

高尿酸血症对雌性大鼠生殖功能的影响及其机制

龚雪琳¹ 邹通¹ 宋森¹ 刘呈杨¹ 张清¹ 孙钰¹ 邢士超^{1,2}

(1 青岛大学基础医学院病原生物学系, 山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属青岛妇女儿童医院)

[摘要] **目的** 探讨高尿酸血症(HUA)对雌性大鼠生殖功能的影响及其机制。**方法** 雌性 *Wistar* 大鼠 18 只,随机分为 3 组,每组各 6 只。高尿酸组(HUA 组)和高尿酸恢复组(HR 组)大鼠每天灌胃 50 mg/kg 尿酸及腹腔注射 250 mg/kg 氧嗪酸钾,至第 9 周时,HR 组大鼠改用等体积生理盐水进行灌胃和腹腔注射,HUA 组不变,再继续处理 7 周;对照组(N 组)大鼠给予相同体积的生理盐水灌胃及腹腔注射,持续 16 周。第 16 周时,测量三组大鼠体质量和子宫、卵巢质量,并计算子宫、卵巢系数;苏木精-伊红染色法观察 3 组大鼠子宫、卵巢组织的病理变化;酶联免疫吸附试验法检测 3 组大鼠血清中促性腺激素释放激素(GnRH)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)含量;使用阴道脱落细胞涂片法观察 3 组大鼠动情周期;采用比色法检测 3 组大鼠子宫组织中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平;采用免疫荧光法检测 3 组大鼠子宫组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的荧光强度。**结果** 与 N 组大鼠相比,HUA 组大鼠子宫系数降低、卵泡数量减少、子宫内膜厚度变薄,动情间期缩短,血清 FSH 水平增加,子宫组织中 SOD、GSH 水平降低,而 MDA 含量增加($F=7.80\sim 111.40, t=3.95\sim 12.37, P<0.05$),子宫组织中 TNF- α 荧光强度增高;与 HUA 组大鼠相比,HR 组卵泡数量显著增多、子宫内膜显著变厚,血清中 FSH 水平增高,子宫组织中 SOD、GSH 水平显著增高,而 MDA 水平显著降低($t=3.40\sim 11.56, P<0.05$),子宫组织中 TNF- α 荧光强度降低。**结论** HUA 可致雌性大鼠生殖功能下降,其可能机制与大鼠血清尿酸水平升高,致性激素分泌紊乱、机体氧化应激水平增高,进而诱导炎症反应发生有关。

[关键词] 高尿酸血症;动情期;性腺甾类激素;细胞因子类;炎症;氧化性应激;女(雌)性;大鼠, *Wistar*

[中图分类号] R589.7;R711.5

[文献标志码] A

Influence of hyperuricemia on the reproductive function of female rats and its mechanism GONG Xuelin, ZOU Tong, SONG Miao, LIU Chengyang, ZHANG Qing, SUN Yu, XING Shichao (Department of Pathogenic Microbiology, School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the influence of hyperuricemia (HUA) on the reproductive function of female rats and its mechanism. **Methods** A total of 18 female *Wistar* rats were randomly divided into HUA group, HUA recovery group (HR group), and control group (N group), with 6 rats in each group. The rats in the HUA group and the HR group were given intragastric administration of 50 mg/kg uric acid and intraperitoneal injection of 250 mg/kg oteracil potassium every day, and since week 9, the rats in the HR group were given an equal volume of normal saline by gavage and intraperitoneal injection, while the treatment remained unchanged for those in the HUA group, for another 7 weeks; the rats in the N group were given an equal volume of normal saline by gavage and intraperitoneal injection for 16 weeks. At week 16, body weight, uterine mass, and ovarian mass were measured for all three groups, and uterine and ovarian coefficients were calculated; hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes of the uterus and ovarian tissue; enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the serum levels of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol (E2); the vaginal exfoliation cell smear method was used to observe the estrous cycle of rats; colorimetry was used to measure the levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione (GSH) in uterine tissue of the three groups; immunofluorescence assay was used to measure the fluorescence intensity of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in uterine tissue of the three groups. **Results** Compared with the N group, the HUA group had significant reductions in uterine coefficient, number of follicles, endometrial thickness, and estrous interval, a significant increase in the serum level of FSH, significant reductions in the levels of SOD and GSH in uterine tissue, and a significant increase in the content of MDA ($F=7.80\sim 111.40, t=3.95\sim 12.37, P<0.05$), as well as an increase in the fluorescence intensity of TNF- α in uterine tissue. Compared with the HUA group, the HR group had significant increases in the number of follicles, endometrial thickness, the serum level of FSH, and the levels of SOD and GSH in uterine tissue and a significant reduction in the level of MDA ($t=3.40\sim 11.56, P<0.05$), as well as a reduction in the fluorescence intensity of TNF- α in uterine tissue.

