

·基础研究·

促性腺激素释放激素拮抗剂对盆腔放疗所致卵巢功能损伤的防护作用

谭燕 孙春堂 颜高姝 范子煊 刁鹏 彭倩 罗兴波 王卫东

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院附属肿瘤医院放疗中心(谭燕、孙春堂、颜高姝、范子煊、刁鹏、彭倩、王卫东); 610500, 成都医学院临床医学院(罗兴波)

通信作者: 孙春堂, Email: sunrise14@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.05.006

【摘要】目的 研究促性腺激素释放激素拮抗剂(GnRH-ant)对盆腔放疗所致大鼠卵巢功能损伤的防护作用及潜在保护机制。**方法** 1. 雌性 Wistar 大鼠 10 只, 采用随机数字表法分为促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)组与 GnRH-ant 组, 分别皮下注射醋酸戈舍瑞林 0.25 mg(1 次)、醋酸西曲瑞克 5 μ g(每天, 连续 10 d), 动态观察两组大鼠血清黄体生成素(LH)和雌二醇(E2)水平的变化。2. 雌性 Wistar 大鼠 40 只, 采用随机数字表法分为对照组、GnRH-ant 组、放疗组、GnRH-ant+放疗组, 分别给药及盆腔 ^{60}Co 照射 200 cGy 后, 检测卵巢湿重与血清卵泡刺激素(FSH)、E2 和抗缪勒管激素(AMH)的水平; 分类计数卵巢内各级卵泡总数, 评价卵巢功能的保护情况。两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用最小显著性差异法。**结果** 1. GnRH-a 组的 LH、E2 水平短暂升高后逐渐下降, 10 d 左右达最低值; GnRH-ant 组的 LH、E2 水平迅速下降, 4 d 左右达最低值, 且无“点火效应”。2. 与放疗组比较, GnRH-ant+放疗组的卵巢湿重更高[(37.8 \pm 7.1) mg vs. (58.3 \pm 9.1) mg, $t=5.61$, $P=0.000$]、E2 水平较高[(16.64 \pm 6.54) pg/mL vs. (57.49 \pm 13.45) pg/mL, $t=8.64$, $P=0.000$]、FSH 水平较低[(27.74 \pm 7.75) mIU/mL vs. (8.35 \pm 1.43) mIU/mL, $t=7.75$, $P=0.000$]、AMH 水平较高[(2.23 \pm 0.72) mIU/mL vs. (5.47 \pm 1.32) mIU/mL, $t=6.81$, $P=0.000$]、原始及初级卵泡数明显更高(27.6 \pm 5.1 vs. 46.2 \pm 12.3, $t=4.42$, $P=0.000$), 且差异均有统计学意义。**结论** GnRH-ant 能迅速有效地抑制大鼠卵巢功能的损伤, 且无给药后“点火效应”。放疗前给予 GnRH-ant, 会将大鼠卵巢内的卵泡发育停滞于原始及初级卵泡阶段, 减轻放疗辐射对卵巢功能的损伤。

【关键词】 辐射耐受性; 放射疗法; 卵巢; 辐射防护; 促性腺激素释放激素拮抗剂**基金项目:** 四川省科技厅应用基础上项目(2017JY0298)

Protective effect of gonadotropin releasing hormone antagonist on ovarian function injury induced by pelvic radiotherapy Tan Yan, Sun Chuntang, Yan Gaoshu, Fan Zixuan, Diao Peng, Peng Qian, Luo Xingbo, Wang Weidong

Radiation Therapy Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China(Tan Y, Sun CT, Yan GS, Fan ZX, Diao P, Peng Q, Wang WD); School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China(Luo XB)

Corresponding author: Sun Chuntang, Email: sunrise14@163.com

【Abstract】 Objectives To investigate the protective effect and mechanism of a gonadotropin-releasing hormone antagonist(GnRH-ant) against an ovarian function injury induced by pelvic radiotherapy in a rat model. **Method** 1. Ten female Wistar rats were randomly assigned to gonadotropin-releasing hormone agonist(GnRH-a) and GnRH-ant groups using the random number table method. The rats were subcutaneously injected with goserelin (0.25 mg once) or cetrorelix (5 μ g/day for 10 days). Changes in luteinizing hormone(LH) and estradiol(E2) in each group were dynamically observed. 2. Forty female Wistar rats were randomly divided into four groups(control, GnRH-ant, R, and GnRH-ant+R) and then given

