

本文引用:饶晨晨,高文雅,陶仕英,崔丽霞,石丹宁,牛建昭,赵丕文,孙丽萍,王燕霞.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.

## 二仙汤抗化疗性卵巢早衰氧化应激的效应观察

饶晨晨<sup>1</sup>,高文雅<sup>1</sup>,陶仕英<sup>1\*</sup>,崔丽霞<sup>2</sup>,石丹宁<sup>2</sup>,牛建昭<sup>1</sup>,赵丕文<sup>2</sup>,孙丽萍<sup>2</sup>,王燕霞<sup>3</sup>

(1.北京中医药大学中医学学院,北京 100029;2.北京中医药大学生命科学学院,北京 100029;

3.北京中医药大学东直门医院妇科,北京 100007)

**【摘要】目的** 观察二仙汤对卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)大鼠的抗氧化应激效应。**方法** 雌性SD大鼠40只,监测一周动情周期,筛选有正常动情周期的大鼠入组,随机分为4组:正常组、模型组、阳性药组和二仙汤组。除正常组外,其余3组使用顺铂注射液造POF模型,阳性药组和二仙汤组在造模同时进行药物干预,灌胃期间监测动情周期,15 d后麻醉取材,应用放免法检测血清性激素卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及雌激素(estrogen, E<sub>2</sub>)的水平以及氧化应激相关指标丙二醛(malondialdehyde, MDA)、抗氧化指标超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的含量,显微镜下观察各组卵巢组织的病理改变。**结果** 与正常组相比较,模型组大鼠动情周期及动情间期明显延长( $P<0.01$ ),血清FSH、LH、MDA含量显著升高( $P<0.01$ ),E<sub>2</sub>、SOD及CAT水平显著降低( $P<0.01$ ),卵巢组织中闭锁卵泡增多,窦卵泡数减少。与模型组相比,阳性药组与二仙汤组动情周期缩短( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),血清FSH、LH、MDA含量显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),E<sub>2</sub>、SOD及CAT的含量显著上升( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),闭锁卵泡数量减少,窦卵泡数增多。**结论** 二仙汤能通过调节POF大鼠的抗氧化能力来改善卵巢功能,减少氧化应激带来的损伤从而治疗POF。

**【关键词】** 卵巢早衰;二仙汤;氧化应激;雌激素;黄体生成素

**【中图分类号】**R285.5;R711.75

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.05.004

### Effects Observation of Erxian Decoction on Oxidative Stress in Chemotherapeutic Premature Ovarian Failure

RAO Chenchen<sup>1</sup>, GAO Wenyang<sup>1</sup>, TAO Shiyang<sup>1\*</sup>, CUI Lixia<sup>2</sup>, SHI Danning<sup>2</sup>, NIU Jianzhao<sup>1</sup>, ZHAO Piwen<sup>2</sup>,  
SUN Liping<sup>2</sup>, WANG Yanxia<sup>3</sup>

(1.College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. College of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Department of Gynecology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100007, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the anti-oxidative stress effect of Erxian Decoction on rats with premature ovarian failure (POF). **Methods** A total of 40 female SD rats were monitored the estrus cycle and then chose the rats that had the normal estrus cycle into the experiment. The rats were randomly divided into 4 groups: a normal group, a model group, a positive drug group and an Erxian Decoction group. Except the normal group, the other 3 groups were made POF model by using cisplatin injection. The positive drug group and the Erxian Decoction group were given drug intervention at the same time, and estrus cycle was monitored during gastric administration. After 15 days, anesthesia and killed, the levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estrogen (E<sub>2</sub>), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were measured by radioimmunoassay, and the pathological changes of ovarian tissues in each group were observed under microscope. **Results** Compared with the normal group, the estrous cycle and estrous interval in the model group were

