· 综　述 ·

氧化应激对卵巢储备功能下降的影响及中西医抗氧化治疗研究进展

梁程程　杨　红　齐　聪　杨爱仲

卵巢储备功能下降（diminished ovarian reserve，DOR）是指卵巢皮质区可募集的卵泡数量减少，卵母细胞质量下降，生殖内分泌功能紊乱，女性生育能力下降，临床主要表现为月经稀发、经量减少，甚至闭经、不孕，还可伴有因激素异常出现的不适症状，若不及时治疗可进一步发展为卵巢早衰（premature ovarian failure，POF）[1]，约占女性卵巢疾病的 20%，严重影响女性的生殖健康和生活质量[2]。DOR 的发病机制尚未明确，可能与年龄、遗传因素、酶缺乏、促性腺激素及其受体异常、自身免疫损伤、卵巢破坏性因素（放疗、化疗、手术、感染等）、抑制素异常、卵泡生成障碍、卵细胞储备过少或耗竭过多等有一定的相关性[3]。近年来研究发现氧化应激（oxidative stress，OS）可导致卵巢内分泌功能紊乱、卵母细胞质量下降、诱导颗粒细胞凋亡，进而诱发卵泡闭锁，是引起卵巢功能受损的重要原因[4]。笔者就 OS 对 DOR 的影响及中西医抗 OS 治疗进行综述，为中西医抗氧化治疗 DOR 提供参考。

1　OS 概述

OS 是指机体受到体内外不良刺激后导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生过多，超过机体内抗氧化能力，氧化与抗氧化系统之间严重失衡，从而导致组织与细胞 OS 损伤的现象[5]。ROS 主要包括超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基等，生理情况下，体内 ROS 作为重要的第二信使参与靶向反应影响细胞间信号传导，调控基因表达维持细胞稳态。然而，过量 ROS 超过机体抗氧化能力会引起 OS 损伤，过量 ROS 蓄积在组织细胞内会对蛋白质、核酸和脂质造成损伤，导致核 DNA 和线粒体 DNA 突变或缺失，细胞膜脂质过氧化导致膜流动性改变，蛋白氧化损伤导致重要酶失活，最终诱导细胞凋亡及组织结构损伤[6]。生理情况下，ROS 主要来源于线粒体氧化磷酸化过程，黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase，XO）、一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS）的解耦联、细胞色素 P450 酶及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（nicotinamide-adenine dinucleotide phosphooxidase，NADPH）等也是 ROS 的重要来源[7]。外源性 ROS 主要来源于环境污染物，香烟烟雾，电离辐射暴露及细菌、真菌、病毒感染等[8]。

生理情况下，体内存在完善的抗氧化防御机制以保护机体免受 OS 损伤，主要包括酶和非酶两类抗氧化系统，其中酶类抗氧化系统包括超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）、还原型谷胱甘肽（glutathione，GSH）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathion peroxidase，GSH-Px）等，非酶抗氧化系统包括褪黑素、α-硫辛酸、谷胱甘肽、类胡萝卜素、维生素（C、E）、微量元素（铜、锌、硒、锰）等[9]。研究表明 OS 参与多种疾病的发生发展，如心脑血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、老化等[10]。此外，OS 在女性生殖系统的生理和病理过程中亦扮演重要角色，与卵母细胞发育、成熟、破裂及排卵后黄体的形成、受精及胚胎发育潜能等生殖相关过程密切相关，是导致女性生殖机能下降的重要原因。

2　OS 在 DOR 中的发病机制

2.1　OS 与卵巢内分泌功能　研究表明卵巢内氧化与抗氧化物的平衡对卵巢内分泌功能具有重要作用，卵巢内 ROS 积累会导致卵巢内分泌功能失调[11]。Maganhin CC 等[12]发现切除大鼠松果体使其失去体内抗氧化物褪黑素的来源，结果大鼠卵泡膜细胞和间质细胞 17α-羟化酶明显高于对照组，提示氧化与抗氧化物的失衡影响卵巢甾体激素合成酶基因的表达。Lim J 等[13]研究表明小鼠卵巢 OS 损伤与抗氧化基因表达呈反比，且小鼠卵巢 OS 损伤的风险会随年龄增加而增大。Okatani Y 等[14]发现绝经前女性卵巢内芳香化酶活性下降与卵巢内 SOD 和 GSH-Px 水平

