

雄性睾丸氧化损伤的因素及其抗氧化治疗的研究进展

罗永彪, 肖玉坤*, 杨英和

大理大学第一附属医院泌尿男科, 云南 大理

收稿日期: 2022年2月28日; 录用日期: 2022年6月8日; 发布日期: 2022年6月21日

摘要

随着社会的发展及生活水平的提高, 中青年男性群体因各种因素导致睾丸性弱精、少精、甚至无精症的问题越来越突出。引起睾丸性不育症的病因是复杂多样的, 近年来男性的睾丸抗氧化-氧化机制的失衡成为了睾丸性不育症的研究热点, 而抗氧化治疗在睾丸性不育症治疗上仍存在一定的争议。因此, 本文就睾丸氧化损伤的病因及其抗氧化治疗的相关研究进展进行综述。

关键词

雄性, 睾丸, 氧化损伤, 抗氧化治疗

Triggers of Male Oxidative Testicular Damage and Its Anti-Oxidation Therapy: A Survey

Yongbiao Luo, Yukun Xiao*, Yinghe Yang

Andrology of Urology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 28th, 2022; accepted: Jun. 8th, 2022; published: Jun. 21st, 2022

Abstract

The number of young and middle-aged males suffering from asthenospermia, oligospermia, and azoospermia rises as our society and people's living standards develop. There are multiple testicular

*通讯作者。

causes for male infertility, among which oxidative stress, an imbalance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidants, has made a research highlight in recent years. However, applying anti-oxidation therapy in treating male infertility with testicular causes is still disputed. Against this background, the article provides a survey of research on triggers of oxidative testicular damage and its anti-oxidation therapy to hopefully shed light on future research.

Keywords

Male, Testicles, Oxidative Damage, Anti-Oxidation Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

睾丸氧化损伤常见的致病因素主要有物理、化学、环境及睾丸自身的疾病等，但其在睾丸氧化损伤中的致病过程是复杂多样。在临床工作中，对此类疾病的诊断和治疗需明确其病因，选择合适的抗氧化剂，才能尽可能恢复抗氧化-氧化机制的平衡，降低男性睾丸性不育症的发病率，因此，本文就睾丸氧化损伤的众多病因及其部分抗氧化治疗的药物选择的相关研究进展进行综述。

2. 睾丸氧化损伤因素

2.1. 物理因素

2.1.1. 热应激损伤

哺乳动物的生殖功能最易受热应激损伤，热应激会导致组织产生氧化应激，从而影响组织的正常功能。热应激能破坏雄性动物精子生成，从而影响雌性动物从卵子质量、卵泡和胚胎发育到妊娠的各个环节。一方面，睾丸中的体细胞也容易发生热损伤，从而使体细胞无法对生殖细胞的发育提供营养支持，进而损害男性生育能力。李卓能、罗琼等人[1]以温水浴构造大鼠睾丸损伤模型，通过不同剂量山茱萸多糖(Fructus Corni Polysaccharides, FCP)灌胃处理，研究表明 FCP 对高温引起的雄性大鼠生殖损伤具有保护作用，其中剂量为 150 mg/(kg·d)的效果最佳，其机制可能是通过抗氧化作用而实现。

2.1.2. 电磁辐射

随着电磁设备日益多样化，各年龄段人群对电子设备的依赖性日益增加，随之而来的是电子设备所带来的电磁辐射对人体的损害也越来越多。陆星星等人的研究显示在大鼠中给予 900 MHz 频率电磁辐射照射，随着辐射时间的延长，大鼠睾丸细胞的凋亡率均呈上升趋势，大鼠睾丸组织的 GSH 含量、SOD 活力均呈下降趋势，而 MDA 的含量呈上升趋势。该研究表明：辐射可导致大鼠睾丸组织氧化损伤[2]。

2.1.3. γ 射线电离辐射

Riham Soliman, Said 等人分别于雄性 SD 大鼠暴露于 10 Gy 的全身 γ 辐射的前一周和三天后给予 α -硫辛酸(Alpha-Lipoic Acid, LA) (50 mg/kg, PO)，旨在研究 LA 对睾丸损伤的辐射防护作用的潜在机制，研究发现：LA 通过抑制氧化应激/NF- κ B/TGF- β 信号传导来改善辐射介导的精子发生缺陷和睾丸损伤[3]。同时，杨彦磊关于白藜芦醇对模型大鼠睾丸辐射损伤的保护机制研究也表明：白藜芦醇对 ^{60}Co γ 射线导致的大鼠睾丸生精功能损伤的恢复有一定的促进作用，其机制可能与机体的自身恢复、睾丸内微环境的

再平衡及白藜芦醇发挥抗氧化作用有关[4]。Oluwatosin Adekunle 等人通过实验研究黑胡椒(*Xylopiya aethiopic*, XA)提取物对 γ 辐射诱导的大鼠睾丸损伤的作用。XA 通过抑制受辐射大鼠睾丸中的氧化损伤而具有保护作用。辐照大鼠的睾丸显示生精小管广泛退行性变化和精母细胞脱叶。补充 XA 和 VC 可逆转伽马射线对大鼠生化和组织学指标的不利影响。XA 通过抑制受辐射大鼠睾丸中的氧化损伤而具有保护作用[5]。

2.2. 化学因素

导致睾丸氧化损伤的化学因素复杂多样，以下对常见的化学损伤因素做相对详细说明。

2.2.1. 环磷酰胺

环磷酰胺(Cyclophosphamide, CP)作为一种双功能烷化剂和细胞周期非特异性药物，在临床上广泛用于抗肿瘤和器官移植后的免疫抑制，但其在抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的同时，也会影响人体正常细胞的增殖与分化，从而导致多种副作用，其中睾丸毒性是 CP 的主要毒副作用之一。研究显示，CP 可破坏睾丸组织内氧化 - 抗氧化的平衡系统，降低抗氧化能力，促进自由基及其氧化产物过量产生，从而造成睾丸的氧化应激损伤，引起生精细胞的凋亡发生[6]。氧化应激损伤可能是 CP 引起睾丸生精功能障碍的主要原因之一。Maha I, Alkhalaf 等人[7]发现六磷酸肌醇(Inositol Hexaphosphate, IP6)在 CP 诱导的大鼠睾丸损伤中具有化学保护作用，其防御机制与 IP6 具有抗氧化作用有关。

