

# PCO 模型大鼠卵巢组织氧化应激水平的研究\*

龚晋<sup>1</sup>, 吴东波<sup>2</sup>, 张兰兰<sup>3</sup>, 李佳<sup>4</sup>, 赵星<sup>5</sup>, 张丹<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西第二医院 生殖内分泌科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 感染性疾病中心(成都 610041);  
3. 四川大学华西医院 呼吸内科(成都 610041); 4. 四川大学华西第二医院 检验科(成都 610041);  
5. 四川大学华西公共卫生学院 卫生统计学教研室(成都 610041)

**【摘要】** 目的 应用来曲唑建立多囊卵巢(PCO)大鼠模型,从组织及细胞水平测定模型大鼠卵巢氧化应激状态,探讨卵巢氧化应激在多囊卵巢综合征(PCOS)发病中的作用,为 PCOS 治疗提供新的思路。方法 将 6 周龄清洁级雌性 SD 大鼠,随机编为实验组[45 只,予 1% 羧甲基纤维素溶液 1 mL/d+来曲唑 1 mg/(kg·d)灌胃]和对照组(45 只,仅予 1% 羧甲基纤维素溶液 1 mL/d 灌胃),均持续 28 d。每日定时行阴道细胞涂片巴氏染色镜检,判断动情周期,每 7 d 测量体质量了解生长情况,第 29 d 两组大鼠统一处死、采血。测量指标:血清雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、性激素结合蛋白(SHBG),计算游离雄激素指数(FAI);解剖子宫、卵巢,称重后计算器官质量指数;所得两侧卵巢,一侧固定后石蜡切片 HE 染色,另一侧制备组织匀浆、单细胞悬液,测定组织匀浆总氧化态(TOS)、总抗氧化态(TAS)、脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活力;检测卵巢单细胞悬液细胞内活性氧(ROS)水平。通过比较两组大鼠上述指标的差异,验证造模是否成功,分析卵巢组织氧化应激水平与 PCOS 的关系。结果 ①实验组用药 12~15 d 后动情周期消失,体质量增长明显超过对照组( $P<0.05$ );②实验组性激素改变符合人类 PCOS 特征;③实验组卵巢质量、卵巢指数大于对照组( $P<0.05$ ),子宫质量、子宫指数小于对照组( $P<0.05$ );④相对对照组大鼠,实验组大鼠卵巢 HE 切片镜下表现为卵泡数量增多、白膜增厚、颗粒细胞层变薄、间质增生等改变;⑤实验组大鼠卵巢组织内 MDA 含量、TOS、氧化应激指数(OSI)高于对照组,SOD 活力、TAS 低于对照组( $P<0.05$ );细胞内 ROS 水平高于对照组( $P$ 均 $<0.05$ )。结论 ①应用来曲唑可成功诱导大鼠 PCO 模型,适于研究卵巢病变。②本方法所制备的 PCO 模型卵巢处于明显的氧化应激状态,存在细胞氧化损伤,推测人类 PCOS 卵巢组织内可能也存在氧化应激,因此对于 PCOS 的处理,在常规药物治疗同时,应注重抗氧化治疗。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征 大鼠 来曲唑 活性氧 氧化应激

**Study on the Oxidative Stress in the Ovaries of a Rat Model of Polycystic Ovary** GONG Jin<sup>1</sup>, WU Dong-bo<sup>2</sup>, ZHANG Lan-lan<sup>3</sup>, LI Jia<sup>4</sup>, ZHAO Xing<sup>5</sup>, ZHANG Dan<sup>1△</sup>. 1. Department of Reproductive Endocrinology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Infectious Disease Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Respiratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Department of Laboratory, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. Department of Health Statistics, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: zdzdokok@126.com

