

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.001

文章编号: 1005-8982(2019)07-0001-06

基础研究·论著

## SIRT1 基因在衰老雌鼠卵巢中的表达变化\*

王飞清<sup>1</sup>, 李艳菊<sup>2</sup>, 陶奕汐<sup>1</sup>, 杨华<sup>1</sup>, 黄璜<sup>1</sup>, 王琨<sup>1</sup>, 刘洋<sup>1</sup>

(1. 贵阳中医学院第一附属医院 检验科, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属医院 血液科, 贵州 贵阳 550004)

**摘要:** **目的** 探讨 SIRT1 基因在衰老雌鼠卵巢中的表达变化。**方法** 选用 30 只清洁级 SD 雌性大鼠为研究对象, 分别于 6、12、24、48 及 72 周股动脉取血处死。每 3 天对雌鼠进行称重并记录, 采用二硫代二硝基苯甲酸法检测谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 采用 Fe<sup>3+</sup> 还原法检测总抗氧化能力 (T-AOC), 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清中促黄体激素 (LH)、促卵泡激素 (FSH)、雌二醇 (E<sub>2</sub>) 水平, 光学显微镜观察卵巢组织结构有无形态学改变, 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 SIRT1 mRNA, 免疫组织化学法检测 SIRT1 蛋白水平。**结果** 与 6、12 及 48 周比较, 48 和 72 周雌鼠血清 GSH-Px 和 T-AOC 水平下降 ( $P < 0.05$ ), 72 周 GSH-Px 与 48 周比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 48 周 T-AOC 与 12 周比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 6、12 及 48 周比较, 48 和 72 周雌鼠血清 FSH 和 LH 水平升高 ( $P < 0.05$ ), 72 周 FSH 和 LH 水平与 48 周比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。48 和 72 周雌鼠血清 E<sub>2</sub> 水平逐渐降低, 12 和 24 周 E<sub>2</sub> 水平与 48 周比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 72 周 E<sub>2</sub> 水平与各组比较, 差异有统计意义 ( $P < 0.05$ )。随着时间的延长, 雌鼠卵巢 SIRT1 基因逐渐降低, 48 和 72 周与 6、12 及 24 周 SIRT1 mRNA 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。48 和 72 周与 6 和 12 周 SIRT1 蛋白水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 72 周与 6、12 及 24 周 SIRT1 蛋白水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。48 周雌鼠卵巢组织闭锁卵泡增多, 黄体 and 各级发育卵泡减少, 组织间隙可见少量脂滴。72 周雌鼠卵巢组织闭锁卵泡明显增多, 黄体 and 各级发育卵泡明显减少, 卵泡颗粒细胞减少, 排列松散, 组织间隙可见大量脂滴, 呈现明显衰老的特征。**结论** 衰老大鼠体重增加, GSH-Px 和 T-AOC 表达下降, 性激素分泌紊乱, 卵巢 SIRT1 mRNA 表达和蛋白水平降低, 卵巢明显退化。

**关键词:** 衰老; 大鼠, Sprague-Dawley; 卵巢; 基因

**中图分类号:** R711.75

**文献标识码:** A

## Expressional alteration of SIRT1 in ovarian of aging rats\*

Fei-qing Wang<sup>1</sup>, Yan-ju Li<sup>2</sup>, Yi-xi Tao<sup>1</sup>, Hua Yang<sup>1</sup>, Huang Huang<sup>1</sup>, Kun Wang<sup>1</sup>, Yang Liu<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Guizhou Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550001, China; 2. Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression changes of SIRT1 gene in ovary of aging female rats. **Methods** A total of 50 SD female rats were raised and sacrificed at 6, 12, 24, 48 and 72 weeks. Weigh were recorded every 3 days. The GSH-Px activity and T-AOC were determined by dithio dinitrobenzoic acid method and Fe<sup>3+</sup> reduction method, respectively. Serum levels of LH, FSH and E<sub>2</sub> were detected by ELISA. Morphological

收稿日期: 2018-09-23

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 31660326); 贵州省科技厅项目 (No: 黔科合 LH 字 [2017]7127 号、黔科合 LH 字 [2017]7128 号、黔科合基础 [2018]1015); 贵州省卫生计生委科学技术基金项目 (No: gzwjkj2017-1-055); 贵州省中医药、民族医药科学技术研究专项课题 (No: QZYY-2018-018)

