·专题研究：生殖医学·

过氧化物还原酶4蛋白在衰老小鼠卵巢颗粒细胞中的核转位研究

段学诚[1,2]，孟　艳[1,2,3*]

[1]南京医科大学生殖医学与子代健康全国重点实验室，江苏　南京　211166；[2]南京医科大学第一附属医院生殖医学中心，江苏　南京　210036；[3]宿迁市第一人民医院（南京医科大学附属宿迁医院），江苏　宿迁　223800

［摘　要］ **目的：**探讨衰老状态下卵巢颗粒细胞（granulosa cell，GC）中过氧化还原酶4（peroxiredoxin 4，PRDX4）的核转位现象与细胞衰老表型的关系。**方法：**分别选取6周龄（年轻组）和9月龄（老龄组）的雌性C57BL/6小鼠，取卵巢组织进行免疫荧光染色，观察PRDX4在GC中的核转位现象。同时培养人卵巢颗粒细胞系KGN，并采用毒胡萝卜素（thapsigargin，Tg）诱导建立体外衰老模型。通过CCK-8法筛选较优诱导条件，利用Western blot和RT-qPCR检测衰老相关蛋白（P16、P21、P53）及衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）因子［白介素（interleukin，IL）-1α、IL-1β、IL-6、IL-8］的表达水平，以验证衰老模型。在此基础上，进一步验证衰老表型对PRDX4核转位的影响。**结果：**免疫荧光结果显示，与年轻组相比，老龄组小鼠卵巢GC中PRDX4细胞核内的荧光信号显著增强（$P < 0.01$）。在体外实验中，正常KGN细胞中PRDX4主要定位于胞质；经Tg诱导衰老后，衰老组中P16、P21、P53蛋白表达水平显著升高（P均<0.05），SASP相关因子mRNA表达水平也显著上调（$P < 0.001$），证实衰老模型构建成功。核质分离实验进一步表明，衰老组细胞核中PRDX4蛋白含量较年轻组显著增加（$P < 0.01$），而胞质中相对应减少，表明PRDX4由胞质向细胞核转位。**结论：**衰老可诱导卵巢GC中PRDX4由胞质向细胞核转位，其核转位现象的改变可能参与调控卵巢衰老进程。

［关键词］ 卵巢衰老；颗粒细胞；细胞衰老；PRDX4；核转位
［中图分类号］ R714.8　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）10-1450-07
doi：10.7655/NYDXBNSN260729

Nuclear translocation of peroxiredoxin 4 protein in ovarian granulosa cells of aging mice

Duan Xuecheng[1,2], Meng Yan[1,2,3*]

[1]State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; [2]Clinical Center of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210036; [3]Suqian First Hospital (Suqian Hospital Affiliated to Nanjing Medical University), Suqian 223800, China

［**Abstract**］ **Objective:** To investigate the relationship between the nuclear translocation of peroxiredoxin 4 (PRDX4) in ovarian granulosa cells (GCs) and the cell senescence phenotype in aging state. **Methods:** The ovarian tissues of 6-week-old (young group) and 9-month-old (aged group) female C57BL/6 mice were taken for immunofluorescence staining to observe the nuclear translocation of PRDX4 in GCs. At the same time, human ovarian granulosa cell line KGN was cultured, and thapsigargin (Tg) was used to induce the establishment of in vitro aging model. The optimal induction conditions were screened by CCK-8 assay. The expression levels of senescence-related proteins (P16, P21, P53) and senescence-associated secretory phenotype (SASP) factors [interleukin (IL)-1α, IL-1β, IL-6, IL-8] were detected by western blot and (real-time quantitative PCR, RT-qPCR) to validate the aging model. On this basis, the effect of the senescence phenotype on the nuclear translocation of PRDX4 was further examined. **Results:** Immunofluorescence results showed that compared with the young group, the fluorescence signal in the nucleus of PRDX4 in the ovarian GCs of the aged group was significantly enhanced ($P < 0.01$). *In vitro*, PRDX4 was mainly localized in the cytoplasm of normal KGN cells. After Tg-induced aging, the expression levels of P16, P21, and P53 proteins in the aging group were significantly increased (all $P < 0.05$), and the mRNA expression levels of SASP-related factors were also significantly up-regulated ($P < 0.001$), confirming that the aging model

［基金项目］ 国家自然科学基金（82271688）
*通信作者（Corresponding author），E-mail：ctmengyan@hotmail.com（ORCID：0000-0001-5956-8387）

was successfully constructed. Nuclear-cytoplasmic separation experiments further showed that the content of PRDX4 protein in the nucleus of the aging group was significantly higher than that in the young group（$P < 0.01$），while the corresponding decrease in the cytoplasm indicated that PRDX4 was translocated from the cytoplasm to the nucleus. **Conclusion**: Aging can induce the translocation of PRDX4 from cytoplasm to nucleus in ovarian GCs and its nuclear translocation may be involved in the regulation of ovarian aging.

