

非人灵长类实验动物用于人类卵巢衰老研究进展

肖文娴^{1,2}, 吕龙宝^{1,2,3}

(1. 中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650223; 2. 国家非人灵长类实验动物资源库, 昆明 650223; 3. 中国科学院大学, 北京 100049)

[摘要] 卵巢具有卵泡发生与激素分泌两大功能, 与女性的生殖能力密切相关。卵巢衰老表现为卵巢形态改变、卵子数量减少和激素水平变化, 不仅导致女性生育力下降, 也被认为是多器官衰老的始动因素。此外, 卵巢衰老伴随的性激素分泌紊乱还可能诱发心血管疾病、睡眠障碍、潮热等疾病和症状。由于社会压力与自身职业规划等因素的影响, 现代女性的生育年龄普遍延迟, 而卵巢功能的衰老进程却不会随年龄的增加而减缓。许多女性面临着想要生育时, 却已错过最佳适育年龄, 出现不孕不育等问题。这使人们日益关注延缓卵巢衰老的研究。非人灵长类实验动物在进化上与人类的亲缘关系最为接近, 与人类基因组的序列同一性高达93%, 因此在生理代谢、生殖内分泌、发育衰老等研究中具有其他模式动物无法比拟的优点, 在非人灵长类实验动物上得到的研究结果转化应用到人类医学上也更为可靠。本文首先从卵巢衰老与治疗现状为切入点, 概述非人灵长类实验动物作为卵巢衰老研究模式动物的优势, 接着从生殖内分泌激素水平、卵巢的形态结构与功能、卵巢衰老的其他生理变化等方面。综述了非人灵长类实验动物应用于卵巢衰老研究的进展, 并对存在的问题与展望进行总结, 以期对读者有所帮助。

[关键词] 非人灵长类实验动物; 卵巢衰老; 性激素; 卵泡

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)01-0047-08



Research Progress on Human Ovarian Aging Using Non-Human Primates as Laboratory Animals

XIAO Wenxian^{1,2}, LÜ Longbao^{1,2,3}

(1. Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China; 2. National Resource Center for Non-Human Primates, Kunming 650223, China; 3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Correspondence to: LÜ Longbao (ORCID:0000-0002-8437-6333), E-mail: lvlongbao@mail.kiz.ac.cn

[ABSTRACT] The ovary has two main functions: folliculogenesis and hormone secretion, both of which are closely related to female fertility. Ovarian aging is characterized by morphological changes, a reduction in follicle numbers, and fluctuations in hormone levels. It not only leads to a decline in female fertility, but is also considered to be a key driver of multi-organ aging. In addition, the disruption of sex hormone secretion associated with ovarian aging can lead to the occurrence of related diseases and symptoms, such as cardiovascular diseases, sleep disorders, and hot flashes. Due to the influence of social pressures and personal career planning, many modern women are increasingly postponing childbearing. However, ovarian aging does not slow down with advancing age. As a result, many women face issues such as infertility when they are ready to have children, having missed their optimal childbearing age. This leads to growing interest in research on delaying ovarian aging. Non-human primates share the closest evolutionary relationship with humans, with a genomic sequence identity of 93%, which grants them unparalleled advantages over

[基金项目] 国家重点研发计划“灵长类实验动物育种、繁育、SPF猴培育及资源保护研究”(2022YFF0710900); 云南(昆明)院士专家工作站计划“云南(昆明)贺争鸣实验动物专家工作站”(YSZJGZZ-2022063); 云南省院士专家工作站“云南省贺争鸣专家工作站”(202305AF150160)

[第一作者] 肖文娴(1997—), 女, 硕士, 工程师, 研究方向: 实验动物学。E-mail: xiaowenxian@mail.kiz.ac.cn。ORCID: 0009-0009-8336-5649

[通信作者] 吕龙宝(1974—), 男, 硕士, 正高级工程师, 研究方向: 实验动物学。E-mail: lvlongbao@mail.kiz.ac.cn。ORCID: 0000-0002-8437-6333

other model animals in studies on physiological metabolism, reproductive endocrinology, and developmental aging. Findings obtained in non-human primates are also more reliably translatable to human medical research. This study begins by discussing the current state of ovarian aging research and treatment strategies, highlighting the advantages of non-human primates as laboratory animals for ovarian aging research. It then reviews research progress in areas such as reproductive endocrine hormone levels, ovarian morphology and function, and other physiological changes associated with ovarian aging. Furthermore, it summarizes existing challenges and future research directions, aiming to provide valuable insights for researchers.

[Key words] Laboratory non-human primates; Ovarian aging; Sex hormones; Follicles

随着生物医药技术的迅速发展, 人类的寿命较之从前大大延长, 而女性的生育年龄却没有相应延长。社会压力增大导致许多女性推迟生育, 从而错过了最佳适育年龄, 致使不孕不育率增高、生育力下降等问题的出现。卵巢是维持女性生育能力的重要性腺器官, 如何延缓卵巢自然衰老, 将女性的生育年龄适当延长, 是人们越来越关注的问题。目前治疗卵巢衰老的方法主要有激素替代治疗、注射间充质干细胞等, 但这些方法均有局限性。

