

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.030

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1825.057.html>(2021-01-25)

Nrf2/HO-1 信号通路在男性不育症中的研究进展*

丁豪帅^{1,2} 综述,张 斌²,常德辉^{2△} 审校

(1. 甘肃中医药大学临床医学院,兰州 730000;2. 中国人民解放军联勤保障部队
第九四〇医院泌尿外科,兰州 730050)

[摘要] 男性不育症在临床工作中较为常见,活性氧(ROS)在其发生发展中起着关键作用,一旦机体氧化还原防御系统发生紊乱,ROS 生成过多或积聚,组织器官将受到 ROS 的攻击而出现功能障碍。近年来研究发现,核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路通过抗炎、抗氧化、维持线粒体的稳定性、调控细胞凋亡与自噬等环节发挥抗氧化应激损伤的作用。针对该通路的一些抗氧化剂特性正在逐步被开发验证,为治疗男性不育症提供了新的思路和潜在的靶点。

[关键词] 血红素加氧酶-1;不育,男(雄)性;核因子 E2 相关因子 2;氧化应激

[中图法分类号] R698+.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2309-05

Research progress of Nrf2/HO-1 signaling pathway in male infertility*

DING Haoshuai^{1,2},ZHANG Bin²,CHANG Dehui^{2△}

(1. Clinical Medical College,Gansu University of Chinese Medicine,Lanzhou,
Gansu 730000,China;2. Department of Urologic Surgery,940 Hospital of PLA
Joint Logistics Support Force,Lanzhou,Gansu 730050,China)

[Abstract] Male infertility is more common in clinical work,and reactive oxygen species (ROS) play a key role in its occurrence and development. Once the body's redox defense system is disturbed,ROS are generated or accumulated too much. The organs will be attacked by ROS and appear the dysfunction. In recent years,the studies have found that the nuclear factor E2 related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway plays the role of anti-oxidative stress injury through the links such as anti-inflammatory,anti-oxidation,maintaining mitochondrial stability,regulating apoptosis,autophagy. Some antioxidant properties aiming at this pathway are being gradually developed and verified,which provided the new ideas and potential targets for the treatment of male infertility.

[Key words] heme oxygenase-1;infertility,male;nuclear factor erythroid-2-related factor 2;oxidative stress

氧化应激是指机体组织和细胞内活性氧(ROS)自由基产生过多积聚或抗氧化剂对其清除发生障碍,导致氧化还原系统失衡,引起细胞内核酸损伤、脂质过氧化和蛋白质损伤,致使能量代谢异常,诱发细胞凋亡乃至组织器官功能障碍^[1]。为了维持氧化还原反应平衡,生物体内形成了较为完整的抗氧化防御系统。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是一个关键的转录因子,血红素加氧酶(HO)-1 是受 Nrf2 调控的一个重要的抗氧化酶,它是一种Ⅱ相解毒酶,也是血红素在分解代谢过程中的限速酶,可将血红素分解为一氧化碳、游离铁和胆绿素^[2]。近年来研究发现,HO-1 为

种机体内源性抗氧化剂和细胞保护酶,它在多系统氧化应激相关疾病中发挥着重要的调节作用。本文就 Nrf2/HO-1 信号通路在男性不育症中的研究进展综述如下。

1 Nrf2/HO-1 概述

Nrf2 由 7 个功能性 Neh 结构域(Neh1~7)组成,其中氨基末端 Neh2 结构域对 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)起着调控作用,Keap1 是一种氧化应激传感器^[3]。在生理条件下 Nrf2 与 Keap1 结合于细胞质中,负责 Nrf2 的细胞质隔离。在 ROS 及某些亲电子基团诱导的氧化应激条件下,Nrf2 和 Keap1 之间的

* 基金项目:全军医药卫生科研基金项目(C LZ13JA10);甘肃省自然科学基金项目(18JR3RA406)。 作者简介:丁豪帅(1995—),在读硕士研究生,主要从事泌尿外科及男性生殖医学的研究。 △ 通信作者,E-mail:changdh19@163.com。

