

• 综 述 •

抗氧化剂在低生育力女性治疗中的应用研究进展^{*}覃金春 综述, 覃 捷[△]审校

(广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心, 广西 南宁 530021)

[摘 要] 氧化应激与各种因素导致的女性生育力下降密切相关。抗氧化剂能拮抗氧化应激的作用, 被越来越多地用于生育力低下女性的辅助治疗。然而, 抗氧化剂能否提高生育力低下女性的生育力, 改善其妊娠结局, 临床上相关研究较少, 且质量较低, 结论不一。该文就氧化应激对女性生育力的影响, 以及抗氧化剂在多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、不明原因性不孕等常见的导致女性生育力下降, 且与氧化应激密切相关疾病中的应用研究进展进行了综述, 旨在为临床治疗提供依据。

[关键词] 氧化应激; 抗氧化剂; 低生育力; 女性; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.10.032

中图法分类号: R714

文章编号: 1009-5519(2024)10-1773-04

文献标识码: A

Research progress on the application of antioxidants in the treatment of low fertility women^{*}QIN Jinchun, QIN Jie[△]

(Reproductive Medicine and Genetics Center, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] Oxidative stress is closely linked to the decline in female fertility caused by various factors. Antioxidants, which can counteract oxidative stress, have been increasingly used as adjunctive therapy for women with reduced fertility. However, there are limited clinical studies on whether antioxidants can enhance fertility in women with low reproductive capacity and improve pregnancy outcomes, with inconsistent results and generally low-quality evidence. This paper reviewed the impact of oxidative stress on female fertility and discusses the progress of research on the application of antioxidants in common conditions that lead to reduced female fertility and are closely associated with oxidative stress, such as polycystic ovary syndrome, endometriosis, and unexplained infertility, aiming to provide a reference for clinical treatment.

[Key words] Oxidative stress; Antioxidant; Low fertility; Female; Review

世界卫生组织将不孕症或生育力低下定义为夫妇双方无保护性生活至少 12 个月未孕。据估计, 全世界有 8%~12% 的育龄夫妇受不孕不育的影响, 其中女方因素占 40%~50%。在众多影响女性生育力的因素中, 氧化应激(OS)备受关注, 被认为是导致卵母细胞衰老, 引起多囊卵巢综合征(PCOS)等生殖相关疾病的“始发者”。抗氧化剂可通过清除自由基来减缓或抑制细胞的氧化损伤。许多接受生育治疗的不孕女性也口服抗氧化剂的膳食补充剂, 希望提高其生育能力。然而, 迄今为止, 抗氧化剂是否对低生育力女性有益, 临床上存在争议。现就抗氧化剂在低生育力女性治疗中的应用研究进展进行综述, 旨在为今后抗氧化剂在其临床治疗上的合理使用提供参考。

1 OS 与抗氧化剂

OS 是指体内氧化还原系统失衡, 自由基的产生显著超出内源性抗氧化系统的清除能力^[1]。95% 的

自由基属于活性氧(ROS)^[2]。正常生理状态下, ROS 会被组织细胞中的抗氧化防御体系抑制剂清除, 使 ROS 与抗氧化物之间保持动态平衡, ROS 维持在组织细胞功能所需的较低水平。然而, 当机体内 ROS 蓄积过多, 超过自身的清除能力, 则可损伤核酸、蛋白质及脂质, 使其功能受损或导致其结构破坏。

抗氧化剂是一类能有效阻止或减缓脂质、蛋白质和 DNA 等氧化生物分子发生自动氧化的物质。体内天然的抗氧化剂包括过氧化氢、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶等酶类抗氧化剂, 还有一些非酶类抗氧化剂, 如维生素 E、维生素 C、铁蛋白和铁传递蛋白^[3]。目前, 临床上针对低生育力女性常用的抗氧化剂主要包括 N-乙酰基半胱氨酸(NAC)、肌醇(MI)、己酮可可碱(PTX)、L-精氨酸、褪黑激素、维生素 A、维生素 C、维生素 E、叶酸、辅酶 Q10、锌和硒等, 其可单独使用, 也可与其他疗法联合使用。

^{*} 基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金项目(2022JJA140404); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹课题(Z-20201059)。

