

卵巢早衰颗粒细胞凋亡的研究进展



周 敏¹, 满奕村², 罗思琪³, 王 青¹, 谢蕙霞², 吕 群²

1. 电子科技大学医学院 (成都 610075)
2. 四川省医学科学院·四川省人民医院生殖医学中心 (成都 610075)
3. 成都中医药大学医学与生命科学学院 (成都 610075)

【摘要】 卵巢早衰 (POF) 是指女性在 40 岁前发生卵巢功能衰退的一种病理状态, 与生育力下降、骨质疏松及心血管疾病风险升高等密切相关, 已成为影响女性生殖健康和生活质量的重要临床问题。目前研究表明, 颗粒细胞 (GC) 作为卵泡微环境中的关键细胞, 其异常凋亡可加速卵泡闭锁, 从而参与 POF 的发生与发展进程。近年来, 随着分子生物学与组学技术的发展, GC 凋亡的机制研究逐步深入。研究表明, 其调控涉及多层面因素: 在蛋白水平上, BCL-2 家族与 Caspase 级联反应构成凋亡执行的核心模块; 在信号通路层面, Wnt/ β -catenin、死亡受体通路、Hippo、PI3K/AKT/mTOR 等通路通过交叉对话协同调控 GC 凋亡; 此外, 表观遗传修饰、氧化应激、激素失衡及炎症微环境等因素也共同参与 GC 凋亡的启动与进展。因此, 本文通过系统综述 GC 凋亡相关信号通路、关键蛋白及潜在调控机制, 深入阐明其在 POF 发生发展中的作用, 为解析 POF 的病理机制提供新的理论视角, 并为未来开发靶向调控 GC 凋亡的干预策略提供参考依据。

【关键词】 卵巢早衰; 颗粒细胞; 凋亡; 分子机制; 治疗

【中图分类号】 R711.75 **【文献标识码】** A

Research progress on granulosa cell apoptosis in premature ovarian failure

ZHOU Min¹, MAN Yicun², LUO Siqi³, WANG Qing¹, XIE Huixia², LYU Qun²

1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610075, China

2. Reproductive Center, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610075, China

3. School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Corresponding author: LYU Qun, Email: lqwmzy@163.com

【Abstract】 Premature ovarian failure (POF) is a pathological condition characterised by the decline of ovarian function in women under the age of 40. It is closely associated with decreased fertility, elevated risks of osteoporosis and cardiovascular diseases, and has emerged as a significant clinical issue affecting women's reproductive health and quality of life. Current research indicates that granulosa cell (GC), as key components of the follicular microenvironment, can accelerate follicular atresia through abnormal apoptosis, thereby contributing to the onset and progression of POF. In recent years, advances in molecular biology and omics technologies have facilitated deeper

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202507149

基金项目: 四川省中医药管理局中医药科研专项课题 (2023MS307)

通信作者: 吕群, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: lqwmzy@163.com

investigation into the mechanisms of GC apoptosis. Studies have revealed that its regulation involves multi-level factors: at the protein level, the BCL-2 family and the Caspase cascade constitute the core module of apoptosis execution; at the signaling pathway level, pathways such as Wnt/ β -catenin, death receptor signaling, Hippo, and PI3K/AKT/mTOR interact through crosstalk to coordinately regulate GC apoptosis. In addition, epigenetic modifications, oxidative stress, hormonal imbalances, and inflammatory microenvironments collectively contribute to the initiation and progression of GC apoptosis. Hence, this review systematically summarizes the signaling pathways, key proteins, and underlying regulatory mechanisms related to GC apoptosis, to elucidate its role in the pathogenesis of POF. This work seeks to provide novel theoretical perspectives on the pathological mechanisms of POF and to offer a reference for developing targeted intervention strategies aimed at regulating GC apoptosis.

