

干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老的作用机制及进展

林美玉^{1, 2, 3}, 赵玺龙^{1, 2, 3}, 高景^{1, 2, 3}, 赵晶^{1, 2, 3}, 阮光萍^{1, 2, 3}

<https://doi.org/10.12307/2025.521>

投稿日期: 2024-04-29

采用日期: 2024-06-07

修回日期: 2024-07-15

在线日期: 2024-08-14

中图分类号:

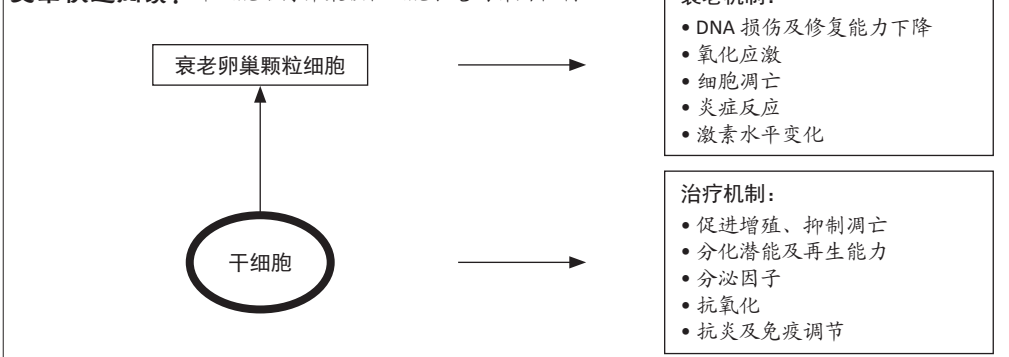
R459.9; R318; R394.2

文章编号:

2095-4344(2025)24-05414-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 干细胞治疗卵巢颗粒细胞衰老的作用机制



文题释义:

卵巢颗粒细胞: 是卵泡中与卵母细胞相互作用并促进卵子发生的一类体细胞, 支持卵子的生长和发育。

细胞衰老: 是指细胞在执行生命活动过程中, 随着时间的推移, 细胞增殖与分化能力和生理功能逐渐发生衰退的变化过程。

摘要

背景: 干细胞疗法作为一种新兴的治疗手段, 有望改善卵巢环境, 延缓卵巢颗粒细胞的衰老, 为高龄妊娠女性带来新的希望。

目的: 综述干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老的机制及研究进展。

方法: 检索中国知网和PubMed数据库中关于干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老的文献, 以“干细胞, 卵巢颗粒细胞, 衰老”为中文检索词, 以“stem cells, ovary granulosa cells, aging”为英文检索词, 最终纳入67篇文献进行分析。

结果与结论: ①总结了5种卵巢颗粒细胞衰老的机制: DNA损伤和修复能力下降、氧化应激、线粒体功能受损、炎症反应、激素水平变化; ②整理了当前干细胞治疗卵巢颗粒细胞衰老的5种机制: 促进增殖和抑制凋亡、分化潜能及再生能力、分泌因子、抗氧化、抗炎症反应和免疫调节; ③目前有多种类型的干细胞可通过多种方式协同治疗卵巢颗粒细胞衰老, 干细胞疗法在恢复女性生育能力方面具有广阔前景。

关键词: 干细胞; 卵巢颗粒细胞; 衰老; 机制; 氧化应激; 抑制凋亡; 细胞因子; 抗氧化; 抗炎症反应

Action mechanism and progress of stem cells against ovarian granulosa cell senescence

Lin Meiyu^{1, 2, 3}, Zhao Xilong^{1, 2, 3}, Gao Jing^{1, 2, 3}, Zhao Jing^{1, 2, 3}, Ruan Guangping^{1, 2, 3}

¹Basic Medical Laboratory of 920 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Kunming 650032, Yunnan Province, China; ²Integrated Engineering Research Center of Cell Biological Medicine of State and Regions, Kunming 650032, Yunnan Province, China; ³Transfer Medicine Key Laboratory of Cell Therapy Technology of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Lin Meiyu, Master candidate, Basic Medical Laboratory of 920 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Kunming 650032, Yunnan Province, China; Integrated Engineering Research Center of Cell Biological Medicine of State and Regions, Kunming 650032, Yunnan Province, China; Transfer Medicine Key Laboratory of Cell Therapy Technology of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Corresponding author: Ruan Guangping, MD, Associate chief physician, Basic Medical Laboratory of 920 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Kunming 650032, Yunnan Province, China; Integrated Engineering Research Center of Cell Biological Medicine of State and Regions, Kunming 650032, Yunnan Province, China; Transfer Medicine Key Laboratory of Cell Therapy Technology of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Abstract

BACKGROUND: As an emerging treatment method, stem cell therapy is expected to improve the ovarian environment, delays the aging of ovarian granulosa cells, and brings new hope to older pregnant women.

OBJECTIVE: To review the mechanism and research progress of stem cells against ovarian granulosa cell senescence.

METHODS: CNKI and PubMed databases were retrieved for articles on stem cell therapy for ovarian granulosa cell senescence. Chinese and English search terms were “stem cells, ovary granulosa cells, aging.” Finally, 67 articles were included for analysis.

¹解放军联勤保障部队第九二〇医院基础医学实验室, 云南省昆明市 650032; ²干细胞与免疫细胞生物医药技术国家地方联合工程研究中心, 云南省昆明市 650032; ³云南省细胞治疗技术转化医学重点实验室, 云南省昆明市 650032

第一作者: 林美玉, 女, 1999年生, 山东省临沂市人, 汉族, 昆明医科大学在读硕士, 主要从事干细胞抗衰老研究。

通讯作者: 阮光萍, 博士, 副主任医师, 解放军联勤保障部队第九二〇医院基础医学实验室, 云南省昆明市 650032; 干细胞与免疫细胞生物医药技术国家地方联合工程研究中心, 云南省昆明市 650032; 云南省细胞治疗技术转化医学重点实验室, 云南省昆明市 650032

<https://orcid.org/0009-0001-6430-0331> (林美玉)

基金资助: 云南省科技计划项目重大科技专项 (2018ZF007), 项目负责人: 潘兴华; 云南省重点项目 (202101AS070039), 项目负责人: 阮光萍; 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院院管课题 (2020YGD12), 项目负责人: 阮光萍

引用本文: 林美玉, 赵玺龙, 高景, 赵晶, 阮光萍. 干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老的作用机制及进展 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(25):5414-5421.