基金项目：国家重点研发计划（No.2018YFC1704300）；上海市名老中医学术经验研究工作室建设项目（No.SHGZS-2017026）；上海市“杏林新星”计划[No.ZY（2018-2020）-RCPY-3012]

作者单位：上海中医药大学附属曙光医院妇科（上海 201203）

通讯作者：杨　红，Tel：021-51322042，E-mail：45113610@qq.com

DOI：10.7661/j.cjim.20201120.370

呈正相关，在卵巢匀浆中加入不同浓度的过氧化氢可导致卵巢芳香化酶活性呈剂量依赖性下降，若预先加入抗氧化酶 GSH-Px，能使芳香化酶活性呈剂量依赖性恢复。Fu H 等[15]研究去乙酰化酶 3（sirtuin 3，SIRT3）介导的氧化反应及其在人黄体化颗粒细胞（granulosa cells，GCs）中的表达，发现在黄体化 GCs 中，OS 刺激了过氧化氢酶和 SOD1 的表达，且 SIRT3 表达同时增加，提示 SIRT3 可能是调节颗粒细胞内 ROS 水平的反馈机制，类似于过氧化氢酶和 SOD1，SIRT3 的激活可能通过感应和调节 OS，导致人黄体化 GCs 中卵泡生成和黄体化过程增强，进而影响黄体酮分泌。

2.2 OS 与卵母细胞质量下降 OS 可能是控制始基卵泡群早期募集、卵泡生长、优势卵泡选择确定的重要因素，卵泡液中 OS 标志物与卵泡的生长、成熟有着密切的联系[16]。卵母细胞内 ROS 含量增高，使线粒体处于高 OS 环境，线粒体脱氧核糖核酸（mitochondrial DNA，mtDNA）突变率增加，导致卵母细胞结构发生改变[17]。Burruel V 等[18]发现 ROS 增高与抑制卵母细胞减数分裂有关，影响后期卵母细胞成熟及胚胎发育潜能。此外，ROS 水平升高可使卵母细胞纺锤体微管改变，导致纺锤体微管蛋白发生紊乱，破坏微管结构和染色体排列，降低卵母细胞质量[19]。卵母细胞中微管蛋白组成减数分裂纺锤体以引导染色体分离，ROS 水平升高能与卵母细胞内 ω-6 多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应形成 4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal，4-HNE），导致经 4-HNE 修饰的微管蛋白改变了蛋白质三级结构和微管蛋白单体的表面特征，从而影响微管蛋白聚合，故 OS 是导致卵母细胞减数分裂非整倍体增加的重要因素[20]。王亮等[21]发现 DOR 患者卵泡液内 ROS 水平与卵母细胞质量降低密切相关，ROS 升高致褪黑素降低破坏了内环境的氧化/还原系统平衡，从而影响卵母细胞质量及胚胎的发育潜能，通过增加外源性抗氧化物来降低卵泡内 ROS 对卵母细胞的损伤可能是改善 DOR 患者卵母细胞质量的新途径。