**【Abstract】** **Objective** To establish a pathological animal model of polycystic ovary (PCO) by letrozole in rats. Investigate whether PCO were mediated by the effect of oxidative stress by measuring oxidative stress levels in this cohort of rats with PCO, and proceed a new way of treatment for polycystic ovary syndrom (PCOS). **Methods** 90 SD female rats aged 6 weeks were randomly divided into two groups, including a control group of 45 rats that received vehicle only [1% aqueous solution of carboxymethylcellulose (CMC), 1 mL/d] once daily orally (p. o.), and an experimental group of 45 rats, which were administered letrozole at concentrations of 1 mg/kg p. o. dissolved in 1% CMC (1 mL/d) once daily. The treatment period was 28 d. During this period, vaginal smears were collected daily for estrus cycle determination and body masses were measured every 7 d. On the day subsequent to the last letrozole dose administration, rats were killed; Uteri and ovaries were then excised and weighed for the calculation of organ indexes. Serum hormone levels, SHBG and histologic changes in the ovaries were examined. Then

\* 成都市科技局人口健康项目(No. 12PPYD070SF-002)资助

△ 通讯作者, E-mail: zdzdokok@126.com

testosterone free index (FAI) was calculated. Oxidant status was evaluated by determination of ovarian total oxidant status (TOS), malondialdehyde (MDA) concentration and intracellular reactive oxygen species (ROS) level, while antioxidant status was evaluated by determination of total antioxidant status (TAS) and superoxide dismutase (SOD) concentration. **Results** Vaginal smear test showed the estrus cycle began to disappear from day 12 to day 15. A statistically significant difference in growth curves, ovarian weights, uterine weights and organ indexes between the groups were also observed. In rats with PCO serum testosterone (T), follicle-stimulating hormone (FSH) concentrations and free androgen index (FAI) were significantly increased compared with the control group (rats without PCO). However, rats with PCO had decreased levels of estrogen ( $E_2$ ), luteinizing hormone (LH), and progesterone (P) compared with the control group. In a rat model of PCO achieved via letrozole, it was found that the levels of TOS, MDA, oxidative stress index (OSI) and intracellular ROS were significantly increased, while the TAS level, SOD content were significantly decreased in the ovary homogenates ( $P < 0.05$ ). The results indicated that the PCOS pathological process significantly increased the oxidative stress production. **Conclusion** PCO rat model successfully induced via letrozole, and it is a suitable model for study of ovarian lesions. Oxidative stress also contributes to the PCO rat model, the protective effect of antioxidant might provide a new insight into the potential therapeutic solution to PCOS.

**【Key words】** PCOS Rat Letrozole ROS Oxidative stress

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种发生在育龄妇女的病因不明、临床表现多态化的复杂综合征。PCOS 发病率达 5%~10%<sup>[1]</sup>,占不孕女性的 30%~40%,全球患者约有 1 亿 4 千万人<sup>[2,3]</sup>。其停经、不孕的典型表现严重损害患者生殖功能,其他慢性症状如多毛、痤疮、腹型肥胖,以及包括代谢综合征、高脂血症、子宫内膜癌、妊娠高血压疾病、冠心病在内的远期并发症等又明显降低了生活质量,缩短患者寿命<sup>[4]</sup>。PCOS 病因不明,病情顽固无法自愈,现有治疗手段虽有一定疗效,但停药后临床症状容易复发,甚至呈进行性发展,手术或体外受精(IVF)治疗具有相关风险且仍存在治疗失败、复发问题。PCOS 治疗已成世界性难题,因此有必要探索 PCOS 发病机制,寻求病因学治疗。

我们在前期试验中证实肥胖 PCOS 患者,血清氧化应激水平明显升高<sup>[5]</sup>。那么,作为 PCOS 病理生理改变的关键器官——卵巢,是否也存在类似的变化?国内外未见确切报道。为此,本研究设计了随机对照动物模型,对卵巢总氧化态(TOS)、总抗氧化态(TAS)和氧化应激指数(OSI)进行比较,并分析卵巢丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和活性氧(ROS)水平,从而探讨卵巢氧化应激与 PCOS 的联系。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器和试剂

