

· 综 述 ·

雌激素对外周血白细胞端粒长度的影响

赵媛, 李玉秀*

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730)

【摘 要】 端粒随着每个细胞分裂而缩短, 白细胞端粒长度 (LTL) 和端粒酶在多种疾病中被广泛研究, 如心血管疾病及其相关代谢危险因素、神经系统疾病、恶性肿瘤等。端粒长度的变化可能由多种因素决定, 包括遗传和环境因素等。出生时, 男性和女性的端粒长度差异不明确, 而成年女性的端粒普遍比男性长, 这种性别差异可能与内源性雌激素暴露或激素替代治疗 (HRT) 之间存在关联。雌激素具有抗氧化、提高端粒酶活性的作用, 了解其相关性有助于探索以端粒-端粒酶系统为靶点治疗年龄相关性疾病的方法。

【关键词】 端粒; 雌激素; 性别

【中图分类号】 Q52; Q57

【文献标志码】 A

【DOI】 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2021. 05. 079

Effect of estrogen on telomere length in peripheral blood leukocytes

ZHAO Yuan, LI Yu-Xiu*

(Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Telomeres undergo attrition with each cell division. Leukocyte telomere length (LTL) and telomerase activity have been extensively investigated in a variety of diseases, such as cardiovascular disease and related metabolic risk factors, neurological disorders, and malignancies. Telomere length may be determined by various factors, including the genetic load and environmental factors. At birth, gender difference in the telomere length is not significant, but telomeres are longer in women than in men. This gender discrepancy is probably caused by the effects of endogenous estrogen exposure or hormone replacement treatment (HRT). Estrogen is known to be antioxidant and may increase telomerase activity; therefore, knowledge about the associate between estrogen and telomere length helps explore therapies targeting the telomere-telomerase system as promising treatment for age-related diseases.

【Key words】 telomeres; estrogen; gender

This project was supported by Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS2016-I2M-4-001) and the Non-Profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019PT320007).

Corresponding author: LI Yu-Xiu, E-mail: liyuxiu@medmail. com. cn

端粒是位于真核细胞染色体末端的核蛋白结构, 人类端粒 DNA 的碱基序列为 TTAGGG 的多次重复。它覆盖并保护染色体末端, 防止染色体出现降解和端-端融合。端粒被认为是一项衰老相关的生物标志物, 随着每个细胞的分裂而缩短。当端粒缩短到一定长度, 最终导致细胞周期停滞从而进入细胞衰老或凋亡。遗传和环境因素都可以影响和调节端粒酶活性, 激素也是影响白细胞端粒长度 (leukocyte telomere length, LTL) 的一个重要因素, 包括皮质醇、儿茶酚胺、生长激素和性激素。端粒的缩短

可能在一定程度上与应激相关的皮质醇和儿茶酚胺的分泌增加有关^[1]。胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 和 LTL 均随年龄增长而减少, 低水平的 IGF-1 与炎症和衰老相关疾病 (缺血性心脏病、充血性心力衰竭) 有关^[2]。已有的研究显示, LTL 可能因性别而异, 表现为女性的端粒更长^[3], 而且这种性别差异可能会在整个生命过程中扩大, 这意味着女性和男性的端粒损耗速率可能不同。雌激素是否是导致这种差异的关键机制呢? 已有多种假说来解释这种性别差异, 包括氧化损伤、影

收稿日期: 2020-06-16; 接受日期: 2020-10-14

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (CIFMS2016-I2M-4-001); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金 (2019PT320007)