2.3 OS 与卵泡闭锁 自胚胎期始基卵泡形成后，由于始基卵泡的激活、丢失、闭锁使得其数量不断减少，导致女性卵巢储备功能低下，生育能力下降。Manabe N 等[22]发现卵泡闭锁过程中颗粒细胞表现为 DNA 规律性降解，半胱天冬酶（Caspase）激活，凋亡蛋白（Fas）和类胰岛素结合蛋白 5（insulin-like growth factor binding protein，IGFBP-5）等细胞凋亡标记蛋白表达，颗粒细胞凋亡达到一定程度表现为卵泡闭锁，证实了颗粒细胞凋亡早于卵泡闭锁的形态学变化，由此确认卵泡闭锁的实质就是颗粒细胞凋亡。卵泡闭锁过程中，OS 是诱导卵泡颗粒细胞凋亡的主要驱动因素，3-硝基丙酸诱导的小鼠卵巢 OS 模型中，颗粒细胞内 ROS 水平显著升高，对卵巢切片行脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法（terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling，TUNEL）染色发现伴随颗粒细胞 ROS 水平升高，颗粒细胞的凋亡率和卵泡闭锁率也随之增高，提示 OS 可诱导颗粒细胞凋亡，进而促使卵泡闭锁[23]。Shen M 等[24]用过氧化氢处理体外培养小鼠颗粒细胞，发现颗粒细胞 ROS 水平和颗粒细胞凋亡率呈剂量依赖效应，颗粒细胞叉头盒转录因子 O1（fork head box transcription factors，FoxO1）mRNA 和蛋白表达升高，且检测到 FoxO1 蛋白大量入核和 FoxO1 下游凋亡相关基因表达显著提高，进一步采用 FoxO1-siRNA 技术敲低 FoxO1 表达发现过氧化氢诱导的颗粒细胞凋亡大幅下降，FoxO1 蛋白和下游凋亡相关基因的表达水平下降，FoxO1 蛋白入核也显著减少，提示 FoxO1 在 OS 诱导卵泡颗粒细胞凋亡过程中发挥重要作用。Shen M 等[25]发现卵泡刺激素（follicle stimulating hormone，FSH）能抑制 OS 诱导颗粒细胞 FoxO1 表达，还可改变 FoxO1 磷酸化抑制其蛋白活性，进一步采用 FSH 信号通路抑制剂来抑制蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）、磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K）或蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）的活性，抑制 FSH 对颗粒细胞 FoxO1 的下调作用，且抑制 PKA 或 PI3K 活性以阻断 FSH 对 AKT 的激活作用，结果显示 FoxO1 活性不受 FSH 调控，证明 FSH 通过 PKA-PI3K-AKT-FoxO1 信号通路及 FoxO1-FoxO1 自身正反馈下调 FoxO1 依赖的颗粒细胞凋亡。此外，FSH 还可通过调控信号通路抑制 OS 诱导的颗粒细胞自噬，减缓颗粒细胞氧化损伤[26]。雌二醇（estradiol，E_2）可抑制 OS 诱导的颗粒细胞 DNA 片段化，在小鼠有腔卵泡体外培养液中添加大剂量 E_2 能降低卵泡 ROS 水平，抑制卵泡闭锁，提示 E_2 在卵泡发育过程中具有清除 ROS 的作用[27]。

3 中西医抗氧化治疗 DOR 研究进展

3.1 西医抗 OS 研究进展 松果体分泌的褪黑素具有清除自由基和抗氧化的生物学效应，是目前发现作用最强的内源性自由基清除剂[28]。褪黑素可直接通过细胞膜到达亚细胞结构，在线粒体及细胞核内呈较高浓度分布，起到预防细胞凋亡的作用[29]。

Brzezinski A 等[30]发现卵泡液较血液中褪黑素水平高，且卵泡液中褪黑素浓度随着卵泡的发育有升高趋势，说明褪黑素在促进卵泡发育、成熟，改善卵巢储备功能中具有重要作用。辅酶 Q10 是一种内源性亲脂性抗氧化剂，主要参与线粒体呼吸链中的电子转运和氧化磷酸化，能抗氧化、清除自由基，辅酶 Q10 预治疗可增强卵巢对刺激的反应，通过增加卵泡数量和改善卵泡质量来恢复 DOR 患者的卵巢储备功能[31]。Gat I 等[32]研究发现辅酶 Q10 和脱氢表雄酮（dehydroepiandrosterone，DHEA）联合使用可明显提高 DOR 患者窦卵泡计数和卵巢反应性。张媛媛等[33]探讨辅酶 Q10 联合克龄蒙治疗 DOR，结果发现辅酶 Q10 联合克龄蒙组患者血清 FSH、FSH/黄体生成素（luteinizing hormone，LH）水平低于对照组，LH、E_2 水平及血清卵巢储备功能指标抗缪勒管激素（anti-Müllerian hormone，AMH）、抑制素 B（inhibin B，INHB）高于对照组，提示在克龄蒙治疗基础上加辅酶 Q10 可有效均衡 DOR 患者的血清激素指标，提高卵巢储备功能，可能是辅酶 Q10 治疗 DOR 的内在机制。Liu M 等[34]研究证明白藜芦醇能防止小鼠生育能力随年龄增长而下降，此外，白藜芦醇还能改善卵泡的数量、端粒长度、端粒酶活性及卵母细胞的数量和质量，提示白藜芦醇能改善卵巢储备功能，进而延缓卵巢衰老。Sezer E 等[35]研究发现尼古丁通过脂质过氧化介导颗粒细胞增殖减少、凋亡增加、卵泡丢失、超微结构损伤，提示脂质过氧化可能是尼古丁对卵泡发育的损伤机制；维生素 E 作为细胞膜的自由基清除剂具有抗氧化作用，其能通过降低颗粒细胞脂质过氧化水平来预防尼古丁诱导的卵泡损伤，改善卵巢储备功能。

