

· 基础研究 ·

黄芪甲苷对甲状腺功能减退雌性大鼠子宫氧化应激反应的影响

杨伟伟,李艳飞,钱素敏*

(沧州市中心医院妇二科,河北 沧州 061001)

【摘要】 目的 观察黄芪甲苷(AST)对甲状腺功能减退雌性大鼠子宫氧化应激反应的影响。**方法** 将60只大鼠[4周龄,体质量(110±10)g],采用随机数表法分为对照组,模型组,AST 20、40、80 mg/kg组和左甲状腺素钠 9×10^{-3} mg/kg组,给予0.1%丙基硫氧嘧啶复制甲状腺功能减退动物模型,以左甲状腺素钠作为阳性对照药,检测各组大鼠血清髓过氧化物酶(MPO)、过氧化氢酶(CAT)活性和一氧化氮(NO)含量;子宫组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶(LDH)含量,钙离子(Ca^{2+})浓度和高能磷酸化合物(HEP)水平;离体子宫平滑肌收缩张力(CT)、收缩频率(CF)和子宫活动力(UM)。采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK检验。**结果** AST组大鼠血清MPO活性和NO含量降低,CAT活性升高($P<0.05$);子宫组织中三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、一磷酸腺苷、总腺嘌呤核苷酸和SOD、GSH-Px明显升高,LDH和MDA明显降低($P<0.05$);离体子宫平滑肌CT、CF、UM以及 Ca^{2+} 浓度均明显升高($P<0.05$),以AST 80 mg/kg效果最为显著。**结论** AST具有抑制甲状腺功能减退雌性大鼠子宫氧化应激损伤的作用,可能与其能够有效改善抗氧化酶活性、开放 Ca^{2+} 通道、增强离体子宫平滑肌的敏感性、并促进能量代谢有关。

【关键词】 子宫;黄芪甲苷;甲状腺功能减退;氧化应激反应;能量代谢

【中图分类号】 R711 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.04.061

Effects of astragaloside IV on oxidative stress of uterus in female rats with hypothyroidism

YANG Wei-Wei, LI Yan-Fei, QIAN Su-Min*

(Second Department of Gynecology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei Province, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of astragaloside IV (AST) on oxidative stress of uterus in female rats with hypothyroidism. **Methods** A total of 60 female rats [4 weeks old, weighing (110±10) g] were randomly divided into control group, model group, AST treatment groups (20, 40 and 80 mg/kg) and positive drug group (levothyroxine sodium, 9×10^{-3} mg/kg). The rat model of thyroid dysfunction was induced with intragastric infusion of 0.1% propylthiouracil at a dose of 10 ml/kg. Then the serum contents of related indicators were detected with corresponding test kits, including myeloperoxidase (MPO), catalase (CAT) and nitric oxide (NO). The activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), the contents of malondialdehyde (MDA), lactate dehydrogenase (LDH) and Ca^{2+} in the uterine tissues were measured with corresponding test kits, and the level of high energy phosphates (HEP) was detected with high performance liquid chromatography. The contraction tension (CT) and contraction frequency (CF) of the smooth muscle samples derived from isolated uterus were measured, and uterine motility (UM) was calculated. Statistical analysis were performed by SPSS statistics 17.0. ANOVA was used for comparison among groups, and adjusted SNK test was used for comparison between two groups. **Results** MPO activity and NO level were decreased significantly, and CAT activity was enhanced obviously in AST treatment groups than the model group ($P<0.05$). The activities of 3'-adenylate triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), total adenine nucleotides (TAN), SOD and GSH-Px were also increased, and the contents of LDH and MDA were reduced significantly ($P<0.05$). AST treatment also resulted in significant elevations in CT, CF and UM of the isolated uterine smooth muscle and the concentration of Ca^{2+} when compared with the model group ($P<0.05$), especially when the dose of AST was 80 mg/kg. **Conclusion** AST inhibits the effects on oxidative stress injury of uterus in female rats induced by hypothyroidism, which may be related to its enhancing the activity of antioxidant enzymes, opening Ca^{2+} channel and promoting energy metabolism.

