

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-005

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 硫化氢缓解羰基应激拮抗铀诱导的大鼠肾毒性

张瑞<sup>1</sup>, 王敏<sup>2</sup>, 蒋喜秀<sup>2</sup>, 胡巧妮<sup>1</sup>, 郑济芳<sup>2</sup>

(1. 桂林医学院公共卫生学院, 桂林 541001; 2. 桂林医学院基础医学院广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室, 桂林 541001)

**摘要** **目的** 探讨硫化氢(H<sub>2</sub>S)缓解羰基应激拮抗铀诱导的肾毒性。**方法** 将SD雄性大鼠分成4组: 正常对照组、GY4137(H<sub>2</sub>S供体)组、铀染毒组和GY4137治疗组。采用微板法和比色法测定尿液中肌酐与尿素氮含量, HE染色检查肾组织损伤, TUNEL法检测肾细胞凋亡, 酶联免疫吸附法测定硫代巴比妥酸反应物(TBARS)和4-羟基壬烯醛(4-HNE)含量, 硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)含量。分光光度法测定蛋白质羰基化(PCO)和8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)含量, Western blots检测乙醇脱氢酶(ADH1)、乙醛脱氢酶(ALDH2)、醛酮还原酶(AKR7A1)等醛代谢酶的蛋白表达。**结果** 铀染毒后, 大鼠肌酐和尿素氮含量降低, 活性醛、PCO、8-OHdG的含量增加, 出现肾组织结构损伤和肾细胞凋亡, 醛代谢酶表达量降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。GY4137可缓解铀对肾组织的损伤, 降低肾损伤相关指标( $P < 0.05$ )。**结论** H<sub>2</sub>S通过诱导醛代谢酶表达、促进活性醛代谢和缓解羰基应激发挥拮抗铀产生的大鼠肾毒性。

**关键词**: 硫化氢; 羰基应激; 铀; 肾毒性

中图分类号: R994.6

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0030-08

## Hydrogen sulfide antagonizes uranium-induced rats nephrotoxicity by alleviating carbonyl stress

ZHANG Rui<sup>1</sup>, WANG Min<sup>2</sup>, JIANG Xixiu<sup>2</sup>, HU Qiaoni<sup>1</sup>, ZHENG Jifang<sup>2</sup>

(1. College of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541001, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Tumor Immunology and Microenvironmental Regulation, Faculty of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

**Abstract** **Objective** To investigate whether hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) can alleviate uranium-induced rats nephrotoxicity by antagonizing carbonyl stress. **Methods** SD male rats were divided into four groups:

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(82160627); 广西壮族自治区自然科学基金面上项目(2020GXNFSAA297262)。

第一作者: 张瑞, 硕士研究生, 研究方向为环境污染防治。

通信作者: 郑济芳, jifangzh2018@163.com。

normal control group, GYY4137 ( $H_2S$  donor) treatment group, uranium exposure group, and GYY4137 treatment group. The contents of creatinine and Blood urea nitrogen in urine were determined by microplate method and colorimetry. Kidney tissue damage was examined by HE staining. Kidney cell apoptosis was detected by Tunel method. Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) and 4-Hydroxynonenal (4-HNE) contents were determined by enzyme-linked immunosorbent assay and MDA content was determined by thio Barbituric acid method. The contents of protein carbonylation (PCO) and 8-hydroxy Deoxyguanosine (8-OhdG) were measured by spectrophotometry. Western blots was used to detect the expression of aldehyde metabolic enzymes including alcohol dehydrogenase 1 (ADH1), aldehyde dehydrogenase gene 2 (ALDH2), aldo-keto-reductase-7A1 (AKR7A1). **Results** Uranium exposure decreased the contents of creatinine and Blood urea nitrogen, led to structural damage of renal tissue, induced kidney cells apoptosis, increased the content of active aldehydes, PCO, 8-OhdG, and reduced the expression of aldehyde metabolic enzymes. The difference is statistically significant ( $P < 0.05$ ). However, GYY4137 administration reversed the above experimental indicators of uranium effect ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**  $H_2S$  can induce the expression of aldehyde metabolism enzymes, promote active aldehyde metabolism, and alleviate carbonyl stress, resulting in antagonize uranium-triggered rats nephrotoxicity.

