

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.06.0780

维生素 E 拮抗苯并[a]芘对雄性大鼠的肝脏毒性

张孝英¹, 尼佳乐², 陈承志¹, 杨凯¹, 涂白杰^{1*}

1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院、医学与社会发展研究中心、健康领域社会风险预测治理协同创新中心, 重庆 400016
2. 平顶山市职业病防治所, 平顶山 467000

[摘要] **目的** 探讨维生素 E(VE)对苯并[a]芘(B[a]P)诱导的雄性 SD 大鼠肝损害的作用及其机制。**方法** 60 只 4 周龄的雄性 SD 大鼠随机分为空白对照组(未处理)、溶剂对照组(植物油)、单独染 B[a]P 组(5 mg/kg)、VE 低剂量组(10 mg/kg VE+5 mg/kg B[a]P)、VE 中剂量组(50 mg/kg VE+5 mg/kg B[a]P)、VE 高剂量组(100 mg/kg VE+5 mg/kg B[a]P) 6 组, 每组大鼠 10 只。连续灌胃 30 d 后, 测定大鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)的活性; 测定肝脏组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性和 8-羟脱氧鸟苷(8-OHdG)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的含量; H-E 染色观察大鼠肝脏组织形态结构。**结果** 与对照组相比, 单独染 B[a]P 组大鼠肝脏组织结构破坏, 血清 ALT 和 AST 活性增加($P < 0.05$), 8-OHdG、MDA 和 TNF- α 含量升高, SOD、GSH-Px 活性下降($P < 0.05$)。与单独染 B[a]P 组相比, VE 各剂量组大鼠的肝脏组织损伤呈现不同程度的减轻, AST、ALT 活性下降, 8-OHdG、MDA、TNF- α 含量降低, SOD、GSH-Px 活性明显改善, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 该效应具有剂量依赖性。**结论** VE 能拮抗 B[a]P 对雄性 SD 大鼠的肝脏毒性, 起到肝脏保护作用。

[关键词] 苯并[a]芘; 维生素 E; 肝脏毒性; 保护效应

[中图分类号] R 114 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)06-0780-05

Protective effect of vitamin E on benzo(a)pyrene (B[a]P)-induced liver toxicity in male Sprague Dawley rats

ZHANG Xiao-ying¹, NI Jia-le², CHEN Cheng-zhi¹, YANG Kai¹, TU Bai-jie^{1*}

1. School of Public Health and Management, Center for Medical and Social Development, Innovation Center for Social Risk Governance in Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
2. Prevention and Therapeutic Center for Occupation-related Diseases of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, Henan, China

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effects of vitamin E (VE) on benzo(a)pyrene (B[a]P)-induced liver toxicity in male Sprague Dawley (SD) rats and to discuss the potential mechanisms involved. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into 6 groups, namely, the blank control group, vehicle control group, B[a]P group (5 mg/kg), VE (10 mg/kg) + B[a]P (5 mg/kg) group, VE (50 mg/kg) + B[a]P (5 mg/kg) group and VE (100 mg/kg) + B[a]P (5 mg/kg) group, with each group having 10 rats. The rats were treated with B[a]P and/or VE once a day for 30 days via intragastric administration, and then the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), malondialdehyde (MDA) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined. The morphological changes of liver tissue were observed by H-E staining. **Results** Compared with the blank control group, the liver tissues in the B[a]P group were injured, the activities of serum AST, ALT, and the levels of MDA, 8-OHdG and TNF- α in B[a]P group were increased significantly ($P < 0.05$); however, the activities of SOD and GSH-Px were significantly decreased ($P < 0.05$). Importantly, rats in VE treatment groups had attenuated injury to liver tissues to different extents, decreased aminotransferase levels and greatly improved oxidative and DNA injury indicators. And with the increase of VE dose, the protective effect was more potent. **Conclusion** VE has a protective effect against the B[a]P-induced liver toxicity in male SD rats.