**【收稿日期】**2018-10-02

**【基金项目】**国家自然科学基金(81273887);北京中医药大学科研发展基金(2017-ZXFZJJ-005)。

**【作者简介】**饶晨晨,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治女性内分泌疾病基础研究。

**【通讯作者】**\*陶仕英,女,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:taoshiying1970@163.com。

significantly prolonged ( $P<0.01$ ). The levels of FSH, LH and MDA were significantly increased ( $P<0.01$ ), and the levels of  $E_2$ , SOD and CAT were significantly decreased ( $P<0.01$ ). Atresia follicles in ovarian tissue increased, and the number of antral follicles decreased. Compared with the model group, the estrus cycle in the positive drug group and the Erxian Decoction group was shortened ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and the serum FSH, LH and MDA levels were significantly decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The levels of  $E_2$ , SOD and CAT were significantly increased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and the number of atresia follicles and sinus follicles were decreased in the positive drug group and Erxian Decoction group, and the number of sinus follicles was increased in the positive drug group and the Erxian Decoction group. **Conclusion** Erxian Decoction can improve ovarian function by regulating the antioxidant capacity of POF rats and reduce the damage caused by oxidative stress, and then cure POF.

[**Keywords**] premature ovarian failure; Erxian Decoction; oxidative stress; estrogen; luteinizing hormone

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是指育龄期女性卵巢功能提前衰退,出现闭经和性器官萎缩,以卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平升高、雌激素(estrogen,  $E_2$ )降低为特征的一种妇科内分泌性疾病<sup>[1]</sup>。POF患者主要表现为月经失调、闭经、不孕、性功能降低、围绝经期综合征以及烘热汗出、腰膝冷痛、生殖器及第二性征逐渐退化的类更年期症状等一系列症状。POF的发病率为1%~3%<sup>[2]</sup>,随着生活压力的逐渐增加,POF近些年来的发病率呈上升趋势。目前对于POF的治疗,西医多采用雌孕激素替代疗法<sup>[3]</sup>,要起到治疗作用需要长期服药,且停药后容易复发。

顺铂是临床上常用的化疗药物,顺铂有较强的细胞毒性,在杀死肿瘤细胞的同时也对正常细胞造成损伤,顺铂对细胞的损伤主要是通过造成DNA损伤实现的。DNA损伤激活细胞内多条信号通路,最终诱导细胞凋亡,氧化应激也是顺铂诱导细胞损伤的机制之一。顺铂对育龄期的女性生殖功能产生影响,破坏卵巢功能导致POF,顺铂是造大鼠POF模型常用的药物<sup>[4]</sup>。

二仙汤由仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归、知母和黄柏组成,是已故名医暨上海中医药大学张伯讷教授的常用方,温肾益精的同时调理冲任,起到平衡阴阳的作用,对POF有显著的治疗效果。本实验旨在从氧化应激角度观察二仙汤对顺铂致POF大鼠的干预作用。

## 1 实验材料

### 1.1 实验动物

清洁级Sprague Dawley雌性大鼠40只,7周龄,体质量为(200±20)g,购于斯贝福(北京)生物技

术有限公司,实验动物质量许可证编号为SCXK(京)2016-0002(合格证编号11401500028866)。大鼠饲养在室温20~24℃、相对湿度45%~55%、自然光照12h时的清洁级实验室内,食水充足。饲料为斯贝福提供的大鼠维持饲料,饮水为去离子水。

### 1.2 主要药品与试剂

注射用顺铂,每支10mg,由齐鲁制药有限公司生产。补佳乐(雌激素)购自北京中医药大学东直门医院,规格:1mg/片,由拜耳医药有限公司生产。二仙汤组成:淫羊藿15g,仙茅10g,巴戟天15g,知母10g,当归15g,黄柏10g。二仙汤免煎颗粒购买于北京中医药大学东直门医院。FSH、LH、 $E_2$ 试剂盒购于北京华英生物技术研究所,丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

## 2 方法

### 2.1 实验动物筛选

大鼠适应性喂养6d后,采用阴道脱落细胞涂片法检测动情周期。每日上午7~8点进行阴道涂片,在载玻片上标记大鼠分组及编号,取医用棉签用生理盐水浸透,将棉签缓缓插入大鼠阴道,转动棉签2~3圈沾取阴道分泌物,随后再缓慢抽出棉签,旋转着将棉签上的分泌物均匀涂抹在载玻片上,涂抹时注意不要重叠涂抹。在载玻片上滴加亚甲基蓝溶液至完全覆盖住分泌物,(亚甲基蓝溶液组成:亚甲基蓝0.6g、95%乙醇30mL、KOH 0.01g以及蒸馏水100mL),5~10min后用清水洗去亚甲基蓝溶液,用滤纸吸干多余水分,在光学显微镜下观察各种细胞的分布比例,判断大鼠动情周期。筛选动情周期正常的大鼠进行实验。