2.2.2. 镉

镉(Cd)是一种人体非必需的二价重金属离子，随着工农业的迅速发展，其广泛应用于电镀、核工业和蓄电池等生产中，极易造成生态环境污染。同时，Cd 易通过饮水、吸烟、食物和空气进入人和动物体内，继而蓄积在肝脏、肾脏和睾丸等组织器官，造成不同程度损害。近些年，有关职业接触引发的镉疾病、环境污染导致的镉超标和镉大米等事件，引起了人们的广泛重视。越来越多的研究表明，Cd 能够引起睾丸发育异常，生精作用紊乱甚至不育。通过预实验发现 Cd 能够引起鸡胚睾丸氧化损伤，Cd 可引起内质网应激和线粒体信号通路的激活可引起睾丸生殖细胞凋亡，Cd 可显著降低鸡胚抗氧化水平和孵化率[8]。

2.2.3. 三聚氰胺

三聚氰胺是一种富含氮元素的三嗪类杂环化合物，常被用做生产塑料、涂料和防火材料的原料，三聚氰酸是结构类似于三聚氰胺的物质，是三聚氰胺生产过程中的副产品，正是由于其较高的氮元素，被一些不法商人添加入食品中来提高蛋白质含量，从而导致了 2007 年美国宠物中毒和 2008 年中国婴儿肾结石事件。傅巍峰、李宁等人通过建立小鼠三聚氰胺和三聚氰酸混合物中毒模型，发现两者混合物可对小鼠睾丸产生损伤，其损伤和氧化应激有关[9]。

2.2.4. 尼古丁

随着吸烟人群越来越年轻化，吸烟作为肺癌的常见危险因素，被大多数人熟知，但香烟中成分较多，尼古丁为其中一种，过量吸入对人体健康的损害是多方面的，关怀、左中等人通过建立大鼠尼古丁染毒模型，尼古丁染毒组中睾丸组织 SOD、CAT、GSH-Px 活性显著低于对照组，说至少可以部分说明，尼古丁可引起大鼠睾丸组织氧化损伤的发生[10]。

2.2.5. 慢性酒精中毒

随着饮酒群体的年轻化，中青年酗酒问题不仅仅是社会一个不稳定因素，慢性酒精中毒也在慢慢侵蚀着中青年群体的健康。长期慢性酒精摄入引起大鼠睾丸氧化损伤，其机制可能与诱导 HO-1 高表达，

清除自由基,抑制脂质过氧化反应有关[11]。王建、汤银娟等人基于对茶多酚(Tea Polyphenol, TP)对慢性酒精摄入所致大鼠睾丸组织损伤的保护作用,该研究表明:长期慢性酒精摄入对睾丸功能具有氧化损害作用,TP 可以作为一种预防性的抗氧化剂减轻这种氧化作用,其机制与清除自由基、抑制脂质过氧化反应有关[12]。

2.2.6. 顺铂

顺铂(Cis-Dichlorodiamineplatinum, CDDP)是临床化疗应用较广泛的药物,对肿瘤的治疗效果明显,但对人体产生的毒副作用成为临床应用上的瓶颈。以 CDDP 为基础的化疗对不同的组织均有损害,肾毒性是 CDDP 最主要的毒副作用,但生殖毒性也不容被忽视,因此在抗肿瘤治疗过程中,如何最大程度减少其毒副作用,成为研究的热点。由于 CDDP 的精子毒性,几乎所有使用 CDDP 临床化疗的癌症患者都表现为少精症。王海,周游等人通过构建 CDDP 生殖毒性致小鼠动物睾丸脂质过氧化和氧化应激动物模型,通过枸杞多糖(*Lycium barbarum* Polysaccharides, LBP)灌胃治疗后,得出:LBP 能有效拮抗顺铂诱导的 TM4 细胞氧化损伤,其机制与 LBP 较强的抗氧化作用有关[13]。

2.2.7. 燃煤型氟中毒

有学者通过构建不同浓度氟中毒大鼠模型,旨在研究燃煤型氟中毒对大鼠睾丸组织氧化效应的影响,该研究表明燃煤型氟中毒可导致大鼠睾丸内氧化系统与抗氧化系统失衡,生殖细胞受损。氧化应激损伤在燃煤型氟中毒所致的雄性大鼠生殖毒性中可能发挥重要作用[14]。Demin, Feng 等人在 N-乙酰半胱氨酸(N-Acetylcysteine, NAC)对氟化物(NaF)诱导的雄性大鼠睾丸氧化应激和 DNA 损伤的改善作用一文中,阐述了 NAC 可能对 NaF 引起的生殖损伤有一定的拮抗作用。其机制可能与 NAC 具有抗氧化作用有关[15]。

2.2.8. 腺嘌呤

有学者通过腺嘌呤灌胃构建精细胞损伤大鼠模型,测定服用补肾生精丸前后实验动物睾丸组织超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮合酶(NOS)活性及一氧化氮(NO)、丙二醛 MDA 含量,研究发现:补肾生精丸对腺嘌呤诱发的大鼠生精细胞损伤具有保护作用,其作用与补肾生精丸能增强 SOD 活性、降低 NOS 活性和 NO,MDA 含量密切相关[16]。即说明了腺嘌呤通过氧化损伤大鼠生精功能是可逆的,补肾生精丸作为一种抗氧化剂在其中起到了重要作用。

2.2.9. 氯化汞

随着农业与工业的快速发展,汞的应用非常广泛,越来越多物品中汞含量超标,严重威胁着人群健康。陈小玉等人通过构建氯化汞雄性大鼠动物模型,观测睾丸及附睾脏器系数、生精细胞凋亡情况、脂质过氧化物(LPO)、一氧化氮(NO)含量以及染毒前后血清睾酮(T)变化情况,研究发现:氯化汞可诱发大鼠生精细胞凋亡,可能是对雄激素缺失信号的应答;睾丸组织处于氧化应激状态和生精细胞凋亡增加、睾酮水平明显下降[17]。

2.2.10. 高血糖

随着医疗、生活水平的提高,糖尿病的发病率越来越高,同时人们对糖尿病的认知越来越广,对“慢性杀手”的认识越来越透彻。梅志杰等人的研究表明:达格列净对 T2DM 引起的大鼠睾丸氧化损伤中起到保护作用,其可能通过调节 NLRP3/ASC/Caspase-1 炎性小体通路减轻炎症反应及氧化应激,从而减轻糖尿病所致的睾丸损害[18]。