非人灵长类实验动物的遗传和生理特征与人类最为相近, 在人类遗传学、生理代谢、生殖、衰老等方面的研究中具有极大的应用价值, 是啮齿类等实验模式动物所无法替代的。在非人灵长类实验动物上的研究结果更可能转化应用于医药领域。20世纪60~90年代, 对非人灵长类实验动物的研究主要集中在观察分析整个月经周期或不同年龄段(如幼年期、生殖力旺盛期、围绝经期, 主要集中在围绝经期)激素分泌水平以及卵泡数目的变化, 并发现非人灵长类实验动物的激素变化水平与人类女性的月经期不同阶段及整个生命过程的变化基本一致, 卵泡储备功能的变化也极为相近。

近年来, 利用非人灵长类实验动物模型进行的卵巢衰老研究越来越多。目前国际上的研究主要集中在卵巢早衰和卵巢癌等所致的卵巢病理性衰老, 对于卵巢自然衰老所发生变化的研究则较少。本文将从激素水平、卵泡数目、卵巢形态与功能等方面进行阐述, 并结合现有的国内外研究进展及实验猴在繁殖方面存在的问题, 提出一些建议和展望。

1 卵巢衰老及其治疗的现状

女性生育力在20~30岁达到顶峰, 35岁左右卵巢

功能开始减退, 由此导致生育力和内分泌功能衰退, 进入绝经过渡期, 最终导致绝经^[1-2]。研究表明, 大多数女性在49~52岁进入绝经, 绝经平均年龄为50岁, 这意味着女性有较大一段生存时间处于绝经后阶段^[3-4]。卵巢衰老意味着妇女逐渐进入围绝经期, 同时会有潮热、夜间出汗、情绪障碍、泌尿生殖疾病、阴道干燥等症状^[5], 成为女性衰老的“多重起搏器”^[6]。在人类预期寿命不断延长的同时, 女性卵巢衰老的脚步却并未减缓。随着越来越多的育龄夫妇选择推迟生育, 许多育龄妇女想要生育时已经错过了其最佳适育年龄, 这使得人们对于如何改善女性卵巢功能、延缓卵巢衰老越来越重视。

女性随着年龄的增长, 卵巢的功能逐渐衰退, 卵泡数量下降, 由小窦状卵泡颗粒细胞分泌的抑制素B(inhibin B)减少^[7], 使得下丘脑-垂体-卵巢轴功能出现紊乱, 垂体分泌的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)增多, 而卵巢分泌的雌二醇(estradiol, E₂)减少^[8]。FSH分泌增多会加剧卵泡的募集及丢失。同时, 由于生长状态的窦前卵泡及小窦卵泡数量下降, 由其颗粒细胞分泌的抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)也随之减少。此外, 卵巢萎缩出现纤维化, 闭锁卵泡增多。临床上常用年龄、AMH、FSH、E₂及窦状卵泡数来评价卵巢的储备功能^[9]。

现在治疗女性卵巢衰老的方法主要有激素替代治疗及近几年新兴的间充质干细胞移植治疗。若采用激素替代治疗, 应短期内使用低剂量, 因为长期的激素替代治疗会引起子宫内膜癌、乳腺癌、动脉疾病、卒中、高脂血症及高血压等并发症^[10-12]。虽然在小鼠上的研究显示, 间充质干细胞的确可适当改善卵巢环境, 但由于“肺部首过效应”, 绝大部分干细胞滞留于肺部

中, 只有极少部分干细胞可到达卵巢^[13-14], 而且干细胞移植存在免疫排斥反应的风险。

2 非人灵长类实验动物作为卵巢衰老研究模式动物的优势

目前, 卵巢衰老的研究中使用最多的非人灵长类实验动物为猕猴属的普通猕猴(也称恒河猴, rhesus macaque, 拉丁学名为 *Macaca mulatta*) 及食蟹猴(cynomolgus macaque, 拉丁学名为 *Macaca fascicularis*)^[15-16]。猕猴地理分布很广, 从阿富汗和印度横跨亚洲到达太平洋的中国海岸。作为一种旧大陆猴, 该物种与人类亲缘关系密切, 其最后的共同祖先来自大约2 500万年前^[17-18]。由于伦理问题, 许多研究无法直接在人类身上开展, 因此迫切需要合适的动物模型。研究表明^[19], 非人灵长类实验动物与人类在DNA序列上的相似性高达98.77%, 在生理、解剖、免疫及神经学方面也均有许多相似之处, 因此在众多研究领域具有无可替代的作用, 是医学研究实验中的绝佳模式动物。

在艾滋病、结核病、流感和肝炎等人类传染病的研究中^[20-21], 非人灵长类实验动物对于与人类病原体相关的传染性病原体(包括猿免疫缺陷病毒和流感)的反应, 使其成为疫苗开发的首选模型^[18]。因它们与人类极为相似, 非人灵长类实验动物的平均寿命比大多数其他同等体型的哺乳动物的平均寿命高出近4倍。它们还表现出自然发生(即不需要基因操作)与年龄相关的疾病, 这些疾病在个体生命中自然出现, 其发展过程与人类的情况非常相似^[22]。对机体衰老的研究集中于心血管疾病、肺部、肌肉骨骼、代谢等方面^[23-24]。

