综述　DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003695

组蛋白乙酰化修饰参与卵母细胞衰老的研究进展：从机制到药物

陈月璐[1]，罗晓芳[1]，张　越[1]，马婧淼[2]，胡钟升[1]，王炼炼[1]
（1.重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心，重庆　400016；2.巴南区第二人民医院妇产科，重庆　400054）

【摘　要】女性不孕很大程度上与卵母细胞老化有关，而卵母细胞老化的原因主要包括女性高龄或受精前等待时间过长，这2个不同的生理过程有着相似的表观遗传变化，尤其是组蛋白乙酰化的变化。建立组蛋白修饰与人类健康和疾病之间的关联，对干预疾病的发展过程、开发新的临床治疗方案并最终实现疾病的治愈有着重要意义。因此本文将对卵母细胞衰老相关的组蛋白乙酰化修饰谱的改变进行梳理，并对潜在表观遗传治疗靶点进行总结。

【关键词】表观遗传；组蛋白乙酰化；卵母细胞老化；高龄
【中图分类号】R114　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-06-06

Research advances in histone acetylation modification involved in oocyte senescence：from mechanism to drug

Chen Yuelu[1]，*Luo Xiaofang*[1]，*Zhang Yue*[1]，*Ma Jingmiao*[2]，*Hu Zhongsheng*[1]，*Wang Lianlian*[1]
（*1.Department of Reproductive Medicine Center，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University；2.Department of Obstetrics and Gynecology，The Second People's Hospital of Banan District*）

【**Abstract**】Female infertility is mostly associated with oocyte senescence，which is mainly caused by advanced maternal age and long waiting time before fertilization. These two different physiological processes exhibit similar epigenetic alterations，particularly in histone acetylation. Establishing an association between histone modification and human health and diseases is of great importance for intervening in disease development，developing novel clinical treatment regimens，and ultimately achieving disease cure. Therefore，this article elaborates on the changes in the profile of histone acetylation modifications associated with oocyte senescence and summarizes the potential targets for epigenetic therapy.

【**Key words**】epigenetics；histone acetylation；oocyte senescence；advanced maternal age

世界经济合作及发展组织（Organization for Economic Co-operation and Development，OECD）数据库显示，近50年来，大多数OECD国家的女性平均生育年龄增加了2~5岁。近年来，绝大多数OECD国家的女性平均生育年均超过30岁，希腊、爱尔兰、意大利、日本、韩国、卢森堡、西班牙和瑞士的平均生育年龄则甚至超过32岁[1]。随着全球平均生育年龄的逐年上升，生育率的持续下降，生育高龄已然成为不容忽视的问题，改善高龄人群生育现状成为了妇产科及生殖医学领域研究的重点和难点。从生殖生理角度看，女性不孕很大程度上与卵母细胞老化有关，而卵母细胞老化的原因主要包括女性高龄或受精前等待时间过长，它们有许多相似的表观遗传变化，尤其是组蛋白乙酰化的变化[2-3]。

表观遗传信息的改变可能是卵子衰老最重要的原因之一[4]，此前，表观遗传与衰老相关的研究多局限在体细胞和动物水平，尽管已有一些研究聚焦于人类女性和雌性动物老化的卵母细胞，并在其中发现了一些异常的表观遗传变化，但作为生殖细胞之一的卵母细胞，其衰老相关的表观遗传标记仍有待发现和验证[4]。这些标记的异常积累被称为表观遗传成熟功能障碍，目前研究较多的标记包括DNA甲基化模式、H3K4的三甲基化、H4K12乙酰化的异常[5]。

组蛋白修饰参与卵母细胞衰老过程的机制仍有巨大的空白，有待梳理和总结，因此本文对现有研究报道过的衰老

作者介绍：陈月璐，Email：979126446@qq.com，
研究方向：生殖内分泌疾病（卵巢早衰、卵巢储备功能减退）。
通信作者：王炼炼，Email：llian_w@163.com。
基金项目：国家自然科学基金青年基金资助项目（编号：82001581）；重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划资助项目（编号：03030299QC-W0041）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20250106.1327.010（2025-01-07）

卵母细胞组蛋白乙酰化修饰的改变进行综述，阐述组蛋白乙酰化参与老化卵母细胞质量下降过程的可能机制，对靶向组蛋白乙酰化修饰来延缓或逆转卵子衰老的药物进行总结，希望为高龄人群生育力下降提供靶向治疗的新思路。