2.2.11. 甲状腺素

甲状腺素常用于甲状腺功能减退症及甲状腺术后激素分泌不足的替代治疗,过量的服用甲状腺素片

不仅会引发甲状腺功能异常, 同时也会引发男性生殖系统的损伤。李慧芬、张学兰、赵资堂等人通过甲状腺素诱导大鼠构建大鼠睾丸氧化损伤模型, 女贞子酒蒸处理后治疗发现: 其可增强对肾阴虚模型大鼠睾丸组织氧化应激损伤的保护作用[19]。

2.2.12. 锰

睾丸组织对锰有较高的敏感性, 其可透过血-在睾丸组织中蓄积, 致其产生不同程度的病理学改变、精子生成量减少、精子活动率降低以及睾丸组织生化酶系统的改变等一系列生殖毒性。何志全等人通过构建大鼠急性锰中毒模型, 五香虫作为治疗药物, 该项研究表明: 五香虫对锰致雄性大鼠生殖系统损伤具有修复作用, 其机制可能通过抑制自由基引发的脂质过氧化作用而实现, 其可作为一种抗氧化剂作用于急性锰中毒生殖毒性的治疗及预防[20]。

2.2.13. 正己烷

正己烷作为一种有机化合物广泛用于生活食用油及工业汽油的制备, 为探讨其对大鼠的生殖毒性及其机制, 曹静婷, 黄中新等人通过正己烷静式吸入染毒的方式构建大鼠动物模型, 该研究发现: 正己烷吸入染毒对大鼠生殖腺及发育中的生殖细胞有肯定的损伤作用, 脂质过氧化损伤可能是毒性作用的机制之一[21]。因此在企业安全生产、职业病防治中监测其生殖毒性是极其有必要的。

2.2.14. 硫酸镍

硫酸镍主要用于电镀工业、硬化油生产、医药工业、无机工业、印染工业等产业的生产加工, 因其具有生殖毒性, 威胁着人类的生殖健康, 如何防治镍毒性成为一项研究热点。孙应彪等人通过腹腔注射染毒法构建镍中毒大鼠模型, 以此来探讨硫酸镍对大鼠生殖系统损伤的机制。采用原子吸收光谱法测定睾丸组织镍(Ni)含量; 放射免疫法检测血清中睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)的含量; 酶法检测睾丸组织一氧化氮(NO)含量和一氧化氮合酶(NOS)活力。该研究表明: 硫酸镍对雄性大鼠生殖系统的损伤可能与其导致 T、FSH 和 LH 的含量降低以及抑制睾丸组织 NOS 活力而使 NO 含量减少有关[22]。

2.2.15. 丙烯腈

丙烯腈(Acrylonitrile, ACN)是合成纤维、橡胶、树脂的重要单体, 其毒性对人体各个系统均存在不利影响。黄简抒等人通过构建大鼠丙烯腈慢性中毒致生殖功能损伤动物模型, 使用如下方法: 雄性 SD 大鼠分别以 0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 剂量腹腔注射 ACN 染毒, 测定其睾丸谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)活力。该研究表明: ACN 能通过破坏氧化-抗氧化体系的平衡, 诱导雄性大鼠睾丸脂质过氧化损伤[23]。

2.2.16. 奥硝唑

奥硝唑是一种 5-硝基咪唑类抗生素, 主要用于多种致病杆菌的抗菌治疗, 因其具有生殖毒性也用于构建动物可逆性生殖毒性的常用药物。朱海伦、曾倩凌等人通过奥硝唑致大鼠生殖功能受损机制建立弱精子症大鼠模型。通过观察大鼠的附睾精子密度、活力和运动参数等指标变化, 检测睾丸中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性以及丙二醛(MDA)的表达变化, 该研究结果表明: 辅酶 Q10 可显著改善弱精子症大鼠的精子活力、密度和运动参数, 并可改善弱精子症大鼠睾丸组织的氧化应激状态[24]。也有学者认为, 奥硝唑可能是通过调控能量代谢及氧化应激来破坏线粒体结构而导致生殖毒性[25]。因此在奥硝唑长期用于抗感染治疗过程中, 应该注意监测其生殖毒性, 若明确已有生殖系统损伤, 应及时加用抗氧化剂。

2.2.17. 丙烯酰胺

丙烯酰胺(Acrylamide, AA)是一种化学物质, 在食品加工和烹饪过程中产生, 对人体的健康也有着不

利的影响。武红娟等人为了探讨 AA 致大鼠睾丸细胞 DNA 损伤及褪黑素(Melatonin, MT)对损伤的拮抗作用,通过建立大鼠动物模型,研究得出:AA 能够引起大鼠睾丸细胞 DNA 损伤并诱发凋亡,且对睾丸产生氧化损伤;MT 则能拮抗 AA 引起的损伤。氧化损伤可能是 AA 引起大鼠睾丸细胞 DNA 损伤的机制之一[26]。

2.2.18. 2,4-二氯苯氧乙酸

2,4-二氯苯氧乙酸作为一种生长素类似物,用于植物生长调节剂。为探讨 2,4-二氯苯氧乙酸(2,4-D)对初断乳雄性大鼠氧化应激、血清睾酮和生殖细胞凋亡的影响及枸杞多糖(LBP)的保护作用。周建、王恒泉等人通过构建 2,4-D 损伤雄性大鼠动物模型,以 LBP 为抗氧化剂,得出:2,4-D 暴露可诱导大鼠氧化应激发生,引起睾酮分泌水平下降,诱导生殖细胞凋亡,最终导致生殖功能受损,LBP 可减缓 2,4-D 染毒大鼠氧化损伤和生殖细胞凋亡,具有一定的保护作用[27]。

2.2.19. 邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯

邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯(di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP)是一种有机化合物,常作为聚氯乙烯(PVC)等塑料制品的增塑剂,广泛应用于塑料工业。为探讨青春期雄性大鼠生殖系统的损伤作用,张军等人通过短期 DEHP 经口暴露构建大鼠动物模型,研究表明:DEHP 短期暴露可通过诱导青春期雄性大鼠睾丸组织氧化损伤造成生殖毒性[28]。

2.2.20. 巴豆醛

巴豆醛是一种有机化合物,主要用于制备正丁醇、正丁醛、橡胶硫化促进剂、酒精变性剂和革柔剂等。李双双等人通过巴豆醛灌胃大鼠构建染毒模型,旨在探讨巴豆醛亚慢性染毒对雄性大鼠的生殖损伤和氧化损伤机制的影响,从而得出:巴豆醛可能改变大鼠生殖系统激素含量、抗氧化酶表达,破坏机体氧化平衡状态,造成大鼠亚慢性生殖损伤和氧化损伤[29]。