许多非人灵长类物种, 尤其是猕猴的生殖生物学, 与人类极为相似。例如, 猕猴的月经生殖周期在繁殖季时每月固定一次, 平均为24~31 d^[25-26]。这些周期在许多方面与人类的月经周期相似, 包括激素分泌模式、子宫组织变化、卵泡发育、月经周期中期的排卵和月经来潮^[27]。此外, 猕猴的衰老速度约为人类的3倍, 青春期在2.5~4.5岁, 围绝经期约为26岁, 中位寿命为27岁, 最长寿命约为40岁^[28]。因此, 使用非人灵长类实验动物作为卵巢生殖衰老研究的模式动物可避免人类伦理学上的问题, 同时可以更好地模拟出人类生殖上的衰老表征进程及变化。

3 非人灵长类实验动物用于卵巢衰老研究的相关进展

3.1 生殖内分泌水平的变化

3.1.1 促性腺激素

促性腺激素(gonadotropic hormone, GnH)包括LH和FSH, 两者都是由腺垂体嗜碱性细胞分泌的一种由 α 和 β 亚基组成的糖蛋白激素, 参与调控卵巢中卵泡发育以及类固醇激素(性激素)的合成与分泌^[29]。排卵期GnH分泌量的激增是由雌激素反馈作用诱导产生的。FSH的主要功能是促进卵泡发育, 而LH能促使优势卵泡的排出。此外, LH还能与FSH共同促进未受精的优势卵泡发育为黄体, 并使其释放孕激素。

Matteri等^[30]在1992年报告了成年雌性猕猴月经周期的增生期和黄体期FSH、LH激素的波动范围值, 并发现在月经周期第8~10天分泌具有生物活性的FSH, 也是卵泡生长发育的关键时期; Hillier等^[31]以普通猕猴为研究对象, 通过实验证实了颗粒细胞对FSH和LH的反应性增加与卵泡成熟度有关, 而FSH能直接诱导GnH反应性卵泡发育的相关变化, 凸显了普通猕猴作为实验动物模型在研究与人类相关排卵前卵泡发育机制方面的应用价值; Shideler等^[32]通过检测分析老年雌性猕猴的全年数据, 发现与年龄有关的月经周期异常发生后, 雌性猕猴尿液中FSH β 亚基的基线水平显著增高。

3.1.2 性腺激素

性腺激素主要包括雌激素、孕激素(孕酮)、雄激素(睾酮)等类固醇激素(甾体激素)。雌激素和雄激素对生殖系统的调控作用会贯穿整个青春期, 在成年期达到分泌高峰^[33]。卵巢不仅能分泌雌激素和孕酮, 也少量分泌睾酮。其中, 雌激素有两个分泌高峰, 第一个高峰出现在排卵期, 由优势卵泡分泌雌激素; 第二个高峰由黄体细胞分泌, 此次高峰的雌激素值低于第一个高峰。雌激素主要由成熟卵泡的内膜细胞和黄体细胞产生。天然雌激素包括雌酮、 E_2 和雌三醇等, 其中 E_2 活性最强。通常情况下, 正常女性体内主要分泌 E_2 , 而多囊卵巢综合征患者体内主要分泌雌酮。孕酮(progesterone, P_4)由卵巢的黄体细胞分泌, 在月经周期中, 若检测出 P_4 的分泌高峰, 即证明此月经周期已排卵; 如未受孕, 黄体则会萎缩凋亡, P_4 分泌减少。而孕早期的黄体与月经周期中的黄体在形态和功能上均不同, 孕期 P_4 分泌量持续增加, 在人类妊娠第

11或12周,其分泌量仍保持较高的水平^[27]。研究表明,非人灵长类实验动物小窦状卵泡内的卵母细胞核成熟与 E_2 、 P_4 和AMH水平下降有关^[34]。

女性在中年时卵巢功能衰退,卵巢类固醇分泌停止,绝经后抑郁症和注意力缺失症的发病率也随之增加。有研究通过利用猕猴围绝经期手术模型,采用短期或长期 E_2 或 E_2+P_4 替代疗法,发现卵巢类固醇激素尤其是 E_2 对血清素神经元的功能和健康至关重要,而在绝经后妇女中,因 E_2 缺乏而促进血清素神经元向凋亡方向恶化,导致注意力缺失症^[35]。

一项研究通过对卵巢切除的松鼠猴和猕猴进行不同时间长度(0、2、4、7、14 d)的 E_2 治疗发现,2 d的治疗已可引起足够的雌激素效应,雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)与药物莫西孕酮和普美孕酮的结合活性也达到最大值;松鼠猴子宫组织中ER和PR的表达水平分别约为猕猴的三分之一和八分之一,但受体亲和力相似,而且松鼠猴中 E_2 和 P_4 浓度的增加可以弥补其ER和PR表达量的减少^[36]。Kohama等^[37]通过观察手术诱导绝经后不久的老年猕猴的体内激素与认知水平,以探究体内激素替代对记忆和注意力的影响,最终得出:在卵巢激素丧失后不久,长期服用雌激素对改善认知功能有益处。

3.1.3 抗米勒管激素

AMH主要表达于次级、窦状卵泡的颗粒细胞中,在闭锁卵泡中不表达,因此,AMH是准确反映卵巢储备功能情况的内分泌学指标。AMH能保障发育卵泡的质量,并防止卵泡过快过早地消耗,保持卵巢的储备功能。有研究提示,在雌性猕猴的青春前期,AMH对卵泡生长起正反馈作用,但对窦状卵泡的成熟则有负反馈作用^[38];一项研究通过对219只猕猴及529只食蟹猴进行血清AMH检测,结果显示,食蟹猴的平均AMH水平均高于猕猴,猕猴及食蟹猴的血清AMH水平在幼年期、成年期和老年期呈动态变化,但在月经周期的不同阶段以及体重指数对AMH水平没有明显影响^[39];为探究非人灵长类实验动物围绝经期的早期生物标志物,Downs等^[40]检测老年雌性猕猴从绝经前到围绝经期和绝经过渡期猴体内生殖激素水平的变化,发现与年龄有关的FSH、LH、抑制素B和AMH分泌量的变化可能是向围绝经期过渡的第一个内分泌表现。