1 女性卵母细胞的发育

1.1 卵巢储备

卵巢储备是指女性卵巢皮质内含有的原始卵泡。大多数原始卵泡可以在卵巢内保持休眠状态数十年，并在这种休眠状态下走向闭锁，存留下来的卵泡作为卵巢卵泡储备。女婴出生后原始卵泡约100万个，之后数量不会再增加，处于不同阶段的卵泡还会不断闭锁，青春期时卵泡数约为50万个[6]，而1名女性一生发育成熟并排卵的数目不过400~500个，仅为生殖细胞峰值数目的千分之一。当卵巢储备耗竭，女性就会进入更年期。

1.2 卵母细胞的发育和成熟

胚胎6~8周，原始生殖细胞迁徙到原始性腺，并进行有丝分裂形成大量卵原细胞，之后在胚胎10周时，卵原细胞进入第1次减数分裂并停留在双线期，形成初级卵母细胞，此时同源染色体组成四分体，进行同源重组。胚胎16周起，一层扁平的前颗粒细胞包围初级卵母细胞由此形成原始卵泡，这是卵子储备的唯一形式，女性一生中所有可受精的卵子全部来源于这些原始卵泡。当原始卵泡被选择性激活，卵泡进入生长阶段，卵母细胞也随之开始发育，其核糖体生物合成过程高度活跃，形成完整核仁，该结构被称为生发泡（germinal vesicle，GV），此时卵母细胞正在为减数分裂做准备。当卵泡发育成熟，在促性腺激素的作用下，卵母细胞核膜消失、生发泡破裂（germinal vesicle breakdown，GVBD），染色体完全凝聚并被释放到细胞质中[7]，从而第1次减数分裂恢复，同源染色体完全分离，进而完成第1次减数分裂、排出第一极体，并立刻进入第2次减数分裂（MⅡ），在MⅡ中期再次停滞，在纺锤体的牵引作用下，染色体的着丝点整齐且有方向性地排列在赤道板上[8]，受精时再次激活并完成第2次减数分裂。

总的来说，在卵母细胞发育过程中，第1次减数分裂开始于雌性早期胚胎时期，结束于女性青春期接近排卵时。第2次减数分裂在第1次结束后立刻开始，在受精时才能够完成。

2 组蛋白乙酰化修饰

2.1 表观遗传

表观遗传是一种生命现象中普遍存在的基因表达调控方式，即在不改变DNA序列的前提下，产生可遗传的表型变化。基因的表达不仅受顺势作用元件和反式作用因子的共同调节，还受到DNA甲基化和组蛋白修饰等表观遗传机制的协同调控。表观遗传调控机制研究中，DNA甲基化是发现最早以及目前研究最为深入的领域，仍然是前沿研究热点。组蛋白修饰是表观遗传修饰的另一重要部分，它可以单独或者协同作用，改变染色质结构和转录活性。组蛋白修饰和DNA甲基化对于卵母细胞减数分裂的恢复、早期胚胎发育和合子基因组激活至关重要，此前的研究已证明组蛋白修饰参与衰老卵子质量下降的过程，但是由于实验技术和取材的限制，与卵母细胞衰老相关的研究多是在动物水平上进行的，人类卵母细胞老化发生的组蛋白修饰的改变和意义还有待进一步研究。

人类基因组计划历时20多年，提供了具有代表性的人类参考基因组序列，ENCODE（the encyclopedia of DNA Elements，DNA元件百科全书）项目又为人类基因提供了详细的基因注释。随着基因的转录调控研究逐渐深入，一种叫做“组蛋白密码”新的调节机制假说，得到了越来越多的重视。这种机制是指在特定位点的组蛋白的组合修饰形成密码子，由效应蛋白解译，决定该区域染色质的功能状态。

