃金提取物中、高剂量组小鼠肝、肾组织病理学变化显著改善。结论: 丹桃金提取物对慢性铅中毒模型小鼠肝、肾氧化应激损伤均有改善作用, 其作用机制可能与消除活性氧自由基、抑制脂质过氧化、增强抗氧化防御能力有关。

关键词 丹桃金提取物; 慢性铅中毒; 氧化应激; 抗氧化; 小鼠

Improvement Effects of Dantaojin Extract on Oxidative Stress Injury of Liver and Kidney in Chronic Lead Poisoning Model Mice

ZHANG Yongxin¹, CAO Chunya², GONG Ming² (1. Dept. of Pharmacy, Air Force Hospital of Southern Theater Command PLA, Guangzhou 510602, China; 2. School of Pharmacy, Hunan Medical College, Hunan Huaihua 418000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the improvement effects of Dantaojin (*Salvia miltiorrhiza*, *Persicae Semen*, *Curcuma Radix*) extract on oxidative stress of liver and kidney in chronic lead poisoning model mice. **METHODS:** Totally 72 mice were randomly divided into normal control group, model group, positive control group (dimercaptosuccinate, 70 mg/kg), Dantaojin extract low-dose, medium-dose and high-dose groups (20, 40, 60 g/kg), with 12 mice in each group. Except for normal control group, other groups were given intraperitoneal injection of lead acetate solution 20 mg/kg (every other day, consecutive 20 days) to establish chronic lead poisoning model. After modeling, administration groups were given relevant medicine intragastrically, normal control group and model group were given constant volume of water intragastrically, once a day, for consecutive 20 days. After last medication, body weight of mice was weighed, and organ coefficients (kidney and liver) were calculated. Serum levels of ALT, AST, BUN and Scr were determined by automatic biochemical detector. HE staining was used to observe histopathological features of liver and kidney. ELISA method was used to determine the levels of GSH-Px, SDO and MDA in liver and renal tissue. **RESULTS:** Compared with normal control group, body weight (except for high-dose group), the levels of SOD (except for high-dose group) and GSH-Px were all decreased significantly in model group and Dantaojin extract groups, while the renal coefficients (except for high-dose group), liver coefficients (except for low-dose, medium-dose and high-dose group), the levels of BUN (except for high-dose group), Scr, AST (except for high-dose group), ALT and MDA were increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The epithelial cells of glomerulus and renal tubules were atrophied, the arrangement of hepatocytes was loose

and some cells were necrotic. Compared with model group, body weight, the levels of SOD and GSH-Px were increased significantly in positive control group and Dantaojin extract groups, while the renal and liver coefficients, the levels of BUN, Scr, AST, ALT and MDA were decreased significantly

^Δ 基金项目: 湖南省科技计划项目(No.2015SK20167)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学、中药药理。电话: 020-61639532。E-mail: 20691072@qq.com

通信作者: 副教授, 硕士。研究方向: 中药有效成分的提取分离。E-mail: bdzjyxn123@163.com

($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Histopathological features of liver and renal tissue were improved significantly in Dantaojin extract medium-dose and high-dose groups. CONCLUSIONS: Dantaojin extract could improve oxidant stress injury in liver and renal tissue, the mechanism of which may be associated with eliminating reactive oxygen radicals, inhibiting lipid peroxidation and enhancing antioxidant defense ability.

KEYWORDS Dantaojin extract; Chronic lead poisoning; Oxidative stress; Anti-oxidation; Mice

随着国民经济水平的不断提升以及工业化生产中铅的大量使用,致使铅污染已成为目前主要的环境问题之一。人体与铅接触后,铅可经呼吸道、消化道进入并蓄积于人体内,对心血管系统、神经系统、血液系统、骨骼系统、生殖系统等造成严重损害^[1]。慢性铅中毒的临床表现是非特异性的,主要包括学习记忆力下降,贫血,心脏、肝脏、睾丸等器官功能损伤^[2-6]。已有研究表明,氧化应激是铅中毒的机制之一,铅能增加细胞活性氧,改变抗氧化酶活性和脂质过氧化水平,破坏机体抗氧化防御体系,引起细胞的氧化损伤^[7-9]。目前,临床上使用的药物主要以依地酸二钠钙、二巯丁二酸钠为代表,其机制主要是通过螯合体内的铅以促进其排泄,但是此类药物易引发人体电解质紊乱的不良反应^[10]。已有研究表明,中药对疾病的治疗具有多组分、多靶点、多环节、毒副作用小的特点^[11-12],因而从中药中寻找预防与治疗慢性铅中毒的安全药物具有广阔的前景。