通信作者: 李玉秀, E-mail: liyuxiu@medmail. com. cn

响维持端粒结构完整性的端粒酶和造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的不对称复制等。

1 LTL 及其损耗的性别差异

女性在出生时端粒平均长度可能比男性长 0.144 kb^[4],但并不是所有研究都支持这样的结果^[5]。双胞胎的研究发现更为有趣,同性双胞胎结果显示女婴 LTL 比男婴长,而异性双胞胎中男婴和女婴的 LTL 相似,可能与宫内发育过程的相互影响有关^[6]。在青春期前的儿童中,女童的平均 LTL 相对男童更长^[7]或无差异^[8],而青少年(13~18 岁)和成人中女性平均 LTL 普遍长于男性^[9,10]。最近的一项荟萃分析显示,女性比男性拥有更长的端粒,并且随着年龄的增长而变得更加明显^[3],这或许与女性的 LTL 损耗速度比年龄相仿的男性慢有关。然而,另一项系统评价研究中,女性和男性的 LTL 平均损耗速率分别为 20.3 bp/年和 20.0 bp/年,绝对端粒丢失(男性:14.1 bp/年,女性:9.6 bp/年)和相对端粒丢失[男性:0.0036 t/(s·年),女性 0.0181 t/(s·年)]也存在性别差异,但该研究并未按年龄段进行分层,且数据之间差异无统计学意义。

端粒的缩短在人的一生中并不是以恒定的速度变化,幼年时期缩短地较快、成年早期开始减慢,在老年进一步减缓^[11],但在超过 69 岁时,LTL 的缩短显著加快^[10]。比较绝经前、围绝经期和绝经后女性的 LTL 损耗率发现,女性在绝经前损耗速率最快(约 20 bp/年),绝经后损耗变慢(约 15 bp/年)^[12]。女性在 20~29 岁和 50~59 岁年龄段 LTL 的下降出现低谷,而 30~39 岁和 60~69 岁年龄段的 LTL 损耗程度最小,男性的 LTL 损耗率则在 20~79 岁全年龄段中保持一致^[13]。唾液样本中端粒长度的性别差异仅在 50 岁以上的人群中显著,因为该年龄段端粒长度的缩短在女性中减慢^[14]。20~29 岁和 50~59 岁年龄段是女性荷尔蒙变化的重要时期,因为这两个年龄段分别是分娩和绝经的年龄范围。根据生命史理论的假设,在生殖过程中使用的能量会减少组织维持所需的能量,因为生物体在任何给定时间所能调动的能量是有限的,组织维持能力较差会导致细胞降解和老化速度加快^[15],或许是女性端粒损耗随年龄段而变化的原因。

2 端粒与内源性雌激素

LTL 与内源性雌激素暴露之间可能有潜在的关联。雌激素水平低的人群和绝经后女性的 LTL 明显短于雌激素水平高的人群^[13]。护士健康研究则

相反,雌激素浓度越高,端粒越短,并且相关性在乳腺癌病例中比对照组更为明显^[16];但是当排除随访第 1 年内确诊的病例时,LTL 的负向趋势不再明显,表明疾病对结果存在潜在影响。乳腺癌组织中雌激素的局部浓度高于正常乳腺组织,可能会使外周血中雌激素浓度升高而影响检测结果。LTL 也与内源性雌激素暴露时间的长短相关,女性的生育期(绝经年龄与初潮年龄之差)每增加 1 年,其 LTL 短于中位数的概率降低 14%^[17]。绝经年龄也与女性寿命及死亡率有关,绝经年龄越大,女性生育后寿命越长,而绝经每晚 1 年,死亡率下降 2.9%^[18]。选择同一家族的姐妹进行研究,结果却显示较长的生育期及未绝经状态与较短的端粒有关^[19],这种相互矛盾的结果可能是由于该研究人群普遍存在乳腺癌家族史,从而对结果产生潜在影响。目前的证据尚不足以确定雌激素水平与 LTL 具体的定量关联程度,还需要进一步的大规模队列研究,在按性别和种族进一步分层后反复测量健康人群中不同年龄组的 LTL,并得出可靠 LTL 范围,以便更全面地评估衰老过程中端粒的缩短。

