

本文引用:杨开锋,李 兰,周 虹,肖小芹,刘慧萍. 氧化应激与细胞自噬凋亡对卵巢早衰调控的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(5): 809-814.

氧化应激与细胞自噬凋亡对卵巢早衰调控的研究进展

杨开锋,李 兰,周 虹,肖小芹*,刘慧萍*
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

[摘要] 卵巢早衰是导致女性不孕的主要原因,研究证实氧化应激与卵巢早衰密切相关。氧化应激可以通过不同途径介导细胞自噬和凋亡的发生,在卵巢当中,正常浓度的活性氧的有助于卵巢的发育和排卵,而过多的活性氧则会导致卵巢颗粒细胞和卵母细胞的过度凋亡,从而引发卵巢早衰。因此,减少卵巢的氧化应激,防止颗粒细胞过度凋亡,可为临床防治卵巢早衰提供重要的研究方向。Nrf2-ARE 信号通路是目前发现的最为重要的内源性抗氧化应激通路,通过对 Nrf2-ARE 信号通路 with 卵巢早衰关系的总结,为卵巢早衰发病机制的进一步研究提供参考。

[关键词] 卵巢早衰;氧化应激;Nrf2-ARE 信号通路;细胞自噬;细胞凋亡

[中图分类号]R285;R711

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.05.031

Advances on Regulation of Premature Ovarian Failure by Oxidative Stress and Autophagy Apoptosis

YANG Kaifeng, LI Lan, ZHOU Hong, XIAO Xiaoqin*, LIU Huiping*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Premature ovarian failure is the main cause of female infertility. It has been confirmed that oxidative stress is closely related to premature ovarian failure. Oxidative stress can mediate autophagy and apoptosis through different pathways. In the ovary, normal concentration of reactive oxygen species contributes to ovarian development and ovulation, while excessive reactive oxygen species will lead to excessive apoptosis of ovarian granulosa cells and oocytes, thus triggering premature ovarian failure. Therefore, reducing oxidative stress and preventing excessive apoptosis of granulosa cells in the ovary can provide an important research direction for clinical prevention and treatment of premature ovarian failure. Nrf2-ARE signaling pathway is the most important endogenous anti-oxidative stress pathway found at present, and the relationship between Nrf2-ARE signaling pathway and premature ovarian failure is summarized to provide a reference for further study of the pathogenesis of premature ovarian failure.

[Keywords] premature ovarian failure; oxidative stress; Nrf2-ARE signaling pathway; autophagy; apoptosis

随着社会节奏的加快、女性心理压力的增大及肿瘤放疗化疗诸多不良因素的增加,卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)患者数量逐年增加,且呈

年轻化趋势^[1]。目前,遗传、免疫、氧化应激、化学因素等是造成 POF 的最常见的影响因素,但其具体机制尚不清楚^[2]。其中,氧化应激被认为是启动或促进

[收稿日期]2020-11-16

[基金项目]湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4469);湖南省教育厅重点项目(19A377);湖南省研究生科研创新项目(CX20200793);湖南省教育厅创新平台开放基金项目(18K069)。

[作者简介]杨开锋,男,在读硕士研究生,研究方向:生殖安全性与发育障碍方面。

[通讯作者]*肖小芹,男,教授,博士研究生导师,E-mail:Xqaxy99@163.com;刘慧萍,女,教授,博士研究生导师,E-mail:1074983953@qq.com。

女性生殖疾病的关键因素^[9]。其可能的机制为氧化应激诱导哺乳动物卵巢卵泡自噬、凋亡和坏死等多种细胞死亡途径,导致卵巢多种退行性改变而造成POF^[4-5]。通过阐明POF与Nrf2-ARE抗氧化通路和自噬凋亡通路之间的联系,为POF的发病机制提供新思路。