corresponding treatments. Ovarian wet weight, levels of serum LH, E2, and AMH, and the number of follicles at every stage were compared between groups through analysis of variance and independent sample *t*-test. **Results** 1. In the GnRH-a group, LH and E2 levels increased initially and then gradually decreased, reaching a low value in approximately 10 d. In the GnRH-ant group, LH and E2 levels decreased rapidly, reaching the minimum value in 4 d without flare-up effect. 2. After pelvic radiotherapy, the ovarian wet weight in the GnRH-ant+R group was significantly higher[(58.3±9.1) mg *vs.* (37.8±7.1) mg, *t*=5.61, *P*=0.000] than that in group R. In the GnRH-ant+R group, the levels of E2[(57.49±13.45) pg/mL *vs.* (16.64±6.54) pg/mL, *t*=8.64, *P*=0.000] and AMH[(5.47±1.32) mIU/mL *vs.* (2.23±0.72) mIU/mL, *t*=6.81, *P*=0.000] were significantly higher than those in group R. The FSH level in GnRH-ant+R group was significantly lower[(27.74±7.75) mIU/mL *vs.* (8.35±1.43) mIU/mL, *t*=7.75, *P*=0.000] than that in group R. The number of primordial and primary follicles in group GnRH-ant+R was significantly higher(46.2±12.3 *vs.* 27.6±5.1, *t*=4.42, *P*=0.000) than that in group R. **Conclusions** GnRH-ant can rapidly induce ovarian inhibition without flare-up effect. Subcutaneous injection of GnRH-ant before pelvic radiotherapy can inhibit the ovary and stop the follicles in the primary and primordial follicle stages, thus reducing the damage induced by radiotherapy.

【Key words】 Radiation tolerance; Radiotherapy; Ovary; Radiation protection; Gonadotropin releasing hormone antagonist

Fund program: Application Foundation Project from Department of Science and Technology of Sichuan Province (2017JY0298)

放射治疗(简称放疗)是恶性肿瘤重要的治疗手段,卵巢对放射线高度敏感,较低的剂量即可能导致卵巢早衰^[1-2]。如何消除或减轻放疗对卵巢功能损伤的研究具有重要临床意义。相关研究及我们前期研究结果已证明,在放化疗前给予促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)能够减少其对卵巢功能的损害^[3-4]。但由于GnRH-a存在“点火效应”,因此在GnRH-a应用后约2周才可以进行放化疗,否则会使卵巢受到更严重的损害,这一缺点易导致治疗时机的延误,造成不良结果^[5-6]。促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRH-ant)是促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)类似物家族中的拮抗剂,相比激动剂,它可快速抑制性腺轴和卵巢,且无明显“点火效应”^[7]。但对于其能否对放疗中的卵巢起保护作用,目前国内外相关研究甚少。本研究拟采用大鼠盆腔照射模型,通过在放疗前应用GnRH-ant抑制卵巢功能,观察其对放疗所致卵巢功能损伤的保护作用,并对其防护作用机制展开研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物及动情周期的判断

雌性无特定病原级Wistar大鼠50只,鼠龄8~10周,体质量220~250 g,购自四川大学华西实验

动物中心,饲养于无特定病原级动物房,人为控制光照周期(12 h明、12 h暗),控制室内温度在(25±1)℃,相对湿度保持在55%~65%,大鼠随意采食全价鼠饲料及清洁水。为了保证实验中大鼠处于同步动情周期,避免不同动情周期对实验结果的干扰,本实验采用阴道分泌物涂片法判断大鼠所处动情周期。具体操作方案:每日早晨7点刮取大鼠阴道分泌物,显微镜下观察分泌物特点,根据分泌物形态特点判断大鼠所处动情周期,每次实验均选用有正常动情周期且处于同步动情周期的大鼠。

1.2 主要试剂

GnRH-ant注射用醋酸西曲瑞克(Cetrorelix,思则凯)购自瑞士雪兰诺大药厂。GnRH-a醋酸戈舍瑞林注射液(Goserelin,诺雷得)购自阿斯利康药业(中国)有限公司。大鼠黄体生成素(luteinizing hormone, LH)酶联免疫分析试剂盒购自上海科兴商贸有限公司。大鼠卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)分析试剂盒(ELISA Kit)购自上海生工生物工程股份有限公司。大鼠雌二醇(estradiol, E2)分析试剂盒(ELISA Kit)购自上海晨易生物科技有限公司。大鼠抗缪勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)分析试剂盒(ELISA Kit)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.3 大鼠的分组与给药

