

氧化应激与不孕症研究进展*

王小兰^{1,2}, 张海东¹, 周惠芳^{1,2}

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

摘要:生理状态下, 机体所产生的少量活性氧在女性生殖过程中(例如卵泡的发育成熟、排卵、黄体的活性、胚胎着床等)通过不同的信号传导途径而发挥重要的作用; 病理状态下, 过多的活性氧则会引发氧化应激反应, 导致生物体代谢异常, 线粒体功能受损, 介导炎症反应, 最终引发疾病。黄体功能不全、子宫内膜异位症、原因不明性不孕症等生殖内分泌疾病的发病皆与氧化应激有一定的相关性, 且中西医通过抗氧化治疗不孕症, 均可获得满意疗效。目前, 抗氧化剂的运用虽然能够有效缓解氧化应激状态, 但对其剂量、服用时间等仍未有全面认识, 有待更进一步临床研究; 其次, 中药复方成分复杂, 对于其作用机制有待深入探讨, 为氧化应激在女性不孕症方面的研究及用药安全性提供支持证据; 此外, 人类的健康状态、生活方式等也是被认为是影响氧化应激的重要因素。因此, 在接受抗氧化治疗的同时也应建立规律的生活方式, 适当运动锻炼, 有利于机体发挥抗氧化作用。

关键词:氧化应激; 不孕症; 抗氧化治疗; 黄体功能不全; 子宫内膜异位症; 原因不明性不孕症

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2024.07.0206

中图分类号:R271.911.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2024)07-1121-07

Research Progress on Oxidative Stress and Infertility

WANG Xiaolan^{1,2}, ZHANG Haidong¹, ZHOU Huifang^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210029; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210023

Abstract: In physiological conditions, the small amount of reactive oxygen species produced by the body plays an important role in female reproductive processes (such as the development and maturation of follicles, ovulation, the activity of the corpus luteum, and embryo implantation, etc.) through different signal transduction pathways. In pathological conditions, excessive reactive oxygen species can trigger oxidative stress, leading to metabolic dysfunction, mitochondrial dysfunction, inflammatory responses, and ultimately, the onset of disease. There is a certain correlation between oxidative stress and various reproductive endocrine disorders such as luteal phase defect, endometriosis, and unexplained infertility. Both Western medicine and TCM can achieve satisfactory therapeutic effects by using antioxidant therapy to treat infertility. Currently, although the use of antioxidants can effectively alleviate oxidative stress, there is still no comprehensive understanding of its dosage, administration time, etc. More clinical research is needed. Secondly, the complex components of Chinese medicinal compounds make it necessary to continuously deepen the exploration of their mechanisms of action, which can provide supportive evidence for the study of oxidative stress in female infertility and the safety of drug use. In addition, human health status and lifestyle are also considered to be important factors affecting oxidative stress. Therefore, in addition to receiving antioxidant treatment, it is also advisable to establish a regular lifestyle and engage in appropriate exercise, which will help the body to exert its antioxidant function.

Keywords: oxidative stress; infertility; antioxidant therapy; luteal phase defect; endometriosis; unexplained infertility

* **基金项目:**国家自然科学基金项目(81973898); 江苏省社会发展重大项目(BE2021726); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX22_1944)

机体在正常生理状态的自然活动过程中会产生少量活性氧(reactive oxygen species, ROS), 正常状态下, 机体内的抗氧化系统会将此物质清除, 机体则处于氧化-抗氧化的动态平衡中。氧自由基与机体生理、病理过程有着密切联系, 不仅参与各细胞的活化、分裂、分化等, 还与细胞坏死、凋亡等密切相关。病理状态下, 机体会产生过多的 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species, RNS), 并且氧化产物的生成超过机体的清除率, 从而造成体内氧化-抗氧化系统失衡, 称为氧化应激, 将引起体内细胞、组织的生理病理反应, 造成核酸、脂质和蛋白质的结构功能发生改变^[1-3], 从而导致生物体代谢异常, 线粒体功能受损, 介导炎症反应, 最终引发疾病。氧化应激因线粒体的功能障碍引起, 亦是导致线粒体功能障碍的原因。氧化应激与人体多种疾病的发生密切相关^[4-6], 包括女性生殖性疾病。氧化应激存在于整个女性生殖周期中, 与年龄相关的生育能力下降亦受氧化应激调节^[7]。生理状态下, ROS 在女性生殖过程中(例如卵泡的发育成熟、排卵及胚胎着床等)通过不同的信号传导途径发挥重要作用^[8-9]。较多临床数据表明, 体质量过高与不良生活习惯(例如酗酒、吸烟、吸毒、熬夜等)可引起机体自由基产生过多, 从而影响机体的生育能力^[10]。