[通信作者] 刘洋, E-mail: ly7878@163.com

changes of ovarian tissue were observed by light microscopy. Expression of SIRT1 was detected by qPCR and immunohistochemistry. **Results** Serum levels of GSH-Px, T-AOC and  $E_2$  in female rats were decreased significantly along with aging ( $P < 0.05$ ), and statistically significant difference among various time point was observed in terms of GSH-Px, T-AOC and  $E_2$  ( $P < 0.05$ ). Circulating levels of FSH and LH were upregulated obviously along with aging ( $P < 0.05$ ), and statistically significant difference among various time points were witnessed in terms of FSH and LH. With the prolongation of time, both protein and mRNA levels of *SIRT1* gene in female ovarian were downregulated gradually, and statistical significance was obtained among various time points ( $P < 0.05$ ). At the time point of 48 weeks, increased atresia follicles and decreased amount of luteal and developmental follicles as well as lipid droplets were observed in female ovarian tissue. **Conclusions** Aging ovary is manifested with decrease in GSH-Px and T-AOC as well as sexual hormone disorder, which may be mediated through downregulation of SIRT1 expression.

**Keywords:** aging; female; ovary; gene

衰老是机体在生命活动过程中一种渐进性的组织、器官退行性改变,其发生机制复杂,涉及多个衰老基因的异常调控。目前研究认为,衰老的病理生理机制主要是随着年龄增长导致机体损伤的累积所致<sup>[1-2]</sup>。*SIRT1* 是一种长寿基因,该基因的缺失将导致机体提前衰老,其参与大量与衰老相关的生理病理过程<sup>[3]</sup>。研究发现,*SIRT1* 具有修复细胞的 DNA 损伤、延长寿命、抗氧化等作用,在氧化应激条件下维持细胞存活并达到延长细胞寿命的效果<sup>[4-5]</sup>。机体中卵巢是较早发生衰老的器官之一,有研究发现卵泡闭锁是卵巢功能减退的直接因素,在该过程中卵巢细胞凋亡发挥重要作用<sup>[6]</sup>。本实验复制了自然衰老雌鼠模型,通过观察雌鼠体重、氧化水平、性激素水平的变化,并进一步检测卵巢 *SIRT1* 基因表达情况,解析 *SIRT1* 在卵巢功能中的作用。这将为缓解雌性卵巢衰老提出新的思路和方法,为临床卵巢功能保护和生殖能力改善的药物开发提供有实用价值的科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 动物** 30 只 5 周清洁级 SD 雌性大鼠由贵州医科大学动物实验中心提供,批号为 [SCXK(黔)2012-0001]。

**1.1.2 主要仪器和试剂** T5000Y 型电子天平(美国双杰兄弟有限公司常熟双杰测试仪器厂),FA1204B 分析天平(上海精科天美科学仪器有限公司),Olympus 双目光学显微镜(奥林巴斯光学工业株式会社),TGL-16M 高速台式冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司),-80℃冰箱(日本 Sanyo 公司)。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、总抗氧化能力(total-anti-oxidation capacity, T-AOC)

试剂盒(南京建成生物工程研究所),SIRT1 抗体(武汉博士德生物工程有限公司),促黄体激素(luteotropic hormone, LH)、促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇(Estradiol,  $E_2$ )试剂盒(上海联科生物技术有限公司),实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)(北京全式金生物技术有限公司),Trizol 试剂盒(大连宝生物工程有限公司)。引物序列由 Primer 3 设计,上海英俊公司合成。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物处理** 雌鼠自由饮用自来水和饲料,根据医用实验动物学显示<sup>[7]</sup>,大鼠在 4 周相当于 3 ~ 5 岁,12 周相当于 10 ~ 12 岁,24 周相当于 18 ~ 20 岁,48 周相当于 35 ~ 40 岁,72 周相当于 50 ~ 55 岁,72 周确定为大鼠老年期。因此本实验将雌鼠分为 6、12、24、48 及 72 周饲养,于不同时间段用 10% 水合氯醛麻醉,股动脉取血处死 6 只雌鼠。取出卵巢剔除脏器周围脂肪和结缔组织,滤纸吸干表面血液,将一侧卵巢迅速分装至 -80℃ 冰箱冷冻保存备用,另一侧卵巢用多聚甲醛溶液固定。