【Key words】 uterus; astragaloside IV; hypothyroidism; oxidative stress reaction; energy metabolism

Corresponding author: QIAN Su-Min, E-mail: qsm1m@126.com

收稿日期: 2020-09-06; 接受日期: 2020-10-12

通信作者: 钱素敏, E-mail: qsm1m@126.com

甲状腺功能减退症是常见的内分泌疾病^[1]。近年来,甲状腺疾病的发生率呈逐年上升趋势,且随年龄的增长而增加。本病女性显著高发,男女发病比例为1:(4~5)^[2]。甲状腺功能减退对卵巢、子宫、胎盘及生育有不利影响^[3]。黄芪甲苷(astragaloside IV, AST)为我国传统中药品种黄芪的主要有效成分之一,具有抗氧化、延缓衰老、促进机体代谢和提高机体免疫力等多种药理学活性^[4]。本研究通过建立甲状腺功能减退大鼠实验模型,观察AST对大鼠子宫组织氧化应激反应的影响,探讨AST干预甲状腺功能减退症对子宫的作用机制,为临床提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

4月龄SPF级Wistar雌性大鼠[北京斯贝福生物技术有限公司,北京;实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0002]。遵循3R原则,实验过程中充分保证动物福利、给予动物人道关怀。大鼠自由饮水并饲以颗粒饲料,12 h昼夜循环,饲养温度(22±2)℃,湿度(50±5)%。

1.2 仪器

Waters 600 高效液相色谱仪(Waters公司,美国);LabTech全自动紫外可见分光光度计(北京莱伯泰科仪器有限公司,北京);FT-1000生物张力传感器和BL420N生物电信号采集系统(成都泰盟科技有限公司,成都);Spectra MaxM4全波长酶标仪(美国分子公司,美国);Sigma 3K15型超速冷冻离心机(sigma公司,德国),Milli-Q Academic超纯水器(millipore公司,美国)。

1.3 试剂

AST(纯度>98%;Aladdin公司,上海);丙基硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU;上海朝晖药业有限公司,上海;批准文号:H31021082);左甲状腺素钠片(默克公司,德国;批准文号:H20140052);三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)及一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)(Amresco公司,美国);髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)及考马斯亮蓝试剂盒(以上均为南京建成生物工程研究所,南京)。

1.4 方法

1.4.1 实验分组及造模给药 取4周龄SPF级Wistar雌性大鼠60只,体质量(110±10)g,适应性饲养1周,按体质量均衡原则,采用随机数表法抽取10只大鼠作为对照组,除对照组外,其余大鼠以10 ml/kg体积给予0.1%的PTU溶液灌胃造模,对照组给予等体积自来水灌胃,1次/d,15 d后通过检测血清三碘甲状腺原氨酸、四碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素水平验证模型^[5]。造模成功后将大鼠随机分为5组:模型组,AST 20、40、80 mg/kg组及左甲状腺素钠 9×10^{-3} mg/kg组。16 d起,除对照组外,其余各组每隔1 d按10 ml/kg给予0.1%的PTU溶液灌胃,对照组给予等体积自来水灌胃。AST各剂量组按10 ml/kg相应药物(按人的常规日剂量与体表面积折算)分别灌胃,左甲状腺素钠 9×10^{-3} mg/kg组按10 ml/kg左甲状腺素钠灌胃,对照组和模型组等体积自来水灌胃,1次/d,连续给药30 d。

1.4.2 标本采集与检测 末次给药24 h后经腹主动脉取血分离血清,同时颈椎脱臼法处死大鼠,开腹取两侧子宫组织,先取血清和左侧子宫组织置于-80℃冰箱保存备检,右侧子宫组织置于乐氏液的培养皿中备用。

1.4.3 大鼠血清MPO、CAT活力和NO含量测定 取上述备用的血清,依据试剂盒说明分别测定大鼠血清中CAT的活力和NO的含量,并用酶联免疫吸附法检测MPO水平。

1.4.4 离体子宫平滑肌灌流记录子宫活动力 取上述备用的右侧子宫,制备子宫平滑肌条,置于恒温浴槽内,用相应的药物灌流并用BL420N生物电信号采集系统记录10 min时离体子宫平滑肌收缩张力(contraction tension, CT)、收缩频率(contraction frequency, CF),计算离体子宫活动力(uterine motility, UM)^[6]。UM=CT×CF。

1.4.5 大鼠子宫组织SOD和GSH-Px活性,MDA和LDH含量以及Ca²⁺浓度检测 在离体子宫平滑肌灌流实验结束后,先取上述备用的左侧子宫组织制成匀浆,依据试剂盒说明分别测定大鼠子宫组织中SOD、GSH-Px活性,MDA、LDH含量和Ca²⁺浓度。

