

女性生殖健康与衰老研究进展

石超逸, 周黎明

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.002

【中图分类号】 R711.6 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0845-03

女性生殖健康是女性整体健康的重要组成部分,不仅关系到女性生育能力和身心健康,还影响着家庭和社会的发展。随着年龄的增长,女性身体会发生一系列生理变化,而生殖系统的衰老最为显著。随着社会发展和人类平均寿命的提升,女性生殖健康问题逐渐成为社会关注的焦点。本文拟对女性生殖健康与衰老领域的研究进展进行综述。

1 女性生殖健康的定义及生育力下降影响因素

世界卫生组织提出,生殖健康不仅仅是生殖过程中没有疾病和失调,更是一种生理、心理和社会的完好状态。女性生殖健康指不仅包括生殖器官和生殖功能的健康,还包括与生殖相关的各种疾病和症状的预防与治疗。女性生殖健康是女性生命周期中的一个重要组成部分,它不仅直接影响到女性的生活质量、生育能力,还对家庭和社会的发展有着深远的影响。

女性生殖健康是女性生育能力的基础。只有健康的生殖系统,育龄期女性才能成功妊娠、分娩并繁衍后代。我国生育政策已经从 20 世纪 80 年代的计划生育转向全面二孩并放开生育三胎限制,女性生育能力的重要性更加凸显。随着物质生活水平的提高和生活方式转变,近年来我国生殖障碍发病率逐年攀升^[1],根据最新研究数据,2023 年我国不孕不育率已高达 18.2%^[2],其中男女方因素各占一半,但女

性不孕症患病和疾病负担均高于男性。

随着年龄的增长,女性生育能力逐渐下降,成为困扰诸多女性的问题。最新研究表明,女性生育能力下降受多方面因素影响,包括年龄、遗传因素、环境因素及生活方式等。年龄是影响生育能力的重要因素,染色体分离错误导致卵母细胞非整倍体率随着女性年龄增加而上升^[3],这是导致女性年龄相关生育力下降的主要原因。遗传因素如染色体异常、基因突变等会影响生殖细胞的正常发育及功能,可能导致生殖系统疾病。环境因素如长期化学物质暴露、辐射等也可能损害生殖系统^[4-5]。此外,不良的生活方式,如不规律的饮食习惯(长期营养不良、暴饮暴食或过度节食)、熬夜、吸烟及饮酒也会损害生育能力。因此,提倡健康的生活方式、定期体检以及适当的营养补充等预防策略对延缓女性生育能力下降显得尤为重要。

2 生殖衰老的生理变化及分子机制

深入理解生殖衰老的分子机制对于延缓衰老过程、维护生殖健康具有重要意义。女性生殖系统衰老先于其他系统,生殖系统的衰老是一个复杂的生物学过程,涉及多个器官及系统的相互作用。首要表现为生育力不同程度的下降,其直接原因是卵巢中的卵泡逐渐减少^[6]。生长分化因子 8 (growth/differentiation factor 8, GDF-8) 在女性生殖生理过程中扮演着重要角色,参与卵泡发育、排卵、胎盘功能调控、胚胎着床等环节及生殖相关疾病调控^[7-8]。此外,干细胞因子(stem cell factor, SCF)也在卵巢颗粒细胞的增殖分化、卵泡募集和生长发育中发挥重要作用。对相关因子及干细胞治疗的研究有望为改善或恢复卵巢功能提供新的思路^[9]。最新研究发现,生殖器官衰老还与体内激素水平、氧化应激及细胞凋亡

基金项目: 宁波市首批市级医疗卫生品牌学科(PPXK2018-06); 宁波市“甬江引才”创新人才项目(2021B-012-G)

作者单位: 315010 宁波,宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者: 周黎明,硕士研究生导师,主任医师。中华医学会生殖医学分会实验室学组成员、中国优生科学协会生殖医学与生殖伦理学分会常务委员、浙江省医学会医学遗传学分会常务委员、浙江省医学会生殖医学分会副主任委员、浙江省医师协会生殖医学专业委员会副主任委员、宁波市医学会计划生育与生殖医学分会主任委员。Email: zhouli.ming@163.com

等因素密切相关^[10]。如雌激素水平下降导致子宫内膜衰老和功能减退,而氧化应激和细胞凋亡则加速卵巢功能的衰退。此外,干细胞损伤和染色体异常也是生殖器官衰老的重要原因。年龄相关的母源 mRNA 翻译和降解效率是决定胚胎发育潜能的因素之一^[11]。

