

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.03.0336

子宫内膜异位症与氧化应激

何 嫣,刘玉环*

第二军医大学长海医院妇产科,上海 200433

[摘要] 子宫内膜异位症是育龄期妇女的一种常见的妇科疾病,近年来其发病率有上升趋势。经典理论未能完全解释其发病机制。研究发现,子宫内膜异位症患者体内氧化系统与抗氧化系统失衡、氧化标记物增加,抗氧化剂对子宫内膜异位症具有预防和治疗作用,说明子宫内膜异位症与氧化应激有关。本文对子宫内膜异位症与氧化应激的相关研究进行综述,为探讨子宫内膜异位症发病机制及抗氧化治疗的可能性提供参考。

[关键词] 子宫内膜异位症;活性氧;抗氧化剂;氧化性应激

[中图分类号] R 711.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)03-0336-06

Endometriosis and oxidative stress

HE Yan, LIU Yu-huan*

Department of Gynecology & Obstetrics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Endometriosis is a common gynecological disorder of the reproductive age, and in recent years there is an increasing tendency in its incidence. Classical theories have failed to fully explain the exact pathogenesis of endometriosis. Previous studies have found the imbalance of oxidation system and antioxidant system and increased oxidation markers in patients with endometriosis, and it has also been found that antioxidants have prevention and treatment effects for endometriosis. All the above suggests that endometriosis is associated with oxidative stress. This article reviewed the correlation of endometriosis with oxidative stress, so as to provide reference for exploring the pathogenesis and possible antioxidant therapy of endometriosis.

[Key words] endometriosis; reactive oxygen species; antioxidants; oxidative stress

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(3): 336-341]

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指具有活性的子宫内膜组织异位到子宫腔以外部位生长,出现反复周期性出血并形成病灶,引起痛经、慢性盆腔痛、不孕等临床症状,严重影响育龄期妇女生活质量的疾病。EM的发病机制有多种病因学说,最经典的是 Sampson 提出的经血逆流子宫内膜种植学说。但经血逆流现象在育龄期女性中非常普遍,发生率约 90%,而其中只有 10%~15%的女性发病^[1],可见经血逆流只是原因之一,异位内膜细胞的种植与生长需要其他条件。

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时体内高活性分子如自由基和活性氮产生过多,氧化程度超出细胞对氧化物清除的能力,造成氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤,引起许多疾病如

肿瘤、关节炎、糖尿病、动脉粥样硬化、阿尔兹海默病等的发生。Murphy 等^[2]在 90 年代后期的研究结果中发现氧化应激与 EM 的发病有关。此后越来越多的证据表明,在 EM 的发生和发展过程中,存在氧化与抗氧化失衡,氧化应激参与 EM 的病理损伤过程,对 EM 的发生和发展起到积极的作用^[3]。

1 EM 与氧化系统

自由基是指原子核外存在不成对电子的原子、原子团或分子。与氧化系统相关的自由基主要有两种类型,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)。生物体内常见的 ROS 有超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基(OH^-)和过氧化氢(H_2O_2)等,常见的 RNS 有一氧

[收稿日期] 2015-08-12 **[接受日期]** 2015-10-08

[作者简介] 何 嫣,硕士生. E-mail: 2833456819@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31162405, E-mail: 13651968369@163.com

化氮(NO)、二氧化氮(NO₂)和过氧亚硝酸盐阴离子(ONOO⁻)等。自由基是生命体内非常重要的活性物质,是细胞内重要的信号分子,具有生物功能。

1.1 ROS ROS是生物体内与氧化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。正常情况下,体内产生的ROS可被抗氧化系统迅速清除;但当机体出现EM时,体内产生的大量ROS不能被及时清除,过多的ROS使得氧化应激增加,促进疾病发展。