1.4.6 子宫组织中高能磷酸化合物检测 取左侧子宫组织制成匀浆,采用HPLC测定ATP、ADP、AMP含量,并计算子宫总腺嘌呤核苷酸(total adenine nucleotides, TAN)总量(TAN=ATP+ADP+AMP)。色谱条件:流动相由215 mmol/L KH₂PO₄与3.5%乙腈组成,三乙胺调pH值至6.1,流速0.5 ml/min,检

测波长 210 nm,柱温 30 ℃,进样量 20 μl^[7]。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料呈正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠血清中 MPO、CAT 活性和 NO 含量比较

与对照组相比,模型组大鼠血清中 MPO 活力显著升高、CAT 活力明显降低、NO 含量明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,AST 40、80 mg/kg 组和左甲状腺素钠 9×10^{-3} mg/kg 组 MPO 活性明显降低、CAT 活性升高、NO 含量显著降低($P<0.05$);与左甲状腺素钠组相比,AST 80 mg/kg 组 MPO、CAT 活性和 NO 含量差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

2.2 各组大鼠子宫组织中 SOD 和 GSH-Px 活性, MDA 和 LDH 含量比较

与对照组相比,模型组大鼠子宫组织中 SOD、GSH-Px 活性显著降低,MDA、LDH 含量显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,AST 40、80 mg/kg 组和左甲状腺素钠 9×10^{-3} mg/kg 组大鼠 SOD、GSH-Px 活性显著升高,MDA、LDH 含量显著降低($P<0.05$);与左甲状腺素钠组相比,AST 80 mg/kg 组 SOD、GSH-Px 活性和 MDA、LDH 含量差异有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

2.3 各组大鼠子宫组织 HEP 水平比较

与对照组相比,模型组 ATP、ADP、AMP、TAN 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);AST 40、80 mg/kg 组和左甲状腺素钠 9×10^{-3} mg/kg 组子宫组织中 ATP、ADP、AMP 和 TAN 均明显升高($P<0.05$);与左甲状腺素钠组相比,AST 80 mg/kg 组 ATP、ADP、AMP 和 TAN 差异有统计学意义($P<0.05$;表 3)。

表 1 各组大鼠血清 MPO、CAT 活性和 NO 含量比较
Table 1 Comparison of serum MPO, CAT and NO among rats of all groups (n=10, $\bar{x}\pm s$)

Group	MPO(U/L)	CAT(U/ml)	NO(μmol/L)
Control	39.81±4.66	27.42±2.91	15.14±1.43
Model	59.24±8.58 [*]	16.33±4.84 [*]	51.64±5.34 [*]
AST			
20 mg/kg	56.15±14.04	17.55±3.39	47.11±4.40
40 mg/kg	49.22±10.70 [#]	21.68±3.04 [#]	30.28±4.18 [#]
80 mg/kg	45.98±6.54 ^{#▲}	26.23±2.74 ^{#▲}	19.59±3.82 ^{#▲}
Levothyroxine sodium 9×10^{-3} mg/kg	50.21±8.85 [#]	21.87±3.61 [#]	33.26±3.25 [#]

MPO: myeloperoxidase; CAT: catalase; NO: nitric oxide; AST: astragaloside IV. Compared with control group, ^{*} $P<0.05$; compared with model group, [#] $P<0.05$; compared with levothyroxine sodium 9×10^{-3} mg/kg group, [▲] $P<0.05$.

表 2 各组大鼠子宫组织 SOD 和 GSH-Px 活性,MDA 和 LDH 含量比较
Table 2 Comparison of uterine tissues SOD, GSH-Px, MDA and LDH among rats of all groups (n=10, $\bar{x}\pm s$)