构象联系发生变化,Nrf2 与 Keap1 解离后进入细胞核内,Nrf2 的 Neh1 结构域与 Maf 蛋白耦联形成异二聚体后,与抗氧化反应元件(ARE)结合^[4],诱导启动下游多个抗氧化酶系的表达,如:HO-1、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)和醌氧化还原酶-1(NQO1)等,上述蛋白质参与了拮抗由 ROS 诱导的氧化应激反应的过程,保护机体免受毒性物质的伤害^[5]。

HO 是 Nrf2 调控的Ⅱ相解毒酶之一,有可诱导型 HO-1、结构型 HO-2 及含量甚微尚未明确的 HO-3 3 种同工酶。研究表明,HO-1 及其代谢产物一氧化碳、游离铁和胆绿素在抗氧化过程中发挥着重要作用^[6]。Keap1-Nrf2/ARE 信号途径的激活,与多种促氧化剂和炎性疾病等因素的刺激有关,这使得 Nrf2 和 HO-1 的表达上调,清除过量的 ROS,以减轻组织细胞内的氧化应激水平,使内环境氧化还原处于动态平衡^[7]。完整的 Nrf2/HO-1 信号通路通过抗炎、抗氧化、减轻线粒体损伤、调控细胞凋亡、自噬等多种机制,最终影响氧化应激性疾病的转归。

2 Nrf2/HO-1 信号通路的作用机制

2.1 抗炎及抗氧化

研究发现,应用抗肿瘤药物多柔比星引起急性或慢性剂量相关性的心肌毒性不良反应,这与药物代谢过程中 ROS 的产生并诱发细胞内线粒体与核酸氧化损伤、炎性反应、心肌纤维变性等多因素有关^[8]。在病变心肌细胞中发现的 Nrf2 缺失使得氧化程度加重,进一步加剧了心肌病理改变,而早期通过增加 Nrf2 的诱导进行干预则显示出可减轻这种心肌毒性的损伤。在百里醌改善大鼠肺纤维化炎性反应过程中,Nrf2/HO-1 通路起着积极的作用^[9],通过靶向诱导 HO-1 等抗氧化酶的表达水平,肺组织中促纤维化细胞因子的生成受到了抑制。同时炎性因子释放的减少减轻了氧化应激带来的损伤,从而起到了保护肺功能的作用并延缓了肺纤维化的进展。在小鼠发生脓毒症相关性脑病的早期脑组织标本内可检测到高水平的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等促炎介质^[10],它们介导了神经中枢炎性因子的释放,引起神经元细胞水肿、结构损伤,导致神经系统功能紊乱。而 Nrf2 的激活及下游保护性蛋白的检出被证实氢气预处理用于改善此类小鼠脑损伤的治疗中能够有效抑制炎性因子释放,减轻局部微血管内皮通透性,进而改善了脓毒症引起的脑组织病理性氧化损伤。

有学者将 HO-1 基因敲除模型的小鼠与野生型小鼠置于缺氧、细胞毒素处理的应激环境后,检测到小鼠组织细胞内 ROS 明显升高,野生型小鼠通过激活 Nrf2 途径及 HO-1 表达的上调,降低 ROS 水平来拮抗自由基的氧化损伤,起到保护脏器结构功能的效

应^[11-12]。而在 HO-1 基因敲除小鼠中发现,由于 HO-1 的缺乏使得细胞抵御氧化损伤的能力低下,ROS 清除障碍而导致其更易出现多脏器功能衰竭且预后不良。以上研究均提示了 Nrf2/HO-1 信号通路具有抗炎与抗氧化的能力,对心肺脑等重要脏器具有保护作用。