2.2.21. 多柔比星

多柔比星(Adriamycin, ADM)作为一种细胞毒性药物,主要用于膀胱癌的灌注化疗以及乳腺癌和肺癌的化疗,为探讨维生素 E (Vitamin E, VE)对多柔比星致生殖毒性雄性大鼠的保护作用,孙艳萍等人通过建立多柔比星损伤大鼠生殖系统动物模型。以 VE 灌服,观察大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量和睾丸病理组织学变化评估多柔比星对雄性大鼠生殖毒性作用,其结果表明:VE 对 ADM 所致生殖毒性雄性大鼠具有保护作用,其药理作用机制与提高机体抗氧化能力、抑制脂质过氧化反应有关[30]。同时为肿瘤治疗中并发症的预防治疗提供新的思路。

2.2.22. 乙酰甲胺磷

乙酰甲胺磷又名高灭磷,是一种低毒口服杀虫剂。具有胃毒和触杀作用,并可杀卵,有一定的熏蒸作用,是缓效型杀虫剂,保管及使用不当可引起人畜中毒。字艳花等人通过构建 SD 大鼠不同乙酰甲胺磷浓度染毒模型,通过观察睾丸组织氧化还原指标,得出结论:乙酰甲胺磷在 47.25 mg/kg 剂量下,对雄性大鼠睾丸抗氧化功能有一定的抑制作用[31]。

2.2.23. 雷公藤内酯醇

雷公藤内酯醇,是一种化合物,具有抗类风湿性关节炎的作用。为了研究雷公藤内酯醇的雄性生殖毒性,黄郑隽、阙慧卿等人通过建立雷公藤内酯醇不同剂量染毒组,检测睾丸组织和血清中各项指标,研究发现:雷公藤内酯醇对睾丸组织具有脂质过氧化作用,导致生精细胞、支持细胞和间质细胞的损伤;同时伴有睾丸标志酶活力的下降,阻碍睾丸组织的有氧代谢和细胞对能量的利用,从而对雄性生殖系统的造成损伤[32]。

2.2.24. 硫丹

硫丹(亚硫酸酯)主要用作农用杀虫剂。具有剧毒性、生物蓄积性和内分泌干扰素作用,为了观察硫丹对大鼠生精功能的影响以及氧化损伤是否为其毒作用机制之一。朱心强等人通过构建大鼠硫丹染毒模型,检测血清学指标,得出结论:硫丹能影响大鼠精子的生成,氧化损伤可能是其机制之一[33]。

2.2.25. 环磷酰胺代谢产物丙烯醛

为了探讨环磷酰胺(Cyclophosphamide, CP)代谢产物丙烯醛(Acrolein, ACR)对未成熟睾丸 Sertoli 细胞的氧化应激损伤及其机制。李禄生、李旭良等人通过建立新生 SD 大鼠 Sertoli 细胞原代培养模型,检测大鼠体内氧化应激损伤的标志物,证实了:体外实验证实 ACR 对未成熟睾丸 Sertoli 细胞具有明显的氧化应激损伤,提示 CP 对未成熟睾丸的损伤很可能即是其代谢产物 ACR 的氧化应激损伤所致[34]。

2.2.26. 醋酸铅

醋酸铅(PbAc)是一种有机化合物,主要用作试纸检测微量硫、制备铅盐、蓬帆布配制铅皂防水的原料。为探讨松果菊苷对 PbAc 所致生精功能障碍的改善作用,王莺、陈雪等人通过建立大鼠 PbAc 中毒模型后松果菊苷治疗后检测各项氧化损伤指标,研究发现:松果菊苷对大鼠生精功能障碍有一定的改善作用[35],松果菊苷可能在氧化损伤过程中发挥其抗氧化作用,从而对其产生保护及改善作用。Wafa A, Al-Megrin 等人通过构建动物 PbAc 染毒模型,以木犀草素(LUT)作为治疗药物(LUT,一种天然存在的类黄酮,具有多种生物活性),通过检测氧化应激、炎症和凋亡标志物以及观察组织病理学变化,发现:LUT 可能通过预防氧化攻击、炎症和最终的细胞凋亡,对 PbAc 诱导的睾丸损伤具有有益作用[36]。

2.2.27. 苯并[a]芘

苯并[a]芘(benzo a) peryene, B[a]P 是确定具有生殖毒性的亲脂性有机化合物,具有明确的神经毒性、致畸性和致癌性,主要通过氧化应激和细胞凋亡,诱发生殖损害。李巍、董婷、杨凯等人为探讨维生素 E 对苯并[a]芘诱导雄性大鼠的生殖毒性的保护作用。通过构建苯并[a]芘大鼠生殖损伤动物模型,联合维生素 E(VE)治疗,该研究表明:VE 对 B[a]V 诱导的 SD 雄性大鼠生殖损害具有保护作用。且随 VE 剂量的增加,保护效应呈现明显的剂量反应关系[37]。

2.2.28. 二硫化碳

王为将雄性 SD 大鼠进行亚慢性吸入染毒,旨在探讨二硫化碳(CS₂)对大鼠一般状况、睾丸组织病理学变化、睾丸功能标志酶、睾丸组织氧化损伤和睾丸生殖细胞凋亡线粒体通路的影响及其可能的分子机制,同时观察环孢素 A(Cyclosporin A, CSA)的干预作用。为阐明 CS₂ 对男(雄)性生殖损伤的作用提供科学依据。该项研究表明:一定浓度的 CS₂ 对大鼠睾丸组织及其形态有明显的损害作用,干扰睾丸功能标志酶活性,诱导睾丸组织发生氧化损伤并导致细胞凋亡率增加[37]。

2.2.29. 氯化铝

徐华雷等人通过建立大鼠铝染毒动物模型,为了研究 1, 2-二甲基-3-羟基-4-吡啶酮(Deferiprone, DFP)作为一种铝的新型螯合剂对大鼠体内铝蓄积的铝是否具有排泄作用,其研究结果表明:1、DFP 能够恢复铝染毒导致的大鼠部分睾丸标志酶的活性损伤,改善生殖功能。2、DFP 能够减少铝染毒大鼠睾丸组织脂质过氧化物的发生,维持正常生理功能,对生殖系统具有保护作用[38]。

2.2.30. 硫酸亚铁

Ochuko L, Erukainure 等人通过硫酸亚铁(FeSO₄)诱导睾丸组织氧化损伤,旨在研究 L-亮氨酸对氧化性睾丸损伤的抗氧化和抗炎活性。从体外分析显示 L-亮氨酸是一种有效的自由基清除剂,同时抑制乙酰