传统的化瘀解毒方由丹参、桃仁、郁金、炙大黄、甘草、绿豆、土茯苓、昆布、金银花、木通、泽泻和金钱草组成,具有化瘀行滞、解毒利湿、祛邪的功效,临床上将其用于防治职业性铅中毒取得了良好的效果^[13]。为简化组方成分,本课题组对其中丹参、桃仁、郁金等3种主要药材进行研究。丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎,桃仁为蔷薇科植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 或山桃 *Prunus davidiana* (Carr.) Franch. 的干燥成熟种子,郁金为姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling、姜黄 *Curcuma longa* L.、广西莪术 *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 的干燥块根^[14]。现代药理研究表明,丹参可改善微循环、调节中枢作用,并具有抗氧化活性^[15];桃仁具有增强机体免疫力、抗氧化的药理作用^[16-17];郁金具有抑制中枢神经、改善血液流变性、抗自由基损伤、保护肝脏等作用^[18]。基于此,本文研究了丹桃金(丹参、桃仁、郁金)提取物对慢性铅中毒模型小鼠肾、肝氧化应激的改善作用,旨在为临床治疗铅中毒提供参考。

1 材料

1.1 仪器

7600型全自动生化检测仪(日本Hitachi公司);NE600型光学显微镜(宁波永新光学股份有限公司)。

1.2 药品与试剂

丹参、桃仁、郁金药材均购自怀化龙源大药房连锁有限公司,经湖南医药学院周群副教授鉴定分别为

S. miltiorrhiza 的干燥根和根茎、*P. persica* 的干燥成熟种子、*C. wenyujin* 的干燥块根。醋酸铅(上海沪试化工有限公司,批号:20170321);二巯基丁二酸原料药(DMSA,阳性对照,美国Sigma公司,纯度:98%);苏木精-伊红(HE)染液[基尔顿生物科技(上海)有限公司,批号:20170713];天冬氨酸转氨酶(AST,批号:20170522)、丙氨酸转氨酶(ALT,批号:20170526)、血清尿素氮(BUN,批号:20170812)、血肌酐(Scr,批号:20170520)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px,批号:20170815)、丙二醛(MDA,批号:20170514)、超氧化物歧化酶(SOD,批号:20170720)检测试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供;其余试剂均为分析纯或实验室常用规格,水为纯化水。

1.3 动物

SPF级昆明种小鼠72只,雄性,体质量(20±2)g,由南方医科大学动物中心提供,动物生产许可证号为SCXK(粤)2016-0041。

2 方法

2.1 丹桃金提取物的制备

分别取丹参14.0 g、桃仁7.0 g、郁金8.5 g(药材比例参考化瘀解毒方和2015年版《中国药典》设置),共3份,加9倍量(mL/g)70%乙醇回流提取1.5 h,提取液分别浓缩至质量浓度2、4、6 g/mL(以生药总量计),备用。

2.2 DMSA、醋酸铅标准溶液的制备

取DMSA和醋酸铅适量,分别以水溶解、稀释,制成质量浓度分别为7、2 mg/mL的标准溶液,备用。

2.3 分组、造模与给药

将小鼠适应喂养1周后,随机分为正常对照组、模型组、阳性对照组和丹桃金提取物低、中、高剂量组,每组12只。除正常对照组小鼠腹腔注射生理盐水外,其余各组小鼠均腹腔注射醋酸铅标准溶液20 mg/kg,隔日1次,连续20 d,建立慢性铅中毒模型。建模完成后,阳性对照组小鼠灌胃DMSA标准溶液70 mg/kg,丹桃金提取物低、中、高剂量组小鼠分别灌胃丹桃金提取物20、40、60 g/kg(以生药量计),正常对照组和模型组小鼠均灌胃等体积水,每日1次,连续20 d。各药物组的给药剂量均根据前期预实验结果设置。

2.4 标本采集与处理

末次给药后,小鼠禁食不禁水24 h,称定其体质量后,于眼眶取血0.1 mL,处死,迅速摘取小鼠的肾脏和肝脏,用生理盐水洗净,吸干水分,称定质量。取左肾和部分肝组织,用10%甲醛溶液固定,用于组织病理学观察;