3.2 卵巢结构与功能的变化

卵巢衰老在结构与功能上主要表现为卵巢体积萎

缩、纤维化、卵泡数量减少、生长卵泡和黄体减少、闭锁卵泡增多。卵泡的逐渐减少导致卵巢功能日益衰退从而进入围绝经期直至绝经。卵泡的发育成熟是一个由卵巢内和卵巢外事件相互关联的复杂过程,最终导致成熟卵母细胞排卵、破裂卵泡转化为黄体。原始卵泡由处于减数分裂二分裂阶段的未成熟卵母细胞组成,周围有一层相对未分化的颗粒细胞。卵母细胞保持未成熟状态的原因很多,其中之一是颗粒细胞分泌的卵母细胞成熟抑制剂(oocyte maturation inhibitor)^[41]。卵泡颗粒细胞可能会通过分泌卵泡抑制素(follistatin)来抑制垂体中FSH的生成,从而间接抑制卵泡的发育成熟。虽然颗粒细胞上存在大量LH受体,但卵泡液中的雌激素和黄体生成抑制因子(luteinizing inhibitor)等因素会阻止这些颗粒细胞过早地生成黄体^[41]。

随着排卵前LH分泌量的激增,卵母细胞减数分裂得以恢复,随之出现卵泡破裂和黄体形成。黄体主要由颗粒细胞构成,会在一段时间内分泌较多的孕酮。在排卵前,卵泡必须接触到足够水平的LH和FSH并产生相应的反应,黄体才能分泌高浓度的孕酮,以维持其正常的生命周期^[41]。有研究发现^[42],幼年期与青年期猕猴的卵巢脏器指数、卵巢细胞凋亡率均不存在显著性差异,但二者与老年期猕猴均存在显著性差异;而且随着年龄增长,猕猴卵巢组织中的卵泡数量逐渐减少,间质则排列散乱,髓质被大量卵巢组织包括纤维结缔组织和血管所填充。另有研究显示^[43],在1.5岁日本猕猴的卵巢组织中可观察到发育中的三级卵泡,而从老年猕猴卵巢组织中获得的未成熟卵母细胞,经体外诱导卵母细胞成熟和受精后,也能获得胚胎^[44]。

Nichols等^[45]将1~25岁的雌性猕猴分为5个不同年龄组后发现,卵巢中原始卵泡和初级卵泡的比例在不同年龄组间均有显著差异,接近或正处于绝经过渡期(20~25岁)的样本显示出卵巢衰老的迹象,卵泡稀疏,排列分散且闭锁,原始卵泡数量较少,基质组织减少;Lu等^[46]应用时空转录组学技术检测并比较了年轻与衰老的非人灵长类实验动物卵巢后发现,炎症反应、衰老相关分泌表型、衰老和纤维化可能是促进卵巢衰老的主要因素;一项基于猕猴卵巢衰老模型的研究证实,高活性间充质干细胞疗法可通过多种细胞和分子机制改善卵巢的组织结构和分泌功能,从而抵抗卵巢衰老^[47]。此外,通过向老年猕猴体内注射骨髓间充质干细胞,也能增加卵巢体积,增强性激素的

调节能力,减轻肺纤维化程度,抑制细胞凋亡,增加血管密度,促进卵泡再生,从而逆转卵巢颗粒细胞老化进程^[48-49]。上述研究表明,猕猴的卵巢储备耗竭情况与人类极为相似,提示非人灵长类实验动物可作为研究人类卵巢衰老模型的理想动物模型。

3.3 卵巢衰老的其他生理变化

在人类卵巢衰老的过程中,因卵泡耗损会导致小窦状卵泡的颗粒细胞减少,进而导致抑制素B浓度下降^[7,50],在B超下还可见卵巢窦状卵泡数目减少、卵巢体积减小,以及间质血流减小等症状^[51],而这些变化在非人灵长类实验动物上还未有报道。此外,月经周期或动情周期紊乱的出现可能是卵巢储备功能减退的第一个信号。值得注意的是,人类女性的月经周期并没有明显的季节性,而实验室猕猴在半自然的户外条件下会表现出一年一度的非繁殖季节。暴露在自然环境下的猕猴会在秋冬季节提前受孕,若没受孕则会持续几个排卵周期,而在非繁殖季节时无排卵和黄体期缩短的情况增多。雌性猕猴生殖具有季节性,这与体内激素、气候水平等有关;在3~9月的非繁殖季节,猕猴的月经周期不规则且长,甚至可能出现闭经,子宫内膜较薄,子宫内膜线清晰可见;而在10月至来年2月的生殖季节,猕猴月经周期则相对稳定且短,子宫内膜在月经周期中出现分泌、增生等周期性变化^[52]。Wang等^[53]通过检测分析年轻和老年的非人灵长类实验动物卵巢单细胞转录组图谱,发现7种具有不同基因表达特征的卵巢细胞类型;进一步分析这些细胞类型特异性衰老相关转录组学变化后发现,早期卵母细胞和颗粒细胞的特异性抗氧化信号转导受到干扰,这表明氧化损伤可能是卵巢功能随年龄衰退的关键因素。