胆碱酯酶的活性。L-亮氨酸导致氧化诱导的 NO、MDA 和过氧化物酶活性水平升高的降低，同时降低的谷胱甘肽和非蛋白质硫醇水平、SOD 和过氧化氢酶活性升高。研究表明：表明 L-亮氨酸对氧化性睾丸损伤的治疗潜力，其减轻氧化应激和促进炎症吸收的能力，同时延缓胆碱能功能障碍和调节核苷酸水解的能力是明显的；以及调节氧化失调的代谢物及其途径[39]。

2.2.31. 氟络草酮

氟络草酮(Fluorochloridone, FLC)是一种吡咯烷酮类除草剂。徐蕾蕊为了评价 FLC 对 SD 大鼠睾丸的影响、FLC 诱导生精细胞凋亡及其可能机制探索和 FLC 对 Sertoli 细胞的损伤作用。通过建立大鼠 FLC 染毒模型，研究得出：1) 诱导睾丸组织产生氧化应激，损伤睾丸组织结构的完整性，破坏生精过程需要的特定微环境；2) 直接作用于生精细胞，通过内源性信号通路主导，NF- κ B 信号通路和 p38MAPK 信号通路协助，诱导生精细胞凋亡，破坏正常的生精过程[40]。

2.2.32. 奥氮平

尽管有报道称奥氮平(Olanzapine, OLZ)是一种非典型抗精神病药物，会导致男性性功能障碍，但值得注意的是，尚无任何研究评估 OLZ 对男性生殖系统的毒性作用。Cankız Mina, Ardıç 等人通过口服染毒模型，检测血清促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)和睾酮水平在调节生殖功能中发挥作用，观察睾丸组织的组织病理学变化，该研究确定了 OLZ 给药在大鼠中体内通过激素水平和睾丸氧化应激损伤产生生殖毒性作用[41]。

2.2.33. 砷中毒

砷中毒是一个重大的健康问题，其导致男性生殖功能障碍的危害不容忽视，Sagnik, Biswas 等人通过大鼠砷中毒动物模型，明确其模型中睾丸氧化失衡加剧和氧化还原稳态被破坏的本质，以富含酪蛋白和豌豆的高蛋白饮食(Formulated High-Protein Diet, FHPD)作为对大鼠砷诱导的睾丸功能障碍的治疗药物，该研究得出了：FHPD 总体上取消了睾丸类固醇生成和抗氧化防御系统，并消除了砷的不良影响。我们得出结论，特定的富含蛋白质的饮食可以作为应对砷威胁睾丸功能的治疗选择之一[42]。

2.2.34. 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)是一种叶酸还原酶抑制剂，用于治疗自身免疫性疾病和某些类型的癌症。其导致的睾丸生殖毒性可导致不育症，Shatha G, Felemban 等人通过建立甲氨蝶呤大鼠生殖毒性模型，以维生素 B17 (VitaminB17, VitB17)作为治疗药物探讨其多睾丸性生殖损伤的改善作用，该动物实验结果表明：VitB17 改善了睾丸组织的氧化损伤，表明其对 MTX 诱导的雄性大鼠生殖毒性具有预防和治疗作用。VitB17 的保护作用可能与其抗氧化特性有关，因为它可能充当自由基清除剂和脂质过氧化抑制剂[43]。

2.2.35. 四氯化碳

四氯化碳(CCl_4)是一种有机化合物，Rahmat Ali, Khan 等人在月桂树甲醇提取物(Laurel Plant Methanol Extract, LPME)对 CCl_4 诱导的大鼠睾丸氧化损伤的保护作用的一文中，通过构建大鼠 CCl_4 氧化应激损伤大鼠动物模型，结果显示 LPME 的给药显著改善了激素水平、抗氧化酶活性和脂质过氧化的变化，研究表明：LPME 具有保护睾丸免受氧化损伤的能力，可能是通过其生物活性化合物的抗氧化作用[44]。

2.3. 环境因素

2.3.1. 低氧环境

近年来，由平原进入高原地区旅游和工作的人越来越多，高原环境对机体造成的损伤以及如何有效

地防护受到了人们的重视。高原地区的低压缺氧环境会导致机体内产生过量的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS),当 ROS 超出了机体清除氧化产物的能力时。则易引起组织细胞出现损伤。高水平的 ROS 对男性生殖系统也会造成不利影响,由过量 ROS 介导的生殖系统损伤约占男性不育原因的 30%~80%。过量的 ROS 可对精子膜、精子 DNA 以及精子线粒体造成损伤。常德辉、孔飞燕等人通过构建模型模拟高原低氧环境下雄性大鼠睾丸损伤,研究发现:模型组大鼠睾丸组织匀浆 SOD、GSH-PX 等抗氧化酶活性下降及 MDA 明显升高,观察到的病理组织学改变亦证实了高原低氧条件下氧化损伤的存在[45]。

2.3.2. PM2.5

随着人们的生活水平的提高,人类对赖以生存的环境的破坏程度也越来越严重,大气细颗粒(Particulate Matter, PM2.5)作为一个细颗粒物确实存在于我们生存的环境中,正在对我们的身体健康产生着严重的威胁。就 PM2.5 对生殖系统的影响,田硕、张宁等人通过构建 PM2.5 对大鼠睾丸损伤的动物模型,来探讨 PM2.5 对大鼠睾丸氧化损伤的影响,得出结论:PM2.5 亚急性暴露可以造成大鼠睾丸组织病理损伤,诱导睾丸细胞凋亡,引起氧化炎症指标改变,而(N-乙酰半胱氨酸, N-Acetylcysteine, NAC)作为一种抗氧化剂,可以明显改善上述损伤作用,对 PM2.5 致睾丸毒性作用具有拮抗作用[46]。

2.3.3. 沙门菌

沙门菌作为人体机会致病菌寄生于人体,当机体免疫力下降时可引起感染。陈启云等人通过构建沙门菌暴露诱导大鼠睾丸组织氧化应激损伤动物模型,将黄芪多糖作为抗氧化剂来修复睾丸氧化损伤。该研究表明:沙门菌暴露诱导大鼠睾丸组织氧化应激损伤 7 d 后,黄芪多糖在一定程度上抑制氧化应激和生精细胞凋亡,缓解了沙门菌对大鼠睾丸组织的破坏作用[47]。

