

Research Progress of SIRT1 in Improving Ovarian Reserve Function and Regulation of Polycystic Ovarian Syndrome

Shufang Li¹ Yuting Xue¹ Fang Liu^{2*} Chen Du² Zeli Tian²

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

2. Reproductive Medicine Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

Abstract

Silent information regulatory factor 1 (SIRT1) participates in many cell physiological functions, such as cell apoptosis, glucose and lipid metabolism, DNA repair, oxidative stress, inflammatory response and cell autophagy. In addition, many studies have shown that SIRT1 plays an important role in improving oocyte quality, improving ovarian reserve function and regulating polycystic ovary syndrome. This paper reviews this aspect.

Keywords

SIRT1; oocyte; ovarian reserve function; polycystic ovary syndrome

有关 SIRT1 改善卵巢储备功能、调控多囊卵巢综合征的研究进展

李淑芳¹ 薛聿婷¹ 刘芳^{2*} 杜琛² 田泽丽²

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古医科大学附属医院生殖医学中心, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

摘要

沉默信息调节因子1 (SIRT1) 参与细胞众多生理功能, 如细胞凋亡、糖脂代谢、DNA修复、氧化应激、炎症反应及细胞自噬等。另外, 众多研究表明, SIRT1在提高卵母细胞质量进而改善卵巢储备功能和调控多囊卵巢综合征等方面发挥着重要作用, 论文就此方面进行综述。

关键词

SIRT1; 卵母细胞; 卵巢储备功能; 多囊卵巢综合征

1 引言

卵巢储备代表着卵巢产生卵母细胞数量和质的能力, 间接反映了卵巢的功能。多囊卵巢综合征 (PCOS) 是育龄妇女最常见的内分泌紊乱综合征, 是引起不孕症的较常见原因, 在育龄妇女中发病率达 5%~10%^[1]。沉默信息调节因子 1 (3)

是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD⁺ 的蛋白脱乙酰酶, 在体细胞和生殖细胞中均有表达, 目前已明确 SIRT1 参与细胞众多生理功能, 如细胞凋亡、能量代谢、抗氧化应激、炎症反应及细胞自噬等。另外, 研究表明, SIRT1 在通过改善卵母细胞质量而提高了卵巢储备功能和调控多囊卵巢综合征等方面起着关键作用^[2]。

【基金项目】研究生教育教学改革研究与实践 (项目编号 YJ20191013206); 内蒙古自然科学基金面上项目 (项目编号 2019MS08121)。

【作者简介】李淑芳 (1986-), 女, 中国内蒙古巴彦淖尔人, 硕士, 主治医师, 从事妇科生殖内分泌及不孕研究。

【通讯作者】刘芳 (1976-), 女, 主任医师, 从事不孕不育、妇科内分泌及辅助生殖技术研究。

2 SIRT1 的功能

SIRT1 基因位于人类 10 号染色体, 它参与了细胞的自我保护, 具有高度保守性。SIRT1 属于 SIRT 家族一员, 主要定位于细胞质和细胞核中。SIRT1 参与调控机体许多生理功能, 包括基因的转录、能量代谢、细胞凋亡等过程。

2.1 SIRT1 与基因转录调控

国际研究显示, SIRT1 可通过对组蛋白、众多转录因子如叉头蛋白盒转录因子 (FoxO) 家族、核因子 -KB (NF-KB)、

肿瘤抑制因子 (P53) 等因子的脱乙酰化发挥其调控基因表达的作用, 从而参与细胞能量代谢、抗氧化应激及炎症反应、自噬凋亡、抗衰老等过程^[1]。

2.2 SIRT1 与能量代谢

SIRT1 通过增强肝脏糖异生、降低脂质积累、调节胰岛细胞功能来调控能量代谢。SIRT1 通过对过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子 1 因子 la (PGC-1a) 及糖异生基因磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 的转录水平上调, 进而调控糖异生相关基因的转录, 参与调节糖异生、糖酵解途径^[4]; SIRT1 可降低甾醇激素受体过氧化物酶体增殖物受体 (PPAR- γ) 活性, 抑制脂肪储存相关基因的转录, 减慢脂肪细胞分化速度, 进而降低脂肪沉积; SIRT1 直接与解偶联蛋白 2 (UCP-2) 启动子结合, 减弱 UCP-2 的表达, 促进胰岛 B 细胞分泌胰岛素, 从而促进葡萄糖的转化。

2.3 SIRT1 与细胞凋亡

SIRT1 通过调控 P53、NF-KB、FoxO 家族, 抑制细胞凋亡, 提升细胞存活率, 从而延缓了衰老, 进而延长了机体寿命。

3 SIRT1 对卵巢储备功能的调控作用

原始卵泡池的卵母细胞数量及质量是卵巢储备功能的评估指标。原始卵泡池是卵细胞储备的唯一形式。原始卵泡的数量是逐渐减少的, 因此抑制原始卵泡向成熟卵泡发育, 减少卵泡的消耗, 可增加卵巢储备功能。SIRT1 通过抑制原始卵泡的启动、发育和成熟, 从而使卵母细胞质量得到提高、卵巢储备功能得到了改善。

