

# 添加虾青素延缓 CdTe QDs 致肝损伤的机制初探

陈建军, 郭素琪

(河南师范大学 生命科学学院, 河南 新乡 453007)

**摘要:** 碲化镉量子点(CdTe QDs)因其生物安全性与健康风险引起科学界的广泛关注.以昆明小鼠为研究对象探究铁死亡在虾青素(AST)减轻 CdTe QDs 诱导小鼠肝损伤中的作用及其可能的机制.结果显示, CdTe QDs 在肝脏中积累并造成明显的组织病理学损伤, 添加虾青素后肝组织的损伤明显缓解.此外, 虾青素显著缓解 CdTe QDs 诱导的脂质过氧化水平增加, 对铁死亡标志物 Nrf2(核因子红细胞 2 相关因子 2)、SLC7A11、FTH1、GPX4 蛋白的表达水平、肝脏铁含量和线粒体结构进行检测和观察, 发现虾青素降低铁死亡相关蛋白水平和肝脏铁含量, 减轻线粒体损伤.另外, 对铁死亡相关基因的表达进行检测, 发现其变化趋势与蛋白水平一致.结果表明, 虾青素可能通过激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路抑制铁死亡, 缓解肝脏损伤.

**关键词:** 虾青素; 碲化镉量子点; 铁死亡; 肝损伤

**中图分类号:** Q955

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-2367(2026)02-0110-07

量子点(QDs)是一种荧光半导体纳米材料, 因其具有独特的光学和电子特性, 常用于电子工业、生物标记和医学成像等领域<sup>[1]</sup>.量子点包括石墨烯量子点(GQDs)、碳量子点(CQDs)、碲化镉量子点(CdTe QDs)等.其中 CdTe QDs 被广泛应用于医学成像和药物输送, 常用于临床诊断和治疗.静脉注射量子点过程中量子点会进入人体或经其他途径被人体吸收, 由于镉基量子点 CdTe QDs 会释放有毒的重金属 Cd, 引发组织损伤及全身炎症反应, CdTe QDs 在组织中的积累会引起活性氧(ROS)的过量生成, 从而引起脂质过氧化、氧化应激和铁死亡等毒性作用<sup>[2]</sup>.

铁死亡是铁依赖性的细胞程序性死亡, 其主要特征包括脂质氧化的发生、ROS 的增加、细胞内游离铁的增加和线粒体结构功能障碍等<sup>[3]</sup>.基因水平上, 铁死亡受细胞内信号通路的严密调控, 包括胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白中的亚基 SLC7A11 及下游蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)等通路<sup>[4]</sup>.研究显示, 亲脂性的抗氧化剂对铁死亡有抵制作用<sup>[5]</sup>.

虾青素作为一种强抗氧化剂, 具有抑制肿瘤发生, 增强机体免疫力, 缓解运动疲劳, 增强机体能量代谢的能力<sup>[6]</sup>.同时, 虾青素能够有效抑制自由基引起的脂质过氧化, 保护线粒体结构免受损伤, 缓解线粒体功能障碍<sup>[7]</sup>.口服虾青素能够降低外界刺激对机体的氧化应激反应<sup>[8]</sup>.目前关于虾青素对 CdTe QDs 诱导的肝脏铁死亡及肝脏损伤的保护作用研究较少, 因此有必要探讨虾青素是否能够通过提高机体抗氧化能力及降低脂质过氧化来缓解量子点诱导的毒性作用、线粒体功能障碍及铁死亡.由于 CdTe QD 的体内外毒性研究表明, CdTe QD 的毒性作用可能与镉相关<sup>[9]</sup>, 因此本文选择氯化镉(CdCl<sub>2</sub>)作为不同镉来源物质, 用于比较 CdTe QD 中镉的分布及对小鼠肝脏的影响.

**收稿日期:** 2023-03-09; **修回日期:** 2023-07-30.

**基金项目:** 河南省科技发展计划项目(212102110359).

**作者简介(通信作者):** 陈建军(1975—), 男, 内蒙古四子王旗人, 河南师范大学教授, 研究方向为应用微生物学, E-mail: chenjianjun@htu.edu.cn.

**引用本文:** 陈建军, 郭素琪. 添加虾青素延缓 CdTe QDs 致肝损伤的机制初探[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2026, 54(2): 110-116. (Chen Jianjun, Guo Suqi. A preliminary investigation on the mechanism of delaying liver injury by CdTe QDs with the addition of astaxanthin[J]. Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition), 2026, 54(2): 110-116. DOI: 10.16366/j.cnki.1000-2367.2023.03.09.0002.)

## 1 材料与方法

### 1.1 实验对象与材料

4~5 周龄的雄性昆明小鼠体重质量( $20 \pm 1.5$ ) g 购自河南省实验动物中心,饲养在温度为( $24 \pm 2$ ) °C,湿度为( $60 \pm 15$ )%的 12 h 黑暗/12 h 光照循环的空调房中,饲喂期间允许进食及饮水.水溶性 CdTe QDs 购自上海星紫新材料技术开发有限公司,使用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测定 CdTe QDs 水溶液中  $\text{Cd}^{2+}$  的质量浓度为 2.495 mg/mL.本实验经河南师范大学动物伦理委员会审批(HNSD-2023BS0803).

### 1.2 测定 $\text{CdCl}_2$ 对小鼠的半致死剂量

适应性饲养小鼠 1 周后,将小鼠随机分为 6 组,每组 10 只.使用  $\text{CdCl}_2$  测定半致死剂量(LD50),用质量分数 0.9%的生理盐水配置 20 mg/kg(体质量)的  $\text{CdCl}_2$  溶液母液,根据改良寇氏法等对数间距  $i$  ( $i = 0.0827$ )设置 6 组梯度剂量,从 7~15 mg/kg(体质量),稀释母液至不同剂量,单次注射后连续观察 24 h,其间正常喂养且饮水自由,记录 24 h 内每组小鼠的死亡数量,测定  $\text{CdCl}_2$  在 24 h 内对小鼠的半致死剂量.

