

# 姜黄素对沙漠干热环境大鼠生存率影响的实验

李佳佳<sup>1,2</sup>, 刘江伟<sup>2</sup>, 姚刚<sup>1</sup>, 许琴<sup>2</sup>, 许永华<sup>2</sup>, 马娜<sup>2</sup>, 董翔<sup>2</sup>,  
赵红艳<sup>2</sup>, 是文辉<sup>2</sup>, 李建瑛<sup>2</sup>

(1. 新疆农业大学动物医学学院, 乌鲁木齐 830052;  
2. 兰州军区乌鲁木齐总医院新疆特殊环境医学重点实验室, 乌鲁木齐 830000)

**【摘要】** 目的 探讨姜黄素对沙漠干热环境下大鼠生存率的影响。方法 选择SPF级6~8周龄雄性SD大鼠40只,随机分为对照组、姜黄素低剂量预处理组、姜黄素中剂量预处理组、姜黄素高剂量预处理组、溶剂组。对照组,正常饲养;低剂量组、中剂量组、高剂量组、溶剂组分别等体积灌胃连续7 d。置于西北地区特殊环境人工实验舱,设定沙漠干热环境气候模式(温度41℃,湿度10%,紫外线辐射度40W/m<sup>2</sup>)。观察各组大鼠机体的生命体征并每半小时监测核心体温变化,记录死亡时间。结果 五组大鼠从被置于沙漠干热环境开始,0~30 min,姜黄素三个剂量组的核心体温与对照组、溶剂组比较无显著差异( $P>0.05$ )。从60 min开始,60 min、90 min、120 min、150 min、180 min、210 min、240 min 7个时间点,低剂量组、中剂量组、高剂量组的核心体温低于对照组、溶剂组,差异有显著性( $P<0.05$ )。从0~240 min各时间点低剂量组、中剂量组、高剂量组组间比较均无显著性差异( $P>0.05$ )。对照组、姜黄素低、中、高剂量治疗组及溶剂组五组大鼠平均生存时间分别为(222.95±28.23) min、(231.35±40.96) min、(255.00±30.39) min、(263.80±56.71) min、(223.00±27.23) min。中、高剂量姜黄素预处理组大鼠的生存时间均明显长于低浓度预处理组、对照组和溶剂组( $P<0.05$ ),其中高剂量组效果显著( $P<0.01$ )。结论 姜黄素预处理能够提高沙漠干热环境大鼠的生存时间,提示姜黄素可能在提高沙漠干热环境大鼠耐热性方面发挥重要作用,姜黄素可能在沙漠干热环境中暑的防治方面具有潜在的临床应用价值。

**【关键词】** 姜黄素;沙漠;干热环境;大鼠;生存率

**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 10-0024-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.010.006

## The experimental research of the effects of curcumin on survival rate of the rats in dry heat environment of desert

LI Jia-jia<sup>1,2</sup>, LIU Jiang-wei<sup>2</sup>, YAO Gang<sup>1</sup>, XU Qin<sup>2</sup>, XU Yong-hua<sup>2</sup>,  
MA Na<sup>2</sup>, DONG Xiang<sup>2</sup>, SHI Wen-hui<sup>2</sup>, LI Jian-ying<sup>2</sup>

(1. Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China; 2. Urumqi The Key Laboratory of Special Environmental Medicine of Xinjiang, General Hospital of Lanzhou Military region, Urumqi 830000, China)

**【Abstract】** **Objective** To study the effects of curcumin on the survival rate of the rats in the dry heat environment of desert. **Methods** The 40 selected 6~8 week-old male SPF grade SD rats were randomly divided into control group, low-dose curcumin pretreated group, middle-dose curcumin pretreated group, high-dose curcumin pretreated group and solvent group. The control group were fed as normal, the three curcumin pretreated group were gavaged with different dose