3 端粒与外源性雌激素

雌激素的抗氧化性及其上调端粒酶的能力或许可以解释为什么女性端粒比同龄的男性更长。因此推测以激素替代治疗(hormone replacement treatment, HRT)形式使用外源性激素有助于缓解绝经后端粒的损耗。然而,支持这一假设的临床数据却很少,而且存在争议。其中多数研究认为 LTL 与 HRT 无关^[12, 20, 21],HRT 引起的体内雌激素暴露的变化不会影响 LTL 的调节。其中一项小规模研究甚至发现,接受 HRT 至少 1 年的手术绝经女性的 LTL 与 HRT 使用时间呈负向关联^[17]。只有在绝经后接受 HRT 超过 5 年的女性中,其 LTL 比未接受过 HRT 的同龄女性更长^[22],提示绝经后长期接受 HRT 可能有减轻端粒损耗的作用。然而,现有大部分研究中只有少数参与者接受 HRT,检测外源性雌激素对 LTL 损耗的影响的能力有限,这一争议性的结果仍需大规模的人群研究证实。

4 雌激素与 LTL 相关性的探索

雌激素作用的可能机制包括其降低氧化应激、减少炎症、刺激端粒酶活性、增强红细胞更新的能力。

氧化应激可能通过几种潜在途径导致端粒缩短:直接损害对氧化损伤敏感的富含 G 和 T 的端粒

序列^[23],且端粒 DNA 在损伤后修复单链断裂的效率低于基因组其他部分^[24];刺激促炎细胞因子生成,加速细胞更新和端粒缩短^[25];活性氧(reactive oxygenspecies,ROS)可降低端粒酶活性^[26]。此外,氧化应激与线粒体 DNA 损伤^[27]和线粒体功能障碍相关^[28],线粒体中过量的乙酰辅酶 A 增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的生成,导致端粒损耗加重,受损的线粒体产生过多的 ROS^[29],从而导致恶性循环。雌激素具有抗氧化特性,可减少氧化应激和减轻炎症反应^[30],动物实验中雌性大鼠的细胞抗氧化剂如锰超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的基础水平也以雌激素依赖的方式升高^[31]。相反,睾酮并未表现出抗氧化特性,其与氧化应激的易感性相关反而可能导致端粒损耗。然而,雄激素可在芳香化酶的作用下转化为雌激素^[32]。血清二氢睾酮和雌二醇水平与端粒长度呈正相关,且芳香化酶基因多态性与较低的雌二醇水平和较短的端粒相关,进一步表明这一途径与端粒长度调节有关^[33]。然而,这一解释不适用于达那唑治疗延长患有端粒疾病者的 LTL 的机制,因为达那唑通常会降低血循环中的雌二醇浓度^[34]。

端粒酶是一种将端粒重复序列添加到染色体末端的逆转录酶。由于端粒酶催化亚单位的启动子中存在雌激素反应元件,雌激素可通过直接或间接上调端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)的启动子来激活端粒酶^[35],并且通过磷酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B^[36]和一氧化氮途径^[37]间接影响端粒酶激活,从而增强维持和保护端粒的能力,这一点已被多种人类细胞所证实。基因表达分析显示,雌激素缺乏会抑制小鼠体内肾上腺和卵巢的 *TERT* 基因和 *c-myc* 基因表达、端粒酶活性、端粒维持和细胞增殖^[38],提示端粒酶抑制和端粒缩短可能介导肾上腺细胞增殖停滞,从而导致生理条件下雌激素缺乏引起的衰老。

HSC 产生包括白细胞和红细胞在内的血细胞亚型^[39],红细胞更新和 HSC 分裂都可能受到雌激素的调节。在小鼠体内,雌激素通过刺激 HSC 不对称复制和增加红细胞的破坏来增强红细胞的更新^[40]。因此,长期暴露于雌激素可能会通过提高 HSC 的复制率导致红细胞数量减少。随着 HSC 端粒在每一轮复制中的缩短,随后分化的血细胞端粒也会变短,白细胞和 HSC 的 LTL 高度相关性支持这一潜在机制^[41]。