4 存在的问题及展望

现代人类在寿命延长的同时,生育年龄却没有随之相应改变,女性的生殖能力衰退是不可避免的,女性的自然绝经年龄及可生育年龄范围较之从前并无变化。随着社会压力的增加,许多女性想生育,却已错过最佳适育年龄,卵巢早衰也呈年轻化趋势且发病率逐渐上升。在中国,随着“三孩”优生优育政策的推出,卵巢衰老所引发的生育问题愈加严重。此外,卵巢衰老还会带来骨密度降低、泌尿系统疾病、心血管疾病等并发症,这大大降低了围绝经期女性的生活质

量。因此,将重点放在缓解女性生殖衰老,以保持生育能力和维护与年龄相关的激素分泌功能,进行相关生物医学研究显得极为重要。

非人灵长类实验动物作为人类的近亲,可以再现人类的衰老过程和老年相关疾病的发展情况,因此其在传染病、生殖医学、衰老相关的疾病等方面被广泛应用于动物模型,可以避免在人类上进行研究的伦理学问题,并且在非人灵长类实验动物上的研究成果也更易转化应用到人类医学上;另一方面,因生物大分子的发展迅猛、试剂抗体的研发等,实验猴供不应求,这使得在非人灵长类实验动物上的研究越来越重要,其地位已作为国家战略资源受到高度重视。

2020年,中国实验灵长类养殖开发协会对国内26家会员单位的调查显示:国内实验食蟹猴总存栏数超过18万只,其中繁殖母猴不到4万只,占比仅21.7%。此外,目前人类人口在非人灵长类实验动物分布的地区不断扩大、气候变化等因素,直接或间接地削弱了非人灵长类实验动物栖息地和降低生物多样性^[54]。在生产繁育方面,较之啮齿类等其他实验动物,非人灵长类实验动物还存在繁殖周期及哺育时间长、繁殖次数少、胎仔数少等客观事实,因此提高非人灵长类实验动物的繁殖性能、增加新生非人灵长类实验动物的数量尤为重要。总之,研究非人灵长类实验动物的卵巢衰老问题,在改善非人灵长类实验动物的繁育能力的同时,对人类医学研究方面的进步也具有重要的参考借鉴与指导意义。

目前,在非人灵长类实验动物卵巢衰老上的研究也存在以下问题:(1)因伦理限制和非人灵长类实验动物资源的相对缺失,国外在非人灵长类实验动物上卵巢衰老的研究在20世纪60~90年代较为集中,且多为对月经周期中的激素分泌波动变化的探究。国内外在非人灵长类实验动物的生殖方面的研究多见于辅助生殖,尤其是子宫内膜功能方面的研究,包括检查猕猴的妊娠状况^[55-57]、监测卵泡的发育情况^[58-59],以及根据检测到的激素水平、卵泡发育情况等,对动物个体进行输精等操作。(2)目前在卵巢研究中以病理学研究居多,包括卵巢早衰、多囊卵巢综合征等,且多在小鼠、大鼠等啮齿类动物上进行^[60-61],而对于卵巢自然生理性衰老的研究则相对较少。之后可在非人灵长类实验动物上建立相关卵巢自然衰老的评价指标,从而为开展卵巢衰老的相关研究提供参考指标及评判标准,有助于改善非人灵长类实验动物的卵巢衰老状

况, 提高其繁殖性能。中国应充分发挥非人灵长类实验动物资源方面现有的独特优势, 持续推进卵巢衰老相关研究。

间充质干细胞具有很大的应用前景, 但如何提高注入体内细胞的注射效率, 并且降低机体自身的免疫排斥反应, 从而改善卵巢衰老带来的一系列生殖问题, 相信该问题的解决对于缓解卵巢衰老及带来的生育问题非常重要。人类卵巢极难获取, 随着生物信息学的兴起, 可通过获取年轻生殖力旺盛与年老处于围绝经期的非人灵长类实验动物卵巢组织, 筛选出差异表达基因, 比较二者卵巢在表达上的差异和涉及的相关代谢通路, 从而开展相关分子机制的研究。也可通过基因编辑技术, 在相应实验动物上对卵巢衰老相关的差异表达基因进行修饰, 并进行探究及验证。通过将新型的生物技术与动物实验相结合, 为开展人类卵巢衰老的研究及治疗提供更为可靠的动物模型及指导依据, 从而缓解现有的社会生育压力问题。

[作者贡献 Author Contribution]

肖文娟负责查阅文献, 并撰写稿件;

吕龙宝负责综述框架构思及文章修改。

[利益声明 Declaration of Interest]