[Key words] benzo(a)pyrene; vitamin E; liver toxicity; protective effect

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(6): 780-784]

[收稿日期] 2015-12-08 **[接受日期]** 2016-03-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81372957)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81372957)。

[作者简介] 张孝英, 硕士生。E-mail: 834524271@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 023-68485008, E-mail: tubaijie@163.com

苯并芘 (benzo[a]pyrene, B[a]P) 是广泛存在于环境和食品中的一类多环芳烃类化合物, 具有明确的致畸性、致癌性和神经毒性。B[a]P 通过皮肤、消化道、呼吸道等途径进入人体, 在体内经过肝脏代谢, 一部分经活化反应后生成终致癌物 7,8-二氢二醇-9,10-环氧苯并[a]芘 (benzo[a]pyrene diol epoxide, BPDE)。动物经多环芳烃染毒后可出现癌前肝脏毒性^[1], 而 B[a]P 在体内活化过程中也可产生大量的自由基, 造成生物分子氧化损伤。氧化应激是导致肝脏损害的重要机制之一。维生素 E (vitamin E, VE) 是人体内最丰富的脂溶性抗氧化剂, 能与自由基结合而发生抗脂质过氧化的作用。动物实验和临床治疗中均发现 VE 有很好的保肝作用, VE 在由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和脂质过氧化物引起的肝损伤中起关键性保护作用^[2-4]。动物实验研究表明, VE 可拮抗氯氟菊酯造成的小鼠肝组织氧化损伤和病理损伤, 也能减少氧自由基的产生而减轻肝脏缺血再灌注损伤^[5-6]。Soden 等^[7]报道了 VE 对肝病动物模型的抗氧化作用。但有关 VE 对 B[a]P 引起的肝脏毒性的影响却鲜有报道。基于此, 本研究拟通过建立 B[a]P 亚慢性染毒大鼠模型, 探讨脂质过氧化是否为 B[a]P 导致肝脏损伤的可能机制以及 VE 对 B[a]P 所致肝脏毒性的拮抗作用, 为 B[a]P 肝脏毒性的防治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 主要仪器和试剂 VE (纯度 98%, 购于美国 Sigma 公司), B[a]P 标准品 (纯度 99%, 购于美国 Sigma 公司); 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 测定试剂盒、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 测定试剂盒、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 检测试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 检测试剂盒、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒、8-羟脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG) 检测试剂盒、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α) 检测试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。IX53 奥林巴斯显微镜为日本奥林巴斯 (Olympus) 产品。ELX-808IU 酶标仪为美国宝特 (Thermo) 产品。

1.1.2 实验动物及处理 重庆医科大学实验动物中心提供的 60 只健康 SD 雄性大鼠 [动物使用许可证号为 SYXK(渝)2012-0001], 4 周龄, 体质量 70~100 g。大鼠采用全营养饲料及自来水喂养, 自由采食; 动物房保持 12 h/12 h 光暗周期、温度 (25±1)℃、湿度 (50±10)%。适应性喂养 1 周后用于实验。将 SD 大鼠随机分为 6 组, 每组 10 只, 每天 1 次连续灌胃 30 d。分组及剂量如下: 空白对照组 (未处理)、溶剂对照组 (5 mg/kg 植物油)、单独染 B[a]P 组 (5 mg/kg B[a]P)、VE 低剂量组 (10 mg/kg VE+5 mg/kg B[a]P)、VE 中剂量组 (50 mg/kg VE+5 mg/kg B[a]P)、VE 高剂量组 (100 mg/kg VE+5 mg/kg B[a]P)。记录每日大鼠的饮食、体质量等一般情况。计算大鼠肝脏质量与其体质量的比值 (肝脏脏器系数)。

1.2 肝脏组织 H-E 染色 末次灌胃 24 h 后, 处死大鼠, 取出肝脏组织。取部分肝脏组织置于 4% 多聚甲醛中固定 48 h 后脱水, 透明, 浸蜡包埋制作石蜡切片 (切片厚 3 μ m)。温水展开后移至载玻片上, H-E 染色, 封片后, 显微镜下观察肝脏组织的病理学变化。