### 1.3 实验分组、样本采集与测定

适应性饲养小鼠一周后,将小鼠随机分为 5 组,每组 30 只.空白对照组,单次尾静脉注射同体积 200  $\mu\text{L}$  生理盐水;CdTe QDs 组,单次尾静脉注射 2.5 mg/kg CdTe QDs;  $\text{CdCl}_2$  组,单次尾静脉注射 2 mg/kg  $\text{CdCl}_2$ ; CdTe QDs+虾青素组(CdTe QDs+AST 组),每日按小鼠体质量灌胃 30 mg/kg 虾青素;  $\text{CdCl}_2$ +虾青素组( $\text{CdCl}_2$ +AST 组),每日按小鼠体质量灌胃 30 mg/kg 虾青素.各组分别于处理后 7、14、21 d 进行采样,用 10%水合氯醛麻醉处死,解剖,取部分新鲜肝组织用于组织镉和铁含量测定;部分肝组织于  $-80$  °C 保存,用于生化分析、qRT-PCR 和 Western blot 检测铁死亡相关基因及蛋白的表达;在处理第 21 天时,取部分新鲜肝脏组织固定于 2.5%戊二醛中,用于透射电镜观察线粒体;部分肝组织室温固定于 4%多聚甲醛中用于组织学分析.

称取新鲜的肝组织(精确至 0.001 g,湿质量),置于微波消解罐中,加入 5 mL 硝酸和 2 mL 过氧化氢,进行微波消解,完成后取出消解罐置于赶酸仪上赶酸至 1 mL,使用体积分数 1%硝酸润洗消解罐 3 次,转移液体至 25 mL 容量瓶并用体积分数 1%硝酸定容,混匀备用,每组 3 个生物学重复,同时做 3 组试剂空白试验,使用石墨炉原子吸收光谱仪测定组织镉和铁的含量,设定灰化温度 600 °C,灰化时间 30 s,原子化温度 1 800 °C,原子化时间 4 s.取固定在 4%多聚甲醛中的肝组织,脱水处理,石蜡包埋,切片机切成 4  $\mu\text{m}$  厚的组织切片,用苏木精和伊红染色,封片,使用切片扫描仪自动采集图像.取储存在  $-80$  °C 冰箱的肝组织,放入 1.5 mL EP 管中并加入 9 倍体积的提取液,于冰上充分研磨,4 °C,5 000 r/min 离心 10 min,取上清,按照试剂盒说明书检测谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA),每组 3 个生物学重复.取固定于 2.5%戊二醛的肝组织,0.1 mol/L 的磷酸缓冲液漂洗 3 次,在室温避光条件下于 1%钼酸中固定 2 h,0.1 mol/L 的磷酸缓冲液漂洗 3 次,渗透包埋后放置 37 °C 烘箱中过夜,之后于 60 °C 烘箱中聚合 48 h,进行超薄切片,染色后于透射电子显微镜下观察并采集图像分析.

### 1.4 铁死亡相关基因 RT-qPCR

提取肝组织总 RNA,反转录为 cDNA,RT-qPCR 扩增.使用 Primer Premier 6.0 设计引物(附录表 S1).反应程序:95 °C 预变性 10 min;95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 60 s,45 个循环;溶解曲线:95 °C 15 s,65 °C 60 s,97 °C 1 s,1 循环;冷却:37 °C 30 s.以  $\beta$ -actin 为内参基因,每个样本设置 3 个重复,用  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  法计算分析各组中各基因的表达量.

### 1.5 铁死亡相关蛋白 Western Blot 分析

剪碎肝组织,加裂解混合液,冰上制备组织匀浆,15 000 r/min 离心 10 min 取上清,提取组织总蛋白,采用双缩尿法(BCA)定量蛋白质量浓度.取等量蛋白进行 SDS-PAGE 电泳(条件为 80 V 20 min,120 V 90 min),转膜(条件为 90 mA,150 min) Tris 缓冲盐 Tween 洗涤缓冲液(TBST)洗 PVDF 膜 3 次,每次 10 min;加入用 TBST 配置的质量分数 5%脱脂奶粉封闭 2 h,封闭结束使用 TBST 洗涤 PVDF 膜 3 次,每次 10 min;加入一抗 Nrf2(1 : 500)、GPX4(1 : 8 000)、SLC7A11(1 : 8 000)、FTH1(1 : 500)、 $\beta$ -actin(1 :

10 000), 4 °C 过夜. 洗膜 3 次, 于室温下孵育二抗 (HRP 标记山羊抗兔 IgG 1 : 10 000, HRP 标记山羊抗小鼠 IgG 1 : 10 000) 1 h, 洗膜 3 次, 超敏 ECL 发光液显影, 利用化学发光凝胶成像仪扫描并分析.

## 1.6 统计学分析

本研究所有结果均用平均值±标准误差表示. 使用 Origin 2020 进行统计分析并制作图表. 数据正态性用 Shapiro-Wilk 检验来评估, 对于每种数据, 进行 Tukey 事后多重检验. \* 表示  $p < 0.05$ , \*\* 表示  $p < 0.01$ , 和 \*\*\* 表示  $p < 0.001$  表示处理组与对照组之间存在显著差异; # 表示  $p < 0.05$ , ## 表示  $p < 0.01$ , ### 表示  $p < 0.001$  表示 CdTe QDs+AST 组与 CdTe QDs 组以及 CdCl<sub>2</sub> 组与 CdCl<sub>2</sub>+AST 组之间存在显著差异.