【Keywords】 Premature ovarian failure; Granulosa cell; Apoptosis; Molecular mechanisms; Therapy

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是指女性在 40 岁前出现月经周期紊乱或完全停止、不孕以及雌激素水平降低和促性腺激素水平升高的临床综合征^[1]。据报道, POF 的全球发病率约为 1%, 且呈现逐年上升的趋势^[2]。POF 不仅会导致生育力下降, 其伴随的低雌激素状态还会增加骨质疏松、心血管疾病等远期风险, 严重影响女性的生殖健康及心理健康。卵泡闭锁异常加速是 POF 的重要病理特征, 其核心机制涉及细胞凋亡的异常激活, 即多种信号通路被触发后通过级联反应所引发的程序性细胞死亡, 这一生理过程对维持卵巢组织稳态和清除受损卵泡具有重要作用。颗粒细胞 (granulosa cell, GC) 作为卵泡发育和功能维持的关键细胞, 其生理性凋亡主要参与调控卵泡闭锁和黄体退化, 而病理状态下 GC 异常凋亡是导致 POF 发生发展的重要机制。因此, 研究 GC 凋亡机制不仅可为 POF 的病理机制提供新的理论依据, 同时也能为开发靶向调控 GC 凋亡的 POF 治疗策略奠定一定的基础。然而, 目前关于 GC 凋亡的研究仍存在不足, 例如对关键调控节点、通路交互作用及其在 POF 发病中的确切角色尚未完全阐明, 亟需对现有证据进行系统梳理与整合, 以厘清相关机制并明确潜在治疗靶点。

1 颗粒细胞生物学特性及功能

在卵泡发育过程中, 定位于卵母细胞透明带外侧的多层 GC 构成卵泡结构基础, 并与卵母细胞之间存在密切的相互作用。卵母细胞指导 GC 的增殖、分化, 而 GC 不仅通过缝隙连接为卵母细胞提供营养物质和信号分子, 促进卵母细胞的

生长和成熟, 也可通过分泌细胞外基质为卵母细胞提供结构支持。同时 GC 能分泌孕酮、雌二醇等激素, 参与卵泡的选择、优势化以及排卵过程^[3]。此外, GC 参与性激素的合成, 尤其是雌激素, 并通过与卵泡膜细胞的协同作用, 共同调控卵泡的发育和成熟以及女性生殖周期^[3]。GC 的增殖和卵泡液的分泌有助于形成窦状卵泡或成熟卵泡, 在每个月经周期的卵泡期阶段, 卵泡经历周期性募集和优势卵泡选择机制, 大多数窦状卵泡发生闭锁, 只有少数卵泡能完成排卵。其中 GC 凋亡是卵泡闭锁的关键因素, 在生长健康的卵泡中未观察到凋亡细胞; 早期卵泡闭锁过程中, 卵母细胞发生凋亡后卵泡 GC 由内层向外层逐渐凋亡; 而晚期卵泡闭锁由 GC 凋亡诱导卵母细胞凋亡, 从而触发卵泡闭锁^[4]。因此, GC 与卵泡发育、胚胎质量密切相关, 并对女性卵巢功能及生育能力至关重要。

2 颗粒细胞凋亡相关信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路参与卵泡的发育和分化, 通过促进 GC 凋亡并抑制其增殖来调控卵巢功能。当 Wnt 信号激活时, β -catenin 在细胞质中积累并进入细胞核, 与转录因子结合, 调控下游基因的表达, 从而影响细胞增殖、分化和凋亡等过程。若其受到异常调控则可能导致卵泡发育障碍, 进而引发 POF^[5]。死亡受体通路属于外源性凋亡途径, 其启动依赖于细胞膜上的死亡受体与配体的结合。常见的死亡受体包括肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 家族成员, 如 Fas、TNFR1、TRAIL 受体等。当配体 (FasL、TNF、TRAIL 等) 与受体

结合后,受体发生三聚化并招募适配蛋白(如 FADD、TRADD),进而激活起始半胱天冬酶(如 Caspase-8、Caspase-10),随后切割并激活效应半胱天冬酶(Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7),最终导致细胞凋亡^[6]。心理压力等外部因素可通过激活死亡受体通路,加速卵泡凋亡,从而诱发 POF。Hippo 信号通路在细胞增殖、凋亡以及组织稳态中占据重要地位,其核心调控因子包括 YAP/TAZ、MST1/2 等。Hong 等^[7]发现 SRY-box 转录因子 4(SOX4)的过表达可通过激活 Hippo 信号通路抑制人卵巢 GC 系(如 KGN 细胞系)凋亡,促进其增殖,这不仅揭示了 SOX4 与 Hippo 信号通路之间的调控关系,也为深入了解 SOX4 在卵泡发育中的作用奠定了一定的基础。

