

李媛,张依莎,游典,等. 氧化应激在卵巢功能障碍中的作用机制研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(12): 1606-1615.

LI Y, ZHANG Y S, YOU D, et al. Research on mechanisms of oxidative stress in ovarian dysfunction [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(12): 1606-1615.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.12.012

氧化应激在卵巢功能障碍中的作用 机制研究进展

李媛,张依莎,游典,童凯雯,项盈盈,陈怡辰,裴弈闻,张婷*

(湖州师范学院 湖州市重大慢性病精准防控重点实验室,浙江 湖州 313000)

【摘要】 氧化应激(oxidative stress, OS)在年龄相关性卵巢衰老中起关键作用,其潜在机制复杂。近年来有研究表明氧化应激介导多种病理过程诱发衰老下的卵巢功能障碍,如线粒体功能障碍、慢性炎症、细胞凋亡以及端粒的缩短均在氧化应激导致的卵巢衰老中发挥作用,通过抗氧化治疗有助于改善氧化应激下的卵巢功能。

【关键词】 氧化应激;卵巢衰老;线粒体稳态;线粒体功能障碍;炎症微环境;细胞凋亡;染色体端粒

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 12-1606-10

Research on mechanisms of oxidative stress in ovarian dysfunction

LI Yuan, ZHANG Yisha, YOU Dian, TONG Kaiwen, XIANG Yingying, CHEN Yichen,
PEI Yiwen, ZHANG Ting*

(Huzhou Key Laboratory of Precise Prevention and Control of Major Chronic Diseases,
Huzhou University, Huzhou 313000, China)

Corresponding author: ZHANG Ting. E-mail: grapechang@zjhu.edu.cn

【Abstract】 Age-related ovarian aging is significantly influenced by oxidative stress, which has intricate underlying mechanisms. Studies conducted recently have demonstrated that oxidative stress is a mediator of several pathological processes that lead to ovarian dysfunction in aging. These processes include telomere shortening, chronic inflammation, apoptosis, and mitochondrial dysfunction. Under oxidative stress, antioxidant treatment can assist in enhancing ovarian function.

【Keywords】 oxidative stress; ovarian aging; mitochondrial homeostasis; mitochondrial dysfunction; inflammatory microenvironment; apoptosis; telomeres

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

卵巢衰老是以细胞周期停滞为特征的过程,其机制较复杂,与年龄相关的氧化应激被认为是最关键的因素^[1-5]。氧化应激引起卵巢衰老的机制包括线粒体功能障碍、慢性炎症、细胞凋亡以及端粒的缩短等^[6-8]。本文将对氧化应激对卵巢功能影响的有关机制及干预措施进行综述。

1 氧化应激概述

自由基是有氧代谢过程中产生的高活性促氧化分子基团,包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)。ROS的产生与抗氧化机制的不平衡会诱发氧化应激,并被证明与卵巢衰老及多种疾病有关^[6]。ROS

【基金项目】 国家级大学生创新创业训练计划(202310347064)。

Funded by National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program(202310347064)。

【作者简介】 李媛,女,在读本科生,研究方向:动物繁殖学。Email: 2863480921@qq.com

【通信作者】 张婷,女,教授,硕士生导师,研究方向:病理学。Email: grapechang@zjhu.edu.cn

包括羟基自由基、超氧自由基阴离子、过氧自由基、烷氧基、过氧化氢、过羟基自由基和单线态氧。RNS 包括一氧化氮、过氧亚硝酸根阴离子、亚硝酸、二氧化氮、亚硝酰基阴离子^[9-10]。

ROS 的来源可分为外源性及内源性。前者包括化疗、紫外线、电离辐射、重金属污染物、烟草和某些药物,而后者主要来自线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)。在外源微环境中,缺氧导致的卵巢慢性炎症及线粒体 ROS 的过量产生将导致氧化应激,进而介导 DNA 损伤、蛋白质和膜脂氧化损伤,最终诱导卵巢衰老^[11]。

氧化应激被定义为氧化和抗氧化系统不平衡,过量自由基的持续产生超过其消除能力的不良应激反应^[5]。自由基具有双向调节作用,一方面,适量 ROS 不仅参与生物活性物质的合成还广泛参与细胞信号转导,促进细胞增殖和分化^[12];另一方面,过度的 ROS 产生将导致氧化损伤和组织功能障碍,降低卵巢功能^[5]。除此之外,抗氧化屏障的破坏也会导致氧化还原反应失衡并诱发体内氧化应激状态^[13]。卵巢的氧化损伤一般由脂质过氧化引起,严重影响卵泡生成和排卵,最终导致卵巢衰老^[14]。

2 氧化应激导致的线粒体稳态失衡对卵巢功能的影响

线粒体是执行和协调细胞内各种代谢过程的重要细胞器,在卵母细胞减数分裂成熟中起关键作用^[15]。线粒体数量和分布异常、线粒体膜电位降低和 DNA 序列的改变会影响小鼠卵母细胞的质量,并对胚胎发育产生重要影响^[16]。

线粒体稳态失衡导致线粒体功能障碍,是细胞衰老的原因和结果^[17]。线粒体稳态是一个复杂的调节网络,协调各种细胞途径^[18]。线粒体生物发生为细胞提供新合成的线粒体而功能失调的线粒体通常会通过线粒体自噬被清除^[19]。线粒体生物发生和线粒体自噬之间的相互作用有利于线粒体的质量控制。氧化应激下线粒体自噬水平下调,细胞无法有效清除受损的线粒体,线粒体稳态破坏^[20]。线粒体功能障碍会改变氧化还原平衡,并导致衰老和代谢改变。线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)耦合 OXPHOS 负责卵母细胞中大部分 ATP 的生成。然而, OXPHOS 的副产品之一是产生具有潜在破坏性的活性氧,活性氧可以作为细胞信号传导的介质,且 OXPHOS 持续产生的低水平内源

活性氧可通过诱导自噬从而保护机体免受氧化应激损伤^[21-22]。但如果活性氧的产生不受控制,机体内氧化机制的失衡会导致氧化损伤。

线粒体 DNA (mitochondria DNA, mtDNA) 缺乏组蛋白的保护,容易受到活性氧的攻击。活性氧水平过高会诱导 mtDNA 突变,减少 mtDNA 合成和线粒体生物合成^[23]。在功能失调的线粒体电子传递链解耦联,能量供应减少,而 ROS 的产生增加,这种存在于不同组织和细胞中的“ROS 恶性循环”会导致氧化应激随着年龄的增长而呈指数加速,最终这种一系列的放大损伤会对卵巢功能产生严重的不利影响^[24-26](图 1)。