真核生物染色体的基本组成单位核小体，是由DNA和组蛋白八聚体组成的，其中组蛋白八聚体包含H2B、H2A、H3、H4 4种亚基的各两个拷贝。组蛋白N端的氨基酸残基易发生翻译后修饰，这是一种可逆的共价修饰，一些蛋白会调控组蛋白修饰的建立、消除以及发挥作用这三大过程，分别叫做Writer、Eraser和Reader。组蛋白被修饰的氨基酸残基种类、位置和修饰分子的类型的组合叫做组蛋白密码[9]，它们可以相互联合或依次地被特定的蛋白或其他复合物识别、结合而起作用，决定基因表达的调控。被沉默的基因启动子区域可能出现H3K27me3和H3K9me1高信号，以及H3K4me3低信号；转录活跃的基因启动子区域可能出现H3K4me3、H3K9ac和H3K27ac高信号，以及H3K36低信号，同时伴有RNAPol Ⅱ结合增加。因此，通过检测以上组蛋白修饰标记信号的强度，就可以推测基因转录是否被激活或沉默。

2.2 组蛋白乙酰化

带正电荷的核心组蛋白和带负电荷的DNA在静电作用力下互相吸引形成核小体，一旦乙酰基结合到组蛋白上，就会减少组蛋白表面的正电荷，组蛋白和DNA之间的亲和力减弱，从而使得核小体结构变得松散，利于开放染色质结构的形成和基因转录活性的增强。因此组蛋白乙酰化通常可作为开放染色质的标志物。组蛋白乙酰化通常发生在基因表达活跃的常染色质上，异染色质上一般无组蛋白乙酰化修饰。

在哺乳动物卵母细胞中，组蛋白乙酰化通常发生在H3和H4亚基的赖氨酸残基上，精氨酸残基上也可发生但较少。在哺乳动物卵母细胞发育早期，多种组蛋白乙酰化修饰逐渐建立并积累，在GV期卵母细胞中达到峰值，这种修饰可促进基因活跃表达，为卵母细胞减数分裂提供物质基础[10]。当卵母细胞进入减数分裂，转录会立刻停止，组蛋白将发生去乙酰化，促进染色质凝集，保障卵母细胞减数分裂的顺利进行。总的来说，组蛋白乙酰化修饰谱会随卵母细胞减数分裂

过程发生动态变化[11]。

3 卵母细胞老化相关的组蛋白乙酰化修饰谱变化的研究现状

3.1 人类高龄女性MⅡ和排卵后老化（(postovulatory aging，POA）的卵母细胞可能存在H4K12位点去乙酰化能力缺失

国际妇产科联盟将分娩年龄≥35岁定义为高龄妊娠，高龄女性受孕率断崖式下降，流产率、胎儿畸形率、染色体异常、妊娠合并症和并发症的风险均显著增加[12-13]。随着女性年龄的增加，其卵母细胞组蛋白乙酰化修饰的模式会发生变化，但由于人类卵母细胞的特殊性质，高龄人群还伴有卵巢储备功能下降，卵子的获取就更加困难，因此只有2011年的1项研究对高龄和年轻女性GV期和MⅡ期卵母细胞组蛋白乙酰化修饰模式进行了鉴定[14]，GV期卵母细胞中4种组蛋白乙酰化修饰（H4K5，H4K8，H4K12和H4K16）在2组女性（高龄和年轻组）中均有着强烈的表达，但是在MⅠ和MII阶段，2组女性卵母细胞上述4个位点的去乙酰化比例不同。年龄与女性MⅡ卵母细胞H4K12ac的去乙酰化能力缺陷有着显著相关性。高龄女性MⅡ期卵母细胞中H4K12ac的残留率更高，而存在这种乙酰化残留的卵母细胞发生减数分裂中染色体错位的概率会明显增加，因此，该研究发现卵母细胞年龄相关的非整倍体可能与组蛋白H4K12位点去乙酰化能力的缺陷有关。

3.2 高龄动物GV期、MⅡ期和POA卵母细胞组蛋白乙酰化谱的改变研究现状

有许多研究支持雌性高龄或POA的MⅡ期卵母细胞组蛋白去乙酰化功能可能存在缺陷[15-19,3,20]，并且在不同物种，包括小鼠[15-17]、猪[20]和鱼[3]中均发现了高龄或者POA的MⅡ卵母细胞中存在相对较高的H4K12ac水平，这与此前人卵母细胞相关研究的发现相同。