Group	SOD(U/mgprot)	GSH-Px(U/mgprot)	MDA(nmol/mgprot)	LDH(U/gprot)
Control	157.18±2.35	59.12±2.99	1.71±0.48	109.34±17.22
Model	113.80±2.99 [*]	44.67±3.35 [*]	3.74±0.59 [*]	171.92±21.38 [*]
AST				
20 mg/kg	116.90±4.14	47.97±7.38	3.22±0.54	167.14±22.38
40 mg/kg	124.67±7.27 [#]	52.13±2.76 [#]	2.78±0.44 [#]	150.86±12.03 [#]
80 mg/kg	136.10±1.55 ^{#▲}	57.56±2.64 ^{#▲}	2.33±0.31 ^{#▲}	128.07±11.13 ^{#▲}
Levothyroxine sodium 9×10^{-3} mg/kg	128.43±4.12 [#]	50.62±2.14 [#]	2.68±0.37 [#]	153.83±11.36 [#]

SOD: superoxide dismutase; GSH-Px: glutathione peroxidase; MDA: malondialdehyde; LDH: lactate dehydrogenase; AST: astragaloside IV. Compared with control group, ^{*} $P<0.05$; compared with model group, [#] $P<0.05$; compared with levothyroxine sodium 9×10^{-3} mg/kg group, [▲] $P<0.05$.

表 3 各组大鼠子宫组织 ATP、ADP、AMP 和 TAN 含量比较

Table 3 Comparison of ATP, ADP, AMP and TAN in uterine tissues among rats of all groups

(*n* = 10, mg/g, $\bar{x} \pm s$)

Group	ATP	ADP	AMP	TAN
Control	0.249±0.014	0.174±0.022	0.210±0.025	0.634±0.043
Model	0.113±0.023 [*]	0.073±0.021 [*]	0.086±0.027 [*]	0.272±0.062 [*]
AST				
20 mg/kg	0.131±0.018	0.087±0.022	0.106±0.036	0.324±0.050
40 mg/kg	0.161±0.011 [#]	0.105±0.010 [#]	0.131±0.023 [#]	0.397±0.031 [#]
80 mg/kg	0.200±0.042 ^{#▲}	0.129±0.012 ^{#▲}	0.164±0.017 ^{#▲}	0.492±0.034 ^{#▲}
Levothyroxine sodium 9×10 ⁻³ mg/kg	0.152±0.023 [#]	0.098±0.013 [#]	0.128±0.038 [#]	0.378±0.051 [#]

ATP: adenosine triphosphate; ADP: adenosine diphosphate; AMP: adenosine monophosphate; TAN: total adenine nucleotides; AST: astragaloside IV. Compared with control group, ^{*}*P*<0.05; compared with model group, [#]*P*<0.05; compared with levothyroxine sodium 9×10⁻³ mg/kg group, [▲]*P*<0.05.

2.4 各组大鼠离体子宫组织 Ca²⁺ 浓度比较

与对照组相比,模型组离体子宫平滑肌 CT、CF 和 UM、Ca²⁺ 浓度均降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);与模型组相比,AST 40、80 mg/kg 组和左甲状腺素钠 9×10⁻³ mg/kg 组 CT、CF 和 UM 和 Ca²⁺ 浓度均明显升高(*P*<0.05);与左甲状腺素钠组相比,AST 80 mg/kg 组 CT、CF 和 UM 和 Ca²⁺ 浓度差异有统计学意义(*P*<0.05;表 4)。

3 讨论

甲状腺功能减退症是多种原因引起的甲状腺激素合成或分泌不足,导致机体生物效应下降的内分泌疾病,且女性患者居多,并常伴有生殖功能的改变,主要通过下丘脑-垂体-性腺轴来发挥调节机制。甲状腺功能减退可引起子宫氧化应激反应^[8],如活性氧基团产生过多^[9],自由基氧化功能与抗氧化功能失调,导致体内清除自由基的酶和非酶系统防御功能减退,如 MPO、CAT、NO、MDA、SOD 和 GSH-Px 等^[10-12]。黄芪为豆科草本植物蒙古黄芪、膜荚黄芪的根,味甘性微温,为我国传统中药品种。AST 为黄芪的主要有效成分之一,具有抗氧化、抗炎、抗自由基、提高机体免疫力等多种药理学活性。

本研究发现与阳性药物左甲状腺素钠相比,AST 80 mg/kg 更能提高机体抗氧化酶的活性,使子宫组织免受过脂质过氧化的破坏,减轻细胞的损伤程度,进而起到保护氧化应激损伤的作用。