本研究从黄体功能不全、子宫内膜异位症、原因不明性不孕症等生殖疾病与氧化应激的关系进行探讨, 现综述如下。

1 氧化应激与黄体功能不全

黄体功能不全是指排卵后黄体发育不全或过早退化, 引起孕激素分泌不足、子宫内膜未能成功向分泌期转化, 导致胚胎着床失败的综合征, 不孕、早期流产和月经失调是其主要临床特征, 卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平偏低性卵泡发育不良、孕酮(progesterone, P)不足致黄体形成缺陷或过早退化、高泌乳素血症、子宫内膜异位症、药物影响及自主神经功能紊乱等为其主要发病机制^[11]。

黄体功能不全性不孕症不仅受下丘脑-垂体-卵巢轴内分泌的调控, 还与着床期子宫内膜氧化应激、炎症反应等密切相关^[12-13]。下丘脑-垂体-卵巢轴的上游垂体会产生促性腺激素[FSH、黄体生成

素(luteinizing hormone, LH)]来调控卵巢分泌 P 和雌二醇(estradiol, E₂), 最终作用于子宫内膜孕激素受体(progesterone receptor, PR)和雌激素受体(estradiol receptor, ER)^[14-16]。PR 会抑制 ROS 的生成, 而 ER 则会促进 ROS 的产生, 两者相互协调作用以维持宫腔内氧化-抗氧化系统的平衡, 进而促使宫腔内达到炎症反应平衡状态, 最终形成有利于胚胎着床的内环境^[17]。因此, 下丘脑-垂体-卵巢轴内分泌与着床期子宫内膜氧化应激及炎症反应平衡密切相关。

生理状态下产生的适量 ROS 是有利于机体代谢的, 但若产生过多的 ROS, 将引起机体细胞内氧化应激压力增高及 DNA 损伤, 抑制蛋白合成, 消耗三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 最终导致线粒体损伤, 是卵泡发育不良的主要因素^[8]。此外, 研究还表明, 黄体 ATP 耗竭是体内黄体退化的正常结果, 黄体退化过程中会产生过氧化氢和脂质过氧化物, 且活性氧还可直接破坏黄体颗粒细胞, 进而诱导细胞凋亡, 加速黄体的萎缩^[8,11], 也是引起黄体功能不足的重要因素。有研究^[18]通过建立米非司酮诱导黄体功能不全大鼠模型, 观察大鼠卵巢中氧化应激相关指标超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)-2、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)-1、P53 的蛋白和 mRNA 表达情况, 结果显示, 中药补肾助孕方治疗后, 与模型组比较, 中药低剂量组、高剂量组 SOD-2、GSH-Px-1 蛋白和 mRNA 表达均明显上调, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对于 P53 的表达水平, 中药低剂量组较模型组显著下降。实验表明, 中药治疗黄体功能不全的作用机制可能是通过提高该模型大鼠卵巢的抗氧化能力和降低其细胞凋亡水平, 而改善黄体功能。

2 氧化应激与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫腔黏膜及宫体肌层以外的部位, 是雌激素依赖性疾病^[19], 主要表现为痛经、下腹痛、不孕及月经异常等。异位内膜可侵犯全身多部位, 包括盆腔、膀胱、肾等, 但大多数位于盆腔脏器及腹壁膜上, 其中卵巢子宫内膜异位症是最常见的内异症病变, 可导致不孕症和卵巢癌。据统计, 大约