RESULTS AND CONCLUSION: (1) This review summarizes five mechanisms of ovarian granulosa cell senescence: DNA damage and decreased repair capacity, oxidative stress, impaired mitochondrial function, inflammatory response, and changes in hormone levels. (2) This article summarizes five main mechanisms of stem cells in the treatment of ovarian granulosa cell senescence: promoting proliferation and inhibiting apoptosis, differentiation potential and regeneration ability, secreting factors, anti-oxidation, anti-inflammatory response, and immune regulation. (3) At present, there are various types of stem cells that can cooperate to treat ovarian granulosa cell senescence through a variety of ways, and stem cell therapy has broad prospects in restoring female fertility.

Key words: stem cell; ovarian granulosa cell; aging; mechanism; oxidative stress; inhibition of apoptosis; cytokine; antioxidant; anti-inflammatory response

Funding: Yunnan Provincial Science and Technology Plan Major Science and Technology Project, No. 2018ZF007 (to PXH); Yunnan Provincial Key Project, No. 202101AS070039 (to RGP); 920 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, No. 2020YGD12 (to RGP)

How to cite this article: LIN MY, ZHAO XL, GAO J, ZHAO J, RUAN GP. Action mechanism and progress of stem cells against ovarian granulosa cell senescence. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(25):5414-5421.

0 引言 Introduction

卵巢是女性生育能力最主要的调节者，能够精细地将生殖功能和躯体功能之间的资源分配调控^[1]。女性生殖器官相比于身体其他系统的器官衰老更快^[2]，根据人类生物钟，女性的生育能力在30岁时开始下降，35岁之后急速下降，在50-51岁进入更年期，这让女性面临着高龄妊娠的压力^[3]。由于女性年龄的增长所致的卵巢功能低下，不仅与卵巢中卵泡数量的减少有关，还伴随着卵巢颗粒细胞的衰老。卵巢颗粒细胞的衰老在女性生殖健康中扮演着重要的角色，可能会引发生育能力低下和卵巢储备丧失等一系列问题，直接影响着生殖功能和女性生育能力。在治疗卵巢颗粒细胞老化的研究中，干细胞治疗崭露头角，因干细胞具有自我更新和多向分化潜能的特点，被认为是治疗卵巢颗粒细胞衰老的新兴治疗方式，有望通过干细胞疗法促进颗粒细胞的再生，改善卵巢环境，减缓卵巢颗粒细胞衰老的速度。在此综述中，作者系统地探讨了卵巢颗粒细胞衰老的机制以及干细胞治疗卵巢颗粒细胞衰老的作用机制及研究进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人 由第一作者进行检索。

1.1.2 检索文献时限 文献重点检索时间范围是2013年1月至2023年12月，同时纳入部分远期经典文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网和PubMed数据库。

1.1.4 检索词 以“干细胞，颗粒细胞，衰老”以及“stem cells, granulosa cells, aging”分别作为中文及英文检索词，在中国知网和PubMed数据库进行检索。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述。

1.1.6 检索策略 以PubMed数据库为例，检索策略见图1。

1.1.7 检索文献量 初步检索得到中国知网中文文献1 825篇，PubMed数据库英文文献716篇。

1.2 纳入以及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①各类干细胞治疗卵巢颗粒细胞衰老的相关文献；②探究干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老机制的相关文献；③探究卵巢颗粒细胞衰老和机制的相关文献；④关于干细胞治疗卵巢颗粒细胞衰老现状及进展的相关文献；⑤优先选择近期发表和发表于权威杂志的文献。

1.2.2 排除标准 ①与研究内容相关性差、参考价值低的文献；②重复性及相似性研究：机制相同或十分相似的文献，只选取发表时间较早的文献加以综述；③研究方法不科学、统计学方法不科学的文献。

```
#1 stem cells [Title/Abstract]
#2 mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#3 induced pluripotent stem cells [Title/Abstract]
#4 embryonic stem cells [Title/Abstract]
#5 stem cells therapy [Title/Abstract]
#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7 ovarian granulosa cells [Title/Abstract]
#8 ovarian granulosa cells aging [Title/Abstract]
#9 ovarian follicle senescence [Title/Abstract]
#10 #7 OR #8 OR #9
#11 aging mechanism [Title/Abstract]
#12 cellular senescence [Title/Abstract]
#13 oxidative stress [Title/Abstract]
#14 inflammation [Title/Abstract]
#15 DNA damage [Title/Abstract]
#16 apoptosis [Title/Abstract]
#17 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18 #6 AND #10 AND #17
```

图1 | PubMed数据库检索策略

1.2.3 数据提取 文献质量评价由第一作者完成，共检索得到文献2 541篇，其中中文文献1 825篇，英文文献716篇，通过阅读文章题目、摘要进行初步筛选，之后进行文献精读，排除相关性差、重复性研究以及数据不严谨的研究，纳入67篇符合标准的文献进行综述。文献检索流程见图2。

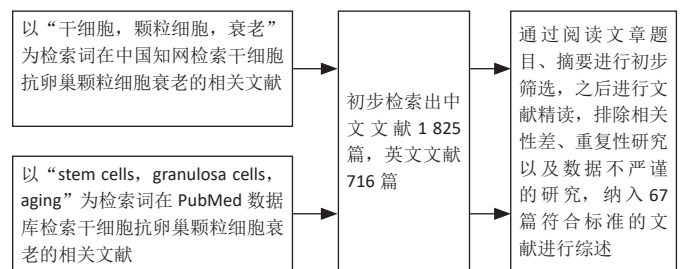


图2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 干细胞抗卵巢衰老的时间脉络图 见图3。

2.2 卵巢颗粒细胞衰老的机制 卵巢颗粒细胞是一类重要的卵巢细胞，它们位于卵母细胞的透明带之外，通过旁分泌和自分泌机制促进卵母细胞成熟，在调节卵母细胞生长发育过程中发挥重要作用^[4]。卵巢颗粒细胞在卵泡刺激素和其他细胞因子的作用下能够分泌雌激素，并向卵泡提供营养物质和氧气，在卵泡的生长发育和成熟等方面发挥着重要作用。卵巢颗粒细胞衰老后，氧化损伤的脂质、蛋白质和DNA会增加，进而会抑制卵母细胞的功能并影响正常发育^[5-6]，关于卵巢颗粒细胞衰老的特点见表1。卵巢颗粒细胞的衰老是女性生殖健康逐渐下降的重

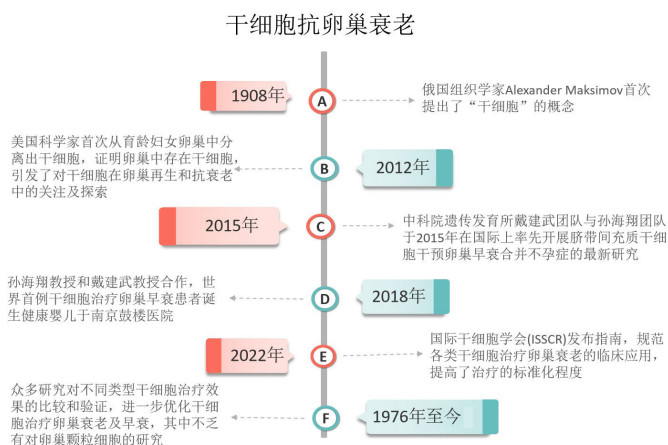


图3 | 干细胞抗卵巢衰老的时间脉络图

表1 | 衰老卵巢颗粒细胞的特点^[7]