5 端粒与疾病

LTL 在心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病和癌

症等疾病中被广泛研究。其相关性表现为 LTL 较长者发生心血管疾病和糖尿病的风险降低,且女性的发病率和患病率低于男性^[42-44]。LTL 还可反映糖尿病患者的血糖状况,血糖控制较理想(HbA1c<7%)的糖尿病患者 LTL 更长^[45]。当患者血糖得到有效控制时,端粒的缩短甚至可以被逆转^[46]。有荟萃分析显示,膀胱癌、食道癌、胃癌、头颈癌、卵巢癌和肾癌与短端粒相关,子宫内膜癌、前列腺癌和皮肤癌则未发现与 LTL 有相关性,而 LTL 与非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、肺癌和结直肠癌之间关系尚不能确定^[47],表明端粒在不同的癌症中可能发挥不同的作用。帕金森病和阿尔茨海默症患者与 LTL 的联系尚无定论,一些研究认为患者的 LTL 与疾病状态相关^[48],而另一些研究并不支持^[49]。总之,数据表明,LTL 并未与心血管疾病、糖尿病及部分癌症以外的其他领域存在普遍相关性及性别特异性。

6 展望

现有研究表明端粒损耗与衰老及多种疾病的发病机制有关。除年龄因素外,与雌激素暴露相关的性别差异也可能是其影响因素。近年来的研究进一步提示,雌激素替代治疗可缓解绝经后女性端粒损耗,改善其健康状况,但其效用与使用时间 & 绝经类型有关。因此,明确雌激素对端粒和端粒酶的影响机制,有助于提供糖尿病等年龄相关性疾病治疗和预防的新靶点。

【参考文献】

- [1] Parks CG, Miller DB, McCanlies EC, *et al.* Telomere length, current perceived stress, and urinary stress hormones in women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(2): 551-560. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-08-0614.
- [2] Barbieri M, Paolisso G, Kimura M, *et al.* Higher circulating levels of IGF-1 are associated with longer leukocyte telomere length in healthy subjects[J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, 130(11-12): 771-776. DOI: 10.1016/j.mad.2009.10.002.
- [3] Muezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(2): 509-519. DOI: 10.1016/j.arr.2013.01.003.
- [4] Factor-Litvak P, Susser E, Kezios K, *et al.* Leukocyte telomere length in newborns; implications for the role of telomeres in human disease[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(4): e20153927. DOI: 10.1542/peds.2015-3927.
- [5] Lee SP, Hande P, Yeo GS, *et al.* Correlation of cord blood telomere length with birth weight[J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1): 469. DOI: 10.1186/s13104-017-2791-6.