2.2 维持线粒体的稳定

线粒体是细胞质内进行物质能量代谢的重要细胞器,ROS 是代谢循环中经呼吸链产生的一种副产物,脂滴的形成是细胞受到应激后的重要标志之一。LEE 等^[13]通过对高氧、缺氧、心肌缺血、败血症的小鼠模型进行了相关研究,证实了上述应激源环境均可破坏线粒体 DNA 结构与功能的完整性,主要表现为严重的线粒体肿胀和三磷酸腺苷(ATP)能量供应缺乏,线粒体代谢功能发生紊乱可诱导脂滴的形成,这在一定程度上加剧了原有的氧化损伤。YU 等^[14]发现,细胞在响应内外源性有害因子时,线粒体的生物发生与功能随之出现异常,然而在激活 Nrf2 后,再次观察应激所导致的线粒体形态与功能障碍得到明显改善,提示了这可能与 Nrf2 调控相关抗氧化酶的表达,清除线粒体内过多的 ROS,从而减轻自身损伤有关。线粒体膜电位水平及通透性的改变也是引起细胞能量代谢异常的重要因素之一,研究发现细胞在受到氧化因素刺激时由于 ROS 的过多蓄积,使得线粒体膜电位生理屏障遭到破坏,通过进一步对细胞内 ATP 水平进行评估,证实了 HO-1 表达水平的提高对于氧化应激状态下线粒体功能完整性的维持起到保护作用,以此来减轻细胞结构与功能的受损^[15]。以上研究证实了 Nrf2 的激活可诱导下游抗氧化基因的表达来调节细胞内 ROS 的平衡,有助于稳定线粒体膜电位水平,促进脂肪酸氧化、氧化磷酸化和线粒体的生物合成有序进行,重要的是减轻了线粒体的氧化损伤。基于这种发现,应用 Nrf2 及 HO-1 的激活剂是否可以作为相关疾病的防治策略,值得更深入思考。

2.3 调控细胞凋亡

细胞凋亡表现为细胞膜完整、染色质断裂与凝集、细胞核皱缩及凋亡小体形成等形态学改变。调控凋亡的基因主要是半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族,Caspase 级联反应可被细胞内信号(如,应激)和细胞外信号(如,细胞表面死亡受体及其配体)所启动^[16]。因此,凋亡是氧化应激状态下常出现的一种细胞死亡方式。以往研究表明,Nrf2 在调控细胞凋亡方面是一把“双刃剑”^[17]:(1)在正常细胞内,Nrf2 利用其通路特性来抵御氧化损伤、促进细胞适应性修复并防止失控性生长而发挥抗炎、抗肿瘤等作用;(2)Nrf2 在恶性肿瘤细胞内又能起到抗凋亡、促进细胞增殖及对化疗药物产生耐药性等不利作用。SUN 等^[18]发现龙生蛭

胶囊在用于大鼠缺血性脑卒中的治疗方面具有减轻神经元细胞损伤、改善中枢功能恢复等作用,通过给予药物预处理后,大鼠脑组织 Nrf2、HO-1、SOD、CAT 等保护性蛋白上调显著,脂质过氧化标志物丙二醛(MDA)水平明显降低,同时测得凋亡标志物 Caspase-3 及 Bcl-2 相关 X 蛋白(BAX)的水平较前下降,抗凋亡蛋白 Bcl-2 基因的表达活性增加,凋亡神经元的数量亦呈现减少,这表明了 Nrf2/HO-1 通路的激活具有抵御细胞氧化损伤及抗凋亡的作用。另有研究指出,Nrf2 在结直肠癌癌细胞中可抑制细胞的凋亡,而这种特点在一定程度上增加了结直肠癌对抗肿瘤药物奥沙利铂产生耐药性,导致肿瘤细胞更易增殖扩散并因此增加了肿瘤发生远处转移的可能性,这为抗肿瘤药物的临床治疗带来了新的困难与挑战,同时也为学者提示了一种新的研究思路与方向^[19]。基于 Nrf2 在调控细胞凋亡过程中的作用及如何将这一潜在治疗靶点加以利用,仍需进一步的讨论。

2.4 调控自噬-溶酶体系统

自噬主要利用溶酶体降解自身受损的细胞器等细胞质内大分子来调控内环境稳态。p62 是介于自噬与 Keap1/Nrf2 信号通路之间的关键接头蛋白,在细胞质内 p62 可与 Nrf2 竞争性地结合 Keap1 形成复合物,借助其与 Keap1 的复合体形式通过自噬-溶酶体途径将 Keap1 携至自噬体中进行隔离降解,该过程中因 Keap1 与 Nrf2 的结合状态受到 p62 的干扰,Nrf2 与 Keap1 解离后转移至细胞核内并激活下游靶基因的转录过程^[20]。研究发现,p62 也是 Nrf2 的调节靶标之一,氧化应激发生后,Nrf2 进入细胞核内可与 p62 启动子上的 ARE 序列识别结合,p62 表达亦出现上调,以上反映出 Nrf2 与 p62 之间具有正反馈的调节环路^[21]。二者之间的分子作用机制还需进一步探讨,这为后续通过 Nrf2 调控自噬环节来探索相关疾病防治的策略提供了理论支持和导向。