MD 公司 VersaMax 连续波长酶标仪;雅培 Aerosep 全自动生化分析仪;大鼠性激素结合球蛋

白(SHBG)试剂盒(SNAP-25,上海抚生生物技术有限公司);MDA、SOD 试剂盒(南京建成生物工程研究所)。TAS 检测试剂盒(Randox Laboratories, UK);ROS 检测试剂盒(碧云天生物技术研究);本实验在四川大学实验动物中心,四川大学华西第二医院检验科、生殖医学实验室,四川大学华西医院科技园实验室完成。

### 1.2 动物分组和造模

6 周龄清洁级健康 SD 雌性大鼠 90 只,已有 4 d 的规律动情周期,由四川大学实验动物中心提供并饲养(合格证号:川实动管质第 76 号);用苦味酸行大鼠皮毛编号后,按随机数字表分为实验组 45 只、对照组 45 只。实验组每日定时予 1%羧甲基纤维素(CMC,天津市福晨化学试剂厂)溶液 1 mL+来曲唑(商品名为“芙瑞”,江苏恒瑞制药)1 mg/(kg·d)灌胃<sup>[6]</sup>,对照组仅予 1%CMC 1 mL/d 灌胃,均持续 28 d。两组大鼠同室同条件饲养,自然采食,每日定时行阴道涂片细胞学检查,监测动情周期,每 7 d 称重 1 次。同室雄鼠远离实验雌鼠分笼喂养。

### 1.3 指标检测

最后 1 次应用来曲唑 24 h 后,断颈法处死大鼠,取心脏血,收集血清,在 -20 °C 冻存待测雌二醇( $E_2$ )、孕酮(P)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、睾酮(T)和 SHBG;计算游离雄激素指数(FAI=100×T/SHBG),作为反映雄激素生物学活性高低的指标。解剖取子宫与双侧卵巢,分别称重,根据大鼠体质量计算卵巢器官指数,即卵巢质量(mg)/体质量(g)×10<sup>-3</sup>,同理计算子宫指数。一侧

卵巢沿长径剖开为两份,一份固定后制备石蜡病理切片,置显微镜下观察卵巢组织病理改变;另一份用于制备组织匀浆。另一侧卵巢立即制成单细胞悬液。卵巢匀浆:硫代巴比妥酸法测定 MDA 含量,黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活力;二甲酚橙法<sup>[7]</sup>测定 TOS,ABST 法<sup>[8]</sup>测定 TAS,按公式计算氧化应激指数[OSI=100×TOS(mmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq./L)/TAS(mmol Trolox Eq./L)];卵巢单细胞悬液:DCFH-A 荧光探针法测定细胞内 ROS 水平[ROS 发光值(ROS-FI)代表了细胞内 ROS 水平]。操作流程均按试剂盒说明书进行。本实验方案获四川大学实验动物伦理委员会通过。

#### 1.4 统计学方法

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。大鼠体质量增长比较采用

表 1 两组大鼠每周体质量的比较( $n=42, g$ )

Table 1 Comparison of weekly body mass of rats in two groups ( $n=42, g$ )

| Group        | Experimental days |               |              |               |               | F         | P     |
|--------------|-------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------|-------|
|              | D1                | D8            | D15          | D22           | D29           |           |       |
| Experimental | 167.05±6.278      | 225.55±15.028 | 263.15±7.471 | 287.65±11.338 | 318.80±16.738 | 4 261.555 | 0.000 |
| Control      | 172.50±5.916      | 220.90±9.210  | 250.45±8.088 | 265.45±12.821 | 294.30±15.543 | 38.135    | 0.000 |
| <i>t</i>     | 0.285             | 1.800         | 5.158        | 2.373         | 2.881         |           |       |
| <i>P</i>     | 0.799             | 0.823         | 0.049        | 0.037         | 0.033         |           |       |

啉 12~15 d 后均失去规律动情周期,阴道涂片巴氏染色仅见动情间期,以大量白细胞为主,偶见少许角化细胞,未见动情期时相,提示无排卵。对照组大鼠则一直保持规律动情周期:动情前期、动情期、动情后期、动情间期。