## 2 结果

### 2.1 CdCl<sub>2</sub> 对小鼠的半致死剂量

采用改良寇氏法(附录表 S2), 半数致死剂量测定分组情况及静脉注射不同剂量 CdCl<sub>2</sub> 溶液后, 各剂量组小鼠在 24 h 内的存活情况. 计算出单次静脉注射 CdCl<sub>2</sub> 后 24 h 的 LD<sub>50</sub> 为 11.49 mg/kg 体质量, 95% 平均置信区间为 10.408~12.687 mg/kg. 选取 CdCl<sub>2</sub> 溶液 LD<sub>50</sub> 的约 1/6 作为后续实验 CdCl<sub>2</sub> 组的使用剂量 (2 mg/kg(体质量)), CdTe QDs 组使用与 CdCl<sub>2</sub> 组同 Cd<sup>2+</sup> 含量的剂量进行后续实验 (2.5 mg/kg) 体质量.

### 2.2 虾青素减轻 CdTe QDs 诱导的肝组织含镉量增加

如图 1 所示, 第 7、14 和 21 天, CdTe QDs 组、CdCl<sub>2</sub> 组、CdTe QDs + AST 组及 CdCl<sub>2</sub> + AST 组肝组织镉含量均显著高于对照组 ( $p < 0.001$ ), 其中 CdTe QDs 组镉含量高于 CdCl<sub>2</sub> 组, 而 CdTe QDs + AST 组的镉含量均显著低于 CdTe QDs 组 ( $p < 0.001$ ), 且随着处理时间的延长, 镉含量逐渐降低.

### 2.3 虾青素减轻 CdTe QDs 导致的肝组织形态学损伤

对照组肝脏细胞形态结构完整, 未出现组织损伤(图 2). CdTe QDs 组出现肝细胞水样变性、炎性细胞浸润、核固缩和核溶解等现象, 与之相比, CdTe QDs + AST 组仅有少量的炎性细胞浸润现象. CdCl<sub>2</sub> 组出现大量的脂肪空泡以及炎性细胞浸润, 与之相比, CdCl<sub>2</sub> + AST 组脂肪空泡化情况有所缓解, 且凋亡细胞的数量有所减少.

### 2.4 虾青素减轻 CdTe QDs 诱导的肝组织含铁量增加

如图 3 所示, CdTe QDs 组、CdCl<sub>2</sub> 组、CdTe QDs + AST 组及 CdCl<sub>2</sub> + AST 组肝组织铁含量始终显著高于对照组 ( $p < 0.001$ ), CdTe QDs + AST 组和 CdCl<sub>2</sub> + AST 组肝组织铁含量也始终显著低于 CdTe QDs 组和 CdCl<sub>2</sub> 组 ( $p < 0.001$ ), 且到第 21 天, CdTe QDs + AST 组及 CdCl<sub>2</sub> + AST 组已接近于对照组水平.

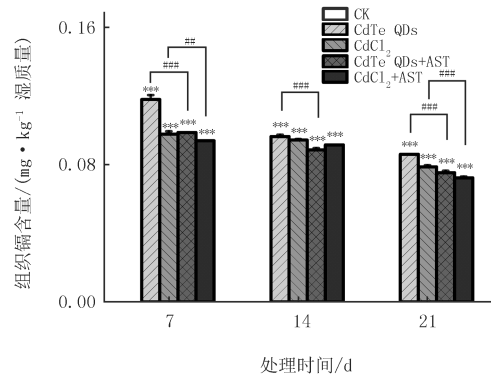


图1 CdTe QDs(口服虾青素前后)处理3周后小鼠肝组织镉含量的变化  
Fig.1 Changes in cadmium content of mouse liver tissue after 3 weeks of treatment with CdTe QDs(before and after oral administration of astaxanthin)

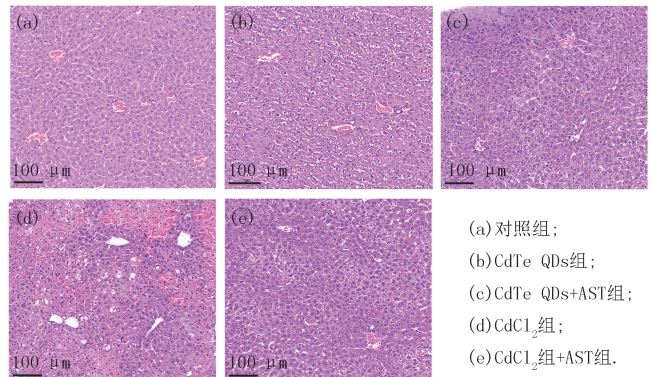


图2 CdTe QDs(口服虾青素前后)处理3周后小鼠肝组织形态学分析  
Fig.2 Histomorphometric analysis of liver of mice treated with CdTe QDs (before and after oral administration of astaxanthin) for 3 weeks

### 2.5 虾青素减轻 CdTe QDs 引起的肝脏线粒体损伤

对照组线粒体形态结构完整(图 4(a,b)); CdTe QDs 处理导致肝脏线粒体肿胀,膜密度明显增高,甚至出现线粒体外膜破损、内容物流出以及线粒体嵴紊乱消失的现象,线粒体受损情况严重(图 4(c,d));与 CdTe QDs 组相比,口服虾青素后改善了因 CdTe QDs 导致的线粒体结构紊乱,线粒体受损情况得到缓解(图 4(e,f)).

### 2.6 虾青素减轻 CdTe QDs 导致的肝脏脂质过氧化

CdTe QDs 和 CdCl<sub>2</sub> 处理 14 d 后肝脏 MDA 含量均显著高于对照组 ( $p < 0.001$ ),CdTe QDs 组在第 21 天时显著高于对照组 ( $p < 0.05$ ),而 CdTe QDs + AST 组及 CdCl<sub>2</sub> + AST 组无统计学差异(图 5(a)).此时,虾青素干预降低了 MDA 含量至接近于对照组水平.如图 5(b),第 7、14、21 天,与对照组相比,CdTe QDs 组肝脏 GSH 含量均显著降低 ( $p < 0.001$ ),而 CdTe QDs + AST 组 GSH 水平显著升高 ( $p < 0.001$ ).