**Keywords:** hydrogen sulfide; carbonyl stress; uranium; nephrotoxicity

铀有 $^{238}U$ 、 $^{235}U$ 和 $^{234}U$  3种同位素,是一种严重的环境污染物。铀矿开采、核试验和核工业等活动使环境中的铀含量逐渐增加,因而铀暴露风险也随之增加,一些铀矿区的水环境中,铀浓度已高出世界卫生组织(WHO)规定的饮用水铀浓度上限值<sup>[1]</sup>。本课题组曾在铀尾矿浸出液中检测到较高浓度的铀<sup>[2]</sup>。2023年,我国学者针对境内铀矿物的分布以及铀矿床的成因进行了全面综述,评价了土壤、沉积物、表面水和地下水中的铀污染情况<sup>[3]</sup>。可见,铀对人类健康与生态环境形成的潜在危害已引起人们高度重视。

水环境中的可溶性铀(VI)可通过皮肤创伤口、呼吸道和消化道等多条途径进入人体或动物体,经血液循环到达机体的组织与器官,并在靶组织与器官中蓄积,最后导致神经、免疫和泌尿等系统的组织与器官损害<sup>[4-5]</sup>。肾脏是泌尿系统的重要器官,也是铀损害的主要靶器官,肾功能衰竭是铀暴露的最突出特征之一。铀肾损害的分子机制十分复杂,普遍认为,铀诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一种含氧的化学活性物质,可引发肾的近端小管上皮细胞的氧化应激和抗氧化系统异常,最终导致

肾毒性<sup>[6]</sup>。

实验和临床数据表明,导致细胞氧化损伤的因素不仅是过量的活性氧,还包括氧化应激过程中产生的活性醛<sup>[7]</sup>。ROS不仅能直接与生物大分子蛋白质和DNA发生反应,造成细胞损伤,还可攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化,产生不稳定的脂质过氧化物,随后分解产生一系列含有羰基的活性醛<sup>[8]</sup>。与ROS相比,活性醛大概有20多种类型,这些活性醛具有结构稳定、扩散性好和半衰期长等特点。哺乳动物有多种醛代谢酶参与活性醛的代谢,如果不能将这些活性醛代谢排出,活性醛会与细胞中的生物大分子,如蛋白质、DNA或磷脂发生随机的非特异性亲核加成反应,不可逆地生成醛-蛋白质或醛-DNA加合物。这些加合物通过不同的机制干扰正常细胞功能,导致羰基应激,产生细胞损伤和遗传毒性,因此,活性醛被称为“第二细胞毒性信使”<sup>[9]</sup>。

在已鉴定出的活性醛中,丙二醛(MDA)是硫代巴比妥酸反应物(TBARS)中含量最多的产物,TBARS代表活性醛的总含量。4-羟基壬烯醛(4-HNE)是毒性最强的脂质过氧化产物<sup>[8-9]</sup>。铀促进动物的肾细胞

产生脂质过氧化,导致 MDA 和 TBARS 的增加<sup>[4-6]</sup>。因此,开发有效的羰基捕获剂,以缓解或预防羰基应激介导的生物毒性和人类疾病<sup>[10]</sup>。

继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后,硫化氢(H<sub>2</sub>S)被确定为第 3 种气体信号分子,可自由通过细胞膜,当机体出现氧化应激时,H<sub>2</sub>S 可调控抗氧化酶和 II 相解毒酶等细胞保护基因的表达,从而保护细胞免受氧化损伤<sup>[11]</sup>。现已证实 H<sub>2</sub>S 在大鼠肾脏生理和病理活动中起重要作用<sup>[11]</sup>。研究结果表明,H<sub>2</sub>S 能缓解铈诱导的大鼠肾毒性,其机制涉及到 H<sub>2</sub>S 的抗氧化、抗炎症、抗凋亡以及抗焦亡作用<sup>[12-14]</sup>。本研究探讨羰基应激介导铈诱导的大鼠肾毒性,H<sub>2</sub>S 在缓解羰基应激、拮抗铈所致的肾功能损伤中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验药品与试剂

乙酸双氧铈 [UO<sub>2</sub>(Ac)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O] 购于上海易恩化学技术有限公司,同位素组成为 99.74%<sup>238</sup>U、0.26%<sup>235</sup>U 和 0.001%<sup>234</sup>U。H<sub>2</sub>S 缓慢释放供体(GYY4137)购于上海西格玛奥德里奇贸易有限公司。乙醇脱氢酶(ADH1)、乙醛脱氢酶(ALDH2)、醛酮还原酶(AKR7A1)、β 微管蛋白(β-Tubulin)等抗体购于武汉三鹰生物技术有限公司。肌酐、尿素氮、MDA、蛋白质羰基化(PCO)的含量以及 BCA 蛋白浓度测定等试剂盒均购于南京建成生物有限公司。4-HNE、TBARS、MDA 含量测定试剂盒购于中国凡科唯公司。Tunel 细胞凋亡检测试剂盒购于苏州优逸兰迪生物科技有限公司。Annexin V-FITC&PI 双染凋亡检测试剂盒购于中国爱必信公司。