10% ~ 15% 的育龄女性被诊断为子宫内膜异位症^[20-21]。目前,此病的发病机理尚未明确,主要有种植学说、体腔上皮化生学说以及诱导学说等。经血逆流是种植学说中的传播途径,是女性月经期子宫内膜腺上皮和间质细胞经输卵管进入盆腔,种植于卵巢和周边盆腔腹膜。

众所周知,红细胞、巨噬细胞及凋亡的子宫内膜组织通过种植学说经血逆流到腹膜腔是氧化应激诱导的结果,因此,腹膜活性氧的产生与子宫内膜异位症相关。ROS 与巨噬细胞相互影响,ROS 会激活巨噬细胞,诱导异位内膜细胞侵袭而导致炎症反应加重。在氧化应激状态下,巨噬细胞将产生过量的脂质过氧化物,加重氧化应激产生更多的 ROS,同时炎症因子水平升高,进而导致内异症患者出现疼痛及不孕等临床表现^[22-23]。在子宫内膜异位症女性中,氧化应激诱导的腹腔液中自身抗体滴度增加,腹腔液中的脂质过氧化溶磷脂酰胆碱标记物水平也升高^[24],相反抗氧化应激的物质较少,且子宫内膜异位症病灶会随着月经周期而不断出血,造成促氧化环境,而产生氧化应激反应,不仅对卵母细胞产生影响,而且对于受精卵的发育也有一定的阻碍,从而不利于胚胎着床存活甚至导致死亡。李妞妞等^[25]通过临床研究表明,子宫内膜异位症的病理过程与免疫炎症、氧化应激等密切相关,血清白细胞介素(interleukin, IL) - 8、IL - 6、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)、干扰素 γ 、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH - Px)、异前列腺素 F2 α 等指标的检测对子宫内膜异位症的诊断及疗效评价具有一定的参考意义。

氧化应激还参与疼痛的产生过程,合理使用抗氧化剂可在一定程度上减轻患者疼痛^[26]。一临床研究表明^[27],子宫内膜异位症疼痛患者体内存在氧自由基的代谢失衡,当氧化应激反应被激活后,有两条途径可引起疼痛,一方面可通过伤害性神经元将信号传递到大脑感觉皮层直接引起疼痛;另一方面则是通过与其相关炎症反应间接引起疼痛。子宫内膜异位症最常见表现为盆腔疼痛,当人体内产生过量的氧自由基,会持续攻击细胞膜并破坏其结构,造成脂质过氧化增加,氧化还原能力受限,氧化应激反应增大,加剧盆腔疼痛。游离铁和血红素对正常细胞生理是必不可少的,但游离铁和血红素如果不能适

当螯合,将引起氧化应激。研究表明,子宫内膜异位症患者腹膜液的特点是铁代谢紊乱,活性氧会加剧内膜细胞对异位病灶的侵袭,显著加剧子宫内膜异位症的发展与恶变,在疾病晚期更为明显^[28]。

目前,8 - 羟基脱氧鸟苷是在氧化应激与氧化性 DNA 损伤中常用的指标^[29],而评估脂质过氧化水平则用 4 - 羟基壬烯醛^[30]。Polak 等^[31]测定子宫内膜异位症患者和单纯性浆液性卵巢囊肿患者腹腔液中 8 - 羟基脱氧鸟苷水平,结果发现,子宫内膜异位症患者体内 8 - 羟基脱氧鸟苷浓度较高。胡兴焕等^[32]将行腹腔镜术的子宫内膜异位症患者分为对照组和观察组,结果显示,术后服用中药治疗的观察组患者血清中氧化应激指标——超氧化物歧化酶表达上调,MCP - 1、ROS 水平显著降低,说明服用中药可改善氧化应激的指标及临床有效率,在一定程度上改善了子宫内膜容受性。

3 氧化应激与原因不明性不孕症

不孕症是指育龄女性有正常性生活,未避孕 1 年及以上未受孕,是一种多因素导致的生育障碍状态。虽然不孕并不是致命性疾病,但是对于家庭、社会的稳定有重大影响意义。据统计,我国不孕症发病率为 7% ~ 10%^[19],主要病因有排卵障碍(多囊卵巢综合征、高泌乳素血症)和盆腔因素(包括子宫内膜异位症、输卵管病变、盆腔炎等),但目前仍有较多不明原因引起的不孕症。

