

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.017

氧化应激指标与子宫内膜异位症的关系及对病情严重程度 的评估价值研究*

何海燕 岳娟 周麟 宋琪 李荣[△]

(空军军医大学第二附属医院妇产科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:分析氧化应激指标与子宫内膜异位症(以下简称内异症)的关系及对病情严重程度的评估价值。**方法:**选择我院自2019年5月至2022年5月接诊的126例内异症患者作为观察组,另选同期的126例卵巢良性肿瘤患者作为对照组。检测所有患者血清氧化应激指标,包括脂质过氧化特异性产物8-异前列腺素F2 α (8-iso-PGF2 α)、人活性氧自由基(ROS)和对氧磷酶-1(PON-1)水平,使用Pearson相关性分析氧化应激指标与美国生殖医学协会子宫内膜异位症分期(r-AFS)评分的相关性,通过多因素Logistic回归分析和AUC评价氧化应激指标对中重度囊肿粘连的预测价值。**结果:**观察组血清8-iso-PGF2 α 、ROS水平均高于对照组,PON-1水平低于对照组($P<0.05$);在126例内异症患者中,中重度组血清8-iso-PGF2 α 、ROS水平均高于轻度组,PON-1水平低于轻度组($P<0.05$);经Pearson相关性分析,内异症患者血清8-iso-PGF2 α 、ROS水平均与r-AFS评分呈正相关,PON-1水平与r-AFS评分呈负相关($P<0.05$);经多因素Logistic回归分析,血清8-iso-PGF2 α 、ROS和PON-1均是内异症患者发生中重度囊肿粘连的独立预测因素($P<0.05$);经ROC曲线分析,血清8-iso-PGF2 α 、ROS联合PON-1预测内异症患者发生中重度囊肿粘连的AUC为0.912。**结论:**内异症患者血清8-iso-PGF2 α 、ROS水平均明显升高,PON-1水平明显降低,三者水平与病情严重程度密切相关,联合预测中重度囊肿粘连的效能较好,值得进一步研究应用。

关键词:子宫内膜异位症;氧化应激指标;病情严重程度

中图分类号:R711.71 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)23-4484-05

Study on the Relationship between Oxidative Stress Index and Endometriosis and Its Evaluation Value to the Severity of Endometriosis*

HE Hai-yan, YUE Juan, ZHOU Lin, SONG Qi, LI Rong[△]

(Department of obstetrics and gynecology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University,
Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between oxidative stress index and endometriosis (endometriosis) and evaluate the severity of the disease. **Methods:** A total of 126 endometriosis patients admitted to our hospital from May 2019 to May 2022 were selected as the observation group, and 126 patients with benign ovarian tumors during the same period were selected as the control group. Serum oxidative stress indicators in all patients were detected, including lipid peroxidation specific product 8-isoprostaglandin F2 α (8-iso-PGF2 α), human reactive oxygen species (ROS) and paraoxonase-1 (PON-1) level, Pearson correlation was used to analyze the correlation between oxidative stress index and American Society for Reproductive Medicine endometriosis stage (r-AFS) score, and multivariate Logistic regression analysis and AUC were used to evaluate oxidative stress index for moderate to severe Predictive value of cyst adhesions. **Results:** The levels of serum 8-iso-PGF2 α and ROS in the observation group were higher than those in the control group, and the level of PON-1 was lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of ROS were higher than those in the mild group, and the level of PON-1 was lower than that in the mild group ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the levels of serum 8-iso-PGF2 α and ROS in patients with endometriosis were significantly related to r-AFS. The scores were positively correlated, and the level of PON-1 was negatively correlated with the r-AFS score ($P<0.05$). After multivariate Logistic regression analysis, serum 8-iso-PGF2 α , ROS and PON-1 were all moderate to severe in patients with endometriosis. Independent predictors of cyst adhesion ($P<0.05$); ROC curve analysis showed that the AUC of serum 8-iso-PGF2 α , ROS combined with PON-1 for predicting moderate to severe cyst adhesion in patients with endometriosis was 0.912. **Conclusion:** The serum levels of 8-ISO-PGF2 α and ROS in patients with endodynia are significantly increased, while the levels of PON-1 are significantly decreased, the levels of the three are closely related to the severity of the disease, and their combined efficacy in predicting the adhesion of moderate to severe cysts is good, which is worthy of further study and application.