右肾以及剩余部分肝组织低温(-20℃)冷冻保存,用于进行氧化应激指标的检测。

2.5 小鼠脏器系数计算

按如下公式计算各组小鼠的肝/肾脏系数:肝/肾脏系数(%)=肝/肾脏质量(g)/体质量(g)×100%。

2.6 小鼠血清生化指标测定

取“2.4”项下血样,以3 000 r/min离心3 min,分离血清,采用全自动生化检测仪测定各组小鼠的肾脏指标(BUN、Scr)和肝脏指标(ALT、AST)水平。严格按试剂盒说明书方法操作。

2.7 小鼠组织病理学特征观察

取“2.4”项下用10%甲醛溶液固定后的肾组织和肝组织适量,经乙醇脱水、石蜡包埋后,切片(厚度约3 μm),二甲苯溶液脱蜡,HE染色,脱水,封片,使用光学显微镜观察各组小鼠肾组织和肝组织病理学特征。

2.8 小鼠氧化应激指标测定

取“2.4”项下低温冷冻保存的肾组织和肝组织适量,放置至室温,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)以酶标仪检测各组小鼠肾组织和肝组织中GSH-Px、SOD、MDA水平。严格按照各试剂盒说明书操作。

2.9 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析和双尾 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠体质量与脏器系数

与正常对照组比较,模型组和丹桃金提取物低、中剂量组小鼠的体质量均显著降低,肾脏系数和肝脏系数(低、中剂量组除外)均显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,阳性对照组和丹桃金提取物各剂量组小鼠的体质量均显著升高,肾脏系数和肝脏系数均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。丹桃金提取物对模型小鼠体质量和脏器系数的影响见表1。

表1 丹桃金提取物对模型小鼠体质量和脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab 1 Effects of Dantaojin extract on body weight and organ coefficients of model mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	体质量,g	肾脏系数,%	肝脏系数,%
正常对照组	30.00 ± 1.91	1.35 ± 0.33	4.42 ± 0.14
模型组	23.09 ± 1.57*	1.91 ± 0.32*	4.93 ± 0.23*
阳性对照组	29.32 ± 2.07**	1.36 ± 0.18**	4.57 ± 0.21**
丹桃金提取物低剂量组	26.36 ± 2.32**	1.81 ± 0.26**	4.81 ± 0.22*
丹桃金提取物中剂量组	27.94 ± 1.66***	1.66 ± 0.27***	4.75 ± 0.14*
丹桃金提取物高剂量组	28.35 ± 2.14**	1.42 ± 0.17**	4.64 ± 0.17**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,** $P < 0.05$,*** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$; vs. model group, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

3.2 小鼠血清肾脏指标

与正常对照组比较,模型组和丹桃金提取物各剂量组小鼠血清BUN(高剂量组除外)和Scr水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和丹桃金提取物各剂量组小鼠血清BUN和Scr水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。丹桃金提取物对模型小鼠血清BUN和Scr水平的影响见表2。

表2 丹桃金提取物对模型小鼠血清BUN和Scr水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab 2 Effect of Dantaojin extract on the serum levels of BUN and Scr in model mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	BUN,mmol/L	Scr,mmol/L
正常对照组	9.07 ± 1.35	51.21 ± 5.50
模型组	54.26 ± 7.91**	198.66 ± 20.75**
阳性对照组	9.25 ± 1.27**	67.34 ± 8.51**
丹桃金提取物低剂量组	48.54 ± 6.75***	161.96 ± 15.04***
丹桃金提取物中剂量组	29.71 ± 4.22***	145.77 ± 9.54**
丹桃金提取物高剂量组	19.76 ± 1.51**	112.99 ± 16.71**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.3 小鼠血清肝脏指标

与正常对照组比较,模型组和丹桃金提取物各剂量组小鼠血清AST(高剂量组除外)和ALT水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和丹桃金提取物各剂量组小鼠血清AST和ALT水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。丹桃金提取物对模型小鼠血清AST和ALT水平的影响见表3。