[△] 通信作者, E-mail: Jieqgxh@163.com。

2 OS 对女性生育力的影响

2.1 OS 与卵母细胞衰老及胚胎质量 卵泡是卵巢皮质内由包裹单个卵母细胞的特殊体细胞组成。绝大多数卵泡在发育的不同阶段发生闭锁,而一些卵母细胞经历衰老过程。卵母细胞的衰老包括排卵后衰老(POA)和年龄相关衰老(ARA)^[4]。哺乳动物和人类体内第 2 次减数分裂中期(MII 期)卵母细胞最佳的受精窗期相当短暂,一般不超过 10 h。未受精的卵母细胞会出现随时间延长而发生衰老,即 POA。而在辅助生殖技术(ART)中,卵母细胞体外培养时间延长,受精延迟,可人为导致 POA 的发生;同时,各种因素引起环磷酸腺苷和减数分裂活性物质等在体外出现浓度改变或穿梭受阻,促使卵母细胞提前恢复减数分裂,也可导致 POA。另外,女性的生育能力会随着年龄的增长而下降。卵泡数量的减少和卵母细胞质量的下降在很大程度上与衰老有关,即 ARA。

ROS 作为信号传导分子,在卵泡生长发育过程中发挥重要调控作用。然而,过量 ROS 会导致 OS 并产生损害作用,OS 可能是触发卵母细胞老化的始动因素。有研究发现,OS 可导致卵母细胞内促成熟因子等关键细胞周期因子水平下降,干扰钙离子动态平衡,诱导线粒体功能障碍,直接损伤卵母细胞脂质、蛋白质、DNA 等,引起细胞凋亡,导致卵泡闭锁及功能障碍^[5-7];可通过诱导卵母细胞特异性膜金属蛋白酶过早表达,导致透明带精子结合蛋白 2 结合域过早分裂,使精子无法与透明带结合,从而损害卵母细胞的受精能力^[8];也可通过干扰排卵后卵母细胞钙离子稳态而直接抑制卵母细胞的受精能力^[9-10]。

早期胚胎对氧化损伤非常敏感。ROS 可激活 PI3K/Akt 通路,进而激活核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,诱导炎症和细胞凋亡^[11]。ROS 还可降解 NF- κ B 抑制因子,激活细胞核内 NF- κ B,与 DNA 控制分子相互作用,导致胚胎 DNA 断裂,碎片增加,甚至引起植入前胚胎死亡^[12]。

2.2 OS 与子宫内膜容受性 子宫内膜容受性是指子宫接受胚胎的能力。成功的胚胎植入不仅需要早期胚胎发育形成囊胚并获得着床能力,而且需要子宫内膜进入接受状态,即所谓的植入“窗口期”,才能容纳胚胎,使其完成定位、黏附及植入的过程。有研究发现,健康女性 2/3 月经周期处于 OS^[13],ROS 参与月经周期的调控^[14]。ROS 来源于炎症细胞,这些细胞在月经发生前大量浸润到子宫内膜导致子宫内膜的崩解和修复。然而,当 ROS 生成过多时,可损害子宫内膜功能,若损伤得不到控制则可导致子宫内膜相关疾病的发生。慢性子宫内膜炎、子宫内膜异位症(EMT)均影响子宫内膜容受性,是导致女性不孕的常见原因,其发生、发展均与 OS 有关^[15-16]。

3 抗氧化剂在女性低生育力治疗中的应用研究进展

3.1 抗氧化剂与 PCOS PCOS 病因及发病机制并

不十分清楚,但普遍认为胰岛素抵抗(IR)和高雄激素血症是 PCOS 重要的病理生理变化。PCOS 常伴糖脂代谢异常,糖脂代谢异常所造成的高血糖、血脂异常、脂质过氧化等,可导致 ROS 产生过多或降低胰岛素生物学效应。OS 造成的炎症环境可进一步加剧 IR 导致高雄激素血症。

补充抗氧化剂可改善 PCOS 患者代谢状况、减少 OS 及炎症反应^[17-18]。大多数研究证实,抗氧化剂,如 NAC、左卡尼汀、MI、辅酶 Q10、硒等对 PCOS 患者妊娠结局有改善作用^[19-23]。SHOWELL 等^[24]的一项 meta 分析结果显示,与安慰剂或无治疗/标准治疗相比,抗氧化剂有可能改善 PCOS 患者的临床妊娠率。然而,CHERAGHI 等^[25]探讨了二甲双胍(MET)、NAC 及其联合应用对卵泡浆内单精子显微注射技术(ICSI)周期中 PCOS 妊娠结局的影响,结果显示,NAC 或 NAC 及 MET 联合用药,并不能提高患者的临床妊娠率。PACCHIAROTTI 等^[26]探讨了 MI 联合褪黑素对体外受精-胚胎移植技术(IVF)周期中 PCOS 患者的治疗效果,结果显示,各组间临床妊娠率无显著差异。因此,抗氧化治疗是否可提高 PCOS 患者生育力,改善妊娠结局,临床上仍存在争议。