**2.1.3 卵巢、子宫形态学及病理学改变** 体视显微镜下观察:实验组卵巢体积明显大于对照组(图 1),表面较苍白,可见明显血管增生(图 2);实验组卵巢质量、器官指数均高于对照组( $P$  均 $<0.05$ );实验组子宫质量、器官指数均低于对照组( $P$  均 $<0.05$ )。

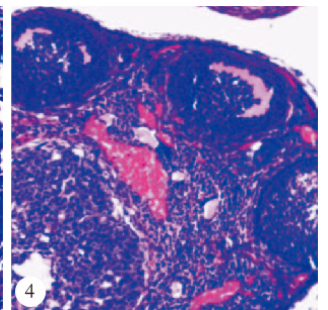
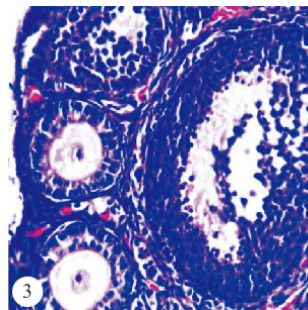
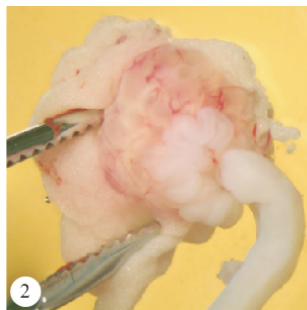
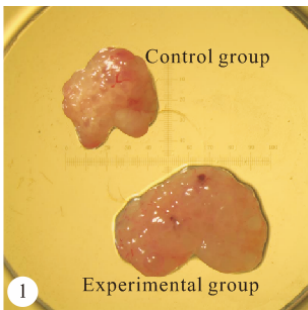


图 1 实验组及对照组卵巢在同一视野内比较

图 2 实验组卵巢苍白表面及明显增生的血管

图 3 实验组卵巢组织 HE 染色。

×400 图 4 对照组卵巢组织 HE 染色。×200

Fig 1 Comparison of the experimental group and the control group ovaries in the same vision under a stereomicroscope

Fig 2 Pale surface and the apparent proliferation of vessels in the experimental group ovary

Fig 3 HE staining of an ovary from the experimental group. ×400

Fig 4 HE staining of an ovary from the control group. ×200

重复测量方差分析和  $t$  检验,其他测量指标差异采用单因素方差分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大鼠 PCO 模型评价

实验组大鼠走失 1 只,死亡 2 只;对照组死亡 3 只;脱落率 6.67%,实验期间饲养室无疫病发生。

**2.1.1 大鼠体质量的组间比较** 结果(表 1)显示:两组大鼠进入实验第 1 d 体质量差异无统计学意义( $P=0.799$ );实验第 8 d 实验组体质量稍重于对照组,但差异无统计学意义( $P=0.823$ );从实验第 15 d 开始至实验第 29 d,实验组体质量均高于对照组( $P$  均 $<0.05$ )。

**2.1.2 动情周期的变化** 实验组大鼠在应用来曲

见表 2。显微镜观察卵巢病理切片,实验组见:卵巢囊状扩张,卵泡较对照组明显增多,颗粒细胞减少为 2~3 层,排列松散,部分脱落悬于卵泡腔内。发育早期小卵泡、闭锁卵泡增多,卵泡内卵母细胞和(或)放射冠消失,黄体明显减少、黄素化不完全,卵泡膜细胞及间质细胞增生(图 3)。对照组镜下见:卵巢结构清晰可辨,见不同发育阶段的卵泡及黄体;颗粒细胞多为 8~9 层,形态完整,排列紧密、整齐;卵泡腔内可见清晰卵丘、透明带、放射冠等结构(图 4)。