### 1.2 大鼠饲养与分组

成年雄性 SD 大鼠(220~250 g)购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,在桂林医学院实验动物中心饲养,环境温度约为 32℃,相对湿度约为 55%,提供充足饮水和饲料。24 只大鼠分成 4 组,每组 6 只。正常对照组:第 1 天腹腔注射溶剂(0.9%氯化钠注射液),1 次/日,连续 2 d。GYY4137 组:第 1 天按剂量 100 mg/kg 腹腔注射 GYY4137,以 0.9%氯化

钠为溶剂溶解 GYY4137,1 次/日,连续 2 d。铈染毒组:第 2 天开始腹腔注射乙酸双氧铈,剂量 5 mg/kg,1 次/日,连续染毒 2 d。GYY4137 治疗组:第 1 天开始注射 GYY4137,按 100 mg/kg 剂量注射,1 次/日,连续 2 d;第 2 天注射 GYY4137 后,过 30 min 再腹腔注射乙酸双氧铈,剂量 5 mg/kg,1 次/日,连续 2 d。

### 1.3 肾功能生化指标测定

收集大鼠 24 h 尿液,以 4 500 r/min 速度离心 5 min,取上清,按照试剂盒操作说明书测定肌酐、尿素氮含量。

### 1.4 肾组织 HE 染色检查

大鼠麻醉后,处死大鼠,取肾脏组织,按照文献<sup>[12]</sup>报告的组织病理学检测方法进行组织固定、包埋、切片制备和 HE 染色,然后在显微镜下观察和分析。

### 1.5 Tunel 法检测细胞凋亡

采用 Tunel 法检测肾组织中的凋亡细胞。肾组织石蜡切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水、蛋白酶 K 通透及 Tunel 检测液染色等步骤,在荧光显微镜下检测凋亡细胞。细胞凋亡率 = Tunel 阳性细胞数/总细胞数×100%。

### 1.6 流式细胞术检测细胞凋亡

用 PBS 缓冲液清洗肾组织,将肾组织剪成小块,加入胰蛋白酶消化后,以 3 000 r/min 离心 10 min,弃上清液,将细胞团制成细胞悬浮液。根据试剂盒说明书操作,依次加入异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙啶(PI)染液,染色后在流式细胞仪上进行检测。细胞凋亡率 = (异硫氰酸荧光素和碘化丙啶双阳性细胞数)/(碘化丙啶阳性细胞数)×100%。

### 1.7 活性醛含量测定

用冷的 0.9%氯化钠注射液冲洗肾脏组织,根据试剂盒说明书按比例在组织中加入提取液,在冰浴中匀浆后,4℃下 8 000 r/min 离心 10 min,获得上清液,测定蛋白含量。采用 ELISA 法检测 TBARS 和 4-HNE 含量,酶标仪检测波长为 450 nm。MDA 含量使用紫外分光光度计检测,波长为 532 nm。

### 1.8 PCO 和 8-OHdG 含量测定

采用蛋白质羰基含量检测试剂盒和 ELISA 检测

试剂盒分别测定 PCO 和 8-OHdG 含量,检测仪器为紫外分光光度计,波长设置 370 nm。

### 1.9 Western blots 分析

肾组织加入裂解液后,置冰上裂解 30 min;4 ℃, 12 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,并测定蛋白含量;制备样品进行蛋白电泳,蛋白印迹转膜后,用 TBST 清洗印迹膜 3 次,再置于封闭液中封闭;印迹膜放入孵育盒中加入一抗,置 4 ℃ 冰箱过夜,抗体稀释度为 ADH1 (1 : 3 000)、ALDH2 (1 : 2 000)、AKR7A1 (1 : 1 000) 和  $\beta$ -Tubulin (1 : 1 000);TBST 清洗印迹膜 3 次,每次 5 min,向孵育盒中加入二抗 (HRP 山羊抗兔 IgG),1 h 后,取出印迹膜,用 TBST