[**Key words**] ovarian aging; granulosa cells; cellular senescence; PRDX4; nuclear translocation

[J Nanjing Med Univ，2026，46（10）：1450-1456]

卵巢衰老是指随着年龄增长，卵巢功能逐渐衰退的过程，其主要表现为卵泡储备减少、卵母细胞质量下降、类固醇激素合成紊乱，最终导致生育力下降[1-2]。颗粒细胞（granulosa cell，GC）是卵泡微环境中的核心支持细胞，通过缝隙连接与卵母细胞进行物质及信号交换，在卵泡发育及卵母细胞成熟中发挥关键作用。因此，阐明GC衰老的分子机制，对于理解卵巢衰老及相关生殖障碍具有重要意义[3]。

过氧化还原酶4（peroxiredoxin 4，PRDX4）是过氧化物还原酶家族中的重要成员，主要作用是清除细胞内的活性氧（reactive oxygen species，ROS）及氧化还原稳态的维持[4-5]。既往研究表明，PRDX4除具有经典抗氧化功能外，还可在特定应激条件下发生定位改变[6-7]；例如，在模拟缺氧条件下已观察到其核转位现象，提示其可能参与核内的转录调控或DNA保护功能[7]。然而，在衰老过程中，PRDX4是否发生由胞质向细胞核的转位，以及其是否与GC衰老表型直接相关，尚缺乏明确证据。

9月龄小鼠已被广泛用作卵巢生殖衰老模型[8-10]。本研究以此为基础，结合自然衰老小鼠卵巢组织与KGN细胞体外衰老模型，通过免疫荧光染色、核质分离及Western blot等技术，检测年轻与衰老状态下GC中PRDX4在胞质与细胞核的分布差异，旨在明确衰老是否诱导PRDX4发生核转位，并初步分析其与GC衰老表型的关系，为阐明卵巢衰老的分子机制提供新的实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

实验所用动物为6周龄和9月龄的无特定病原体（specific pathogen free，SPF）级雌性C57BL/6小鼠，由南京医科大学实验动物中心提供。小鼠饲养于标准SPF级动物房，光照周期为12 h光照/12 h黑暗交替，环境温度20~22 ℃，相对湿度50%~70%。小鼠自由进食普通饲料，饮用酸化灭菌水；定期更换笼具以保证活动空间。所有动物实验操作均已获得南京医科大学动物实验伦理委员会的批准（批号：IACUC-2404035）。

1.1.2 试剂

实验所用主要试剂包括：DMEM/F-12培养液、磷酸盐缓冲液（phosphate buffered saline，PBS）、杜氏磷酸盐缓冲液（Dulbecco's phosphate buffered saline，DPBS）（Gibco公司，美国）；胎牛血清（Sigma公司，美国）；青霉素-链霉素-新霉素及0.25%胰酶（含EDTA）、毒胡萝卜素（thapsigargin，Tg）（MCE公司，美国）；0.9%氯化钠（TCI公司，日本）；RIPA裂解液、蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合物、0.5% Triton X-100、免疫荧光封闭液、DEPC水及增强型DAB显色试剂盒（上海碧云天公司）；抗荧光淬灭封片剂（上海翌圣公司）；细胞核蛋白/浆蛋白提取试剂盒及三色预染蛋白Marker（上海雅酶公司）；SYBR Premix Ex Taq（TaKaRa公司，日本）；Western blot制胶试剂盒及快速封闭液（常州伯仪）；2，2，2-三溴乙醇、叔戊醇（2-甲基-2-丁醇）（TCI公司，日本）；HI Script Ⅲ RT Super Mix逆转录试剂盒、2×ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix（南京诺唯赞），KGN细胞（上海中乔新舟）。P16、P21、P53抗体（Abcam公司，英国）；GAPDH抗体、FSHR抗体、PRDX4抗体、Lamin B1抗体、HRP标记的山羊抗兔IgG及Alexa Fluor 594标记的山羊抗兔IgG（武汉Protein Tech公司）；FSHR抗体（武汉ABclonal公司）。