**【基金项目】** 军队临床高新技术重大项目(2010gxjs016);自治区自然科学基金项目(2015211C231)。

**【作者简介】** 李佳佳(1985-),女,硕士研究生,研究方向:实验动物学。E-mail:55159301@qq.com。

**【通讯作者】** 刘江伟(1970-),男,博士后,教授,研究方向:特殊环境医学研究。E-mail:ljw273@sohu.com;姚刚(1959-),男,博士,教授,研究方向:动物生长与畜产品质量安全研究。E-mail:yaogang516@163.com。

of curcumin for 7 consecutive days, the solvent group were gavaged equal volume of solvent for 7 consecutive days. Then all the rats were put into the dry heat environment (temperature of 41°C, humidity 10%, ultraviolet radiation 40W/m<sup>2</sup>) in The Simulated Climate Cabin for Special Environment of Northwest of China, The vital signs of the rats were observed, The core body temperature of the rats were monitored for every half an hour, the dead time were recorded. **Results** The core body temperature of the five groups had no significant different at the first half hour after the started in the dry heat desert environment ( $P > 0.05$ ). However, after 60 min from the beginning, the core body temperature of the three curcumin pretreated group were significantly lower than the control group and the solvent group at the 7 time point of 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min, 210 min, 240 min. The core body temperature had no significant different in the three curcumin pretreated group at each time point from the beginning to 240 min ( $P > 0.05$ ). The survival time for the control group, low-dose curcumin pretreated group, middle-dose curcumin pretreated group, high-dose curcumin pretreated group and solvent group were (222.95 ± 28.23) min, (231.35 ± 40.96) min, (255.00 ± 30.39) min, (263.80 ± 56.71) min, (223.00 ± 27.23) min, respectively. The survival time of the middle-dose curcumin pretreated group and high-dose curcumin pretreated group were significantly longer than the low-dose curcumin pretreated group, control group and the solvent group ( $P < 0.05$ ), and the high-dose curcumin pretreated group had the most obvious effects on the survival time compared with the other two curcumin pretreated group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Curcumin could increase the survival time of rats in the dry heat environment of the desert, which indicated that the curcumin may exert its heat tolerance effects in dry heat environment, curcumin may have potential clinical value in the prevention and treatment for the heatstroke in dry heat environment of desert.

**【Key words】** Curcumin; Desert; Dry heat environment; Rats; Survival rate

姜黄素 (curcumin, CUR) 是姜黄中提取的一种植物多酚,也是姜黄发挥药理作用最重要的活性成分,有抗炎、抗氧化、清除氧自由基、抗人类免疫缺陷病毒、保护肝脏和肾脏、抗纤维化以及抗肿瘤抗肿瘤等作用<sup>[1-2]</sup>。现代科学已经证明,姜黄素在抗炎、抗肿瘤、抗氧化等方面都有着很好的应用前景<sup>[3-4]</sup>。目前研究认为,中暑由高温触发,并由内毒素驱使的一种全身的炎症反应,从而引起一系列的出血、凝血、坏死和多器官衰竭<sup>[4]</sup>。Yan YE 等<sup>[6]</sup>认为中暑和脓毒症有许多相似之处,内毒素血症和细胞因子可能包含于其发病机制中,采取抗炎药、分子伴侣素、抗氧化剂、Hsp 调控因子等措施可能有益于中暑患者的治疗。因此我们推测姜黄素可能在沙漠干热环境大鼠中暑的防治方面具有一定作用。本实验在课题组以往工作基础上<sup>[7]</sup>,通过观察姜黄素预处理对沙漠干热环境大鼠生存时间的影响,探讨姜黄素在沙漠干热环境中暑大鼠防治中的应用价值。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物及实验环境

选择 6~8 周龄雄性 SPF 级 SD 大鼠 40 只,体重 220~260 g,由新疆维吾尔自治区实验动物研究中心提供,实验动物生产合格证号【SCXK(新)2011-0001】。大鼠自购入后适应实验室环境一周,饲养

环境保持温度(22±1)°C,相对湿度(50±5)%,大鼠无菌饲料喂养,自由摄食和饮水(均经高温灭菌处理)。实验取材等相关工作在中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院实验动物科屏障动物实验设施进行【SYXK(新)2011-0003】。并按照实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

### 1.2 仪器与试剂

西北地区特殊环境人工实验舱(兰州军区乌鲁木齐总医院研制),多功能生理信号仪 420(成都仪器厂),电子称(上海仪器厂),分析天平(上海仪器厂)。

姜黄素(TCI-C0434),羧甲基纤维素钠(源叶生物)。

### 1.3 溶液配制、实验分组与处理

将 40 只健康雄性大鼠随机分为 5 组:

对照组:正常饲喂,不做预处理;