表3 丹桃金提取物对模型小鼠血清AST和ALT水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab 3 Effect of Dantaojin extract on the serum levels of AST and ALT in model mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	AST,U/L	ALT,U/L
正常对照组	45.72 ± 5.35	39.41 ± 5.50
模型组	159.44 ± 12.91**	125.19 ± 9.75**
阳性对照组	96.75 ± 9.17**	72.67 ± 5.81**
丹桃金提取物低剂量组	142.55 ± 7.56***	96.16 ± 8.41***
丹桃金提取物中剂量组	118.89 ± 6.42**	66.14 ± 9.44**
丹桃金提取物高剂量组	80.77 ± 5.54**	62.11 ± 6.71**

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.4 小鼠组织病理学特征

3.4.1 肾脏 正常对照组小鼠肾组织细胞结构完整,组织无明显病理学变化。模型组小鼠肾组织结构模糊,肾小球、肾小管上皮细胞呈萎缩状态。与模型组比较,阳性对照组和丹桃金提取物中、高剂量组小鼠肾组织病理学变化均明显改善;丹桃金提取物低剂量组小鼠肾组织病理学变化虽有改善,但不明显。各组小鼠肾组织病理

学特征显微图见图1。

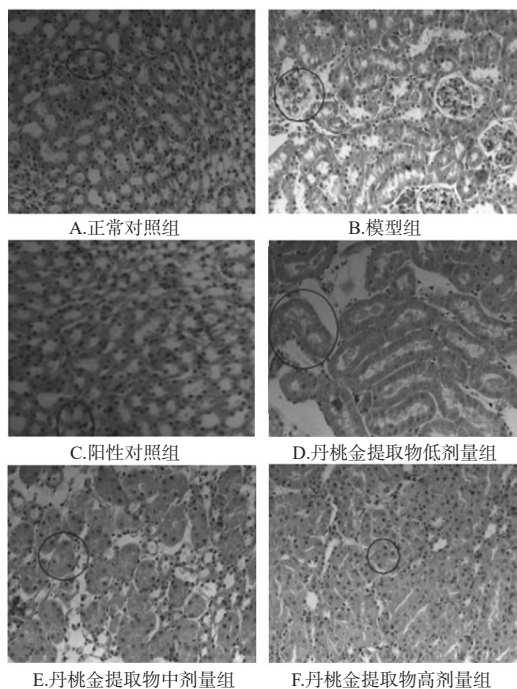


图1 各组小鼠肾组织病理学特征显微图(HE,×40)

Fig 1 Histopathological features micrographs of kidney in mice of each group (HE, × 40)

3.4.2 肝脏 正常对照组小鼠肝细胞排列紧密、结构完整,均无肿胀,组织无明显病理学变化。模型组小鼠肝细胞排列松散,出现细胞空泡,有部分细胞坏死。与模型组比较,阳性对照组和丹桃金提取物中、高剂量组小鼠肝组织病理学变化均明显改善;丹桃金提取物低剂量组小鼠肝组织病理学变化虽有改善,但不明显。各组小鼠肝组织病理学特征显微图见图2。

3.5 小鼠组织内SOD、GSH-Px、MDA水平

与正常对照组比较,模型组和丹桃金提取物各剂量组小鼠肾组织和肝组织中SOD(高剂量组除外)和GSH-Px水平均显著降低,MDA水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和丹桃金提取物各剂量组小鼠肾组织和肝组织中SOD和GSH-Px水平均显著增加,MDA水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。丹桃金提取物对模型小鼠肾组织和肝组织中SOD、GSH-Px、MDA水平的影响见表4、表5。

4 讨论

铅经呼吸道、消化道进入人体,其主要分布在血液、肾脏、肝脏中,最终破坏器官与组织的生理功能^[19-20]。肾脏和肝脏作为敏感靶器官,铅进入机体内会引起其一系列生理、生化指标的变化。临床上以AST、ALT作为肝脏的检测指标,以BUN、Scr作为肾脏的检测指标。当铅诱导肝脏功能受损时,肝脏中的AST、ALT进入血液,使得血清中AST、ALT水平升高;当肾功能受损时,肾小球滤过功能降低则会导致BUN、Scr水平升高。本研究组