1.2 方法

1.2.1 麻醉药的制备

称取2，2，2-三溴乙醇25 g，溶解于15.5 mL叔戊醇中，配制成储备液，于低温避光条件下保存。临用时取适量储备液稀释至工作浓度。

1.2.2 小鼠卵巢的分离

选取6周龄和9月龄的雌性C57BL/6小鼠，按

0.2 mL/10 g体重的剂量腹腔注射三溴乙醇工作液进行麻醉。以足底退缩反射消失作为麻醉深度足够的标志，随后采用颈椎脱臼法处死小鼠，于无菌条件下采集卵巢。

1.2.3 免疫荧光染色

卵巢组织经4%多聚甲醛固定后，常规石蜡包埋、切片。切片经脱蜡、水化、抗原修复及封闭后，以PRDX4一抗孵育，随后用相应荧光二抗标记，DAPI复染细胞核。封片后于共聚焦显微镜下观察PRDX4在卵巢GC中的定位。

1.2.4 细胞培养

KGN细胞培养于含10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素-新霉素的DMEM/F-12培养基中，置于37 ℃、5% CO_2培养箱内。将KGN细胞以每孔1.2×10^6个/mL的密度接种于6孔板（每孔体积1 mL），培养至细胞融合度为80%~90%时，进行后续实验处理。

1.2.5 KGN细胞的鉴定

为确认细胞纯度，以卵泡刺激素受体（follicle stimulating hormone receptor，FSHR）作为GC的特异性标志物，进行免疫荧光染色。具体操作步骤如下：将KGN细胞接种于预置细胞爬片的培养板中，待细胞贴壁后，PBS洗涤。加入4%多聚甲醛室温固定20 min，0.5% Triton X-100室温通透20 min，免疫荧光封闭液室温封闭30 min。弃去封闭液，加入FSHR一抗，4 ℃孵育过夜；PBS洗涤后，加入Alexa Fluor 594标记的二抗，室温避光孵育1 h；PBS洗涤后，以含DAPI的抗荧光淬灭封片剂封片。最后于荧光显微镜下采集图像，观察FSHR阳性细胞比例，以评估细胞纯度。

1.2.6 KGN衰老模型的建立

待细胞融合度达80%左右时，加入不同浓度（0、50、125、250、500 nmol/L）的Tg，分别处理不同时间（12、24、48、72 h）。通过CCK-8法检测细胞活力，并检测衰老相关蛋白（P16、P21、P53）及衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）因子[白介素（interleukin，IL）-1α、IL-1β、IL-6、IL-8]的表达变化，综合筛选出能够稳定诱导细胞衰老且细胞活力下降不显著的较优条件。

1.2.7 细胞活力检测

将对数生长期的KGN细胞接种至96孔板，每孔2 000~5 000个细胞；细胞贴壁过夜后，加入不同浓度的Tg处理不同时间，然后检测细胞活力。处理结束后，每孔加入10 μL CCK-8工作液，37 ℃孵育30 min~4 h（根据显色情况调整），用酶标仪测定450 nm波长处吸光度。

1.2.8 蛋白质提取与Western blot分析

弃去培养基，用预冷PBS洗涤细胞3次；每孔加入150 μL含1%蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液，冰上裂解30 min，用细胞刮匙收集裂解液。裂解液转移至1.5 mL离心管，4 ℃、12 000 *g*离心15 min，取上清。BCA法测定蛋白浓度：按50∶1混合BCA试剂A与B，取1 μL蛋白样品加入200 μL工作液，37 ℃孵育30 min，测定562 nm吸光度，根据标准曲线计算浓度。

取30~50 μg蛋白，加入5×上样缓冲液，100 ℃煮沸10 min。经SDS-PAGE分离后，采用湿转法（200 mA，适当时间）将蛋白转移至PVDF膜。快速封闭液室温封闭30 min，加入一抗（P16、P21、P53、GAPDH、Lamin B1，按说明书稀释），4 ℃孵育过夜。次日，TBST洗膜3次，每次10 min；加入HRP标记二抗，室温孵育2 h。TBST洗膜后，ECL化学发光显色，Tanon 6100成像系统采集图像。Image J分析条带灰度值，以目的蛋白与GAPDH、Lamin B1灰度比值进行半定量分析。