特点	描述
数量减少	随年龄的增长, 卵巢颗粒细胞的数量会减少
质量下降	卵巢颗粒细胞的质量随年龄增长而下降, 可能导致DNA的损伤和染色体的异常
功能减退	衰老的卵巢颗粒细胞影响卵泡发育和成熟的过程, 可能会导致月经周期不规律或停止排卵
生化代谢变化	卵巢颗粒细胞的衰老可能会导致细胞内生化代谢的变化, 包括能量代谢和氧化还原平衡等
激素水平变化	卵巢颗粒细胞衰老后可能会导致卵巢激素水平变化, 特别是雌激素水平的下降
增加生殖风险	卵巢颗粒细胞衰老可能增加女性生殖系统相关疾病的风险, 例如多囊卵巢综合征

要原因之一, 了解其衰老机制可以为相关治疗手段的开发提供理论基础。

2.2.1 DNA损伤和修复能力下降 DNA损伤是卵巢颗粒细胞衰老的重要驱动因素, 卵巢颗粒细胞的DNA损伤日渐累积, 但修复能力减弱, 从而导致细胞功能失调和衰老^[8]。卵母细胞和颗粒细胞因年龄增长而造成DNA损伤的诱因包括减数分裂重组、紫外线和X射线照射或者是化学物质诱导^[9]。研究表明, 随年龄增长, 恒河猴颗粒细胞中DNA损伤增加, 且DNA修复蛋白BRCA1数量减少^[10], 提示DNA损伤增加和修复水平降低与卵巢衰老有关^[11]。在年龄增长的过程中, DNA损伤的修复机制在逐渐减弱, 而无法有效及时修复DNA损伤, 以致DNA损伤不断累积, 使得细胞功能异常, 甚至引发细胞凋亡。因此, 保护DNA的完整性和提高DNA修复能力是延缓卵巢颗粒细胞衰老的策略之一。

2.2.2 氧化应激 氧化应激是卵巢颗粒细胞衰老的另外一个关键机制^[12], 当活性氧产生和抗氧化系统之间的平衡紊乱时, 会发生氧化应激状态^[13], 即细胞内产生的氧自由基和其他活性氧化物超过了细胞内抗氧化防御系统的能力, 这些氧化物会与细胞的脂质、蛋白质和DNA发生反应, 导致卵巢颗粒细胞中氧化应激的积累, 引起了细胞膜、蛋白质和核酸的氧化损伤。大量研究表明, 氧化应激对卵巢颗粒细胞的生存能力、分化潜能和免疫调节功能产生负面影响^[14], 氧化应激导致的细胞内氧化还原平衡的破坏可能激活细胞凋亡机制, 导致颗粒细胞凋亡。

氧化应激会导致卵巢颗粒细胞线粒体功能异常^[15], 具体表现为线粒体内酶的活性下降、电子传递链中蛋白质的氧化损伤, 进而使得线粒体内产生更多的氧自由基。研究表明, 氧化应激能够通过多种途径导致卵巢颗粒细胞凋亡, 例如: 氧自由基直接损伤细胞膜、蛋白质和核酸^[16], 从而间接影响了细胞的存活能力; 在细胞凋亡的信号通路中, 多个分子的调控受到氧化应激直接或间接干预。针对氧化产物, 卵巢颗粒细胞具有其自身的抗氧化防御系统: 酶促抗氧化系统, 包括超氧化物歧化酶、过氧化物酶、谷胱甘肽过氧化物酶等; 还有非酶抗氧化系统。这些抗氧化防御系统可以清除氧化产物, 但因氧化产物的生成量超出抗氧化防御系统的清除极限, 使得氧化产物逐渐积累^[17], 进一步导致颗粒细胞功能紊乱甚至凋亡^[18]。表2总结了氧化应激干预卵巢颗粒细胞凋亡的主要信号通路。

表2 | 氧化应激干预的卵巢颗粒细胞凋亡信号通路

信号通路	关键因子	作用	参考文献
Nrf2 通路	Nrf2	转录因子 Nrf2 从 Keap1 释放, 并从细胞质转运到细胞核, 促进抗氧化酶基因的转录, 提高了抗氧化防御水平。激活 Nrf2 因子可增强超氧化物歧化酶活性, 减少活性氧产生和卵巢颗粒细胞凋亡	[19]
NF-κB 信号通路	NF-κB 家族成员	被活性氧活化, 进入细胞核, 促进炎症因子的转录, [20] 引发炎症反应, 同时参与细胞生存和凋亡	[20]
MAPK 信号通路	ERK、JNK、p38 等	经活性氧刺激激活, 调控细胞增殖、凋亡和炎症反应, 是氧化应激信号的重要传导途径, 氧化应激涉及 MAPK 通路下调, 抑制卵巢颗粒细胞增殖并刺激其凋亡	[21]
PI3K-AKT 信号通路	PI3K、Akt	活化 PI3K-AKT 信号通路有助于细胞存活, 对细胞增殖和凋亡有重要影响, 通路调控 Nrf2, 进而调控卵巢颗粒细胞的增殖, 氧化应激致该通路下调, 卵巢颗粒细胞增殖受损	[22]
AMPK 通路	AMPK	AMPK 信号传导的反应性随着年龄的增长而明显下降。AMPK 激活对细胞应激的敏感性丧失影响了代谢调节, 增加了氧化应激并降低了自噬清除率。活性氧可激活 AMPK, 调节能量平衡和细胞代谢, 影响细胞的存活和机体的整体代谢状态	[23]
HIF-1α 通路	HIF-1α	过量活性氧损害 HIF-1α 通路介导的线粒体自噬, 线粒体质量控制系统的异常会导致过量或受损线粒体堆积, 而致卵巢颗粒细胞功能异常	[24]

表注: Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2, NF-κB 为核因子 κB, MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶, ERK 为丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶, PI3K 为磷脂酰肌醇 3- 激酶, Akt 为蛋白激酶 B, AMPK 为腺苷酸激活的蛋白激酶, HIF-1α 为低氧诱导因子 1α。