卵巢是女性生殖系统中最先出现衰老的器官之一,包括卵泡数量及卵泡质量的下降,临床主要表现为月经周期紊乱、生育力下降等。随着多组学研究技术的不断成熟,代谢、免疫等因素在卵巢正常功能的维持中的机制逐渐清晰。动物实验证明,补充多胺代谢物亚精胺能够通过增强线粒体自噬提高老龄小鼠卵母细胞质量改善生育力^[12]。炎症可诱导糖化酶 (NADase) CD38 (cluster of differentiation 38, CD38) 表达上调,导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 水平显著下降,调节卵巢衰老,而 CD38 小分子抑制剂可改善卵母细胞质量,提高生育力^[13]。

3 围绝经期健康管理的新思路

根据月经周期规律性、基础性激素变化、有无排卵和卵巢功能及相对生育力,2001 年生殖衰老分期 (STRAW) 专题研讨会提出了卵巢衰老的命名和分期系统 (STRAW+10),有利于更精细地研究和处理绝经相关问题。根据该分期系统,女性生殖衰老进程涵盖了生育晚期,经由绝经过渡期 (围绝经期) 至绝经后期的各个阶段。生殖衰老过程中伴随一系列健康问题,包括围绝经期较明显的血脂代谢异常、胰岛素抵抗、血管舒缩症状、泌尿生殖系统萎缩症状、心血管疾病及骨质疏松等,同时围绝经期也是女性认知功能降低和情感障碍的易感阶段^[14-15]。

绝经后,激素替代治疗是治疗大多数症状的最有效方法,相关风险因激素剂量、配方和给药途径而异^[16]。考虑个体化的心血管和肿瘤学风险对于围绝经期及绝经后女性知情、共享决策至关重要。此外,非激素药物、行为治疗等具有不同的疗效和安全性。最新的研究包括神经激肽调节治疗血管舒缩症状^[17],睾酮治疗性欲减退功能障碍和绝经期泌尿生殖综合征^[18]。

围绝经期女性健康管理还需要综合考虑心理、营养、运动等多方面因素。女性在围绝经期容易出现焦虑、抑郁等心理问题,因此需要及时寻求心理咨

询和支持。此外,合理的饮食和适度的运动也有助于缓解更年期不适。传统中医药和现代医学相结合的治疗方法备受关注,也为更年期女性提供了新的治疗选择^[19-20]。

4 前沿技术在女性生殖健康领域的应用

随着科技的进步,越来越多的前沿技术被应用于女性生殖健康领域,为女性提供了更多的选择和希望。卵子冷冻、试管婴儿和胚胎植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 等辅助生殖技术助力女性生育力保存,为不孕不育患者实现了生育梦想。然而即使采用辅助生殖手段,妊娠成功率也会受到年龄的影响。

老龄化是女性生殖健康的重要决定因素。细胞衰老是一种不可逆、生长停滞的细胞状态,是一种基本的衰老机制。目前的研究已发现针对衰老细胞的药物开发和重新利用的几种治疗新策略,如抗炎反应、氧化应激、DNA 损伤以及线粒体和蛋白质功能障碍的调节剂^[21],其主要目的均是降低细胞衰老的有害影响。但是目前临床上还没有可行的衰老治疗干预技术来维持或逆转高龄的卵巢和子宫功能障碍。研究人员通过构建单细胞分辨率的卵巢组织 3D 成像系统,阐明成年卵巢血管新生模式,并提出抑制卵巢血管新生可能是延缓雌性生殖衰老的有效途径^[22],为临床上开发延缓卵巢衰老及提升高龄女性生育力的方法提供了新的思路。

基因编辑技术和干细胞治疗技术为遗传性疾病和生殖系统疾病的治疗提供了新的思路和方法。近年来,对人类与生殖寿命相关的基因突变已发现近 300 种,其中关键基因 CHEK1 和 CHEK2 调控细胞 DNA 修复,通过过表达 CHEK1 基因,或敲除 CHEK2 基因,研究人员成功将小鼠的生殖寿命延长了 25%^[23]。此外,该研究还发现,延长女性的生殖寿命可降低罹患 2 型糖尿病的风险并改善骨骼健康。基于强大的卵巢衰老队列研究的全外显子组测序数据库,我国研究人员描绘出卵巢衰老致病变异全景图,并发现卵巢衰老相关基因,为揭示卵巢生理性衰老机制及早发性卵巢功能不全患者干预及女性生育力保存提供了新思路^[24]。但基因编辑技术也面临着伦理和法律等诸多挑战,需要进一步的研究和探讨。