1.2.9 RNA提取与实时荧光定量PCR（quantitative real time PCR，RT-qPCR）

采用TRIzol法提取细胞总RNA，测定浓度与纯度后，使用HI Script Ⅲ RT Super Mix逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA。引物序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

Gene	Primer sequence（5′→3′）
IL-1α	F：AATCATCAAGCCTAGGTCAGC
	R：CTTCATCTTGGGCAGTCACA
IL-1β	F：GTTGAAAGATGATAAGCCCACT
	R：GTTATATCCTGGCCGCCTT
IL-6	F：CACACAGACAGCCACTCACC
	R：ATTTTCACCAGGCAAGTCTCC
IL-8	F：CAGTTTTGCCAAGGAGTGCTA
	R：TTTTCCTTGGGGTCCAGACA
GAPDH	F：GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT
	R：GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG

qPCR反应体系（20 μL）：2× ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 10 μL，上下游引物（10 μmol/L）各0.4 μL，模板cDNA 2.0 μL，DEPC水7.2 μL。每个样本设4个复孔，于Quant Studio 3荧光定量PCR仪上运行。反应程序：95 ℃预变性30 s；95 ℃ 5 s、60 ℃ 20 s，共40个循环；熔解曲线：95 ℃ 15 s，60 ℃

60 s，95 ℃ 15 s。

1.2.10　细胞核蛋白/浆蛋白提取

收集细胞，PBS重悬后取2×10⁶个细胞，离心弃上清。按核蛋白提取试剂盒说明书操作：依次加入试剂A和B，冰上孵育后离心，取上清即为胞浆蛋白；沉淀经试剂A洗涤后，加入试剂C提取核蛋白，冰上反复涡旋，离心取上清即为核蛋白。Western blot检测PRDX4在胞浆与胞核中的分布变化。

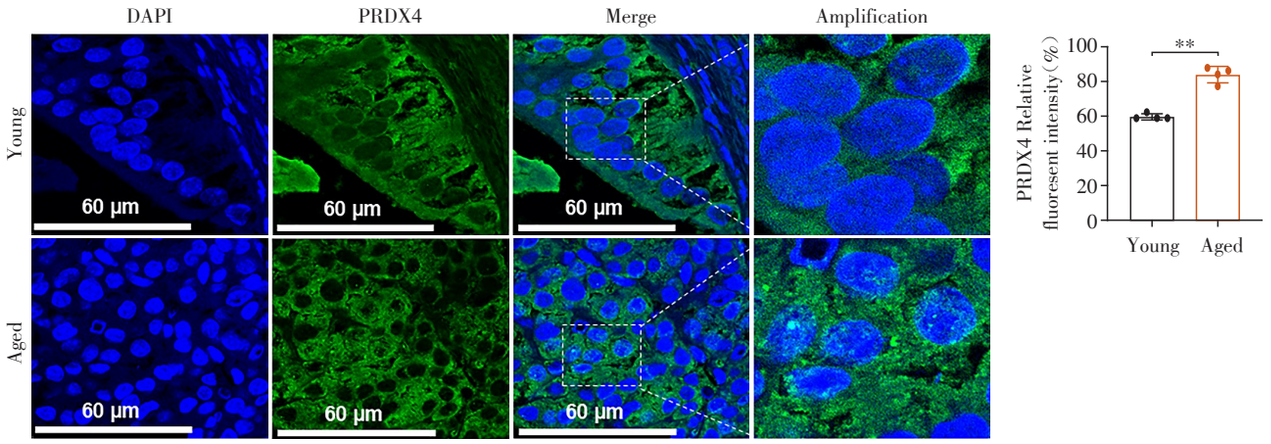
1.3　统计学方法

采用GraphPad Prism 10.0软件进行统计分析，所有数据以均值±标准误（$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$）表示。两组间比较采用独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析，若整体差异有统计学意义，则进一步采用Tukey法进行组间两两比较（多重比较）。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　老龄小鼠卵巢GC中PRDX4的核转位变化

通过免疫荧光染色，分别检测年轻组与老龄组小鼠卵巢GC中PRDX4的核转位现象。结果显示，在年轻组小鼠卵巢GC中PRDX4主要分布于胞质，细胞核内荧光信号微弱；而在老龄组中PRDX4在细胞核内信号显著增强。这表明，随着衰老进展，小鼠卵巢GC中PRDX4发生明显的核转位（图1）。



MFI quantitative analysis (Scale bar: 60 μm); compared with the young group, $^{**}P < 0.01$ (n=4).