研究表明,氧化应激导致不孕症的发病机制可分为以下几种:(1) 卵泡液的抗氧化作用可能被过量的活性氧所抑制,将损伤卵母细胞;(2) 卵母细胞和精子的 DNA 受损,导致卵泡发育不良;(3) 氧化应激在着床期亦可影响胚胎发育,诱导细胞凋亡,导致胚胎发育不良或者着床失败;(4) ROS 还可通过抑制类固醇生成酶、破坏蛋白质载体及线粒体功能和相关酶,黄体颗粒细胞被抑制而不能分泌黄体酮,最终引起黄体功能不全^[33];(5) 氧化应激在妊娠期还可导致胎盘损伤和流产;(6) 过量的活性氧还将影响子宫内膜的正常发育及其容受性,影响早期胚胎着床。据统计,30% ~ 80% 男性不育是由于 ROS 介导的精子损伤引起的^[34],不孕症的根本原因可能与活性氧自由基水平的升高相关,氧化应激会扰乱体内氧化还原反应的平衡,卵母细胞、精子、受精卵

等将受到氧化应激的损害。

在卵泡发育过程中,减数分裂的恢复是由产生氧自由基的物质和抗氧化剂阻断促性腺激素诱导的卵母细胞成熟所诱导产生的。卵母细胞和胚胎代谢的氧化还原状态也可能是由氧化还原反应产生。在卵泡的形成过程中,卵母细胞受到过氧化氢酶、SOD、GST、热休克蛋白等抗氧化剂保护,免受氧化损伤。若产生过多的活性氧,则会破坏细胞膜脂质、抑制蛋白质合成,诱导卵母细胞凋亡及卵泡闭锁,不利于受精,损伤线粒体功能^[8],最终导致细胞凋亡和坏死,将对其他信号通路产生不利的影响,主要作用机制有^[35]:(1)Ca²⁺通道的打开:过量的 ROS 会导致内质网中 Ca²⁺的释放,并刺激丝裂原活化蛋白激酶,使线粒体通透性增加,膜电位不稳,ATP 合成较少;(2)脂质过氧化:发生部位在多不饱和脂肪酸侧链,包含多个双键,并参与氧化,产生过氧自由基,与另一种脂肪酸中的 H⁺ 反应结合,称为“链反应机制”。维生素 C 和维生素 E 是重要抗氧化剂,维生素 E 因其脂溶性和疏水端可破坏此连锁反应;(3)蛋白质的修饰:氧化损伤靶点氨基酸,侧链的直接氧化会导致羰基形成;(4)DNA 氧化:活性氧主要在线粒体呼吸链中产生,因其缺乏修复,因此,线粒体也是 ROS 损伤的主要部位。

卵泡液中硒依赖的 GSH - Px 活性已被证实。有研究^[36]通过收集获取卵母细胞患者的卵泡液,测定卵泡液和血清中硒水平和 GSH - Px 的活性,结果发现,原因不明性不孕症患者的卵泡液中硒水平明显低于输卵管因素不孕或男性因素不孕的患者,且产生受精卵卵泡的平均 GSH - Px 活性超过了未受精卵的卵泡。卵泡液中硒水平及 GSH - Px 活性对于评价卵泡环境具有重要意义。

4 中西医抗氧化应激治疗

4.1 西医抗氧化应激治疗 机体处于氧化 - 抗氧化平衡状态下,抗氧化剂可以抵抗活性氧的产生,也可清除体内多氧自由基,对于机体有保护作用,参与女性生殖中的多种过程,例如在卵母细胞的产生、卵泡发育、黄体形成、妊娠、分娩等^[37]。有研究表明,在辅助生殖技术中,胚胎移植前口服抗氧化剂或将氧化剂加入培养基中,可减少体外受精过程中 ROS 的产生,提高受精卵质量^[38]。郭蕊萌等^[39]采用试

剂盒检测子宫内膜异位症患者及正常对照组子宫内膜(均分为增殖期与分泌期)中 SOD 和丙二醛(malonaldehyde,MDA)水平,结果表明,无论处于增殖期或是分泌期的内膜均存在氧化应激,导致子宫内膜容受性降低,经抗氧化治疗后,可明显改善子宫内膜的氧化应激状态和容受性。