取同步动情周期的雌性Wistar大鼠10只,采

用随机数字表法将其分为 GnRH-a 组与 GnRH-ant 组, 分别于大鼠动情期给予以下处理, GnRH-a 组: 醋酸戈舍瑞林注射液皮下注射 0.25 mg (1 次); GnRH-ant 组: 醋酸西曲瑞克 5 μg 溶于 0.5 mL 生理盐水皮下注射, 每日 1 次, 连续 10 d。从第 1 天给药后大鼠每日经尾静脉采血, 采用酶联免疫吸附法连续测定两组大鼠血清 LH (15 d) 和 E2 (16 d) 的水平变化。

取同步动情周期的雌性 Wistar 大鼠 40 只, 采用随机数字表法将大鼠分为对照组、GnRH-ant 组、放疗组和 GnRH-ant+放疗组。于动情期分别给予以下处理, 对照组: 皮下注射 0.9% 生理盐水 0.5 mL; GnRH-ant 组: 醋酸西曲瑞克 5 μg 溶于 0.5 mL 生理盐水皮下注射 (每日 1 次, 连续 10 d); 放疗组: 6 cm \times 6 cm 小野盆腔 ^{60}Co 照射 200 cGy, 1 次; GnRH-ant+放疗组: 醋酸西曲瑞克 5 μg 溶于 0.5 mL 生理盐水皮下注射, 每日 1 次, 连续注射 4 d 后行 6 cm \times 6 cm 小野盆腔 ^{60}Co 照射 200 cGy (1 次), 继续给药 (连续 6 d), 共 10 d。停药 15 d 后取血, 检测血清 FSH、E2 和 AMH 的水平。采用颈椎脱臼法处死大鼠, 解剖切取各组大鼠双侧卵巢, 称取卵巢湿重。为了解 GnRH-ant 对卵巢抗辐射保护功能的主要作用阶段及具体作用机制, 在实验终点时, 将各组大鼠卵巢分别进行石蜡包埋处理, 石蜡切片行苏木精-伊红染色法染色, 分类计数卵巢内各级卵泡总数, 评价卵巢功能的保护情况。

1.4 大鼠盆腔照射方法与技术

因大鼠体型较小, 无法行单独照射卵巢, 故采用盆腔正方形射野进行卵巢所在区域照射。具体操作方法: 腹腔注射 7% 水合氯醛 1.5 mL, 待大鼠麻醉后, 取仰卧位, 大鼠专用固定体架拉伸捆绑固定四肢, 暴露大鼠腹部及盆腔; 采用中国核动力研究所 ^{60}Co 远距离 GWXG-80 型治疗机, 机架角 0° , 单前野垂直照射。为了确保组内放射治疗处理的一致性, 需要在 1 个照射野内 1 次性对 1 只 (共 10 只) 小鼠并排同时进行照射, 故将源皮距 (SSD) 80 cm 修改为 100 cm, 并相应对百分深度剂量及其他放疗剂量相关参数进行了重新计算与测量, 保证了小鼠受照剂量的准确性。射野上界为肋缘下, 下界为肛门口, 左右界开放, 射野面积 6 cm \times 6 cm, 处方深度根据既往解剖所得大鼠卵巢平均深度数据 1 cm, 处方剂量给予 200 cGy,

1 次。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量结果均采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据符合正态分布且方差齐, 采用两组间比较独立样本 t 检验, 多组间比较通过单因素方差分析并采用最小显著性差异法 (LSD)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GnRH-a 与 GnRH-ant 对卵巢功能抑制的对比

由图 1 可见, GnRH-a 组在给药后 LH 水平先表现为一过性升高, 6 d 左右达最高峰 [(37.70 \pm 7.50) IU/L], 在第 11 天左右达到最大抑制状态 [(0.37 \pm 1.12) IU/L]; GnRH-ant 组在给药后血清 LH 水平迅速下降, 4 d 左右即可达到最大抑制状态 [(0.46 \pm 1.37) IU/L], 停药后 5 d (1 个动情周期) 左右, LH 即可恢复治疗前水平 [(15.20 \pm 4.26) IU/L], 上述两组的血清 LH 水平变化有明显不同。