图1　老龄小鼠卵巢GC中PRDX4的核转位变化

Figure 1　Changes in PRDX4 nuclear translocation in ovarian GCs of aged mice

2.2　Tg诱导KGN细胞衰老模型的建立

KGN细胞贴壁生长良好，形态均一，多呈梭形或多角形，符合GC的典型形态学特征（图2A）。免疫荧光双重染色显示，KGN细胞FSHR表达呈阳性（图2B）。采用不同浓度、不同时间的Tg处理KGN细胞，CCK-8结果显示，综合浓度与时间因素，排除过高浓度（≥250 nmol/L）所致过度损伤、过低浓度（50 nmol/L）或过短时间（12 h）诱导不足、以及过长处进（≥48 h）可能引发的自我修复干扰，初步选定125 nmol/L、24 h为候选条件，并进一步通过衰老标志物验证（图2C）。

2.3　Tg诱导KGN细胞衰老模型的验证

在上述条件下，进一步检测衰老相关指标。结果显示，与对照组相比，该条件下SASP相关基因（IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-8）mRNA的表达水平显著升高（图3A），同时衰老相关蛋白P16、P21及P53的表达也显著增加（图3B）。据此确定125 nmol/L Tg处理24 h作为稳定诱导GC衰老的最佳实验条件。在此条件下，验证显示P16、P21和P53蛋白表达均显著高于对照组（图3C），以上结果表明，成功建立了基于Tg诱导的KGN细胞衰老模型[11-16]。

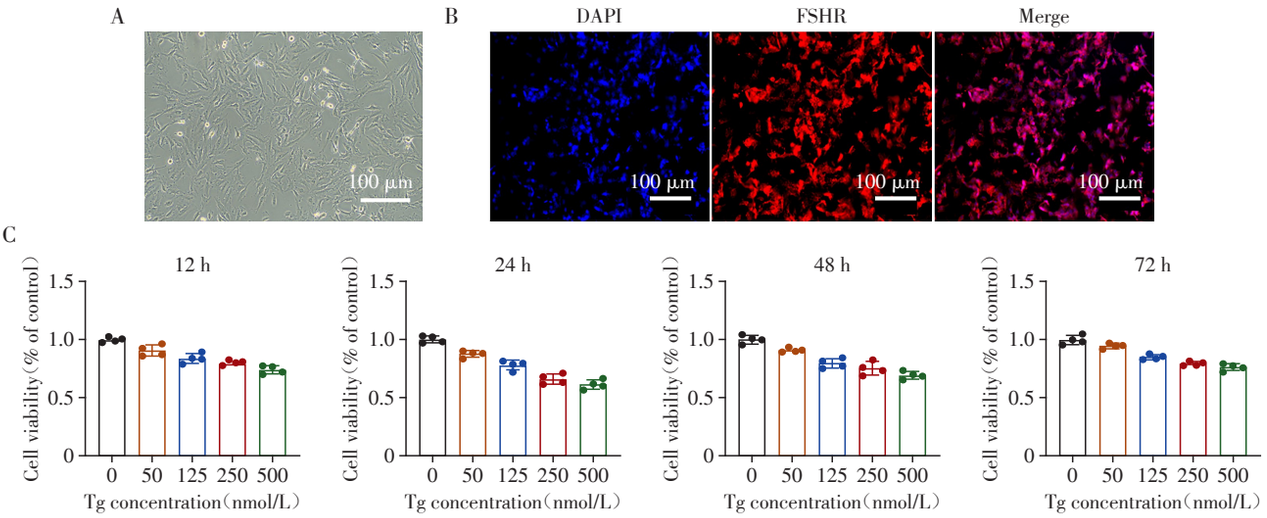
2.4　衰老KGN细胞中PRDX4核转位的影响

核质分离结合Western blot结果显示，与对照组相比，衰老组细胞核中PRDX4蛋白含量显著增加，而胞质中相应减少，进一步证实衰老可诱导PRDX4由胞质向细胞核转位（图4）。

3　讨　论

本研究从小鼠卵巢组织及KGN细胞两个层面证实，衰老可显著促进GC中PRDX4由胞质向细胞核转位。这一发现提示，PRDX4的核转位可能是GC应对衰老或长期性氧化应激的一种适应性机制，为理解PRDX4在卵巢衰老中的作用提供了新见解。

PRDX4主要定位于内质网腔，通过清除过氧化



A: Morphological observation of KGN cells (scale bar: 100 μm). B: Double immunofluorescence staining of FSHR (red) and DAPI (blue) (scale bar: 100 μm). C: Viability of KGN cells treated with different concentrations of Tg for 12-72 h (n=4).