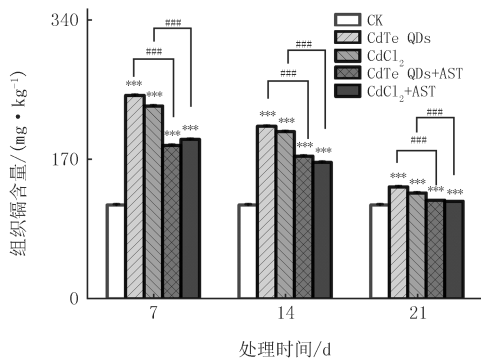


图3 CdTe QDs(口服虾青素前后)处理3周后小鼠肝组织铁含量  
Fig.3 Iron content of liver tissues of mice after 3 weeks of treatment with CdTe QDs (before and after oral administration of astaxanthin)

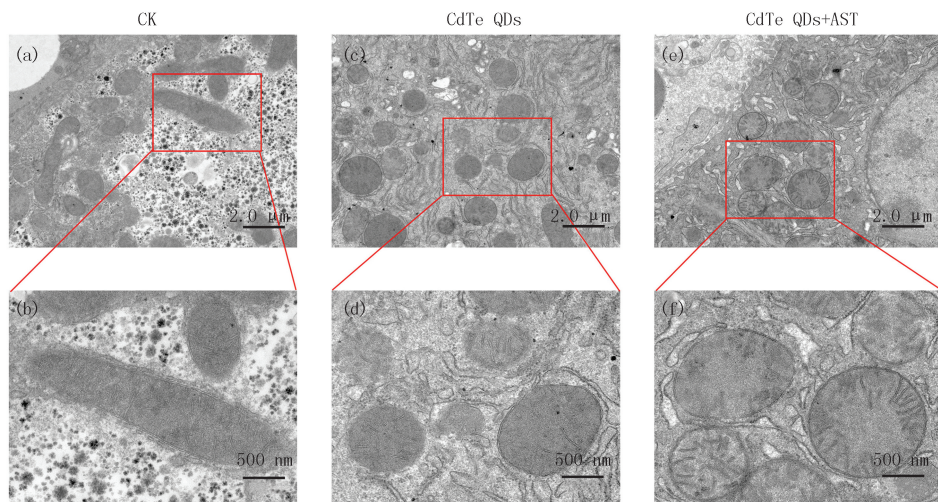


图4 CdTe QDs(口服虾青素前后)处理3周后肝组织线粒体超微结构变化

Fig.4 Mitochondrial ultrastructural changes in liver tissue after 3 weeks of treatment with CdTe QDs (before and after oral administration of astaxanthin)

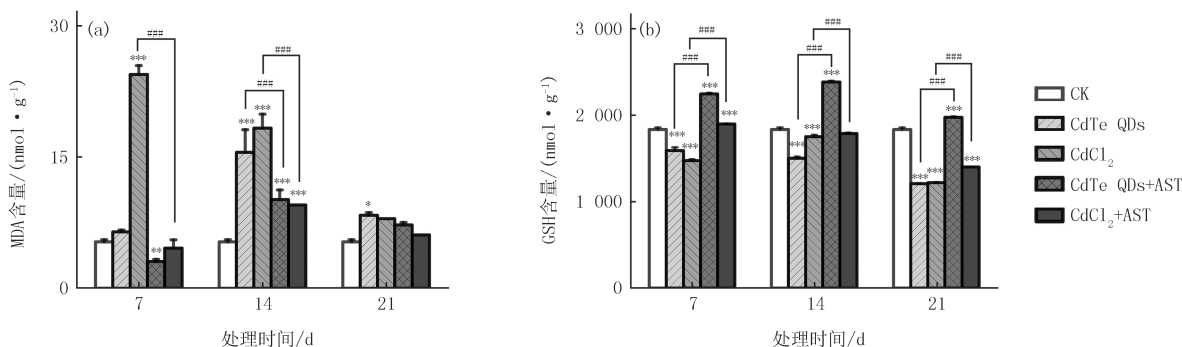


图5 CdTe QDs(有/没有口服虾青素)处理3周后肝脏中MDA及GSH含量的变化

Fig.5 Changes in MDA and GSH content in liver after 3 weeks of treatment with CdTe QDs (with/without oral astaxanthin)

### 2.7 虾青素缓解 CdTe QDs 引起的小鼠肝脏铁死亡

CdTe QDs 处理 7 d 后,与对照组相比小鼠肝脏铁死亡相关基因 *FTH1*、*GPX4*、*Nrf2* 的表达显著下调 ( $p < 0.001$ ),到第 21 天,CdTe QDs + AST 组及 CdCl<sub>2</sub> + AST 组 *GPX4* 和 *Nrf2* 的表达显著上调 ( $p <$

0.001);CdTe QDs 处理 7、14、21 d 后,ACSL4 表达显著上调,而与 CdTe QDs 处理组相比,CdTe QDs + AST 组 ACSL4 表达显著下调(附录图 S1).

与对照组相比,CdTe QDs 处理 7 d 时,肝脏中与铁死亡相关蛋白 SLC7A11、GPX4、Nrf2 表达显著降低( $P < 0.001$ ).第 21 天仍显著低于对照组( $P < 0.001$ ),而 CdTe QDs + AST 组 GPX4 及 Nrf2 蛋白表达显著升高,且 CdCl<sub>2</sub> + AST 组 GPX4 蛋白表达量已经恢复至接近对照水平;CdTe QDs 处理 7 d 后显著增加 FTH1 蛋白的表达,但第 14 天 FTH1 蛋白表达显著降低,直至 21 天仍处于低水平,此结果与转录水平结果一致(附录图 S2).