Key words: Endometriosis; Oxidative stress index; Lseverity of illness

Chinese Library Classification(CLC): R711.71 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2022)23-4484-05

* 基金项目:陕西省科技厅重点研发项目(2022SF-408)

作者简介:何海燕(1986-),女,本科,主治医师,研究方向:妇科肿瘤,普通妇科,围产医学,电话:18691483137, E-mail:td_hehy@126.com

[△] 通讯作者:李荣(1984-),女,本科,主治医生,研究方向:hpv 预防及宫颈癌防治,电话:13571498030, E-mail: lironxga@hotmail.com

(收稿日期:2022-04-23 接受日期:2022-05-19)

前言

子宫内膜异位症(简称内异症)是一种多见于生育年龄妇女的妇科疾病,临床发生率高达15%,呈明显上升趋势,以痛经为主要症状^[1]。由于内异症的发病机制尚未十分明确,病情缺乏特异性,影响此病的早期诊治。在临床上,提高对内异症的认知,对于此病治疗方案的制定极其重要。由于腹腔镜、病理检查难以广泛用于内异症患者术前病情评估,临床学者更青睐于寻找与此病密切相关的血液学指标,用于评估病情^[2,3]。近年来,越来越多证据表明,内异症的发生、发展与机体氧化应激反应有关,氧化应激指标有望成为评估病情严重程度的重要指标^[4]。脂质过氧化特异性产物8-异前列腺素F_{2α}(8-iso-PGF_{2α})和活性氧自由基(ROS)均是介导机体氧化应激反应的关键因子,而对氧磷酶-1(Paaoxanase 1, PON-1)具有抗炎和抗氧化的功能,能够拮抗机体的氧化应激反应。国外研究显示,内异症患者异位内膜组织中8-iso-PGF_{2α}和ROS含量明显增加,认为此病的发生、发展可能与8-iso-PGF_{2α}和ROS调节失控导致子宫内膜细胞异位种植、增殖有关^[5,6]。也有研究显示,内异症患者机体处于氧化应激状态,而PON-1的减少释放是间接引起氧化应激反应的重要因素,为内膜细胞黏附于腹膜并生长创造条件^[7]。由此推测,血清8-iso-PGF_{2α}、ROS和PON-1均与子宫内膜细胞的增殖活性有关,能否用于诊断此病和评估病情严重程度,均有待明确,相关研究鲜有报道。对此,本研究目的在于分析氧化应激指标与子宫内膜异位症的关系及对病情严重程度的评估价值,期望为此病的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院自2019年5月至2022年5月接诊的126例内异症患者作为观察组,另选同期的126例卵巢良性肿瘤患者作为对照组,经医院伦理委员会批准。

纳入标准:临床诊断为内异症或卵巢良性肿瘤;具有手术治疗指征;患者知悉研究内容,签署知情同意书,配合诊治。

排除标准:合并其他妇科疾病、恶性肿瘤者;近期接受激素、免疫调节剂治疗者;复发性内异症者;处于妊娠期或哺乳期者。

观察组年龄20~56岁,平均(35.67±5.58)岁;身体质量指数20~27 kg/m²,平均(22.89±1.71)kg/m²;产次0~3次,平均(1.11±0.28)次;对照组年龄24~58岁,平均(36.81±5.92)岁;身体质量指数20~27 kg/m²,平均(23.01±1.69)kg/m²;产次0~3次,平均(1.27±0.25)次。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法

所有患者均于术前1 d,采集肘静脉血10 mL,予以抗凝处理,离心处理,分离血清,储存在-80℃冰箱中待测。使用酶联免疫吸附试验检测血清8-iso-PGF_{2α}、ROS和PON-1水平,检测试剂盒分别来源于上海江莱生物科技有限公司、上海星科生物科技有限公司、上海瑞番生物科技有限公司,严格按照操作说明书进行检测操作,经准备试剂、加样、加酶孵育、洗涤、显色、终止、读值和建立标准曲线,检测结果使用赛默飞Varioskan LUX多功能酶标仪读取。