3 氧化应激导致的炎症微环境对卵巢功能的影响

氧化应激可以诱发卵巢炎症,慢性炎症反应会进一步降低卵巢功能。研究表明,持续较长时间的氧化应激损伤可通过 M2 巨噬细胞修复引起卵巢间质纤维化导致卵巢功能低下^[27]。

大量研究证明氧化应激与慢性低度炎症密切相关。氧化应激下受损的 mtDNA 片段充当损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)并被 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 的模式结合识别受体识别,并与其他炎症体中存在的衔接蛋白 ASC 结合形成复合物。该复合物募集含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (cysteiny l aspartate specific proteinase-1, caspase-1) 并使之成熟,这种被激活的成熟蛋白酶可裂解白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 前体进而分泌 IL-1 β 和 IL-18,以促进炎症过程和氧化应激^[14]。ROS 还可激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B),而各种炎症性细胞因子包括 IL-1 β 和 IL-18,以及炎症小体 NLRP3 和 caspase-1 相关基因,都受到 NF- κ B 激活的转录调节^[28]。

活化的巨噬细胞通过 NF- κ B 转录因子产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),在卵巢内 TNF- α 可以促进 DNA 断裂和卵泡凋亡,促进局部炎症反应的增加。由于 TNF- α 在激活和维持炎症反应中发挥核心作用,以自我调节的方式激活 NF- κ B,导致持续的低度炎症,而慢性低度炎症又能进而促进氧化应激,最终加速卵巢的衰老^[29]。

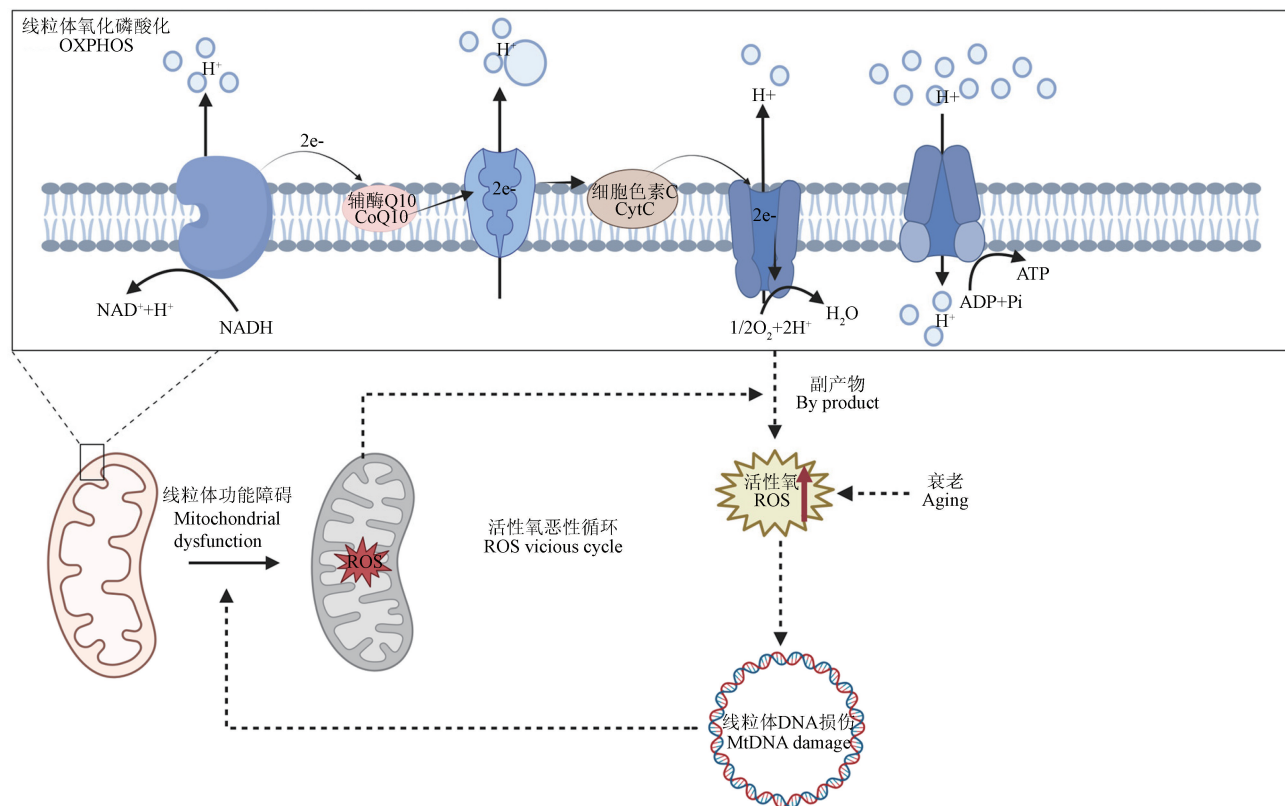


图 1 线粒体功能障碍-ROS 产生过多-mtDNA 损伤的恶性循环

Figure 1 Mitochondrial dysfunction-excessive ROS production-mtDNA damage vicious cycle

NLRP3 通路和 NF- κ B 通路之间存在串扰。氧化应激可通过 NLRP3 通路产生的 IL-1 β 和 IL-18 细胞因子间接激活炎症转录因子 NF- κ B, 另一方面, 氧化应激激活 NF- κ B 并产生 TNF- α , 通过转录调节 NLRP3 基因, 从而进一步上调 NLRP3 炎症体通路^[30]。这些过程最终导致免疫系统激活, 从而加剧氧化损伤, 引起卵巢衰老 (图 2)。

PAGLIARO 等^[31]研究表明 NLRP3 抑制剂如姜黄素可以减少氧化应激和炎症, 进而阻断 ASC, 抑制 NF- κ B 并减少活性氧的产生。HAN 等^[32]研究表明槲皮素是一种天然黄酮类化合物, 具有抗炎和抗氧化特性, 通过促进线粒体自噬, 增强受损线粒体的消除, 从而减少 mtROS 积累并减轻 NLRP3 炎症小体激活。ZHENG 等^[33]研究表明 β -胡萝卜素作为一种具有多种生物功能的微量营养素, 具有明显的抗炎作用, 可以显著下调炎症细胞因子 TNF- α 的水平。