**1.2.2 体重测量** 每 3 天早上(8:00 ~ 10:00)用电子天平对雌鼠进行称重并记录。

**1.2.3 氧化水平检测** 股动脉取血,3 500 r/min 离心 10 min 分装血清低温保存备用。采用二硫代二硝基苯甲酸法检测 GSH-Px 活性;采用  $Fe^{3+}$  还原法检测 T-AOC,严格按照试剂盒说明书步骤完成实验。

**1.2.4 性激素检测** 股动脉取血,用黄色分离胶促凝管收集血液 8 ~ 10 ml,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清于 Epp 管中分装,放于 -20℃ 的冰箱中保存备用。血清放 37℃ 电热恒温水浴锅中解冻,采用 ELISA 法检测血清中的 LH、FSH、 $E_2$  水平,严格按照试剂盒说

说明书步骤完成实验。

**1.2.5 qRT-PCR 检测卵巢组织中 *SIRT1* mRNA 表达** 取 1 g 卵巢组织加入 Trizol 试剂, 根据试剂盒说明书操作提取卵巢组织总 RNA, 进行基因片段扩增并定量。cDNA 反应体系: 总 RNA 样品为 2.5  $\mu$ l, Random primer 1  $\mu$ l, 2 $\times$  ES Reaction Mix 10  $\mu$ l, Enzyme Mix 1  $\mu$ l, gDNA Remover 1  $\mu$ l, 加无酶水至总体积 20  $\mu$ l。PCR 反应体系: 各 PCR 反应管中所加模板 RNA 的量约为 1.8  $\mu$ l, 正反向引物各 0.5  $\mu$ l, Green qPCR Super Mix 10  $\mu$ l, 加无酶水至总体积 20  $\mu$ l。反应条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 94 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 45 $^{\circ}$ C 退火 15 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 s, 共 45 个循环。*SIRT1* PCR 扩增结果通过 PCR 仪记录的 Ct 值对起始模板相对定量分析。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列	长度 /bp
<i>SIRT1</i>	正向: 5'-AGGGAACCTCTGCCTCATCTAC-3'	105
	反向: 5'-GGCATACTCGCCACCTAACCT-3'	
$\beta$ -actin	正向: 5'-GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3'	162
	反向: 5'-GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG-3'	

**1.2.6 免疫组织化学法检测卵巢组织 *SIRT1* 蛋白** 处死雌鼠后, 迅速取其一侧卵巢, 立即放入 10% 中性甲醛固定液中固定, 待固定液浸透后, 用锋利的刀片取大小 1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm 左右的卵巢组织, 石蜡包埋, 常规切片, 免疫组织化学法检测卵巢组织 *SIRT1* 蛋白表达情况。*SIRT1* 蛋白定位于细胞浆中, 阳性细胞胞浆着色呈棕黄色, 不显棕黄色者为阴性细胞。在高倍镜下, 每张切片随机取 5 个视野, 计算每个视野下 100 个细胞中阳性细胞百分比 (阳性细胞数 / 总细胞数)。

**1.2.7 观察卵巢组织病理形态** 处死雌鼠后, 迅速取下一侧卵巢, 经多聚甲醛溶液固定 3 d 后, 常规取材、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色。光学显微镜下观察卵巢组织结构有无形态学改变。

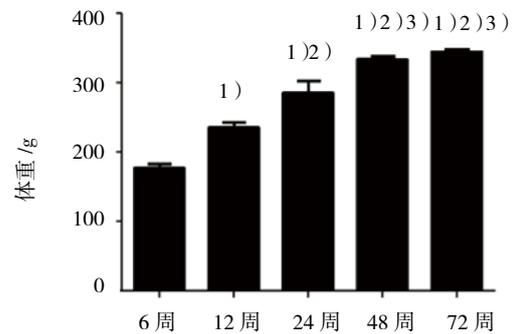
### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 符合正态分布且方差齐的数据, 多组比较采用单因素方差分析, 进一步的两两比较采用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同时间点雌鼠体重变化

雌鼠体重 6、12、24、48 及 72 周分别为 (178.167  $\pm$  11.957)、(236.833  $\pm$  14.580)、(303.667  $\pm$  13.171)、(334.850  $\pm$  10.504) 及 (346.500  $\pm$  5.541) g, 随着时间的延长, 雌鼠体重逐渐增加 ( $F = 223.470$ ,  $P = 0.000$ ), 除 48 与 72 周比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 其他时间点两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1。