血清 E2 水平的变化滞后于 LH 的变化。由图 2 可见, GnRH-ant 组血清 E2 水平在 5 d 左右达最大抑制状态 [(0.40 \pm 0.52) pg/mL], 停药后 5 d (1 个动情周期) E2 水平恢复到治疗前水平 [(46.80 \pm 6.71) pg/mL]; GnRH-a 组在给药后 E2 的水平表现为一过性升高, 7 d 左右达最大值 [(146.00 \pm 23.70) pg/mL], 12 d 左右达到最大抑制状态 [(0.60 \pm 0.73) pg/mL]。GnRH-a 组和 GnRH-ant 组的 E2 水平变化与 LH 的变化趋势相同。

2.2 GnRH-ant 诱导卵巢功能放疗保护实验

2.2.1 大鼠盆腔卵巢照射时间点的选择

经数据分析结果显示, 注射醋酸西曲瑞克后大鼠卵巢功能迅速受到抑制, 4 d 前后即可达到最大抑制水平。因此, 将大鼠卵巢照射时间确定在 GnRH-ant 组给药后第 4 天, 并在照射后继续连续给药 6 d。

2.2.2 各组大鼠卵巢外观及平均湿重的比较

解剖各组大鼠, 肉眼可见放疗组大鼠卵巢明显萎缩, 表面呈暗红色且布满微小出血点, 质地较硬; GnRH-ant+放疗组卵巢表面呈淡粉红色且无明显皱缩, 质地柔软。称取各组大鼠双侧卵巢湿重, 对照组 [(64.3 \pm 13.5) mg]、GnRH-ant 组 [(59.7 \pm 11.2) mg] 和 GnRH-ant+放疗组 [(58.3 \pm 9.1) mg] 比

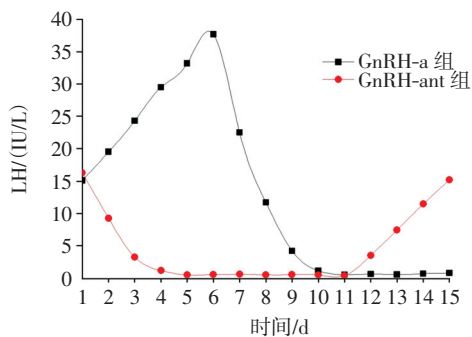


图1 GnRH-a 组与 GnRH-ant 组给药后大鼠血清 LH 水平的变化 图中, LH: 黄体生成素; GnRH-a: 促性腺激素释放激素激动剂; GnRH-ant: 促性腺激素释放激素拮抗剂。

Fig.1 Dynamic change of serum luteinizing hormone(LH) of the rats after administration of gonadotropin releasing hormone agonist(GnRH-a) and gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRH-ant) group

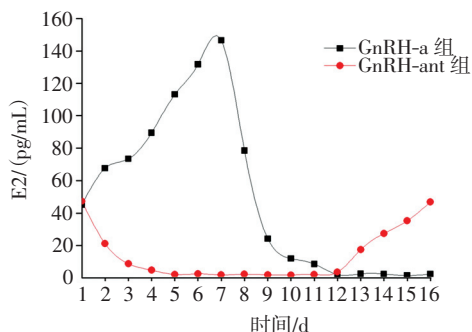


图2 GnRH-a 组与 GnRH-ant 组给药后大鼠血清 E2 水平的变化 图中, E2: 雌二醇; GnRH-a: 促性腺激素释放激素激动剂; GnRH-ant: 促性腺激素释放激素拮抗剂。

Fig.2 Dynamic change of serum estradiol(E2) of the rats after administration of gonadotropin releasing hormone agonist(GnRH-a) and gonadotropin releasing hormone antagonist (GnRH-ant) group

较, 差异均无统计学意义($t=-0.31\sim-1.16$, 均 $P>0.05$); GnRH-ant+放疗组与放疗组[(37.8±7.1) mg]比较, 卵巢湿重较高且差异有统计学意义($t=5.61$, $P=0.000$); GnRH-ant 组与对照组比较, 在卵巢外观、形态、质地等方面无明显差异, GnRH-ant 组卵巢湿重略小于对照组, 但差异无统计学意义($t=0.829$, $P=0.418$)。