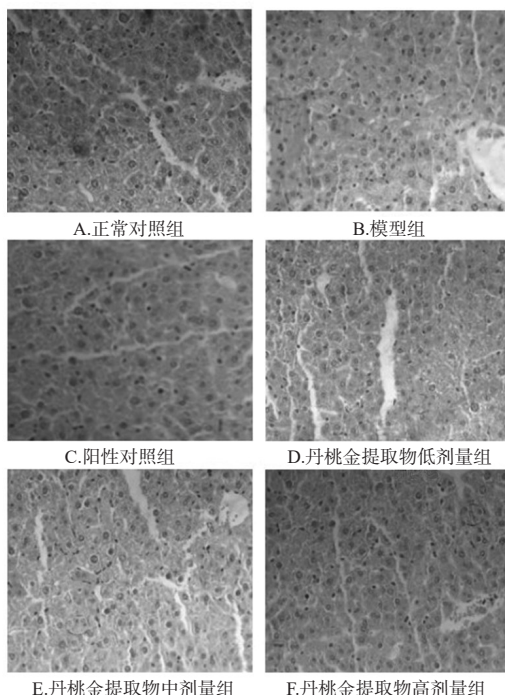


图2 各组小鼠肝组织病理学特征显微图(HE,×40)

Fig 2 Histopathological features micrographs of liver in mice of each group (HE, × 40)

表4 丹桃金提取物对模型小鼠肾组织中SOD、GSH-Px、MDA水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab 4 Effects of Dantaojin extract on the levels of SOD, GSH-Px and MDA in renal tissue of model mice($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	SOD,U/mg	GSH-Px,U/mg	MDA,nmol/mg
正常对照组	87.45±11.53	119.31±15.37	4.15±0.50
模型组	47.15±6.22**	65.29±11.95**	15.29±0.75**
阳性对照组	80.96±9.91 [#]	107.74±9.58 [#]	5.72±1.08 [#]
丹桃金提取物低剂量组	52.14±7.56**	68.96±7.81**	14.96±1.41**
丹桃金提取物中剂量组	59.18±6.42**	85.66±9.94**	11.66±0.94**
丹桃金提取物高剂量组	74.27±9.54 [#]	96.85±8.67 [#]	8.62±0.67 [#]

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$

织病理学特征和肾脏、肝脏指标观察/检测结果均显示,铅能诱导小鼠肾脏、肝脏损伤,提示铅中毒模型建立成功。经丹桃金提取物处理后,上述指标均有所改善,提示其能一定程度地改善铅诱导的小鼠肾脏、肝脏的损伤。

已有研究显示,SOD、GSH-Px抗氧化酶系在氧化应激中具有重要的防御作用^[21-22]。SOD可催化超氧阴离子,清除多余的超氧根离子^[23];GSH-Px能保护细胞膜免受过氧化物的损伤^[24]。MDA作为脂质过氧化的分解产物,能改变细胞膜流动性、通透性^[25]。由此可见,上述指标可直接反映机体清除自由基的能力。本研究结果显示,与模型组比较,丹桃金提取物可提升模型小鼠肾组

表5 丹桃金提取物对模型小鼠肝组织中SOD、GSH-Px、MDA水平的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab 5 Effects of Dantaojin extract on the levels of SOD, GSH-Px and MDA in liver tissue of model mice($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	SOD,U/mg	GSH-Px,U/mg	MDA,nmol/mg
正常对照组	159.87±15.45	123.91±17.53	0.65±0.21
模型组	110.47±15.62**	66.65±11.29**	3.15±0.65**
阳性对照组	147.80±9.69 [#]	117.04±15.28 [#]	0.72±0.18 [#]
丹桃金提取物低剂量组	112.52±14.75 ^{###}	72.68±9.78 ^{###}	2.94±0.49 ^{###}
丹桃金提取物中剂量组	125.59±15.62 ^{**}	88.85±9.66 ^{**}	2.11±0.64 ^{**}
丹桃金提取物高剂量组	138.74±9.27 ^{###}	103.95±8.79 ^{###}	1.08±0.62 ^{###}

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{###} $P<0.01$

Note: vs. normal control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$, ^{###} $P<0.01$

织和肝组织中的GSH-Px和SOD水平,降低MDA水平,表明丹桃金提取物可能是通过消除活性氧自由基、抑制脂质过氧化、增强抗氧化防御能力来改善小鼠肾、肝组织因铅中毒所造成的损伤。

综上所述,丹桃金提取物对慢性铅中毒模型小鼠肝、肾氧化应激损伤均有改善作用,其作用机制可能与消除活性氧自由基、抑制脂质过氧化、增强抗氧化防御能力有关。

参考文献

[1] 范远玉.职业性铅中毒患者驱铅治疗中针对性护理干预的应用效果观察[J].中医临床研究,2018,10(17):132-134.