2.2.3 线粒体功能受损 随年龄增长卵巢颗粒细胞线粒体功能逐渐减弱, 也可作为卵巢颗粒细胞衰老的重要机制。线粒体是很多生理过程的重要枢纽, 包括能量产生、细胞氧化还原稳态和衰老。在衰老过程中线粒体自噬减少, 功能失调的线粒体累积, 从而影响线粒体功能^[25]。线粒体是细胞内的能量生产中心, 同时也是氧化应激的主要源头^[26]。卵巢颗粒细胞的线粒体功能下降会导致氧化应激增加和细胞内环境的不稳定, 影响细胞正常的生理功能。因衰老而受损的线粒体还会导致线粒体DNA的突变和线粒体膜电位下降, 进一步影响细胞代谢、信号传导和凋亡等功能^[27]。卵巢颗粒细胞衰老可能因细胞能量代谢途径异常导致线粒体功能异常, 老年女性的卵巢颗粒细胞在有氧糖酵解和线粒体呼吸方面都出现下降趋

势^[7]。因此,维持线粒体功能的稳定性对卵巢颗粒细胞的质量和功能都尤为重要。

2.2.4 炎症反应 炎症反应是机体对外界刺激或内部损伤做出的保护性反应,可通过释放炎症递质、激活免疫细胞等方式修复损伤,然而过度的炎症反应会引发一系列问题,例如卵巢颗粒细胞的衰老。在机体衰老的过程中会伴随着慢性全身性的炎症反应,白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 等炎症递质水平升高,这种现象被称为炎症衰老^[28]。细胞衰老的累积对器官损伤和疾病有重要作用,器官、生物体的衰老常常伴随着炎症反应的发生,炎症相关分子模式进一步促进细胞衰老,导致炎症进一步的发展,形成恶性循环^[29],因此有研究提出炎症是加速衰老的标志^[30]。细胞衰老后,会出现衰老相关分泌表型,即分泌促炎细胞因子(如白细胞介素6、白细胞介素1、S100);趋化因子(如白细胞介素8、单核细胞趋化蛋白1);可溶性受体和生长因子等^[31]。炎症反应在卵巢颗粒细胞老化中起重要作用,随着年龄增长,卵巢组织中的炎症增加,导致卵巢颗粒细胞数量及功能发生改变。炎症反应的激活可能会导致颗粒细胞凋亡增加,细胞功能受损,加速其衰老进程^[32]。因此,通过对衰老卵巢颗粒细胞中炎症的研究不失为一种延缓细胞衰老的策略。

2.2.5 激素水平变化 女性生殖系统在生命不同阶段经历着激素水平的变化,如雌激素、卵泡刺激素的波动。女性体内的雌孕激素是颗粒细胞生长和发育的主要调控因子,雌激素在卵泡形成和卵巢颗粒细胞分化中发挥关键作用。随着女性年龄的增加,雌激素水平逐渐下降,这可能影响端粒酶,使得端粒显著缩短^[33],进而加速细胞衰老的进程。卵泡刺激素受体主要在颗粒细胞表达,卵泡刺激素与卵泡刺激素受体的结合刺激颗粒细胞的增殖、分化,但过度的卵泡刺激素会导致颗粒细胞凋亡,卵泡刺激素还可通过抑制氧化应激诱导的线粒体自噬以促进卵巢颗粒细胞的存活^[34]。因此,卵泡刺激素水平改变会影响卵巢颗粒细胞的生长发育。由此可见,激素水平的变化与卵巢颗粒细胞衰老之间存在着复杂的相互关系,激素通过调节细胞内信号通路、细胞代谢等方式,能够直接或间接影响卵巢颗粒细胞的功能和寿命。

2.3 干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老的机制及研究进展 干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能特点的细胞,能够分化产生多种细胞类型,在维持自身细胞数量的同时,分化成特定类型的成熟细胞^[35]。按照干细胞来源和分化潜能的不同,可将干细胞分为胚胎干细胞、成体干细胞和多能诱导干细胞。胚胎干细胞源自于早期发育的胚胎,细胞具有全能性^[36];成体干细胞存在于已经发育成熟的组织中,不同于胚胎干细胞的全能性,其分化潜能较为有限^[37];诱导多能干细胞是由基因工程技术将成体细胞重新编程而获得的细胞,其分化潜能类似于胚胎干细胞,可分化为多种类型的细胞^[38]。干细胞疗法已经在多种疾病和损伤方面发挥重要作用,它有助于修复和代替受损组织,促进组织再生。此外,干细胞疗法已经广泛用于衰老相关疾病的治疗,干细胞自我更新和多向分化潜能的特征以及低免疫原性对干细胞抗机体衰老起到重要作

用^[39],干细胞疗法对延缓卵巢颗粒细胞衰老效果显著,下面将阐述治疗机制及研究进展。

2.3.1 促进增殖、抑制凋亡 干细胞治疗卵巢颗粒细胞衰老的一个重要机制是通过促进卵巢颗粒细胞的增殖、抑制凋亡来维持颗粒细胞的数量及功能。干细胞释放的生长因子和细胞因子等可以促进卵巢颗粒细胞的增殖,刺激其生长分裂,从而增加健康颗粒细胞的数量,弥补老化或损伤细胞的减少,维持卵巢颗粒细胞的稳定状态。FU等^[40]用经血源性子宫内膜干细胞干预,可以有效提高卵巢颗粒细胞的活力和自噬活性,抗凋亡能力和存活率也显著增强。此外,经血源性子宫内膜干细胞通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号传导通路以促进卵巢颗粒细胞的增殖,提高了卵巢颗粒细胞的活力。WANG等^[41]用富血小板血浆促进人脐带间充质干细胞的增殖并抑制其凋亡,从而保留了更多的干细胞用于治疗卵巢早衰大鼠。人脐带间充质干细胞和富血小板血浆的联合使用使得血清中抗苗勒管激素、雌二醇和促卵泡激素水平提高,促进了卵巢颗粒细胞的增殖。与此同时,干细胞可以通过抑制凋亡途径,有助于延缓卵巢颗粒细胞衰老的进程,促进其功能的恢复和维持。AI等^[42]将脂肪干细胞静脉注射至环磷酰胺诱导的卵巢早衰大鼠体内,结果证明脂肪干细胞移植促进了抗苗勒管激素和雌二醇的分泌,抑制了卵巢颗粒细胞的凋亡。在体外实验中也证实了脂肪干细胞移植抑制了PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)轴的激活,抑制了卵巢颗粒细胞的凋亡。另外一项研究证明脐带间充质干细胞通过抗凋亡作用恢复受损卵巢颗粒细胞的功能^[43]。CHEN等^[44]用骨髓间充质干细胞和人胎盘间充质干细胞分别与磷酸胺芥子损伤的卵巢颗粒细胞共培养,共培养后两种干细胞均对受损卵巢颗粒细胞具有一定的修复能力,卵巢颗粒细胞的衰老和凋亡比例显著降低,且人胎盘间充质干细胞的抗衰老和抗凋亡能力略强于骨髓间充质干细胞。综上所述,干细胞作为一种新兴的治疗手段,通过促进卵巢颗粒细胞的增殖及抑制其衰老,不仅维持健康卵巢颗粒细胞的数量和功能,还延缓了卵巢颗粒细胞的衰老进程,为维持卵巢健康提供了有效途径。