1.3 血清中 ALT、AST 活性的测定 用注射器取大鼠心脏血 10 mL, 静置 1 h 后低温离心 (3 306×g, 15 min)。取上清液, 按照试剂盒说明书操作测定大鼠血清中 ALT、AST 活性水平。

1.4 大鼠肝脏中氧化应激指标和 8-OHdG 水平、TNF- α 含量的测定 处死大鼠取出肝脏组织后, 取大鼠肝左叶同一部位组织 0.5 g, 加入适量生理盐水研磨, 制备成 10% (质量体积分数) 肝匀浆后低温冷冻离心 (1 102×g, 10 min), 取上清液于 -20℃ 保存, 用于测定 SOD、MDA、GSH-Px、8-OHdG 和 TNF- α 的水平。测定时严格按照试剂盒说明书操作, 用酶标仪读取数据后, 根据标准曲线计算出各项指标值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件对实验数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 两两比较采用

SNK法。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般情况 实验大鼠全部存活,各组大鼠饮食及活动正常。单独染 B[a]P 组大鼠后期出现饮食和(或)饮水减少、精神萎靡、反应迟钝、体质量增长缓慢的表现。

2.2 肝脏脏器系数 处理结束后,计算各组大鼠的肝脏脏器系数:空白对照组为(3.11±0.76)%、溶剂对照组(3.15±0.43)%、单独染 B[a]P 组(4.54±0.67)%、VE 低剂量组(4.51±0.40)%、VE 中剂量组(3.20±0.62)%、VE 高剂量组(3.07±0.63)%。与空白对照组和溶剂对照组相比,单独染 B[a]P 组大鼠肝脏脏器系数增加,差异具有统计学

意义($P<0.05$);与单独染 B[a]P 组相比,VE 各剂量组大鼠随着 VE 剂量的增加,肝脏脏器系数不断下降。VE 中、高剂量组与单独染 B[a]P 组及 VE 低剂量组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 肝脏的组织形态学变化 H-E 染色光镜下可见,空白对照组大鼠肝细胞以中央静脉为中心向周围放射状整齐排列、胞核位于细胞中央、大而圆、清晰可见(图 1A、1B);单独染 B[a]P 组大鼠肝脏明显损伤、肝细胞索紊乱、肝小叶界限不清、大量肝细胞胞质疏松、肿胀水肿、气球样变性(图 1C)。VE 各剂量组大鼠与单独染 B[a]P 组相比,随着 VE 剂量的增加,肝组织的损伤呈现不同程度的好转,肝细胞索紊乱减轻、肝细胞内浊肿、气球样变及间质炎症减轻(图 1D~1F)。

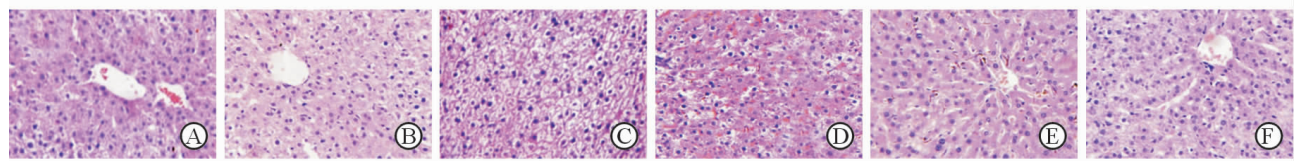


图 1 H-E 染色观察各组大鼠肝细胞形态变化

A: 空白对照组; B: 溶剂对照组; C: 单独染 B[a]P 组; D: VE 低剂量组; E: VE 中剂量组; F: VE 高剂量组。VE: 维生素 E; B[a]P: 苯并[a]芘。Original magnification: ×400