4 氧化应激导致的细胞凋亡对卵巢功能的影响

氧化应激诱导的 DNA 损伤和细胞凋亡会导致

卵母细胞质量和受精潜力下降。卵巢细胞凋亡可引起广泛的卵泡闭锁或退化, 被认为是卵巢衰老的最重要机制之一^[14]。有 2 种明确的细胞凋亡途径: 线粒体途径 (也称为内源性途径) 以及死亡受体诱导途径 (也称为外源性途径)^[34-35]。

4.1 氧化应激导致的内源性细胞凋亡途径

内源性细胞凋亡途径由 BCL-2 蛋白家族成员控制, BCL-2 蛋白家族的抗凋亡和促凋亡分子之间的相互作用决定细胞的生存或死亡^[36-37]。c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路由细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 选择性触发, 被认为是激活细胞凋亡的主要调节因子。JNK 激活可以抑制抗凋亡蛋白 BCL-2 和 BCL-xl 表达并诱导促凋亡蛋白 BAX 表达^[38]。氧化应激诱导的细胞凋亡是由 ASK1-JNK 信号轴介导的, 是调节细胞增殖和凋亡的主要信号通路。

由活性氧过载介导的微环境稳态失衡启动内在细胞凋亡途径, 产生细胞内信号, 促凋亡蛋白以非常高的亲和力与所有抗凋亡 BCL-2 蛋白结合间接激活 BAX 和 BAK^[39], 激活后, 效应蛋白从惰性单体转化为膜透化寡聚体, 改变线粒体膜电位

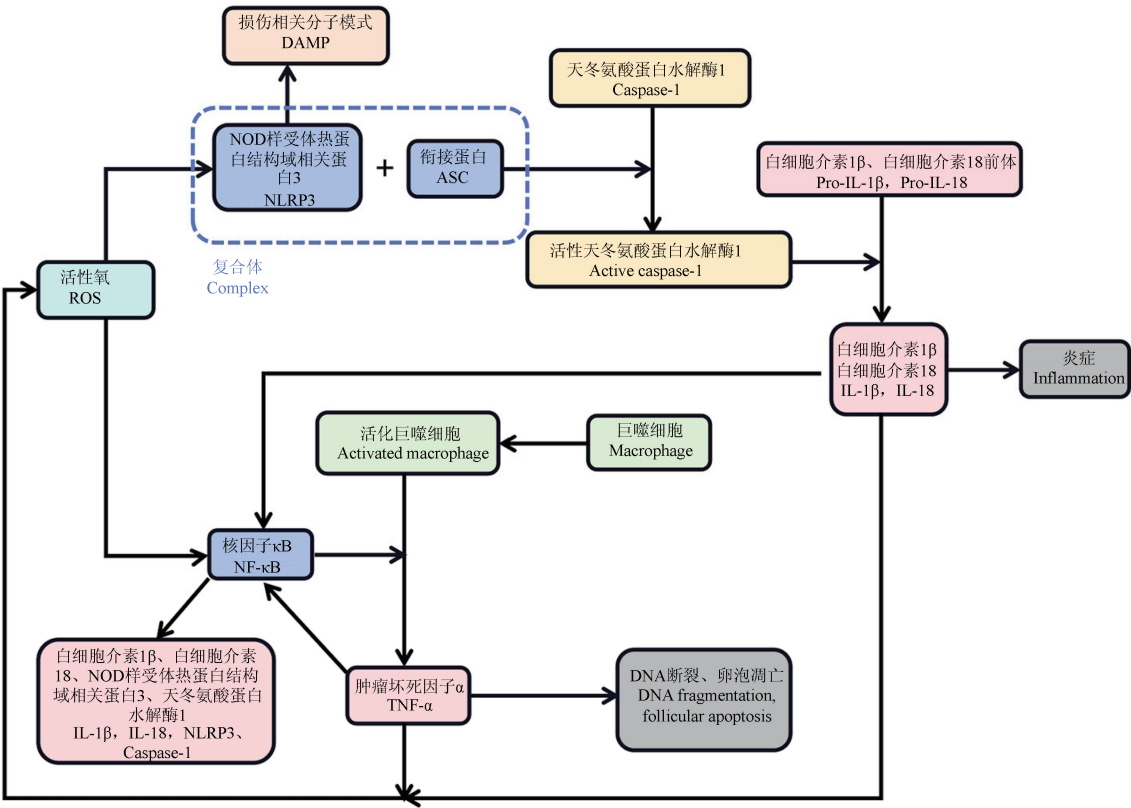


图 2 氧化应激导致卵巢炎症微环境的信号通路串扰

Figure 2 Crosstalk of signaling pathways in ovarian inflammatory microenvironment caused by oxidative stress

(mitochondrial membrane potential, MMP), 是线粒体发生外膜透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 导致细胞/色素 C (cytochrome C, Cyt C) 从线粒体基质释放到细胞质中^[40-41]。Cyt C 与凋亡蛋白酶激活因子 (apoptotic protease activating factor-1, APAF-1) 形成多聚体复合物, 持续激活 caspase-3 和 caspase-9, 并上调 Bax/Bcl-2 比率以及下调抗氧化酶, 从而诱导细胞凋亡^[42]。

4.2 氧化应激导致的外源性细胞凋亡途径

外源性细胞凋亡途径由膜结合死亡受体 (例如 FAS、TNFR1) 的同源配体 (FASL、TNF) 激活, 并招募 caspase-8 形成死亡诱导信号复合物 (death-inducing signaling complex, DISC), 该复合物激活 caspase-8 和 caspase-10 前体。激活的 caspase-8 随后激活 caspase-3、6、7 并裂解细胞存活所需的各种下游细胞内底物从而诱导细胞凋亡。激活的 caspase-3 是内源性和外源性途径中的细胞凋亡执行者^[43]。

此外, 死亡受体和线粒体之间存在串扰通路。外在途径可以通过激活的 caspase-8 介导的 BID 蛋白水解, 通过裂解形成的 tBID 与内在途径交叉对

话, 从而触发凋亡因子的释放, 激活 BAX 和 BAK 从而导致线粒体释放 Cyt C 并诱导线粒体途径的细胞凋亡^[27] (图 3)。

补充抗氧化剂可以通过 ROS-ASK1-JNK 途径减少 ROS 对卵巢的损伤老化作用。双特异性磷酸酶 16 (dual specificity phosphatase 16, DUSP16) 被证明可靶向调节 JNK 来调节 JNK 途径的细胞凋亡^[43]。另外有研究表明 BAX 抑制剂可结合并变构以抑制 BAX 激活^[44]。