1 POF与卵巢颗粒细胞的自噬、凋亡

自噬是真核生物通过降解多余或受损的细胞内物质来维持细胞稳态的高度保守的生物途径^[6]。在各种细胞应激条件下,自噬通过高度保守的分解代谢途径,在能量或营养缺乏的情况下防止细胞损伤并促进存活,并对各种细胞毒性损伤作出反应^[7]。因此,自噬主要具有细胞保护功能^[8],需要严格调节以正确响应细胞经历的不同刺激,从而适应不断变化的环境。自噬通过包裹一部分胞内物质形成自噬小体,在溶酶体的作用下进行降解并作为细胞内物质循环利用的重要途径,这不仅有利于细胞的存活,而且在卵巢发育和疾病中也有着重要意义^[9-10]。在某些情况下,自噬的过度激活亦会导致卵巢颗粒细胞的死亡。实验证明,大鼠卵巢颗粒细胞中自噬体的积累可以降低B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达而诱导颗粒细胞的凋亡,导致卵泡闭锁并诱导POF的发生^[11-13];此外,自噬亦可通过自噬诱导引起二型细胞程序性死亡,独立于凋亡介导的一型细胞程序性死亡^[14],所以颗粒细胞自噬性死亡(二型细胞程序性死亡)亦有可能是导致POF的另一因素。

2 氧化应激与卵巢颗粒细胞的凋亡自噬

2.1 氧化应激与卵巢颗粒细胞凋亡

氧化应激指机体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)与抗氧化成分失衡而引起的一系列适应性的反应。在无外界刺激源条件下,机体内ROS的产生和清除处于一种动态平衡,而当机体ROS含量相对升高,机体对其清除能力相对不足时,会使组织当中过氧化水平明显升高,并导致机体受到损害。ROS由正常的生理过程产生,在细胞信号传导和组织稳态中起着重要作用^[15]。然而,过多的自由基物种也会对细胞成分产生不利的修饰,一是各种细胞成分的破

坏,如蛋白质、脂类、DNA的损伤,二是触发特定信号通路的激活,这两种效应都可以导致细胞凋亡^[16-18]。现有研究^[19]表明,ROS在细胞信号传导以及线粒体、死亡受体和内质网(endoplasmic reticulum, ER)介导的凋亡主要途径的调控中起着核心作用;实验研究^[20-21]证明,H₂O₂可以诱导内源性促凋亡相关分子(Bax、Bak)升高和抗凋亡分子(Bcl-2、Bcl-xL)的降低,并通过ROS-JNK-p53途径调节卵巢颗粒细胞的细胞凋亡。

2.2 氧化应激与卵巢颗粒细胞自噬

在生理状态下,自噬对机体具有保护作用,ROS和氧化应激可以激活自噬,自噬通过负反馈作用保护细胞,有选择地消除ROS的来源^[22-24],从而维持颗粒细胞的稳定。线粒体是机体内发生氧化反应的主要场所,这个过程伴随着ROS的产生,然而过量的ROS会引起线粒体损伤^[25-26],释放出凋亡因子引起细胞死亡。选择性自噬通过去除受损的卵巢颗粒细胞当中损伤的线粒体,不仅可以帮助卵巢颗粒细胞生存,而且可以使ROS维持在一个相对较低的水平^[27-29]。但是,在某些情况下,ROS引起的过度自噬也会导致自噬性细胞死亡。研究^[30-33]表明,脂质过氧化可以加合到特定的线粒体和自噬相关蛋白中,以自噬细胞死亡的方式导致细胞功能障碍,而且脂质过氧化物还可诱导溶酶体功能障碍和脂褐素合成,导致自噬活性降低。脂质过氧化物可能通过不同的信号途径触发自噬细胞死亡。首先,脂质过氧化物可能通过AMP依赖的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的活性启动自噬,AMPK作为mTOR途径的上游调节剂,可感知营养和能量消耗,激活结节性硬化复合物(tuberous sclerosis complex, TSC),抑制mTOR活性,并且提高微管相关蛋白2轻链3(microtubule-associated protein 2-light chain 3, LC3-II)的水平导致自噬^[34-36];其次,脂质过氧化物可以使Bcl-2与c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的相互作用,从而通过JNK途径促进自噬^[37],JNK介导Bcl-2磷酸化,使得Bcl-2从Bcl-2/Beclin1复合体解离出来,参与自噬的溶酶体降解途径,该途径不会使mTOR通路失活,在