Conclusion HUA can cause the decline of reproductive function in female rats, which may be associated with the increase in the serum level of uric acid, the disorder of sex hormone secretion, the increase in the level of oxidative stress, and the induction of inflammatory response.

[收稿日期] 2023-12-29; **[修订日期]** 2024-02-18

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81671625);教育部产学研合作协同育人项目(220605402021719);山东省自然科学基金(ZR2023MH304);山东省医药卫生科技发展计划项目(20-2222010801);北京大学人民医院研究与发展基金(RDGS2022-14);青岛市医药卫生科研指导项目(2022WJZD136)

[通讯作者] 邢士超, Email: xingshichao@qdu.edu.cn

[KEY WORDS] Hyperuricemia; Estrus; Gonadal steroid hor-

mones; Cytokines; Inflammation; Oxidative stress; Females; Rats, Wistar

尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物,次黄嘌呤和黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的催化下最终形成尿酸。尿酸主要产生于肝脏、肠道、肌肉、肾脏、血管内皮等,其他部位也少量产生。约 2/3 的尿酸由肾脏排泄,其余 1/3 由肠道排泄或被肠道细菌吸收^[1]。高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是由于尿酸产生增加或排泄减少而导致血清尿酸水平异常升高的一种代谢性疾病。研究表明,血液中尿酸水平与女性生殖健康间存在密切联系,比如 PCOS 患者血液中尿酸水平及 HUA 患病率明显高于非 PCOS 患者^[2-3]。关于 HUA 对女性生殖功能的直接影响方面,文献报道较少。本研究旨在通过观察 HUA 雌性大鼠动情周期、血液中各性激素水平、子宫组织中氧化应激相关指标及炎症因子的表达情况,探究 HUA 对雌性大鼠生殖功能的影响,为 HUA 女性患者的生殖健康提供实验数据参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

6 周龄健康成年雌性 Wistar 大鼠 18 只,购自济南朋悦实验动物技术有限公司。尿酸、氧嗪酸钾以及亚甲蓝染色剂购买于上海生工生物工程股份有限公司;ELISA 检测试剂盒购买于上海爱萌优宁生物技术有限公司;丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒购买于南京建成生物工程研究所有限公司;兔抗鼠一抗、二抗抗体及苏木精-伊红(HE)染色试剂盒购自武汉赛维尔生物科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物以及分组 18 只大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为高尿酸组(HUA 组)、高尿酸恢复组(HR 组)和对照组(N 组),每组各 6 只。HUA 组和 HR 组大鼠每天灌胃 50 mg/kg 尿酸及腹腔注射 250 mg/kg 氧嗪酸钾,至第 9 周时,HR 组大鼠改用等体积生理盐水分别进行灌胃和腹腔注射,HUA 组不变,再持续处理 7 周。N 组大鼠给予相同体积的生理盐水灌胃以及腹腔注射,共 16 周。实验期间各组大鼠每隔 2 d 测量一次体质量,每 2 周内毗采血 0.2 mL,采血前大鼠先空腹 6 h,采集的血液室温静置 2 h 后,于 4 °C 下以 3 500 r/min 离心 10 min,采用血清生化仪检测大鼠血清当中尿酸水平,采用 ELISA 试剂盒检测血清中促性腺激素释放激素