1.3 观察指标

比较观察组与对照组、中观察组微轻度内异症患者与中重度内异症患者的血清8-iso-PGF_{2α}、ROS和PON-1水平,使用Pearson相关性分析内异症患者血清8-iso-PGF_{2α}、ROS和PON-1水平与美国生殖医学协会子宫内膜异位症分期(r-AFS)评分的相关性,通过AUC评价血清8-iso-PGF_{2α}、ROS联合PON-1预测内异症患者发生中重度囊肿粘连的效能,以术中检出粘连致密,需锐性分离,或累及周围解剖结构,有血管生成,作为判断中重度囊肿粘连的标准^[8]。

1.4 数据处理

采用SPSS22.0软件进行数据处理,符合正态分布且方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间使用t检验;计数资料以率表示,两组间使用 χ^2 检验;使用多因素Logistic回归分析血清8-iso-PGF_{2α}、ROS和PON-1与内异症患者发生中重度囊肿粘连的关系;使用Delong检验比较两组AUC;以 $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清氧化应激指标水平比较

观察组血清8-iso-PGF_{2α}、ROS水平均高于对照组,PON-1水平低于对照组($P<0.05$);数据见表1。

表1 两组血清氧化应激指标水平比较

Table 1 Comparison of serum oxidative stress index levels between the two groups

Groups	n	8-iso-PGF _{2α} (ng/mL)	ROS(pg/mL)	PON-1(pg/mL)
Matched group	126	165.43±15.78	326.78±24.74	213.47±17.49
Observation group	126	213.05±24.46	485.91±33.27	146.89±8.75
t		35.614	32.012	24.537
P		0.000	0.000	0.000

2.2 微轻度与中重度内异症患者血清氧化应激指标水平比较

在126例内异症患者中,根据r-AFS评分分为微轻度组(57例,r-AFS评分<16分)和中重度组(69例,r-AFS评分≥16分);中重度组血清8-iso-PGF_{2α}、ROS水平均高于微轻度组,PON-1水平低于微轻度组($P<0.05$);数据见表2。

2.3 血清氧化应激指标与r-AFS评分的相关性分析

经Pearson相关性分析,内异症患者血清8-iso-PGF_{2α}、ROS水平均与r-AFS评分呈正相关(r值分别为0.546、0.498, P 值均为0.000),PON-1水平与r-AFS评分呈负相关(r值为-0.553, P 值为0.000);散点图见图1。

表 2 微轻度与中重度内异症患者血清氧化应激指标水平比较

Table 2 Comparison of serum oxidative stress index levels in patients with micromild and moderate to severe endostatic disorders

Groups	n	8-iso-PGF2 α (ng/mL)	ROS(pg/mL)	PON-1(pg/mL)
Matched group	126	195.42 $\pm$ 18.76	415.62 $\pm$ 28.77	168.75 $\pm$ 12.45
Observation group	126	245.63 $\pm$ 35.14	526.34 $\pm$ 45.71	134.23 $\pm$ 5.64
t		28.421	36.426	27.485
P		0.000	0.000	0.000

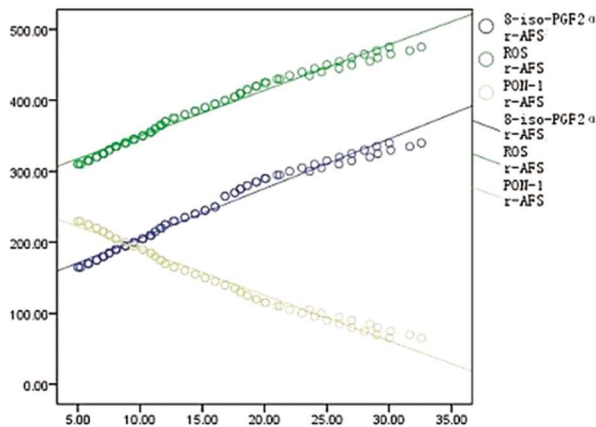


图 1 血清氧化应激指标与 r-AFS 评分的关系散点图

Fig.1 Scatterplot of the relationship between the serum oxidative stress indicators and the r-AFS score