2.4 血清 AST、ALT 活性的测定 与空白对照组和溶剂对照组相比,单独染 B[a]P 组大鼠血清 AST、ALT 活性均增加,差异具有统计学意义($P<0.05$);与单独染 B[a]P 组相比,VE 中剂量组和 VE 高剂量组大鼠血清 AST 活性水平降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);相较于单独染 B[a]P 组,VE 高剂量组大鼠血清 ALT 活性水平降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.5 肝脏组织中 MDA、8-OHdG 和 TNF- α 含量及 SOD、GSH-Px 活性的测定 与空白对照组和溶剂对照组相比,单独染 B[a]P 组大鼠肝脏组织 MDA 含量升高($P<0.05$),VE 高剂量组 MDA 含量与 VE 低剂量组、单独染 B[a]P 组相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。单独染 B[a]P 组的 SOD 和 GSH-Px 活性与空白及溶剂对照组相比均下降($P<0.05$),随 VE 剂量的增加,SOD 和 GSH-Px 活性均上升。见表 2。

表 1 各组大鼠血清 AST、ALT 水平

$\bar{x}_B/(U \cdot L^{-1}), n=10, \bar{x} \pm s$

组别	AST 活性	ALT 活性
空白对照组	142.91±19.24	29.30±7.12
溶剂对照组	146.45±3.45	34.49±7.81
单独染 B[a]P 组	261.36±11.82* Δ	65.29±19.67* Δ
VE 低剂量组	254.85±5.41* Δ	60.67±6.86* Δ
VE 中剂量组	245.50±6.75* $\Delta\blacktriangle$	54.05±12.07* Δ
VE 高剂量组	143.99±10.73 \blacktriangledown	41.06±8.47 \blacktriangledown

* $P<0.05$ 与空白对照组比较; $\Delta P<0.05$ 与溶剂对照组比较; $\blacktriangle P<0.05$ 与单独染 B[a]P 组比较; $\blacktriangledown P<0.05$ 与 VE 低剂量组比较。AST: 天冬氨酸转氨酶; ALT: 丙氨酸转氨酶; B[a]P: 苯并[a]芘; VE: 维生素 E

由表 2 可见,与空白及溶剂对照组相比,单独染 B[a]P 组 8-OHdG 含量升高,VE 各剂量组 8-OHdG 含量下降,其中 VE 高剂量组与 B[a]P 组、VE 低剂量组的差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,单独染 B[a]P 组和 VE 低剂量组大鼠肝脏组织 TNF- α 含量升高($P<0.05$);与单独染 B[a]P 组相比,VE 中、高剂量组 TNF- α 含量下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表2 肝脏组织 MDA、8-OHdG、TNF- α 含量及 SOD、GSH-Px 活性 $n=10, \bar{x}\pm s$

组别	MDA 含量 (nmol · mg ⁻¹)	SOD 活性 (U · mg ⁻¹)	GSH-Px 活性 (U · mg ⁻¹)	8-OHdG 含量 ρ_B /(ng · mL ⁻¹)	TNF- α 含量 ρ_B /(pg · mL ⁻¹)
空白对照组	1.15±0.77	312.10±9.92	211.06±11.07	7.85±1.32	12.95±1.73
溶剂对照组	1.04±0.83	317.14±6.21	208.96±14.85	7.94±0.90	14.49±2.71
单独染 B[a]P 组	2.27±0.11* Δ	220.92±11.16* Δ	149.76±12.88* Δ	22.84±4.21* Δ	33.17±6.33* Δ
VE 低剂量组	2.17±0.76* Δ	239.32±4.99* Δ ▲	157.99±22.24* Δ	19.31±1.83* Δ ▲	31.42±7.59* Δ
VE 中剂量组	2.16±0.12* Δ	313.74±10.66▲ ∇	170.21±19.43* Δ ▲	15.95±1.43* Δ ▲ ∇	15.75±4.59▲ ∇
VE 高剂量组	1.21±0.23▲ ∇	311.02±7.24▲ ∇	208.49±21.56▲ ∇	8.93±1.90▲ ∇	14.78±5.80▲ ∇

MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; 8-OHdG: 8-羟脱氧鸟苷; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; B[a]P: 苯并[a]芘; VE: 维生素 E. * $P<0.05$ 与空白对照组比较; $\Delta P<0.05$ 与溶剂对照组比较; ▲ $P<0.05$ 与单独染 B[a]P 组比较; $\nabla P<0.05$ 与 VE 低剂量组比较。