辅酶 Q10 是一种亲脂抗氧化剂,通过捕捉自由基的中间产物来抑制脂质过氧化。有研究表明,女性生殖系统功能的衰退伴随着线粒体功能紊乱,与氧化磷酸化和 ATP 水平降低有关,辅酶 Q10 也可逆转年龄相关性卵母细胞质量和数量的下降。在动物实验中已证实,辅酶 Q10 能够保护卵巢组织免受氧化应激损伤^[40]。临床研究表明^[41],颗粒细胞的氧化应激异常会导致卵母细胞质量下降,辅酶 Q10 联合维生素 E 可改善高龄女性卵巢储备功能低下,且对体外受精 - 胚胎移植(in vitro fertilization - embryo transfer,IVF - ET)结局亦有一定改善。另一临床研究^[42]探讨辅酶 Q10 预处理对多囊卵巢综合征患者行 IVF - ET 结局的影响,对照组给予生活方式调整,治疗组在生活方式调整的基础上给予辅酶 Q10 口服治疗 3 个月后开始行 IVF - ET。结果显示,治疗组空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数低于对照组,且治疗组卵裂胚胎数、囊胚数、受精率、优胚率等高于对照组。表明辅酶 Q10 预处理能够提高行 IVF - ET 的多囊卵巢综合征患者的受精率,增加优质胚胎数,进而提高临床妊娠率。

褪黑素是一种由松果体分泌的吲哚类化合物,具有助睡眠、延缓衰老、调节免疫及生殖功能等作用^[43]。褪黑素也可改善因卵母细胞质量差而未能在早期体外受精周期中受孕患者的卵母细胞质量。据相关报道,退化的卵母细胞数量显著减少,而受精卵的数量增加^[44]。褪黑素滤泡浓度的增加可降低脂质过氧化物浓度,还可防止 DNA 损伤。Tamura 等^[1]研究发现,对进行 IVF - ET 治疗的不孕症患者中,于前 1 个月经周期的第 5 天开始每晚口服补充 3 mg 褪黑素直至取卵日当天,结果显示,优质胚胎数明显高于对照组。

维生素 C 是一种被公认的氧化还原催化剂,可以减轻体内 ROS,其与 GSH 反应产生还原,并被蛋白质二硫异构酶和 GSH 蛋白催化。维生素 E 具有脂溶性,在抗氧化活性中起着重要作用,可与脂质自

由基反应,还可产生氧化的 α -生育酚自由基,与视黄醇、抗坏血酸或泛素醇反应等而转化为活性还原形式。李雨颖等^[45]通过实验分析邻苯二甲酸二丁酯暴露于宫腔内对雌性鼠仔卵巢脂质过氧化水平影响及维生素 C 的抗氧化应激作用,结果显示,上述实验可导致雌性鼠仔卵巢组织发生脂质过氧化,产生氧化应激,对于生殖系统具有潜在的毒性,应用维生素 C 对氧化损伤有一定的保护作用。

4.2 中医抗氧化应激治疗 中药及针灸疗法对于抗氧化应激所致不孕症均有良好疗效。陆星星^[46]观察资益冲方对卵巢储备功能不良大鼠卵巢氧化损伤及细胞凋亡的影响,结果显示,与模型组比较,中药组和辅酶 Q10 组大鼠卵巢重量增加、卵巢系数变大,且中药组效果优于辅酶 Q10 组。与模型组比较,中药组大鼠的 SOD、GSH-Px、CAT 活性上升,MDA 含量下降。从上述结果可知,资益冲方可改善卵巢储备功能不良大鼠卵巢功能,减轻其病理损伤;中药和辅酶 Q10 可提高卵巢储备功能不良大鼠抗氧化酶活性,降低 Nrf2 蛋白在卵巢组织中的表达,缓解氧化应激,还可降低卵巢储备功能不良大鼠卵巢组织细胞凋亡,且中药组抗凋亡优于辅酶 Q10 组。