## 2.2 分组造模与干预

将40只动情周期正常的大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药组和二仙汤组,除正常组外,其余3组利用顺铂造大鼠POF模型:用0.9%氯化钠溶液将顺铂注射液配制成0.5 mg/mL的溶液,按成人有效剂量折算成大鼠所需剂量,按6 mg/kg进行腹腔注射,连续两次注射顺铂注射液,间隔时间为7 d<sup>[5]</sup>。造模期间每日上午7:00-8:00进行阴道脱落细胞涂片实验,观察大鼠阴道上皮动情周期变化。造模的同时对大鼠进行灌胃干预,给药剂量按大鼠体质量系数换算,相当于成人等效剂量:阳性药组灌胃补佳乐溶液0.009 mg/kg,二仙汤组灌胃二仙汤溶液7.81 g/kg(二仙汤颗粒剂10.25 g相当于饮片75 g,按此比例将颗粒剂稀释成1 g/mL的二仙汤溶液),正常组和模型组灌胃等容量的双蒸水,每日早8:00及晚5:00灌胃,连续15 d。

## 2.3 大鼠一般状态观察

观察大鼠的精神状况、活动状态、皮毛颜色、毛发脱落状况、体质量变化、进食量以及饮水量等。

## 2.4 大鼠动情周期观察

造模期间每日上午7:00-8:00进行大鼠阴道脱落细胞涂片实验,通过在显微镜下观察涂片上的细胞种类和数量来判断大鼠处于动情周期的阶段并记录数据。

## 2.5 大鼠血清激素指标检测

大鼠麻醉后腹主动脉取血,3 000 r/min离心后分离上层血清,按照试剂盒说明书操作方法分别测定FSH、LH和E<sub>2</sub>水平。

## 2.6 大鼠血清氧化与抗氧化指标检测

大鼠麻醉后腹主动脉取血,3 000 r/min离心后分离上层血清,按照试剂盒说明书操作方法分别测定MDA、SOD和CAT水平。

## 2.7 大鼠卵巢指数观察

大鼠麻醉后取双侧卵巢,去掉卵巢周围的结缔组织、脂肪组织等多余的成分,称质量,计算大鼠的卵巢指数。

卵巢指数=双侧卵巢湿质量/体质量×100%

## 2.8 卵巢组织病理学观察

大鼠麻醉后取卵巢,用4%多聚甲醛固定后经常

规石蜡包埋切片,行HE染色观察卵巢组织切片中卵泡状态和数量,评估卵巢功能。

## 2.9 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,实验数据采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较采用单因素方差分析,方差不齐则用非参数检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 大鼠一般状态观察

正常组大鼠精神状态良好,饮食正常,活动灵敏,体毛脱落较少、毛发有光泽,体质量明显稳定增加,动情周期正常。模型组大鼠精神不佳,食欲低下,活动迟缓,喜弓背蜷缩,食欲下降,饮水减少,毛发枯黄无光泽且大量脱落,体质量增加迟缓甚至有的体质量下降。模型组大鼠与正常组大鼠相比较,体质量明显降低( $P<0.01$ )。阳性药组和二仙汤组的大鼠精神状态、活动情况和毛发脱落情况与模型组相比有所改善,与模型组相比较,体质量明显上升( $P<0.01$ )。见表1。

表1 各组大鼠体质量比较( $\bar{x}\pm s, n=6, g$ )

组别	实验前体质量	实验后体质量
正常组	211.4±8.0	267.5±6.2
模型组	214.7±4.2	193.4±11.7 <sup>##</sup>
阳性药组	216.6±7.1	225.4±15.7 <sup>**</sup>
二仙汤组	213.9±6.0	219.8±7.4 <sup>**</sup>
F值	0.679	47.29
P值	0.869	0.000