(GnRH)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E2)的含量。

1.2.2 动情周期观察 各组大鼠均于每日 8:00 和 20:00 时,用生理盐水湿润医用棉签后,伸入大鼠阴道中收集脱落的组织,制作细胞涂片,经亚甲蓝染色 5 min 后,置于普通光镜下观察,记录涂片中白细胞和上皮细胞形态和各类型细胞比例,并根据文献^[4]中的标准判断大鼠的动情周期(动情前期、动情期、动情后期、动情间期)。

1.2.3 子宫、卵巢系数计算 第 16 周时,各组大鼠经异氟烷深度麻醉后处死,测量体质量,完整剥离大鼠一侧的子宫、卵巢,吸除表面水分后测量子宫、卵巢的质量,计算子宫、卵巢系数。

1.2.4 HE 染色及观察 分别取各组大鼠的一侧子宫和卵巢组织,依次行固定、脱水、透明、石蜡包埋处理后,制作成石蜡切片。每组各取 1/2 的子宫和卵巢组织切片行 HE 染色,以中性树胶封片后,于普通光学显微镜下观察并拍照。其余组织切片备用。

1.2.5 大鼠子宫组织中 MDA、SOD 及 GSH 水平的测定 分别称取各组大鼠的子宫组织 100 mg,放入冷冻研磨仪中加入生理盐水制备 10% 组织匀浆,4 °C 下以 10 000 r/min 离心 10 min,取上清液,按照 MDA、SOD、GSH 检测试剂盒说明书要求的操作步骤,检测子宫组织中 MDA、SOD 及 GSH 的水平。

1.2.6 免疫荧光染色 取各组大鼠剩余的子宫、卵巢组织石蜡切片,经脱蜡、脱水、抗原修复、封闭后,与稀释一抗 4 °C 孵育过夜;磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤 3 次,室温 20 °C 下与二抗(1% 牛血清白蛋白)避光孵育 1 h,PBS 避光洗涤 3 次,用含 DAPI 的抗荧光淬灭封片剂封片后,在全自动正置荧光显微镜下观察子宫组织中 TNF- α 荧光强度。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计学分析并制图。各组大鼠不同时间点的各项计量数据比较采用重复测量设计的方差分析;多组间比较采用单因素方差分析,各组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组大鼠体质量和血清中尿酸水平比较

重复测量设计的方差分析结果显示,在干预处理的 16 周内,各组大鼠间体质量比较差异无显著性

($P > 0.05$), 见图 1A。三组大鼠的血清中尿酸检测结果, 时间、组别、时间与组别的交互作用对血清中尿酸水平均有明显影响($F_{\text{时间}} = 112.20, F_{\text{组别}} = 14.82, F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 47.18, P < 0.05$); 其中, N 组大鼠血清中尿酸水平随时间延长无显著性差异($P > 0.05$); HUA 组大鼠血清中尿酸水平随时间延长呈增高趋势($F = 8.17 \sim 12.33, P < 0.05$); HR 组大鼠 8 周前血清中尿酸水平随时间延长呈增高趋势($F = 6.48 \sim 7.24, P < 0.05$), 第 10 周较第 8 周显著降低

($F = 23.68, P < 0.05$), 第 10 周后随时间延长无明显差异($P > 0.05$); HUA 组大鼠各时间点血清中尿酸水平明显高于 N 组大鼠($F = 23.78 \sim 142.80, P < 0.05$); 前 8 周, HR 组大鼠各时间点血清中尿酸水平显著性高于 N 组($F = 27.62 \sim 62.31, P < 0.05$), 与 HUA 组相比无明显差异($P > 0.05$), 在后 8 周, HR 组大鼠各时间点血清中尿酸水平明显低于 HUA 组($F = 33.41 \sim 131.75, P < 0.05$), 与 N 组相比无明显差异($P > 0.05$)。见图 1B。