[2] 吕天依,王宁,闫平慧.铅中毒氧化应激机制及抗氧化治疗研究进展[J].新乡医学院学报,2020,37(9):897-900.

[3] CORRADI M, GOLDONI M, SABBADINI F, et al. Acute lead poisoning: a singular case of hemolytic anemia and lead colic[J]. *Med Lav*, 2011, 102(3):243-249.

[4] PATRICK L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity[J]. *Altern Med Rev*, 2006, 11(2):114-127.

[5] FOLKES LK, CHRISTLIEB M, MADEJ E, et al. Oxidative metabolism of combretastatin A-1 procedures quinone intermediates with the potential to bind to nucleophiles and to enhance oxidative stress via free radicals[J]. *Chem Res Toxicol*, 2007, 20(12):1885-1894.

[6] 许金桂,聂艳丹.儿童铅中毒临床诊疗效分析[J].实用预防医学,2010,17(3):505-506.

[7] 黎俊.姜黄素对铅中毒大鼠肝损伤修复作用机制研究[D].上海:华东理工大学,2016.

[8] FLORA SJ, FLORA G, SAXENA G, et al. Arsenic and lead induced free radical generation and their reversibility following chelation[J]. *Cell Mol Biol*, 2007, 53(1):26-47.

[9] FLORA SJ. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility[J]. *Free Radical Bio Med*, 2011, 51(2):257-281.

[10] 赵雪梅.铅中毒治疗中还原型谷胱甘肽促进作用的研究[D].太原:山西医科大学,2012.

[11] 王燕.鸡冠花子和扯根菜的化学成分及生物活性研究[D].上海:第二军医大学,2012.

[12] 吴东升,曹晖,张戎,等.中医药干预溃疡性结肠炎Th17/Treg平衡的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(16):213-219.

[13] 沈学耕,王自芬.化痰解毒汤结合食疗在排铅治疗中的疗效观察[J].中外医学研究,2011,9(33):53-54.

[14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:76、208、277.

[15] 王梦梦,吉兰芳,崔树娜.丹参功效的物质基础研究进展[J].中医学报,2019,34(5):944-949.

[16] 王仁芳,范令刚,高文远.桃仁化学成分与药理活性研究进展[J].现代药物与临床,2010,25(6):426-427.

[17] 虞冬辉,王秀虹,王柳青.桃仁红花煎对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响[J].医药导报,2011,30(9):1137-1139.

[18] 袁晓旭,杨明明,赵桂琴.郁金化学成分及药理作用研究进展[J].承德医学院学报,2016,33(6):487-489.

[19] 张小娟,王连兰,辛晓恩.铅对工人肝功能和血液及神经系统影响的现场调查[J].工业卫生与职业病,2020,46(6):470-473.

[20] 赵怡然,陈明,关里.铅对机体发育和疾病发生及预后的影响[J].工业卫生与职业病,2018,44(4):307-309.

[21] 陈芳仙.8-异构前列腺素、超氧化物歧化酶、血浆总抗氧化能力、转录因子κB及诱导型一氧化氮合酶在复发性流产患者的表达和意义[J].中国妇幼保健,2020,35(9):1705-1708.

[22] 李尽文,许月莹,曹天寿,等.姜黄素对过氧化氢诱导PC12细胞氧化应激损伤的保护作用[J].四川化工,2019,22(3):1-5.

[23] ZHANG HH, LI X, GUAN YP, et al. Physiological and proteomic responses of reactive oxygen species metabolism and antioxidant machinery in mulberry (*Morus alba* L.) seedling leaves to NaCl and NaHCO₃ stress[J]. *Ecotox Environ Safe*, 2020. DOI:10.1016/j.ecoenv.2020.110259.

[24] PAN J, LI C, ZHANG X, et al. Hematological effects of ultrafine carbon black on red blood cells and hemoglobin[J]. *J Biochem Mol Toxic*, 2020. DOI: 10.1002/jbt.22438.

[25] GHASEMI R, SHARIFI R, GHADERIAN SM, et al. Studying the roles of calcium and magnesium in cell death in the serpentine native plant *Alyssum inflatum* NYÁRÁDY through cell suspension culture technique[J]. *Plant Physiol Bioch*, 2020. DOI:10.1016/j.plaphy.2020.03.032.

(收稿日期:2020-04-08 修回日期:2020-11-26)

(编辑:邹丽娟)