3 抗氧化信号通路在男性不育症中的研究

3.1 各种抗氧化基因

男性生殖系统在生理情况下存在少量的 ROS,这对于精子的发生与正常功能的调节(如:精子获能、顶体反应及精卵结合)必不可少^[22],但在一些内外源性理化因素(如:环境污染、电离辐射、毒素、缺氧、精索静脉曲张、高脂饮食、久坐不动)等作用下,ROS 异常增多可使氧化还原系统的平衡被打破而诱发氧化应激的发生,由于精子质膜和细胞质中含有大量的不饱和脂肪酸,因此精子容易受到 ROS 的攻击^[23]。研究发现,男性生殖道中的抗氧化基因酶系主要包括 SOD、HO-1、CAT、GSH-Px、谷胱甘肽 S 转移酶(GST)和一氧化氮合酶(NOS)等,它们在精子的发生和维持正常精子生理功能中起着重要的调节作用^[24]。而 Nrf2 是内源性抗氧化信号通路中最重要的转录因

子之一,Nrf2 表达的缺失,可导致一系列抗氧化基因酶系激活障碍,使 ROS 对精子的病理损害加剧,构成了男性不育症发生的重要原因。

3.2 体内和体外实验

JIANG 等^[25]研究表明,白藜芦醇能够保护大鼠精母细胞免受脂质过氧化作用,减少生殖细胞的凋亡,促进精子的产生和运动能力的增加,并保护其免受毒素的侵害,其机制被证实与激活 Nrf2 及其下游抗氧化基因的转录有关。研究发现,骆驼乳清蛋白能降低小鼠睾丸组织热应激损伤后的 ROS 水平,恢复 Nrf2、SOD、GSH-Px、CAT 的表达活性,而 Bcl-2 的下调提示抗氧化基因可能通过降低精子死亡率来保护睾丸功能并提高生育能力^[26]。JIN 等^[27]发现,当归提取物中的紫花前胡素在实验大鼠单侧隐睾症中主要是通过 Nrf2 介导的 HO-1 上调来维持 SOD 的活性水平,进而减轻精子受到的氧化应激并可提高精子数量与活力,改善隐睾引起的不育症。NAKAMURA 等^[28]通过对野生型和 Nrf2 基因敲除模型的小鼠进行研究,发现 Nrf2 缺失的小鼠曲细精管结构常发生萎缩变性,睾丸及附睾内的精子数量和精子运动能力下降明显,生殖细胞凋亡的水平增高、HO-1 等抗氧化酶水平低下,提供了氧化应激对睾丸和附睾具有不利影响的相关证据,提示了转录因子 Nrf2 在防止精子发生氧化损伤中具有关键的作用,抗氧化酶的上调能有效降低睾丸与附睾中的氧化应激水平,表明 Nrf2 可被考虑作为一种预测 ROS 相关男性不育症的生物标志物。以上关于体内和体外实验的结果,为激活 Nrf2 抗氧化通路可以防御氧化应激损伤这一理论提供了进一步的支持。

3.3 Nrf2 与男性不育

临床调查中,约 15% 的育龄夫妇被不育问题所困扰,其中,由于男性原因引起的不育症约占 50%,这已成为影响人类健康的一个社会问题^[29]。随着生殖医学研究的深入,氧化应激已被公认为是引起男性不育症的重要因素之一,近年来成为一项关注的热点。高水平的脂质过氧化反应作为氧化应激的标志之一,同时也是造成精子结构破坏、DNA 损伤断裂和异常凋亡的重要环节,由此带来的精子产生与成熟障碍、活动度与受精能力低下等影响均可导致男性不育症的发生^[30]。