清洗。暗室里发光、曝光和显影后,使用 Image J 软件分析蛋白条带的灰度值。

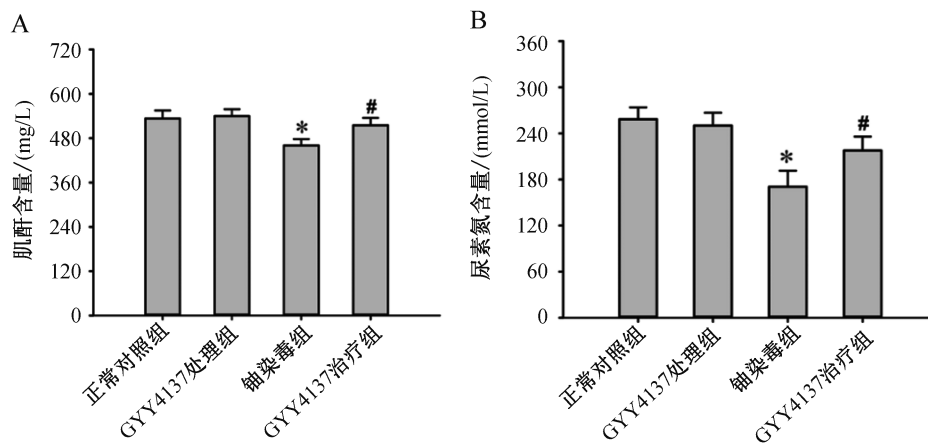
### 1.10 统计学方法

使用 SPSS 23 统计软件进行数据分析。计量实验数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肾功能指标

铀染毒组尿中肌酐和尿素氮含量低于正常对照组和 GYY4137 处理组。GYY4137 治疗组与铀染毒组比较,尿中肌酐和尿素氮含量明显升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),如图 1 所示。



注:A.尿中的肌酐分析;B.尿中的尿素氮分析;与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与铀染毒组比较,# $P < 0.05$ 。

图 1 GYY4137 对铀诱导的肾损伤影响

### 2.2 肾损伤

与正常对照组相比,铀染毒组肾小管扩张明显,肾小管上皮细胞可见坏死与脱落,管腔内出现管型(图 2 中黑色箭头所示)。与铀染毒组相比,GYY4137 治疗组,肾小管扩张较轻,肾小管上皮细胞坏死与脱落少,未见管型,如图 2 所示。

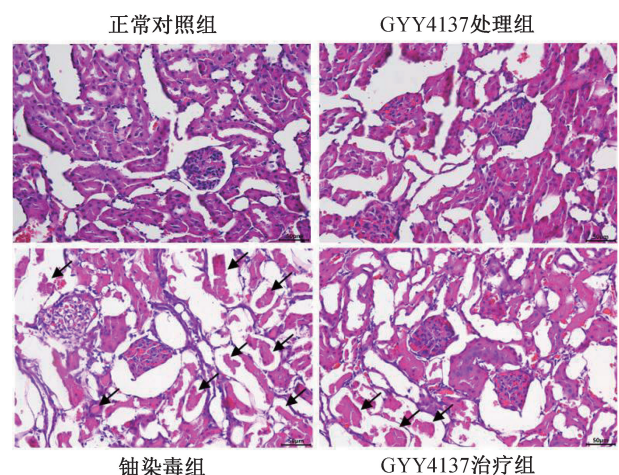
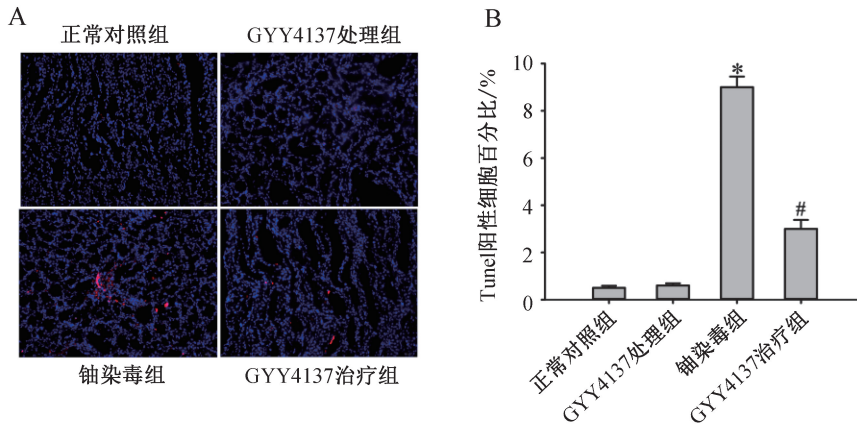