另外,磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/AKT)信号通路作为调控细胞生长、代谢和存活的关键通路,其在 GC 凋亡过程中也起着重要的作用。PI3K 激活后生成磷脂酰肌醇三磷酸,进而激活 AKT,AKT 通过调控下游靶点如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)影响细胞代谢和增殖。PI3K/AKT/mTOR 通路参与抑制卵巢 GC 的凋亡和自噬,通过促进 GC 增殖及原始卵泡的活化来促进卵泡发育。研究发现,针刺治疗可通过上调 PI3K/AKT 信号通路,抑制 GC 凋亡而明显改善 POF 大鼠模型的激素水平^[8]。人参皂苷 Rg1 被发现可促进自噬信号分子 LC3-II 的表达,同时上调 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白和基因的表达,从而发挥了延缓 POF 进展^[9]。

综上,GC 凋亡相关信号通路是一个高度调控的过程,FTO-ATF4^[10]、COX-2/PGE2^[11]等其他通路也在 GC 凋亡中发挥重要作用。这些通路在 GC 凋亡方面的相互作用及调控机制为理解卵巢功能和相关疾病提供了重要的理论基础,同时为进一步探索 GC 凋亡相关信号通路的具体分子机制及其在临床中的应用潜力提供可能。

3 颗粒细胞凋亡相关蛋白

GC 凋亡是一个复杂的调控过程,涉及多种关键蛋白和信号通路的相互作用,B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)家族蛋白、Caspase 家族蛋白等都在这一过程中发挥

重要作用。这些蛋白通过调控线粒体功能、基因表达和细胞信号传导,共同决定了 GC 的命运。BCL-2 家族蛋白是线粒体凋亡通路的核心调控因子,其通过调节线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeability, MOMP)来控制细胞存亡^[10],主要包括抗凋亡蛋白(如 BCL-2、BCL-XL 和 MCL-1)和促凋亡蛋白(如 BAX、BAK 和 BID),BCL-2 和 BAX 可形成异二聚体,两者之间不同的比例和相互作用共同决定细胞生存。在 GC 中,抗凋亡蛋白 BCL-2 促进细胞生存,在基因层面上 BCL-2 基因可促进 GC 的分裂,抑制其凋亡。当细胞接收到凋亡信号(如氧化应激)时,BAX 会被激活并发生构象变化,在线粒体膜上聚集形成孔道,导致 MOMP 增加及线粒体膜电位崩溃,释放出细胞色素 C(cytochrome c, Cyt c)等促凋亡因子,进而激活下游的——Caspase 蛋白酶。Caspase 家族蛋白是凋亡的“执行者”,包括启动型 Caspase(如 Caspase-8、Caspase-9)和效应型 Caspase(如 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7),骨形态发生蛋白可通过抑制孕酮合成,减少 Caspase-3 的产生,从而抑制凋亡^[11]。在 GC 中,Caspase-8 和 Caspase-9 负责接收凋亡信号并启动凋亡级联反应,进而激活 Caspase-3,系统地降解细胞内关键蛋白(如细胞骨架蛋白和 DNA 修复酶),最终导致细胞解体。

4 颗粒细胞凋亡的可能机制

4.1 遗传机制

基因和蛋白的改变可以从根本上引起 POF,但部分 POF 患者未发生基因突变。研究显示,表观遗传调控(如 DNA 甲基化和组蛋白修饰)可能通过影响基因表达来调控 GC 凋亡^[12]。表观遗传指在 DNA 序列不发生改变的情况下,基因的表达与功能发生改变,并产生可遗传的表型。在 GC 中,DNA 甲基化主要是通过通过在 DNA 胞嘧啶上添加甲基基团来调控基因表达。启动子区域的 DNA 甲基化通常抑制基因转录,而增强子区域的甲基化则与基因活性呈反比关系,从而影响细胞凋亡相关通路,诱发细胞凋亡。组蛋白修饰是另一种重要的表观遗传机制,包括乙酰化、甲基化、磷酸化等,通过改变染色质结构来调控基因表达。组蛋白修饰的异常可能导致基因表达失调,进而影响细胞凋亡。微小 RNA(microRNA, miRNA)