3.2　中医药抗 OS 治疗研究进展　杨纪珂等[36]探讨补肾疏肝法对 DOR 大鼠卵巢 OS 功能的影响，发现雷公藤多苷片造模可使大鼠血清 SOD、GSH-Px、E_2、AMH 水平降低，丙二醛（malonaldehyde，MDA）、ROS 和 FSH、LH 水平升高，提示模型组大鼠存在 OS 状态和卵巢储备功能降低，补肾疏肝中药通过上调血清中 SOD、GSH、E_2、AMH 表达，下调 FSH、LH、MDA、ROS 表达减轻 DOR 大鼠 OS 状态，改善卵巢储备功能。饶晨晨等[37]研究发现二仙汤通过下调 MDA，上调 SOD、CAT 的表达协助机体清除自由基过多产生的中间产物，缓解 OS 给机体带来的损伤，调节和改善氧化/抗氧化系统的平衡，从而改善卵巢功能。李杨等[38]研究发现二仙汤在一定剂量范围内对过氧化氢诱导的人卵巢颗粒细胞损伤具有明显保护作用，其保护效应可能与清除 ROS，减轻 DNA 氧化损伤，调控丝裂原活化蛋白酶（mitogen activated protein kinases，MAPK）/核转录因子 E2 相关因子（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号通路及线粒体通路介导的细胞凋亡有关。

黄梓培等[39]发现正己烷可引起大鼠卵巢发生 OS，诱导 Nrf2 信号通路活化，启动下游Ⅱ相解毒酶的转录，枸杞多糖对正己烷导致的 OS 和 Nrf2 及其下游Ⅱ相解毒酶的表达具有一定拮抗作用。Liu B 等[40]研究表明，枸杞多糖能修复重复超排卵引起的卵巢 OS 损伤，通过降低过氧化脂质（lipid peroxide，LPO）和 8-羟基脱氧鸟苷（8-hydroxy-2 deoxyguanosine，8-OHDG）水平，增加 AMH 蛋白表达，提高卵母细胞质量，进一步改善卵巢储备功能。李倩等[41]探究姜黄素对双酚 A 诱导小鼠卵巢氧化损伤的保护作用，发现双酚 A 暴露后明显增加卵巢 ROS 水平，降低卵巢中 SOD、GSH-Px 及 CAT 的表达造成 OS，导致卵巢中有腔卵泡闭锁比例增加，姜黄素可逆转双酚 A 造成的卵巢 OS 损伤。硫氧还蛋白还原酶（thioredoxin reductase，TrxR）和 NADPH 构成人体内重要的氧化还原系统，TrxR 活性增加可使 Trx 转化为还原状态，发挥体内的抗氧化功能。黄燕等[42]发现雷公藤甲素导致小鼠卵泡数量显著减少，卵巢间质区域结缔组织疏松，并使 SOD 活性降低，GSH-Px 水平降低，MDA 水平增加，显著降低卵母细胞 TrxR 的表达，提示雷公藤甲素能诱导小鼠卵母细胞出现 OS，黄芩素能通过上调 TrxR 表达进而提高其活性，提高小鼠卵巢组织的抗氧化能力，对雷公藤甲素诱导的卵巢损伤起到保护作用。

Yang X 等[43]发现艾灸可减轻大鼠卵巢 OS，通过升高醌氧化还原酶 1［NAD（P）：quinine oxidoreductase 1，NQO1］、血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）等抗氧化相关基因和蛋白的表达，提高抗氧化能力来改善卵巢功能。方晨晨等[44]探讨针刺是否通过调节大鼠抗 OS 状态及颗粒细胞凋亡来改善雷公藤多苷片所致的卵巢功能减退，结果表明针刺能降低 MDA 含量及 Bax 蛋白和基因的表达，升高 SOD 水平及 Bcl-2 蛋白和基因的表达，说明针刺可改善雷公藤多苷片所致卵巢 OS 状态，降低卵泡周围颗粒细胞的凋亡，从而减轻卵巢功能减退的程度。

4　总结

OS 直接或间接参与到 DOR 的发生、发展，通过影响卵巢内分泌功能、降低卵母细胞质量、诱导颗粒细胞凋亡等病理生理过程，诱导卵泡闭锁，是导致 DOR 的重要原因。目前对 DOR 氧化损伤机制研究虽有一

定的进展，但 OS 病理生理过程相对复杂，多种信号分子参与其中，并相互影响，形成了多靶点交错反应的网络系统。因此，今后尚需进一步探讨 OS 影响卵巢储备功能的复杂、确切机制。