3 讨论

研究认为 B[a]P 进入人体后,在肝细胞微粒体中的细胞色素 P450 的作用下生成终致癌物,从而损伤 DNA,启动致癌/致突变过程;而 B[a]P 代谢过程中产生的大量中间代谢物将进入氧化还原循环,产生活性氧物质引发机体的氧化应激反应^[8]。VE 是一种常见的抗氧化剂,能够中断脂质过氧化链式反应,从而影响细胞的氧化应激反应^[9]。

动物染毒后,受损脏器质量发生改变,脏器系数也随之改变。本研究结果显示,单独染 B[a]P 组大鼠肝脏脏器系数增加,随着 VE 剂量的增加,大鼠肝脏脏器系数逐步趋向于正常值。肝脏组织经 H-E 染色后,光镜下观察发现单独染 B[a]P 组大鼠肝脏明显损伤、肝细胞索紊乱、肝小叶界限不清,肝细胞出现肿胀水肿、气球样变性,表明 B[a]P 具有肝脏毒性。随着 VE 剂量的增加,肝组织的损伤呈现不同程度的好转,提示 VE 对 B[a]P 损伤的肝脏组织细胞有保护作用。

大鼠血清中 AST、ALT 的活性是评价肝损伤的重要指标。在本研究中单独染 B[a]P 组大鼠血清 AST、ALT 活性增加,提示 B[a]P 染毒可致大鼠肝脏损伤,而 VE 各剂量组的 ASL、ALT 活性均有下降,表明一定剂量的 VE 可拮抗 B[a]P 所产生的亚慢性肝脏毒性作用。

既往研究结果认为, B[a]P 诱导细胞凋亡是通过氧化应激实现的^[10]。当机体产生的自由基增加到一定程度时,清除自由基的特异性酶类如 SOD、GSH-Px 的活性降低,机体清除自由基的能力下降,造成自由基在体内大量堆积,MDA 等脂质过氧化物

增加,最终导致机体发生脂质过氧化而致损伤^[11-12]。本研究结果显示单独染 B[a]P 组大鼠肝脏组织中 MDA 含量升高,而 SOD 和 GSH-Px 活性降低,提示大鼠肝脏组织发生了氧化损伤,这与胡梦林等^[13]的研究结果一致。而与单独染 B[a]P 组相比,VE 各剂量组 SOD、GSH-Px 的活性上升、MDA 含量降低,表明加入抗氧化剂 VE 处理后,机体清除氧自由基的能力提高,抗氧化能力增强,说明 VE 可拮抗 B[a]P 所致的组织氧化损伤,这与既往研究结果^[14-15]基本一致。

8-OHdG 是机体在氧化应激状态下产生的大量活性氧自由基直接攻击 DNA 的产物之一,测定机体 8-OHdG 含量可评估 DNA 氧化损伤和氧化应激状态。Łuczaj 等^[16]发现肝脏组织 ROS 增加造成肝细胞损伤时,肝细胞中的 mtDNA 碱基氧化表达的 8-OHdG 增多。本研究结果显示,与对照组比较,单独染 B[a]P 组 8-OHdG 含量升高,VE 各剂量组 8-OHdG 含量下降,其中 VE 高剂量组与 B[a]P 组及 VE 低剂量组的差异具有统计学意义,表明给予合适剂量的 VE 能减轻 B[a]P 造成的 DNA 氧化损伤,结合氧化应激指标,进一步证实 VE 具有清除肝脏组织内氧自由基、减轻机体氧化损伤的能力。体内 TNF- α 主要是由肝脏的库普弗细胞产生,本研究结果显示单独染 B[a]P 组和 VE 低剂量组 TNF- α 含量升高,而 VE 中、高剂量组 TNF- α 含量下降,这与 Li 等^[17]报道的肝脏疾病如缺血再灌注损伤、肝炎等引起肝脏损害时 TNF- α 含量升高的结果一致。