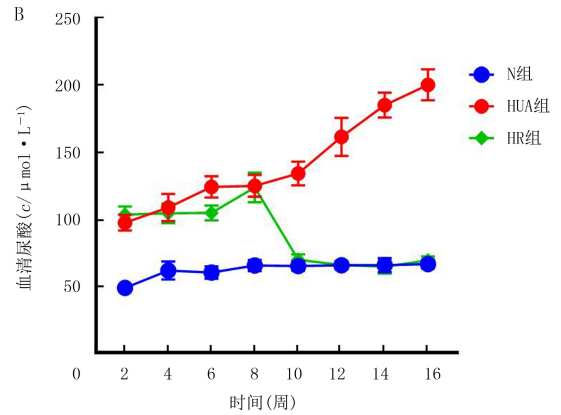
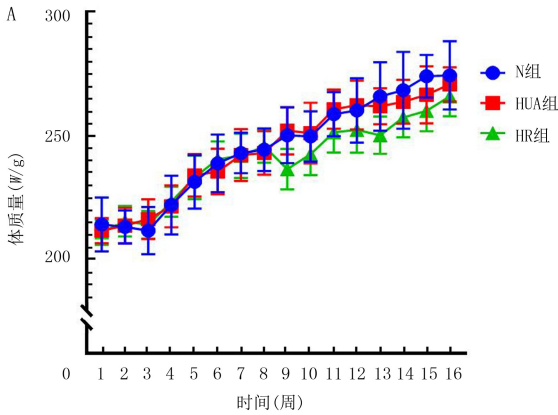


图 1 三组大鼠不同时间体质量及血清中尿酸水平比较

2.2 各组大鼠子宫、卵巢系数比较

第 16 周时, N 组、HUA 组、HR 组大鼠子宫系数分别为 $0.23 \pm 0.02, 0.17 \pm 0.02, 0.19 \pm 0.02$, 各组大鼠比较差异有显著性($F = 10.98, P < 0.05$), 其中与 N 组相比, HUA 组子宫系数明显降低($t = 4.78, P < 0.05$), HR 组与 N 组、HUA 组相比均无明显差异($P > 0.05$)。N 组、HUA 组、HR 组大鼠卵巢系数分别为 $0.02 \pm 0.02, 0.02 \pm 0.01, 0.02 \pm 0.01$, 各组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2.3 各组大鼠卵泡数量及子宫内膜厚度比较

第 16 周时, HUA 组大鼠的卵泡数量与 N 组相比明显减少, HR 组与 HUA 组相比明显增多, 与 N 组相比明显减少; 第 16 周时, HUA 组大鼠的子宫内膜厚度与 N 组相比明显变薄, HR 组与 HUA 组相比明显增厚, 与 N 组相比无明显差异。见图 2。

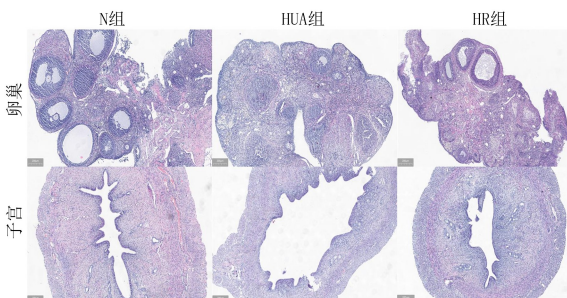


图 2 三组大鼠子宫、卵巢组织 HE 染色结果(100 倍)

2.4 各组大鼠血清中性激素水平比较

第 16 周时, 三组大鼠血清中 GnRH、LH、E2 水平比较差异无显著性($P > 0.05$); 三组大鼠血清中 FSH 水平整体比较差异具有显著意义($F = 24.47, P < 0.05$), 三组间两两比较差异均具有显著性($t = 3.95 \sim 10.12, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组大鼠血清中 GnRH、LH、FSH、E2 水平比较 ($\rho/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}, n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	GnRH	LH	FSH	E2
N 组	84.93 ± 5.65	40.52 ± 2.10	9.07 ± 0.22	62.16 ± 19.63
HUA 组	80.85 ± 5.50	41.42 ± 4.42	10.30 ± 0.24	62.51 ± 7.36
HR 组	86.35 ± 8.05	42.69 ± 6.05	12.28 ± 1.32	56.52 ± 13.86