是一类短链非编码 RNA，通过与靶基因 mRNA 的 3' 非翻译区结合，导致 mRNA 降解或翻译抑制，从而快速调整促凋亡蛋白（如 BAX）和抗凋亡蛋白（如 BCL-2）的表达平衡，影响细胞的生存和死亡。miRNA 在 GC 对卵泡发育影响的过程中起着重要的调节作用，该调控方式具有快速、可逆的特点，是细胞响应内外环境变化的重要机制。如 miR-128-3p 可通过抑制 *GHSR* 基因的表达导致 GC 功能受损，进而引发凋亡^[13]。

从传统信号通路及相关蛋白调控机制，到新兴的表观遗传学研究，GC 凋亡的调控网络正被逐步揭示；未来有望构建出完整的 GC 凋亡表观遗传调控图谱^[14]，不仅对深入理解女性生殖衰老的生物学基础具有重要意义，也为开发 POF 的诊断标志物及相关不孕症的干预靶点开辟了新的表观遗传学路径。

4.2 氧化应激

氧化应激在细胞凋亡的启动和执行中起着核心作用。活性氧（reactive oxygen species, ROS）是细胞代谢过程的副产物，主要在线粒体电子传递链的氧化磷酸化过程中生成。在正常生理条件下，ROS 参与细胞信号传导和免疫反应，但过量积累会破坏细胞内的氧化还原平衡，导致 DNA 损伤、蛋白质氧化和脂质过氧化，引起 GC 功能异常，并激活凋亡途径。ROS 可以通过多种途径诱导细胞凋亡，主要包括线粒体依赖性和非依赖性途径。线粒体依赖性途径指 ROS 可以直接损伤线粒体膜，导致线粒体膜电位丧失和 Cyt c 的释放，激活 Caspase 级联反应，最终导致细胞凋亡。非依赖性途径指 ROS 还可以通过激活 ROS-JNK-p53 等信号通路，加速 GC 凋亡，导致卵泡储备减少和卵巢功能下降。ROS 的积累会引发线粒体功能障碍，从而激活 JNK 并上调 p53，导致 GC 凋亡相关基因表达升高，最终导致 GC 的程序性死亡，进而影响卵泡的发育和排卵^[15]。邻苯二甲酸二异壬酯可引起氧化应激反应，诱导 GC 和自噬，发挥细胞毒性作用^[16]。

4.3 激素调控

激素可以调节体内各种组织细胞的代谢活动，影响机体的代谢、生长、发育等活动。在卵泡闭锁过程中，激素是调控 GC 凋亡的关键微环境因素。POF 患者表现为促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）、雄激素水平升高，

雌激素、孕激素水平下降，而下丘脑-垂体-性腺轴在调控性激素体内浓度上起着重要作用。垂体在下丘脑“指令”下通过分泌 FSH 及黄体生成素（luteinizing hormone, LH）以调控卵泡生长、卵母细胞成熟和雌激素的合成^[11]。若促卵泡激素受体及黄体生成素受体的基因发生突变后可能会削弱其与 FSH、LH 的结合力以及 cAMP 信号通路的信号转导能力，下调抗凋亡蛋白（如 BCL-2 家族成员）的表达，并增加促凋亡蛋白的活性，从而导致 POF。雄激素能够直接促使卵泡生长，抑制 GC 凋亡。雌激素则主要通过与雌激素受体结合，激活下游信号通路，如 PI3K/AKT 和 MAPK 通路，从而抑制凋亡相关蛋白（如 Caspase）的活性，以抑制早期窦状卵泡和窦前卵泡 GC 的凋亡。孕激素通过调控 Fas 及其配体或蛋白激酶 G 通路抑制 GC 的凋亡。除经典激素外，生长激素可增加线粒体活性、保护 GC 并改善卵母细胞的质量，当生长激素水平失调或信号通路受阻时，会使 GC 更易受到内外源性凋亡信号的攻击，加剧线粒体途径的凋亡^[17]。这不仅强调了生长激素在维持 GC 线粒体功能完整性和防止 DNA 损伤方面的重要性，也为探讨影响 GC 的相关激素及新的信号通路提供了新的数据支持。

4.4 炎症反应

炎症反应对卵巢 GC 凋亡的影响是一个复杂且多因素调控的过程，涉及多种分子机制和信号通路。炎症环境会显著增加 GC 凋亡率，影响卵泡发育和卵巢功能。在卵巢衰老过程中，NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）炎症小体、脂多糖等炎症因子可通过激活炎症信号通路，从而导致 GC 凋亡增加，进而降低卵母细胞的质量和发育潜力^[18]。而非编码 RNA（如 miRNA 和 lncRNA）在炎症反应介导的 GC 凋亡中同样发挥重要的调控作用，如 miR-21 的抑制会促进 GC 凋亡^[19]。上述 4 种 GC 凋亡机制总结见图 1。