2.3.4. 汽车尾气

随着现代化进程的推进,汽车的数量急剧增加,伴随的是汽车尾气的过度排放,环境中空气污染的日益加重,人类的身体健康受到严重的威胁。车望军、吴媚等人为了探讨汽油尾气对大鼠睾丸的遗传毒性及氧化损伤作用,通过构建将汽油尾气的颗粒物、冷凝物和半挥发性有机物的二氯甲烷提取物以 0、5.6、16.7 和 50.0 L/kg 的剂量经气管滴注染毒 SD 大鼠动物模型。该研究发现:汽油尾气可诱导大鼠睾丸组织生物大分子的氧化损伤和 DNA 单链断裂[48]。

2.3.5. 香烟烟雾

香烟的成分中含有尼古丁、一氧化碳、氮氧化物及气相自由基。这些物质可导致组织缺氧,使脂质过氧化,造成睾丸间质细胞、支持细胞损伤。近来研究发现吸烟可引起生殖细胞氧化损伤而且抗氧化治疗能改善精液质量。即香烟烟雾所致睾丸生殖毒性是可逆的。农谦、吴天鹏等人为验证这一结论,通过构建雄性 SD 大鼠制作吸烟染毒模型,研究得出得出:1、吸烟可导致大鼠睾丸氧化应激损伤,(Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)蛋白表达增加可能在吸烟引起睾丸生精上皮细胞氧化应激损伤中发挥重要作用;2、抗氧化治疗可减少 iNOS 蛋白在睾丸生精上皮细胞的表达,可减轻吸烟引起睾丸生精上皮细胞的氧化应激损伤[49]。

2.3.6. 微囊藻毒素

随着内陆水体富营养化的加剧,由此而引起的有害藻类水华的频繁发生已经成为国内外普遍关注的环境问题,在全球由于藻类水华所产生的毒素,对人和动物都产生了极为严重的影响,使之成为日益突出的环境问题。微囊藻毒素(Micro-Cystin, MC)作为一种微囊藻水华所释放的一种有害毒素之一,是一类具有生物活性的环状七肽物质,是迄今已发现的最强的肝癌促进剂,WHO 早在 1998 年就将微囊藻毒素作为强制性标准,规定饮用水中限量为 1 ug/L。李燕、沈洁等人构建大鼠微囊藻毒素染毒实验,通过监

测各项氧化损伤指标, 研究发现: 暴露于 MC-dLR 可导致雄性大鼠生殖系统的损伤, 其损伤机制可能是 MC-dLR 进入体内可能引起机体及睾丸的氧化压力的改变, 从而导致睾丸功能严重受损[50]。

2.3.7. 高脂膳食诱发的肥胖

随着生活水平的提高, 亚健康问题日益突出, 肥胖症的患者比例逐渐增高, 高膳食饮食为期最主要的原因之一。为研究羟基酪醇对肥胖大鼠睾丸线粒体氧化损伤的保护作用, 薛红凤、李雅杰等人通过诱导肥胖大鼠动物模型, 成功后羟基酪醇(Hydroxytyrosol, HT)灌胃处理, 其研究表明: 羟基酪醇(HT)对高脂饮食诱导肥胖大鼠睾丸线粒体的氧化损伤具有一定的保护作用[50]。

2.3.8. 深慢波睡眠剥夺

睡眠可分为浅睡眠和深睡眠, 深睡眠又称为慢睡眠波(Slow Wave Sleep), 为研究深慢波睡眠剥夺对大鼠睾丸组织氧化应激反应的影响, 徐飞、杨娜等人通过小平台水环境建立深慢波睡眠剥夺模型, 该项研究表明: 长期深慢波睡眠剥夺对大鼠睾丸组织结构产生损伤并引起氧化应激反应[51]。

2.3.9. 环境激素: 双酚 A

环境激素双酚 A (Bisphenol A, BPA) 是环境激素的一种, 具有雌激素样活性, 是目前国内外研究的焦点, 但是, 对于 BPA 的生殖毒性, 国内外学者的研究还比较少。肖永强通过构建动物模型: 利用双酚 A (BPA) 染毒大鼠模型观察不同剂量的 BPA 对雄性睾丸内生精细胞的损伤及端粒酶、端粒酶逆转录酶(TERT)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)表达的影响, 探讨 BPA 生殖毒性的可能作用机制。该研究表明: 一定剂量的 BPA 可通过抑制生精细胞 TERT 表达来降低端粒酶活性, 促进生精细胞的损伤, 使睾丸精子生成减少; BPA 促使 NOS 活性的增强使 NO 的过量产生也是大鼠睾丸损伤的重要原因; BPA 对大鼠有毒性效应[52]。

2.4. 睾丸及附件疾患

2.4.1. 精索静脉曲张

近年来, 男性精索静脉曲张致男性不育症的发病率逐年上升, 对其研究越来越深入, 很多研究表明精索静脉曲张引起的睾丸过氧化物升高和抗氧化物缺乏是引发男性不育的原因之一。安立文, 隋勇, 侯高峰等人通过物理方法构建左侧精索静脉曲张模型, 通过生精冲剂作为治疗药物, 检测精索静脉曲张睾丸中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、血管紧张素转化酶(ACE)活性及脂质过氧化物(LOP)、一氧化氮(NO)含量的影响。该研究表明: 生精冲剂对精索静脉曲张生成的睾丸脂质过氧化损伤具有保护作用[53]。

2.4.2. 睾丸扭转

睾丸(精索)扭转作为泌尿外科急症之一, 其基本处理原则: 一方面尽早恢复睾丸血供, 另一方面是积极预防、治疗睾丸缺血再灌注损伤的氧化与抗氧化机制的失衡, 为了研究睾丸扭转复位后的组织结构变化及其发生机制, 刘子明、郑新民等人通过建立大鼠睾丸扭转和复位模型。更加明确的表明睾丸扭转复位后抗氧化酶活性下降和活性氧生成增多是导致睾丸组织结构损伤的重要原因(即睾丸氧化损伤机制是睾丸扭转致生精功能损伤的重要机制之一) [54]。Selim, Demir 等人[55]通过建立大鼠睾丸扭转动物模型, 研究了丙酮酸乙酯(Ethyl Pyruvate, EP)对实验性睾丸缺血再灌注(Ischemia-Reperfusion, IR)引起的氧化和内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)应激的影响, 通过测定组织总氧化状态(Total Oxidation State, TOS)和总抗氧化状态。得出 EP 可以通过抑制氧化和 ER 应激来抑制 IR 诱导的睾丸损伤。EP 可能是人类手术修复后有用的辅助治疗。