2.2.3 各组大鼠血清 FSH、E2 和 AMH 水平的变化

在 GnRH-ant 组停药后第 15 天, 测量各组大鼠血清 FSH、E2 和 AMH 水平, 结果见表 1。放疗组在照射后卵巢功能受损, 与对照组比较, 血清 E2 的水平降低、FSH 水平呈反馈性升高; GnRH-ant+放疗组的激素水平较对照组也表现为卵巢功能

受损, 即 E2 的水平降低和 FSH 的升高, 但与放疗组相比, 其 E2 水平较高、FSH 水平较低, 且差异均有统计学意义($t=8.64、7.75$, 均 $P=0.000$)。除了 E2 及 FSH 这两个易受月经周期影响的指标外, 在目前认为反映卵巢储备功能较稳定的指标 AMH 的测定中, GnRH-ant+放疗组与放疗组比较, AMH 水平显著较高且差异有统计学意义($t=6.81$, $P=0.000$)。

表 1 醋酸西曲瑞克治疗后 4 组大鼠血清 FSH、E2 和 AMH 的水平($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Levels of serum estradiol(E2), follicle-stimulating hormone(FSH) and anti-mullerian hormone(AMH) in 4 groups after cetorelix acetate treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	FSH/(mIU/mL)	E2/(pg/mL)	AMH/(mIU/mL)
对照组	8.12±1.23	73.55±15.78	7.72±4.03
GnRH-ant 组	9.24±1.37	69.63±4.81	8.34±3.43
放疗组	27.74±7.75	16.64±6.54	2.23±0.72
GnRH-ant+放疗组	8.35±1.43 ^a	57.49±13.45 ^a	5.47±1.32 ^a

注: 表中, ^a: 与放疗组比较, 差异均有统计学意义($t=7.75、8.64、6.81$, 均 $P<0.01$)。FSH: 卵泡刺激素; E2: 雌二醇; AMH: 抗缪勒管激素; GnRH-ant: 促性腺激素释放激素拮抗剂。

2.2.4 各组大鼠卵巢内各期卵泡分类的计数结果

通过统计分析, 我们发现 GnRH-ant+放疗组与放疗组相比, 生长卵泡和成熟卵泡的数量差异均无统计学意义($t=0.67\sim0.88$, $P>0.05$); 原始、初级卵泡的数量较高, 且差异有统计学意义($t=4.42$, $P=0.000$)。具体数据见表 2。

表 2 4 组大鼠各型卵泡的计数比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of various types of follicular counts in rats of 4 groups($\bar{x}\pm s$)

分组	原始、初级卵泡	生长卵泡	成熟卵泡
对照组	73.7±7.6	41.5±5.2	12.6±43.2
GnRH-ant 组	67.4±11.4	24.3±4.1	9.7±2.6
放疗组	27.6±5.1	7.5±1.9	3.9±1.3
GnRH-ant+放疗组	46.2±12.3 ^a	6.8±2.7	4.5±1.7