图2　Tg诱导的KGN细胞衰老模型的建立

Figure 2　Establishment of Tg-induced KGN cell senescence model

氢(hydrogen peroxide，H_2O_2)及促进蛋白氧化折叠维持细胞氧化还原稳态[4-5]。课题组前期研究表明，PRDX4缺失可加速卵巢功能衰退，其机制与GC蛋白质稳态破坏、内质网应激(endoplasmic reticulum stress，ERS)增强及细胞凋亡增加有关；而PRDX4过表达则可缓解上述损伤并维持卵巢功能[15-16]。此外，在枸杞提取物改善衰老雌鼠生育力的研究中，PRDX4作为关键抗氧化因子被上调[14]；在睾丸间质细胞中，PRDX4也可通过减轻氧化应激和ERS发挥抗衰老效应[15]。在其他动物模型中，PRDX4还被证实参与代谢综合征、炎症小体调控及结肠炎保护等过程[17-18]。

衰老GC中ROS水平升高、氧化应激增强[19-21]，这可能是诱导PRDX4核转位的重要上游信号。PRDX4是对氧化还原状态高度敏感的蛋白，其核转位并非仅在卵巢衰老中出现。Luo等[7]在长期缺氧条件下发现，PRDX4同样可发生明显核移位，并参与调控缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor，HIF)信号通路。该研究进一步揭示，PRDX4在持续缺氧下可与HIF-1α和HIF-2α直接相互作用，通过减少HIF与缺氧反应元件(hypoxia responsive element，HRE)的结合，选择性抑制部分HIF靶基因的转录，且该抑制作用不依赖PRDX4的催化活性[6-7]。该机制为衰老诱导PRDX核转位的现象提供了重要依据，提示衰老与持续缺氧可能通过类似的氧化应激依赖路径诱导该过程。

目前，PRDX4核转位的具体分子机制及其核内功能目前尚不清楚。鉴于文献报道PRDX4主要与HIF-2α结合，与HIF-1α的结合较弱[7]，我们推测：衰老GC中持续氧化应激使HIF-α在核内稳定并积累；随后，核内积累的HIF-α可能利用其核定位信号(nuclear localization signal，NLS)作为“载体”介导PRDX4由胞质转入细胞核，类似Chang等[22]发现的HIF-1α介导Yes相关蛋白(Yes-associated protein，YAP)的入核的机制，而非PRDX4自身直接入核；入核后，PRDX4与已存在于核内的HIF-α结合，参与调控下游靶基因转录，如Luo等[7]报道的PRDX4与HIF-α结合抑制HIF转录活性。以上3个阶段——HIF-α核积累→HIF-α协助入核→PRDX4-HIF-α核内结合，共同促成PRDX4核转位及其功能的发挥。后续可通过免疫共沉淀、染色质免疫沉淀测序、转座酶可及性染色质测序、分子动力学模拟及翻译后修饰位点突变等方法进一步解析其功能。