1) 与 6 周比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 12 周比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与 24 周比较,  $P < 0.05$

图 1 各时间点大鼠体重变化趋势 ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

### 2.2 不同时间点雌鼠氧化水平变化

雌鼠血清 GSH-Px 在 6、12、24、48 及 72 周表达水平比较, 差异有统计学意义 ( $F = 19.471$ ,  $P = 0.000$ ), 6、12 及 24 周比较, 雌鼠血清 GSH-Px 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 48 和 72 周雌鼠血清 GSH-Px 较 6、12 及 24 周下降, 72 周雌鼠血清 GSH-Px 与 48 周比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

雌鼠血清 T-AOC 在 6、12、24、48 及 72 周表达水平比较, 差异有统计学意义 ( $F = 6.518$ ,  $P = 0.001$ ), 6、12 及 24 周比较, 雌鼠血清 T-AOC 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 48 和 72 周雌鼠血清 T-AOC 下降较 6、12 及 24 周 ( $P < 0.05$ ), 且 12 与 48 周比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 72 周雌鼠血清 T-AOC 与 6、12 及 24 周比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 不同时间点雌鼠性激素变化

雌鼠血清 FSH 和 LH 在 6、12、24、48 及 72 周表达水平比较, 差异有统计学意义 ( $F = 73.421$  和 28.503, 均  $P = 0.000$ ), 6、12 及 24 周比较, 雌鼠血清 FSH 和 LH 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 48 和 72 周较 6、12 及 24 周升高 ( $P < 0.05$ ), 且 48 与 72 周比较, 差异有统

表 2 不同时间段雌鼠血清 GSH-Px 和 T-AOC 比较

( $n=6$ , u/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	GSH-Px	T-AOC
6 周	1 147.817 ± 127.535	19.583 ± 1.876
12 周	1 106.050 ± 112.249	20.500 ± 2.127 <sup>1)</sup>
24 周	1 180.017 ± 109.772	19.367 ± 2.351
48 周	922.983 ± 100.187 <sup>2)</sup>	17.533 ± 1.226
72 周	714.150 ± 87.460 <sup>1)2)</sup>	15.783 ± 1.139 <sup>2)</sup>

注: 1) 与 48 周比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 6、12 及 24 周比较,  $P < 0.05$

计学意义 ( $P < 0.05$ )。

雌鼠血清  $E_2$  在 6、12、24、48 及 72 周表达水平比较, 差异有统计学意义 ( $F=22.579$ ,  $P=0.000$ ), 6、12 及 24 周雌鼠血清  $E_2$  逐渐升高, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 48 和 72 周雌鼠血清  $E_2$  逐渐降低, 48 周与 12 和 24 周比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 72 周与各组比较, 差异有统计意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 不同时间点雌鼠卵巢 SIRT1 mRNA 和蛋白水平变化

雌鼠卵巢 SIRT1 mRNA 在 6、12、24、48 及 72 周表达水平比较, 差异有统计学意义 ( $F=56.271$ ,  $P=0.000$ ), 雌鼠卵巢 SIRT1 mRNA 逐渐降低, 24 与 6 周比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 48 和 72 周与各组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

雌鼠卵巢 SIRT1 蛋白在 6、12、24、48 及 72 周

表 3 不同时间点雌鼠血清性激素水平比较

( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	FSH/ (IU/L)	LH/ (u/ml)	$E_2$ / (ng/L)
6 周	10.367 ± 1.447	2.917 ± 0.376	135.371 ± 18.284
12 周	10.200 ± 0.815	3.067 ± 0.339	141.765 ± 13.423 <sup>1)</sup>
24 周	10.283 ± 1.375	2.633 ± 0.301	144.473 ± 15.35 <sup>1)</sup>
48 周	14.933 ± 1.122 <sup>2)</sup>	3.667 ± 0.539 <sup>2)</sup>	120.069 ± 17.885
72 周	21.433 ± 1.976 <sup>1)2)</sup>	5.217 ± 0.694 <sup>1)2)</sup>	69.374 ± 14.431 <sup>1)2)</sup>

注: 1) 与 48 周比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 6、12 及 24 周比较,  $P < 0.05$