3.1 SIRT1 通过抑制卵巢颗粒细胞、卵母细胞氧化应激, 调控卵巢储备功能

颗粒细胞包围在卵母细胞外, 它分泌的 SCF 与卵母细胞上的相关受体结合, 不仅促进原始卵泡启动, 而且促使卵母细胞生长。若颗粒细胞数量减少可使卵母细胞功能受损甚至凋亡。当不良刺激破坏机体内的氧化与抗氧化系统的平衡时, 就会导致氧化应激损伤; 氧化应激可致卵母细胞、卵巢颗粒细胞功能受损, 进一步导致卵巢储备功能下降。研究发现: 衔接蛋白 P66SHC 在调控氧化应激方面发挥着关键的作用, 它可以感受到氧化应激的刺激, 使细胞产生大量活性氧簇 (ROS), 大量 ROS 会损伤 DNA, 而直接导致颗粒细胞、卵母细胞的凋亡。Wils 等^[5] 研究结果显示: SIRT1 通过抑制 P66SHC 的表达, 减少 ROS 的产生, 从而缓解细胞氧化损伤。和斌等^[6] 实验发现: SIRT 可能通过降低 P66SHC 的表达对抗由 H₂O₂ 诱导的人卵巢颗粒细胞氧化应激破坏。此外, 转录因子 P53 参与抗氧化, SIRT1 使 P53 去乙酰化, 抑制 P53 由于氧化应激引起的细胞转录和凋亡, 延长了细胞的寿命。由此可见, SIRT1 可能通过抑制 ROS 的产生及抑制 P53 活性, 减少颗粒细胞、卵母细胞的氧化损伤, 提高卵母细胞的质量。

3.2 SIRT1 通过能量限制改善卵巢储备功能

能量限制 (CR) 是目前抗衰老的有效方法。向延芳等^[7]

研究发现: CR 大鼠卵巢的 SIRT1 表达增强, 卵巢的储备功能增加; Wang 等^[8] 证明 CR 激活 SIRT1 信号、抑制 mTOR 通路, 从而抑制原始卵泡的激活, 增加了卵巢卵泡的储备量; Liu 等^[9] 认为 CR 可能通过激活 SIRT1-FoxO3a-NRF1-SIRT6 通路, 使这四种因子蛋白的表达水平上调, 从而抑制卵泡发育和卵泡的丢失, 进而增加了小鼠卵巢储备功能。这些均提示: SIRT1 参与了抑制卵巢中原始卵泡的发育, 相对的增加了原始卵泡的量, 进而提高了卵巢的储备功能。

3.3 SIRT1 通过影响细胞自噬调控卵巢储备功能

正常水平的细胞自噬是机体的一种自我保护, 细胞通过溶酶体降解自身物质, 以满足细胞自身的代谢需要和某些细胞器的再生, 主要由自噬相关基因 (Atg) 编码的蛋白完成, SIRT1 为自噬所必需, SIRT1 因子以 NAD⁺ 依赖型方式与 Atg5、Atg7 和 Atg8 形成复合体, 使三者脱乙酰化, 激活自噬。参与细胞自噬过程的信号转导分子特别复杂, 现在公认的途径有 2 条, 即雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 途径和 III 型磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (class III PI3K/PKB) 途径, 研究证实这两条信号通路受到 SIRT1 正性调节^[10]。Sun 等^[11] 发现: 卵巢的细胞自噬参与原始卵泡池的建立、抑制生殖细胞过度丢失和卵母细胞丢失。由以上内容可以推断: SIRT1 可能通过调控卵巢的细胞自噬参与卵巢储备的调节。

4 SIRT1 对多囊卵巢综合征 (PCOS) 的调控作用

PCOS 是以卵巢分泌的雄激素过多、稀发排卵 / 无排卵、糖脂代谢紊乱、月经失调、多囊样卵巢为特征的临床综合征。

4.1 SIRT1 通过抑制炎症反应调控 PCOS

炎症相关因子 NF-kB 可以激活通路下游的一些炎症因子使机体细胞处在炎症状态下而发生细胞损伤, 进而凋亡。SIRT1 可以对 P65 进行去乙酰化, 使 P65 不能与 NF-kB 的位点 K310 结合, 降低 NF-kB 的转录活性, 进而阻断 NF-kB 对炎症因子的促进作用。近年的研究发现, 大多 PCOS 患者呈现一种慢性轻度炎症状态, 胰岛素信号传导通路与炎症信号传导通路同时发挥功能, 诱发胰岛素抵抗。Caglayan 等^[12] 研究示 PCOS 患者的血清 SIRT1 含量高于健康对照组, 认为这与 PCOS 患者普遍处于慢性轻度炎症状态相关; Azza 等^[13] 发现 PCOS 大鼠脂质代谢紊乱与慢性炎症交叉影响, 白细胞和脂肪组织分泌的细胞因子, 诱导机体产生炎症反应, 而脂肪组织产生一些炎症因子刺激巨噬细胞渗透到脂肪组织, 诱发机体炎症反应, SIRT1 保护性升高。