- [6] Benetos A, Dalgard C, Labat C, *et al.* Sex difference in leukocyte telomere length is ablated in opposite-sex co-twins[J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(6):1799–1805. DOI: 10.1093/ije/dyu146.
- [7] Ly K, Walker C, Berry S, *et al.* Telomere length in early childhood is associated with sex and ethnicity[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10359. DOI: 10.1038/s41598-019-46338-x.
- [8] Milne E, O’Callaghan N, Ramankutty P, *et al.* Plasma micronutrient levels and telomere length in children[J]. *Nutrition*, 2015, 31(2):331–336. DOI: 10.1016/j.nut.2014.08.005.
- [9] Zhu HD, Wang XL, Gutin B, *et al.* Leukocyte telomere length in healthy Caucasian and African-American adolescents: relationships with race, sex, adiposity, adipokines, and physical activity[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(2):215–220. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.08.007.
- [10] Berglund K, Reynolds CA, Ploner A, *et al.* Longitudinal decline of leukocyte telomere length in old age and the association with sex and genetic risk[J]. *Aging*, 2016, 8(7):1398–1415. DOI: 10.18632/aging.100995.
- [11] Lansdorp PM. Telomeres, stem cells, and hematology[J]. *Blood*, 2008, 111(4):1759–1766. DOI: 10.1182/blood-2007-09-084913.
- [12] Dalgard C, Benetos A, Verhulst S, *et al.* Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause *vs* age effects[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(5):1688–1695. DOI: 10.1093/ije/dyv165.
- [13] Ghimire S, Hill CV, Sy FS, *et al.* Decline in telomere length by age and effect modification by gender, allostatic load and comorbidities in National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2002)[J]. *PloS One*, 2019, 14(8):e0221690. DOI: 10.1371/journal.pone.0221690.
- [14] Lapham K, Kvale MN, Lin J, *et al.* Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100 000 subjects in the genetic epidemiology research on adult health and aging (GERA) cohort[J]. *Genetics*, 2015, 200(4):1061–1072. DOI: 10.1534/genetics.115.178624.
- [15] Bayne S, Li H, Jones ME, *et al.* Estrogen deficiency reversibly induces telomere shortening in mouse granulosa cells and ovarian aging *in vivo*[J]. *Protein Cell*, 2011, 2(4):333–346. DOI: 10.1007/s13238-011-1033-2.
- [16] De Vivo I, Prescott J, Wong JY, *et al.* A prospective study of relative telomere length and postmenopausal breast cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(4):1152–1156. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0998.
- [17] Lin J, Kroenke CH, Epel E, *et al.* Greater endogenous estrogen exposure is associated with longer telomeres in postmenopausal women at risk for cognitive decline[J]. *Brain Res*, 2011, 1379:224–231. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.10.033.
- [18] Yonker JA, Chang V, Roetker NS, *et al.* Hypothalamic-pituitary-gonadal axis homeostasis predicts longevity[J]. *Age*, 2013, 35(1):129–138. DOI: 10.1007/s11357-011-9342-1.
- [19] Kresovich JK, Parks CG, Sandler DP, *et al.* Reproductive history and blood cell telomere length[J]. *Aging*, 2018, 10(9):2383–2393. DOI: 10.18632/aging.101558.
- [20] Cerne JZ, Pohar-Perme M, Cerkovnik P, *et al.* Functional variants in CYP1B1, KRAS and MTHFR genes are associated with shorter telomere length in postmenopausal women[J]. *Mech Ageing Dev*, 2015, 149:1–7. DOI: 10.1016/j.mad.2015.05.003.
- [21] Prescott J, Du M, Wong JY, *et al.* Paternal age at birth is associated with offspring leukocyte telomere length in the nurses’ health study[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(12):3622–3631. DOI: 10.1093/humrep/des314.
- [22] Lee DC, Im JA, Kim JH, *et al.* Effect of long-term hormone therapy on telomere length in postmenopausal women[J]. *Yonsei Med J*, 2005, 46(4):471–479. DOI: 10.3349/ymj.2005.46.4.471.
- [23] Saretzki G, Von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 959:24–29. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02079.x.
- [24] Rhee DB, Ghosh A, Lu J, *et al.* Factors that influence telomeric oxidative base damage and repair by DNA glycosylase OGG1[J]. *DNA Repair*, 2011, 10(1):34–44. DOI: 10.1016/j.dnarep.2010.09.008.
- [25] Jurk D, Wilson C, Passos JF, *et al.* Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice[J]. *Nat Commun*, 2014, 2:4172. DOI: 10.1038/ncomms5172.
- [26] Rosen J, Jakobs P, Ale-Agha N, *et al.* Non-canonical functions of Telomerase Reverse Transcriptase — Impact on redox homeostasis[J]. *Redox Biol*, 2020, 34:101543. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101543.
- [27] Dos Santos JM, de Oliveira DS, Moreli ML, *et al.* The role of mitochondrial DNA damage at skeletal muscle oxidative stress on the development of type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 449(1–2):251–255. DOI: 10.1007/s11010-018-3361-5.
- [28] Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014:137919. DOI: 10.1155/2014/137919.
- [29] Zhou MC, Zhu L, Cui X, *et al.* Reduced peripheral blood mtDNA content is associated with impaired glucose-stimulated islet beta cell function in a Chinese population with different degrees of glucose tolerance[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(7):768–774. DOI: 10.1002/dmrr.2814.
- [30] Aviv A. Telomeres, sex, reactive oxygen species, and human cardiovascular aging[J]. *J Mol Med*, 2002, 80(11):689–695. DOI: 10.1007/s00109-002-0377-8.
- [31] Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, *et al.* Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat[J]. *J Physiol*, 2005, 564(Pt 2):619–630. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.081323.
- [32] Calado RT, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1):96–101. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.96.
- [33] Yeap BB, Knuiman MW, Divitini ML, *et al.* Epidemiological and Mendelian randomization studies of dihydrotestosterone and estradiol and leukocyte telomere length in men[J]. *J Clin Endocrinol*