Bcl-2 依赖的自噬过程中起重要作用。生理性自噬可以抑制细胞凋亡,促进细胞存活;而病理性自噬会导致细胞程序性死亡,不利于细胞存活,这主要取决于机体内氧化应激的程度和抗氧化水平。

3 Nrf2-ARE 通路对 POF 防治的积极意义

3.1 Nrf2-ARE 信号通路与氧化应激

Nrf2-ARE 信号通路是目前认为最为重要的内源性抗氧化通路^[38]。其中,抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)是一种能编码启动子区域的多种解毒酶和细胞保护蛋白基因的增强子序列^[39]。核因子 NF-E2 相关因子(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)靶基因编码的蛋白具有广泛的细胞保护作用,包括抗氧化、解毒和抗炎,而 Nrf2 缺失或失活会使细胞对各种刺激的敏感性显著上升^[40-41]。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)被鉴定为是一个 Nrf2 的 E3 泛素连接酶底物接头,可导致蛋白酶体的快速降解^[42]。Keap1 确保了正常生理状态下 Nrf2 蛋白的低水平,其半衰期仅为 15~40 min。更重要的是,Keap1 为含有高活性的半胱氨酸,一旦被亲电分子修饰,就会阻止对 Nrf2 进行蛋白酶体降解,从而导致 Nrf2 蛋白在氧化应激下迅速积累,激活后的 Nrf2 进入细胞核,并与小肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源物(sMAF)蛋白结合形成二聚体,并与顺式作用元件 ARE 相结合,诱导基因表达,调节相关抗氧化物质保护细胞^[43]。此外,蛋白激酶 c、促分裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇激酶通过诱导 Nrf2 磷酸化也参与了 Nrf2-ARE 的通路激活^[44]。

3.2 Nrf2-ARE 通路抑制颗粒细胞凋亡

POF 的一个主要原因是卵泡过度闭锁,而卵泡过度闭锁是由卵巢颗粒细胞凋亡所致,因此,颗粒细胞的正常生理功能对卵母细胞的发育起着至关重要的作用^[45]。氧化应激可以通过不同途径导致卵巢颗粒细胞凋亡,而 Nrf2-ARE 通路通过表达抗氧化相关产物如血红素加氧酶-1、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶^[46]等,通过降低 ROS 水平抑制细胞凋亡,促进颗粒细胞存活。其次,一旦 Nrf2-ARE 通路激活,便会诱导 P62 蛋白表达,从而降解 Keap1 蛋白,减少 Bcl-2/Keap1 相互作用,增加 Bcl-2/Bax 异二聚体,抑

制颗粒细胞凋亡,保护卵巢功能^[47-48]。Keap1 在 ROS 诱导的细胞凋亡中发挥着重要的作用,Keap1 不仅可以通过线粒体丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶(PGAM5)与 Bcl-xL 结合形成 Keap1/PGAM5/Bcl-xL 的复合物,而且还可以与 Bcl-2 蛋白结合形成 Keap1/Bcl-2 复合物,导致 Bax 的积累,增加线粒体细胞色素 c 的释放,激活 Caspase-3/7,增加了 DNA 的碎片化和凋亡^[49-51]。抗氧化剂破坏了 Keap1/PGAM5/Bcl-xL 及 Keap1/Bcl-2 复合物的稳定性,促使 Bcl-2、Bcl-xL 的释放,减少细胞凋亡。Nrf2 信号通路在氧化应激诱导的细胞凋亡中发挥着重要的抗凋亡作用,而 Nrf2 信号通路在 POF 的治疗中发挥的作用可进一步深入研究,为 POF 治疗提供新依据。