2.4 血清氧化应激指标与内异症患者发生中重度囊肿粘连关

系的多因素 Logistic 回归分析

所有内异症患者均顺利完成手术,术中检出中重度囊肿粘连 58 例,占 46.03 % (58/126);以内异症患者是否发生中重度囊肿粘连(1= 是,0= 否)为因变量,以血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 和 PON-1 为自变量,以上述自变量 $\geq$ 中位数赋值为 1,反之赋值为 0。经多因素 Logistic 回归分析,血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 和 PON-1 均是内异症患者发生中重度囊肿粘连的独立预测因素 ($P<0.05$);数据见表 3。

2.5 血清氧化应激指标预测中重度囊肿粘连的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析,血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 和 PON-1 预测内异症患者发生中重度囊肿粘连的最佳截断值分别为 267.45 ng/L、554.61 pg/mL、118.74 pg/mL,AUC 分别为 0.681、0.712、0.654,三者联合预测 AUC 为 0.912,明显大于单一指标 8-iso-PGF2 α 、ROS 及 PON-1 的 AUC,经 Delong 检验,差异均有统计学意义 (Z 值分别为 2.949、2.716、3.126, P 值均为 0.000);ROC 曲线见图 2。

表 3 血清氧化应激指标与内异症患者发生中重度囊肿粘连关系的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the relationship between serum oxidative stress index and moderate to severe cysts in patients with endometriosis

Factors	B	SE	Wald	Sig.	OR	95.0%CI
8-iso-PGF2 α	2.445	0.443	30.154	0.000	11.562	4.812-28.413
ROS	3.159	1.107	8.163	0.005	23.542	2.653-204.27
PON-1	2.869	1.029	7.845	0.005	17.431	22.315-131.46

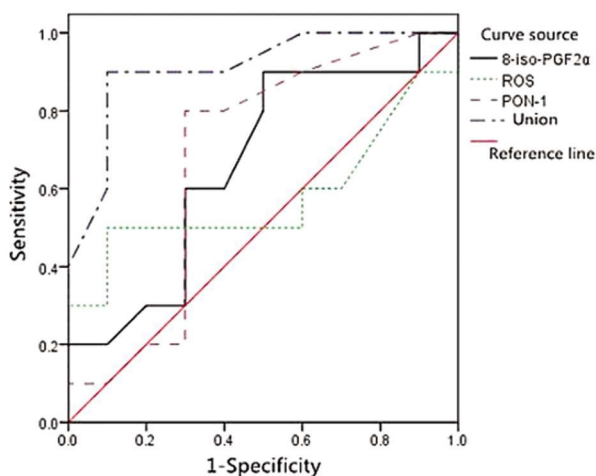


图 2 血清氧化应激指标预测中重度囊肿粘连的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of serum oxidative stress indicators predicting moderate to severe cyst adhesions

3 讨论

内异症是一种良性增殖性疾病,其生物学特征与恶性肿瘤相似,寻找与此病密切相关的血液学指标,是当前临床研究的热点和难点。近年来,国内外研究表明,氧化应激机制在内异症复发和恶性转化中起了重要作用^[9,10]。8-iso-PGF2 α 来源于机体的氧化应激反应,其血清表达水平能有效反映机体氧化应激损伤水平^[11]。ROS 具有介导氧化应激反应的作用,其过量释放可诱导子宫内膜细胞损伤,导致子宫内膜细胞功能异常^[12]。Schwemer^[13]等研究指出,在内异症发生、发展过程中,病灶处铁及血红素含量增加,可直接诱导 8-iso-PGF2 α 和 ROS 过度增加,加剧氧化应激反应。也有研究结果显示,子宫内膜异位组织中 8-iso-PGF2 α 、ROS 的含量明显多于在位内膜组织^[14]。然而关于子宫内膜异位症患者血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 水平如何,仍处于探索阶段。在本研究中,观察组血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 水平