唐培培等^[47]运用中药调周法和辅酶 Q10 治疗高龄患者卵巢功能减退不孕症,观察其对高孕激素水平下促排卵方案体外受精结局影响,结果显示,治疗组卵泡刺激素、抗苗勒管激素、获卵数、优胚数等较对照组明显增多,说明中药调周法联合辅酶 Q10 可改善高龄卵巢功能减退不孕症患者卵巢功能,提高卵子质量,促进胚胎着床。闫菲^[48]通过网络药理学方法在数据库中筛选出归肾丸的主要化学成分及相关靶点,发现其可通过多途径、多靶点对早发性卵巢功能不全产生治疗作用,其作用机制可能与改善氧化应激、调节炎症反应、抑制凋亡和雌激素受体调节等相关。临床研究表明,归肾丸对于原发性卵巢功能不全患者的卵巢功能有一定改善作用。表儿茶素可以改善 H_2O_2 介导的人卵巢颗粒细胞系 KGN 的氧化应激状态。

孙雪梅等^[49]运用朱氏调经促孕方联合针灸治疗排卵障碍性不孕症,针刺选穴为气海、关元、子宫、中极、卵巢等,治疗 6 个月经周期后,结果显示,朱氏调经促孕方联合针灸治疗排卵障碍性不孕症的效果

理想,可调节机体性激素及氧化应激指标水平。Peng 等^[50]通过实验构建多囊卵巢综合征大鼠模型,运用电针干预(ST29、SP6 穴位)治疗 5 周,分离出卵巢原代颗粒细胞,用于体外评估氧化应激、胰岛素抵抗及线粒体功能障碍。结果显示,电针通过抑制代谢调节因子固醇调节元件结合蛋白-1 来改善胰岛素抵抗、氧化应激和线粒体功能障碍等多囊卵巢综合征样症状。

5 结语

近年来,氧化应激在女性生殖方面越来越受关注,被认为是女性不孕症的主要原因。目前,抗氧化剂的运用虽然能够有效缓解氧化应激状态,但是对其剂量、服用时间等仍未有全面认识,有待更进一步临床研究;其次,中药复方成分复杂,对于其作用机制有待深入探讨,为氧化应激在女性不孕症方面的研究及用药安全性提供支持证据;此外,人类的健康状态、生活方式等也被认为是影响氧化应激的重要因素。因此,在接受抗氧化治疗的同时也应改变不良的生活方式,例如吸烟、酗酒、晚睡熬夜等,建立规律良好的生活方式,适当运动锻炼,将有利于机体发挥抗氧化作用。

参考文献:

- [1] TAMURA H, TAKASAKI A, TAKETANI T, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle[J]. *Endocr J*, 2013, 60(1): 1-13.
- [2] GUNDALA S R, YANG C H, MUKKAVILLI R, et al. Hydroxychavicol, a betel leaf component, inhibits prostate cancer through ROS-driven DNA damage and apoptosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 280(1): 86-96.
- [3] BURRUEL V, KLOOSTER K, BARKER C M, et al. Abnormal early cleavage events predict early embryo demise: sperm oxidative stress and early abnormal cleavage[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6598.
- [4] KONTOSTATHI G, ZOIDAKIS J, MAKRIDAKIS M, et al. Cervical cancer cell line secretome highlights the roles of transforming growth Factor-Beta-Induced protein ig-h3, Peroxiredoxin-2, and NRF2 on cervical carcinogenesis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4180703.
- [5] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757-772.

[6] SMALLWOOD M J,NISSIM A,KNIGHT A R,et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases[J]. Free Radic Biol Med,2018,125:3 – 14.

[7] DE BRUIN J P,DORLAND M,SPEK E R,et al. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women [J]. Biol Reprod, 2002, 66 (4) : 1151 – 1160.

[8] BEHRMAN H R,KODAMAN P H,PRESTON S L,et al. Oxidative stress and the ovary[J]. J Soc Gynecol Investig,2001,8(1 Suppl Proceedings) :S40 – S42.

[9] SABATINI L,WILSON C,LOWER A,et al. Superoxide dismutase activity in human follicular fluid after controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization[J]. Fertil Steril,1999,72(6) :1027 – 1034.