图 2 病理学检查大鼠肾组织损伤 (10×40)

### 2.3 肾细胞凋亡

铀染毒组肾组织中的 Tunel 阳性细胞多于正常

对照组,GYY4137 治疗组肾组织中的 Tunel 阳性细胞明显少于铀染毒组( $P<0.05$ ),如图 3 所示。

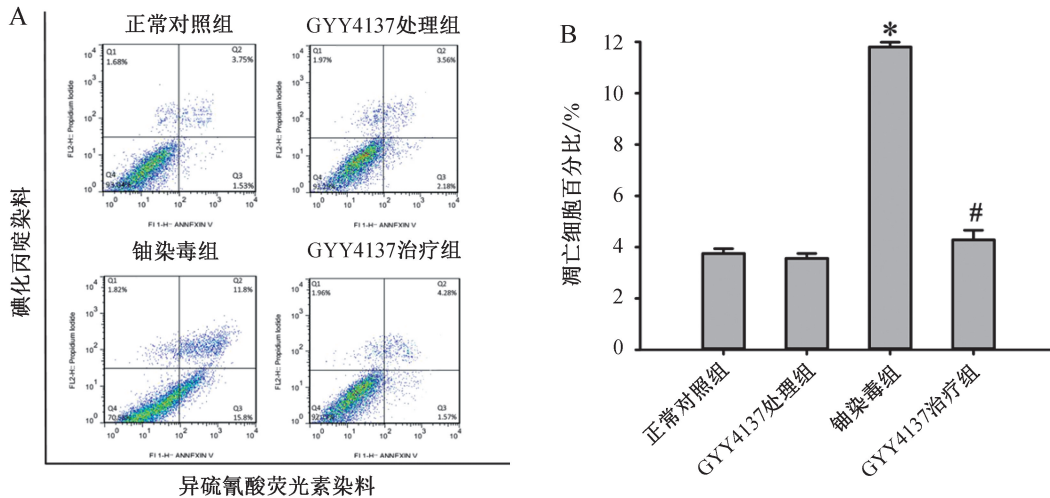


注:A.荧光倒置显微镜观察凋亡细胞(10×20),红色表示凋亡细胞;B.细胞凋亡分析图;与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ;与铀染毒组比较,# $P<0.05$ 。

图 3 Tunel 法检测大鼠肾组织中的细胞凋亡

流式细胞术检测发现,与正常对照组相比,铀染毒组肾组织中的凋亡细胞百分比增加。与铀染毒组

相比,GYY4137 治疗组肾组织中的凋亡细胞百分比减少( $P<0.05$ ),如图 4 所示。



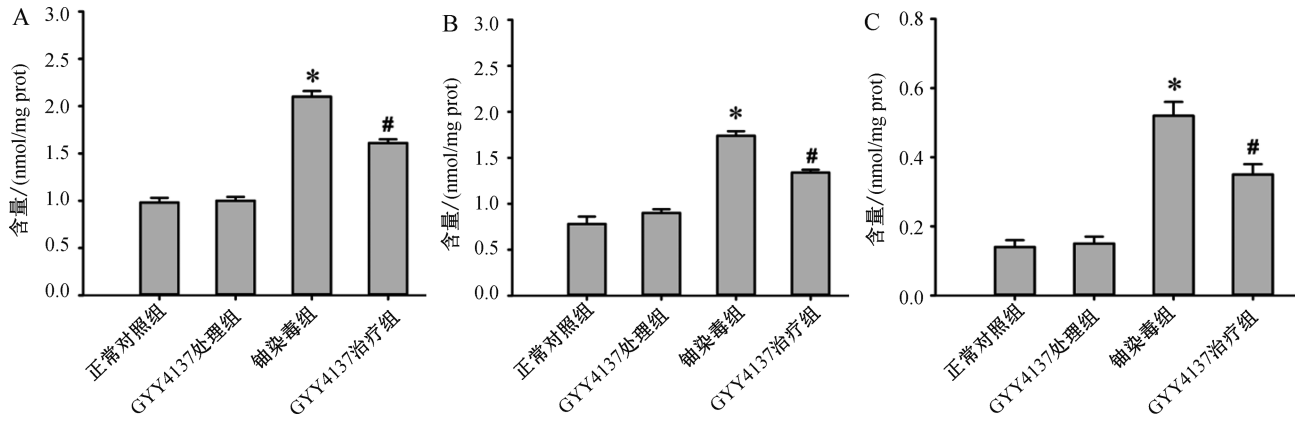
注:A.流式细胞术检测细胞凋亡;B.细胞凋亡分析图;与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ;与铀染毒组比较,# $P<0.05$ 。