3.3 Nrf2-ARE 通路对颗粒细胞自噬的双重调节作用

P62 作为一种自噬衔接蛋白,结合泛素化蛋白聚集体并将它们传递给自噬体^[52-53]。氧化应激诱导 P62 基因的表达是由 NRF2-ARE 通路介导的,P62 与 Keap1 的相互作用,将 Keap1 固定到自噬体中,从而损害由 Keap1 介导的 Nrf2 的泛素化作用,导致 Nrf2 信号通路的激活^[54-55],形成了一个由自噬和 Keap1/Nrf2/ARE 通路组合而成的抗氧化损伤的正反馈循环。线粒体自噬通过清除受损的线粒体,对维持卵巢颗粒细胞的正常功能至关重要,而 Nrf2-ARE 信号通路诱导 P62 表达,在介导线粒体自噬中有着重要的作用,通过降解老化或者受损的线粒体,不仅可以降低 ROS 水平,而且可以防止线粒体损伤而导致的颗粒细胞凋亡。此外,Nrf2-ARE 信号通路通过表达相关抗氧化蛋白,抑制氧化应激导致的脂质过氧化而引起的病理性自噬^[56-57],防止卵巢颗粒细胞自噬性死亡。由于 Nrf2 信号通路和自噬相关通路的复杂性,目前尚不能完全理解所有的分子机制,但是通过调节氧化还原水平以达到自噬的稳态对 POF 的治疗意义重大。

3.4 中药复方通过干预 Nrf2-ARE 通路治疗 POF 的潜力

中医学虽无卵巢早衰之病名,但可归属为“月经病”“不孕症”范畴。目前,研究认为肾虚为 POF 的决定因素,血瘀为发病的关键环节,心肝脾为发病的重要环节。《黄帝内经·上古天真论》中指出:“二七

而天癸至,任脉通……故有子”“七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,……故形坏而无子也”。天癸作为女性生育的关键物质基础,而其充盈源于肾中之先天之精,并赖于后天水谷之精的滋养。正如《医宗金鉴》所言“先天天癸始父母,后天精血水谷生”,所以治疗 POF 最常用的方法是补肾健脾法。中医学治疗疾病往往通过扶正和祛邪两个方面,而中医药治疗 POF“扶正”的分子机制尚不清楚,该机制有可能是通过调节 Nrf2-ARE 信号通路达到增强机体正气的目的。现代药理研究^[58-61]表明,治疗 POF 常用补肾健脾的基础药物,如黄芪、黄精、巴戟天、铁皮石斛等,都具有抗氧化作用,其抗氧化的“扶正”作用机制极有可能与 Nrf2-ARE 信号通路的保护作用有关。中医药具有多靶点,对机体进行全面调控以维持稳态的作用,而目前对 Nrf2-ARE 信号通路与中医药的研究较少,加大这方面的研究可以更好地理解中医药及 Nrf2-ARE 信号通路在 POF 中的防治作用。

3.5 其他

目前,研究认为导致 POF 的最可能的机制是氧化应激,然而使卵母细胞的数量减少和质量降低的具体分子机制仍值得探索,这种机制可能是通过氧化应激通路和自噬凋亡相关通路的相互交叉串扰导致的^[62]。Nrf2 可以作为卵巢细胞化学稳态的重要传感器和调节剂,通过控制代谢排毒、ROS 防御来保护细胞免受有毒化学物质的侵害^[63]。且有研究^[64]表明,通过口服富马酸二甲酯(DMF)激活 Nrf2-ARE 信号通路来提高颗粒细胞的抗氧化能力,减少氧化应激和 DNA 损伤,从而改善小鼠卵巢中的卵巢储备,保护卵巢功能。Nrf2 信号通路的激活可以减轻卵巢颗粒细胞中氧化压力^[65],这可以为克服年龄相关的生育能力下降提供新的见解。