2.3.2 分化潜能及再生能力 干细胞可分化成多种不同的细胞类型^[36],包括卵巢颗粒细胞。干细胞向颗粒细胞定向分化,有助于修复受损组织及细胞的结构和功能,促进卵巢颗粒细胞的再生及更新,以维持卵巢正常的生理功能。在先前研究中,两种转录因子的同时过表达可以使人诱导多能干细胞分化为颗粒样细胞^[45],这些转录因子可能在颗粒细胞形成过程中发挥作用。另外有研究表明,将人经血干细胞注射至卵巢早衰大鼠模型,移植2个月后追踪人经血干细胞已分化为卵巢颗粒细胞。ZHANG等^[46]将大鼠胚胎干细胞和诱导多能干细胞与卵巢颗粒细胞共培养,诱导为功能性颗粒样细胞,这些细胞表达颗粒细胞的特异性受体——卵泡刺激素受体,但仍需要更多数据证明诱导分化的细胞是卵巢颗粒细胞。综上所述,干细胞的分化特性使干细胞定向分化为颗粒样细胞,表

现出颗粒细胞的功能性特征,但仍需进一步研究证明诱导分化的细胞是否完全具有颗粒细胞特征。

2.3.3 分泌因子 干细胞可分泌细胞因子、外泌体和胞外囊泡等生物活性物质,这些分子可调节卵巢微环境,维持卵巢的结构和功能,对治疗卵巢颗粒细胞老化有积极作用。胰岛素样生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、促性腺激素和黄体生成素等都可以促进颗粒细胞增殖,抑制其凋亡,有助于修复卵巢颗粒细胞^[42]。一项以脂肪干细胞治疗卵巢早衰大鼠的研究显示,脂肪干细胞可上调卵巢颗粒细胞中胰岛素样生长因子1的表达,从而增强了颗粒细胞抗凋亡的能力。肝细胞生长因子作为一种促进卵巢颗粒细胞生长分化的细胞因子,也在脂肪干细胞干预后其分泌水平显著增加^[42]。

干细胞来源外泌体作为细胞间通讯的新工具,具有调节和修复受损组织的能力,能够调控卵巢颗粒细胞的功能,促进颗粒细胞生长、增殖和修复,与干细胞具有相似的功能^[47]。在一项研究中,人脐带间充质干细胞来源外泌体能够促进卵巢颗粒细胞的增殖,抑制其凋亡。长链非编码RNA HCP5在人脐带间充质干细胞来源外泌体中过表达,可进一步增强外泌体的作用^[48]。研究发现,人脐带间充质干细胞分泌的外泌体可增强抗炎因子白细胞介素10的表达,抑制促炎因子肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 的表达。另外人脐带间充质干细胞来源外泌体还具有抑制细胞凋亡和促进黄体酮生成的作用,可通过抑制核因子 κB 通路来改善颗粒细胞的炎症反应。除此之外,干细胞来源的细胞外囊泡对延缓卵巢颗粒细胞衰老也有积极作用,有研究证明,人脐带间充质干细胞来源细胞外囊泡对顺铂损伤的颗粒细胞具有保护作用,能够增加活细胞数量,抑制颗粒细胞凋亡,恢复卵巢颗粒细胞中类固醇激素的合成和分泌。

综上所述,干细胞及干细胞来源的细胞因子、外泌体和细胞外囊泡等物质均可通过促进颗粒细胞增殖、修复颗粒细胞损伤、维持颗粒细胞生存微环境,对治疗卵巢颗粒细胞老化具有积极作用。

2.3.4 抗氧化 抗氧化是干细胞延缓卵巢颗粒细胞衰老的一道保护屏障。干细胞释放抗氧化物质如超氧化物歧化酶,可以清除细胞内的自由基和其他氧化物质,有助于减轻卵巢颗粒细胞内的氧化应激,保护卵巢颗粒细胞维持正常结构和功能^[49],延缓衰老进程。国内外有很多研究证明干细胞通过抗氧化作用延缓卵巢颗粒细胞衰老,DAI等^[50]将人脐带间充质干细胞移植到卵巢早衰大鼠体内后,人脐带间充质干细胞分泌的血管内皮生长因子A通过PI3K/AKT/mTOR信号通路降低了卵巢颗粒细胞的氧化应激,缓解过度自噬,减少卵巢颗粒细胞的凋亡。另外一项研究中,移植的脂肪干细胞对卵巢自然衰老小鼠具有恢复作用,增加了卵巢颗粒细胞的增殖率。在脂肪干细胞分泌的23种生长因子中,肝细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的分泌量显著高于其他生长因子,且肝细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子联合在体内和体外均可上调SIRT1/FOXO1通路,更显著抑制了氧化应激^[51],从而延缓了卵巢颗粒细胞的衰老进程。这些研究有力证

明了抗氧化可作为改善卵巢颗粒细胞老化的有效途径,抗氧化物质的释放可减轻卵巢颗粒细胞的氧化应激,干细胞分泌的各种生长因子也可通过调节多种信号通路减轻氧化应激,减少细胞的过度自噬和凋亡,有效延缓颗粒细胞的衰老进程。

2.3.5 抗炎症反应和免疫调节 在卵巢颗粒细胞衰老过程中,炎症反应常常被激活,导致细胞内氧化应激和细胞凋亡的发生。干细胞分泌的抗炎因子能减轻细胞内的炎症反应,以缓解卵巢颗粒细胞的炎症性衰老^[52],这种抗炎作用有助于改善卵巢颗粒细胞的微环境,维持卵巢颗粒细胞的稳定性。免疫系统的异常激活或免疫应答过度会对细胞功能造成负面影响,加速卵巢颗粒细胞衰老。干细胞通过影响免疫细胞的活化及功能,从而调节免疫系统的平衡,减少免疫相关炎症和损伤以延缓卵巢颗粒细胞的衰老。DENG等^[52]用人脐带间充质干细胞抑制了卵巢颗粒细胞的凋亡和炎症反应,干细胞治疗2周后显示抗炎细胞因子白细胞介素10、肿瘤坏死因子 α 刺激基因6和血管内皮生长因子水平显著升高,促炎细胞因子白细胞介素6、白细胞介素1 β 水平显著降低,从而抑制了炎症反应,改善卵巢颗粒细胞的微环境。另一研究中人脐带间充质干细胞来源外泌体具有高效的抗炎能力,人脐带间充质干细胞来源外泌体通过抑制核因子 κB 信号通路,增强了抗炎因子白细胞介素10的表达,抑制了促炎因子肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 的表达,从而改善了卵巢颗粒细胞的炎症。炎症反应的激活是卵巢颗粒细胞衰老的一个重要特征,会导致细胞氧化应激和凋亡,加速细胞老化。干细胞疗法可有效缓解炎症反应,改善卵巢颗粒细胞微环境,进而延缓衰老进程。