图 4 流式细胞仪检测细胞凋亡

### 2.4 活性醛

铀染毒组肾组织中活性醛类物质 TBARS、MDA 与 4-HNE 的含量高于正常对照组,GYY4137 组活性

醛类物质 TBARS、MDA 和 4-HNE 的含量低于铀染毒组( $P<0.05$ ),如图 5 所示。

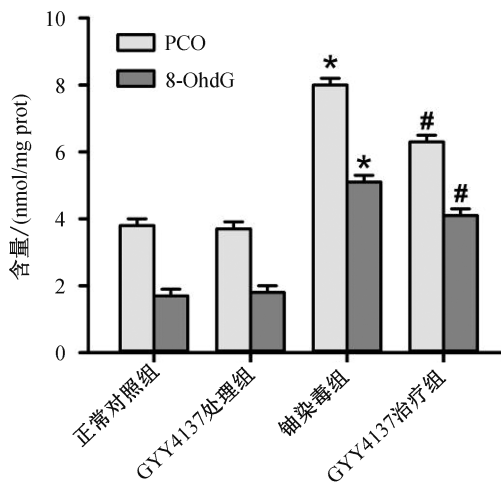


注:A.TBARS 分析图;B. MDA 分析图;C. 4-HNE 分析图;与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ;与铊染毒组比较,# $P<0.05$ 。

图 5 GYY4137 对铊染毒大鼠肾组织活性醛的影响

### 2.5 PCO 和 8-OhdG

铊染毒组 PCO 含量和 8-OhdG 含量高于正常对照组,GYY4137 治疗组 PCO 含量和 8-OhdG 含量低于铊暴露组 ( $P<0.05$ ),如图 6 所示。

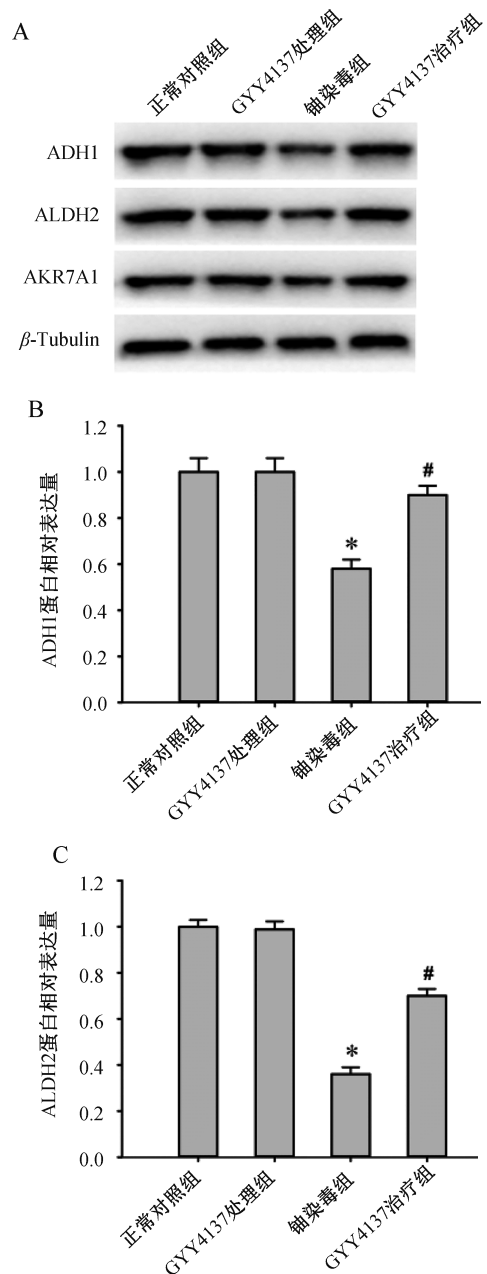


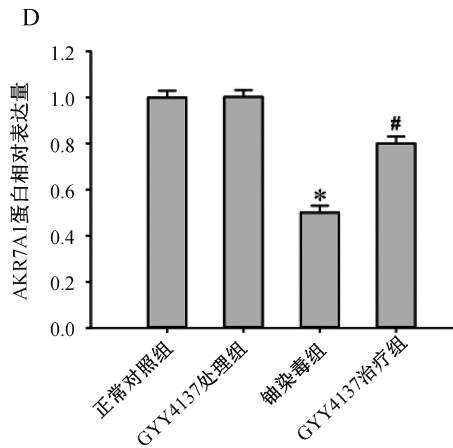
注:与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ;与铊染毒组相比,# $P<0.05$ 。