[10] AITKEN R J,SMITH T B,JOBLING M S,et al. Oxidative stress and male reproductive health[J]. Asian J Androl,2014,16(1) :31 – 38.

[11] BEHRMAN H R,ATEN R F. Evidence that hydrogen peroxide blocks hormone – sensitive cholesterol transport into mitochondria of rat luteal cells[J]. Endocrinology, 1991,128(6) :2958 – 2966.

[12] SPANEL – BOROWSKI K. Footmarks of innate immunity in the ovary and cytokeratin – positive cells as potential dendritic cells[J]. Adv Anat Embryol Cell Biol,2011, 209:vii – v99.

[13] KUCHARSKI J,JANA B. Immuno – endocrine mechanisms connected with the creation of corpora lutea persistent in animal ovaries[J]. Pol J Vet Sci,2005,8(3) : 255 – 259.

[14] DURLEJ M,KNAPCZYK – STWORA K,DUDA M,et al. The expression of FSH receptor (FSHR) in the neonatal porcine ovary and its regulation by flutamide[J]. Zuchthygiene,2011,46(3) :377 – 384.

[15] YU B,RUMAN J,CHRISTMAN G. The role of peripheral gonadotropin – releasing hormone receptors in female reproduction[J]. Fertil Steril,2011,95(2) :465 – 473.

[16] LOPOT M,CIECHANOWSKA M,MALEWSKI T,et al. Changes in the GnRH mRNA and GnRH receptor (GnRH – R) mRNA levels in the hypothalamic – anterior pituitary unit of anestrous ewes after infusion of GnRH into the third cerebral ventricle [J]. Reprod Biol, 2008, 8 (2) :149 – 161.

[17] HEVIR N,RIBIE – PUCELJ M,LANISNIK RIZNER T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis;a source of excessive hydroxy – estrogens and ROS? [J]. Mol Cell Endocrinol,2013,367(1/2) :74 – 84.

[18] 袁艺祯,周惠芳,蒋小飞,等. 补肾助孕方对黄体功能不全模型大鼠卵巢 SOD – 2、GSH – Px – 1、P53 表达水平的影响[J]. 时珍国医国药,2019,30(8) :1814 – 1816.

[19] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.

[20] BURNEY R O,GIUDICE L C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis [J]. Fertil Steril, 2012, 98 (3) :511 – 519.

[21] MACER M L,TAYLOR H S. Endometriosis and infertility;a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis – associated infertility[J]. Obstet Gynecol Clin North Am,2012,39(4) :535 – 549.

[22] 高子轩,罗小婉,栾峰,等. 子宫内膜异位症患者体内氧化应激状态及其与 IVF – ET 的相关性研究[J]. 中国妇幼保健研究,2021,7(8) :1219 – 1223.

[23] CHEN C L,ZHOU Y,HU C C,et al. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis[J]. Free Radic Biol Med,2019,136:22 – 34.

[24] SHANTI A,SANTANAM N,MORALES A J,et al. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 1999, 71 (6) :1115 – 1118.

[25] 李姐姐,郭广玲,王铁延. 子宫内膜异位症与免疫炎症、氧化应激及血管生成的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(4) :468 – 471.

[26] SESTI F,CAPOZZOLO T,PIETROPOLLI A,et al. Dietary therapy: a new strategy for management of chronic pelvic pain[J]. Nutr Res Rev,2011,24(1) :31 – 38.

[27] 何旺丽,汪志霞,黎明,等. 子宫内膜异位症患者慢性盆腔疼痛程度与炎症反应和应激反应相关性研究 [J]. 中国计划生育和妇产科,2021,13(12) :70 – 73.

[28] POLAK G,BARCZYNSKI B,WERTEL I,et al. Disrupted iron metabolism in peritoneal fluid may induce oxidative stress in the peritoneal cavity of women with endometriosis[J]. Ann Agric Environ Med,2018,25(4) :587 – 592.

[29] TOYOKUNI S,SAGRIPANTI J L. Iron chelators modulate the production of DNA strand breaks and 8 – hydroxy – 2' – deoxyguanosine[J]. Free Radic Res,1999, 31(2) :123 – 128.