表3为干细胞干预衰老卵巢颗粒细胞的机制及研究进展,图4为干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老的机制图。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 在该领域的研究中,已经有许多学者做出突出贡献,他们通过动物实验和体外实验等,深入探究了干细胞疗法的机制和作用效果,揭示了干细胞可以有效减缓卵巢颗粒细胞衰老的进程,促进卵巢功能的恢复和重建,为干细胞抗卵巢颗粒细胞衰老提供了重要的理论和实验基础。通过对干细胞不同来源、不同处理方式的探索,为该领域的进一步研究和临床应用提供了重要参考。研究表明,装载人脐带间充质干细胞的Matrigel支架可有效促进干细胞的增殖,抑制其凋亡,使得有更多的干细胞用于减缓卵巢的氧化应激^[64]。干细胞在延缓卵巢颗粒细胞衰老进程中展现出巨大的潜力,但也面临着一些挑战。首先在技术方面,包括干细胞的选择和培养等问题需要进一步优化和改进^[65],有研究用骨髓间充质干细胞和人胎盘间充质干细胞与损伤的颗粒细胞共培养,两种干细胞均能使得颗粒细胞的凋亡比例降低,但人胎盘间充质干细胞的效果好于骨髓间充质干细胞,可见干细胞的选择也至关重要^[45]。治疗的安全性问题也仍需关注,干细胞疗法可能导致异位移植、肿瘤发生等^[66],这些潜在的不良反应可能会对患者的生

表3 | 干细胞治疗衰老卵巢颗粒细胞的机制及研究进展

干细胞来源	治疗效果	机制	参考文献
人脐带间质干细胞	人脐带间质干细胞分泌的血管内皮生长因子A可通过PI3K/AKT/mTOR通路抑制氧化应激,抑制颗粒细胞的过度自噬,还可以促进颗粒细胞的增殖和减少细胞凋亡	抑制凋亡、促进增殖、分泌因子、抗氧化	[20, 41, 49, 52]
脂肪干细胞	与衰老的卵巢颗粒细胞共培养,发现脂肪干细胞显著减弱颗粒细胞的衰老和凋亡,增强颗粒细胞的抗凋亡能力	抑制凋亡	[42, 51]
诱导多能干细胞	两种转录因子同时过表达可引导人诱导多能干细胞定向分化为功能性卵巢颗粒样细胞。大鼠胚胎干细胞和诱导多能干细胞与颗粒细胞共培养,可通过细胞间接触有效诱导为颗粒样细胞	分化潜能和再生作用	[45-46]
骨髓间充质干细胞	与损伤的人卵巢颗粒细胞共培养,颗粒细胞衰老和凋亡的比例显著降低;移植骨髓间充质干细胞还可以使得子宫内膜异位症小鼠模型的颗粒细胞凋亡减少	抑制凋亡、分泌因子	[44, 53]
经血来源子宫内膜干细胞	有效提高顺铂损伤的卵巢颗粒细胞活力,使卵巢颗粒细胞的自噬显著降低;还通过激活PI3K/Akt信号通路显著促进卵巢颗粒细胞的增殖	抑制凋亡、促进增殖	[40]
人经血干细胞	人经血干细胞移植后2个月在卵巢组织中追踪,分化为颗粒细胞	分化潜能和再生作用	[54]
人胎盘间质干细胞	细胞移植治疗后,抑制了卵巢早衰小鼠IRE1 α 信号通路诱导的颗粒细胞凋亡	抑制凋亡	[55]
外泌体	人脐带间质干细胞分泌的外泌体能够保护颗粒细胞免受顺铂诱导的损伤,延缓卵巢颗粒细胞的凋亡、促进其增殖,另外还能参与免疫调控、炎症调控等信号通路来改善局部微环境	促进增殖、抑制凋亡、抗炎、免疫调节	[20, 44, 48, 56-59]
细胞外囊泡	人脐带间质干细胞分泌的细胞外囊泡在体外通过抗凋亡和抗炎作用来保护颗粒细胞,还通过激活PI3K/Akt通路促进颗粒细胞的增殖并抑制其凋亡	促进增殖、抑制凋亡、分泌因子、抗炎反应	[52, 68, 60-63]

表注: PI3K 为磷脂酰肌醇 3- 激酶, AKT 为蛋白激酶 B, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

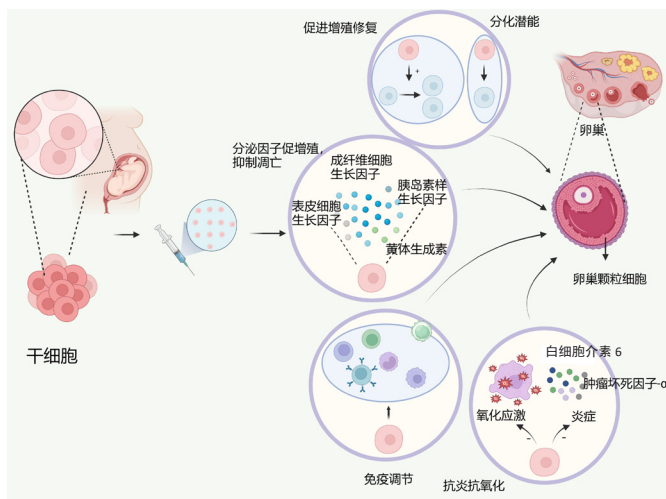


图4 | 干细胞治疗卵巢颗粒细胞衰老的机制图

命安全造成严重威胁^[67]。此外,目前的大部分研究仍停留在基础实验阶段,临床应用方面仍然面临着诸多问题,未来还需进一步加强基础和临床研究的结合,解决技术和安全性的问题,促进干细胞疗法的进一步发展。

3.2 作者综述不同于他人他篇的特点 文章通过对干细胞治疗机制的总结以及研究进展的分析,展示了干细胞疗法的潜力,体现了干细胞治疗的综合性机制,能够多层次抑制卵巢颗粒细胞的衰老过程。文章对卵巢颗粒细胞衰老和