5 氧化应激导致的端粒缩短对卵巢功能的影响

氧化应激被认为是端粒缩短的主要原因, 端粒长度已被建议作为慢性氧化应激的生物标志物。端粒缩短及功能失调可导致卵巢细胞衰老, 因此氧化应激被认为与卵巢功能障碍密切相关^[45]。

端粒易被 ROS 氧化且端粒重复序列对氧化损伤非常敏感, 是 8-氧代鸟嘌呤 (8-oxoguanine, 8-oxoG) 形成的首选位点。端粒酶可以在端粒 DNA 合成过程中插入 8-oxoG, 但受损的核苷酸会充当端粒酶链终止子, 从而损害端粒延长。若损伤广泛, DDR

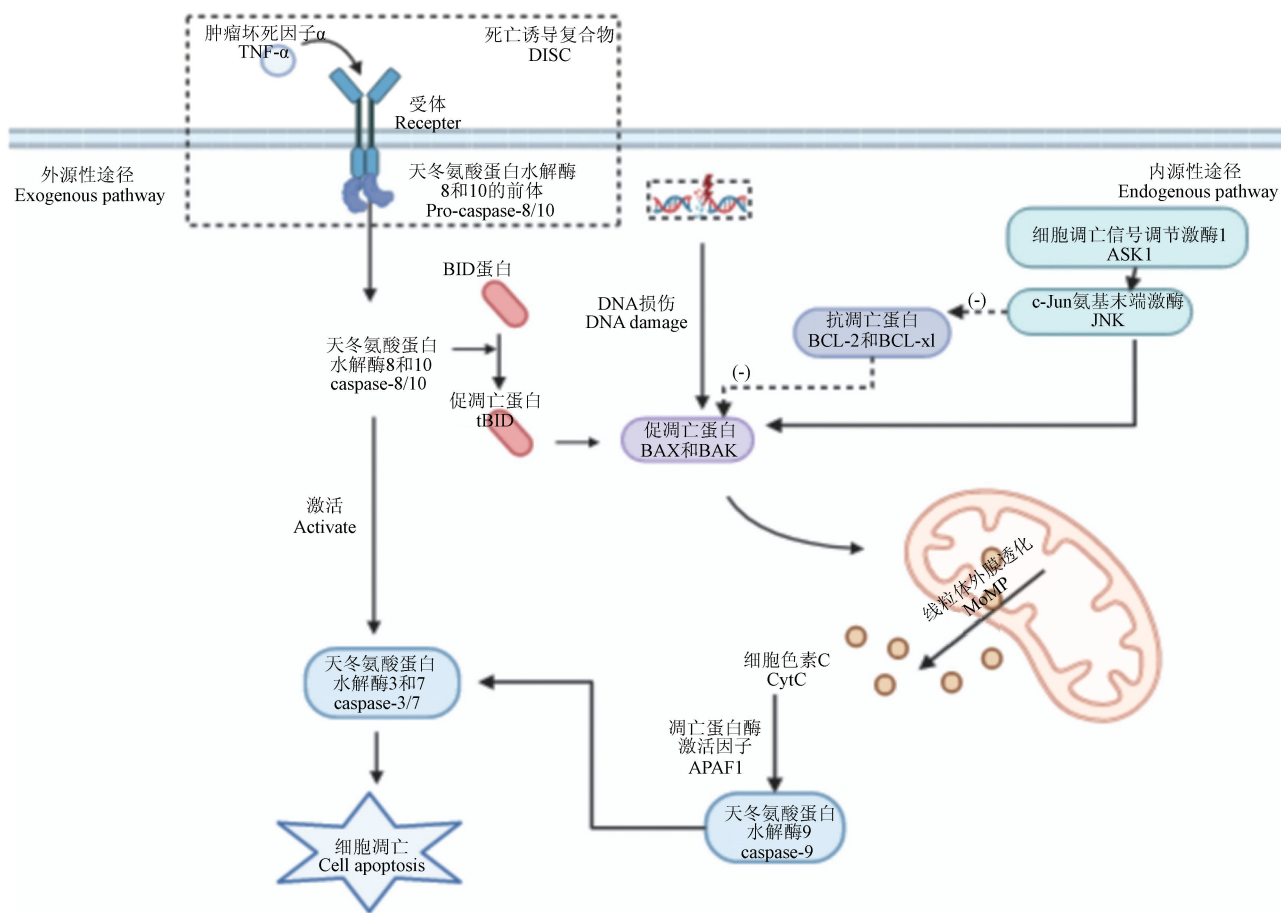


图3 细胞凋亡内源性途径与外源性途径的信号通路串扰

Figure 3 Signaling crosstalk between the intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis

信号传导会驱动细胞周期停滞和生长抑制,从而导致卵巢细胞衰老^[46-48]。多功能酶 MTH1 对于清除细胞中受损的核苷酸非常重要,在端粒长度调节中发挥作用,MTH1 缺陷小鼠 DNA 的氧化损伤增加。MTH1 将脱氧核糖核苷三磷酸 8-oxo-dGTP 水解为单磷酸 8-oxo-dGMP,从而阻止 8-oxoG 掺入 DNA,以保护卵巢细胞 DNA 免受氧化应激损伤^[49]。

碱基切除修复酶 OGG1 参与端粒氧化鸟嘌呤损伤的修复,切除损伤碱基位点并诱导无嘌呤位点的形成^[50]。然而,8-oxoG 可以与 C 和 A 碱基配对,若插入腺嘌呤会造成 8-oxoG:A 错配突变,DNA 糖基化酶 MUTHYH 负责识别并去除 8-oxoG:A 位点上的腺嘌呤,从而防止 DNA 突变^[51](图4)。

端粒酶是一种逆转录酶,能够有效维持端粒结构的完整性。端粒酶活性会随着年龄的增长而下降,诱导端粒酶活性可抵消端粒缩短。研究表明,黄芪提取物 HRE 诱导端粒酶表达并导致端粒酶依赖性延伸。此外,给予富马酸二甲酯会提高老年小鼠卵巢中端粒酶的 mRNA 和蛋白质表达水平,并增