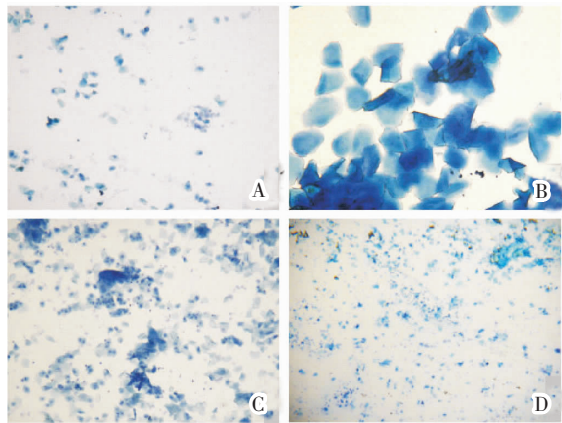
注:与正常组相比,## $P<0.01$ ;与模型组相比,\*\* $P<0.01$

### 3.2 大鼠动情周期变化

正常组大鼠动情周期维持在4~6 d,分为4期:动情前期、动情期、动情后期以及动情间期。动情前期大鼠卵巢上的黄体退化,卵泡开始发育,雌激素分泌增加,动情前期的大鼠阴道涂片上大部分为椭圆形有核的上皮细胞,伴有少量白细胞(见图1-A)。动情期的大鼠卵泡发育较快,阴道上皮角质化,动情期阴道涂片的特征是有大量无核角化的上皮细胞,偶尔能看到少量的椭圆形上皮细胞,光镜下可以看到这些无核上皮细胞成片出现,类似落叶状聚集(见图1-B)。动情后期大鼠开始排卵,排卵后新的黄体逐



渐形成,腺体分泌减少,动情后期的阴道涂片表现为多种细胞同时存在,包括无核的角化上皮细胞,椭圆形的有核上皮细胞和白细胞(见图 1-C)。动情间期大鼠卵巢黄体逐渐生成,子宫内膜回缩,动情间期的阴道涂片最大的特征是有大量小而圆的白细胞,以及少量的有核上皮<sup>[6]</sup>(见图 1-D)。



注:A.动情前期;B.动情期;C.动情后期;D.动情间期

图 1 大鼠阴道涂片光镜图(甲基蓝染色,×400)

模型组大鼠动情周期紊乱,较正常组相比动情周期显著延长( $P<0.01$ ),动情间期延长最为明显( $P<0.01$ ),甚至长期停留在动情间期,而动情期与正常组相比较显著缩短( $P<0.01$ );阳性药组与模型组相比,动情周期显著缩短( $P<0.01$ ),动情间期缩短( $P<0.05$ ),动情期延长( $P<0.05$ );二仙汤组与模型组相比较,动情周期显著缩短( $P<0.01$ ),动情间期缩短( $P<0.05$ ),动情期有所延长( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠动情周期比较( $\bar{x}\pm s, n=6, d$ )

组别	动情期	动情间期	动情周期
正常组	1.33±0.41	1.58±0.38	4.67±0.41
模型组	0.75±0.27 <sup>###</sup>	3.00±0.71 <sup>###</sup>	7.25±1.08 <sup>###</sup>
阳性药组	1.08±0.21 <sup>*</sup>	2.25±0.52 <sup>*</sup>	5.92±0.66 <sup>**</sup>
二仙汤组	1.17±0.26 <sup>*</sup>	2.17±0.52 <sup>*</sup>	5.75±0.76 <sup>**</sup>
F 值	4.13	7.57	11.42
P 值	0.02	0.01	0.00

注:与正常组相比,### $P<0.01$ ;与模型组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

### 3.3 各组大鼠血清 LH、FSH 和 E<sub>2</sub> 的比较

与正常组相比较,模型组大鼠血清 FSH、LH 显著升高( $P<0.01$ ),E<sub>2</sub> 水平显著下降( $P<0.01$ );和模型组相比,阳性药组和二仙汤组血清中 FSH 水平和 LH 水平显著降低( $P<0.01$ ),E<sub>2</sub> 水平显著升高( $P<0.01$ )。结果见表 3。