干细胞治疗机制提供更加全面的视角,强调了干细胞技术在恢复女性生育能力方面具有广阔前景。

3.3 综述的局限性 文章主要侧重于干细胞干预卵巢颗粒细胞衰老的机制和基础研究进展,对于临床试验方面的讨论较少。虽然基础研究对于理解治疗机制至关重要,但将研究成果转化为临床实践仍然是一个严峻的挑战。文章中一些关于干细胞疗法的治疗细节和技术参数也未能进行充分的讨论。此外,文章中引用了多个研究成果进行讨论,但可能会存在选择偏好或者数据不全面等问题,可能会影响对干细胞治疗效果的客观评价。

3.4 综述的意义 卵巢颗粒细胞的衰老是引起女性生育能力下降和卵巢功能减退的主要缘由之一,因此寻找有效的治疗手段对于延缓卵巢衰老并进一步保护生育能力具有重要意义。干细胞疗法作为一种新兴的治疗方式,在延缓卵巢颗粒细胞衰老的进程中具有广阔前景。干细胞疗法有多种机制,如促进增殖及抑制凋亡、分化潜能及再生能力、分泌因子、抗氧化、抗炎及免疫调节等,以此延缓卵巢颗粒细胞的衰老,帮助卵巢功能的恢复和重建。此外,文章对干细胞疗法在该领域的研究进展进行系统的归纳总结,可为后续研究提供参考,能够更加系统地掌握该领域的研究动态。

作者贡献: 阮光萍负责文章构思设计,林美玉负责文献收集和文章写作总结,赵晶和高景负责文章的校对,赵玺龙负责项目指导。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] KIRKWOOD TB. Understanding the odd science of aging. Cell. 2005; 120(4):437-447.
- [2] WOOD JW. Fecundity and natural fertility in humans. Oxf Rev Reprod Biol. 1989;11:61-109.
- [3] BROEKMANS FJ, KNAUFF EA, TE VELDE ER, et al. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. Trends Endocrinol Metab. 2007;18(2):58-65.
- [4] LIU Y, HAN M, LI X, et al. Age-related changes in the mitochondria of human mural granulosa cells. Hum Reprod. 2017;32(12):2465-2473.
- [5] QIAN Y, SHAO L, YUAN C, et al. Implication of Differential Peroxiredoxin 4 Expression with Age in Ovaries of Mouse and Human for Ovarian Aging. Curr Mol Med. 2016;16(3):243-251.
- [6] CUKURCAM S, BETZENDAHL I, MICHEL G, et al. Influence of follicular fluid meiosis-activating sterol on aneuploidy rate and precocious chromatid segregation in aged mouse oocytes. Hum Reprod. 2007; 22(3):815-828.

- [7] KOBAYASHI H, YOSHIMOTO C, MATSUBARA S, et al. Altered Energy Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Redox Imbalance Influencing Reproductive Performance in Granulosa Cells and Oocyte During Aging. *Reprod Sci.* 2024;31(4):906-916.
- [8] HOEIJMAKERS JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(15):1475-1485.
- [9] ASHWOOD-SMITH MJ, EDWARDS RG. DNA repair by oocytes. *Mol Hum Reprod.* 1996;2(1):46-51.
- [10] ZHANG D, ZHANG X, ZENG M, et al. Increased DNA damage and repair deficiency in granulosa cells are associated with ovarian aging in rhesus monkey. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(7):1069-1078.
- [11] JOHNSON J, KEEFE DL. Ovarian aging: breaking up is hard to fix. *Sci Transl Med.* 2013;5(172):172fs5.
- [12] 崔浩亮, 高锦春, 史佩华, 等. 衰老对小鼠卵巢颗粒细胞 DNA 甲基化及氧化应激水平的影响 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2023(11): 126-130+139.
- [13] LIU S, JIA Y, MENG S, et al. Mechanisms of and Potential Medications for Oxidative Stress in Ovarian Granulosa Cells: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9205.
- [14] TATONE C, AMICARELLI F. The aging ovary--the poor granulosa cells. *Fertil Steril.* 2013;99(1):12-17.
- [15] OLSEN KW, CASTILLO-FERNANDEZ J, ZEDELER A, et al. A distinctive epigenetic ageing profile in human granulosa cells. *Hum Reprod.* 2020;35(6):1332-1345.
- [16] SARNIAK A, LIPÍŃSKA J, TYTMAN K, et al. Endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) generation. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016;70(0):1150-1165.
- [17] DEVINE PJ, PERREAULT SD, LUDERER U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biol Reprod.* 2012; 86(2):27.
- [18] WANG S, ZHENG Y, LI J, et al. Single-Cell Transcriptomic Atlas of Primate Ovarian Aging. *Cell.* 2020;180(3):585-600.e19.
- [19] VENUGOPAL R, JAISWAL AK. Nrf1 and Nrf2 positively and c-Fos and Fra1 negatively regulate the human antioxidant response element-mediated expression of NAD(P)H:quinone oxidoreductase1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14960-14965.
- [20] ZHAO Y, PAN S, WU X. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit ovarian granulosa cells inflammatory response through inhibition of NF- κ B signaling in polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol.* 2022;152:103638.
- [21] SAMMAD A, LUO H, HU L, et al. Transcriptome Reveals Granulosa Cells Coping through Redox, Inflammatory and Metabolic Mechanisms under Acute Heat Stress. *Cells.* 2022;11(9):1443.
- [22] DU X, LI Q, CAO Q, et al. Integrated Analysis of miRNA-mRNA Interaction Network in Porcine Granulosa Cells Undergoing Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1041583.
- [23] SALMINEN A, KAARNIRANTA K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Res Rev.* 2012;11(2):230-241.
- [24] SHIDA M, KITAJIMA Y, NAKAMURA J, et al. Impaired mitophagy activates mtROS/HIF-1 α interplay and increases cancer aggressiveness in gastric cancer cells under hypoxia. *Int J Oncol.* 2016;48(4): 1379-1390.
- [25] MIWA S, KASHYAP S, CHINI E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest.* 2022;132(13):e158447.
- [26] ABATE M, FESTA A, FALCO M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;98: 139-153.
- [27] GUO Y, GUAN T, SHAFIQ K, et al. Mitochondrial dysfunction in aging. *Ageing Res Rev.* 2023;88:101955.
- [28] FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSIN S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-254.
- [29] LI X, LI C, ZHANG W, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):239.
- [30] FERRUCCI L, FABBRI E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9): 505-522.
- [31] TEISSIER T, BOULANGER E, COX LS. Interconnections between Inflammageing and Immunosenescence during Ageing. *Cells.* 2022; 11(3):359.
- [32] CAMAIONI A, UCCI MA, CAMPAGNOLO L, et al. The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(4):783-792.
- [33] BAYNE S, LI H, JONES ME, et al. Estrogen deficiency reversibly induces telomere shortening in mouse granulosa cells and ovarian aging in vivo. *Protein Cell.* 2011;2(4):333-346.
- [34] SHEN M, JIANG Y, GUAN Z, et al. FSH protects mouse granulosa cells from oxidative damage by repressing mitophagy. *Sci Rep.* 2016;6: 38090.
- [35] JIN J. Stem Cell Treatments. *JAMA.* 2017;317(3):330.
- [36] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):68.
- [37] CAPLAN AL. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-650.
- [38] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663-676.
- [39] HWANG JJ, RIM YA, NAM Y, et al. Recent Developments in Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2021;12: 631291.
- [40] FU X, ZHANG S, LI T, et al. Menstrual blood-derived endometrial stem cells ameliorate the viability of ovarian granulosa cells injured by cisplatin through activating autophagy. *Reprod Toxicol.* 2022;110:39-48.
- [41] WANG J, ZHAO Y, ZHENG F, et al. Activated Human Umbilical Cord Blood Platelet-Rich Plasma Enhances the Beneficial Effects of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Chemotherapy-Induced POF Rats. *Stem Cells Int.* 2021;2021:8293699.
- [42] AI G, MENG M, GUO J, et al. Adipose-derived stem cells promote the repair of chemotherapy-induced premature ovarian failure by inhibiting granulosa cells apoptosis and senescence. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):75.
- [43] SEOK J, PARK HS, CETIN E, et al. The potent paracrine effect of umbilical cord mesenchymal stem cells mediates mitochondrial quality control to restore chemotherapy-induced damage in ovarian granulosa cells. *Biomed Pharmacother.* 2024;172:116263.
- [44] CHEN S, WANG Y, LIAO L, et al. Similar Repair Effects of Human Placenta, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, and Their Exosomes for Damaged SVOG Ovarian Granulosa Cells. *Stem Cells Int.* 2020; 2020:8861557.