研究发现,不育症男性的精浆较可育男性组存在明显高水平的 ROS 及低水平的抗氧化酶表达^[31]。与此同时,精子 DNA 碎片化指数的增高证实了氧化应激与精子 DNA 损伤之间存在一定的关联性,因此,相关氧化物质及抗氧化基因酶系的水平可被考虑作为评估精子质量并预测生育能力的有效指标。CHEN 等^[32]研究发现,与正常男性对照组相比,少精、弱精症患者精液中 Nrf2 mRNA 的表达量普遍缺乏,SOD、

CAT 的活性低下,测得精子浓度、向前运动精子百分率、存活率等指标明显低于对照组,这提示经 Nrf2 转录的抗氧化酶在清除 ROS 对精子的氧化损伤方面具有重要的地位,Nrf2 表达的水平与精液分析相关参数指标存在正相关性。BARIK 等^[33]开展的一项基于男性不育症人群应用抗氧化剂的干预性研究显示,受试者在进行 90 d 的抗氧化治疗后,复查精浆总抗氧化剂水平明显增加,ROS 水平趋于降低,MDA 水平较干预前显著下调,精子形态、数量、运动能力等指标均得到一定程度的改善。该研究结果表明了 ROS 必须控制在适当的水平以维持精子正常的生理功能,同时还应避免过高而对精子产生的病理性损害。

3.4 抗氧化剂在男性不育症中的应用

近年来,随着男性不育症防治研究的开展,抗氧化化治疗措施引起了人们的关注。研究发现使用姜黄素能够提升弱精症男性精液中 Nrf2 的表达,并降低原有高水平的 ROS,提高精子活力来发挥抗氧化作用,而在给予鸦胆子苦醇(一种 Nrf2 的抑制剂)后,Nrf2 蛋白水平降低,精子运动能力明显低于姜黄素组^[34]。有学者发现补充维生素 C 可使睾丸中 Nrf2 表达增加、精子细胞畸形率与凋亡率得到减少,起到改善精子质量的疗效,据此推测维生素 C 作为一种众所周知的清除自由基的抗氧化剂,它在提高男性生育能力方面可能具有一定的作用^[35]。研究表明硫辛酸可通过改善线粒体的能量代谢过程来减少 ROS 生成,进而减轻睾丸与附睾的氧化损伤,为精子的产生与成熟提供良好适宜的微环境,可作为治疗少弱精子症的有效选择^[36]。基于以往研究,抗氧化剂可以减少男性生殖系统 ROS 的蓄积,通过靶向激活 Nrf2/HO-1 信号通路的抗氧化治疗,未来可能成为提高精子质量、治疗男性不育症的有效路径。

4 展 望

男性不育症是临床工作中的一类常见病,发病机制涉及炎症因子、线粒体损伤、细胞凋亡、自噬等方面,并与多种抗氧化蛋白分子之间存在复杂的联系。男性生育能力的低下与生殖系统中氧化损伤的增加和抗氧化能力的下降有关,虽然现有大多数证据强调了 Nrf2/HO-1 信号通路独特的抗氧化活性,一些相关靶向抗氧化剂亦逐步用于治疗男性不育症,但目前具体的实施策略尚缺乏明确的共识,这可能是由于不同抗氧化剂的组合方式、适宜浓度剂量、给药周期及有效性指标监测等方面存在较大个体差异。

因此,在未来的研究中,研究者需要在细胞和动物模型中开展分子水平更深入广泛的研究,并注意 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路中各蛋白分子表达与精液分析等指标的关系,对于指导抗氧化药物的开发与推广,以及男性不育症的临床预防和治疗仍是必要的。