**2.1.4 血清性激素水平比较** 血清生殖激素定量

表 2 卵巢质量、子宫质量及其器官指数的比较( $\bar{x}\pm s$ )Table 2 Comparison of the rat ovarian mass and uterine mass and organ indexes in two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| Group        | n  | Body mass (g) | Ovary      |             | Uterus       |             |
|--------------|----|---------------|------------|-------------|--------------|-------------|
|              |    |               | Mass (mg)  | Organ index | Mass (mg)    | Organ index |
| Experimental | 42 | 318.80±16.738 | 38.52±6.08 | 0.20±0.03   | 85.33±8.67   | 0.27±0.04   |
| Control      | 42 | 294.30±15.543 | 22.36±4.53 | 0.08±0.01   | 142.62±21.56 | 0.48±0.07   |
| P            |    | 0.033         | 0.023      | 0.019       | 0.012        | 0.028       |

表 3 血清生殖激素、SHBG、FAI 水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Comparison of serum reproductive hormone, SHBG and FAI levels ( $\bar{x}\pm s$ )

| Hormone                | Experimental group (n=42) | Control group (n=42) | P     |
|------------------------|---------------------------|----------------------|-------|
| E <sub>2</sub> (pg/mL) | 66.8±10.4                 | 101.7±13.2           | 0.006 |
| P (ng/mL)              | 8.6±1.1                   | 32.7±6.7             | 0.002 |
| FSH (ng/mL)            | 116.2±11.3                | 79.0±7.9             | 0.010 |
| LH (ng/mL)             | 9.7±1.1                   | 3.1±0.7              | 0.013 |
| T (nmol/L)             | 2.65±0.42                 | 1.90±0.41            | 0.042 |
| SHBG (nmol/L)          | 14.5±3.6                  | 16.2±3.2             | 0.072 |
| FAI (%)                | 21±3.4                    | 13±2.7               | 0.029 |

检验结果(表 3)提示:实验组 T、LH、FSH 高于对照组,差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ );实验组 E<sub>2</sub>、P 低于对照组,差异有统计学意义;实验组 SHBG 低于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );实验组 FAI 高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.029$ )。

## 2.2 卵巢氧化应激水平的比较

实验组卵巢细胞内 ROS-FI 高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.007$ );实验组卵巢组织匀浆 MDA、TOS、OSI 高于对照组( $P$  均 $<0.05$ ),总 SOD 活力、TAS 低于对照组( $P$  均 $<0.05$ )。见表 4。

表 4 卵巢细胞内 ROS-FI 及卵巢组织内 MDA 含量、总 SOD 活力的比较

Table 4 Comparison of content of ovarian intracellular ROS-FI and content of MDA, total SOD activity, TOS, TAS and OSI in ovarian tissues

| Group        | n  | ROS-FI  | MDA (nmol/mg prot.) | SOD (U/mg prot.) | TOS (mmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq./L) | TAS (mmol Trolox Eq./L) | OSI       |
|--------------|----|---------|---------------------|------------------|--|-------------------------|-----------|
| Experimental | 42 | 73±9.68 | 28.67±3.32          | 7.64±3.32        | 18.62±2.86                                     | 1.67±0.21               | 1.11±0.20 |
| Control      | 42 | 32±4.33 | 16.76±2.18          | 21.46±4.82       | 14.47±1.06                                     | 1.89±0.16               | 0.77±0.08 |
| P            |    | 0.007   | 0.003               | 0.001            | 0.021  | 0.027                   | 0.013     |

ROS-FI; Reactive oxygen species fluorescence index

## 3 讨论

氧化应激(OS)是指机体在遭受有害刺激时,组织氧化程度超出其自身对氧化物的清除程度,导致的氧化与抗氧化系统失衡的状态。ROS 是指在生物体内与氧代谢有关的含氧自由基和易形成自由基的过氧化物的总称,是一族存在未配对自由电子、化学性质十分活跃的含氧原子或原子基团,如超氧自由基( $\cdot O_2^-$ )、过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、羟自由基( $\cdot OH$ )等等<sup>[9]</sup>。过高浓度的 ROS 会产生氧化应激损伤,导致细胞功能异常甚至细胞凋亡<sup>[10]</sup>。MDA 是氧化应激状态下细胞膜脂质过氧化产物,代表细胞受损的程度,间接反映氧化应激水平。相对于氧化作用,SOD 是重要的机体抗氧化标志物<sup>[11]</sup>。氧化还原平衡被打破时就会产生氧化应激损伤。