5 颗粒细胞凋亡的临床结局

GC 作为维持卵巢中卵泡功能的重要组成部分，主要负责支持卵母细胞的发育和调控类固醇激素的分泌。在生理状态下，部分卵泡通过 GC 的程序性凋亡发生闭锁，该过程对于维持卵巢内卵泡数量的动态平衡至关重要。然而，GC 的异常凋亡会破坏卵泡结构的完整性，导致卵泡发育

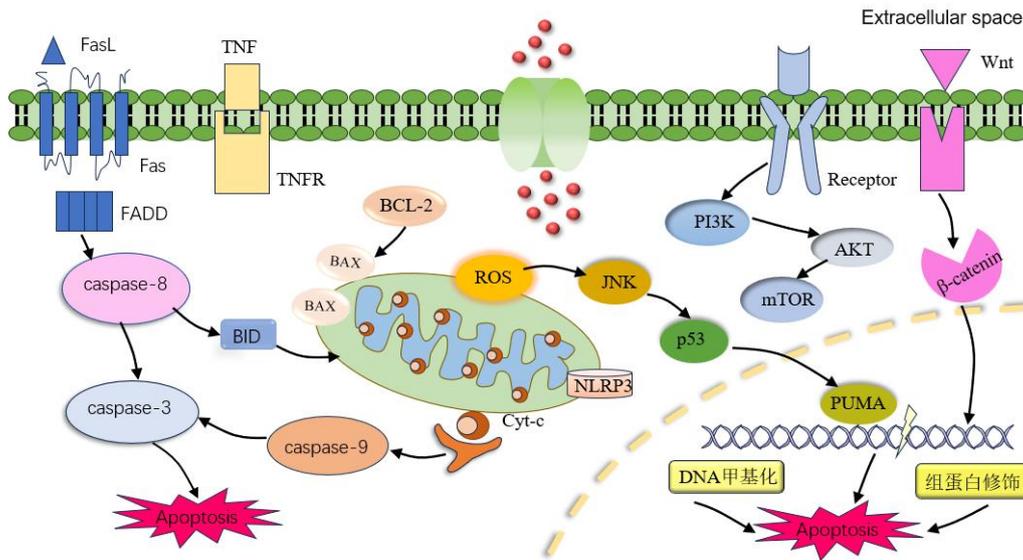


图1 颗粒细胞凋亡的机制

Figure 1. Diagram of the mechanism of GC apoptosis

注：图片由PowerPoint绘制。

障碍与闭锁进程加速，最终发展为卵巢功能衰退，这一过程不仅直接损害女性的生育潜能，还可能加速卵巢衰老，增加患者更早进入更年期的风险。研究表明，GC 凋亡率与卵泡闭锁程度呈正相关，尤其是在卵巢储备功能下降的女性中，GC 凋亡率显著增加可能导致卵泡数量减少和卵母细胞质量下降，进而影响女性生育结局，加剧卵巢功能衰退^[20]。

研究发现，卵巢功能减退女性的卵巢 GC 中线粒体数量和结构发生改变，进而导致线粒体功能障碍，是 GC 凋亡即卵泡闭锁的主要原因^[21]。Zhang 等^[22] 研究发现转录因子 FOXJ2 可通过靶向线粒体单向转运体介导线粒体钙超载，触发 GC 凋亡和卵泡闭锁，从而导致 POF。该研究首次揭示线粒体钙稳态失衡与卵巢功能衰退之间的关系，为更深入了解 POF 的分子机制提供了新方向。免疫调节异常（如 Treg 细胞缺陷）所介导的 TH1 反应可能通过促进 GC 凋亡和类固醇生成功能障碍而引发 POF^[23]。Wen 等^[24] 研究发现从雷公藤中提取的天然化合物 Celastrol 可通过直接结合高迁移率族蛋白 1 并干扰其功能，诱导 GC 凋亡，导致卵巢功能衰退。另外，非编码 RNA（如 miR-15a）的上调也可促进 GC 的衰老和凋亡，进而诱发 POF^[25]。动物实验显示，归肾育宫汤可通过调节 BCL-2 表达，促进卵巢 GC 增殖分化，抑制 GC 过度自噬，对 POF 大鼠的卵巢功能起到一