加原始卵泡的数量^[13]。

6 抗氧化治疗策略

如前文所述,氧化应激可以通过线粒体功能障碍、慢性炎症状态、细胞凋亡以及端粒缩短的机制促进卵巢衰老,故对抗氧化应激是延缓卵巢衰老的关键靶点。目前抗氧化剂可分为两大类,非酶促类抗氧化剂和酶促类抗氧化剂。主要的非酶促类抗氧化剂包括褪黑素、维生素、白藜芦醇(resveratrol, RES)、富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)、类胡萝卜素、瑞香素、姜黄素、槲皮素等;主要的酶促类抗氧化剂包括辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)、线粒体去乙酰化酶(sirtuin, SIRT)、烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、亚麻木酚素(secoisolaricresinol diglucoside, SDG)等^[10]。

6.1 非酶促类抗氧化剂

6.1.1 褪黑素

松果体释放的褪黑素已在小鼠中被证明可直

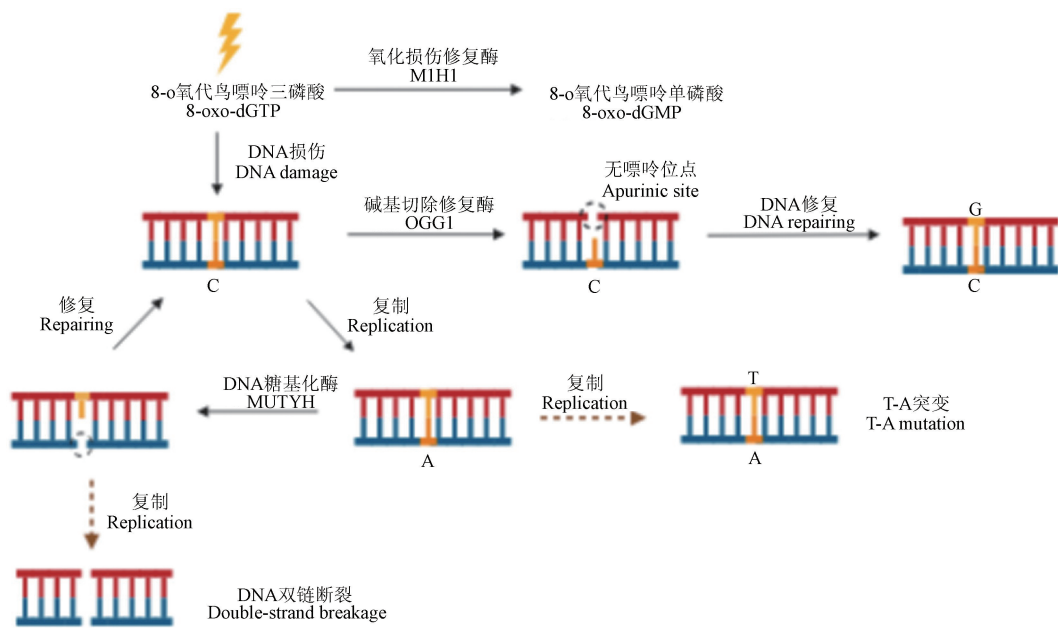


图 4 端粒 8-oxoG 氧化损伤及损伤修复机制

Figure 4 Telomere 8-oxoG oxidative damage and damage repair mechanism

接清除 ROS 以抵消氧化应激,褪黑素还通过间接抗氧化特性,激活抗氧化酶及抑制促氧化酶,间接减少氧化应激^[52]。研究表明,褪黑素介导 SIRT3/SOD2 信号通路,激活抗氧化酶,从而减少线粒体氧化损伤^[53],并通过介导 SIRT1 通路发挥抗炎活性^[54]。总而言之,褪黑激素具有保护线粒体功能、对抗炎症反应、减轻氧化应激的功能,有益于延缓衰老过程。

6.1.2 维生素

研究表明,维生素 C 通过介导 Nrf2-ARE 信号通路对抗衰老引起的氧化应激,可改善卵巢功能^[55]。维生素 E 主要以 α-生育酚的形式存在,可破坏脂质过氧化反应,从而对抗卵巢氧化应激^[14]。此外,维生素 D 可以诱导 Nrf2 表达,减轻氧化应激并延缓细胞衰老^[56]。吡咯喹啉醌 (pyrroloquinoline quinone, PQQ) 是一种水溶性维生素类化合物,亦可激活 Nrf2-ARE 信号通路,具有很强的抗氧化能力^[57]。研究表明 PQQ 可减轻卵巢功能障碍小鼠的氧化应激损伤,保护卵巢功能^[58]。

6.1.3 白藜芦醇

白藜芦醇是桑树、花生和葡萄等植物中富含的天然成分,具有多种生物活性,包括抗氧化、抗炎、免疫调节、细胞保护、抗肿瘤、抗衰老等。白藜芦醇可通过两种不同的机制调节细胞氧化还原平衡,一方面,它直接充当自由基的有效清除剂;另一方面,还可通过激活 Nrf2 通路,以及促进 SIRT1 的激活,

减少 ROS 的产生,间接发挥抗氧化作用^[59-60]。研究表明,白藜芦醇对大鼠氧化应激模型的脂质过氧化、氧化应激和 DNA 损伤具有保护作用,并可通过降低 TNF-α 水平改善卵泡功能^[61]。

6.1.4 DMF

大鼠氧化应激模型的研究表明 DMF 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激^[62-63]。Nrf2 是负责调节细胞内氧化还原平衡的重要转录因子,通常情况下, Nrf2 与 Keap1 蛋白处于失活状态, DMF 通过氧化 Keap1 的巯基激活 Nrf2,促进抗氧化基因的表达从而减少氧化应激^[64]。

6.1.5 其它非酶促类抗氧化剂

瑞香素作为一种天然中草药,可以激活 Nrf2 并抑制 NLRP3 激活,发挥抗氧化作用^[38]。姜黄素可显著降低细胞内脂质过氧化,增强氧化应激抵抗力,减少氧化应激从而延长线虫的寿命;姜黄素还可通过 Nrf2/Keap1 信号通路显著增强抗氧化酶的活性,减少氧化应激^[65-66]。槲皮素作为一种天然无毒黄酮类化合物,可通过靶向调节 SIRT1 延缓细胞衰老^[67]。类胡萝卜素是天然存在的脂溶性多不饱和化合物,其中番茄红素的抗氧化效率最高,已被证明可抑制 TNF-α 和 NF-κB 的激活并增强细胞的抗氧化能力^[33,68]。