Ngô等^[4]通过体内和体外实验发现,异位内膜间质细胞中O₂⁻主要由细胞D胞质酶(NADPH氧化酶和夹氧杂蒽氧化酶)产生,而异位内膜上皮细胞中O₂⁻是由线粒体呼吸链中的线粒体复合物I和III产生。EM患者的异位内膜和在位内膜的间质细胞产生的O₂⁻比对照组子宫内膜间质细胞分别增加了39%和35%($P<0.05$)。H₂O₂是由超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)解毒O₂⁻所产生, SOD解毒O₂⁻的增加导致H₂O₂产生增加。EM患者异位内膜细胞产生的H₂O₂比对照组显著增高。Ngô等^[4]还发现异位内膜细胞增殖率的增加是通过Raf/MEK/ERK信号通路的激活来实现的,并参与内源性氧化应激诱导的增殖反应,因此EM患者异位内膜细胞增殖率与对照组相比显著增加。Leconte等^[5]进一步发现深部浸润型子宫内膜异位症(DIE)异位内膜细胞的高增殖率与内源性氧化应激的增加、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和mTOR/AKT通路的激活相关。Matsuzaki和Darcha^[6]在之后的研究中也证实了这一点。Polak和Kotarski^[7]发现EM患者腹腔总氧化状态高于卵巢滤泡囊肿患者,但I/II期和III/IV期EM患者之间腹腔总氧化状态没有明显差异。Liu等^[8]研究发现EM患者血清中ROS含量高于对照组,表明EM患者体内ROS增加,导致氧化应激增加,提示ROS在EM的发生、发展中起到一定的作用。

Jana等^[9]首次利用核磁共振代谢分析方法找出EM患者中ROS生成过多的潜在原因,结果发现可能是与葡萄糖代谢的增加和线粒体呼吸系统的缺陷相关。但这些结果可能并不足以证明氧化应激的代谢途径,需要更进一步的专门针对预测途径的实验来验证。

1.2 RNS NO作为自由基,可与多种细胞分子反应发挥生物学作用。在病理情况下,NO产生过多,与O₂⁻反应形成ONOO⁻,具有高毒性。Rocha等^[10]研究发现EM患者血浆NO含量与健康对照组相比升高,且EM患者进行手术治疗后血浆NO含量减少。Ota等^[11]发现EM患者异位内膜组织中的NO含量高于对照组。Santulli等^[12]报道EM患者中的DIE患者腹腔液内硝酸盐或亚硝酸盐的浓度高于对照组,但表浅腹膜子宫内膜异位症(SUP)和卵巢子宫内膜异位症(OMA)与对照组相比无明显差异。上述研究表明EM患者体内活性氮含量增加导致的氧化状态失调在EM的发病机制中发挥作用。

2 EM与抗氧化系统

自由基的产生以及活性的增强对细胞有破坏作用,为了防止受自由基损伤,细胞形成了广泛的抗氧化系统,以限制自由基产生并使自由基灭活。机体存在两类抗氧化系统,一类是酶抗氧化系统,包括SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等;另一类是非酶抗氧化系统,包括维生素C、维生素E、谷胱甘肽、 α -硫辛酸、褪黑素、类胡萝卜素以及微量元素铜锌硒等。

Ngô等^[4]研究发现OMA患者的在位、异位内膜组织细胞的SOD活性高于非EM患者的正常子宫内膜组织。异位内膜细胞O₂⁻产生的增加导致SOD活性的增加,作为一种补偿性反馈机制来控制氧化应激。此外,OMA患者在位、异位内膜细胞CAT的活性均低于对照组,谷胱甘肽的水平高于对照组。异位内膜细胞中CAT活性下降导致解毒下降,同时SOD解毒O₂⁻的增加以致H₂O₂产生增加,从而导致谷胱甘肽浓度增加,但仍不足以抵抗增加的H₂O₂。Ota等^[13]的研究结果显示EM患者的在位内膜上皮组织中GSH-Px的表达高于正常妇女;然而,检测EM患者的腹腔液和血清发现,抗氧化物SOD、GSH-Px、CAT、谷胱甘肽、维生素E的活性及含量降低,这可能是由于抗氧化剂在氧化反应过程中消耗所致^[7-8,14]。