注: 表中, ^a: 与放疗组比较, 差异有统计学意义($t=4.42$, $P=0.000$)。GnRH-ant: 促性腺激素释放激素拮抗剂。

3 讨论

放疗是诸多盆腔恶性肿瘤必要的治疗手段, 放疗不但能根治肿瘤还能有效预防手术后复发, 特别是对于女性患者的宫颈癌、内膜癌、直肠癌等。生

殖性腺是对射线超敏的器官。如何在肿瘤放疗的同时减轻对卵巢功能的影响是亟待解决的问题^[8]。

既往的研究曾发现青春期前的女性卵巢对外源性有害刺激较不敏感。这一特点提示科学家可人为制造这一状态,以期达到保护放疗患者卵巢功能的目的^[9]。而其主要使用的手段就是 GnRH 类似物,基于对垂体 GnRH 受体的不同作用, GnRH 类似物包括 GnRH-a 和 GnRH-ant。我们之前的研究结果表明,在放疗前应用 GnRH-a 诱导卵巢休眠,能减轻对卵巢功能的损伤,但是由于“点火效应”的存在,需要在使用 GnRH-a 约 2 周后方可开始放疗,这将会延误肿瘤治疗的时机^[3]。在既往的研究中,研究者观察到了 GnRH 类似物中的拮抗剂可以快速、可逆地抑制促性腺激素的分泌,因此该药物多被用于辅助生殖医学^[10]。在本研究中,我们对比了 GnRH-ant 和 GnRH-a 对大鼠卵巢相关激素的作用,结果发现, GnRH-ant 对大鼠卵巢功能的抑制比 GnRH-a 更为迅速有效,4 d 左右即可达到最大抑制状态,且没有 GnRH-a 给药后的短暂 FSH 与 E2 水平的升高,即所谓的“点火效应”,这一优点在临床中具有重要意义。这意味着,只要在放疗前通过简短的 GnRH-ant 预处理,就可以开始肿瘤的放疗,而传统所使用的 GnRH 兴奋剂,如戈舍瑞林或亮丙瑞林等,则需在给药后近两周才能进行放疗,如果不按此时间进行将导致更为严重的卵巢功能损伤,因为应用 GnRH-a 后产生的点火效应将使照射后的卵巢变得更为敏感^[11]。

在本研究中,我们观察到放疗组在放疗后卵巢湿重的显著减轻和间质纤维化,卵巢表面布满微小出血点;而在 GnRH-ant+放疗组,这一情况明显好转,放疗后其 E2 水平显著高于放疗组,而 FSH 水平显著较低,提示其卵巢功能得到了较大程度的保护。目前公认、能较好地反映卵巢储备功能的是 AMH 水平, GnRH-ant+放疗组的 AMH 水平显著高于放疗组。以上提示放疗前通过 GnRH-ant 预处理可以对卵巢功能起到保护作用。卵巢功能的有效行使,虽然受 FSH、LH 和 E2 等相关激素的调控,但卵巢内现存卵泡数量才是卵巢储备功能的根本指标,尤其是今后具备向成熟卵泡发育的原始及初级卵泡数量。在卵巢分类计数中, GnRH-ant 组的原始、初级卵泡数高于对照组,这说明 GnRH-ant 能够阻滞卵泡的发育。放疗组的卵巢呈现出明显的间

质纤维化且卵巢中散布大量的早期闭锁卵泡,而在 GnRH-ant+放疗组,保留了大量的原始、初级卵泡。这是卵巢在放疗损伤后恢复功能的物质基础。此外,由组织血液灌注情况决定的氧合水平也是决定放疗敏感性的一个重要因素,通常血供丰富的组织对放疗更为敏感^[12]。我们观察到放疗组的卵巢表面呈暗红色,且较多的散在出血灶,表明曾有过一个血流大量灌注的过程,而 GnRH-ant+放疗组的卵巢表面呈淡红色,有血流过度灌注的痕迹,我们推测 GnRH-ant 有可能通过调节 LH 水平,减少卵巢血供,进而降低其放射敏感性。

综上所述,本研究结果表明 GnRH-ant 能够较 GnRH-a 更快地对卵巢功能进行抑制,且无 GnRH-a 所致的“点火效应”。GnRH-ant 能够通过将卵泡阻滞在对射线相对不敏感的原始、初级卵泡阶段,降低放射线对卵巢功能的损伤。但对这一过程中所涉及的分子生物学过程及其调控作用的关键时间节点,还有待进一步研究揭示。另外本研究也存在一些不足之处,由于大鼠动情周期与女性存在一定差别,本研究结论能否应用于人体,还有待进一步临床研究证实。

利益冲突声明 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 谭燕负责实验方法的建立、实验的实施、数据的获取与分析;孙春堂负责研究命题的设计、体外数据的初步收集与分析、论文的撰写与审阅;颜高姝、范子焯、刁鹏、彭倩负责实验的实施、数据的分析;罗兴波负责实验动物的购买、饲养及动物模型的处理;王卫东负责方法学的指导、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Adriaens I, Smitz J, Jacquet P. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages[J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(3): 359-377. DOI: 10.1093/humupd/dmn063.
- [2] Said RS, El-Demerdash E, Nada AS, et al. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1(SIRT1) and poly(ADP-ribose) polymerase 1(PARP-1)[J]. Biochem Pharmacol, 2016, 103: 140-150. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.01.019.
- [3] 谭燕,颜高姝,刁鹏,等.促性腺激素释放激素激动剂对辐射所致大鼠卵巢功能损伤的防护作用研究[J].国际放射医学核医学杂志,2017,41(5): 314-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.