3. 结语

大量研究表明生活中的许多因素会对睾丸的功能造成氧化应激的损害作用, 其中就包括物理(射线)、化学(Cd、尼古丁)、环境(空气污染)等因素, 因此我们可以对男性进行健康教育, 来避免睾丸功能受到这些因素的损害作用。多种因素对睾丸造成的损伤是由于氧化应激引起的, 因此我们可以适当地给睾丸功能受损的患者服用抗氧化治疗的药物, 来挽救或者是延缓睾丸的生精功能。该综述可为睾丸功能异常患者提供一定的治疗思路 and 方向, 但是在临床上, 医生应该在明确病因后选择药物治疗的时长, 为判断病情提供便利, 减轻病人的躯体及心理上的痛苦, 为患者家庭幸福美满保驾护航。

参考文献

- [1] 李卓能, 罗琼, 吴晓旻, 等. 山茱萸多糖对高温致雄性大鼠生殖系统损伤的保护作用[J]. 公共卫生与预防医学, 2010, 21(4): 4-7.
- [2] 陆星星, 任豆豆, 钟万, 等. 龟龄集对 900 MHz 电磁辐射致大鼠睾丸氧化损伤及 Prdx4 蛋白表达的影响[J]. 环境与健康杂志, 2020, 37(1): 33-37+95. <https://doi.org/10.16241/j.cnki.1001-5914.2020.01.008>
- [3] Said, R.S., Mohamed, H.A. and Kassem, D.H. (2020) Alpha-Lipoic Acid Effectively Attenuates Ionizing Radiation-Mediated Testicular Dysfunction in Rats: Crosstalk of NF- κ B, TGF- β , and PPAR- γ Pathways. *Toxicology*, **442**, Article ID: 152536. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152536>
- [4] 杨彦磊. 白藜芦醇对模型大鼠睾丸辐射损伤的保护机制研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [5] Adaramoye, O.A., Adedara, I.A., Popoola, B. and Farombi, E.O. (2010) Extract of *Xylopiya aethiopic* (Annonaceae) Protects against Gamma-Radiation Induced Testicular Damage in Wistar Rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **21**, 295-313. <https://doi.org/10.1515/JBCPP.2010.21.4.295>
- [6] 潘晓燕, 李康, 王喜艳, 等. 温肾生精饮对环磷酰胺致小鼠睾丸氧化损伤的保护作用[J]. 军事医学, 2014(12): 957-961.
- [7] Alkhalaf, M.I., Alansari, W.S., Alshubaily, F.A., *et al.* (2020) Chemoprotective Effects of Inositol Hexaphosphate against Cyclophosphamide-Induced Testicular Damage in Rats. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 12599. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68608-9>
- [8] 侯福银, 宓君鹏, 刘兴廷, 等. 原花青素对镉引起的鸡胚睾丸氧化损伤的缓解作用[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(4): 138-145.
- [9] 傅巍峰, 李宁, 吕英军, 等. 三聚氰胺和三聚氰酸对小鼠睾丸氧化损伤的影响[J]. 山东畜牧兽医, 2014, 35(9): 8-9. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1733.2014.09.004>
- [10] 关怀, 左中, 常晓慧, 等. 牛磺酸对尼古丁致大鼠睾丸氧化损伤的保护作用[J]. 环境与职业医学, 2015, 32(12): 1162-1165. <https://doi.org/10.13213/j.cnki.jeom.2015.15273>
- [11] 李珂, 姚平, 周绍良, 等. 银杏叶提取物对酒精所致大鼠睾丸氧化损伤的保护作用的研究[J]. 卫生研究, 2005, 34(5): 559-562. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8020.2005.05.028>
- [12] 王建钧, 汤银娟, 张丽华, 等. 茶多酚对慢性酒精摄入所致大鼠睾丸组织损伤的保护作用[J]. 中国实用医药, 2009, 4(21): 13-14. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7555.2009.21.006>
- [13] 王海, 周游, 黄姗姗, 等. 枸杞多糖对顺铂诱导小鼠睾丸支持细胞 TM4 氧化损伤的影响[J]. 食品科学, 2017, 38(17): 198-202. <https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-201717032>
- [14] 肖跃海, 孙发, 李崇斌, 等. 燃煤型氟中毒对大鼠睾丸组织氧化应激效应的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2011, 33(4): 357-361.
- [15] Feng, D., Huang, H., Yang, Y., *et al.* (2015) Ameliorative Effects of N-Acetylcysteine on Fluoride-Induced Oxidative Stress and DNA Damage in Male Rats' Testis. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **792**, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.09.004>
- [16] 杨阿民, 李曰庆, 李海松, 等. 补肾生精丸对生精细胞损伤模型大鼠睾丸组织 NO, NOS 和抗氧化的影响[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(11): 904-906. <https://doi.org/10.3321/j.issn:1001-5302.2006.11.012>
- [17] 陈小玉, 赵一波, 张巧. 氯化汞对雄性大鼠生殖毒性的研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2001, 19(6): 427-429. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2001.06.008>
- [18] 梅志杰, 杨慧娟, 陈梦杰, 等. 达格列净对糖尿病大鼠睾丸损伤的保护效应[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(9):