甲状腺功能改变,引起能量代谢障碍^[13],脂肪酸和葡萄糖的有氧氧化受阻,仅靠糖的无氧酵解来提供 ATP,这样提供的 ATP 量很少,且效率很低。乳酸是糖酵解终产物,相应的 LDH 活力会升高,这一现象将引发细胞代谢紊乱和功能异常。由于 ATP 水平降低不能提供组织所需能量时,机体将依次降解 ADP、AMP、腺苷、次黄嘌呤以提供组织所需能量,进一步造成体内 ATP、ADP、AMP 及 TAN 水平降低^[14]。细胞因能量供给不足而出现代谢紊乱,并最终造成结构破坏及功能异常。因此,改善和保证高能磷酸化合物的正常代谢是纠正甲状腺功能低下引起的能量代谢障碍,维持组织器官正常功能的前提。本研究显示,AST 80 mg/kg 组离体子宫平滑肌中 ATP、AMP、ADP 和 TAN 均较模型组和左甲状腺素钠组明显提高、LDH 活力降低,提示 AST 80 mg/kg 较左甲状腺素钠具有更好地促进组织能量代谢、增强组织供能,从而改善和纠正甲状腺功能低下引起的子宫能量代谢障碍。

表 4 各组大鼠子宫组织 Ca²⁺ 浓度、CT、CF 和 UM 比较

Table 4 Comparison of Ca²⁺, CT, CF and UM concentration in uterine tissues among rats of all groups (*n* = 10, $\bar{x} \pm s$)

Group	Ca ²⁺ (mmol/gprot)	CT(g)	CF(beats/min)	UM[(beats·g)/min]
Control	1.81±0.26	4.88±0.70	14.53±1.07	70.75±11.05
Model	1.07±0.27 [*]	3.12±0.83 [*]	9.27±1.66 [*]	28.89±9.66 [*]
AST				
20 mg/kg	1.11±0.28	3.65±0.91	9.65±1.75	34.62±9.00
40 mg/kg	1.45±0.34 [#]	4.19±0.97 [#]	11.17±1.44 [#]	46.67±12.08 [#]
80 mg/kg	1.75±0.21 ^{#▲}	4.60±0.55 ^{#▲}	13.59±1.51 ^{#▲}	62.62±10.42 ^{#▲}
Levothyroxine sodium 9×10 ⁻³ mg/kg	1.42±0.28 [#]	3.97±0.77 [#]	10.85±1.46 [#]	43.06±10.32 [#]

CT: contraction tension; CF: contraction frequency; UM: uterine motility; AST: astragaloside IV. Compared with control group, ^{*}*P*<0.05; compared with model group, [#]*P*<0.05; compared with levothyroxine sodium 9×10⁻³ mg/kg group, [▲]*P*<0.05.

为进一步研究甲状腺功能减退后能量代谢障碍与UM的关系,本研究还观察了不同灌流方法对离体UM和Ca²⁺浓度的影响,发现AST 80 mg/kg较模型组和左甲状腺素钠组相比,离体子宫平滑肌CT、CF、UM和Ca²⁺浓度均明显升高,提示其可促使Ca²⁺通道开放并促进Ca²⁺内流,以增强子宫收缩力。这进一步证实AST 80 mg/kg可能通过开放Ca²⁺通道而增强离体子宫平滑肌的敏感性,并通过促进能量代谢而发挥对子宫的保护作用,其作用强于左甲状腺素钠。

综上,目前临床上治疗甲状腺功能减退症引起的子宫功能低下症状尚缺乏较全面有效的疗法。本研究证实,AST 80 mg/kg能有效降低甲状腺功能减退大鼠子宫氧化应激损伤的作用,且具有一定剂量依赖性,可为临床应用提供相关的实验依据,其作用机制可能与AST能有效改善抗氧化酶活性、提高机体清除自由基能力以及开放Ca²⁺通道、增强子宫平滑肌的敏感性、促进能量代谢有关。

【参考文献】

[1] Bagheripour F, Ghanbari M, Piryaei A, *et al.* Effects of fetal hypothyroidism on uterine smooth muscle contraction and structure of offspring rats[J]. *Exp Physiol*, 2018,103(5):683-692. DOI: 10.1113/EP086564.

[2] Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of thyroid hormone derangements on sexual function in men and women[J]. *Sex Med Rev*,2020, 8(2): 217-230. DOI: 10.1016/j.sxmr. 2018.09.005.

[3] 陈逗逗,刘坤钰,郑旭琴. 甲状腺疾病对生殖障碍的影响[J]. *中国现代医学杂志*,2020,30(16):55-58. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.010.