国内外学者均发现 PCOS 患者不同程度出现血清氧化应激标志物水平异常,肥胖的患者更明显<sup>[12-16]</sup>。在 PCOS 患者的众多远期并发症中,2 型糖尿病、动脉粥样硬化等心血管系统病变等已被证实与氧化应激密切相关:氧化应激可造成外周胰岛

素利用障碍、胰岛  $\beta$  细胞功能障碍导致糖尿病<sup>[17]</sup>;氧化应激是血管内皮细胞损伤的重要原因之一,血管内皮功能受损又是促进动脉粥样硬化发生、发展的最重要始动因素<sup>[18]</sup>。上述研究多关注血清指标,但作为 PCOS 关键病变器官——卵巢的氧化应激状态如何?

国外学者在 PCOS 患者行 IVF 穿刺取卵时,收集卵泡液,发现液体内 MDA 含量增高,SOD 活力降低,认为卵泡液氧化应激水平增高<sup>[19]</sup>。但该实验样本数量少(十余例),且均为超促排卵中的患者,大量卵泡发育,卵巢处于明显的功能刺激状态,故结果可能并未准确反映 PCOS 卵巢的生理水平;且 PCOS 患者外周血 MDA 含量可能增高<sup>[20]</sup>,不排除抽取卵泡液时混入血液干扰实验结果。那么,应如何研究 PCOS 病变卵巢?

由于医疗原则、伦理道德的限制,要取得供研究的 PCOS 患者卵巢标本几乎不可能。较为可行的办法,是通过动物模型。大鼠由于动情周期短、饲养容易、对性激素敏感、观察方便等优点,是最常用于 PCO 模型的动物。常用的造模诱导药物包括:来曲

唑、戊酸雌二醇、外源性雄激素、孕激素联合 HCG 等。来曲唑是一种芳香化酶抑制剂,能阻断体内雄激素向雌激素转换的过程,造成内源性雄激素堆积过多、雌激素下降等内分泌紊乱。相对于其他造模法,来曲唑诱导的大鼠 PCO 模型,和人类 PCOS 表现更为接近<sup>[6]</sup>。

我们对 6 周龄、已有规律动情周期的大鼠按来曲唑 1 mg/(kg·d)灌胃,处理 12~15 d 后阴道脱落上皮持续角化,提示无排卵;第 15 d 始,实验组大鼠体质量对比同龄对照组个体显现出明显差异;且随造模时间延长,这种差异越来越明显,这与 PCOS 患者多表现肥胖相符。两组卵巢大体形态明显不同,实验组卵巢体积大,质量指数增高,表面苍白、卵泡增多等形态学改变具备多囊样特征;子宫指数明显低于对照组,符合 PCOS 低雌激素刺激下营养性发育不良的改变。连续阴道涂片提示实验组排卵停止。根据性激素检测结果,实验组大鼠 FAI、T、LH 和 FSH 明显高于对照组,而 E<sub>2</sub>、P 低于对照组,提示模型大鼠卵巢内分泌功能明显异常。本模型大鼠排卵停止、雄激素活性增高、卵巢多囊样改变等特征,符合欧洲人类生殖、胚胎与美国生殖医学学会(ESHRE/ASRM)发布的多囊卵巢综合征诊断标准<sup>[21]</sup>;尤其是卵巢体积增大、质量增加、多囊化等形态学改变,以及卵泡数量增多、白膜增厚、颗粒细胞层变薄、间质增生等组织学特征,与人类表现高度类似<sup>[22]</sup>。因此认为:本方案诱导的 PCO 大鼠,是一种适于研究卵巢病变的 PCO 动物模型。