6.2 酶促类抗氧化剂

6.2.1 CoQ10

CoQ10 是唯一的内源合成的脂溶性抗氧化剂,

在线粒体电子传递链中充当电子载体,其不仅对于线粒体产生能量至关重要,还作为抗氧化剂维持体内氧化还原稳态^[60,69]。泛醇是 CoQ10 的还原形式,可以对抗脂质过氧化,具有抗氧化功能^[70]。除此之外,CoQ10 有助于抗氧化剂如维生素 C 和维生素 E 的再生,提高机体抗氧化能力^[71]。研究发现,CoQ10 的抗氧化特性将为改善排卵、逆转卵巢功能障碍提供新方向^[72]。

6.2.2 SIRT

研究表明,SIRT 可以通过协同或拮抗的方式防止卵巢细胞衰老。SIRT1 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)依赖性脱乙酰酶家族的成员,作为衰老相关性疾病的潜在治疗靶点被广泛研究^[67]。SIRT3 的表达在卵巢中表现出年龄依赖性的下降,SIRT3 缺乏会导致衰老卵母细胞中超氧化物的积累并伴有线粒体功能障碍^[73]。SIRT6 可维持细胞氧化还原稳态,被认为在卵母细胞端粒的稳定中发挥重要作用^[48]。值得注意的是,SIRT1 和 SIRT6 都可通过激活 Nrf2,调节抗氧化基因表达,从而对抗氧化应激损伤^[74]。

6.2.3 NMN

NAD^+ 是维持 SIRT1 脱乙酰化活性的关键底物,也是 SIRT3 的必要辅助因子。研究表明,NMN 可增强 NAD^+ /SIRT1 活性,在一定程度上改善脓毒症引起的氧化应激^[75]。NMN 还可通过介导 NAD^+ /SIRT3 通路缓解线粒体功能障碍并延缓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)的衰老^[76]。研究表明,对肥胖小鼠补充 NMN 可提高 SIRT3 的转录并保护卵母细胞免受氧化应激^[77]。

6.2.4 GSH 和 SDG

GSH 由甘氨酸、半胱氨酸和谷氨酸组成,可将过氧化氢中和成水,在对抗氧化应激损伤中发挥着关键作用^[78-79]。SDG 可以防止端粒缩短和线粒体 DNA 复制的减少,并具有自由基清除能力,可减少 ROS 的产生,通过抑制氧化应激改善衰老小鼠模型的卵巢储备^[4]。

7 结语

氧化应激通过介导线粒体功能障碍、慢性炎症、细胞凋亡以及端粒缩短在卵巢衰老中发挥作用。关于线粒体功能障碍,活性氧过载会攻击 mtDNA 使得线粒体功能障碍,功能失调的线粒体中活性氧的产生进一步增加造成 ROS 恶性循环,这在

卵巢衰老中发挥关键作用^[22]。关于慢性炎症,氧化应激介导 NLRP3 通路和 NF- κ B 通路维持卵巢慢性低度炎症状态从而损害卵巢功能^[12]。关于细胞凋亡,氧化应激通过线粒体途径以及死亡受体诱导途径介导细胞凋亡。关于端粒缩短,氧化应激诱导端粒 TTAGGG 重复序列氧化损伤形成 8-oxoG,造成端粒缩短。值得注意的是,不同机制之间存在串扰通路,小鼠实验研究表明线粒体功能障碍下受损的 mtDNA 片段充当 DAMP 并被 NLRP3 的模式结合识别受体识别诱导炎症^[80]。内源性凋亡途径通过线粒体释放 Cyt C 介导,而炎症产生的 TNF 亦可启动外源性凋亡。此外有研究表明线粒体或端粒的应激会引起线粒体和细胞核的双重损伤,这意味着两者之间存在串扰^[81]。

氧化应激介导上述病理过程在卵巢衰老中发挥作用,这一系列病理过程会导致细胞功能障碍从而加重氧化应激,这一恶性循环进一步驱动卵巢衰老的发生^[6]。由于氧化应激机制在年龄相关性卵巢衰老中起关键作用,故抗氧化应激是延缓卵巢衰老的有效措施:第一,利用抗氧化剂可直接清除自由基以对抗氧化应激,使机体处于氧化还原平衡状态。第二,氧化应激介导线粒体功能障碍以及慢性炎症状态,促进细胞凋亡以及端粒缩短,抗氧化剂可间接通过维持线粒体稳态、对抗炎症反应、抑制细胞凋亡以及促进端粒的延长对抗氧化应激,抑制氧化应激恶性循环事件的发生从而延缓卵巢衰老。

对抗氧化应激是介导长寿动物模型的常见机制^[8],抗氧化剂 α -硫辛酸(α -lipoic acid, α -LA)可对抗大鼠胚胎成纤维细胞中的氧化应激,延缓细胞衰老^[1]。益生菌补充剂可以对抗与衰老相关的细胞氧化应激,延长实验小鼠的寿命^[7]。大量动物实验研究支持抗氧化应激策略对于延缓卵巢衰老具有较好效果,值得进一步研究开发。

参 考 文 献(References)

- [1] BAEERI M, BAHADAR H, RAHIMIFARD M, et al. α -lipoic acid prevents senescence, cell cycle arrest, and inflammatory cues in fibroblasts by inhibiting oxidative stress [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 214-223.
- [2] WU J, LIU Y, SONG Y, et al. Aging conundrum: a perspective for ovarian aging [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 952471.
- [3] DENG J, TANG Y, LI L, et al. MiR-143-3p promotes ovarian granulosa cell senescence and inhibits estradiol synthesis by targeting UBE2E3 and LHCGR [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (16): 12560.
- [4] HE X, WANG Y, WU M, et al. Secoisolariciresinol diglucoside