### 3 讨论

CdTe QDs 因其独特且优秀的光学特性在生物医药领域具有极大的应用潜力,但由于其含有重金属 Cd 而对生物医学领域的安全性应用造成一定的争议<sup>[9]</sup>.CdTe QDs 的毒性作用主要通过刺激细胞产生过量的 ROS,而高 ROS 水平会诱导氧化应激及脂质过氧化,导致线粒体发生功能障碍,最终引起细胞毒性甚至发生细胞死亡<sup>[10]</sup>.

研究表明,镉量子点对哺乳动物细胞具有毒性作用,会导致小鼠肝脏及肾脏组织发生损伤<sup>[11]</sup>.CdTe QDs 进入机体一段时间后会分解,游离的 Cd<sup>2+</sup> 会在肝脏等组织中蓄积,长时间蓄积会引起组织损伤、氧化应激及细胞死亡<sup>[12]</sup>.此外,Cd<sup>2+</sup> 在体内具有超长生物半衰期,可达 35 a<sup>[13]</sup>.本研究中,Cd<sup>2+</sup> 测定结果显示,CdTe QDs 和 CdCl<sub>2</sub> 处理后的肝脏均检测到 Cd<sup>2+</sup> (图 1),且与 CdCl<sub>2</sub> 组相比,CdTe QDs 导致更多的组织 Cd<sup>2+</sup> 沉积.因此,本研究首先发现小鼠静脉注射 CdTe QDs 后,在肝脏中积累,CdTe QDs 组表现出肝细胞水样变性、炎性细胞浸润、核固缩和核溶解等现象(图 2).体外研究显示,通过抑制自噬及细胞凋亡只能够部分降低 CdTe QDs 诱导的细胞死亡率,这表明 CdTe QDs 可能诱导其他形式的细胞死亡<sup>[14]</sup>.另一体外实验发现,CdTe QDs 减少 Nrf2,从而激活铁蛋白自噬,导致细胞内游离铁含量增多,同时细胞发生了脂质过氧化及氧化应激,结果表明铁死亡可能参与 CdTe QDs 诱导的细胞死亡<sup>[15]</sup>.本研究中,CdTe QDs 及 CdCl<sub>2</sub> 处理后肝脏铁含量均显著高于对照组(图 3),表明肝脏铁代谢紊乱,可能触发肝脏发生铁死亡.

线粒体超微结构结果显示,CdTe QDs 处理导致肝脏中线粒体数量减少,线粒体肿胀,膜密度明显增高,甚至出现线粒体外膜破损,内容物流出,线粒体嵴断裂等情况,线粒体受损情况严重(图 4),表明 CdTe QDs 处理会导致线粒体结构受到破坏.

纳米颗粒诱导 ROS 过量产生会扰乱与抗氧化剂之间的平衡,正常情况下两者处于动态平衡状态来维持体内众多生理生化反应和免疫反应,两者失调会损害细胞正常功能,造成氧化应激及脂质过氧化<sup>[16]</sup>.在本研究中,CdTe QDs 及 CdCl<sub>2</sub> 处理均导致肝脏中 MDA 含量显著增高,第 21 天时 CdCl<sub>2</sub> 处理组的 MDA 水平与对照组差异无统计学意义,量子点诱导的抗氧化效率降低与 MDA 水平升高呈时间依赖性,并可能在一段时间后恢复<sup>[17]</sup>,但 CdTe QDs 处理后 21 d,肝脏 MDA 水平仍显著高于对照组水平.同时 CdTe QDs 及 CdCl<sub>2</sub> 处理后肝脏中 GSH 含量也显著降低(图 5),说明 CdTe QDs 处理引起氧化应激及脂质过氧化.

铁死亡是由基因调控的细胞死亡,包括胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白中的亚基 SLC7A11 及下游蛋白 GPX4.此外,与氧化应激相关的 Nrf2 被认为是抵抗铁死亡发生的关键因子<sup>[18]</sup>.Nrf2 可以介导 SLC7A11-GPX4 轴来调控影响 GSH 的合成,GSH 是铁死亡抑制蛋白 GPX4 的底物,GSH 的耗竭直接导致 GPX4 水平降低,从而导致铁死亡的发生.Nrf2 的活化还可促进铁蛋白(FTH1)的生成.正常情况下,细胞中过量的铁储存在铁蛋白中,而 FTH1 因铁蛋白吞噬作用降解后,过量的铁会引发芬顿反应从而导致细胞发生脂质过氧化.同时,ROS 能与脂质膜的多不饱和脂肪酸(PUFAs)反应,在此过程中,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)参与诱导脂质过氧化,最终导致铁死亡的发生<sup>[19]</sup>.本研究中,CdTe QDs 及 CdCl<sub>2</sub> 处理导致肝脏中 FTH1、GPX4、Nrf2 的转录水平显著降低(图 S1),ACSL4 的转录水平也显著升高,蛋白水平与转录水平结果一致,且 SLC7A11 蛋白表达水平也显著降低(图 S2).Nrf2 可通过上调 SLC7A11 增强 GSH 合成,从而上调 GPX4 的表达,抑制铁死亡发生,而本研究中 CdTe QDs 处理显著降低肝脏 GSH 水平,并降低 Nrf2、SLC7A11 及 GPX4 的表达.同时也观察到 CdTe QDs 处理引起的 GSH 水平的显著下调,这些结果表

明,CdTe QDs 可能通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路调控肝脏铁死亡过程。

此前相关研究发现,当镉含量相同时,CdTe QDs 对 HK-2 细胞的毒性远高于 CdCl<sub>2</sub>,同镉含量的 CdTe QDs 对哺乳动物中 3 种 ABC 转运蛋白的影响也高于 CdCl<sub>2</sub><sup>[4]</sup>。本研究中,CdTe QDs 及 CdCl<sub>2</sub> 是同镉含量处理,但处理后 CdTe QDs 组镉含量显著高于 CdCl<sub>2</sub> 组,这可能与两者的药代动力学差异有关。CdTe QDs 在动物体内的停留时间较 CdCl<sub>2</sub> 长,这也意味着 CdTe QDs 可能具有更大的肝脏毒性。本研究 CdTe QDs 也诱导严重的肝脏损伤。同时,CdTe QDs 组铁含量也显著高于 CdCl<sub>2</sub> 组,结合铁死亡抑制基因及蛋白的表达情况表明,CdTe QDs 处理后诱导的肝脏铁死亡程度较 CdCl<sub>2</sub> 处理组显著。关于量子点毒性研究中已经发现量子点粒径越小,对机体影响越大<sup>[20]</sup>,这说明 CdTe QDs 引起肝脏铁死亡及肝脏损伤可能与 Cd<sup>2+</sup> 及 CdTe QDs 的物理性质有关。