氧化应激可使卵巢细胞功能损害,生殖能力降低<sup>[13]</sup>,本研究旨在探讨卵巢氧化应激与 PCOS 的关系。机体内氧化还原系统十分复杂,其组成成分中不仅包括已知的,可能还包括尚未认识的活性物质;多种氧化还原物质在同一反应系统内,其生理效应可能并非只是简单的化学叠加,而是协同作用,生物学效应得到放大。因此,现今多数国内外关于组织器官氧化应激状态的研究报道中,测定一个或数个氧化/抗氧化物质水平,并不足以反映真实的氧化应激状态。本研究选取 TOS、TAS,并计算 OSI,同时检测氧化物 ROS、氧化产物 MDS、抗氧化物 SOD 水平,有利于对卵巢氧化应激状态进行完善评估,阐明与疾病的内在联系。结果发现模型大鼠卵巢组织匀浆内 TOS、OSI、MDA 升高,TAS、SOD 降低;卵巢细胞内 ROS 发光值极高,与对照组相比差异均有统计学意义。结果表明:该方案下 PCO 模型大鼠卵巢

内分泌功能明显异常,卵巢组织氧化水平上升、抗氧化能力下降,处于氧化应激状态,存在显著的氧化应激损伤。

卵巢是重要的内分泌器官,也是 PCOS 病理损害的直接器官。本研究发现 PCO 模型大鼠卵巢内分泌功能严重紊乱,排卵停止;从组织水平、细胞水平证实卵巢氧化应激损伤明显,推测人类 PCOS 卵巢内可能也存在氧化应激。因此,卵巢氧化应激损伤可能是 PCOS 发生与发展的关键环节,在 PCOS 药物治疗中应注意抗氧化剂的使用。

## 参 考 文 献

- 1 Azziz R, Woods KS, Reyna R, *et al.* The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocr Metab*,2004;89(6):2745-2749.
- 2 Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust*,2012;196(1):62-66.
- 3 Agrawal R, Sharma S, Bekir J, *et al.* Prevalence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in lesbian women compared with heterosexual women. *Fertil Steril*,2004;82(5):1352-1357.
- 4 Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Lancet*,2007;370(9588):685-697.
- 5 刘 瑾,张 丹. 氧化应激在肥胖型多囊卵巢综合征发病中的作用. *四川大学学报(医学版)*,2012;43(02):187-190.
- 6 Kafali H, Iriadam M, Ozardali I, *et al.* Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. *Arch Med Res*,2004;35(2):103-108.
- 7 Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*,2005;38(12):1103-1111.
- 8 Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*,2004;37(4):277-285.
- 9 Rizzo A, Roscino M, Binetti F, *et al.* Roles of reactive oxygen species in female reproduction. *Reprod Domest Anim*,2012;47(2):344-352.
- 10 Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*,2000;408(6809):239-247.
- 11 李根霞,李巍巍. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗和氧化应激的关系. *郑州大学学报(医学版)*,2011;46(05):759-762.
- 12 Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*,2005;3(28):1-21.
- 13 Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, *et al.* The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*,2012;10(49):1-31. (下转第 247 页)

男性脑卒中患者的生命质量都高于女性;高中及以上教育程度患者生命质量优于其它教育程度患者。故建议在脑卒中二级预防时,在脑卒中患者恢复期间,要给予年龄大者、女性与教育程度低者更多关注,尽可能改善脑卒中幸存者生命质量,在减少患者疾苦的同时减轻社会负担。