近年来，中西医干预 DOR 氧化损伤机制的研究日益增多，研究证明抗氧化剂、中药复方和单体、针刺、艾灸等在抗 OS 损伤中表现出多环节、多途径的特点，通过提高卵巢的抗氧化能力，改善卵母细胞质量、抑制颗粒细胞凋亡、调节卵巢内分泌功能，进一步改善卵巢储备功能。但目前抗氧化治疗 DOR 的研究尚不够深入，在阐述抗氧化治疗 DOR 的机制时多以抗氧化酶作为参考指标，具体通过哪些环节达到抗氧化目的尚未明确。因此，在今后的工作中充分发挥中医药治疗 DOR 的优势，探究治疗 DOR 的抗氧化作用机制，将成为新的研究方向。

参 考 文 献

[1] Lu Q, Shen H, Li Y, et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(4): 485-491.

[2] 孙爱军, 唐旭东, 张巧利, 等. 卵巢储备功能降低不孕症中西医结合治疗的理论与临床试验研究探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 1-11.

[3] 陈文俊, 李慧芳, 周蓓蓓, 等. 卵巢储备功能低下评估及治疗方法研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 19-21.

[4] Luderer U. Ovarian toxicity from reactive oxygen species[J]. Vitam Horm, 2014, 94: 99-127.

[5] Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016: 3164734.

[6] Wohlgemuth SE, Calvani R, Marzetti E. The interplay between autophagy and mitochondrial dysfunction in oxidative stress-induced cardiac aging and pathology[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 71(3): 62-70.

[7] Koju N, Taleb A, Zhou JF, et al. Pharmacological strategies to lower crosstalk between nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and mitochondria[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 1478-1498.

[8] Sarniak A, Lipińska J, Tytman K, et al. Endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) generation[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016, 70(0): 1150-1165.

[9] Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defense antioxidants superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defense grid[J]. Alexandria, 2018, 54(4): 287-293.

[10] Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, et al. Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(4): 7231-7272.

[11] Lim J, Nakamura BN, Mohar I, et al. Glutamate cysteine ligase modifier subunit (Gclm) null mice have increased ovarian oxidative stress and accelerated age-related ovarian failure[J]. Endocrinology, 2015, 156(9): 3329-3343.

[12] Maganhin CC, Simões RS, Fuchs LF, et al. Melatonin influences on steroidogenic gene expression in the ovary of pineal ectomized rats[J]. Fertil Steril, 2014, 102(1): 291-298.

[13] Lim J, Luderer U. Oxidative damage increases and antioxidant gene expression decreases with aging in the mouse ovary[J]. Biol Reprod, 2011, 84(4): 775-782.

[14] Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A, et al. Role of the free radical-scavenger system in aromatase activity of the human ovary[J]. Horm Res, 1993, 39(Suppl1): 22-27.

[15] Fu H, Wada-Hiraike O, Hirano M, et al. SIRT3 positively regulates the expression of folliculogenesis- and luteinization-related genes and progesterone secretion by manipulating oxidative stress in human luteinized granulosa cells[J]. Endocrinology, 2014, 155(8): 3079-3087.

[16] Zhang DL, Wu YL, Yuan YY, et al. Exposure to 2, 4-dichlorophenoxy-acetic acid induces oxidative stress and apoptosis in mouse testis[J]. Pest Biochem Physiol, 2017, 141(9): 18-22.

[17] Gundala SR, Yang CH, 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.

[18] Burruel V, Klooster K, Barker CM, et al. Abnormal early cleavage events predict early embryo demise: sperm oxidative stress and early abnormal cleavage[J]. Sci Rep, 2014, 13(4): 6598.