- Metab, 2016, 101 (3) : 1299 – 1306. DOI: 10. 1210/jc. 2015-4139.
- [34] Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, *et al.* Danazol treatment for telomere diseases[J]. N Engl J Med, 2016, 374 (20) : 1922 – 1931. DOI: 10. 1056/NEJMoa1515319.
- [35] Gopalakrishnan S, Cheung NK, Yip BW, *et al.* Medaka fish exhibits longevity gender gap, a natural drop in estrogen and telomere shortening during aging: a unique model for studying sex-dependent longevity[J]. Front Zool, 2013, 10 (1) : 78. DOI: 10. 1186/1742-9994-10-78.
- [36] Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, *et al.* Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase[J]. Nature, 2000, 407 (6803) : 538 – 541. DOI: 10. 1038/35035131.
- [37] Grasselli A, Nanni S, Colussi C, *et al.* Estrogen receptor-alpha and endothelial nitric oxide synthase nuclear complex regulates transcription of human telomerase[J]. Circ Res, 2008, 103 (1) : 34–42. DOI: 10. 1161/ CIRCRESAHA. 107. 169037.
- [38] Bayne S, Jones ME, Li H, *et al.* Estrogen deficiency leads to telomerase inhibition, telomere shortening and reduced cell proliferation in the adrenal gland of mice[J]. Cell Res, 2008, 18 (11) : 1141–1150. DOI: 10. 1038/cr. 2008. 291.
- [39] Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal *versus* differentiation[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2010, 2 (6) : 640–653. DOI: 10. 1002/wsbm. 86.
- [40] Nakada D, Oguro H, Levi BP, *et al.* Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy[J]. Nature, 2014, 505 (7484) : 555–558. DOI: 10. 1038/nature12932.
- [41] Kimura M, Gazitt Y, Cao X, *et al.* Synchrony of telomere length among hematopoietic cells[J]. Exp Hematol, 2010, 38 (10) : 854–859. DOI: 10. 1016/j. exphem. 2010. 06. 010.
- [42] Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, *et al.* Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2014, 349: g4227. DOI: 10. 1136/bmj. g4227.
- [43] Zhou MC, Min R, Ji JJ, *et al.* Analysis of association among clinical features and shorter leukocyte telomere length in mitochondrial diabetes with m. 3243A>G mitochondrial DNA mutation[J]. BMC Med Genet, 2015, 16: 92. DOI: 10. 1186/s12881-015-0238-2.
- [44] Zhao J, Miao K, Wang H, *et al.* Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8 (11) : e79993. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0079993.
- [45] Zhou M, Zhu L, Cui X, *et al.* Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study[J]. Nutr J, 2016, 15: 39. DOI: 10. 1186/s12937-016-0157-x.
- [46] Uziel O, Singer JA, Danicek V, *et al.* Telomere dynamics in arteries and mononuclear cells of diabetic patients: effect of diabetes and of glycemic control[J]. Exp Gerontol, 2007, 42 (10) : 971–978. DOI: 10. 1016/j. exger. 2007. 07. 005.
- [47] Wentzensen IM, Mirabello L, Pfeiffer RM, *et al.* The association of telomere length and cancer: a meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20 (6) : 1238–1250. DOI: 10. 1158/1055-9965. Epi-11-0005.
- [48] Watfa G, Dragonas C, Brosche T, *et al.* Study of telomere length and different markers of oxidative stress in patients with Parkinson's disease[J]. J Nutr Health Aging, 2011, 15 (4) : 277–281. DOI: 10. 1007/s12603-010-0275-7.
- [49] Guan JZ, Maeda T, Sugano M, *et al.* A percentage analysis of the telomere length in Parkinson's disease patients[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008, 63 (5) : 467–473. DOI: 10. 1093/gerona/63. 5. 467.

(编辑: 郑真真)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www. mode301. cn

E-mail: zhln dqg@ mode301. cn