2.5 各组大鼠动情周期比较

第 16 周时, 三组大鼠的动情前期、动情期和动情后期比较差异无显著性($P > 0.05$), 动情间期比较差异有显著性($F = 7.80, P < 0.05$), 其中 HUA 组大鼠的动情间期比 N 组大鼠显著缩短($t = 4.95, P < 0.05$), HR 组与 N 组、HR 组与 HUA 组比较差异均无显著性($P > 0.05$)。见表 2。

2.6 各组大鼠子宫组织中 SOD、GSH 和 MDA 水平比较

第 16 周时, 三组大鼠子宫组织中 SOD、GSH

和 MDA 水平比较差异均有显著意义 ($F = 8.94 \sim 111.40, P < 0.05$); 其中 HUA 组与另外两组比较, 上述三个指标均有显著差异 ($t = 3.40 \sim 12.37, P < 0.05$); HR 组大鼠与 N 组上述三个指标比较无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 三组大鼠动情周期比较 ($t/d, n=6, x \pm s$)

组别	动情前期	动情期	动情后期	动情间期
N 组	0.87±0.46	0.70±0.41	1.53±0.85	2.83±0.28
HUA 组	0.61±0.75	0.64±0.45	1.28±0.25	1.66±0.28
HR 组	0.72±0.65	0.72±0.53	1.37±0.31	2.50±0.50

表 3 三组大鼠子宫组织中 SOD、MDA、GSH 水平比较 ($n=6, x \pm s$)

组别	SOD($z/U \cdot g^{-1}$)	MDA($U \cdot g^{-1}$)	GSH($U \cdot g^{-1}$)
N 组	289.91±53.23	4.85±0.60	118.67±24.71
HUA 组	181.20± 8.78	10.23±0.95	31.42±12.56
HR 组	290.98± 2.58	4.42±0.62	113.11±17.54

2.7 三组大鼠子宫组织中 TNF- α 荧光强度比较

第 16 周时, HUA 组大鼠子宫组织中 TNF- α 荧光强度较 N 组和 HR 组明显增强, HR 组与 N 组比较无明显差异。见图 3。

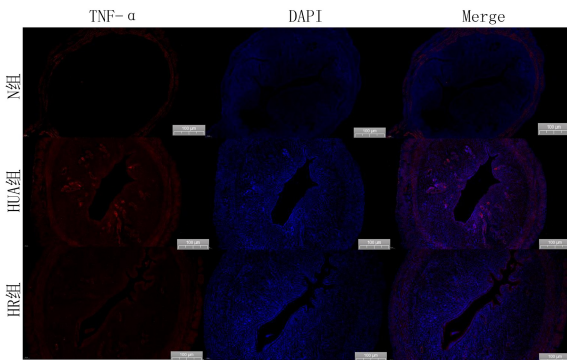


图 3 三组大鼠子宫组织中 TNF- α 免疫荧光强度比较 (100 倍)

3 讨 论

随着社会经济发展和生活水平的提高, 我国人群中 HUA 和痛风的患病率逐年上升, 并且呈现年轻化的趋势, 严重影响患者生活质量^[5]。既往有研究表明, HUA 患病率在患有妊娠期高血压的孕妇中高发^[6], 并且患有子痫前期的孕妇常常同时伴有 HUA^[7]。血液中高尿酸水平还可通过促进炎症、氧化应激来影响母体胎盘发育和功能, 以及通过引发内皮功能障碍来影响母体血管健康^[8]。