### 参 考 文 献

- 1 曹卫华,李俊,郭春晖.脑卒中患者的生活质量评价量表及其运用.中国慢性病预防与控制,2003;11(3):140-142.
- 2 曾艳红,蔡亚平,李莉.脑卒中患者生存质量及其影响因素.中国康复理论与实践,2008;10(14):919-921.
- 3 郭铁成,陈小红.急性期脑卒中患者生活质量的影响因素.中国康复,2008;24(4):238-240.
- 4 马跃文,柏广涛.急性期脑卒中患者生活质量影响因素分析.中国康复理论与实践,2009;15(10):960-962.
- 5 余芳雪,李黎,姚科等.急性期脑卒中患者生命质量及影响因素.预防医学情报杂志,2012;28(10):763-767.
- 6 朴静渊,高玲,许敏.脑卒中患者生命质量的研究现状.西南科技大学学报(哲学社会科学版),2013;11(1):50-52.
- 7 Liu L, Wang D, Wong KS, *et al.* Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority. *Stroke*,2011;42(12):3651-3654.
- 8 姜小鹰,朱雪娇.影响脑卒中患者生存质量的因素研究.中国康复理论与实践,2007;13(2):120-121.
- 9 Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Rosnagel K, *et al.* The use of the 12-item short-form health status instrument in a longitudinal study of patients with stroke and transient ischaemic attack. *Neuroepidemiology*,2005;24(4):196-202.
- 10 Chen HC, Chou FH, Chen MC, *et al.* A survey of quality of life and depression for police officers in Kaohsiung, Taiwan. *Qual Life Res*,2006;15(5):925-932.

- 11 Lam CL, Tse EY, Gandek B. Is the standard SF-12 healthy survey valid and equivalent for a Chinese population? *Qual Life Res*,2005;14(2):539-547.
- 12 Ware JE, Kosinski M, Keller SD. How to Score the SF-12 Physical and Mental Summary Scales. The Health Institute. Boston, Massachusetts; New England Medical Center, 1995.
- 13 Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, *et al.* Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA project. *J Clin Epidemiol*, 1998;51(11):1171-1178.
- 14 李宁秀,刘丹萍,刘朝杰等.成都市城市居民 SF-12 评价研究.四川大学学报(医学版),2010;41(6):1044-1046.
- 15 Zhang X, Sun Q, Wu M, *et al.* Health-related quality of life after stroke: a 2-year prospective cohort study in wuhan, China. *Int J Neurosci*,2013;123(2):138-141.
- 16 Jönsson AC, Lindgren I, Hallström B, *et al.* Determinants of quality of life in stroke survivors and their informal caregivers. *Stroke*,2005;36(4):803-808.
- 17 Carod-Artal J, Egido JA, Gonzalez JL, *et al.* Quality of life among stroke survivors evaluated 1 year after stroke: experience of a stroke unit. *Stroke*,2000;31(12):2995-3000.
- 18 Wolfe CDA, Crichton SL, Heuschmann PU, *et al.* Estimates of outcomes up to ten years after stroke analysis from the prospective south london stroke register. *PLoS Med*,2011;8(5):1-13.
- 19 Suenkeler IH, Nowak M, Misselwitz B, *et al.* Timecourse of health-related quality of life as determined 3, 6 and 12 months after stroke. *J Neurol*,2002;249(9):1160-1167.
- 20 盖笑松,张向葵.多层线性模型在纵向研究中的运用.心理科学,2005;28(2):429-431.

(2014-07-08 收稿,2014-10-28 修回)

编辑 汤洁

(上接第 242 页)

- 14 Sabuncu T, Vural H, Harma M, *et al.* Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem*,2001;34(5):407-413.
- 15 Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, *et al.* Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*,2003;80(1):123-127.
- 16 González F, Rote NS, Minium J, *et al.* Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr Metab*,2006;91(1):336-340.
- 17 黎健.血脂异常引发的氧化应激在 II 型糖尿病发病中的作用研究.中华医学会第八次全国老年医学学术会议论文汇编,2007.
- 18 Puddu P, Puddu GM, Cravero E, *et al.* The molecular sources

of reactive oxygen species in hypertension. *Blood Pressure*, 2008;17(2):70-77.

- 19 Oyawoye O, Gadir AA, Garner A, *et al.* Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. *Hum Reprod*, 2003; 18(11): 2270-2274.
- 20 张丹,罗万英,廖华等.氧化应激与多囊卵巢综合征的关系初探.四川大学学报(医学版),2008;39(3):421-423.
- 21 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*,2004;19(1):41-47.
- 22 刘艳丽,贾莉婷,马葆靖等.来曲唑法建立 PCOS 大鼠模型的评价.中国妇幼保健,2011;26(8):1213-1216.

(2014-09-26 收稿,2014-12-29 修回)

编辑 余琳