4 展望

POF 当前临床治疗主要方法是雌、孕激素人工周期替代疗法,但临床使用雌、孕激素有局限性,且不良反应较多。针对于 POF 在氧化应激、自噬、凋亡的复杂病因病机,可以通过对转录因子 Nrf2 的调控进行干预,Nrf2 的激活可以产生有益的、全面的、多靶点的和持久的细胞保护效应。尽管目前还不能排

除 NRF2 激活剂的致癌风险,但令人鼓舞的是,DMF 的 3 期试验的荟萃分析显示,安慰剂组和 DMF 治疗组之间的癌症发病率没有差异^[66]。由于 NRF2 系统的特殊性使得药物研发在监测参与靶点和靶外效应方面仍然具有挑战性,而中医药在 Nrf2 信号通路及 POF 机制当中研究甚少,加大中医药与 Nrf2 信号通路的研究,毫无疑问可以为 POF 的防治提供一种新的思路。

参考文献

- [1] 李娟,徐琳,高洋.卵巢早衰病因机制与治疗研究进展及现状[J].中国医药科学,2021,11(2):58-61.
- [2] SHEIKHANSARI G, AGHEBATI-MALEKI L, NOURI M, et al. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy[J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2018, 102: 254-262.
- [3] LU J Y, WANG Z X, CAO J, et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018, 16(1): 1-18.
- [4] 梁程程,杨红,齐聪,杨爱仲.氧化应激对卵巢储备功能下降的影响及中西医抗氧化治疗研究进展[J/OL].中国中西医结合杂志: 1-5 [2021-04-02].<http://kns-cnki-net-https.cnki.hnucm.qfelo.com:2222/kcms/detail/11.2787.R.20201228.1440.006.html>.
- [5] 刘浩浩.MC-LR 通过氧化应激调控小鼠卵巢细胞 ERs 及自噬[D].郑州:郑州大学,2019.
- [6] LAHIRI V, HAWKINS W D, KLIONSKY D J. Watch what You (self-) eat: Autophagic mechanisms that modulate metabolism[J]. Cell Metabolism, 2019, 29(4): 803-826.
- [7] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2018, 19(6): 349-64.
- [8] 张慧,张宏.自噬:细胞自身物质更新代谢的重要机制[J].科学通报,2016,61(36):3903-3906.
- [9] 王灿,廖海燕,刘慧萍,等.自噬机制与卵巢早衰的关系[J].生殖与避孕,2016,36(8):637-641.
- [10] 黄姗姗,刘慧萍,张钰玉,等.卵巢颗粒细胞自噬与 PI3K/AKT/FOXO3a 信号通路的相关性[J].湖南中医药大学学报,2019,39(6): 775-780.
- [11] CHOI J, JO M, LEE E, et al. Induction of apoptotic cell death via accumulation of autophagosomes in rat granulosa cells[J]. Fertility and Sterility, 2011, 95(4): 1482-1486.
- [12] 蔡靛,李丽,赵以琳,等.卵巢早衰的细胞凋亡机制及针灸干预研究进展[J].生殖医学杂志,2020,29(3):407-411.
- [13] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. Nature, 2008,