3.2 抗氧化剂与 EMT EMT 可促进 OS 的产生,OS 又可促进 EMT 的发展,二者之间可能存在互为因果的关系。抗氧化剂可能通过影响抗氧化物质和氧化物质水平、炎症因子水平、新血管形成和细胞凋亡等,进而拮抗 EMT。补充抗氧化剂是否可改善不孕合并 EMT 患者的妊娠结局,相关研究较少,且结论不一。有临床研究证实,抗氧化剂可明显改善 EMT 相关的盆腔疼痛^[27-28]。然而,GRAMMATIS 等^[29]的一项 meta 分析结果显示,目前没有足够的证据支持使用 PTX 治疗 EMT 患者可改善其低生育能力及缓解疼痛。

3.3 抗氧化剂与不明原因性不孕(UI) 临床工作者尝试将抗氧化剂用于 UI 患者的辅助治疗,但治疗效果不一。有研究发现,UI 女性饮食中抗氧化剂(维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素)摄入量增加,与妊娠时间缩短有关^[30]。UI 患者卵泡液中褪黑素浓度降低,通过补充褪黑素,可改善卵子质量,但对 IVF 周期中 UI 患者妊娠率的影响存在争议,ESPINO 等^[31]认为,褪黑素对于提高 UI 患者的妊娠率是有益的;而 ERY-ILMAZ 等^[32]认为,补充褪黑素并不能改善此类患者的妊娠率。SHOWELL 等^[24]的一项 meta 分析结果显示,与安慰剂或无治疗/标准治疗相比,抗氧化剂并不能改善 UI 患者的临床妊娠率。

3.4 其他 OS 可引起盆腔输卵管病变,是导致女性生育力下降的常见原因之一。L-精氨酸是机体的自由基清除剂,良好的免疫功能调节剂。有学者将 L-精氨酸用于 IVF 助孕的辅助治疗中,结果发现,对于卵巢低反应患者,补充 L-精氨酸可改善卵巢反应及子宫

内膜容受性,提高妊娠率^[33]。SO 等^[34]认为,补充 L-精氨酸可能是渴望妊娠妇女的一种选择,尤其是因男方因素而接受 ART 的妇女。

4 小 结

目前,已明确 OS 对女性生殖功能的损害作用,是导致女性生育力下降的重要因素。抗 OS 成为改善女性生育力的治疗手段之一。临床上抗氧化剂种类繁多,且大多数抗氧化剂的补充并不受到限制,许多接受生育治疗的不孕女性补充抗氧化剂以增加妊娠机会,但并非所有的女性都受益于抗氧化剂的补充。目前,尚缺乏支持抗氧化剂补充能改善部分生育力低下女性的妊娠结局的高级别证据,有待于开展更大样本量、更多设计良好的研究。

参考文献

[1] SCHIEBER M,CHANDEL N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. *Curr Biol*,2014,24(10):R453-R462.

[2] LIOCHEV S I. Reactive Oxygen species and the free radical theory of aging[J]. *Free Radic Biol Med*,2013,60:1-4.

[3] LIU Z Q. Why natural antioxidants are readily recognized by biological systems? 3D architecture plays a role! [J]. *Food Chem*,2022,380:132143.

[4] SELI E,WANG T R,HORVATH T L. Mitochondrial unfolded protein response: A stress response with implications for fertility and reproductive aging [J]. *Fertil Steril*,2019,111(2):197-204.

[5] ZHANG C X,CUI W,ZHANG M,et al. Role of Na⁺/Ca²⁺ exchanger(NCX) in modulating postovulatory aging of mouse and rat oocytes[J]. *PLoS One*,2014,9(4):e93446.

[6] TIWARI M,PRASAD S,SHRIVASTAV T G,et al. Calcium signaling during meiotic cell cycle regulation and apoptosis in mammalian oocytes [J]. *J Cell Physiol*,2017,232(5):976-981.

[7] ZHU J,LIN F H,ZHANG J,et al. The signaling pathways by which the Fas/FasL system accelerates oocyte aging[J]. *Aging (Albany NY)*,2016,8(2):291-303.

[8] DAI A A,LU Y J,ZHANG M Q,et al. Melatonin improves the fertilization ability of post-ovulatory aged mouse oocytes by stabilizing ovastacin and Juno to promote sperm binding and fusion[J]. *Hum Reprod*,2017,32(3):598-606.