定保护作用^[26]。GC 凋亡的增加与辅助生殖技术（assisted reproductive technology, ART）中的卵巢反应不良密切相关。有学者发现，GC 凋亡率较高的患者，其获卵数和优质胚胎数显著减少，这表明 GC 凋亡不仅影响自然生育能力，还可能降低 ART 的成功率^[20]。

6 颗粒细胞凋亡的干预策略

6.1 抗氧化治疗

氧化应激和炎症反应是 GC 凋亡的重要诱因，针对 ROS 诱导的 GC 凋亡，抗氧化治疗被认为是一种潜在的治疗策略。多种抗氧化剂在研究中展现出明确的保护效应，例如，外源性补充维生素 C、维生素 E 等可直接中和 ROS，减轻氧化应激水平；生长激素则通过抑制 ROS 生成并增强内源性抗氧化酶系统（如 SOD、GSH-Px）保护作用^[27]。褪黑素不仅能够清除 ROS、抑制铁死亡，还可稳定线粒体膜电位、改善线粒体功能，从而减少 GC 凋亡并促进雌激素分泌，在 POF 模型小鼠中表现出缓解卵巢功能衰退的作用^[28]。此外，姜黄素可通过拮抗 H₂O₂ 诱导的氧化损伤，同时调控自噬通路，显著抑制 GC 凋亡^[29]。综上，线粒体凋亡通路及相关炎症信号在 GC 凋亡过程中居于核心地位，而针对氧化应激的多种干预手段，为防治 POF 及改善生育结局提供了潜在的分子靶点与治疗思路。

6.2 miRNA靶向干预

研究发现,通过 miRNA 可干预 GC 凋亡,如 Let-7g 通过靶向 FoxO1 和 MAP3K1 以促进 GC 凋亡;相反,miR-30d-5p 通过靶向 Smad2,抑制 GC 增殖并诱导凋亡^[30]。吴洁等^[31]研究发现骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miR-22-3p 可通过抑制环磷酸腺苷的诱导作用,减轻 GC 损伤,延缓 POF 发生,该研究为开发外泌体的基因治疗策略提供了新的理论依据和潜在治疗靶点。此外,针灸通过调控特定的非编码 RNA (如 miR-21-3p 和 LncMEG3) 以及抑制 BCL-2 的表达,从而减少大鼠卵巢 GC 凋亡,提高 GC 的活力和数量^[32]。

6.3 其他干预

GC 凋亡疗法是一种针对 GC 异常凋亡或功能障碍的治疗方法,尤其在卵巢功能不全、POF 以及 GC 瘤等疾病中具有潜在应用价值。其中,干细胞移植被认为是治疗卵巢功能障碍的一种有前景的策略。间充质干细胞 (MSCs) 已被证明能通过调节细胞凋亡和促进组织修复改善卵巢功能^[33]。盐酸益母草碱能通过调节 NLRP3、ASC、Caspase-1 和 GSDMD 等蛋白的表达,抑制 GC 的焦亡,从而保护 GC 以提高 POF 女性的生育能力^[34]。另外,其他可干预 GC 凋亡的措施如天然化合物 (如姜黄素、白藜芦醇和茶多酚等),因其低毒性和多靶点特性,现已成为 Wnt/ β -catenin 信号通路干预研究的热点^[35]。此外,有实验证实,在卵巢储备功能低下患者的离体卵巢 GC 培养体系中,富血小板血浆处理能明显下调促凋亡蛋白 BAX 的表达,同时上调抗凋亡因子 BCL-2 的表达水平,显著抑制 GC 凋亡^[36]。

7 结语

GC 凋亡在 POF 病理发展中起着关键作用,本文从 GC 凋亡的信号通路、相关蛋白及可能机制等方面简述了 GC 与 POF 之间的相关性,并总结涉及 GC 凋亡的干预策略,为探讨 POF 病理机制、GC 凋亡后续研究以及开展与 POF 相关更精准、有效的治疗提供了新方向。未来研究可进一步系统解析 GC 凋亡的具体调控机制及关键信号通路,尤其关注通路间的交互作用,深究表观遗传调控作用机制,如特定 miRNA 或 lncRNA 在 GC 凋亡中的角色。另外,还可借助单细胞测序、类器官等前沿技术,从时空维度上阐明 GC 异常