- 451(7182): 1069–1075.
- [14] NOGUCHI M, HIRATA N, TANAKA T, et al. Autophagy as a modulator of cell death machinery[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(7): 517.
- [15] FERREIRA C A, NI D L, ROSENKRANS Z T, et al. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials[J]. *Nano Research*, 2018, 11(10): 4955–4984.
- [16] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 5080843.
- [17] LUNDGREN C A K, SJÖSTRAND D, BINER O, et al. Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase[J]. *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(8): 788–793.
- [18] FINKEL T, HOLBROOK N J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing[J]. *Nature*, 2000, 408(6809): 239–247.
- [19] REDZA-DUTORDOIR M, AVERILL-BATES D A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2016, 1863(12): 2977–2992.
- [20] YANG H Y, XIE Y, YANG D Y, et al. Oxidative stress-induced apoptosis in granulosa cells involves JNK, p53 and Puma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25310–25322.
- [21] 李烈川.氧化应激诱导猪卵巢颗粒细胞自噬及其对凋亡的作用[D].南京:南京农业大学,2016.
- [22] ROCA-AGUJETAS V, DE DIOS C, LESTÓN L, et al. Recent insights into the mitochondrial role in autophagy and its regulation by oxidative stress [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 3809308.
- [23] YADAV A K, YADAV P K, CHAUDHARY G R, et al. Autophagy in hypoxic ovary[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 2019, 76(17): 3311–3322.
- [24] WIBLE D J, BRATTON S B. Reciprocity in ROS and autophagic signaling[J]. *Current Opinion in Toxicology*, 2018, 7: 28–36.
- [25] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(3): 909–950.
- [26] 何子甜,白洁.氧化应激与自噬相互作用的分子机制[J].*中国老年学杂志*,2016,36(6):1505–1507.
- [27] SCHERZ-SHOVAL R, ELAZAR Z. Regulation of autophagy by ROS: Physiology and pathology[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2011, 36(1): 30–38.
- [28] 吴艳萍,王阳,李雅丽,等.氧化应激与自噬[J].*动物营养学报*, 2016,28(9):2673–2680.
- [29] YUAN H, PERRY C N, HUANG C Q, et al. LPS-induced autophagy is mediated by oxidative signaling in cardiomyocytes and is associated with cytoprotection[J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2009, 296 (2): H470–H479.
- [30] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 5080843.
- [31] CHEN Y F, LIU H, LUO X J, et al. The roles of reactive oxygen species (ROS) and autophagy in the survival and death of leukemia cells[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2017, 112: 21–30.
- [32] DODSON M, WANI W Y, REDMANN M, et al. Regulation of autophagy, mitochondrial dynamics, and cellular bioenergetics by 4-hydroxynonenal in primary neurons[J]. *Autophagy*, 2017, 13(11): 1828–1840.
- [33] ORRENIUS S, KAMINSKY V O, ZHIVOTOVSKY B. Autophagy in toxicology: Cause or consequence? [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2013, 53: 275–297.
- [34] EISENBERG-LERNER A, KIMCHI A. The paradox of autophagy and its implication in cancer etiology and therapy[J]. *Apoptosis*, 2009, 14(4): 376–391.
- [35] DUNLOP E A, TEE A R. mTOR and autophagy: A dynamic relationship governed by nutrients and energy[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2014, 36: 121–129.
- [36] ITO M, YURUBE T, KAKUTANI K, et al. Selective interference of mTORC1/RAPTOR protects against human disc cellular apoptosis, senescence, and extracellular matrix catabolism with Akt and autophagy induction[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 25(12): 2134–2146.
- [37] HABERZETTL P, HILL B G. Oxidized lipids activate autophagy in a JNK-dependent manner by stimulating the endoplasmic Reticulum stress response[J]. *Redox Biology*, 2013, 1(1): 56–64.
- [38] 陈燕霞.补肾促卵方调控 PI3K 和 Nrf2 信号通路保护卵巢储备功能低下的机制研究[D].北京:中国中医科学院,2020.
- [39] LEE J M, JOHNSON J A. An important role of Nrf2-ARE pathway in the cellular defense mechanism[J]. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2004, 37(2): 139–143.
- [40] 陈光海,刘晓平.Keap1-Nrf2 信号通路 with 细胞氧化应激反应相关性研究进展[J].*医学理论与实践*,2016,29(15):2012–2015.
- [41] CUADRADO A, ROJO A I, WELLS G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(4): 295–317.
- [42] ZHANG D D, LO S C, CROSS J V, et al. Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2004, 24(24): 10941–10953.