对氧磷酸酯酶1(paraoxonase 1, PON-1)是肝脏合成的钙离子依赖性糖蛋白,能阻止高密度脂蛋白

和低密度脂蛋白的脂质过氧化,是具有抗氧化作用的血清酶。Verit 等^[15]发现 EM 患者血清中 PON-1 的活性下降,氧化低密度脂蛋白水平升高。但 Bragatto 等^[16]进一步研究发现 EM 患者 PON-1 的活性降低与疾病严重程度无关。这些数据表明 EM 患者体内自由基解毒的减少导致内源性氧化应激增加,促进 EM 的发生和发展。

3 EM 的氧化损伤标记物

自由基非常活泼,化学反应性极强,能引起脂质、蛋白质以及核酸的损伤,因此,EM 患者体内的氧化损伤标记物主要分为 3 类,分别是脂质氧化损伤标记物、蛋白质氧化损伤标记物和 DNA 氧化损伤标记物。

3.1 脂质氧化损伤标记物 脂质氧化损伤标记物的测定可间接反映氧自由基的水平及组织氧化损伤程度。Murphy 等^[2]早在 1998 年就发现 EM 患者腹腔液中低密度脂蛋白的氧化作用增加,即氧化低密度脂蛋白的浓度增加,这些分子的氧化导致脂质过氧化物的终产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)的释放增加,但腹腔液中 MDA 的水平与 EM 严重程度无关。Verit 等^[15]发现 EM 患者血清中脂质氢过氧化物的浓度增加,并且与 EM 分期呈正相关。8-异前列腺素 F_{2α} (8-isoprostaglandin F_{2α}, 8-iso-PGF_{2α})是近年来新发现的具有生物活性的拟前列腺物质,能反映体内脂质过氧化水平。Sharma 等^[17]研究发现 EM 患者的尿液及腹腔液中 8-iso-PGF_{2α} 的含量明显高于对照组,且 EM 患者血浆和腹腔液中 25-羟基胆固醇的浓度明显高于对照组。25-羟基胆固醇是一种氧化型胆固醇,可以用作氧化应激标记物测定体内脂蛋白的氧化程度。上述结果表明 EM 患者体内存在脂质的过氧化损伤。但也有不同的研究结果,Andrade 等^[18]发现 EM 患者血清中 MDA 含量与对照组相比无显著差异。

3.2 蛋白质氧化损伤标记物 Ota 等^[19]研究发现 EM 患者的异位内膜中热休克蛋白 27 的表达明显增加,且与月经周期无关。Tani 等^[20]也发现 EM 患者血清中高敏 C 反应蛋白的表达水平显著高于对照组。上述蛋白可被很多刺激引起,其中氧化作用也被认为是一种非典型应激反应。Santulli 等^[12]研究发现 EM 患者腹腔液内的高级氧化蛋白产物

(advanced oxidative protein products, AOPPs)的浓度显著高于对照组,且根据美国生育协会修正的 EM 标准(rAFS)分期后,各期 AOPPs 浓度组间差异具有统计学意义。AOPPs 浓度除了与痛经、性交困难和胃肠道症状存在相关性外,还与 rAFS 总分、rAFS 粘连分数和 rAFS 种植分数相关。Carvalho 等^[21]报道 EM 患者腹腔液和组织中蛋白质羰基(protein carbonyl,PC)的浓度显著增高,蛋白质侧链氨基酸被氧化修饰后羰基的含量大大增加,可作为判定蛋白质氧化损伤的指标。由此可见,EM 患者存在蛋白质氧化应激增加的状态。

3.3 DNA 氧化损伤标记物 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)是具有代表性的 DNA 氧化损伤标记物。Matsuzaki 和 Schubl^[22]以及 Polak 等^[23]发现 EM 患者异位内膜组织及腹腔液中 8-OHdG 的表达显著高于卵巢皮样囊肿。而 Carvalho 等^[21]发现 EM 患者腹腔液和组织中 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(OGG1)的表达显著低于对照组,OGG1 可用于评估 DNA 修复。这些研究表明较高的 DNA 损伤和较低的 DNA 修复活动与 EM 的进展相关。