- improves ovarian reserve in aging mouse by inhibiting oxidative stress [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 806412.
- [5] ZHANG C, GUO Y, YANG Y, et al. Oxidative stress on vessels at the maternal-fetal interface for female reproductive system disorders: update [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1118121.
- [6] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689–709.
- [7] SHARMA R, PADWAD Y. Probiotic bacteria as modulators of cellular senescence: emerging concepts and opportunities [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 335–349.
- [8] VATNER S F, ZHANG J, OYDANICH M, et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101194.
- [9] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2499–2574.
- [10] DARVIN M E, LADEMANN J, VON HAGEN J, et al. Carotenoids in human skin *in vivo*: antioxidant and photoprotectant role against external and internal stressors [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(8): 1451.
- [11] NEBBIOSO M, FRANZONE F, LAMBIASE A, et al. Oxidative stress implication in retinal diseases-a review [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1790.
- [12] HONG W, WANG B, ZHU Y, et al. Female germline stem cells: aging and anti-aging [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 79.
- [13] YAN F, ZHAO Q, LI Y, et al. The role of oxidative stress in ovarian aging: a review [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 100.
- [14] CAMAIONI A, UCCI M A, CAMPAGNOLO L, et al. The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(4): 783–792.
- [15] NG M Y W, WAI T, SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 881–905.
- [16] JIA Z Z, ZHANG J W, ZHOU D, et al. Deltamethrin exposure induces oxidative stress and affects meiotic maturation in mouse oocyte [J]. *Chemosphere*, 2019, 223: 704–713.
- [17] MIWA S, KASHYAP S, CHINI E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e158447.
- [18] LI M, YU Y, XUE K, et al. Genistein mitigates senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via ERR α -mediated mitochondrial biogenesis and mitophagy in ovariectomized rats [J]. *Redox Biol*, 2023, 61: 102649.
- [19] MANEVSKI M, MUTHUMALAGE T, DEVADOSS D, et al. Cellular stress responses and dysfunctional Mitochondrial-cellular senescence, and therapeutics in chronic respiratory diseases [J]. *Redox Biol*, 2020, 33: 101443.
- [20] ZHOU J, LI X Y, LIU Y J, et al. Full-coverage regulations of autophagy by ROS: from induction to maturation [J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1240–1255.
- [21] LLIBEROS C, LIEW S H, MANSELL A, et al. The inflammasome contributes to depletion of the ovarian reserve during aging in mice [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 628473.
- [22] MAGALHAES-NOVAIS S, BLECHA J, NARAIN R, et al. Mitochondrial respiration supports autophagy to provide stress resistance during quiescence [J]. *Autophagy*, 2022, 18(10): 2409–2426.
- [23] ZHAO M, WANG Y, LI L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance [J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1845–1863.
- [24] LIU Y, HUANG Y, XU C, et al. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16053.
- [25] FRANCI L, TUBITA A, BERTOLINO F M, et al. MAPK15 protects from oxidative stress-dependent cellular senescence by inducing the mitophagic process [J]. *Ageing Cell*, 2022, 21(7): e13620.
- [26] WANG X, WANG L, XIANG W. Mechanisms of ovarian aging in women: a review [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 67.
- [27] STRINGER J M, ALESI L R, WINSHIP A L, et al. Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life [J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(4): 434–456.
- [28] REITER R J, SHARMA R, ROMERO A, et al. Aging-related ovarian failure and infertility: melatonin to the rescue [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 695.
- [29] MCGARRY T, BINIECKA M, VEALE D J, et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 125: 15–24.
- [30] YANG L, CHEN Y, LIU Y, et al. The role of oxidative stress and natural antioxidants in ovarian aging [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 617843.
- [31] PAGLIARO P, PENNA C. Inhibitors of NLRP3 inflammasome in ischemic heart disease: focus on functional and redox aspects [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(7): 1396.
- [32] HAN X, XU T, FANG Q, et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy [J]. *Redox Biol*, 2021, 44: 102010.
- [33] ZHENG W V, XU W, LI Y, et al. Anti-aging effect of β -carotene through regulating the KAT7-P15 signaling axis, inflammation and oxidative stress process [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 86.
- [34] KE F S, HOLLOWAY S, UREN R T, et al. The BCL-2 family member BID plays a role during embryonic development in addition to its BH3-only protein function by acting in parallel to BAX, BAK and BOK [J]. *EMBO J*, 2022, 41(15): e110300.
- [35] KALONI D, DIEPSTRATEN S T, STRASSER A, et al. BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy [J].