表 3 各组大鼠血清性激素水平比较( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	FSH(mIU·mL <sup>-1</sup> )	LH(mIU·mL <sup>-1</sup> )	E <sub>2</sub> (pg·mL <sup>-1</sup> )
正常组	3.02±0.51	6.09±0.73	26.605±2.98
模型组	4.10±0.71 <sup>###</sup>	8.35±0.55 <sup>###</sup>	16.73±0.88 <sup>###</sup>
阳性药组	3.18±0.56 <sup>**</sup>	6.12±0.61 <sup>**</sup>	24.38±3.19 <sup>**</sup>
二仙汤组	3.14±0.35 <sup>**</sup>	6.41±0.70 <sup>***</sup>	22.49±2.29 <sup>***</sup>
F 值	4.92	16.65	17.17
P 值	0.01	0.00	0.00

注:与正常组相比,# $P<0.05$ ,### $P<0.01$ ;与模型组相比,\*\* $P<0.01$

### 3.4 各组大鼠血清氧化与抗氧化指标的比较

与正常组相比较,模型组大鼠血清 MDA 水平显著升高,SOD、CAT 水平显著下降( $P<0.01$ );和模型组相比,阳性药组和二仙汤组 MDA 水平明显降低( $P<0.01$ ),SOD、CAT 水平显著升高( $P<0.01$ )。结果见表 4。

表 4 各组大鼠血清氧化与抗氧化指标的比较( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	MDA(nmol·mL <sup>-1</sup> )	SOD(U·mL <sup>-1</sup> )	CAT(U·mL <sup>-1</sup> )
正常组	3.33±0.51	122.86±10.54	67.56±10.99
模型组	6.14±0.54 <sup>###</sup>	55.46±4.78 <sup>###</sup>	24.56±3.80 <sup>###</sup>
阳性药组	3.07±0.30 <sup>**</sup>	88.51±8.42 <sup>***</sup>	52.73±9.85 <sup>***</sup>
二仙汤组	4.05±0.43 <sup>***</sup>	96.91±4.86 <sup>***</sup>	57.74±7.85 <sup>**</sup>
F 值	55.84	81.24	27.80
P 值	0.00	0.00	0.00

注:与正常组相比,# $P<0.05$ ,### $P<0.01$ ;与模型组相比,\*\* $P<0.01$

### 3.5 各组大鼠卵巢指数比较

与正常组相比较,模型组卵巢指数显著降低( $P<0.01$ );和模型组相比较:阳性药组和二仙汤组卵巢指数显著升高( $P<0.01$ )。见表 5。

表 5 各组大鼠卵巢指数比较( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

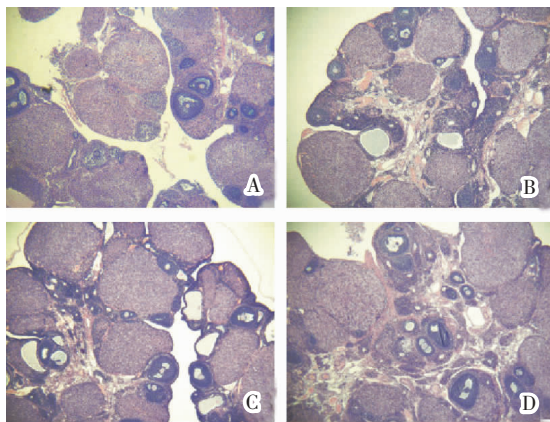
组别	卵巢指数/%
正常组	0.652±0.040
模型组	0.048±0.001 <sup>###</sup>
阳性药组	0.059±0.069 <sup>**</sup>
二仙汤组	0.060±0.051 <sup>**</sup>
F 值	13.803
P 值	0.000

注:与正常组相比,# $P<0.05$ ,### $P<0.01$ ;与模型组相比,\*\* $P<0.01$

### 3.6 各组大鼠卵巢形态学改变

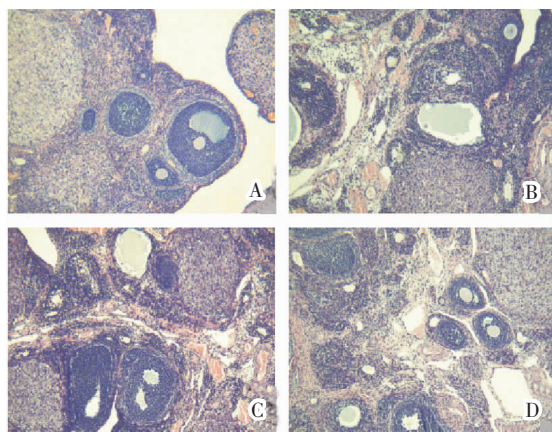
正常组卵巢卵泡形态正常,可见各级卵泡,卵泡颗粒细胞较多,卵泡液丰富,闭锁卵泡较少;模型组与正常组相比卵巢萎缩,皮质变薄,出现大量闭锁卵泡,窦卵泡较少,卵泡腔中卵泡液减少且形态不规