4 EM 相关的氧化应激相关基因

EM 具有家族性聚集倾向,基因表达差异可能引起 EM 发生^[1]。Wu 等^[24]报道 EM 患者谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)基因家族中 GSTM1、GGTLA1、GSTP1、GSS 和 GPX4 的表达异常,而该基因家族与谷胱甘肽的新陈代谢有关。Hsieh 等^[25]对 EM 患者和非 EM 患者的外周血样本进行 GSTM1 的基因型分析,结果发现两组 GSTM1 基因型比例有显著差异。GSTM1 无效型基因的表达在 EM 患者中增高,GSTM1 无效型基因与 EM 发展的高风险相关。Zarafshan 等^[26]报道发现 CAT 基因启动子区域中 C-262T 基因多态性与 EM 相关,健康女性和 EM 患者之间的等位基因和基因型分布呈显著差异。线粒体是细胞内 ROS 的主要来源,Kao 等^[27]发现异位子宫内膜组织中线粒体 DNA 的基因缺失导致线粒体 DNA 重排。Cho 等^[28]检测 EM 患者及非 EM 患者线粒体 DNA 的多态性时,发现常见的线粒体 DNA 变异发生在 nt 10 398(A/G 转换)、nt 13 708(G /A 转换)和 nt

16 189(T/C 转换)之间。EM 患者线粒体 DNA 的 nt 16 189 变异显著高于非 EM 患者,而 nt 10 398 和 nt 16 189 的联合变异也与 EM 的风险增加有关。这些结果进一步提示氧化应激相关基因的表达异常参与 EM 的发病机制。此外, Rotman 等^[29]对 EM 患者与非 EM 患者的 SOD Ala16Val 进行分析,结果发现两者之间未见任何特定基因突变差异或杂合子和纯合子突变频率的差异,也未见基因多态性的等位基因频率差异,表明 EM 与 SOD Ala16Val 基因突变不相关。

5 EM 的抗氧化治疗

众多细胞实验、动物实验以及临床观察结果表明抗氧化剂对 EM 有一定的防治效果。Foyouzi 等^[30]在细胞实验中发现,各种高浓度的抗氧化剂抑制子宫内膜间质细胞的增殖。Ngô 等^[4]发现抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸可降低异位和在位内膜细胞的增殖率,幅度达到 30%~60%,并在动物实验中证实了这一结果。

Chaudhury 等^[31]给 EM 模型小鼠腹腔注射抗氧化剂纳米氧化铈溶液,结果发现与生理盐水对照组相比,治疗组小鼠血清中的 ROS 明显减少、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)显著下降。Yavuz 等^[32]发现抗氧化剂白藜芦醇对 EM 模型大鼠的治疗有效,与对照组相比治疗组大鼠异位病灶明显减小,血清 SOD 和 GSH-Px 的活性增加,而血清和组织中 MDA 的含量降低。Yilmaz 等^[33]发现,EM 模型大鼠腹腔注射褪黑素 4 周后异位病灶体积明显减小,而生理盐水对照组大鼠治疗前后异位病灶体积变化无显著差异。褪黑素组治疗后组织染色结果显示 SOD 和基质金属蛋白酶(MMP)-2 的活性高于对照组,而 VEGF 和 MMP-9 水平低于对照组。

Mier-Cabrera 等^[34]调查发现,与非 EM 人群相比,EM 患者维生素 A、维生素 C、维生素 E、锌和铜的摄入量降低,组间差异有统计学意义。EM 患者服用 3 个月的高抗氧化饮食后,外周血中维生素 A、C、E 的含量增加,GSH-Px 和 SOD 活性增加,而 MDA 和脂质过氧化物浓度下降。Darling 等^[35]研究发现,食物来源的硫胺素(B₁)、叶酸(B₉)、维生素 C 和 E 与 EM 的风险呈反比关系。Santanam 等^[36]