均高于对照组,与 Li^[15]等的研究结果相似,究其原因,考虑在于子宫内膜异位细胞具有更强的增殖活性,异常高表达 8-iso-PGF2 α 、ROS,进一步使异位内膜细胞增殖活跃,具有较强的活力。龙宁^[16]等研究指出,8-iso-PGF2 α 、ROS 在异位内膜组织中持续性高表达,促进血管增殖,为异位内膜细胞黏附、侵袭提供了营养支持,与本研究结果相契合。另外,子宫内膜异位症的病情演变呈激素依赖性,其患者血清雌激素水平处于上调状态,可能通过介导 8-iso-PGF2 α 、ROS 合成而促进异位内膜细胞增殖,这为子宫内膜细胞异位黏附、侵袭和增殖提供了病理基础^[17]。

近年来,国内外研究表明,内异症可导致氧化应激,而氧化应激在此病进展中起重要作用^[18,19]。鉴于 PON-1 的合成减少是引起氧化应激的启动因素,而 PON-1 水平异常升高可能预示内异症病情恶化的风险增大^[20]。由此推测,PON-1 可能介导异位子宫内膜细胞在腹腔黏附和生长。Estaras^[21]等研究指出,在子宫内膜异位症发生、发展过程中,异位内膜细胞表达 PON-1 的能力减少,导致氧化应激反应增强,促使其获得强大的增殖能力。也有研究显示,逆行入盆腔的经血细胞破裂后产生的血红素和铁离子,可抑制 PON-1 产生,触发氧化应激,促使子宫内膜细胞异位黏附并生长^[22]。在本研究中,观察组血清 PON-1 水平高于对照组,与 Arenas^[23]等研究表明内异症患者卵泡微环境中 PON-1 水平较低的这一观点相符,揭示了 PON-1 表达下调可能是异位内膜细胞生长、增殖的必要条件。出现上述结果的原因,考虑在于 PON-1 是拮抗内异症患者机体氧化应激反应的抗氧化剂,然而在炎症细胞数量明显增多的同时,可抑制 PON-1 的生成^[24]。最新研究指出,内异症的本质是一种慢性炎症性疾病,而 PON-1 表达下调可以激活巨噬细胞,引起炎症反应,促进异位内膜细胞侵袭和生长^[25]。基于本研究结果,推测抗氧化剂有望成为治疗内异症的治疗靶点,通过增加 PON-1 含量及清除 8-iso-PGF2 α 、ROS,减轻氧化应激和炎症反应,可能对治疗内异症有临床效果。

对于接受手术治疗的子宫内膜异位症,中重度囊肿粘连的处理较为棘手,术前准确评估病情严重程度,是合理制定治疗方案的关键所在^[26]。杨斌^[27]等研究指出,8-iso-PGF2 α 、ROS 等参与氧化应激反应的指标过高表达的异位子宫内膜细胞具有更强的增殖、转移、浸润等能力。Eraldemir^[28]等研究表明,血清 PON-1 可用于监测氧化和抗氧化失衡程度,这也可能是评估子宫内膜异位症严重程度的重要依据。在本研究中,中重度组血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 水平均高于微轻度组,PON-1 水平低于微轻度组;与此同时,内异症患者血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 水平均与 r-AFS 评分呈正相关,PON-1 水平与 r-AFS 评分呈负相关,提示子宫内膜异位症患者血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 及 PON-1 水平与其病情演变有关。出现上述结果的原因,考虑在于 8-iso-PGF2 α 、ROS 异常高表达及 PON-1 异常低表达可协同促进异位子宫内膜细胞异常增殖,进而导致异位内膜组织粘连、纤维增生^[29,30]。诚然,氧化应激反应是否导致卵巢型子宫内膜异位症患者发生囊肿粘连,仍处于探索阶段。尽管如此,从本研究表 3 结果可知,血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 和 PON-1 均是内异症患者发生中重度囊肿粘连的独立预测因素,且经 ROC 曲线分析,结果显示 8-iso-PGF2 α 、ROS 联合 PON-1 预测患者发生中