参考文献

- [1] YANG L, XU B, YUAN C X, et al. The Antioxidative action of ZTP by increasing Nrf2/ARE signal pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 5421528.
- [2] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [3] NDISANG J F. Synergistic Interaction between heme oxygenase (HO) and nuclear-factor E2-related factor-2 (Nrf2) against oxidative stress in cardiovascular related diseases [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(10): 1465-1470.
- [4] LIU S H, ZHANG Y C. Effect of levocarnitine on cerebral ischemia-reperfusion rats via activating Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(18): 8168-8174.
- [5] YANG S H, LI P, YU L H, et al. Sulforaphane Protect Against Cadmium-Induced Oxidative Damage in mouse Leydig cells by Activating Nrf2/ARE Signaling Pathway[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 630.
- [6] RYTER S W, ALAM J, CHOI A M K. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications [J]. Physiol Rev, 2006, 86(2): 583-650.
- [7] WANG Z J, LI M, ZHOU Q L, et al. Protective effects of a neurokinin 1 receptor antagonist on airway epithelial mitochondria dysfunction in asthmatic mice via Nrf2/HO-1 activation[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105952.
- [8] 李思颖. Nrf2 缺失加剧 DOX 引起的心脏毒性和心功能障碍[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [9] AHMAD A, ALKHARFY K M, JAN B L, et al. Thymoquinone treatment modulates the Nrf2/HO-1 signaling pathway and abrogates the inflammatory response in an animal model of lung fibrosis[J]. Exp Lung Res, 2020, 46(3/4): 53-63.
- [10] 冯竞成. 氢气对脓毒症小鼠血脑屏障的影响及 Nrf2/HO-1 在其中的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [11] POSS K D, TONEGAWA S. Reduced stress

- defense in heme oxygenase 1-deficient cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(20): 10925-10930.
- [12] YET S F, PERRELLA M A, LAYNE M D, et al. Hypoxia induces severe right ventricular dilatation and infarction in heme oxygenase-1 null mice[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(8): R23-29.
- [13] LEE S J, ZHANG J, CHOI A M, et al. Mitochondrial dysfunction induces formation of lipid droplets as a generalized response to stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 327167.
- [14] YU W H, ZHANG X D, WU H, et al. HO-1 is essential for tetrahydroxystilbene glucoside mediated mitochondrial biogenesis and anti-inflammation process in LPS-Treated RAW264. 7 macrophages[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1818575.
- [15] KI S S, SUK W J, HA K Y, et al. Sildenafil ameliorates advanced glycation end products-induced mitochondrial dysfunction in HT-22 hippocampal neuronal cells[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59(3): 259-268.
- [16] MA M, WANG X, LIU N, et al. Low-dose naltrexone inhibits colorectal cancer progression and promotes apoptosis by increasing M1-type macrophages and activating the Bax/Bcl-2/caspase-3/PARP pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106388.
- [17] TIAN B, LU ZN, GUO X L. Regulation and role of nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2) in multidrug resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 280: 70-76.
- [18] SUN X, GUO S, WANG Y, et al. Neuroprotective effect of Longshengzhi capsule following permanent middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *J Tradit Chin med*, 2020, 7(1): 12-19.
- [19] ZHOU W J, FANG C, ZHANG L W, et al. Thioredoxin domain-containing protein 9 (TXNDC9) contributes to oxaliplatin resistance through regulation of autophagy-apoptosis in colorectal adenocarcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(3): 582-588.
- [20] JIANG T, HARDER B, ROJO DE LA VEGA M, et al. p62 links autophagy and Nrf2 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 199-204.
- [21] JAIN A, LAMARK T, SJOTTEM E, et al. p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 22576-22591.
- [22] SMITH R, KAUNE H, PARODI D, et al. Extent of sperm DNA damage in spermatozoa from men examined for infertility. Relationship with oxidative stress[J]. *Rev Med Chil*, 2007, 135(3): 279-286.
- [23] GRIVEAU J F, LANNOU D L. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology[J]. *Int J Androl*, 1997, 20(2): 61-69.
- [24] YU B, HUANG Z. Variations in Antioxidant Genes and Male Infertility[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 513196.
- [25] JIANG Y G, PENG T, LUO Y, et al. Resveratrol reestablishes spermatogenesis after testicular injury in rats caused by 2, 5-hexanedione [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(13): 1204-1209.
- [26] BADR G, ABDEL-TAWAB H S, RAMADAN N K, et al. Protective effects of camel whey protein against scrotal heat-mediated damage and infertility in the mouse testis through YAP/Nrf2 and PPAR-gamma signaling pathways [J]. *Mol Reprod Dev*, 2018, 85(6): 505-518.
- [27] JIN B W, SYN H U, BONG C J, et al. Protective effect of decursin extracted from angelica gigas in male infertility via Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5901098.
- [28] NAKAMURA B N, LAWSON G, CHAN J Y, et al. Knockout of the transcription factor NRF2 disrupts spermatogenesis in an age-dependent manner [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(9): 1368-1379.
- [29] ZHANG S, TANG Q, WU W, et al. Association between DAZL polymorphisms and susceptibility to male infertility: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4642.
- [30] SIGMAN M, BAAZEEM A, ZINI A. Semen analysis and sperm function assays: what do they mean? [J]. *Semin Reprod Med*, 2009, 27(2): 115-123.