综上所述，衰老可显著促进PRDX4在卵巢GC中的核转位，其定位变化可能参与卵巢衰老进程，并有望成为后续机制研究的重要靶点。

利益冲突声明：

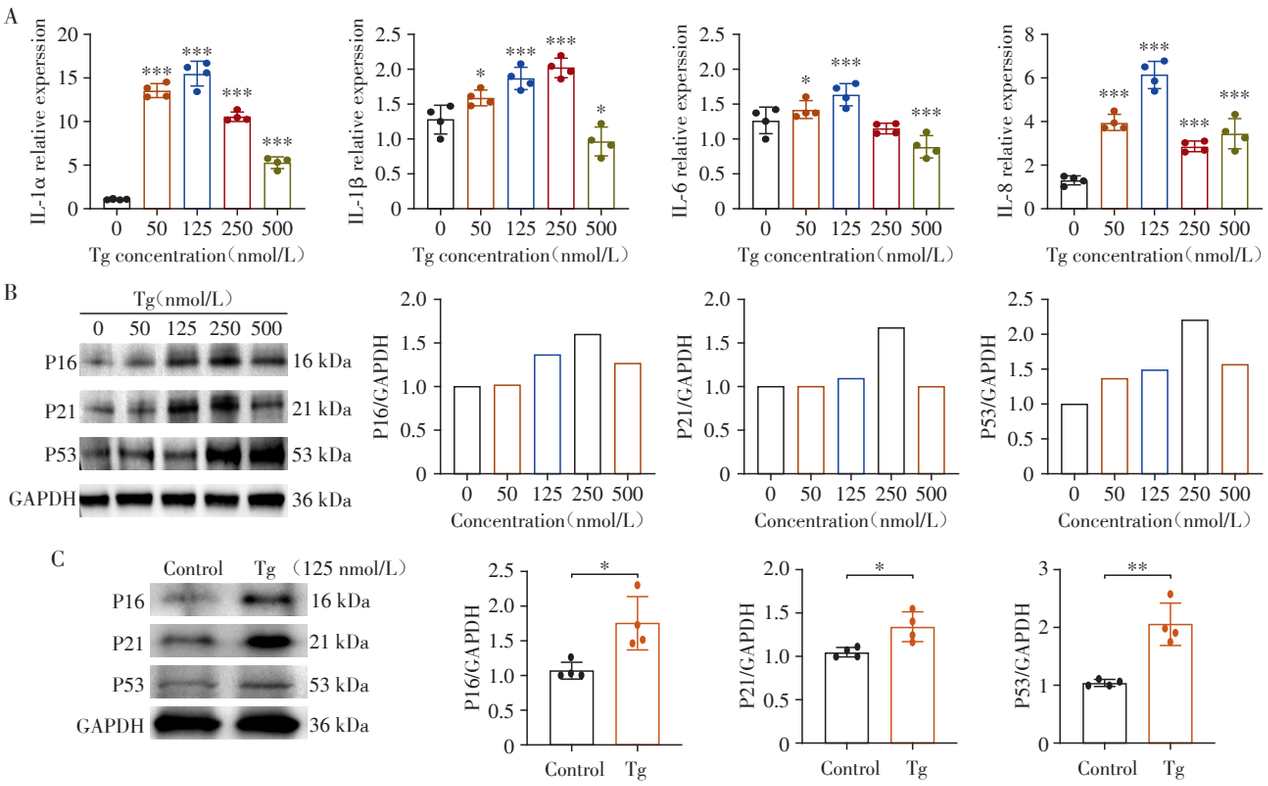
所有作者声明没有利益冲突。

Conflict of Interests：

All authors declared no conflict of interests.

作者贡献声明：

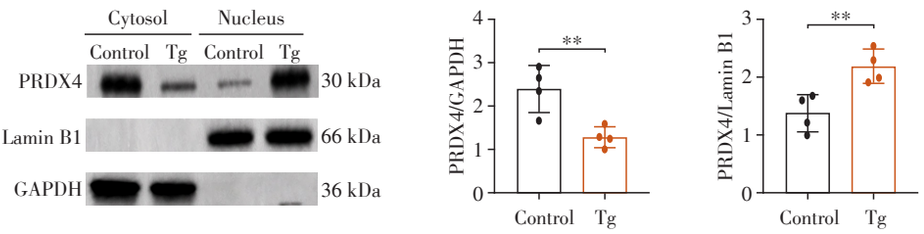
段学诚负责实验操作、数据分析及论文撰写与修改等。孟艳负责研究进程指导、论文审阅与修订，监督全部实验工作，获取研究经费，并对最终文稿进行重要修改。



A：mRNA expression levels of SASP-related genes IL-1α，IL-1β，IL-6 and IL-8 after treatment with different concentrations of Tg for 24 h（n=4）. Compared with the control group，$^{*}P < 0.05$，$^{***}P < 0.001$. B：Protein expression levels of P16，P21，and P53 after treatment with different concentrations of Tg for 24 h. C：Protein expression levels of P16，P21，and P53 after treatment with 125 nmol/L Tg for 24 h（n=4）. Compared with control group，$^{*}P < 0.05$ and $^{**}P < 0.01$.

图3 Tg诱导的KGN细胞衰老模型的验证

Figure 3 Validation of Tg-induced KGN cell senescence model



The distribution of PRDX4 in cytoplasm and nuclear components was detected by Western blot after nucleoplasm separation. Lamin B1 was the internal reference of nuclear protein and GAPDH was the internal reference of cytoplasmic protein. Relative quantitative analysis of cytoplasmic/nuclear PRDX4 was performed on the right side（n=4）. Compared with the control group，$^{**}P < 0.01$.