表达水平比较, 差异有统计学意义 ( $F=6.556$ ,  $P=0.001$ ), 48 周与 6 和 12 周比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 72 周与 6、12 和 24 周比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 4)。免疫组织化学结果见图 2。

表 4 不同时间点雌鼠 SIRT1 mRNA 和蛋白水平比较

( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	SIRT1 mRNA	SIRT1 蛋白
6 周	0.973 ± 0.058	49.167 ± 8.110
12 周	0.952 ± 0.030	51.333 ± 7.789
24 周	0.913 ± 0.067 <sup>1)</sup>	44.833 ± 4.977
48 周	0.767 ± 0.096 <sup>1)2)3)</sup>	39.333 ± 5.391 <sup>1)2)</sup>
72 周	0.614 ± 0.047 <sup>1)2)3)</sup>	34.833 ± 5.776 <sup>1)2)3)</sup>

注: 1) 与 6 周比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 12 周比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与 24 周比较,  $P < 0.05$

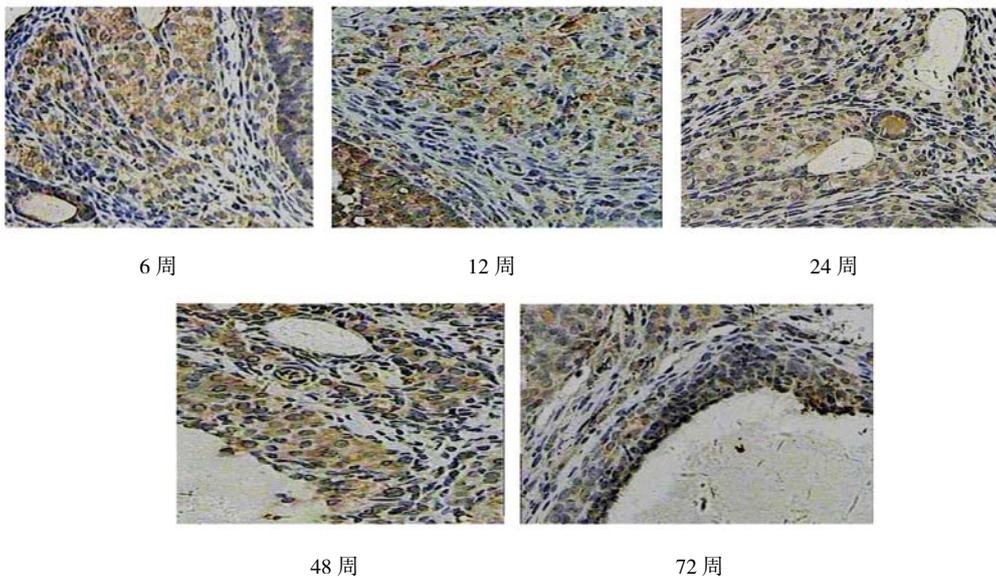


图 2 不同时间点雌鼠卵巢 SIRT1 表达水平 (HE × 200)

## 2.5 不同时间点雌鼠卵巢组织病理变化

各时间点雌鼠卵巢外观未见萎缩、水肿等病变,卵巢组织色泽正常质软。光学显微镜下6、12及24周卵巢组织结构形态未见明显病变,可见各级卵泡,卵泡颗粒细胞形态规则,可见清晰卵丘等结构。随着时间延长,48周雌鼠卵巢组织与6、12及24周比较,闭

锁卵泡增多,黄体 and 各级发育卵泡减少,组织间隙可见少量脂滴。72周雌鼠卵巢组织闭锁卵泡明显增多,黄体和各级发育卵泡明显减少,卵泡颗粒细胞减少,排列松散,组织间隙可见大量脂滴,呈现明显衰老的特征。见图3。