重度囊肿粘连的效能较好,预示着 8-iso-PGF2 α 、ROS 表达水平均较高和 PON-1 表达水平较低时,存在中重度囊肿粘连的可能性较大,在治疗上应首选腹腔镜手术,并合理使用促性腺激素释放激素激动剂和防粘连制剂,以增加患者的临床获益。

综上所述,内异症患者血清 8-iso-PGF2 α 、ROS 水平均明显升高,PON-1 水平明显降低,三者水平与病情严重程度密切相关,联合预测中重度囊肿粘连的效能较好,值得进一步研究应用。当然,本研究尚处于初步研究阶段,研究结果的代表意义具有一定局限性,对 8-iso-PGF2 α 、ROS 和 PON-1 在异位内膜细胞增殖机制中的具体作用还需要继续探索,有助于研究结果的完善,为此病的诊治提供依据。

参考文献(References)

- [1] 徐冰,李华军,贾婉璐,等.地诺孕素用于难治性子宫内膜异位症疼痛的临床研究[J].中华妇产科杂志,2021,56(3):7
- [2] Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2017, 108(4): 667-672.e5
- [3] Zucherato VS, Penariol LBC, Silva LECM, et al. Identification of suitable reference genes for mesenchymal stem cells from menstrual blood of women with endometriosis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5422
- [4] Yang HL, Zhou WJ, Gu CJ, et al. Pleiotropic roles of melatonin in endometriosis, recurrent spontaneous abortion, and polycystic ovary syndrome[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 80(1): e12839
- [5] 吴春丽.子宫内膜异位症患者血清与组织氧化应激状态的变化[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1037-1039
- [6] Zarkadoulas N, Pergialiotis V, Dimitroulis D, et al. A potential role of cyclin-dependent kinase inhibitor 1 (p21/WAF1) in the pathogenesis of endometriosis: directions for future research[J]. Med Hypoth, 2019, 133(11): 109414
- [7] Iftimie S, Escribano A, A Dfrez-Sans, et al. Influence of Surgical Procedures on Serum Paraoxonase-1-Related Variables and Markers of Inflammation in Hospitalized Patients [J]. J Invest Surg, 2021, 34(2): 216-224
- [8] 周慧娟,马振芳.腹腔积液中 Relaxin、TGF- β 1 水平与子宫内膜异位症盆腔粘连的相关性 [J]. 同济大学学报(医学版),2021,42(5): 664-671
- [9] Horie K, Yamamoto H, Karube K, et al. Cyclin A is a reliable proliferation marker in endometrial cancer cell lines[J]. Oncol Lett, 2019, 17(5): 4455-4462
- [10] 高子轩,罗小婉,栾峰,等.子宫内膜异位症患者体内氧化应激状态及其与 IVF-ET 的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健研究,2021,32(8): 1219-1223
- [11] Tsai Y L, Liu C W, Hsu C F, et al. Obeticholic acid ameliorates hepatorenal syndrome in ascitic cirrhotic rats by down-regulating the renal 8-iso-PGF2 α -activated COX-TXA2 pathway [J]. Clin Sci, 2020, 134(15): 2055-2073
- [12] Zhou J, Ma W, Wang X, et al. Matrine Suppresses Reactive Oxygen Species (ROS)-Mediated MKKs/p38-Induced Inflammation in Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL)-Stimulated Macrophages [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(3): 4130-4136
- [13] Schwemer T F, Deutscher N, Diermann N, et al. Effect of ranolazine on plasma arginine derivatives and urinary isoprostane 8-iso-PGF2 α