- Apoptosis, 2023, 28(1/2): 20–38.
- [36] SINGH G, GUIBAO C D, SEETHARAMAN J, et al. Structural basis of BAK activation in mitochondrial apoptosis initiation [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 250.
- [37] ROBIN A Y, MILLER M S, IYER S, et al. Structure of the BAK-activating antibody 7D10 bound to BAK reveals an unexpected role for the α 1- α 2 loop in BAK activation [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(9): 1757–1768.
- [38] WANG L, WANG C, TAO Z, et al. Curcumin derivative WZ35 inhibits tumor cell growth via ROS-YAP-JNK signaling pathway in breast cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 460.
- [39] LAUTERWASSER J, FIMM-TODT F, OELGEKLAUS A, et al. Hexokinases inhibit death receptor-dependent apoptosis on the mitochondria [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(33): e2021175118.
- [40] GIACOMELLO M, PYAKUREL A, GLYTSOU C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4): 204–224.
- [41] KING L E, RODRIGUEZ-ENRIQUEZ R, PEDLEY R, et al. Apoptotic priming is defined by the dynamic exchange of Bcl-2 proteins between mitochondria and cytosol [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(11): 2262–2274.
- [42] SHELLING A N, AHMED NASEF N. The role of lifestyle and dietary factors in the development of premature ovarian insufficiency [J]. Antioxidants, 2023, 12(8): 1601.
- [43] LOW H B, WONG Z L, WU B, et al. DUSP16 promotes cancer chemoresistance through regulation of mitochondria-mediated cell death [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2284.
- [44] GARNER T P, AMGALAN D, REYNA D E, et al. Small-molecule allosteric inhibitors of BAX [J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(4): 322–330.
- [45] MILLAN A L, TROBO S I, DIOS A D, et al. MODY patients exhibit shorter telomere length than non-diabetic subjects [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(2): e3374.
- [46] BARNES R P, ROSA M D, THOSAR S A, et al. Telomeric 8-oxo-guanine drives rapid premature senescence in the absence of telomere shortening [J]. Nat Struct Mol Biol, 2022, 29(7): 639–652.
- [47] TIRE B, OZTURK S. Potential effects of assisted reproductive technology on telomere length and telomerase activity in human oocytes and early embryos [J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 130.
- [48] MALDONADO E, MORALES-PISON S, URBINA F, et al. Aging hallmarks and the role of oxidative stress [J]. Antioxidants, 2023, 12(3): 651.
- [49] DING Y, GUI X, CHU X, et al. MTH1 protects platelet mitochondria from oxidative damage and regulates platelet function and thrombosis [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4829.
- [50] JUN Y W, ALBARRAN E, WILSON D L, et al. Fluorescence imaging of mitochondrial DNA base excision repair reveals dynamics of oxidative stress responses [J]. Angew Chem Int Ed, 2022, 61(6): e202111829.
- [51] NELSON S R, KATHE S D, HILZINGER T S, et al. Single molecule glycosylase studies with engineered 8-oxoguanine DNA damage sites show functional defects of a MUTYH polyposis variant [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(6): 3058–3071.
- [52] TCHEKALAROVA J, TZONEVA R. Oxidative stress and aging as risk factors for Alzheimer's disease and Parkinson's disease: the role of the antioxidant melatonin [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 3022.
- [53] CARRETERO V J, RAMOS E, SEGURA-CHAMA P, et al. Non-excitatory amino acids, melatonin, and free radicals: examining the role in stroke and aging [J]. Antioxidants, 2023, 12(10): 1844.
- [54] BOCHEVA G, SLOMINSKI R M, JANJETOVIC Z, et al. Protective role of melatonin and its metabolites in skin aging [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1238.
- [55] LEE J M, LEE J H, SONG M K, et al. NXP032 ameliorates aging-induced oxidative stress and cognitive impairment in mice through activation of Nrf2 signaling [J]. Antioxidants, 2022, 11(1): 130.
- [56] SOSA-DÍAZ E, HERNÁNDEZ-CRUZ E Y, PEDRAZA-CHAVERRI J. The role of vitamin D on redox regulation and cellular senescence [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 193(1): 253–273.
- [57] LI J, ZHANG J, XUE Q, et al. Pyrroloquinoline quinone alleviates natural aging-related osteoporosis via a novel MCM3-Keap1-Nrf2 axis-mediated stress response and Fbn1 upregulation [J]. Aging Cell, 2023, 22(9): e13912.
- [58] DAI X, YI X, WANG Y, et al. PQQ dietary supplementation prevents alkylating agent-induced ovarian dysfunction in mice [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 781404.
- [59] SHAHCHERAGHI S H, SALEMI F, SMALL S, et al. Resveratrol regulates inflammation and improves oxidative stress via Nrf2 signaling pathway: Therapeutic and biotechnological prospects [J]. Phytother Res, 2023, 37(4): 1590–1605.
- [60] GHERARDI G, CORBIOLI G, RUZZA F, et al. CoQ₁₀ and resveratrol effects to ameliorate aged-related mitochondrial dysfunctions [J]. Nutrients, 2022, 14(20): 4326.
- [61] ZEMHERI-NAVRUZ F, INCE S, ARSLAN-ACAROZ D, et al. Resveratrol alleviates pyraclostrobin-induced lipid peroxidation, oxidative stress, and DNA damage in rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023, 30(3): 6414–6423.
- [62] SONG G, WANG J, LIU J, et al. Dimethyl fumarate ameliorates erectile dysfunction in bilateral cavernous nerve injury rats by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis of nerve via activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Redox Biol, 2023, 68: 102938.
- [63] ABU-HALAKA D, SHPAIZER A, ZEIGERMAN H, et al. DMF-activated Nrf2 ameliorates palmitic acid toxicity while potentiates ferroptosis mediated cell death: protective role of the NO-donor S-nitroso-N-acetylcysteine [J]. Antioxidants, 2023,

12(2): 512.

[64] HU X, LI C, WANG Q, et al. Dimethyl fumarate ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating the Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 872057.

[65] XU J, DU P, LIU X, et al. Curcumin supplementation increases longevity and antioxidant capacity in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1195490.

[66] CHEN Y, WANG J, JING Z, et al. Anti-fatigue and anti-oxidant effects of curcumin supplementation in exhaustive swimming mice via Nrf2/Keap1 signal pathway [J]. *Curr Res Food Sci*, 2022, 5: 1148–1157.

[67] CUI Z, ZHAO X, AMEVOR F K, et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 943321.

[68] CRUPI P, FAIENZA M F, NAEEM M Y, et al. Overview of the potential beneficial effects of carotenoids on consumer health and well-being [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1069.

[69] MANTLE D, HARGREAVES I P. Coenzyme Q10 and endocrine disorders; an overview [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 514.

[70] ARSLANBAEVA L, TOSI G, RAVAZZOLO M, et al. UBIAD1 and CoQ10 protect melanoma cells from lipid peroxidation-mediated cell death [J]. *Redox Biol*, 2022, 51: 102272.

[71] SHI Y Q, ZHU X T, ZHANG S N, et al. Premature ovarian insufficiency: a review on the role of oxidative stress and the application of antioxidants [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1172481.

[72] NIE X, DONG X, HU Y, et al. Coenzyme Q10 stimulate reproductive vatality [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2623–2637.

[73] ZHU J, YANG Q, LI H, et al. Sirt3 deficiency accelerates ovarian senescence without affecting spermatogenesis in aging mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(2): 511–525.

[74] WU Q J, ZHANG T N, CHEN H H, et al. The sirtuin family in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 402.

[75] LI H R, LIU Q, ZHU C L, et al. β -nicotinamide mononucleotide activates NAD⁺/SIRT1 pathway and attenuates inflammatory and oxidative responses in the hippocampus regions of septic mice [J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102745.

[76] CHU X, RAJU R P. Regulation of NAD⁺ metabolism in aging and disease [J]. *Metabolism*, 2022, 126: 154923.

[77] JIANG Y, WANG D, ZHANG C, et al. Nicotinamide mononucleotide restores oxidative stress-related apoptosis of oocyte exposed to benzyl butyl phthalate in mice [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(8): e13419.

[78] KUMAR P, OSAHON O W, SEKHAR R V. GlyNAC (Glycine and N-acetylcysteine) supplementation in mice increases length of life by correcting glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, abnormalities in mitophagy and nutrient sensing, and genomic damage [J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 1114.

[79] VERDÚ D, VALLS A, DÍAZ A, et al. Pomegranate extract administration reverses loss of motor coordination and prevents oxidative stress in cerebellum of aging mice [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(11): 1991.

[80] BILLINGHAM L K, STOOLMAN J S, VASAN K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 692–704.

[81] WANG L, LU Z, ZHAO J, et al. Selective oxidative stress induces dual damage to telomeres and mitochondria in human T cells [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(12): e13513.

[收稿日期] 2024-02-27