[19] Liu F，He L，Liu Y，et al. The expression and role of oxidative stress markers in the serum and follicular fluid of patients with endometriosis[J]. Clin Exp Obstet Gynecol，2013，40(3)：372-376.
[20] Harlow CR，Cahill DJ，Maile LA，et al. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis[J]. J Clin Endocrinol Metab，1996，81(1)：426-429.
[21] 王亮，孙宁霞，郝敏，等. 卵泡液中高水平活性氧影响卵巢储备功能低下患者卵母细胞质量[J]. 发育医学电子杂志，2018，6(4)：220-224，235，188.
[22] Manabe N，Goto Y，Matsuda-Minehata F，et al. Regulation mechanism of selective atresia in porcine follicles：regulation of granulosa cell apoptosis during atresia[J]. J Reprod Dev，2004，50(5)：493-514.
[23] Zhang JQ，Shen M，Zhu CC，et al. 3-nitropropionic acid induces ovarian oxidative stress and impairs follicle in mouse[J]. PLoS One，2014，9(2)：e86589.
[24] Shen M，Lin F，Zhang JQ，et al. Involvement of the upregulated FoxO1 expression in follicular granulosa cell apoptosis induced by oxidative stress[J]. J Biol Chem，2012，287(31)：25727-25740.
[25] Shen M，Liu Z，Li B，et al. Involvement of FoxO1 in the effects of follicle stimulating hormone on inhibition of apoptosis in mouse granulosa cells[J]. Cell Death Dis，2014，5(10)：e1475.
[26] Shen M，Jiang Y，Guan ZQ，et al. Protective mechanism of FSH against oxidative damage in mouse ovarian granulosa cells by repressing autophagy[J]. Autophagy，2017，13(8)：1364-1385.
[27] Murdoch WJ. Inhibition by oestradiol of oxidative stress-induced apoptosis in pig ovarian tissues[J]. J Reprod Fertil，1998，114(1)：127-130.
[28] Burkhalter H，De Geest S，Wirz-Justice A，et al. Melatonin rhythms in renal transplant recipients with sleep-wake disturbances[J]. Chronobiol Int，2016，33(7)：810-820.
[29] Yamamoto H，Mohanan PV. Melatonin attenuates brain mitochondria DNA damage induced by potassium cyanide *in vivo* and *in vitro*[J]. Toxicology，2002，179(1)：29-36.
[30] Brzezinski A，Seibel MM，Lynch HJ，et al. Melatonin in human preovulatory follicular fluid[J]. J Clin Endocrinol，1987，64(4)：865-867.
[31] Littarru GP，Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10：an update[J]. Nutrition，2010，26(3)：250-254.
[32] Gat I，Blanco Mejia S，Balakier H，et al. The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve[J]. Gynecol Endocrinol，2016，32(7)：534-537.
[33] 张媛媛，杨小龙，薛娟，等. 辅酶 Q10 联合克龄蒙治疗卵巢功能减退的疗效及对患者卵巢内分泌功能的影响[J]. 中国妇幼保健，2017，32(24)：6101-6103.
[34] Liu M，Yin Y，Ye XY，et al. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice[J]. Hum Reprod，2013，28(3)：707-717.
[35] Sezer Z，Ekiz Yilmaz T，Gungor ZB，et al. Effects of vitamin E on nicotine-induced lipid peroxidation in rat granulosa cells：Folliculogenesis[J]. Reprod Biol，2020，20(1)：63-74.
[36] 杨纪珂，刘雁峰. 补肾疏肝法对卵巢储备功能低下大鼠卵巢功能及氧化应激功能影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(8)：835-839.
[37] 饶晨晨，高文雅，陶仕英，等. 二仙汤抗化疗性卵巢早衰氧化应激的效应观察[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(5)：578-583.
[38] 李杨，谢莉，刘建，等. 二仙汤对过氧化氢诱导的人卵巢颗粒细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志，2019，39(3)：317-322.
[39] 黄梓培，倪秀贤，陈智健，等. 枸杞多糖对正己烷染毒大鼠卵巢 Nrf2 信号通路的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2019，48(6)：676-680，685.
[40] Liu B，Wang JL，Wang XM，et al. Reparative effects of Lycium Barbarum polysaccharide on mouse ovarian injuries induced by repeated superovulation[J]. Theriogenology，2020，145：115-125.
[41] 李倩，张润驰，张锦松，等. 姜黄素对双酚 A 致小鼠卵巢氧化损伤的保护[J]. 动物学杂志，2019，54(6)：875-882.
[42] 黄燕. 黄芩素对雷公藤甲素诱导的小鼠卵母细胞损伤的保护作用[J]. 中草药，2017，48(23)：4946-4951.
[43] Yang XT，Wang WQ，Zhang Y，et al. Moxibustion improves ovary function by suppressing apoptosis events and upregulating antioxidant defenses in natural aging ovary[J]. Life Sci，2019，229：166-172.
[44] 方晨晨，徐倩倩，沈洁，等. 针刺对雷公藤多苷片所致卵巢功能减退大鼠氧化应激及凋亡的影响[J]. 针刺研究，2019，44(11)：810-816.

（收稿：2020-05-04　在线：2020-12-29）
责任编辑：段碧芳
英文责编：张晶晶

中国中西医结合杂志