- in patients with myocardial infarction in the randomized RIMINI-Trial [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5708
- [14] Lu H, Hu H, Yang Y, et al. The inhibition of reactive oxygen species (ROS) by antioxidants inhibits the release of an autophagy marker in ectopic endometrial cells [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(2): 256-261
- [15] Li H L, Ma Y, Li Y, et al. The design of novel inhibitors for treating cancer by targeting CDC25B through disruption of CDC25B-CDK2/Cyclin A interaction using computational approaches [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33225-33240
- [16] 龙宁, 刘跃辉, 徐凡, 等. 子宫内膜异位症患者凝血指标、炎症因子和氧化应激指标表达水平的价值 [J]. *河北医药*, 2020, 42(8): 1152-1155
- [17] Sharma I, Dhaliwal LK, Saha SC, et al. Role of 8-iso-prostaglandin F2alpha and 25-hydroxycholesterol in the pathophysiology of endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(1): 63-70
- [18] 和儒林, 刘玉环. 活性氧簇、氧化应激与子宫内膜异位症的关系研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(3): 206-209
- [19] Emf A, Vsig A, Jkr A, et al. Systemic oxidative stress as a possible mechanism underlying the pathogenesis of mild endometriosis-related infertility - ScienceDirect [J]. *Reprod BioMed Online*, 2019, 39(5): 785-794
- [20] Nalkiran H S, Sahin S B, Ayaz T, et al. Association of paraoxonase-1 L55M and Q192R polymorphisms with PCOS risk and potential risk factors for atherosclerosis[J]. *Bio Med*, 2019, 13(4): 279-289
- [21] Estaras M, FJ Peña, Tapia J A, et al. Melatonin modulates proliferation of pancreatic stellate cells through caspase-3 activation and changes in cyclin A and D expression [J]. *J Phy Bio*, 2020, 76(254): 345-355
- [22] 洪芳青, 方海娅, 林平. 氧化应激指标在中重度卵巢子宫内膜异位症发病中的作用及诊断效能研究 [J]. *中国性科学*, 2022, 31(6): 87-91
- [23] Arenas M, Ramos J, Tomas E R, et al. Can be the Determination of Serum Paraoxonase-1 be Useful to Predict Prognosis in Breast Cancer Patients after Radiation Therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Bio Phy*, 2020, 108(3): 53-54
- [24] Schilcher I, Stadler J T, Lechleitner M, et al. Endothelial Lipase Modulates Paraoxonase 1 Content and Arylesterase Activity of HDL [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 719
- [25] Younis A, Hawkins K, Mahini H, et al. Serum tumor necrosis factor- α , interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, PCOS, or unexplained infertility[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 31(11): 1445-1451
- [26] Zondervan KT, Missmer S, Abrao MS, et al. Endometriosis Classification Systems: An International Survey to Map Current Knowledge and Uptake[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2022, 29(6): 716-725. e1
- [27] 杨斌, 涂金晶, 陈倩, 等. 85 例孕产妇女下肢深静脉血栓的彩色多普勒超声图特点[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(1): 66-68
- [28] Eraldemir F C, Uren N, Kum T, et al. Association of Serum Paraoxonase 1 Activities, Polymorphisms and Oxidative Stress in Breast Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Med Bio*, 2019, 38(1): 8
- [29] Lu H, Hu H, Yang Y, et al. The inhibition of reactive oxygen species (ROS) by antioxidants inhibits the release of an autophagy marker in ectopic endometrial cells [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(2): 256-261
- [30] Wan Y, Song Y, Chen J, et al. Upregulated Fibulin-1 Increased Endometrial Stromal Cell Viability and Migration by Repressing EFEMP1-Dependent Ferroptosis in Endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 18(5): 4809415

(上接第 4483 页)

- [27] Trent B, Liang Y, Xing Y, et al. Polarized lung inflammation and Tie2/angiopoietin-mediated endothelial dysfunction during severe *Orientia tsutsugamushi* infection [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(3): e0007675
- [28] 王亮, 范菱, 黄德亮. 乌司他丁对重症肺炎大鼠 CD4+CD25+ 调节性 T 细胞及相关细胞因子的调控机制分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(12): 4
- [29] 王菲, 李松. 乌司他丁对老年重症肺炎病人呼吸功能, 肺表面活性蛋白及氧化应激的影响[J]. *实用老年医学*, 2020, 34(1): 4
- [30] Wang Z, Tao L, Yan Y, et al. Rationale and design of a prospective, multicentre, randomised, conventional treatment-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of ulinastatin in preventing acute respiratory distress syndrome in high-risk patients[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e025523