姜黄素低剂量预处理组(以下简称为低剂量组):用姜黄素 5 mg/100 g + 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液,配成混悬液摇匀待用。按照 1 mL/100g·d 灌胃,连续灌胃 7 d,1 次/d;

姜黄素中剂量预处理组(以下简称为中剂量组):用姜黄素 10 mg/100 g + 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液,配成混悬液摇匀待用。按照 1 mL/100g·d 灌胃,连续灌胃 7 d,1 次/d;

姜黄素高剂量预处理组(以下简称为高剂量

组);用姜黄素 20 mg/100 g + 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液,配成混悬液摇匀待用。按照 1 mL/100g·d 灌胃,连续灌胃 7 d,1 次/d;

羧甲基纤维素钠溶剂组(以下简称为溶剂组):用 5g 羧甲基纤维素钠 + 蒸馏水定容到 1000 mL 配成 0.5% 的羧甲基纤维素钠溶液,超声放置后过夜待用。等体积灌胃,连续灌胃 7 d,1 次/d。

#### 1.4 模型建立

大鼠进舱前,禁食 12 h,可随意饮水。将沙漠干热环境确定为 41℃,湿度 10%,紫外线辐射度 40 W/m<sup>2</sup>,大鼠进舱后禁食禁水,不麻醉,可在笼内自由活动。详细记录大鼠的核心体温,体重,呼吸频率。

1.4.1 生命体征观察 核心体温由多功能生理信号仪每半个小时监测,实验操作人员分别在 0 min,30 min,60 min,90 min,120 min,150 min,180 min,210 min,240 min,270 min 记录数值的变化。大鼠在舱内沙漠干热环境下的形态及呼吸的改变,实验操作人员通过高清摄像头可以直接观察并记录。

1.4.2 统计学方法 计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,应用 spss17.0 统计软件进行统计分析,先进行 *t* 检验,然后各组采用方差分析两两比较进行显著性分析,生存率比较采用 *Kaplan-Meier* 法,做出生存曲线, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般观察

试验期间,对照组动物未见异常,姜黄素低、中、高剂量组和溶剂组动物试验前期未见中毒、死亡等异常表现。

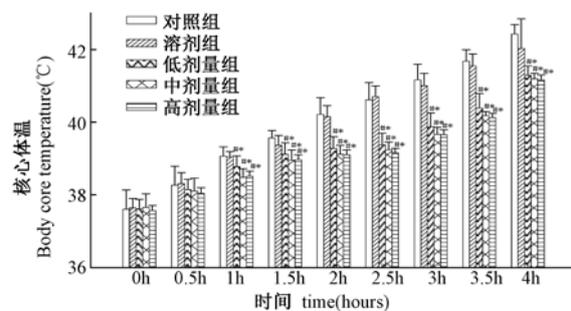
### 2.2 大鼠形态及呼吸改变

鼠呼吸频率组间比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。沙漠干热舱内所有各组大鼠的体毛从干热环境暴露开始至结束,始终保持干燥状态,这一点与以往湿热环境中暑方面的研究截然不同,湿热环境下大鼠中暑模型中的大鼠体毛明显呈潮湿状态。大鼠出现鼻腔流出泡沫状液体,口腔流涎,张口呼吸,尿失禁等。对照组、姜黄素低、中、高剂量治疗组、溶剂组五组大鼠呼吸频率无明显改变,从实验开始至结束,基本维持在 75 ± 10 次/min 左右,其改变总体来说,180 ~ 210 min 阶段,呼吸频率稍加快,可升高至 112 ± 5 次/min 左右,胸腔起伏程度也较大,然后,至 210 ~ 240 min 阶段,频率进一步加快,

可升高至 135 ± 10 次/min 左右,胸腔起伏程度较 210 ~ 240 min 阶段有所减小,至 270 min,呼吸频率开始减慢,可降低至 60 ± 5 次/min 左右,主要表现为呼气时相延长明显,胸腔起伏程度也减小。

### 2.3 核心体温(T<sub>c</sub>)改变

如图所示,五组大鼠从被置于沙漠干热环境舱开始,0 ~ 30 min,姜黄素三个剂量组的核心体温与其他两组比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。从 60 min 开始,60 min、90 min、120 min、150 min、180 min、210 min、240 min 7 个时间点,低剂量组、中剂量组、高剂量组的核心体温低于对照组、溶剂组,差异有显著性( $P < 0.05$ )。从 0 ~ 240 min 各时间点低剂量组、中剂量组、高剂量组组间比较均无显著性差异( $P > 0.05$ )。



注: #: 与对照组比较  $P < 0.05$ ; \*: 与溶剂组比较  $P < 0.05$ 。

图 1 各组间不同时间点核心体温变化(单位:℃)

Note: #: Compared with the control group,  $P < 0.05$ ;

\*: Compared with the solvent group,  $P < 0.05$ .