- [45] PIERSON SMELA MD, KRAMME CC, FORTUNA PRJ, et al. Directed differentiation of human iPSCs to functional ovarian granulosa-like cells via transcription factor overexpression. *Elife*. 2023;12:e83291.
- [46] ZHANG J, LI H, WU Z, et al. Differentiation of rat iPS cells and ES cells into granulosa cell-like cells in vitro. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2013;45(4):289-295.
- [47] SUN B, MA Y, WANG F, et al. miR-644-5p carried by bone mesenchymal stem cell-derived exosomes targets regulation of p53 to inhibit ovarian granulosa cell apoptosis. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):360.
- [48] SUN YT, CAI JH, BAO S. Overexpression of lncRNA HCP5 in human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes promoted the proliferation and inhibited the apoptosis of ovarian granulosa cells via the musashi RNA-binding protein 2/oestrogen receptor alpha 1 axis. *Endocr J*. 2022;69(9):1117-1129.
- [49] STAVELY R, NURGALI K. The emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(9):985-1006.
- [50] DAI W, YANG H, XU B, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) alleviate excessive autophagy of ovarian granular cells through VEGFA/PI3K/AKT/mTOR pathway in premature ovarian failure rat model. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):198.
- [51] DING C, ZOU Q, WANG F, et al. HGF and BFGF Secretion by Human Adipose-Derived Stem Cells Improves Ovarian Function During Natural Aging via Activation of the SIRT1/FOXO1 Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(4):1316-1332.
- [52] DENG T, HE J, YAO Q, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Improve Ovarian Function in Chemotherapy-Induced Premature Ovarian Failure Mice Through Inhibiting Apoptosis and Inflammation via a Paracrine Mechanism. *Reprod Sci*. 2021;28(6):1718-1732.
- [53] DWININGSIH SR, DARMOSOEKARTO S, HENDARTO H, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on tumor necrosis factor-alpha receptor 1 expression, granulosa cell apoptosis, and folliculogenesis repair in endometriosis mouse models. *Vet World*. 2021;14(7):1788-1796.
- [54] NOORY P, NAVID S, ZANGANEH BM, et al. Human Menstrual Blood Stem Cell-Derived Granulosa Cells Participate in Ovarian Follicle Formation in a Rat Model of Premature Ovarian Failure In Vivo. *Cell Reprogram*. 2019;21(5):249-259.
- [55] LI H, ZHAO W, WANG L, et al. Human placenta-derived mesenchymal stem cells inhibit apoptosis of granulosa cells induced by IRE1 α pathway in autoimmune POF mice. *Cell Biol Int*. 2019;43(8):899-909.
- [56] QU Q, LIU L, CUI Y, et al. miR-126-3p containing exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote angiogenesis and attenuate ovarian granulosa cell apoptosis in a preclinical rat model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):352.
- [57] GAO T, CHEN Y, HU M, et al. MicroRNA-22-3p in human umbilical cord mesenchymal stem cell-secreted exosomes inhibits granulosa cell apoptosis by targeting KLF6 and ATF4-ATF3-CHOP pathway in POF mice. *Apoptosis*. 2023;28(7-8):997-1011.
- [58] IZADI M, REZVANI ME, ALIABADI A, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes as a promising new approach for the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome. *Front Pharmacol*. 2022;13:1021581.
- [59] SUN L, LI D, SONG K, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis in vitro. *Sci Rep*. 2017;7(1):2552.
- [60] ZHANG J, YIN H, JIANG H, et al. The protective effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on cisplatin-damaged granulosa cells. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(4):527-533.
- [61] LI N, FAN X, LIU L, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on ovarian functions through the PI3K/Akt cascade in mice with premature ovarian failure. *Eur J Histochem*. 2023;67(3):3506.
- [62] GAO T, CAO Y, HU M, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Carrying MicroRNA-29a Improves Ovarian Function of Mice with Primary Ovarian Insufficiency by Targeting HMG-Box Transcription Factor/Wnt/ β -Catenin Signaling. *Dis Markers*. 2022;2022:5045873.
- [63] PU X, ZHANG L, ZHANG P, et al. Human UC-MSC-derived exosomes facilitate ovarian renovation in rats with chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1205901.
- [64] ZHOU Y, ZHOU J, XU X, et al. Matrigel/Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Granulosa Cell Proliferation and Ovarian Vascularization in a Mouse Model of Premature Ovarian Failure. *Stem Cells Dev*. 2021;30(15):782-796.
- [65] CHANG L, FAN W, PAN X, Zhu X. Stem cells to reverse aging. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(8):901-910.
- [66] LO KC, CHUANG WW, LAMB DJ. Stem cell research: the facts, the myths and the promises. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2453-2458.
- [67] 李仲康, 郑嘉华, 田彦鹏, 等. 间充质干细胞治疗卵巢早衰的最新进展及机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(1):141-147.

(责任编辑: ZM, MZH, ZN, QY)