此外，MⅡ卵母细胞中其他组蛋白位点的乙酰化模式尚存在争议，Akiyama T等[15]在2006年首次报道了小鼠年龄增加对MII卵母细胞乙酰化修饰的影响，该研究发现了同人类MII卵母细胞相似的H4K12乙酰化水平的增高，除此之外，还有H4K8位点乙酰化的增高。Manosalva I等[16]2009年检测了组蛋白H4的4个位点乙酰化修饰模式（H4K5，H4K8，H4K12和H4K16）与小鼠年龄相关的变化。该研究发现，H4K5和H4K8位点乙酰化修饰出现同步的GV期高信号并在MⅡ期完全擦除，未发现与年龄的相关性。但是另外2个位点，H4K12ac和H4K16ac水平在高龄小鼠GV期卵母细胞中降低，且H4K12ac在MⅡ期中存在异常乙酰化残留。Marshall KL等[21]2018年的研究主要针对不同年龄的小鼠GV期卵母细胞，未发现高龄与年轻小鼠H4K5ac水平的差异，但是该研究未对MII期卵母细胞进行研究。

有3项研究针对POA卵母细胞组蛋白乙酰化水平进行检测：2007年Huang JC等[17]、2011年Cui MS等[20]、2021年Waghmare SG等[3]分别在猪、小鼠、鱼的POA卵母细胞中检测到了H4K12ac信号的增高，表现出了与高龄所致卵母细胞老化的相似性。此外还有一些研究发现了H3K14、H4K8[17]和H3K9[18]位点乙酰化修饰水平的增加。

4 组蛋白乙酰化修饰的调控及潜在治疗靶点

4.1 组蛋白乙酰化修饰的调控

组蛋白乙酰化处于不断建立和擦除的动态变化之中，这个过程受到了组蛋白乙酰转移酶（histone acetylation transferases，HATs）和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases，HDACs）的调节。Writer蛋白HATs主要包括GNAT/PCAF、MYST和p300/CBP 3个亚家族，Eraser蛋白HDACs主要包括在哺乳动物中鉴定出的18种，可分为4类，Ⅰ类为具有核定位特性的Zn^{2+}依赖性的HDAC1、2、3和8，Ⅱ类包括可自由出入细胞核的2个亚类，分别为Ⅱa类的HDAC4、5、7和9，和Ⅱb类的HDAC6和10，Ⅲ类由被称为“长寿蛋白”的Sirtuin1-7（SIRT1-7）组成，其发挥作用需要依赖NAD+，Ⅳ类仅含有HDAC11[22]。不同HDAC的主要识别位点不同，且还存在一定争议。

Reader蛋白主要是含有溴结构域（Bromodomain，BRD）的BET家族。含有溴结构域的蛋白（Bromodomain Containing Proteins，BRDs）众多，BET只是其中一种，能够特异性识别组蛋白和非组蛋白的乙酰化赖氨酸残基。含有BRD的蛋白质分子能作为转录因子、转录激活因子（transcriptional activators）和核小体重塑因子（nucleosome remodelers）等身份发挥不同生物学功能[23-26]。BRDs从功能上可以分为染色质修饰剂（如上述writer蛋白p300）、染色质重塑剂（如SMARCA2，SMARCA4）和染色质阅读器（如BET家族）。

理想情况下，GV期卵母细胞中的乙酰化修饰整体上应该是处于高水平，此时转录翻译活跃，为后续的减数分裂提供物质基础，卵母细胞进入减数分裂后开始迅速脱乙酰化，让染色质重新变得致密。卵母细胞从卵泡中排出后其最佳受精时间相当短暂，尽管24 h内都具有受精能力，但是一旦超过12 h，则会随着时间推移发生卵母细胞POA，POA会造成卵母细胞质量下降、胚胎发育不良，妊娠率下降以及出生缺陷增加等不良妊娠结局，与女性高龄所致结果类似。研究表明，POA和高龄导致的卵母细胞老化有许多相似的表观遗传变化，尤其是组蛋白乙酰化的变化[27-28]。

4.2 潜在治疗靶点

科研人员对精准医疗的应用逐渐深入，现已开发出众多针对表观遗传变化的药物来对患者进行治疗，将表观遗传和癌症、衰老等疾病相联系也是目前的新兴研究方向[29]。组蛋白乙酰化修饰主要具有基因转录激活的功能，针对性的组蛋白HDACs抑制剂、HATs抑制剂以及BRD（BET）抑制剂已经作为一些肿瘤、阿尔茨海默病甚至艾滋病毒感染等疾病的一类药物在临床上使用[30-31]。因此，揭示卵母细胞老化过程中的组蛋白修饰及其分子调控机制，对于理解卵母细胞老化的发生发展、卵母细胞质量的鉴定以及高龄不孕女性的靶向药物的开发具有重大的科学意义。