则,卵泡颗粒细胞减少,炎性细胞浸润增多;阳性药组跟模型组相比,窦卵泡增多,闭锁卵泡数量减少,炎性细胞浸润减少;二仙汤组与模型组相比较,卵泡颗粒细胞增多,卵泡液丰富,闭锁卵泡数量减少,窦卵泡增多,炎性细胞浸润减少。结果见图2-3。



注:A.正常组;B.模型组;C.阳性药组;D.二仙汤组

图2 大鼠阴道涂片光镜图(HE,×100)



注:A.正常组;B.模型组;C.阳性药组;D.二仙汤组

图3 大鼠阴道涂片光镜图(HE,×200)

#### 4 讨论

POF是临床上常见的妇科疾病,POF患者由于卵巢功能提前衰退,出现生殖方面的问题<sup>[7]</sup>。POF的病因多且复杂,有遗传因素、免疫因素等,大多数特发性POF尚不能找到明确的病因。POF归属于中医学中“月经过少”“不孕”“闭经”的范畴,患者“肾气-天癸-冲任-包宫”轴功能提前衰退,肾虚是POF最主要的病机,肝郁和心脾虚也能促进POF的发病。

二仙汤治疗POF疗效显著,方中仙茅、淫羊藿及巴戟天是临床常用的补益药,三药合用起到温肾阳补肾精的作用,黄柏与知母泻肾火滋肾阴,通过

温肾益精、理冲任缓解POF患者阴阳两虚的症状,有效改善卵巢功能<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示:模型组FSH和LH升高, $E_2$ 降低,病理结果提示卵巢功能下降,POF模型建立成功;经过二仙汤干预后,大鼠血清中的FSH和LH含量下降, $E_2$ 含量上升,卵泡发育正常,卵巢功能好转,表明二仙汤能够通过调控POF大鼠的激素的正常表达来改善卵巢的功能,发挥治疗POF的作用。

动情周期的变化过程与激素水平密切相关,动情前期大鼠卵巢上的黄体退化,卵泡开始发育,雌激素分泌增加,动情期的大鼠卵泡发育较快,雌激素的分泌达最高水平,孕激素分泌达最低水平,动情后期大鼠开始排卵,排卵后新的黄体逐渐形成,孕激素分泌开始增多,动情间期大鼠卵巢黄体逐渐生成,在整个动情周期中,FSH和LH都起着至关重要的作用,二仙汤干预后大鼠的动情周期与模型组相比较明显缩短,动情期延长的同时动情间期缩短,进一步表明了二仙汤可以通过调节激素水平从而改善卵巢功能,帮助卵巢恢复正常的排卵过程。

模型组大鼠卵巢指数降低,二仙汤能够上调卵巢指数,表明二仙汤能促进卵巢的生长。POF可导致患者不孕,HE染色的结果表明经二仙汤干预后大鼠卵巢中闭锁卵泡数量下降,成熟卵泡增多,且卵巢颗粒细胞增多,卵泡的正常生长及排卵是卵巢最重要的功能之一,二仙汤有助于恢复卵泡的生长发育,维持卵巢的正常功能,从而帮助POF者受孕。

POF的发病尚有未知之处,有研究表明氧化应激与POF的发病有一定的相关性。在生理状态时机体的氧化与抗氧化能力处于平衡状态。氧化应激是指机体在遭受有害刺激时,体内的高活性分子如活性氧自由基和活性氮自由基产生过多,氧化程度超出氧化物的清除程度,自由基无法及时清除以至于在机体内累积,氧化系统和抗氧化系统失衡,自由基的过量产生导致中性粒细胞炎性浸润,使蛋白酶分泌增加,产生过多氧化中间产物,从而导致组织损伤<sup>[9]</sup>。氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用,是导致衰老和诱发多种疾病的一个重要因素<sup>[10]</sup>,氧应激和脂质过氧化损伤在POF的发病中有着不可忽视的作用。