2011,82(9):1138-1143.

- [29] PERKINS G D,JI C,DEAKIN C D,et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*,2018,379(8):711-721.
- [30] YAMAMOTO R,SUZUKI M,HAYASHIDA K,et al. Epinephrine during resuscitation of traumatic cardiac arrest and increased mortality:a post hoc analysis of prospective observational study[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*,2019,27(1):74.
- [31] HANSEN M,SCHMICKER R H,NEWGARD C D,et al. Time to epinephrine administration and survival from nonshockable out-of-hospital cardiac arrest among children and adults[J]. *Circulation*,2018,137(19):2032-2040.
- [32] AOKI M,ABE T,OSHIMA K. Association of prehospital epinephrine administration with survival among patients with traumatic cardiac arrest caused by traffic collisions[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):9922.
- [33] AOKI M,ABE T,SAITOH D,et al. Use of vasopressor increases the risk of mortality in traumatic hemorrhagic shock:a nationwide cohort study in Japan[J]. *Crit Care Med*,2018,46(12):e1145-1151.
- [34] CHIANG W C,CHEN Y,KO P C,et al. Pre-hospital intravenous epinephrine may boost survival of patients with traumatic cardiac arrest;a retrospective cohort study[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*,2015,23:102.
- [35] KEMPTON H,VLOK R,THANG C,et al. Standard dose epinephrine versus placebo in out of hospital cardiac arrest:a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*,2019,37(3):511-517.
- [36] MATSUYAMA T,KOMUKAI S,IZAWA J,et al. Pre-hospital administration of epinephrine in pediatric patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. *J Am Coll Cardiol*,2020,75(2):194-204.
- [37] SHIBAHASHI K,SUGIYAMA K,HAMABE Y. Pediatric out-of-hospital traumatic cardiopulmonary arrest after traffic accidents and termination of resuscitation[J]. *Ann Emerg Med*,2020,75(1):57-65.
- [38] VASSALLO J,WEBSTER M,BARNARD E B G,et al. Epidemiology and aetiology of paediatric traumatic cardiac arrest in England and Wales[J]. *Arch Dis Child*,2019,104(5):437-443.
- [39] HOPSON L R,HIRSH E,DELGADO J,et al. Guidelines for withholding or termination of resuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest[J]. *J Am Coll Surg*,2003,196(3):475-481.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2021-01-28)

(上接第 2313 页)

- [31] DOROSTGHOAL M,KAZEMINEJAD S R,SH AHBAZIAN N,et al. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men[J]. *Andrologia*,2017,49(10):e12762.
- [32] CHEN K,MAI Z,ZHOU Y,et al. Low NRF2 mRNA expression in spermatozoa from men with low sperm motility[J]. *Tohoku J Exp Med*,2012,228(3):259-266.
- [33] BARIK G,CHATURVEDULA L,BOBBY Z. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility:an interventional study[J]. *J Hum Reprod Sci*,2019,12(3):204-209.
- [34] ZHOU Q,WU X,LIU Y,et al. Curcumin improves asthenozoospermia by inhibiting reactive oxygen species reproduction through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation[J]. *Andrologia*,2019,52(4):e13491.
- [35] RIZK N I,RIZK M S,MOHAMED A S,et al. Attenuation of sleep deprivation dependent deterioration in/male fertility parameters by vitamin C[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2020,18(1):2.
- [36] 张国巍,刘玮,商学军. 硫辛酸在男性生殖中的研究进展[J]. *中华男科学杂志*,2017,23(1):82-86.

(收稿日期:2020-09-16 修回日期:2021-01-20)