5 结语

女性生殖健康与衰老是一个复杂的领域,涉及到生物学、医学、心理学等多个学科。通过深入了解女性生殖健康的影响因素及衰老的生理变化,可以更好认识女性生殖健康与衰老之间的关系。同时,关注研究进展与挑战,同时针对临床高育龄及卵巢低储备女性的生育需求,采取有效的生殖健康管理策略,可以提供更好的女性生殖健康保障并延缓衰老过程,为提高我国出生人口数量和质量贡献力量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 刘淳,孙惠昕,马玉琨,等. 1990—2019 年中国不孕不育患者的疾病负担研究[J]. 中华生殖与避孕杂志,2023,43(6):627-631.
- [2] GBD 2021 Fertility and Forecasting Collaborators. Global fertility in 204 countries and territories, 1950-2021, with forecasts to 2100: A comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2057-2099.
- [3] MIHAJLOVIC A I, HAVERFIELD J, FITZHARRIS G. Distinct classes of lagging chromosome underpin age-related oocyte aneuploidy in mouse[J]. Dev Cell, 2021, 56(16): 2273-2283.
- [4] AHMED T A, AHMED S M, EL-GAMMAL Z, et al. Oocyte aging: The role of cellular and environmental factors and impact on female fertility[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1247: 109-123.
- [5] EVANGELINAKIS N, GELADARI E V, GELADARI C V, et al. The influence of environmental factors on premature ovarian insufficiency and ovarian aging[J]. Maturitas, 2024, 179: 107871.
- [6] MOGHADAM A R E, MOGHADAM M T, HEMADI M, et al. Oocyte quality and aging[J]. JBRA Assist Reprod, 2022, 26(1): 105-122.
- [7] CHANG H M, PAN H H, CHENG J C, et al. Growth differentiation factor 8 suppresses cell proliferation by up-regulating CTGF expression in human granulosa cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 422: 9-17.
- [8] LIN T T, CHANG H M, HU X L, et al. Follicular localization of growth differentiation factor 8 and its receptors in normal and polycystic ovary syndrome ovaries[J]. Biol Reprod, 2018, 98(5): 683-694.
- [9] KRISTENSEN S G, PORS S E, ANDERSEN C Y. Improving oocyte quality by transfer of autologous mitochondria from fully grown oocytes[J]. Hum Reprod, 2017, 32(4): 725-732.
- [10] WANG L, TANG J, WANG L, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(12): 7966-7983.
- [11] WU Y W, LI S, ZHENG W, et al. Dynamic mRNA degradome analyses indicate a role of histone H3K4 trimethylation in association with meiosis-coupled mRNA decay in oocyte aging[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3191.
- [12] ZHANG Y, BAI J, CUI Z K, et al. Polyamine metabolite spermidine rejuvenates oocyte quality by enhancing mitophagy during female reproductive aging[J]. Nat Aging, 2023, 3: 1372-1386.
- [13] YANG Q, CHEN W, CONG L, et al. NADase CD38 is a key determinant of ovarian aging[J]. Nat Aging, 2024, 4(1): 110-128.
- [14] DEECHER D C, DORRIES K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages[J]. Arch Women's Ment Health, 2007, 10(6): 247-257.
- [15] MARLATT K L, PITYSKI-MILLER D R, GAVIN K M, et al. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition[J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(1): 14-27.
- [16] HENES M, HUBNER S. Hormontherapie in der peri- und postmenopause[J]. Internist, 2020, 61(6): 558-564.
- [17] SZELIGA A, CZYZYK A, PODFIGURNA A, et al. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: From physiology to potential therapeutic applications[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(11): 913-919.
- [18] ISLAM R M, BELL R J, GREEN S, et al. Effects of testosterone therapy for women: A systematic review and meta-analysis protocol[J]. Syst Rev, 2019, 8(1): 19.
- [19] 王艺璇,汤玲,孙天琳,等.更欣汤对围绝经期失眠模型大鼠下丘脑生物钟基因表达的影响[J].中医杂志,2023,64(8):835-840.
- [20] LAN J J, WU C M, LIANG W N, et al. An effective treatment of perimenopausal syndrome by combining two traditional prescriptions of Chinese botanical drugs[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 744409.
- [21] SECOMANDI L, BORGESAN M, VELARDE M, et al. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions[J]. Hum Reprod Update, 2022, 28(2): 172-189.
- [22] XU X Q, MU L, LI L Y, et al. Imaging and tracing the pattern of adult ovarian angiogenesis implies a strategy against female reproductive aging[J]. Sci Adv, 2022, 8(2): eabi8683.
- [23] RUTH K S, DAY F R, HUSSAIN J, et al. Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing[J]. Nature, 2021, 596(7872): 393-397.
- [24] KE H, TANG S, GUO T, et al. Landscape of pathogenic mutations in premature ovarian insufficiency[J]. Nat Med, 2023, 29(2): 483-492.

收稿日期:2024-06-20

(本文编辑:钟美春)