- [43] CUADRADO A, MANDA G, HASSAN A, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: A systems medicine approach[J]. *Pharmacological Reviews*, 2018, 70(2): 348–383.
- [44] 李航,段惠军.Nrf2/ARE 信号通路及其调控的抗氧化蛋白[J]. *中国药理学通报*,2011,27(3):300–303.
- [45] 杨阳,陶仕英,赵丕文,等.卵巢早衰颗粒细胞凋亡调控机制的研究进展[J].*医学研究杂志*,2018,47(1):16–19.
- [46] 陈菁,卢晓声,吕杰强.Nrf2/ARE 信号通路及其在卵巢中的作用研究进展[J].*国际妇产科学杂志*,2016,43(6):665–668.
- [47] JAIN A, LAMARK T, SJØTTEM E, et al. p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(29): 22576–22591.
- [48] 蔡靓,李丽,赵以琳,等.卵巢早衰的细胞凋亡机制及针灸干预研究进展[J].*生殖医学杂志*,2020,29(3):407–411.
- [49] 李炜,李冰.细胞凋亡与 Nrf2 信号通路研究进展[J].*国外医学(医学地理分册)*,2013,34(1):60–64.
- [50] NITURE S K, JAISWAL A K. Inrf2 (Keap1) targets Bcl-2 degradation and controls cellular apoptosis[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2011, 18(3): 439–451.
- [51] STEPKOWSKI T M, KRUSZEWSKI M K. Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy, and apoptosis[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011, 50(9): 1186–1195.
- [52] JOHANSEN T, LAMARK T. Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins[J]. *Autophagy*, 2011, 7(3): 279–296.
- [53] KOMATSU M, WAGURI S, KOIKE M, et al. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1149–1163.
- [54] JAIN A, LAMARK T, SJØTTEM E, et al. p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(29): 22576–22591.
- [55] JIANG T, HARDER B, ROJO DE LA VEGA M, et al. p62 links autophagy and Nrf2 signaling[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2015, 88(Pt B): 199–204.
- [56] 章纬.基于 Nrf2/p62 通路介导的抗氧化及自噬研究补乌煎剂对氧化应激模型下黑素细胞的保护机制[D].合肥:安徽中医药大学,2020.
- [57] 叶玉枝,王昕,刘明辉,等.一贯煎对卵巢早衰大鼠模型脂质过氧化状态的影响[J].*中华中医药学刊*,2016,34(10):2431–2434.
- [58] 张东霞.黄芪中黄酮类化合物药理作用研究进展[J].*内蒙古中医药*,2021,40(2):148–149.
- [59] 沈杰,马恩耀,赵志敏,等.巴戟天多糖的提取、分离及生物活性研究进展[J].*中药新药与临床药理*,2020,31(2):246–250.
- [60] 陶泽鑫,陆宁姝,吴晓倩,等.石斛的化学成分及药理作用研究进展[J].*药学研究*,2021,40(1):44–51.
- [61] 陶爱恩,赵飞亚,钱金楸,等.黄精属植物治疗肾精亏虚相关疾病的本草学和药理作用与药效物质研究进展[J].*中草药*,2021,52(5): 1536–1548.
- [62] TAMURA H, KAWAMOTO M, SATO S, et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging[J]. *Journal of Pineal Research*, 2017, 62(2): e12381.
- [63] HU X M, ROBERTS J R, APOPA P L, et al. Accelerated ovarian failure induced by 4-vinyl cyclohexene diepoxide in Nrf2 null mice[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, 26(3): 940–954.
- [64] AKINO N, WADA-HIRAIKE O, ISONO W, et al. Activation of Nrf2/Keap1 pathway by oral Dimethylfumarate administration alleviates oxidative stress and age-associated infertility might be delayed in the mouse ovary[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 2019, 17(1): 23.
- [65] AKINO N, WADA-HIRAIKE O, TERAO H, et al. Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human granulosa cells[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2018,470: 96–104.
- [66] PAKPOOR J, DISANTO G, ALTMANN D R, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine[J]. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2015, 2(6): e158.

(本文编辑 匡静之)