- 1180-1186. <https://doi.org/10.13753/j.issn.1007-6611.2021.09.015>
- [19] 李慧芬, 张学兰, 赵资堂. 酒蒸女贞子对肾阴虚模型大鼠睾丸组织氧化应激损伤的保护作用[J]. 中成药, 2014, 36(10): 2144-2147.
- [20] 何志全, 孙志诚, 张莉, 等. 九香虫对大鼠生殖损伤的修复机制探讨[J]. 中成药, 2016, 38(4): 924-927.
- [21] 曹静婷, 黄中新, 程欣, 等. 正己烷静式染毒致 SD 大鼠生殖腺损伤[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25(5): 275-278. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2007.05.005>
- [22] 孙应彪, 朱玉真, 王学习. 硫酸镍对雄性大鼠生殖系统损伤的研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21(4): 257-259. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2003.04.006>
- [23] 黄简抒, 钟先玖, 吴鑫, 等. 丙烯腈对大鼠睾丸抗氧化酶活力和脂质过氧化水平的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005, 23(2): 136-138. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2005.02.017>
- [24] 朱海伦, 曾倩凌, 江雯, 等. 辅酶 Q10 改善弱精子症大鼠精液质量及睾丸组织氧化应激损伤的作用[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(6): 1056-1059. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn431460-20210508-00025>
- [25] 杨雪梅, 李广森, 张培海, 等. 奥硝唑损害鼠精子线粒体功能诱导大鼠弱精子症的病理机制[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(1): 28-32. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.006>
- [26] 武红娟, 陈于, 赵奇, 等. 褪黑素对丙烯酰胺致大鼠睾丸细胞 DNA 损伤的拮抗作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(8): 1038-1042+1061. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2012.08.017>
- [27] 周健, 王恒泉, 柴茹, 等. 枸杞多糖对初断乳雄性大鼠 2,4-二氯苯氧乙酸暴露所致氧化损伤和生殖细胞凋亡的影响[J]. 环境与健康杂志, 2020, 37(10): 869-872+封 2+封 3.
- [28] 张军, 薛萍, 李刘丽, 等. 邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯短期经口暴露对青春期雄性大鼠生殖系统的损伤作用[J]. 环境与健康杂志, 2020, 37(2): 111-115+91. <https://doi.org/10.16241/j.cnki.1001-5914.2020.02.004>
- [29] 李双双, 张彪, 张志虎. 巴豆醛致雄性大鼠亚慢性生殖损伤与氧化损伤机制研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2019, 37(4): 241-246. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2019.04.001>
- [30] 孙艳萍, 江翠娥, 彭曙辉. 维生素 E 对多柔比星所致生殖毒性雄性大鼠的保护作用[J]. 医药导报, 2006, 25(6): 499-501. <https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2006.06.003>
- [31] 宁艳花, 刘秀芳, 薛亚斌, 等. 乙酰甲胺磷对雄性大鼠睾丸组织抗氧化能力的影响[J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(6): 726-728.
- [32] 黄郑隽, 阙慧卿, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇对雄性大鼠的生殖毒性及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4655-4659.
- [33] 朱心强, 郑一凡, 黄幸纾, 等. 硫丹对大鼠生精功能的影响及氧化损伤[J]. 卫生毒理学杂志, 2001(2): 111. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-3127.2001.02.048>
- [34] 李禄生, 李旭良, 魏光辉, 等. 环磷酰胺代谢产物丙烯醛对未成熟睾丸损伤的实验研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2007, 28(6): 318-321. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2007.06.010>
- [35] 王莺, 陈雪, 赖增妍, 等. 松果菊苷对大鼠生精功能障碍的作用研究[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(5): 321-324.
- [36] El-khadragy, M., Al-Megrin, W.A., AlSadhan, N.A., *et al.* (2020) Impact of Coenzyme Q10 Administration on Lead Acetate-Induced Testicular Damage in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 4981386. <https://doi.org/10.1155/2020/4981386>
- [37] 李巍, 董婷, 杨凯, 等. 维生素 E 对苯并[a]芘诱导雄性大鼠的生殖毒性的保护作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(11): 1192-1198.
- [38] 徐华雷. DFP 对铅染毒大鼠生殖系统保护作用机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2010. <https://doi.org/10.7666/d.y1792313>
- [39] Erukainure, O.L., Atolani, O., Banerjee, P., *et al.* (2021) Oxidative Testicular Injury: Effect of l-Leucine on Redox, Cholinergic and Purinergic Dysfunctions, and Dysregulated Metabolic Pathways. *Amino Acids*, **53**, 359-380. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-02954-4>
- [40] 徐蕾蕊. 氟络草酮睾丸毒性及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [41] Ardic, C.M., Ilgin, S., Baysal, M., *et al.* (2021) Olanzapine Induced Reproductive Toxicity in Male Rats. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4739. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84235-4>
- [42] Biswas, S. and Mukhopadhyay, P.K. (2020) Casein- and Pea-Enriched High-Protein Diet Can Take Care of the Reprotoxic Effects of Arsenic in Male Rats. *Andrologia*, **52**, e13560. <https://doi.org/10.1111/and.13560>

- [43] Felemban, S.G., Aldubayan, M.A., Alhowail, A.H., *et al.* (2020) Vitamin B17 Ameliorates Methotrexate-Induced Reproductive Toxicity, Oxidative Stress, and Testicular Injury in Male Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 4372719. <https://doi.org/10.1155/2020/4372719>
- [44] Khan, R.A. (2012) Protective Effects of *Launaea procumbens* on Rat Testis Damage by CCl₄. *Lipids in Health and Disease*, **11**, Article No. 103.
- [45] 常德辉, 孔飞燕, 罗国雄, 等. 左卡尼汀对高原环境下大鼠睾丸抗氧化损伤的研究[J]. 西南国防医药, 2021, 31(1): 8-11.
- [46] 田硕, 张宁, 牛姝, 等. N-乙酰半胱氨酸对PM2.5致大鼠睾丸毒性的保护作用[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(7): 754-758+778. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3205.2021.07.003>
- [47] 陈启云, 蒋锦琴, 褚建波, 等. 黄芪多糖对沙门菌诱导雄性大鼠睾丸损伤的保护作用[J]. 华西药学杂志, 2019, 34(2): 161-164. <https://doi.org/10.13375/j.cnki.wcips.2019.02.011>
- [48] 车望军, 吴媚, 张遵真, 等. 汽油尾气对大鼠睾丸组织的氧化损伤和遗传毒性作用[J]. 卫生研究, 2008, 37(4): 417-420. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8020.2008.04.008>
- [49] 农谦, 吴天鹏, 欧阳海. 香烟烟雾致睾丸氧化应激损伤与 iNOS 表达的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2008, 29(3): 312-314+427.
- [50] 李燕, 沈洁, 韩晓冬. 微囊藻毒素对雄性大鼠生殖系统的影响[J]. 实用老年医学, 2008, 22(1): 30-32.
- [51] 徐飞, 杨娜, 梁钰涵, 等. 深慢波睡眠剥夺对大鼠睾丸组织氧化应激反应的影响[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(8): 687-691. <https://doi.org/10.13263/j.cnki.nja.2017.08.003>
- [52] 肖永强. 环境激素双酚 A 对大鼠生精细胞损伤及对 TERT、NO、NOS 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2012. <https://doi.org/10.7666/d.y2104811>
- [53] 周传业, 安立文. 生精冲剂对实验性精索静脉曲张大鼠生精细胞凋亡状况的影响[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(1): 83-85. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-3591.2006.01.026>
- [54] 刘子明, 郑新民, 李世文, 等. 大鼠睾丸扭转复位后的组织结构变化和相关因素的研究[J]. 医学新知杂志, 2003, 13(1): 17-19. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-5511.2003.01.007>
- [55] Demir, S., Kazaz, I.O., Aliyazicioglu, Y., *et al.* (2020) Effect of Ethyl Pyruvate on Oxidative State and Endoplasmic Reticulum Stress in a Rat Model of Testicular Torsion. *Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission*, **95**, 317-322. <https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1695947>