凋亡对卵母细胞成熟、胚胎发育潜能的具体影响机制;在此基础上,探索特异性靶向卵巢 GC 的递送载体 (如纳米载体),并探索基于通路关键靶点 (如凋亡蛋白 BAX/BCL-2 的平衡、Caspase 活性) 或基于中医药复方多靶点特性的新型干预策略,为开发 POF 的精准诊断标志物与个体化治疗奠定基础,最终改善患者的生育结局与长期健康。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 文章构思与撰写: 周敏; 文献搜集、总结: 罗思琪、王青; 文章修订: 满奕村、谢蕙霞; 论文指导、审阅与经费支持: 吕群

数据获取: 不适用

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 672890.
- Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, et al. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(6): 609–635.
- Schütz LF, Batalha IM. Granulosa cells: central regulators of female fertility[J]. *Endocrines*, 2024, 5(4): 547–565.
- Liu SH, Jia YB, Meng SR, et al. Mechanisms of and potential medications for oxidative stress in ovarian granulosa cells: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9205.
- Li LY, Shi XJ, Shi Y, et al. The signaling pathways involved in ovarian follicle development[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 730196.
- He RM, Liu YF, Fu WJ, et al. Mechanisms and cross-talk of regulated cell death and their epigenetic modifications in tumor progression[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 267.
- Hong Q, Fan MM, Cai R, et al. SOX4 regulates proliferation and apoptosis of human ovarian granulosa-like tumor cell line KGN through the Hippo pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 705: 149738.
- Wang SQ, Lin SJ, Zhu MM, et al. Acupuncture reduces apoptosis of granulosa cells in rats with premature ovarian failure via restoring the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6311.
- 刘小虎, 赵志慧, 周玥, 等. PI3K/Akt/mTOR 自噬通路在人参皂苷 Rg1 延缓 D-gal 诱导的卵巢早衰小鼠模型卵巢早衰中的作用[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 6036–6042. [Liu XH, Zhao ZH, Zhou Y, et al. Effect of ginsenoside Rg₁ in delaying premature ovarian failure induced by D-gal in mice through PI3K/Akt/mTOR autophagy pathway[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(24): 6036–6042.]
- Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 65–80.
- Regan SLP, Knight PG, Yovich JL, et al. Granulosa cell apoptosis in the ovarian follicle—a changing view[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 61.
- Chen W, Dong L, Wei CF, et al. Role of epigenetic regulation in