氧化应激过程中的中间产物之一就是脂质过氧化物,MDA 是不饱和脂肪酸在自由基攻击下形成的脂质过氧化物,它可以与蛋白质的游离氨基作用,引发蛋白质分子内和分子间的交联从而导致细胞损伤<sup>[1]</sup>,MDA 的含量可反映机体受损和老化的程度。SOD 和 CAT 可清除体内自由基,有抗氧化的作用<sup>[2]</sup>,SOD 可以清除体内多余的超氧阴离子,SOD 将超氧阴离子歧化为氧气和过氧化氢,CAT 和过氧化物酶则可以清除产生的过氧化氢<sup>[3]</sup>,在 SOD 和 CAT 的作用下,体内多余的自由基得到清除,恢复机体氧化和抗氧化平衡,减少氧化应激带来的损伤。

本研究结果显示:POF 模型组大鼠血清中 MDA 含量升高,SOD 和 CAT 下降,模型组的大鼠处于氧化应激的状态,表明氧化应激和抗氧化系统障碍是 POF 的一个重要发病机制。二仙汤干预后大鼠血清中 MDA 含量较模型组明显下降,SOD 和 CAT 含量跟模型组相比明显升高,表明二仙汤能够有效协助机体清除自由基过多产生的中间产物,改善氧化应激状态。因此调节和改善氧化与抗氧化系统的代谢平衡,可能是二仙汤防治 POF 的作用机制之一。

综上所述,二仙汤可能是通过下调 MDA、上调 SOD 和 CAT 的含量来清除机体多余的自由基,调节自由基和过氧化物的代谢平衡,缓解氧化应激给机体带来的损伤,从而改善卵巢的功能,达到有效治疗 POF 的目的,然而对其在抗氧化方面的机制有待进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 徐 晖.卵巢早衰的治疗现状及进展[J].中国现代医生,2015,53(21):157-160.
- [2] 陈家旭,刘 群,寇美静,等.中医药从肝论治卵巢早衰的理法方药观[J].中华中医药杂志,2014,29(6):1916-1919.
- [3] 王亚平,郁 琦.卵巢早衰激素补充治疗[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(8):730-733.
- [4] 丁 艳,张 静,陶 然,等.顺铂治疗导致卵巢早衰的研究进展[J].基础医学与临床,2018,38(6):845-848.
- [5] PINAR ÖZCAN, CEM FIÇİCIOĞLU, OZGE KIZILKALE, et al. Can coenzyme Q10 supplementation protect the ovarian reserve against oxidative damage? [J] Assist Reprod Genet, 2016,33(9):1223-1230.
- [6] 王 洁,吴素慧,尚海霞.性成熟雌性 SD 大鼠动情周期的观察[J].当代医学,2013,19(28):25-26.
- [7] 张巧慧,胡 玲,李 婷.雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装联合阿仑膦酸钠片治疗卵巢早衰合并骨量减少及骨质疏松症患者临床疗效分析[J].中国药物与临床,2018,18(6):987-989.
- [8] 杨 蕾,王继峰,牛建昭,等.二仙汤及其拆方治疗卵巢早衰的实验研究进展[J].环球中医药,2017,10(5):626-630.
- [9] 王 宁,马慧萍,漆欣筑,等.Nrf2-ARE 信号通路在机体氧化应激损伤防护中的研究进展[J].解放军医药杂志,2015(12):21-27.
- [10] 原慧萍,杨 泽.氧化应激与衰老研究进展[J].中国老年保健医学,2015,13(5):14-17.
- [11] 宫健伟,叶 蕾,张秀丽,等.地黄饮子对脑缺血再灌注模型大鼠血清、脑组织 SOD,CAT 和 GSH-Px 及 MDA 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):247-250.
- [12] 王传鹏,杨 超,赵 骏,等.芹菜素对雄性小鼠肝脏 SOD、GSH-Px、CAT 活力影响[J].中国实用医药,2013,8(6):21-22.

(本文编辑 杨 瑛)