研究表明,虾青素可通过 Keap1/Nrf2 信号通路和线粒体介导的细胞凋亡通路显著改善赭曲霉毒素 A (OTA) 诱导的心脏损伤及氧化应激<sup>[20]</sup>,通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路改善对乙酰氨基酚诱导的肝损伤<sup>[18]</sup>。本研究中,CdTe QDs+AST 组和 CdCl<sub>2</sub>+AST 组处理后,肝脏中的镉含量均持续低于 CdTe QDs 及 CdCl<sub>2</sub> 处理后肝脏中的镉含量(图 1)。但截止本研究观察结束,CdTe QDs+AST 组和 CdCl<sub>2</sub>+AST 处理均未完全消除肝脏中蓄积的镉,推测因镉在体内的代谢极其缓慢,且虾青素降低肝脏中蓄积的镉的能力有限,只部分降低肝脏内的镉沉积。本研究添加虾青素后明显减轻了组织病理学上的损伤(图 2),表明虾青素具有缓解 CdTe QDs 引起的肝脏损伤的作用。且补充虾青素后,CdTe QDs+AST 组肝脏中的铁含量已接近对照组水平(图 3),说明口服虾青素能够降低 CdTe QDs 引起的铁代谢失衡。此外,添加虾青素后线粒体嵴紊乱情况明显得到逆转,双层膜结构也未出现损伤情况(图 4)。口服虾青素后还有效遏制 CdTe QDs 及 CdCl<sub>2</sub> 引起的 GSH 耗竭以及 MDA 的过量表达(图 5),表明口服虾青素能够缓解 CdTe QDs 引起的肝脏化应激及脂质过氧化。

近期研究发现,黄芪甲苷 IV 通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 轴调节铁死亡信号通路,以抑制 PM2.5 介导的小鼠肺损伤<sup>[21]</sup>。本研究发现,添加虾青素后显著缓解了 CdTe QDs 处理降低 Nrf2 及 GPX4 的基因及蛋白水平(图 S1,图 S2),以及 SLC7A11 的蛋白水平,减轻了 CdTe QDs 处理引起的肝脏铁死亡。因此推测,虾青素可以提高肝脏中的抗氧化水平,并可能通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路降低 CdTe QDs 处理引起的肝脏铁死亡来缓解肝脏损伤。

综上,本研究证实虾青素能够缓解 CdTe QDs 暴露引起的小鼠肝脏组织的氧化应激及脂质过氧化、降低肝脏铁积累并减轻线粒体损伤。此外,虾青素可能通过 Nrf2-SLC7A11-GPX4 信号通路抑制 CdTe QDs 诱导的小鼠肝脏铁死亡,从而减轻 CdTe QDs 诱导的肝损伤。然而,虾青素减轻 CdTe QDs 诱导的肝脏铁死亡致肝损伤的调节机制有待进一步研究。

附录见电子版(DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2023.03.09.0002)。

## 参 考 文 献

- [1] SINGH S,RAINA D,RISHIPATHAK D,et al.Quantum dots in the biomedical world:a smart advanced nanocarrier for multiple venues application[J].Archiv der Pharmazie,2022,355(12):e2200299.
- [2] MATEA C T,MOCAN T,TABARAN F,et al.Quantum dots in imaging,drug delivery and sensor applications[J].International Journal of Nanomedicine,2017,12:5421-5431.
- [3] RISHI G,HUANG G,SUBRAMANIAM V N.Cancer: the role of iron and ferroptosis[J].International Journal of Biochemistry & Cell Biology,2021,141:106094.
- [4] QI Y G,ZHANG X L,WU Z H,et al.Ferroptosis regulation by nutrient signalling[J].Nutrition Research Reviews,2022,35(2):282-294.
- [5] YANG W S,STOCKWELL B R.Ferroptosis:death by lipid peroxidation[J].Trends in Cell Biology,2016,26(3):165-176.
- [6] GIANNACCARE G,PELLEGRINI M,SENNI C,et al.Clinical applications of astaxanthin in the treatment of ocular diseases:emerging insights[J].Marine Drugs,2020,18(5):239.
- [7] WANG X Z,LIU Z L,PENG P J,et al.Astaxanthin attenuates osteoarthritis progression via inhibiting ferroptosis and regulating mitochondrial function in chondrocytes[J].Chemico-Biological Interactions,2022,366:110148.
- [8] KIM S H,KIM H,KIM S H,et al.Inhibitory effect of astaxanthin on oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction-a mini-review [J].Nutrients,2018,10(9):1137.
- [9] ZHAO L N,GUO Z H,WU H X,et al.New insights into the release mechanism of Cd<sup>2+</sup> from CdTe quantum dots within single cells in