图4 衰老KGN细胞中PRDX4核转位的影响

Figure 4 Effect of PRDX4 nuclear translocation in senescent KGN cells

Author's Contributions:

Duan Xuecheng was responsible for experimental operation，data analysis and manuscript writing and modification. Meng Yan was responsible for the guidance of the research process，the review and revision of the manuscript，the supervision of all experimental work，the acquisition of research funds，and the important revision of the final manuscript.

［参考文献］

［1］ Wang B S，Han J，Elisseeff J H，et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications［J］. Nat Rev Mol Cell Biol，2024，25（12）：958-978

［2］ Wu C Q，Chen D，Stout M B，et al. Hallmarks of ovarian aging［J］. Trends Endocrinol Metab，2025，36（5）：418-439

[3] Gorgoulis V, Adams P D, Alimonti A, et al. Cellular senescence: defining a path forward[J]. Cell, 2019, 179(4): 813-827

[4] Fujii J, Ochi H, Yamada S. A comprehensive review of peroxiredoxin 4, a redox protein evolved in oxidative protein folding coupled with hydrogen peroxide detoxification[J]. Free Radic Biol Med, 2025, 227: 336-354

[5] Zito E. PRDX4, an endoplasmic reticulum-localized peroxiredoxin at the crossroads between enzymatic oxidative protein folding and nonenzymatic protein oxidation[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(13): 1666-1674

[6] Elko E A, Manuel A M, White S, et al. Oxidation of peroxiredoxin-4 induces oligomerization and promotes interaction with proteins governing protein folding and endoplasmic reticulum stress[J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100665

[7] Luo W B, Chen I, Chen Y, et al. PRDX2 and PRDX4 are negative regulators of hypoxia-inducible factors under conditions of prolonged hypoxia[J]. Oncotarget, 2016, 7(6): 6379-6397

[8] Isola J V V, Ocañas S R, Hubbart C R, et al. A single-cell atlas of the aging mouse ovary[J]. Nat Aging, 2024, 4(1): 145-162

[9] Yan H, Miranda E A D, Jin S Y, et al. Primary oocytes with cellular senescence features are involved in ovarian aging in mice[J]. bioRxiv, 2024: 2024.01.08.574768

[10] Yang Q L, Chen W H, Cong L P, et al. NADase CD38 is a key determinant of ovarian aging[J]. Nat Aging, 2024, 4(1): 110-128

[11] Coppé J P, Desprez P Y, Krtolica A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 99-118

[12] Sharpless N E, Sherr C J. Forging a signature of *in vivo* senescence[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(7): 397-408

[13] Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence[J]. Trends Cell Biol, 2018, 28(6): 436-453

[14] Basilicata M G, Sommella E, Scisciola L, et al. Multi-omics strategies to decode the molecular landscape of cellular senescence[J]. Ageing Res Rev, 2025, 111: 102824

[15] Zou X F, Liang X R, Dai W J, et al. Peroxiredoxin 4 deficiency induces accelerated ovarian aging through destroyed proteostasis in granulosa cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(7): 167334

[16] Liang X R, Yan Z J, Ma W W, et al. Peroxiredoxin 4 protects against ovarian ageing by ameliorating D-galactose-induced oxidative damage in mice[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12): 1053

[17] Jiang C Y, Chen Z Y, Xiong H M, et al. Lycium barbarum berry extract improves female fertility against aging-related oxidative stress in the ovary[J]. Food Funct, 2024, 15(19): 9779-9795

[18] Yuan S N, Wei N N, Master, et al. Peroxiredoxin 4 protects against late onset hypogonadism by ameliorating oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in testicular leydig cells[J]. Fertil Steril, 2024, 122(4): e383-e384

[19] Sun J Y, Guo Y, Fan Y H, et al. Decreased expression of IDH1 by chronic unpredictable stress suppresses proliferation and accelerates senescence of granulosa cells through ROS activated MAPK signaling pathways[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 122-136

[20] Lin N, Lin J Z, Plosch T, et al. An oxidative stress-related gene signature in granulosa cells is associated with ovarian aging[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1070968

[21] Kobayashi H, Imanaka S. Exploring potential pathways from oxidative stress to ovarian aging[J]. J Obstet And Gynaecol, 2025, 51: e16166

[22] Chang H G, Ou yang R Z, Su J M, et al. YAP nuclear translocation induced by HIF-1α prevents DNA damage under hypoxic conditions[J]. Cell Death Discov, 2023, 9: 385

（收稿：2026-06-11；修回：2026-07-24；录用：2026-08-26）
（本文编辑：戴王娟）