4.2.1 烟酰胺单核苷酸（nicotinamide mononucleotide，NMN）

Sirtuins作为广泛分布于细胞中的一种去乙酰化酶（HDAC），共有7个亚型，在细胞抗逆性、能量代谢、细胞凋亡和衰老等过程中具有不可忽视的作用，SIRT家族能够从加速DNA修复、保护端粒、抗氧化、抗炎等多方面帮助机体抵抗衰老，故被称为长寿蛋白[32]。

Sirtuins发挥蛋白质去乙酰化作用必须依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide+，NAD+）。很多研究证明烟酰胺单核苷酸（nicotinamide mononuleotide，NMN）作为NAD+的前体能够改善老龄小鼠的各种疾病[33]。女性年龄的增长伴随着生殖系统的衰老，NAD+水平也会下降，研究发现用NMN治疗可以恢复高龄小鼠的卵母细胞质量，为改善高龄女性生育力提供可能性[34-36]。

4.2.2 SIRT7 卵母细胞的减数分裂过程的调控非常复杂且重要，SIRT7是卵母细胞第1次减数分裂前期中同源染色体联会的重要调控因子，研究发现敲除Sirt7会导致H3K18ac水平异常增高和染色体联会受损[37]。小鼠年龄增加会导致染色体粘着蛋白逐渐丢失[38]，人类卵母细胞上是否也存在这种机制目前尚不清楚，但是女性年龄增加已被证实会有更高概率发生姐妹染色单体过早分离[39]，以及着丝粒碎裂[40]等问题，最终导致非整倍体的出现，但是该分子是否可以改善高龄动物卵母细胞染色体错误分离，还有待进一步研究证明。

4.2.3 SIRT2 2014的1项研究发现了小鼠卵母细胞中Sirt2的表达显著减少会导致H4K16ac信号增加，通过过表达Sirt2能够逆转异常的H4K16和β-微管蛋白的乙酰化状态，对改善老化的卵母细胞减数分裂有益[41]。

4.2.4 其他 还有研究发现小鼠POA卵母细胞中H3K9乙酰化和H3K4甲基化的强度增加，并证明了SIRT1过表达能改善衰老诱导的卵母细胞形态改变和活性氧的积累，减轻线粒体功能障碍，维持纺锤体正常形态，保持排卵后老化卵母细胞的质量。[18]此前的研究发现HDAC3、HDAC6和SIRT1是小鼠卵母细胞内重要组蛋白和α-微管蛋白去乙酰化酶，可以促进小鼠卵母细胞减数分裂纺锤体的组装[42-43]，He Y等[44]在2019年发现高龄卵母细胞中HDAC3明显减少。

总的来说，许多研究发现了卵母细胞中参与组蛋白修饰调控的酶与年龄相关的异常表达，通过调控这些酶的表达水平可能改善衰老卵母细胞质量。HDACs可能是逆转卵母细胞衰老的潜在治疗靶点，其他类型药物还有待进一步研究验证。

5 结 语

卵母细胞从成熟到老化的过程中，有着丰富的表观遗传变化，在此期间，包括环境、生活方式以及药物等外界因素的改变都有可能干扰正常的表观遗传信息的正常传递，最终影响卵母细胞质量和妊娠结局。表观遗传失调通常与人类疾病相关，各种针对表观遗传调节剂的药物也在如火如荼地开发，生殖领域还有待进一步发展。表观遗传的出现让我们知道，在确保细胞仍然具有完整DNA的情况下，通过调控一些酶或转录因子等蛋白，就可以帮助细胞重启正确的转录过程，让逆转卵母细胞的衰老变得更加可行，因此，解译组蛋白密码将对开发针对组蛋白转录后失调引起的疾病提供新的治疗方法。

由于组蛋白乙酰化修饰主要具有基因转录激活的功能，因此，揭示卵母细胞组蛋白修饰的调控机制，鉴定出组蛋白修饰过程中的修饰、阅读、擦除相关功能蛋白，将有希望通过对特定基因进行功能调节，建立组蛋白修饰与人类健康和疾病之间的关联，对干预疾病的发展过程、开发新的临床治疗方案并最终实现疾病的治愈有着重要意义。

参 考 文 献

[1] OCED. Declining fertility rates put prosperity of future generations at risk[EB/OL].（2024-06-20）[2025-01-16]. https://www.oecd.org/en/about/news/press-releases/2024/06/declining-fertility-rates-put-prosperity-of-future-generations-at-risk.html.