综上所述,本研究进一步证明了 B[a]P 具有肝脏毒性,能破坏肝脏组织的结构、扰乱机体的抗氧化系统,造成肝脏组织的氧化损伤;而适量的 VE 能对

B[a]P 所致的肝脏损伤有一定的拮抗作用,其机制可能与提高抗氧化特异酶类活性、降低脂质过氧化产物含量、减轻肝脏细胞 DNA 氧化损伤等有关。

[参考文献]

- [1] 陈波,胡云平,金泰虞.多环芳烃的肝脏毒性及其遗传易感性[J].环境与职业医学,2005,22:154-155,183.
- [2] 胡承江,王珏,孙设宗.硫酸镁、维生素E对雄性小鼠化学性肝损伤的保护作用[J].陕西医学杂志,2007,36:142-144.
- [3] 季洪健,汪学智,陈丽萍,王辉.多烯磷脂酰胆碱联合维生素E治疗抗结核药所致肝损伤临床分析[J].肝脏,2009,14:223-224.
- [4] 赖荣陶,陈成伟.维生素E与慢性肝病的治疗[J].肝脏,2007,12:508-509.
- [5] 赵文波,任智,李正中.维生素E在大鼠肝脏缺血再灌注损伤中的作用[J].中国药物与临床,2007,7:115-118.
- [6] 张忠杰,王禹,陆杰,李笔,焦铭,武阳.氯氟菊酯对小鼠肝细胞的氧化损伤和维生素E的抗氧化作用[J].环境与健康杂志,2014,31:131-134.
- [7] SODEN J S, DEVEREAUX M W, HAAS J E, GUMPRICHT E, DAHL R, GRALLA J, et al. Subcutaneous vitamin E ameliorates liver in an *in vivo* model of steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2007, 46: 485-495.
- [8] 李晓燕,余日安,鲁文清,朱建林,梅云华,陈秀娜.苯并[a]芘对小鼠肺细胞的DNA损伤[J].中国公共卫生,2005,21:79-80.
- [9] 邱锐琴,杜志云,乔木,姚文秀.复合辅酶联合维生素E对新生儿高胆红素血症肝肾损害的保护作用[J].天津医药,2014,42:602-604.
- [10] WANNHOFF A, BÖLCK B, KÜBLER A C, BLOCH W, REUTHER T. Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in oral mucosa cells after *ex vivo* exposure to lead and benzo[a]pyrene[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27: 915-921.
- [11] 段利,汤艳,陈承志,彭斌,邱崇莹,戚友宾,等.苯并[a]芘对大鼠海马组织氧化应激及ATP酶的影响[J].中华劳动卫生职业病杂志,2013,31:500-503.
- [12] BRIEDÉ J J, GODSCHALK R W, EMANS M T, DE KOK T M, VAN AGEN E, VAN MAANEN J, et al. *In vitro* and *in vivo* studies on oxygen free radical and DNA adduct formation in rat lung and liver during benzo[a]pyrene metabolism[J]. *Free Radic Res*, 2004, 38: 995-1002.
- [13] 胡梦林,石勇,金明华,刘晓梅,杜海英,刘颖,等.苯并[a]芘对小鼠肝脏和肾脏中丙二醛和过氧化氢酶的影响[J].中国比较医学杂志,2010,20:41-44.
- [14] CHARALABOPOULOS K, KARKABOUNAS S, CHARALABOPOULOS A K, PAPALIMNEOU V, LOACHIM E, GIANNAKOPOULOS X. Inhibition of benzo(a) pyrene-induced carcinogenesis by vitamin C alone and by vitamin C/vitamin E and selenium/glutathione[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2003, 93: 201-212.
- [15] ZHU W, CROMIE M M, CAI Q, LV T F, SINGH K, GAO W. Curcumin and vitamin E protect against adverse effects of benzo[a]pyrene in lung epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e92992.
- [16] ŁUCZAJ W, SKRZYDLEWSKA E. DNA damage caused by lipid peroxidation products[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2003, 8: 391-413.
- [17] LI J D, PENG Y, PENG X Y, LI Q L, LI Q. Suppression of nuclear factor- κ B activity in Kupffer cells protects rat liver graft from ischemia-reperfusion injury[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42: 1582-1586.

[本文编辑] 尹茶