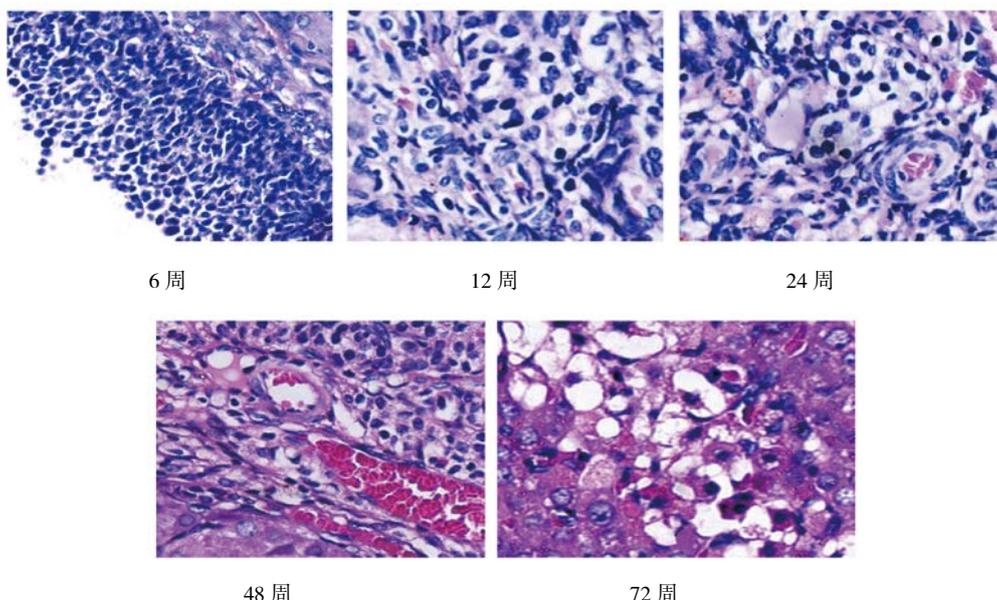


图3 不同时间点雌鼠卵巢组织病理变化 (HE × 200)

## 3 讨论

衰老是生命运动中不可避免的过程,只是不同个体在不同时期衰老的进程并不相同,环境污染、生活工作压力增加以及生育政策等加速女性的衰老。研究表明,体重增加导致肥胖可影响包括心血管疾病、糖尿病、癌症、代谢紊乱以及生殖功能衰退的风险<sup>[8-9]</sup>。流行病学调查发现,随着机体衰老,体重增加对女性生殖功能有着不利的影响<sup>[10]</sup>。根据动物学实试验显示,48周雌鼠进入衰老进程,且72周确定为大鼠老年期。本实验结果显示,随着饲养时间的延长,雌鼠体重逐渐增加,且48和72周雌鼠体重高于其他各组。纵观近一个世纪的衰老研究历程,产生许多有关衰老分子机制的学说,其中,包括经典的氧自由基学说等<sup>[11-12]</sup>。本实验结果显示,随着饲养时间的延长,雌鼠血清GSH-Px和T-AOC水平降低,可推断在机体衰老过程中,机体内环境发生了明显变化。

卵巢衰老是自然的生理过程,主要原因在于卵泡的不断消耗引起卵巢储备功能的下降。其机制是卵巢

内微环境的改变,导致卵泡质量下降,进一步出现卵巢分泌 $E_2$ 水平下降等一系列表现<sup>[13]</sup>。现代医学研究表明,雌激素是女性青春魅力的源泉,其含量能促进女性卵泡发育、成熟、排卵,乳腺等女性生殖器官的生长和发育<sup>[14-15]</sup>。本实验结果显示,随着时间的延长,雌鼠血清 $E_2$ 逐渐降低,此时性腺轴垂体负反馈调节FSH和LH水平升高。同时本实验卵巢病理结果进一步显示,雌鼠卵巢组织随着时间延长闭锁卵泡明显增多,黄体和各级发育卵泡水平减少,卵泡颗粒细胞减少,排列松散,组织间隙可见大量脂滴,呈现明显衰老的特征。

衰老是生物机体必然发生的复杂生命现象,整体表现为代谢能力下降、适应能力减退等。近年来抗衰老基因*SIRT1*已成为国内外学者研究的热点,*SIRT1*是调节生物体衰老进程的一个重要基因,在调节基因表达、细胞凋亡、代谢和老化过程中发挥积极作用<sup>[16-17]</sup>。*SIRT1*的特殊结构决定它的生物学功能,包括参与基因转录、DNA复制、损伤修复和代谢调控等一系列的细胞活动,其依赖 $NAD^+$ 的组蛋白去乙酰化酶*SIRT1*在调节细胞的代谢、分化与衰老等方面都有着关键的影响