- situ[J].*Ecotoxicology and Environmental Safety*,2020,196:110569.
- [10] LIU Q,WU D M,MA Y,et al.Intracellular reactive oxygen species trigger mitochondrial dysfunction and apoptosis in cadmium telluride quantum dots-induced liver damage[J].*NanoImpact*,2022,25:100392.
- [11] WANG M M,WANG J L,SUN H B,et al.Time-dependent toxicity of cadmium telluride quantum dots on liver and kidneys in mice; histopathological changes with elevated free cadmium ions and hydroxyl radicals[J].*International Journal of Nanomedicine*,2016,11:2319-2328.
- [12] NGUYEN K C,ZHANG Y,TODD J,et al.Biodistribution and systemic effects in mice following intravenous administration of cadmium telluride quantum dot nanoparticles[J].*Chemical Research in Toxicology*,2019,32(8):1491-1503.
- [13] DAI Z,LIU J G,YAO X,et al.Association of gut microbiota characteristics and metabolites reveals the regulation mechanisms under cadmium consumption circumstance[J].*Journal of the Science of Food and Agriculture*,2022,102(14):6737-6748.
- [14] DIETRICH C,HOFMANN T G.Ferroptosis meets cell-cell contacts[J].*Cells*,2021,10(9):2462.
- [15] LIU N,LIANG Y,WEI T T,et al.The role of ferroptosis mediated by NRF2/ERK-regulated ferritinophagy in CdTe QDs-induced inflammation in macrophage[J].*Journal of Hazardous Materials*,2022,436:129043.
- [16] LYAMZAEV K G,PANTELEEVA A A,SIMONYAN R A,et al.Mitochondrial lipid peroxidation is responsible for ferroptosis[J].*Cells*,2023,12(4):611.
- [17] WANG J L,SUN H B,MENG P J,et al.Dose and time effect of CdTe quantum dots on antioxidant capacities of the liver and kidneys in mice[J].*International Journal of Nanomedicine*,2017,12:6425-6435.
- [18] CAI X P,HUA S Y,DENG J W,et al.Astaxanthin activated the Nrf2/HO-1 pathway to enhance autophagy and inhibit ferroptosis, ameliorating acetaminophen-induced liver injury[J].*ACS Applied Materials & Interfaces*,2022,14(38):42887-42903.
- [19] ZHANG S S,HU R Z,GENG Y P,et al.The regulatory effects and the signaling pathways of natural bioactive compounds on ferroptosis[J].*Foods*,2021,10(12):2952.
- [20] CUI G Y,LI L,XU W X,et al.Astaxanthin protects ochratoxin A-induced oxidative stress and apoptosis in the heart via the Nrf2 pathway[J].*Oxidative Medicine and Cellular Longevity*,2020,2020(1):7639109.
- [21] WANG X M,WANG Y L,HUANG D M,et al.Astragaloside IV regulates the ferroptosis signaling pathway via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis to inhibit PM2.5-mediated lung injury in mice[J].*International Immunopharmacology*,2022,112:109186.

## A preliminary investigation on the mechanism of delaying liver injury by CdTe QDs with the addition of astaxanthin

Chen Jianjun, Guo Suqi

(College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

**Abstract:** Cadmium telluride quantum dots(CdTe QDs)have attracted wide spread attention from the scientific community due to their biosafety and health risks. The aim of this paper was to investigate the role of ferroptosis in the attenuation of CdTe QDs-induced liver injury in mice by astaxanthin(AST)and its possible mechanism. The results showed that CdTe QDs accumulated in the liver and caused obvious histopathological damage, which was significantly alleviated by the addition of astaxanthin. More over, astaxanthin significantly alleviated the increased levels of lipid peroxidation induced by CdTe QDs. The expression levels of ferroptosis markers Nrf2, SLC7A11, FTH1, GPX4 proteins, liver iron content and mitochondrial structure were examined and observed, and it was found that astaxanthin decreased ferroptosis-related protein levels and liver iron content and attenuated mitochondrial damage. More over, the expression of ferroptosis-related genes was examined and the trend was found to be consistent with the protein levels. The above results suggest that astaxanthin may inhibit ferroptosis and alleviate liver injury by activating the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway.

**Keywords:** astaxanthin; CdTe QDs; ferroptosis; liver injury

[责任编辑 刘洋 赵晓华]

附 录

表 S1 实时荧光定量 PCR 引物序列

Tab. S1 Real-time fluorescent quantitative PCR primer sequences

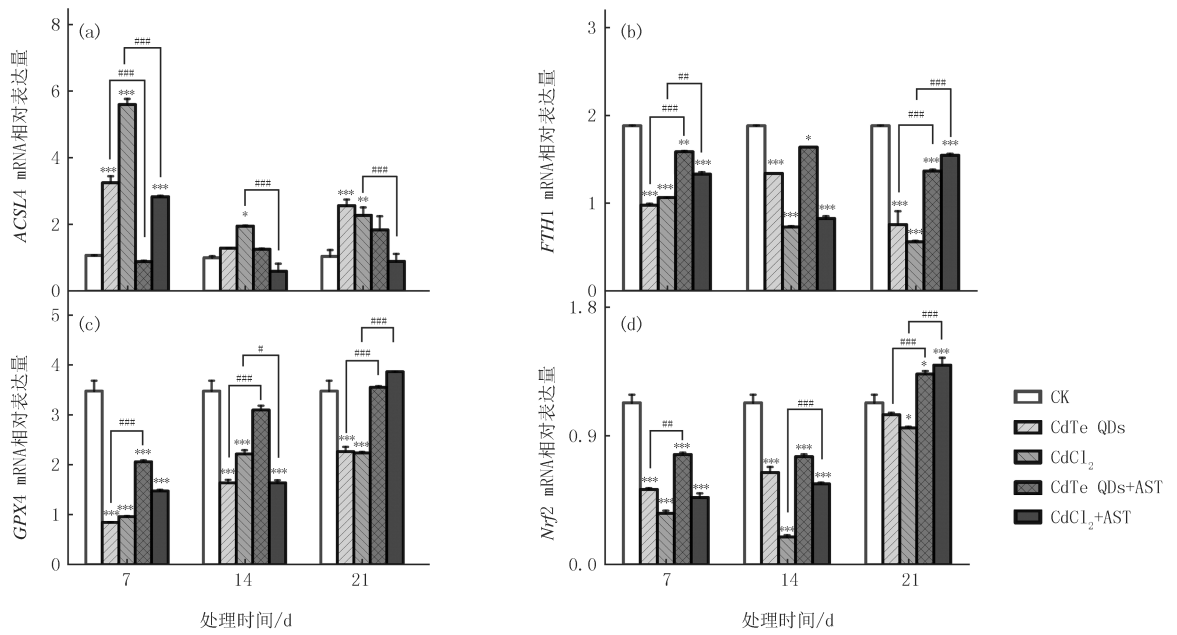
引物名称	NCBI 登录号	引物序列 (5'→3')
<i>acsl4</i>	NM_001033600	F:GGAGTCTACTGGCGTCTTCAC R:ATGAGCCCTTCCACGATGC
<i>gpx4</i>	NM_001037741.4	F:GATATGTTCCGAGGTGCGCT R:ATGTTGCATGGTGCTTGCTG
<i>nrf-2</i>	NM_001399226.1	F:CTACAGTCCCAGCAGAGTGAT R:TCCTTCCAAAACCTGTACCGC
<i>fth1</i>	NM_010239.2	F:CGAGTCAGAACCTCAGCC R:CCTTGCTCCCCCTCATCC
<i>β-actin</i>	NM_007393.5	F:GGAGTCTACTGGCGTCTTCAC R:ATGAGCCCTTCCACGATGC