图 6 GYY4137 对铊染毒大鼠肾组织 PCO 和 8-OhdG 的影响

### 2.6 醛代谢酶表达

铊染毒组肾组织醛代谢酶 ADH1、ALDH2、AKR7A1 表达低于正常对照组;GYY4137 治疗组 ADH1、ALDH2、AKR7A1 表达高于铊染毒组,如图 7 所示。





注: A. Western blot 检测 ADH1、ALDH2、AKR7A1 表达; B. ADH1 表达分析; C. ALDH2 表达分析; D. AKR7A1 表达分析; 与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与铀染毒组比较, # $P < 0.05$ 。

图 7 大鼠肾组织醛代谢酶的表达及其分析

### 3 讨论

在拮抗铀的肾毒性研究领域,有学者曾使用各种外源性抗氧化剂,例如褪黑激素、氯化锌、细菌胞外多糖、银杏叶提取物、食用鱼油等<sup>[15]</sup>,探讨这些外源性抗氧化剂对铀肾毒性的拮抗作用,把抗氧化酶活性、MDA 和 TBARS 水平作为缓解氧化应激的指标,该策略重点在于清除活性氧。

活性醛已被证实是环境毒物或药物,是体内诱导生物毒性和疾病的主要分子<sup>[16]</sup>。MDA 和 4-HNE 参与介导镉、顺铂、尼古丁和黄曲霉素等引起的实验动物的组织与细胞损伤<sup>[17-19]</sup>。氧化应激理论指出,在活性醛的形成过程中会产生新的活性氧,加重机体的氧化应激作用,活性醛和蛋白质之间的加成反应可促进超氧阴离子产生,活性醛和活性氧会相互影响,这给抗氧化损伤的干预策略带来复杂性<sup>[9]</sup>。有学者认为,铀进入细胞后,经 Fenton 反应被还原成难溶性的铀,诱导活性氧产生,导致化学毒性<sup>[20]</sup>。本研究采用乙酸双氧铀作为染毒剂,诱导大鼠肾功能异常和肾细胞凋亡,同时伴随着 TBARS、MDA、4-HNE、PCO 和 8-OHdG 等物质的含量升高,而 ADH1、ALDH2、AKR7A1 等醛代谢酶的表达下降,结果表明,这些与羰基应激的相关事件对于铀触发的大鼠

肾毒性至关重要。

作为一种还原剂, $H_2S$  的分子结构中含有巯基,能通过化学反应直接清除外源性 4-HNE,减少蛋白羰基化和 DNA 加合物的产生<sup>[21-23]</sup>,因此, $H_2S$  是一种羰基清除剂,能有效清除细胞中活性醛和醛加合物,这可能与谷胱甘肽的解毒机制相似<sup>[8]</sup>。最重要的是, $H_2S$  作为一种内源性信号气体分子,可在铀、顺铂、庆大霉素等处理的大鼠肾组织中诱导谷胱甘肽巯基转移酶表达<sup>[23]</sup>。在氧化应激状态下,4-HNE 主要通过 GST、ALDH2 和 ADH1 介导相应代谢途径进行代谢和解毒,醛酮还原酶催化包括 MDA 和 4-HNE 在内的多种活性醛类还原为毒性较小或无毒的醇类,这是活性醛重要的解毒代谢途径<sup>[9, 24]</sup>。GYY4137 可削弱铀诱导活性醛、PCO 和 8-OHdG,缓解铀诱导的肾毒性,同时逆转铀抑制的醛代谢酶表达。 $H_2S$  能诱导特定醛代谢酶的产生,从而促进活性醛的代谢。 $H_2S$  能通过抑制活性醛介导的羰基应激而拮抗铀的肾细胞凋亡和肾毒性,这是  $H_2S$  拮抗铀引起的大鼠肾功能损伤的一个新途径。