[9] BERNHARDT M L,STEIN P,CARVACHO

I,et al. TRPM7 and Ca(V)3. 2 channels mediate Ca²⁺ influx required for egg activation at fertilization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2018,115(44):E10370-E10378.

[10] ZHAO X M,HAO H S,DU W H,et al. Melatonin inhibits apoptosis and improves the developmental potential of vitrified bovine oocytes[J]. *J Pineal Res*,2016,60(2):132-141.

[11] CUI X B,GUO X,CHEN S Y. Response gene to complement 32 deficiency causes impaired placental angiogenesis in mice[J]. *Cardiovasc Res*,2013,99(4):632-639.

[12] CARBILLON L. Cell-free fetal DNA fragments and preeclampsia[J]. *Chem Biol Interact*,2014,218:10-11.

[13] CORNELLI U,BELCARO G,CESARONE M R,et al. Analysis of oxidative stress during the menstrual cycle [J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2013,11:74.

[14] 刘书言,武斌,陈西华,等. ROS 对子宫内膜崩解的作用[J]. *动物医学进展*,2015,36(3):20-24.

[15] AHMED E A,ELSAIED D H,KILANY O E,et al. Multivitamins preventive therapy against subclinical endometritis in buffaloes: Its correlation to NEFA and oxidative stress[J]. *Reprod Biol*,2017,17(3):239-245.

[16] 张梅,冯良. 益肾活血汤对子宫内膜异位症合并不孕症患者腹腔镜术后氧化应激因子及激素水平的影响[J]. *中国临床新医学*,2017,10(12):1185-1188.

[17] SHOKRPOUR M,ASEMI Z. The effects of Magnesium and vitamin E Co-Supplementation on hormonal status and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Biol Trace Elem Res*,2019,191(1):54-60.

[18] JAMILIAN M,MANSURY S,BAHMANI F,et al. The effects of probiotic and Selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Ovarian Res*,2018,11(1):80.

[19] SANDHU J K,WAQAR A,JAIN A,et al. Oxidative stress in polycystic ovarian syndrome and the effect of antioxidant N-Acetylcysteine on ovulation and pregnancy rate [J]. *Cureus*,2021,13(9):e17887.

[20] EL SHARKWY I A,ABD EL AZIZ W M. Ran-

domized controlled trial of n-acetylcysteine versus l-carnitine among women with clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 147(1): 59-64.

[21] AKBARI SENE A, TABATABAIE A, NIKNI-AZ H, et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: A randomized clinical trial[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(6): 1701-1707.

[22] EL REFAEY A, SELEM A, BADAWEY A. Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(1): 119-124.

[23] RAZAVI M, JAMILIAN M, KASHAN Z F, et al. Selenium supplementation and the effects on reproductive outcomes, biomarkers of inflammation, and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(3): 185-190.

[24] SHOWELL M G, BROWN J, CLARKE J, et al. Antioxidants for female subfertility[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 5(8): CD007807.

[25] CHERAGHI E, MEHRANJANI M S, SHARI-ATZADEH M A, et al. N-Acetylcysteine improves oocyte and embryo quality in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection; An alternative to metformin[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2016, 28(6): 723-731.

[26] PACCHIAROTTI A, CARLOMAGNO G, ANTONINI G, et al. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(1): 69-73.

[27] LETE I, MENDOZA N, DE LA VIUDA E, et al. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 228: 221-224.

[28] AMINI L, CHEKINI R, NATEGHI M R, et al. The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: A randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled clinical trial[J]. *Pain Res Manag*, 2021, 2021: 5529741.

[29] GRAMMATIS A L, GEORGIU E X, BECKER C M. Pentoxifylline for the treatment of endometriosis-associated pain and infertility[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 8(8): Cd007677.

[30] RUDER E H, HARTMAN T J, REINDOLLAR R H, et al. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(3): 759-766.

[31] ESPINO J, MACEDO M, LOZANO G, et al. Impact of melatonin supplementation in women with unexplained infertility undergoing fertility treatment[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 338.

[32] ERYILMAZ O G, DEVRAN A, SARIKAYA E, et al. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(9): 815-820.

[33] BODIS J, FARKAS B, NAGY B, et al. The role of L-Arginine-NO system in female reproduction: A narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14908.

[34] SO S, YAMAGUCHI W K A, MURABAYASHI N, et al. Beneficial effect of l-arginine in women using assisted reproductive technologies: A small-scale randomized controlled trial[J]. *Nutr Res*, 2020, 82: 67-73.

(收稿日期: 2023-04-08 修回日期: 2024-01-21)