(下转第 435 页)

- [4] Lin W, Zhang X, Qian L, et al. Doxorubicin-Loaded Unimolecular Micelle-Stabilized Gold Nanoparticles as a Theranostic Nanoplatfor for Tumor-Targeted Chemotherapy and Computed Tomography Imaging[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(12): 3869–3880. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00810.
- [5] Sasidharan S, Bahadur D, Srivastava R. Albumin stabilized gold nanostars: A biocompatible nanoplatfor for SERS, CT imaging and photothermal therapy of cancer[J]. *Rsc Advances*, 2016, 6(87): 84025–84034. DOI: 10.1039/C6RA11405A.
- [6] 翟宏菊, 戴晓威, 曹爽, 等. 金纳米粒子的合成、性质及其应用新进展[J]. *吉林师范大学学报(自然科学版)*, 2017, 38(2): 13–16. DOI: 10.16862/j.cnki.issn1674–3873.2017.02.003.
- Zhai HJ, Dai XW, Cao S. New Progress of Synthesis, Properties and Applications of Gold Nanoparticles[J]. *J Jilin Normal Univ (Natural Science Edition)*, 2017, 38(2): 13–16.
- [7] 余建明. 实用医学影像技术[M]. 人民卫生出版社, 2015: 501.
- Yu JM. Practical medical imaging technology[M]. People's health press, 2015: 501.
- [8] Beik J, Jafariyan M, Montazerabadi A, et al. The benefits of folic acid-modified gold nanoparticles in CT-based molecular imaging: radiation dose reduction and image contrast enhancement[J/OL]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017: 1–9[2018–01–05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29233015>. DOI: 10.1080/21691401.2017.1408019.
- [9] Seibert JA, Boone JM. X-ray imaging physics for nuclear medicine technologists. Part 2: X-ray interactions and image formatio[J]. *J Nucl Med Technol*, 2005, 33(1): 3–18.
- [10] Kang S, Eom J, Kim B, et al. Evaluation of gold K-edge imaging using spectral computed tomography with a photon-counting detector: A Monte Carlo simulation study[J]. *Optik-Inter J Light Electron Optics*, 2017, 140: 253–260. DOI: 10.1016/j.ijleo.2017.04.062.
- [11] 李锋坦, 李东, 张云亭. 管电压对 CT 值测量、辐射剂量及图像质量影响的模型研究[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(5): 458–461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005–1201.2013.05.016.
- Li FT, Li D, Zhang YT. Influence of tube voltage on CT attenuation, radiation dose, and image quality: phantom study[J]. *Chin J Radiol*, 2013, 47(5): 458–461.
- (收稿日期: 2018–01–07)
- ~~~~~
- (上接第 424 页)
- 2017.05.002.
- Tan Y, Yan GS, Diao P, et al. Protective effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on ovarian functional impairment caused by radiation in rats[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(5): 314–320.
- [4] Del Mastro L. Temporary ovarian suppression with goserelin and ovarian function protection in patients with breast cancer undergoing chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24): 3339–3340. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9942.
- [5] Guenther V, Alkatout I, Junkers W, et al. Fertility Preservation in Female Patients with Breast Cancer—a Current Dreview[J]. *Geburtshife FrauenheilkD*, 2017, 77(10): 1088–1094. DOI: 10.1055/s-0043-119543.
- [6] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 923–932. DOI: 10.1056/NEJMoa1413204.
- [7] Baines E. GnRH antagonist protects ovarian function[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(8): 675.
- [8] Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(1): 64–73. DOI: 10.1056/NEJMra043475.
- [9] Rodriguez-Wallberg K, Turan V, Munster P, et al. Can ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients?[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2): 357. DOI: 10.1093/annonc/mdv554.
- [10] Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type[J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(5): 560–579. DOI: 10.1093/humupd/dmx017.
- [11] Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 903–909. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8185.
- [12] Song G, Chen Y, Liang C, et al. Catalase-Loaded TaOxNanoshells as Bio-Nanoreactors Combining High-Z Element and Enzyme Delivery for Enhancing Radiotherapy[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(33): 7143–7148. DOI: 10.1002/adma.201602111.
- (收稿日期: 2018–06–26)