作者声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] HANSEN K R, KNOWLTON N S, THYER A C, et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(3):699-708. DOI: 10.1093/humrep/dem408.
- [2] DE BRUIN J P, BOVENHUIS H, VAN NOORD P A, et al. The role of genetic factors in age at natural menopause[J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(9):2014-2018. DOI:10.1093/humrep/16.9.2014.
- [3] GOLD E B. The timing of the age at which natural menopause occurs[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011, 38(3):425-440. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.05.002.
- [4] TAKAHASHI T A, JOHNSON K M. Menopause[J]. *Med Clin North Am*, 2015, 99(3):521-534. DOI:10.1016/j.mcna.2015.01.006.
- [5] NELSON H D. Menopause[J]. *Lancet*, 2008, 371(9614):760-770. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60346-3.
- [6] WISE P M, KRAJNAK K M, KASHON M L. Menopause: the aging of multiple pacemakers[J]. *Science*, 1996, 273(5271): 67-70. DOI:10.1126/science.273.5271.67.
- [7] WELT C K, SCHNEYER A L. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1):330-336. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7107.
- [8] HALL J E. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women[J]. *Semin Reprod Med*, 2007, 25(5):344-351. DOI: 10.1055/s-2007-984740.
- [9] 邓成艳, 孙爱军, 杨欣, 等. 女性性激素临床应用与病例解读[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2021.
Deng C Y, SUN A J, YAN X, et al. Clinical application of female sex hormones and case interpretation[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2021.
- [10] GAMBRELL R D Jr. The menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy[J]. *Fertil Steril*, 1982, 37(4):457-474. DOI:10.1016/s0015-0282(16)46149-2.
- [11] JUDD H L, MELDRUM D R, DEFTOS L J, et al. Estrogen replacement therapy: indications and complications[J]. *Ann Intern Med*, 1983, 98(2):195-205. DOI: 10.7326/0003-4819-98-2-195.
- [12] ASHLEY HILL D, CRIDER M, HILL S R. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 94(11):884-889.
- [13] NYSTEDT J, ANDERSON H, TIKKANEN J, et al. Cell surface structures influence lung clearance rate of systemically infused mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(2):317-326. DOI:10.1002/stem.1271.
- [14] FISCHER U M, HARTING M T, JIMENEZ F, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect[J]. *Stem Cells Dev*, 2009, 18(5):683-692. DOI:10.1089/scd.2008.0253.
- [15] LANKAU E W, TURNER P V, MULLAN R J, et al. Use of nonhuman Primates in research in North America[J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2014, 53(3):278-282.
- [16] DIDIER E S, MACLEAN A G, MOHAN M, et al. Contributions of nonhuman Primates to research on aging[J]. *Vet Pathol*, 2016, 53(2):277-290. DOI:10.1177/0300985815622974.
- [17] KUMAR S, HEDGES S B. A molecular timescale for vertebrate evolution[J]. *Nature*, 1998, 392(6679):917-920. DOI: 10.1038/31927.
- [18] GIBBS R A, ROGERS J, KATZE M, et al. Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome[J]. *Science*, 2009, 316:222-234. DOI:10.1126/SCIENCE.1139247.
- [19] FUJIYAMA A, WATANABE H, TOYODA A, et al. Construction and analysis of a human-chimpanzee comparative clone map [J]. *Science*, 2002, 295(5552):131-134. DOI: 10.1126/science.1065199.
- [20] ZHANG X L, PANG W, HU X T, et al. Experimental Primates and non-human primate (NHP) models of human diseases in China: current status and progress[J]. *Dongwuxue Yanjiu*, 2014, 35(6):447-464. DOI: 10.13918/j.issn.2095-8137.2014.6.447.
- [21] 雷爱华, 庞伟, 张高红, 等. 平顶猴在 HIV/AIDS 动物模型中的应用及研究进展[J]. *动物学研究*, 2013, 34(2):77-88. DOI: 10.3724/SP.J.1141.2013.02077.
LEI A H, PANG W, ZHANG G H, et al. Use and research of pigtailed macaques in nonhuman primate HIV/AIDS models [J]. *Zool Res*, 2013, 34(2):77-88. DOI: 10.3724/SP. J. 1141.2013.02077.
- [22] COLMAN R J. Non-human Primates as a model for aging[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(9 Pt A):2733-2741. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.008.