4.2 SIRT1 通过抑制颗粒细胞的凋亡调控 PCOS

免疫组化显示, SIRT1 在颗粒细胞、卵母细胞及卵泡膜细胞中均有表达。卵泡发育过程中, 颗粒细胞调控着卵泡的成熟和排卵。相关研究表明: PCOS 与正常女性相比, 凋亡的颗粒细胞增多, 同时多种基因的表达在颗粒细胞中发生变化; 其凋亡异常增多或基因表达谱的异常在 PCOS 的发病过

程中可能起到了作用。P53和FOXO是参与细胞凋亡的两个关键通路，SIRT1通过催化P53和FOXO失去乙酰基发生去乙酰化，抑制P53和FOXO关键信号通路，使细胞凋亡受到抑制。Tao等^[14]发现SIRT1在小鼠PCOS颗粒细胞中呈低表达。陈雨露等^[15]进一步证实SIRT1在人PCOS颗粒细胞中呈低表达。

5 结语与展望

卵巢是女性的重要器官，具有生殖和内分泌双重功能。随着不孕症发病率逐年升高，特别是高龄备孕，改善卵巢储备功能目前已成为生殖科迫切需要解决的问题。SIRT1通过对减少细胞凋亡、抑制炎症反应、抗氧化应激、能量限制、细胞自噬等调控PCOS、提高卵母细胞质量改善卵巢储备功能。目前，我们关于SIRT1对卵巢功能影响的研究多建立在体外细胞培养或动物上，对人类卵巢功能的提高还缺乏大量直接的证据。因此，SIRT1对人类卵巢功能影响的研究需要我们从不同角度、多方面发掘更多的证据，尤其是对SIRT1基因多态性与卵巢功能的相关性，需要我们进一步研究，为评估及预测卵巢储备功能、保护女性生育能力的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Gateva A, Tsakova A, Hristova J, et al. Fibroblast growth factor 23 and 25(OH)D levels are related to abdominal obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020,36(5):402-405.
- [2] Liu MJ, Sun AG, Zhao SG, et al. Resveratrol improves in vitro maturation of oocytes in aged mice and humans[J]. *Fertil Steril*, 2018,109(5):900-907.
- [3] YY,Sun YC,Sun XF,et al. Starvation at birth impairs germ cell cyst breakdown and increases autophagy and apoptosis in mouse oocytes[J]. *Cell Death* 6.
- [4] Xu J, Li Y, Lou M, et al. Baicalin regulates SirT1/STAT3 pathway and restrains excessive hepatic glucose production[J]. *Pharmacol Res*, 2018,136:62-73.
- [5] Wils J, Favre J, Bellien J. Modulating putative endothelial progenitor cells for the treatment of endothelial dysfunction and cardiovascular complications in diabetes[J]. *Pharmacol Ther*, 2017,170:98-115.
- [6] 和斌,李祺越,洪岭,等.SIRT1对H₂O₂诱导的人卵巢颗粒细胞氧化应激损伤的影响[J].*上海交通大学学报(医学版)*,2020,40(12):1591-1597.
- [7] 向延芳,傅玉才,许锦阶,等.能量限制下SIRT1高表达对大鼠卵巢生殖寿命的影响[J].*生殖医学杂志*,2014(7):570-574.
- [8] Wang N, Luo LL, Xu JJ, et al. Obesity accelerates ovarian follicle development and follicle loss in rats[J]. *Metabolism*, 2014,63(1):94-103.
- [9] Liu WJ, Zhang XM, Wang N, et al. Calorie restriction inhibits ovarian follicle development and follicle loss through activating SIRT1 signaling in mice[J]. *Eur J Med Res*, 2015,20(1):22.
- [10] Li H, Wang R. Blocking SIRT1 inhibits cell proliferation and promotes aging through the PI3K/AKT pathway[J]. *Life Sci*, 2017,190:84-90.
- [11] Sun YC, Wang YY, Sun XF, et al. The role of autophagy during murine primordial follicle assembly[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018,10(2):197-211.
- [12] Kiyak Caglayan E, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, et al. Serum sirtuin 1 levels in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015,35(6):608-611.
- [13] Abd Elwahab AH, Ramadan BK, Schaalan MF, et al. A Novel Role of SIRT1/ FGF-21 in Taurine Protection Against Cafeteria Diet-Induced Steatohepatitis in Rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,43(2):644-659.
- [14] Tao X, Zhang X, Ge SQ, et al. Expression of SIRT1 in the ovaries of rats with polycystic ovary syndrome before and after therapeutic intervention with exenatide[J].*International journal of clinical and experimental pathology*, 2015,8(7):8276-8283.
- [15] 陈雨露,黄元华,等.SIRT1在多囊卵巢综合征中的作用及机制研究[D].郑州:郑州大学,2017.