Fig. 1 Each core body temperature change between different time points (Unit: °C)

### 2.4 大鼠生存时间

采用 *Kaplan-Meier* 法比较对照组、姜黄素低、中、高剂量治疗组和溶剂组的生存率,然后进行 *Log-rank* 检验,结果两组有统计学意义( $P < 0.05$ )。生存曲线是最直观的反映大鼠生存情况的线图,我们发现,平缓的生存曲线表示高生存率和较长的生存时间。对照组和溶剂组曲线基本重合,对照组与溶剂组无显著性差异( $P > 0.05$ );低剂量组与对照组、溶剂组无显著性差异( $P > 0.05$ );中剂量组生存时间长于对照组、溶剂组和低剂量组,与对照组、溶剂组比较有显著性差异( $P < 0.05$ );高浓度组生存时间明显长于其他四组,与对照组、溶剂组比较有极显著差异( $P < 0.01$ )。详见生存曲线图(图 2)。

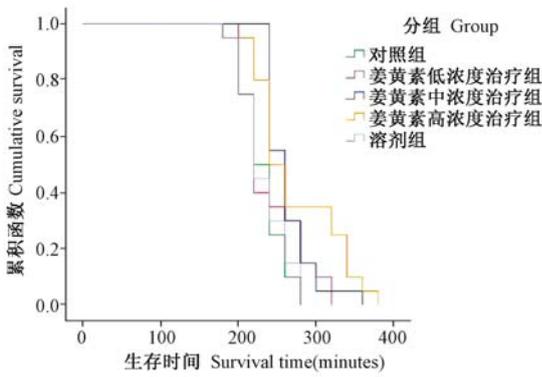
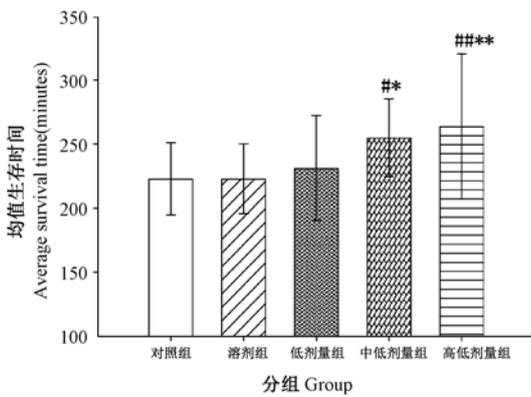


图 2 生存曲线

Fig. 2 Survivorship curve



注: #: 与对照组比较  $P < 0.05$ , ##: 与对照组比较  $P < 0.01$ ;  
\*: 与溶剂组比较  $P < 0.05$ , \*\*: 与溶剂组比较  $P < 0.01$ 。

图 3 各组大鼠平均生存时间

Note: #: Compared with the control group,  $P < 0.05$ ;  
##: Compared with the control group,  $P < 0.01$ ;  
\*: Compared with the solvent group,  $P < 0.05$ ;  
\*\*: Compared with the solvent group,  $P < 0.01$ .

Fig. 3 Each group average survival time in rats

### 3 讨论

沙漠干热环境具有气温高、干燥、太阳辐射强等特点,沙漠干热环境中暑往往病情更加严重。目前沙漠干热环境对机体影响的研究在国内外较少,我们先前的研究首先在国内外成功建立了沙漠干热环境下猪的腹部肠管火器伤动物模型<sup>[8]</sup>。研究中发现,将长白仔猪在干热环境中放置 3 h 后致伤腹部肠管,建立沙漠干热环境下的腹部肠管火器伤动物模型后继续置于沙漠干热环境中,所有长白仔猪均在 2 h 内死亡,而转移到常温环境的猪能够存活 24 h 以上,提示沙漠干热环境对机体有严重的影响,如何提高机体在沙漠干热环境下的耐热性,减