- [23] SIMMONS H A. Age-associated pathology in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. Vet Pathol, 2016, 53(2):399-416. DOI:10.1177/0300985815620628.
- [24] UNO H. Age-related pathology and biosenescent markers in captive rhesus macaques[J]. AGE, 1997, 20(1): 1-13. DOI: 10.1007/s11357-997-0001-5.
- [25] WALKER M L. Menopause in female rhesus monkeys[J]. Am J Primatol, 1995, 35(1):59-71. DOI:10.1002/ajp.1350350106.
- [26] GILARDI K V, SHIDELER S E, VALVERDE C R, et al. Characterization of the onset of menopause in the rhesus macaque[J]. Biol Reprod, 1997, 57(2): 335-340. DOI: 10.1095/biolreprod57.2.335.
- [27] LANE M A. Nonhuman primate models in biogerontology[J]. Exp Gerontol, 2000, 35(5):533-541. DOI:10.1016/s0531-5565(00)00102-9.
- [28] COLMAN R J, ANDERSON R M, JOHNSON S C, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys[J]. Science, 2009, 325(5937): 201-204. DOI: 10.1126/science.1173635.
- [29] RYLE M. Gonadotropins and ovarian function[J]. Acta Eur Fertil, 1973, 4(3):113-122.
- [30] MATTERI R L, BRIDSON W E, DIERSCHKE D J, et al. The secretion of bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) throughout the menstrual cycle of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) [J]. Am J Primatol, 1992, 26(4):243-257. DOI: 10.1002/ajp.1350260403.
- [31] HILLIER S G, HARLOW C R, SHAW H J, et al. Cellular aspects of pre-ovulatory folliculogenesis in primate ovaries[J]. Hum Reprod, 1988, 3(4): 507-511. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136736.
- [32] SHIDELER S E, GEE N A, CHEN J, et al. Estrogen and progesterone metabolites and follicle-stimulating hormone in the aged macaque female[J]. BiolReprod, 2001, 65(6):1718-1725. DOI:10.1095/biolreprod65.6.1718.
- [33] LUINE V N. Estradiol and cognitive function: past, present and future[J]. Horm Behav, 2014, 66(4):602-618. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2014.08.011.
- [34] PELUFFO M C, HENNEBOLD J D, STOUFFER R L, et al. Oocyte maturation and in vitro hormone production in small antral follicles (SAFs) isolated from rhesus monkeys[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(3):353-359. DOI:10.1007/s10815-013-9937-9.
- [35] BETHEA C L, REDDY A P, CHRISTIAN F L. How studies of the serotonin system in macaque models of menopause relate to Alzheimer's Disease1[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(4):1001-1015. DOI:10.3233/JAD-160601.
- [36] CHROUSOS G P, BRANDON D, RENQUIST D M, et al. Uterine estrogen and progesterone receptors in an estrogen-and progesterone-"resistant"primate[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 58(3):516-520. DOI:10.1210/jcem-58-3-516.
- [37] KOHAMA S G, RENNER L, LANDAUER N, et al. Effect of ovarian hormone therapy on cognition in the aged female rhesus macaque[J]. J Neurosci, 2016, 36(40):10416-10424. DOI: 10.1523/jneurosci.0909-16.2016.
- [38] XU J, BISHOP C V, LAWSON M S, et al. Anti-Müllerian hormone promotes pre-antral follicle growth, but inhibits antral follicle maturation and dominant follicle selection in primates[J]. Hum Reprod, 2016, 31(7):1522-1530. DOI:10.1093/humrep/dew100.
- [39] LONG H, WANG Y, WANG L, et al. Age-related nomograms of serum anti-Mullerian hormone levels in female monkeys: Comparison of rhesus(*Macaca mulatta*) and Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) monkeys[J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 269:171-176. DOI:10.1016/j.ygcen.2018.09.012.
- [40] DOWNS J L, URBANSKI H F. Neuroendocrine changes in the aging reproductive axis of female rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. Biol Reprod, 2006, 75(4): 539-546. DOI: 10.1095/biolreprod.106.051839.
- [41] CHANNING C P, SCHAEFER F W, ANDERSON L D, et al. Ovarian follicular and luteal physiology[J]. Int Rev Physiol, 1980, 22:117-201.
- [42] 田川, 杨再玲, 朱向情, 等. 猕猴从幼年到老年的卵巢组织学变化 [J]. 实验动物科学, 2020, 37(6):37-43. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2020.06.007.
- TIAN C, YANG Z L, ZHU X Q, et al. Histological changes of ovaries in rhesus monkeys from juvenile to elderly[J]. Lab Anim Sci, 2020, 37(6):37-43. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2020.06.007.
- [43] NOZAKI M, YAMASHITA K, SHIMIZU K. Age-related changes in ovarian morphology from birth to menopause in the Japanese monkey, *Macaca fuscata fuscata*[J]. Primates, 1997, 38:89-100. DOI:10.1007/BF02385925.
- [44] HIRAYAMA R, TAKETSURU H, NAKATSUKASA E, et al. Production of marmoset eggs and embryos from xenotransplanted ovary tissues[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):18196. DOI:10.1038/s41598-023-45224-x.
- [45] NICHOLS S M, BAVISTER B D, BRENNER C A, et al. Ovarian senescence in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) [J]. Hum Reprod, 2005, 20(1):79-83. DOI:10.1093/humrep/deh576.
- [46] LU H F, JING Y, ZHANG C, et al. Aging hallmarks of the primate ovary revealed by spatiotemporal transcriptomics[J]. Protein Cell, 2024, 15(5): 364-384. DOI: 10.1093/procel/pwad063.
- [47] WANG K, YAO X, LIN S Q, et al. Cellular and molecular mechanisms of highly active mesenchymal stem cells in the treatment of senescence of rhesus monkey ovary[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):14. DOI:10.1186/s13287-023-03631-x.
- [48] TIAN C, HE J, AN Y Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells derived from juvenile macaques reversed ovarian ageing in elderly macaques[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 460. DOI:10.1186/s13287-021-02486-4.
- [49] TIAN C, AN Y Y, ZHAO J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells reversed ovarian aging-related m6A RNA methylation modification profile in aged granulosa cells[J]. Stem Cell Rev Rep, 2023, 19(4):953-967. DOI:10.1007/s12015-022-10485-y.
- [50] BROEKMANS F J, SOULES M R, FAUSER B C. Ovarian aging:

- mechanisms and clinical consequences[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(5):465-493. DOI:10.1210/er.2009-0006.
- [51] 罗爱月, 王世宣. 基于卵巢衰老理念管理绝经相关问题[J]. *实用妇产科杂志*, 2020,36(9):641-644.
LUO A Y, WANG S X. Management of menopausal related problems based on the concept of ovarian aging[J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2020,36(9):641-644.
- [52] 杜永洪, 邹建中, 赵卫华, 等. 彩色多普勒超声在恒河猴生殖生理研究中的应用[J]. *临床超声医学杂志*, 2000,2(2): 65-67. DOI:10.3969/j.issn.1008-6978.2000.02.001.
DU Y H, ZOU J Z, ZHAO W H, et al. Color Doppler ultrasonography in the study of macaque reproductive physiology[J]. *J Clin Ultrasavnd Med*, 2000, 2(2): 65-67, 129. DOI: 10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2000.02.001.
- [53] WANG S, ZHENG Y X, LI J Y, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging[J]. *Cell*, 2020, 180(3): 585-600. e19. DOI:10.1016/j.cell.2020.01.009.
- [54] ESTRADA A, GARBER P A, CHAUDHARY A. Current and future trends in socio-economic, demographic and governance factors affecting global primate conservation[J]. *PeerJ*, 2020, 8:e9816. DOI:10.7717/peerj.9816.
- [55] 范春梅, 王雁玲, 李志雄, 等. 猕猴早期妊娠的B型超声测值[J]. *中国实验动物学杂志*, 2002,12(2):102-104. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2002.02.012.
FAN C M, WANG Y L, LI Z X, et al. B-mode ultrasonographic measurements in early pregnant *Rhesus monkey*[J]. *Chin J Lab Anim Sci*, 2002, 12(2): 102-104. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2002.02.012.
- [56] 范春梅, 周建华, 刘雅英. 猕猴早孕模型的建立及超声学诊断[J]. *动物学杂志*, 2001,36(5):62-63. DOI: 10.13859/j.cjz.2001.05.019.
FAN C M, ZHOU J H, LIU Y Y. Establishment of Rhesus monkey early pregnancy model and ultrasonic diagnosis[J]. *Chin J Zool*, 2001,36(5):62-63. DOI: 10.13859/j.cjz.2001.05.019.
- [57] 李志雄, 范春梅, 周建华. 实验猕猴早早孕诊断[J]. *福建畜牧兽医*, 2011,33(1):23-24. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4331.2011.01.012.
LI Z X, FAN C M, ZHOU J H. Early pregnancy diagnosis in Rhesus monkey[J]. *Fujian J Anim Husb Vet Med*, 2011,33(1):23-24. DOI:10.3969/j.issn.1003-4331.2011.01.012.
- [58] 唐东红, Maria Alejandra Fuentes Priego, Maria Elena Ortiz, 等. 卷尾猴的卵泡生长发育及排卵的超声监测[J]. *中国实验动物学报*, 2007,15(1):25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2007.01.007.
TANG D H, PRIEGO M, ORTIZ M, et al. Evaluation of ultrasonic monitoring follicular growth and ovulation in new world monkey *Cebus apella*[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2007,15(1):25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2007.01.007.
- [59] YANG S H, HE X C, HILDEBRANDT T B, et al. Superovulatory response to a low dose single-daily treatment of rhFSH dissolved in polyvinylpyrrolidone in rhesus monkeys[J]. *Am J Primatol*, 2007, 69(11):1278-1284. DOI:10.1002/ajp.20433.
- [60] ISOLA J V V, OCAÑAS S R, HUBBART C R, et al. A single-cell atlas of the aging mouse ovary[J]. *Nat Aging*, 2024, 4(1):145-162. DOI:10.1038/s43587-023-00552-5.
- [61] CRUZ G, FERNANDOIS D, PAREDES A H. Ovarian function and reproductive senescence in the rat: role of ovarian sympathetic innervation[J]. *Reproduction*, 2017, 153(2): R59-R68. DOI:10.1530/REP-16-0117.
- (收稿日期:2024-08-02 修回日期:2024-12-04)
(本文责任编辑:丁宇菁)
- 【引用本文】**
肖文娟, 吕龙宝. 非人灵长类实验动物用于人类卵巢衰老研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2025, 45(1): 47-54. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.114.
XIAO W X, LÜ L B. Research progress on human ovarian aging using non-human primates as laboratory animals[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2025, 45(1): 47-54. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.114.

《实验动物与比较医学》成功被 Scopus 数据库收录

2025年1月,本刊编辑部收到Scopus评审委员会的邮件通知:由上海市实验动物学会与上海实验动物研究中心联合主办的《实验动物与比较医学》(ISSN 1674-5817; CN 31-1954/Q)已通过Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB)的严格审查,被国际著名数据库Scopus正式收录!本刊近年来发表的文章摘要都将陆续收录在Scopus数据库,并有望于2025年获得第一个CiteScore(国际期刊评价数据)。

Scopus是由荷兰爱思唯尔(Elsevier)公司于2004年创立的全球文献摘要与引文数据库,涵盖了科学、技术、医学、社会、艺术和人文等学术领域。Scopus评审委员会通过严格的遴选标准(主要包括期刊政策、内容质量、学术影响即被引频次和编委声誉、定期出版、线上可及性),确保只收录高质量的期刊和文献。本次遴选评价过程中,CSAB对本刊的动物福利伦理及透明出版政策给予了高度肯定。

Scopus数据库收录是《实验动物与比较医学》期刊质量提升及国际化进程中的一个重要里程碑,标志着本刊的学术水平和影响力已获得了国际学术界和出版界的一定认可,未来本刊的国际传播度和认可度将得到进一步提升。在此,我们向一直以来关心并支持《实验动物与比较医学》期刊发展的各位领导、编委、审稿人、作者、读者和同仁朋友们,致以最衷心的感谢!

《实验动物与比较医学》编辑部