本研究在设立 HUA 组大鼠的基础上, 还设立了 HR 组大鼠, 通过观察 HR 组大鼠血清尿酸水平恢复至正常水平后, 与 N 组及 HUA 组大鼠相比,

各待测指标是否得以恢复, 由此进一步明确血液中高尿酸水平对于生殖功能的影响。结果显示, 在干预处理的 16 周内, 三组大鼠体质量比较无明显差异, 各组大鼠生长状况均良好; HUA 组大鼠血液中尿酸水平随处理时间延长呈明显升高趋势; HR 组从第 9 周开始, 只灌胃等体积生理盐水, 大鼠因体内尿酸酶的作用, 第 10 周血液中尿酸水平恢复至正常水平, 与 N 组比较无显著差异。器官系数能在一定程度上反应器官生长发育情况, 本研究中 HUA 组大鼠子宫系数较 N 组明显降低, 子宫组织 HE 染色结果也提示, HUA 组大鼠较 N 组子宫内膜变薄, 当血液中尿酸水平恢复至正常水平后, HR 组大鼠子宫内膜厚度出现一定程度的恢复。研究表明, 小鼠子宫内膜过薄会导致受精卵无法良好着床, 无法维持正常妊娠^[9]。因此, 本研究结果提示 HUA 会引发大鼠子宫内膜萎缩或其他退行性变, 进一步影响受精卵着床。

本研究对大鼠卵巢组织切片进行 HE 染色, 观察结果显示, HUA 组大鼠较 N 组正常卵泡数量显著减少, 而当血液中尿酸水平恢复至正常水平后, HR 组大鼠卵泡数量得以恢复, 提示 HUA 可导致卵巢储备能力降低。有研究显示, 雌性大鼠卵巢的生殖功能与分泌功能可影响大鼠动情周期^[10]。本研究又进一步观察各组大鼠的阴道涂片结果, 发现 HUA 大鼠较 N 组动情周期出现紊乱, 提示 HUA 会引发大鼠出现排卵异常。

血液中高尿酸水平除了对子宫、卵巢器质性的影响外, 性激素在血液尿酸的调节中也起着重要作用。研究发现, 绝经前的健康女性血液尿酸水平在月经周期中存在显著差异, 卵泡期血液中尿酸水平最高, 黄体期血液中尿酸水平下降^[11]; 同时, 血液中 E2 与尿酸水平呈负相关^[11-12]。然而, 本研究结果显示, HUA 组大鼠血液中 E2 水平较 N 组无显著差异。研究显示, 痛风女性的血液中 FSH 水平与尿酸水平呈正相关^[12]。本研究结果显示, HUA 组大鼠血液中 FSH 水平较 N 组明显增高, 而当血液中尿酸水平恢复至正常水平后, HR 组血液中 FSH 水平较 HUA 组进一步增高。这表明血液中 FSH 水平的增高与血液中高尿酸水平的关联不是独立的。因此, 关于血液中 FSH 与尿酸之间的关系还有待进一步深入研究, 以澄清与临床发现不一致的情况。

在生理条件下, 血液中尿酸是机体重要的抗氧化剂, 可以清除体内的氧自由基, 防止血管内皮细胞的氧化应激损伤^[13]; 但当血液中尿酸水平过高时,

反而会促进氧化应激反应,造成机体损伤^[14]。氧化应激可以激活多种转录因子,导致某些炎症因子基因的差异表达^[15]。研究表明,氧化应激反应是诱发子宫疾病的机制之一^[16],可促进子宫内膜异位症及相关肿瘤的发展^[17]。本研究结果显示,HUA 组大鼠较 N 组子宫组织中 SOD、GSH 水平显著性降低,MDA 水平增高,炎症因子 TNF- α 表达增加;而血液中尿酸水平恢复至正常水平后,HR 组大鼠子宫组织中以上指标均得以逆转,提示血液中高尿酸水平导致了大鼠子宫出现氧化应激,并促进了炎症发生,进而降低大鼠的生殖功能。

综上所述,HUA 可导致雌性大鼠子宫内膜变薄、卵泡数量减少,动情周期及性激素水平出现紊乱,进而影响排卵和受精卵着床;血液中高尿酸水平还会导致子宫出现氧化应激损伤,诱导子宫出现炎症,从而降低大鼠生殖功能。本研究为后续的临床研究提供了一定的数据参考。但关于血液中高尿酸水平导致氧化应激及炎症因子产生之间的具体机制,还有待进一步深入探讨。