[2] Franzago M, La Rovere M, Guanciali Franchi P, et al. Epigenetics and human reproduction: the primary prevention of the noncommunicable diseases[J]. Epigenomics, 2019, 11(12): 1441-1460.

[3] Waghmare SG, Samarin AM, Samarin AM, et al. Histone acetylation dynamics during in vivo and in vitro oocyte aging in common carp cyprinus carpio[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(11): 6036.

[4] Yang JH, Hayano M, Griffin PT, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging[J]. Cell, 2023, 186(2): 305-326.e27.

[5] Huang J, Chen P, Jia L, et al. Multi-omics analysis reveals translational landscapes and regulations in mouse and human oocyte aging[J]. Advanced Science（Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany）, 2023, 10(26): e2301538.

[6] Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging[J]. Reproduction（Cambridge, England）, 2021, 162(2): R19-R33.

[7] Lúscarez-Lagunas L, Martinez-Garcia M, Colaiácovo M. SnapShot: meiosis - prophase i[J]. Cell, 2020, 181(6): 1442-1442.e1.

[8] Thomas C, Cavazza T, Schuh M. Aneuploidy in human eggs: contributions of the meiotic spindle[J]. Biochemical Society Transactions, 2021, 49(1): 107-118.

[9] Paluvai H, Di Giorgio E, Brancolini C. The histone code of senescence[J]. Cells, 2020, 9(2): 466.

[10] Wu YW, 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]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3191.

[11] Sui L, Zhang S, Huang R, et al. HDAC11 promotes meiotic apparatus assembly during mouse oocyte maturation via decreasing h4k16 and α-tubulin acetylation[J]. Cell Cycle（Georgetown, Tex.）, 2020, 19(3): 354-362.

[12] Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span[J]. Science（New York, N.Y.）, 2019, 365(6460): 1466-1469.