少沙漠干热环境下机体的损害,是目前亟待解决的问题。

体温调节是集体产热过程和散热过程间的平衡不断地被打破,经过自主调节达到新的平衡过程。当暴露于高热的环境中时,机体在体温调节中枢的调控下,通过呼吸系统、心血管系统、皮肤血管和汗腺协同作用,增加散热和减少热吸收,维持着产热和散热的动态平衡<sup>[9]</sup>。障碍导致的热细胞毒性及内毒素导致的级联炎性反应,可能是中暑/热应激的核心病理机制。

本研究首次应用姜黄素进行了沙漠干热环境耐热性研究的初步探讨。本实验参考前期我们课题组周仁鸥等在麻醉、有创状态下建立的大鼠中暑模型<sup>[7]</sup>,尝试在机体无创非麻醉状态下探讨姜黄素对机体生存时间的影响,所以除外麻醉和创伤因素的影响,我们发现五组大鼠核心体温到达 42.5 °C 以上时,大鼠生存维持时间在 30 ~ 70 min 内;然而,当大鼠核心体温到达 43 °C 以后,大鼠生存维持时间在 20 ~ 45 min 内,迅速死亡。通过每半个小时时间点对核心体温的监测,发现给予灌胃的姜黄素低、中、高剂量组不同程度的起到了体温保护控制,从 60 min 开始,一直到 270 min 实验结束,低、中、高剂量组核心体温上升速率较对照组和溶剂组相对缓慢。而在给药过程中,用于溶解姜黄素的溶剂羧甲基纤维素钠并没有影响大鼠干热环境下的生存率。从生存率曲线上看,中、高剂量的姜黄素预处理组的生存时间明显长于其他实验组,高剂量组的效果最为明显。本研究同时首次在沙漠干热环境模拟舱内建立了一种非麻醉、无创状态下的中暑模型,较我们前期建立的沙漠干热环境麻醉有创状态下的中暑模型相比,更能真实模拟沙漠干热环境对机体的影响,为我们进一步研究沙漠干热环境的救治研究奠定了基础。

姜黄素具有来源广泛、预防和治疗潜能效果好、价格低廉、安全性高、无毒和不良反应小等优点,从而在临床上具有广阔的应用前景。本研究结果发现:姜黄素三种剂量治疗组均能提高沙漠干热环境大鼠的生存时间,其中高剂量组效果显著,提示姜黄素可能在沙漠干热环境大鼠耐热性方面发挥重要作用,姜黄素可能在沙漠干热环境中暑的防治方面具有潜在的临床应用价值。因此,我们可以推测姜黄素可提高沙漠干热环境大鼠的耐热性,其可能机制是姜黄素通过抗炎症及抗氧化作用而发

挥了对重要脏器的保护,其机制尚待进一步研究。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 涂永元,徐先祥,邱飞. 姜黄素前药的研究进展[J]. 有机化学,2012,32(5):852-859.
- [ 2 ] 王涵东,梁维邦. 姜黄素的研究进展[J]. 江苏医药,2014,40(10):1193-1194.
- [ 3 ] Hatcher H, Planalp R, Cho J, *et al.* Curcumin - From ancient medicine to current clinical trials [J]. Cell. Mol. Life Sci, 2008, 65:1631-1652.
- [ 4 ] 李高文,徐英,库宝善,等. 姜黄素的中枢药理作用研究进展[J]. 神经药理学报,2011,1(2):48-58.
- [ 5 ] Lim CL, Wilson G, Brown L, *et al.* Pre-existing inflammatory state compromises heat tolerance in rats exposed to heat stress [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(1): 186-194.
- [ 6 ] Yan YE, Zhao YQ, Wang H, *et al.* Pathophysiological factors underlying heatstroke[J]. Med Hypotheses, 2006, 67(3):609-617.
- [ 7 ] Zhou RO, Liu JW, Zhang D, *et al.* Establishment of a rat heatstroke model of dry-heat environment of desert and a preliminary discuss of rat's organ damage[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2014, 32(6):573-579.
- [ 8 ] 刘江伟,张永久,李泽信,等. 常温和干热环境下腹部肠管火器伤动物模型的建立[J]. 创伤外科杂志,2007,9:408-410.
- [ 9 ] 张雪玲,刘兵,邬堂春. 沙漠干热环境徒手应激行军机体生理变化特点[J]. 中国公共卫生,2002,18(8):960.

[ 修回日期 ] 2015-08-31