伦理批准和动物权利声明:本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学附属医院实验动物福利伦理委员会的审核批准(文件号 AHQU-MAL20220520)。所有实验过程均遵照《实验动物管理条例》的条例进行。

作者声明:龚雪琳、邢士超参与了研究设计;龚雪琳、邹通、宋森、刘呈杨、张清、孙钰参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] MAIUOLO J, OPPEDISANO F, GRATTERI S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion[J]. *Int J Cardiol*, 2016,213;8-14.

[2] MU L S, PAN J X, YANG L L, et al. Association between the prevalence of hyperuricemia and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1);104.

[3] DURMUS U, DURAN C, ECIRLI S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017,

40(5);487-497.

[4] 印丹丹,封端,任丽菲,等. 阴道涂片法鉴定大鼠生理周期的应用评价[J]. *解剖科学进展*, 2014,20(4);360-363.

[5] 杨丽华,刘晓丽,蒋雅琼,等. 我国痛风的患病率及危险因素[J]. *医学研究杂志*, 2019,48(12);4-6,10.

[6] SAKR H I, KHOWAILED A A, AL-FAKHARANY R S, et al. Serum uric acid level as a predictive biomarker of gestational hypertension severity. A prospective observational case-control study[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2020, 15(3):227-239.

[7] MASOURA S, MAKEDOU K, THEODORIDIS T, et al. The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2015,11(2);110-115.

[8] JAKES A D, COX M, DRANE S, et al. Reducing laboratory costs through rational testing in suspected pre-eclampsia[J]. *BMJ Open Qual*, 2022,11(1);e001684.

[9] 唐心怡,曹志文,王晓莹,等. 基于小鼠谱系追踪的围着床期子宫内膜上皮-间质转化探究[J]. *生殖医学杂志*, 2024,33(3):355-364.

[10] PENG Q J, CHEN X J, LIANG X X, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome in mice by inhibiting ovarian ferroptosis[J]. *Front Endocrinol*, 2023,14;1070264.

[11] LI R, WU B F, HAN M M, et al. Uric acid metabolic disorders in pituitary-target gland axis[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024,17;661-673.

[12] KUHNS H L V, WOODWARD M O. Sex differences in urate handling [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020,21(12);4269.

[13] 于婷婷,程翅,喻田. 尿酸肠道代谢的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021,37(21);2978-2980,2984.

[14] ELSAYED S, ELSAID K A. Protein phosphatase 2A regulates xanthine oxidase-derived ROS production in macrophages and influx of inflammatory monocytes in a murine gout model[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13;1033520.

[15] DOEHNER W, LANDMESSER U. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: Clinical impact and therapeutic options[J]. *Semin Nephrol*, 2011,31(5);433-440.

[16] COVTINHO L M, FERREIRA M C, ROCHAA L L, et al. New biomarkers in endometriosis [J]. *Advances in Clinical Chemistry*, 2019,89;59-77.

[17] KAJIYAMA H, SUZUKI S, YOSHIHARA M, et al. Endometriosis and cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133;186-192.

(本文编辑 耿波)

(上接第 212 页)

[23] PESÁMAA I, MÜLLER S A, ROBINSON S, et al. A microglial activity state biomarker panel differentiates FTD-granulin and Alzheimer's disease patients from controls[J]. *Mol Neurodegener*, 2023,18(1);70.

[24] ZHANG J W, LI S W, LIU F K, et al. Role of CD68 in tumor immunity and prognosis prediction in pan-cancer[J]. *Sci Rep*,

2022,12(1);7844.

[25] BOS E M J, SANGLE S R, WILHELMUS S, et al. Use of glomerular CD68⁺ cells as a surrogate marker for endocapillary hypercellularity in lupus nephritis[J]. *Kidney Int Rep*, 2022,7(4);841-847.

(本文编辑 范睿心 厉建强)