[13] Bellver J, Donnez J. Introduction: infertility etiology and offspring

health[J]. Fertility and Sterility, 2019, 111(6): 1033-1035.
[14] Van Den Berg IM, Eleveld C, Van Der Hoeven M, et al. Defective deacetylation of histone 4 k12 in human oocytes is associated with advanced maternal age and chromosome misalignment[J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2011, 26(5): 1181-1190.
[15] Akiyama T, Nagata M, Aoki F. Inadequate histone deacetylation during oocyte meiosis causes aneuploidy and embryo death in mice[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(19): 7339-7344.
[16] Manosalva I, González A. Aging alters histone h4 acetylation and cdc2a in mouse germinal vesicle stage oocytes[J]. Biology of Reproduction, 2009, 81(6): 1164-1171.
[17] Huang JC, Yan LY, Lei ZL, et al. Changes in histone acetylation during postovulatory aging of mouse oocyte[J]. Biology of Reproduction, 2007, 77(4): 666-670.
[18] Xing X, Zhang J, Wu T, et al. SIRT1 reduces epigenetic and non-epigenetic changes to maintain the quality of postovulatory aged oocytes in mice[J]. Experimental Cell Research, 2021, 399(2): 112421.
[19] Zhang GM, Gu CH, Zhang YL, et al. Age-associated changes in gene expression of goat oocytes[J]. Theriogenology, 2013, 80(4): 328-336.
[20] Cui MS, Wang XL, Tang DW, et al. Acetylation of h4k12 in porcine oocytes during in vitro aging: potential role of ooplasmic reactive oxygen species[J]. Theriogenology, 2011, 75(4): 638-646.
[21] Marshall KL, Wang J, Ji T, et al. The effects of biological aging on global dna methylation, histone modification, and epigenetic modifiers in the mouse germinal vesicle stage oocyte[J]. Animal Reproduction, 2018, 15(4): 1253-1267.
[22] Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J, et al. Recent developments of hdac inhibitors: emerging indications and novel molecules[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 87(12): 4577-4597.
[23] Nie Y, Song C, Huang H, et al. Chromatin modifiers in human disease: from functional roles to regulatory mechanisms[J]. Molecular Biomedicine, 2024, 5(1): 12.
[24] He M, Zhang T, Yang Y, et al. Mechanisms of Oocyte Maturation and Related Epigenetic Regulation[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 654028.
[25] Chen H, Liu Z, Zheng L, et al. BET inhibitors: an updated patent review (2018-2021)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2022, 32(9): 953-968.
[26] Guo J, Zheng Q, Peng Y. BET proteins: Biological functions and therapeutic interventions[J]. Pharmacol Ther, 2023, 243: 108354.
[27] Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, et al. Oocyte ageing and epigenetics [J]. Reproduction (Cambridge, England), 2015, 149(3): R103-114.
[28] Zhu Z, Xu W, Liu L. Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies[J]. Medical Review (2021), 2022, 2(6): 590-610.
[29] Zhang Y, Sun Z, Jia J, et al. Overview of histone modification[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2021, 1283: 1-16.
[30] Akter R, Afrose A, Rahman M R, et al. A comprehensive analysis into the therapeutic application of natural products as sirt6 modulators in alzheimer's disease, aging, cancer, inflammation, and diabetes[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(8): 4180.
[31] Ohzono H, Hu Y, Nagira K, et al. Targeting foxo transcription factors with hdac inhibitors for the treatment of osteoarthritis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023, 82(2): 262-271.
[32] Vazquez BN, Vaquero A, Schindler K. Sirtuins in female meiosis and in reproductive longevity[J]. Molecular Reproduction and Development, 2020, 87(12): 1175-1187.
[33] Takeda K, Okumura K. Nicotinamide mononucleotide augments the cytotoxic activity of natural killer cells in young and elderly mice[J]. Biomedical Research (Tokyo, Japan), 2021, 42(5): 173-179.
[34] Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WHJ, et al. NAD+ repletion rescues female fertility during reproductive aging[J]. Cell Reports, 2020, 30(6): 1670-1681.e7.
[35] Miao Y, Cui Z, Gao Q, et al. Nicotinamide Mononucleotide Supplementation Reverses the Declining Quality of Maternally Aged Oocytes[J]. Cell Rep, 2020, 32(5): 107987.
[36] Habibalahi A, Campbell JM, Bertoldo MJ, et al. Unique deep radiomic signature shows nmn treatment reverses morphology of oocytes from aged mice[J]. Biomedicines, 2022, 10(7): 1544.
[37] Vazquez BN, Blengini CS, Hernandez Y, et al. SIRT7 promotes chromosome synapsis during prophase i of female meiosis[J]. Chromosoma, 2019, 128(3): 369-383.
[38] Beverley R, Snook ML, Brieño-Enríquez MA. Meiotic cohesin and variants associated with human reproductive aging and disease[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 710033.
[39] Mihajlović AI, Byers C, Reinholdt L, et al. Spindle assembly checkpoint insensitivity allows meiosis-ii despite chromosomal defects in aged eggs[J]. EMBO Reports, 2023, 24(11): e57227.
[40] Zielinska AP, Bellou E, Sharma N, et al. Meiotic kinetochores fragment into multiple lobes upon cohesin loss in aging eggs[J]. Current biology: CB, 2019, 29(22): 3749-3765.e7.
[41] Zhang L, Hou X, Ma R, et al. Sirt2 functions in spindle organization and chromosome alignment in mouse oocyte meiosis[J]. FASEB journal: Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2014, 28(3): 1435-1445.
[42] Ishii S, Kurasawa Y, Wong J, et al. Histone deacetylase 3 localizes to the mitotic spindle and is required for kinetochore-microtubule attachment[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(11): 4179-4184.
[43] Li X, Liu X, Gao M, et al. HDAC3 promotes meiotic apparatus assembly in mouse oocytes by modulating tubulin acetylation[J]. Development (Cambridge, England), 2017, 144(20): 3789-3797.
[44] He Y, Li X, Gao M, et al. Loss of hdac3 contributes to meiotic defects in aged oocytes[J]. Aging Cell, 2019, 18(6): e13036.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：
陈月璐，罗晓芳，张 越，等. 组蛋白乙酰化修饰参与卵母细胞衰老的研究进展：从机制到药物[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(1)：14-18.