与作用。*SIRT1* 还与年龄有关的活性氧之间有极重要的关系,两者都依赖于线粒体的代谢来维持其高浓度而发挥作用。国外研究报道,*SIRT1* 基因缺陷小鼠不能生育,同时表现出卵泡发育成熟受抑制以及性成熟推迟<sup>[18-19]</sup>。本实验结果显示,随着时间延长雌鼠卵巢 *SIRT1* 基因和蛋白水平降低,同时性激素分泌明显异常,卵巢呈现明显衰老特征,表明 *SIRT1* 在调控哺乳动物生殖系统的生物学功能方面有着不可或缺的作用。

本实验成功复制自然衰老雌鼠模型,表现在衰老雌鼠体重明显增加,抗氧化水平降低加速机体的衰老,卵巢呈现明显衰老症状诱发性激素的异常,且抗衰老基因 *SIRT1* 在衰老雌鼠卵巢表达降低,推断 *SIRT1* 基因在衰老大鼠卵巢生殖功能异常中发挥重要作用。未来临床利用相关技术激活 *SIRT1* 基因活化是否成为延缓卵巢早衰靶点有待进一步研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] SCOTT M, EVANDRO F F, MORTEN S K, et al. DNA damage, DNA repair, aging, and neurodegeneration[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(10): a025130.
- [2] RICARDO G, CHRISTIAN G, TINNA S. Nuclear and mitochondrial dna repair in selected eukaryotic aging model systems[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 9(23): 282438.
- [3] ANA Q, ALAIN J. Age-associated decrease of SIRT1 expression in rat hippocampus[J]. Exp Gerontol, 2012, 47(2): 198-225.
- [4] AQUILANO K, VIGILANZA P, BALDELLI S, et al. Peroxisome proliferatoractivated receptor gamma co-activator 1 alpha (PGC-1 alpha) and sirtuin 1 (SIRT1) reside in mitochondria: possible direct function in mitochondrial biogenesis[J]. Bio Chem, 2010, 285(28): 21590-21599.
- [5] MANTEL C, BROXMEYER H E. Sirtuin 1, stem cells, aging, and stem cell aging[J]. Current Opinion in Hematology, 2008, 15(4): 326-331.
- [6] MOHAMMAD A R, HABIB A, MAZIAR G, et al. Ovarian aging-like phenotype in the hyperandrogenism-induced murine model of polycystic ovary[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2(9): 948951.
- [7] 施新猷. 医用实验动物学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 388.
- [8] MAYES J S, WATSON G H. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity[J]. Obes Rev, 2004, 5(4): 197-216.
- [9] BALASUBRAMANIAN P, JAGANNATHAN L, MAHALEY R E, et al. High fat diet affects reproductive functions in female diet-induced obese and dietary resistant rats[J]. J Neuroendocrinol, 2012, 24(5): 748-755.
- [10] KONING A M, KUCHENBECKER W K, GROEN H, et al. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care[J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(3): 246-254.
- [11] LATORRE P A, MORENO L R, LECHUGA V A V, et al. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing[J]. Nature, 2016, 535(7613): 561-565.
- [12] ISLAM M T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders[J]. Neurol Res, 2017, 39(1): 73-82.
- [13] LINDSAY A L, KIMBERLY A S, KATHLEEN Z, et al. Accelerated ovarian aging in the absence of the transcription regulator TAF4B in micel[J]. Biol Reprod, 2010, 82(1): 23-34.
- [14] ROBERTA F, SARA D T. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility[J]. Nutrients, 2016, 8(2): 87.
- [15] KELLY M J, RONNEKLEIV O K. Membrane-initiated actions of estradiol that regulate reproduction, energy balance and body temperature[J]. Front Neuroendocrinol, 2012, 33(4): 376-387.
- [16] ANTERO S, KAIAIN K, AUN K, et al. Crosstalk between oxidative stress and SIRT1: impact on the aging process[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(2): 3834-3859.
- [17] SEIFERT E L, CARON A Z, MORIN K, et al. SIRT1 catalytic activity is required for male fertility and metabolic homeostasis in mice[J]. FASEB, 2012, 26(2): 555-566.
- [18] CHEN D, STEELE A D, LINDQUIST S, et al. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1[J]. Science, 2005, 310(5754): 1641.
- [19] BORDONE L, COHEN D, ROBINSON A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction[J]. Aging Cell, 2007, 6(6): 759-767.

(张西倩 编辑)