表 S2 半致死浓度测定结果

Tab. S2 Medial lethal concentration

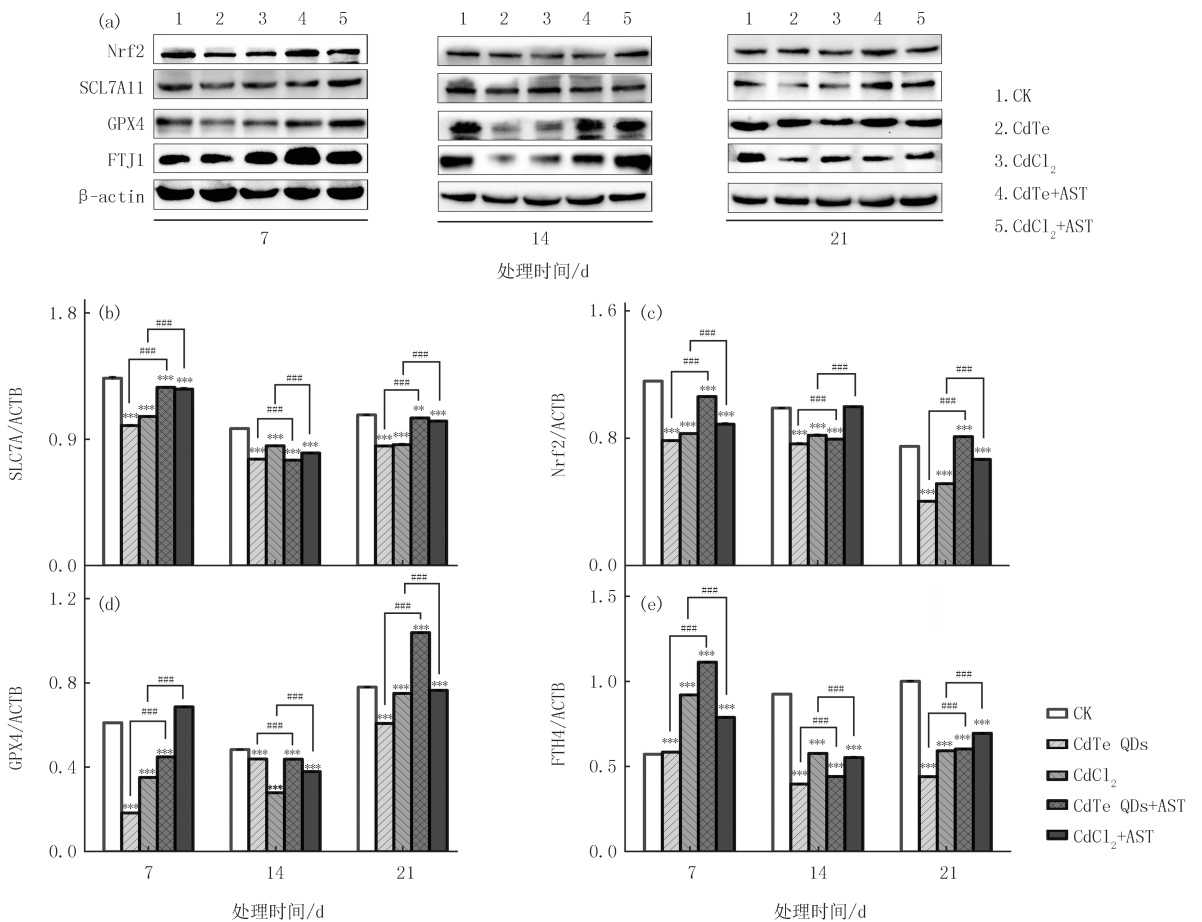
组别	质量分数/(mg · kg <sup>-1</sup> )	剂量对数	死亡数	死亡率
1	0	0	0	0 <sup>a</sup>
2	7.00	1.176	0	0 <sup>a</sup>
3	8.46	1.093	3	0.3 <sup>b</sup>
4	10.25	1.011	5	0.5 <sup>c</sup>
5	12.40	0.928	5	0.5 <sup>c</sup>
6	15.00	0.845	10	1 <sup>d</sup>

注:相同小写字母表示组间无差异,不同小写字母表示组间有差异.



图S1 CdTe QDs(有/没有口服虾青素)处理3周后肝脏铁死亡相关基因的影响

Fig.S1 Effect of CdTe QDs(with/without oral astaxanthin) on hepatic ferroptosis-related genes after 3 weeks of treatment



图S2 CdTe QDs(有/没有口服虾青素)处理3周后肝脏铁死亡相关蛋白的变化

Fig.S2 Changes in hepatic ferroptosis related proteins after 3 weeks of treatment with CdTe QDs(with/without oral astaxanthin)