[30] TOYOKUNI S,UCHIDA K,OKAMOTO K,et al. Formation of 4 – hydroxy – 2 – nonenal – modified proteins in

the renal proximal tubules of rats treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(7):2616 – 2620.

[31] POLAK G, WERTEL I, BARCZYSKI B, et al. Increased levels of oxidative stress markers in the peritoneal fluid of women with endometriosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168(2):187 – 190.

[32] 胡兴焕, 邹伟. 腹腔镜手术联合温肾活血中药治疗子宫内膜异位症疗效及对血清 Th1/Th2、氧化应激水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(29):3208 – 3211.

[33] 李一梅, 刘宽芝. 氧化应激、线粒体功能障碍与 2 型糖尿病 [J]. *临床荟萃*, 2014, 29(2):213 – 216.

[34] BISHT S, FAIQ M, TOLAHUNASE M, et al. Oxidative stress and male infertility [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(8):470 – 485.

[35] AGARWAL A, APONTE – MELLADO A, PREMKUMAR B J, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10:49.

[36] PASZKOWSKI T, TRAUB A I, ROBINSON S Y, et al. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid [J]. *Clin Chim Acta*, 1995, 236(2):173 – 180.

[37] AGARWAL A, ALLAMANENI S S. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction [J]. *Reprod Biomed Online*, 2004, 9(3):338 – 347.

[38] SHOWELL M G, MACKENZIE – PROCTOR R, JORDAN V, et al. Antioxidants for female subfertility [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7):CD007807.

[39] 郭蕊萌, 孙惠淼. 氧化应激对子宫内膜异位症患者在位内膜容受性的影响 [J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(12):907 – 910.

[40] OZCAN P, FICICIOGLU C, KIZILKALE O, et al. Can Coenzyme Q10 supplementation protect the ovarian reserve against oxidative damage? [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(9):1223 – 1230.

[41] 邹宇洁, 尹太郎, 李洁, 等. 辅酶 Q10 联合维生素 E 对

高龄女性卵巢功能及 IVF 结局的影响 [J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(10):1028 – 1034.

[42] 胡雪, 熊平安, 张志军. 辅酶 Q10 对多囊卵巢综合征患者体外受精 – 胚胎移植结局的影响 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 8(2):26 – 31.

[43] REITER R J, TAN D X, GALANO A. Melatonin: exceeding expectations [J]. *Physiology*, 2014, 29(5):325 – 333.

[44] TAKASAKI A, NAKAMURA Y, TAMURA H, et al. Melatonin as a new drug for improving oocyte quality [J]. *Reprod Med Biol*, 2003, 2(4):139 – 144.

[45] 李雨颖, 李群锋, 闻晓旭, 等. DBP 致雌性仔鼠卵巢的氧化应激及 VC 的干预作用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(2):650 – 654.

[46] 陆星星. 资葵益冲方对卵巢储备功能下降模型大鼠卵巢氧化损伤及细胞凋亡的影响 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2020.

[47] 唐培培, 郭银华, 谈勇, 等. 调周法联合辅酶 Q10 对高龄 DOR 不孕症患者卵巢功能及高孕激素状态下促排卵方案 IVF 结局的影响: 附 30 例临床资料 [J]. *江苏中医药*, 2020, 52(9):35 – 37.

[48] 闫菲. 归肾丸改善氧化应激治疗早发性卵巢功能不全的临床及实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[49] 孙雪梅, 王勇. 朱氏调经促孕方联合针灸治疗排卵障碍性不孕症的效果 [J]. *临床医学工程*, 2022, 8(7):919 – 920.

[50] PENG Y, YANG X M, LUO X, et al. Novel mechanisms underlying anti – polycystic ovary like syndrome effects of electroacupuncture in rats: suppressing SREBP1 to mitigate insulin resistance, mitochondrial dysfunction and oxidative stress [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1):50.

收稿日期: 2024 – 02 – 15

作者简介: 王小兰 (1994 –), 女, 福建泉州人, 博士研究生。

通信作者: 周惠芳, E – mail: zhouhuifang2011301@163.com

(编辑: 倪婷婷)