- diminished ovarian reserve[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2025, 42(2): 389–403.
- 13 Dong SC, Jiang SW, Hou BW, et al. miR-128-3p regulates follicular granulosa cell proliferation and apoptosis by targeting the growth hormone secretagogue receptor[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2720.
 - 14 Voros C, Varthaliti A, Mavrogianni D, et al. Epigenetic alterations in ovarian function and their impact on assisted reproductive technologies: a systematic review[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3): 730.
 - 15 Li M. The role of P53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) in ovarian development, cardiovascular and neurodegenerative diseases[J]. *Apoptosis*, 2021, 26(5–6): 235–247.
 - 16 Chen J, Yang S, Ma BC, et al. Di-isononyl phthalate induces apoptosis and autophagy of mouse ovarian granulosa cells via oxidative stress[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 242: 113898.
 - 17 Wang JY, Wu JJ, Zhang YM, et al. Growth hormone protects against ovarian granulosa cell apoptosis: alleviation oxidative stress and enhancement mitochondrial function[J]. *Reprod Biol*, 2021, 21(2): 100504.
 - 18 Tariq A, Seekford ZK, Bromfield JJ. Inflammation during oocyte maturation reduces developmental competence and increases apoptosis in blastocyst[J]. *Biol Reprod*, 2025, 112(3): 420–433.
 - 19 Liu LQ, Fang YY. The role of ovarian granulosa cells related-lncRNAs in ovarian dysfunctions: mechanism research and clinical exploration[J]. *Reprod Sci*, 2025, 32(7): 2098–2120.
 - 20 Fan YT, Chang YJ, Wei L, et al. Apoptosis of mural granulosa cells is increased in women with diminished ovarian reserve[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(6): 1225–1235.
 - 21 王云迪, 吉日嘎拉赛罕·巴达日其, 王煜. 早发性卵巢功能不全遗传因素中相关基因改变的研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2024, 33(6): 831–836. [Wang YD, Jargalsaikhan B, Wang Y. Advances in research on genetic changes related to premature ovarian insufficiency[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2024, 33(6): 831–836.]
 - 22 Zhang YX, Wu QQ, Bai FR, et al. Granulosa cell-specific FOXJ2 overexpression induces premature ovarian insufficiency by triggering apoptosis via mitochondrial calcium overload[J]. *J Ovarian Res*, 2025, 18(1): 75.
 - 23 Jiao X, Zhang XR, Li NY, et al. T_{reg} deficiency-mediated T_H1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6): e448.
 - 24 Wen F, Liu D, Wang M, et al. Celastrol induces premature ovarian insufficiency by inducing apoptosis in granulosa cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115815.
 - 25 Dong L, Wu HC, Qi FH, et al. Non-coding RNA-mediated granulosa cell dysfunction during ovarian aging: from mechanisms to potential interventions[J]. *Noncoding RNA Res*, 2025, 12: 102–115.
 - 26 卢苑蓉, 王强, 刘隽阳, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨卵巢宫旁对早发性卵巢功能不全大鼠卵巢颗粒细胞自噬的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(24): 3359–3363, 3370. [Lu YR, Wang Q, Liu JY, et al. Effect of Guishen Yugong decoction on autophagy of ovarian granulosa cells in rat of premature ovarian insufficiency by via PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2023, 32(24): 3359–3363, 3370.]
 - 27 Yang YX, Tang XT, Yao T, et al. Metformin protects ovarian granulosa cells in chemotherapy-induced premature ovarian failure mice through AMPK/PPAR- γ /SIRT1 pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1447.
 - 28 Zhou GH, He YF, Wang HL, et al. Exogenous melatonin alleviates premature ovarian failure by regulating granulosa cell autophagy[J]. *NPJ Regen Med*, 2025, 10(1): 35.
 - 29 Duan HW, Yang SS, Yang S, et al. The mechanism of curcumin to protect mouse ovaries from oxidative damage by regulating AMPK/mTOR mediated autophagy[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155468.
 - 30 Yu MM, Liu JX. MicroRNA-30d-5p promotes ovarian granulosa cell apoptosis by targeting Smad2[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 53–60.
 - 31 吴洁, 刘彦礼, 秦艺璐, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体的微小 RNA-22-3p 参与抑制环磷酸腺苷诱导卵巢颗粒细胞损伤的机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(4): 39–44. [Wu J, Liu YL, Qin YL, et al. Mechanism of microRNA-22-3p of extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells in inhibiting damage of ovarian granulosa cells induced by cyclophosphamide[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2024, 28(4): 39–44.]
 - 32 Chen XH, He HZ, Long BC, et al. Acupuncture regulates the apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovarian syndrome-related abnormal follicular development through LncMEG3-mediated inhibition of miR-21-3p[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1): 31.
 - 33 Ali I, Padhiar AA, Wang T, et al. Stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency and infertility: a focus on aging[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3713.
 - 34 Berkel C. Inducers and inhibitors of pyroptotic death of granulosa cells in models of premature ovarian insufficiency and polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Sci*, 2024, 31(10): 2972–2992.
 - 35 Gajos-Michniewicz A, Czyn M. Therapeutic potential of natural compounds to modulate WNT/ β -catenin signaling in cancer: current state of art and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12804.
 - 36 朱文倩, 张慧敏, 李磊, 等. 激活的富血小板血浆对卵巢储备功能降低患者卵丘颗粒细胞凋亡和增殖的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(5): 652–660. [Zhu WQ, Zhang HM, Li L, et al. Effects of activated platelet rich plasma on apoptosis and proliferation of cumulus granulosa cells in patients with diminished ovarian reserve[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2022, 31(5): 652–660.]
- 收稿日期: 2025年07月24日 修回日期: 2025年10月14日
 本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 周敏, 满奕村, 罗思琪, 等. 卵巢早衰颗粒细胞凋亡的研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(2): 224–230. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202507149.
 Zhou M, Man YC, Luo SQ, et al. Research progress on granulosa cell apoptosis in premature ovarian failure [J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(2): 224–230. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202507149.