发现抗氧化剂(维生素 E 和维生素 C)可减轻 EM 患者的慢性盆腔痛,降低其腹腔液中的炎性标记物浓度。

上述研究表明,改善疾病过程中出现的氧化应激损伤、控制机体由于应激性改变而释放出的大量自由基可能对 EM 有一定的预防及治疗作用,为抗氧化剂治疗 EM 的临床应用提供了依据。

6 总结与展望

EM 是一种病变广泛、形态多样、极具侵袭性和复发性的妇科难治之症,其发生与多种因素相关,然而确切的机制目前还不清楚。近来研究发现,氧化应激在 EM 的发病机制中起到一定作用;而 EM 患者体内的 ROS 含量增加,抗氧化物质的活性降低或消耗过多,有进一步导致氧化应激的增加。研究 EM 患者体内氧化应激标记物的变化,可以进一步发现 EM 与氧化应激的相关性。但由于在不同的研究中氧化应激标记物、组织研究类型与疾病的严重程度存在差异性,EM 和氧化应激相关性的研究结果仍然存在争议。为了进一步证实氧化应激在 EM 发生和发展过程中的作用,还需进行大样本的临床试验研究。有关动物实验和人体试验的累积证据表明抗氧化剂对 EM 有一定的预防及治疗效果,但目前 EM 的药物治疗都有一定的不良反应,例如低雌激素血症引起的更年期症状、骨质疏松等。未来研究希望通过对 EM 与氧化应激相关性的深入研究,开辟一条更为安全、有效的抗氧化非雌激素干预治疗途径,为 EM 的治疗提供新的研究方向。

[参考文献]

- [1] 谢 幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:269.
- [2] Murphy A A, Santanam N, Parthasarathy S. Endometriosis: a disease of oxidative stress? [J]. Semin Reprod Endocrinol, 1998, 16: 263-273.
- [3] Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinouaki I, Christodoulakos G, Creatsas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility [J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25: 75-81.
- [4] Ngô C, Chéreau C, Nicco C, Weill B, Chapron C, Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression [J]. Am J Pathol, 2009,