Chen DD, Liu KY, Zheng XQ. The influence of thyroid diseases on reproductive disorders[J]. *China J Mode Med*, 2020,30(16):55-58. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.010.

[4] Hao M, Liu Y, Chen P, *et al.* Astragaloside IV protects RGC-5 cells against oxidative stress[J]. *Neural Regen Res*,2018,13(6):1081-1086. DOI: 10.4103/1673-5374.233452.

[5] 吕艳敏,修琳琳,柳海艳,等.海藻玉壶汤及拆方对甲状腺肿大大鼠甲状腺激素水平和组织形态的影响[J]. *北京中医药大学学报*,2020,43(5):393-401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.05.008.

Lyu YM, Xiu LL,Liu HY, *et al.* Effect of Haizao Yuhu Decoction and its recipe removing antagonistic medicinal combination on the thyroid hormone level and tissue morphology in rats with goiter[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*,2020,43(5):393-401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.05.008.

[6] 蔡红霞,丁妍,邢宇. 益母草注射液对缺血再灌注大鼠离体子宫能量代谢及子宫活动力的影响[J]. *实用药物与临床*,2019,22(5):456-460. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201905003.

Cai HX, Ding Y, Xing Y. Effects of Yimucao injection on energy metabolism and activity of uterus in isolated uterus of rats after ischemia-reperfusion[J]. *Pract Pharm Clin Rem*, 2019, 22(5):

456-460. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201905003.

[7] 张琳,程亮星,陈文超. 原花青素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用[J]. *中医学报*, 2017, 32(11):2140-2143. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.11.559.

Zhang L, Cheng LX, Chen WC. Effect of proanthocyanidins on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *China J Chin Med*, 2017, 32(11):2140-2143. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.11.559.

[8] 蔡安利,陈海慧,叶晓洁,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症血脂及氧化应激指标的检测及意义[J]. *中华内分泌外科杂志*,2017,11(6):476-479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2017.06.009.

Cai AL,Chen HH, Ye XJ, *et al.* Detection and significance of blood lipid and oxidative stress in subclinical hypothyroidism during pregnancy[J]. *J Endocr Surg*, 2017, 11(6):476-479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2017.06.009.

[9] 李孟心,张枫惠,韩高链,等. Nr2/HO-1 信号通路在人诱导性多能干细胞氧化应激中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, 35(7):794-802. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.07.14.

Li MX, Zhang FH, Han GL, *et al.* The role of the Nr2/HO-1 signal pathway in oxidative stress of human induced pluripotent stem cells[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2019, 35(7):794-802. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.07.14.

[10] 张炳奎,李艳,杨雪梅,等. 无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者认知功能及其氧化自由基清除剂的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2):398-402. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.023.

Zhang BK, Li Y, Yang XM, *et al.* Effect of modified electro-convulsive therapy on the cognitive function and oxygen free radicals in schizophrenic patients[J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2020, 40(2):398-402. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.023.

[11] 吴晓军,李桂新,徐雅,等. 麻花秦苕醇提物对高原低氧大鼠肺组织和脑组织的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(3):77-82. DOI: 10.13412/j.cnki.zzyll.2019.03.017.

Wu XJ, Li GX, Xu Y, *et al.* Protective effect of ethanol extracts from *Gentiana macrophylla macrophylla* on lung and brain tissues of hypoxic rats at high altitude[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2019, 35(3):77-82. DOI: 10.13412/j.cnki.zzyll.2019.03.017.

[12] Lohiya A, Kuma V, Punia JS. Effect of imidacloprid on antioxidant status and histopathological changes in ovary and uterus of adult female Wistar rats[J]. *Indian J Anim Res*, 2019,53(8):1014-1019. DOI: 10.18805/ijar.B-3613.

[13] Arici M, Oztas E, Yanar F, *et al.* Association between genetic polymorphism and levothyroxine bioavailability in hypothyroid patients[J]. *Endocr J*, 2018, 65(3):317-323. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0162.

[14] 蔡红霞,殷红岩,朱袁君,等. 益母草注射液对大鼠子宫缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国中医急症*,2019,28(3):410-413,417. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.03.009.

Cai HX,Yin HY, Zhu YJ, *et al.* Protective effects of motherwort on uterine ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28(3):410-413,417. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.03.009.