### 4 结论

$H_2S$  通过诱导醛代谢酶表达,促进活性醛代谢,缓解羰基应激,从而发挥拮抗铀产生的大鼠肾毒性。

### 参考文献

- [1] BJØRKLUND G, SEMENOVA Y, PIVINA L, et al. Uranium in drinking water: a public health threat[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(5):1551-1560.
- [2] GENG F, HU N, ZHENGJ F, et al. Evaluation of the toxic effect on zebrafish (*Danio rerio*) exposed to uranium mill tailings leaching solution [J]. J Radioanal Nucl Chem, 2012, 292(1):453-463.
- [3] ZHAO B, SUNZ X, GUO Y D, et al. Occurrence characteristics of uranium mineral-related substances in various environmental media in China: a critical review [J]. J Hazard Mater, 2023, 441:129856.
- [4] GAO N, HUANG Z H, LIU H Q, et al. Advances on the toxicity of uranium to different organisms [J]. Chemosphere, 2019, 237:124548.
- [5] MA M H, WANG R X, XU L N, et al. Emerging health

- risks and underlying toxicological mechanisms of uranium contamination: lessons from the past two decades[J]. *Environ Int*, 2020, 145:106107.
- [6] GUÉGUEN Y, FREREJACQUES M. Review of knowledge of uranium-induced kidney toxicity for the development of an adverse outcome pathway to renal impairment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4397.
- [7] 薛丽, 秦丹丹, 梁燕, 等. 醛代谢紊乱的病理生理学意义[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(1):49-54.
- [8] VAN BUSSELB C T, VAN DE POLL M C G, SCHALKWIJK C G, et al. Increased dicarbonyl stress as a novel mechanism of multi-organ failure in critical illness[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):346.
- [9] AHMED LASKAR A, YOUNUS H. Aldehyde toxicity and metabolism: the role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis[J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(1):42-64.
- [10] DAVIESS S, ZHANG L S. Reactive carbonyl species scavengers-novel therapeutic approaches for chronic diseases[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2017, 3(2):51-67.
- [11] CIRINO G, SZABO C, PAPANETROPOULOS A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(1):31-276.
- [12] ZHENGJ F, ZHAO T T, YUAN Y, et al. Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) attenuates uranium-induced acute nephrotoxicity through oxidative stress and inflammatory response via Nrf2-NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242:353-362.
- [13] HUQ N, ZHANG R, ZHENG J F, et al. Hydrogen sulfide attenuates uranium-induced kidney cells pyroptosis via up-regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(1):e23220.
- [14] YI J, YUAN Y, ZHENGJ F, et al. Hydrogen sulfide alleviates uranium-induced kidney cell apoptosis mediated by ER stress via 20S proteasome involving in Akt/GSK-3 $\beta$ /Fyn-Nrf2 signaling[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(9):1020-1029.
- [15] YUEY C, LI M H, WANG H B, et al. The toxicological mechanisms and detoxification of depleted uranium exposure[J]. *Environ Health Prev Med*, 2018, 23(1):18.
- [16] RODNICKK J, HOLMAN R W, ROPSKI P S, et al. A perspective on reagent diversity and non-covalent binding of reactive carbonyl species (RCS) and effector reagents in non-enzymatic glycation (NEG): mechanistic considerations and implications for future research[J]. *Front Chem*, 2017, 5:39.
- [17] HEYMANNH M, GARDNER A M, GROSS E R. Aldehyde-induced DNA and protein adducts as biomarker tools for alcohol use disorder [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(2):144-155.
- [18] ALAMIL H, GALANTI L, HEUTTE N, et al. Genotoxicity of aldehyde mixtures: profile of exocyclic DNA-adducts as a biomarker of exposure to tobacco smoke [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 331:57-64.
- [19] 丁华, 郭浩, 陈杉, 等. 硒对顺铂诱导的肺癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭及 MDA、GSH-Px 活性的影响[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(1):30-35.
- [20] ASIC A, KURTOVIC-KOZARIC A, BESIC L, et al. Chemical toxicity and radioactivity of depleted uranium: the evidence from *in vivo* and *In vitro* studies[J]. *Environ Res*, 2017, 156:665-673.
- [21] LAGGNER H, GMEINERB M K. Investigating the role of  $H_2S$  in 4-HNE scavenging[J]. *Methods Enzymol*, 2015, 555:3-18.
- [22] MAO Z M, HUANG Y R, LI B Q, et al. Hydrogen sulfide as a potent scavenger of toxicant acrolein [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 229:113111.
- [23] PELELI M, ZAMPAS P, PAPANETROPOULOS A. Hydrogen sulfide and the kidney: physiological roles, contribution to pathophysiology, and therapeutic potential [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(4/5/6):220-243.
- [24] AYALA A, MUÑOZ M F, ARGÜELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014:360438.

[收稿日期:2023-11-14]

[责任编辑:涂剑,向秋 英文编辑:李佳睿]