- 175; 225-234.
- [5] Leconte M, Nicco C, Ngô C, Chéreau C, Chouzenoux S, Marut W, et al. The mTOR/AKT inhibitor temsirolimus prevents deep infiltrating endometriosis in mice[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179: 880-889.
- [6] Matsuzaki S, Darcha C. Co-operation between the AKT and ERK signaling pathways may support growth of deep endometriosis in a fibrotic microenvironment *in vitro*[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30: 1606-1616.
- [7] Polak G, Kotarski J. [Total oxidative status of peritoneal fluid in women with endometriosis] [J]. *Ginekol Pol*, 2010, 81: 922-925.
- [8] Liu F, He L, Liu Y, Shi Y, Du H. 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: 372-376.
- [9] Jana S K, Dutta M, Joshi M, Srivastava S, Chakravarty B, Chaudhury K. ¹HNMR based targeted metabolite profiling for understanding the complex relationship connecting oxidative stress with endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 329058.
- [10] Rocha M G, Gomes V A, Tanus-Santos J E, Rosa-E-Silva J C, Candido-Dos-Reis F J, Nogueira A A, et al. Reduction of blood nitric oxide levels is associated with clinical improvement of the chronic pelvic pain related to endometriosis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48: 363-369.
- [11] Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75: 785-790.
- [12] Santulli P, Chouzenoux S, Fiorese M, Marcellin L, Lemarechal H, Millischer A E, et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30: 49-60.
- [13] Ota H, Igarashi S, Kato N, Tanaka T. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74: 313-318.
- [14] Szczepańska M, Koźlik J, Skrzypczak J, Mikołajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79: 1288-1293.
- [15] Verit F F, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23: 100-104.
- [16] Bragatto F B, Barbosa C P, Christofolini D M, Peluso C, dos Santos A A, Mafra F A, et al. There is no relationship between paraoxonase serum level activity in women with endometriosis and the stage of the disease: an observational study[J]. *Reprod Health*, 2013, 10: 32.
- [17] Sharma I, Dhaliwal L K, Saha S C, Sangwan S, Dhawan V. Role of 8-iso-prostaglandin F_{2α} and 25-hydroxycholesterol in the pathophysiology of endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94: 63-70.
- [18] Andrade A Z, Rodrigues J K, Dib L A, Romão G S, Ferriani R A, Jordão Junior A A, et al. [Serum markers of oxidative stress in infertile women with endometriosis] [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010, 32: 279-285.
- [19] Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis [J]. *Fertil Steril*, 1997, 68: 23-28.
- [20] Tani A, Yamamoto S, Maegawa M, Kunimi K, Matsui S, Keyama K, et al. Arterial stiffness is increased in young women with endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35: 711-715.
- [21] Carvalho L F, Abrão M S, Biscotti C, Sharma R, Nutter B, Falcone T. Oxidative cell injury as a predictor of endometriosis progression[J]. *Reprod Sci*, 2013, 20: 688-698.
- [22] Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93: 2431-2432.
- [23] Polak G, Wertel I, Barczyński B, Kwaśniewski W, Bednarek W, Kotarski J. Increased levels of oxidative stress markers in the peritoneal fluid of women with endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168: 187-190.
- [24] Wu Y, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Jailwala P, et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium[J]. *Endocrinology*, 2006, 147: 232-246.
- [25] Hsieh Y Y, Chang C C, Tsai F J, Lin C C, Chen J M, Tsai C H. Glutathione S-transferase M1* null genotype

- but not myeloperoxidase promoter G-463A polymorphism is associated with higher susceptibility to endometriosis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10: 713-717.
- [26] Zarafshan S S, Salehi Z, Salehi E, Sabet E E, Shabanipour S, Zahiri Z. Polymorphism of catalase gene (CAT C-262T) in women with endometriosis[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35: 269-271.
- [27] Kao S H, Huang H C, Hsieh R H, Chen S C, Tsai M C, Tzeng C R. Oxidative damage and mitochondrial DNA mutations with endometriosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1042: 186-194.
- [28] Cho S, Lee Y M, Choi Y S, Yang H I, Jeon Y E, Lee K E, et al. Mitochondria DNA polymorphisms are associated with susceptibility to endometriosis [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31: 317-322.
- [29] Rotman C, Fischel L, Cortez G, Greiss H, Rana N, Rinehart J, et al. A search to identify genetic risk factors for endometriosis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 69: 92-95.
- [30] Foyouzi N, Berkkanoglu M, Arici A, Kwintkiewicz J, Izquierdo D, Duleba A J. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells[J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(Suppl 3): 1019-1022.
- [31] Chaudhury K, Babu K N, Singh A K, Das S, Kumar A, Seal S. Mitigation of endometriosis using regenerative cerium oxide nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2013, 9: 439-448.
- [32] Yavuz S, Aydin N E, Celik O, Yilmaz E, Ozerol E, Tanbek K. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10: 324-329.
- [33] Yilmaz B, Kilic S, Aksakal O, Ertas I E, Tanrisever G G, Aksoy Y, et al. Melatonin causes regression of endometriotic implants in rats by modulating angiogenesis, tissue levels of antioxidants and matrix metalloproteinases[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292: 209-216.
- [34] Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Tolentino M C, Casanueva E, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 54.
- [35] Darling A M, Chavarro J E, Malspeis S, Harris H R, Missmer S A. A prospective cohort study of vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis [J]. *J Endometr*, 2013, 5: 17-26.
- [36] Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans [J]. *Transl Res*, 2013, 161: 189-195.

[本文编辑] 曾奇峰, 孙 岩