

综述

原始卵泡激活相关应用及研究进展

王莹¹, 刘俐伶², 成俊萍²

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200; 2. 广西壮族自治区人民医院, 南宁 530021)

摘要 社会的进步、不良疾病的进展和高龄女性生育意愿的上升使提高女性生育力成为亟待解决的难题,也是辅助生殖领域面临的重大挑战。对于难以受孕和需要进行生育力保护的患者,调控原始卵泡的休眠与激活至关重要。近年来对原始卵泡激活的研究取得了重大进展,PI3K/Akt和Hippo等信号通路以及多种因子对卵泡发生发育的作用逐渐被发现,体内和体外调控原始卵泡激活的技术也逐步提高。本文对原始卵泡激活的应用、方法及其机制进行简要综述。

关键词 原始卵泡激活; PI3K/Akt通路; mTOR通路; Hippo通路; 外泌体

中图分类号: R717 **文献标志码**: A **文章编号**: 1005-930X(2024)06-0934-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.021

Progress on application and research of primordial follicle activation

WANG Ying¹, LIU Liling², CHENG Junping². (1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China)

Abstract With the progress of society, the development of adverse diseases, and the increase of fertility desire of elderly women, the improvement of female fertility has become an urgent problem to be solved, and also a major challenge in the field of assisted reproduction. It is important to regulate the dormancy and activation of primordial follicles in patients who have difficulty conceiving and need fertility protection. In recent years, great progress has been made in the study of primordial follicle activation. The role of signaling pathways such as PI3K/Akt and Hippo as well as various factors on follicle genesis and development has been gradually discovered, and the techniques for regulating primordial follicle activation *in vivo* and *in vitro* have been gradually improved. The application, methods and mechanisms of primordial follicle activation are summarised in this paper.

Keywords primordial follicle activation; PI3K/Akt pathway; mTOR pathway; Hippo signaling pathway; exosome

在女性的卵巢中,卵母细胞发生与发育的基本功能单位为卵泡,卵泡按照发育阶段可分为原始卵泡和生长中卵泡,生长中卵泡包括初级卵泡、次级卵泡、窦卵泡和排卵前卵泡。其中生长中卵泡可分泌性激素以调节女性内分泌,而原始卵泡作为休眠卵泡,代表卵巢的储备功能且数量有限,不可再生^[1]。原始卵泡休眠与激活的正常活动维持着女性的生殖健康,但一些疾病的发生导致原始卵泡异常

激活,且随着年龄的增长卵泡数量锐减,采取医疗手段调控卵泡的激活为提高女性生育力提供了新帮助,因此原始卵泡体内和体外激活的相关研究需要进一步深入探索。

1 原始卵泡激活的临床应用

疾病、高龄等因素可对卵巢造成不可逆的损伤,严重影响女性生育及生殖内分泌健康。随着疾

[基金项目] 广西自然科学基金资助项目(No.2022JJD140046)

[通信作者] 刘俐伶, E-mail: liulilingnn@126.com

[收稿日期] 2024-04-10

病治疗的进展和女性生育年龄的延后,卵巢内剩余休眠卵泡的激活利用受到越来越多的关注。

1.1 早发性卵巢功能不全

当休眠的卵泡过多或提前激活时将导致早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI), 造成月经失调和性激素缺乏, 致使部分育龄期女性难以受孕^[2]。POI 可能由遗传、染色体改变或免疫等自身原因以及医源性原因 (如手术、放化疗等) 造成, 使得患者的原始卵泡数量减少或激活困难, 难以获得同步发育的卵泡以及正常的卵子以供生育使用。常规的激素替代疗法起效慢、耗时久, 原始卵泡反应性差, 更高效迅速的治疗方法有待探究。2013 年, Kawamura 等^[3]行腹腔镜手术切取 POI 患者的部分卵巢组织, 使用丝/苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 激活剂对卵巢组织进行体外激活并进行自体移植, 经过卵泡发育监测、取卵、体外受精、胚胎移植后, 成功实现 1 例活产。截至 2018 年, 研究报道的 51 例接受卵巢体外激活的 POI 患者中, 有 15 例在采用不同的刺激方案后观察到卵泡生长发育, 其中 4 例获得妊娠并实现 3 例活产^[4]。随后改良的无药物体外激活技术在单次手术内即可完成, Ferreri 等^[5]采用该方法有效促进了 14 例 POI 患者中半数患者的卵泡发育, 并削减了对患者的创伤。这些研究表明体外激活技术是 POI 患者有希望获得妊娠的有效治疗选择。

1.2 有生育需求的高龄/绝经/围绝经期女性

随着社会的发展, 女性受教育程度和自我追求不断提高, 近 10 年女性生育年龄逐渐推迟, 2000 年我国 35 岁以上育龄女性占比仅为 3.4%, 而 2017 年该比例已升至 15.4%^[6-7]。然而, 女性的生育力随年龄增长而下降, 人类出生时约有 100 万个原始卵泡, 大部分卵泡会在卵泡周期性募集前发生闭锁和凋亡, 到青春期前大约只剩下 30 万~40 万个, 成年后卵巢储备逐步耗竭, 到 37 岁时约有 2.5 万个原始卵泡^[8]。原始卵泡数量明显减少的同时, 部分高龄女性还伴随着卵巢低反应现象的出现, 这使得辅助生殖难以成功。联合使用磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 激活剂和 PTEN 抑制剂对高龄女性卵巢组织进行体外培养和异种移植两个月后, 可观测到卵巢组织中窦卵泡的生长发育, 证实了体外激活技术可有效促进高龄女性卵巢内残存原始卵泡的激活募集, 从而

产生可供体外受精使用的成熟卵母细胞, 帮助高龄女性解决受孕难题^[9]。

1.3 女性生育力保存

随着环境的恶劣改变、不良疾病的发生和生育年龄的延迟, 生育力保存技术包括女性的卵母细胞冷冻保存、卵巢组织冷冻保存和胚胎冷冻保存等技术愈发受到关注^[10]。《生育力保存中国专家共识中华医学会生殖医学分会》指出, 患有恶性肿瘤的女性应在疾病治疗前进行生育力保存, 因为针对恶性肿瘤的化疗和放疗均会对卵巢造成不可逆的损害, 导致不同程度的原始卵泡异常激活、卵泡细胞凋亡以及 DNA 损伤^[11]。

目前卵巢组织冻存技术应用较多且较为成熟, 已成功帮助许多患者实现活产, 但仍有 60%~95% 的卵泡在移植过程中丢失, 除外手术、冷冻解冻液的使用、移植后组织缺血损伤、氧化应激和纤维化等原因^[12], 该过程中还存在原始卵泡过早激活现象。卵巢切取时引起了组织中肌动蛋白的聚合, 从而抑制了 Hippo 通路并触发了休眠卵泡的激活。原始卵泡池的大小与移植组织的使用寿命密切相关, 防止原始卵泡的异常激活可提高卵巢组织冷冻保存再移植技术的有效率。已有研究表明, 使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂雷帕霉素和依维莫司体外培养卵巢组织可有效延迟卵泡的激活^[13-14]; 采用可组成性表达和分泌抗苗勒管激素 (AMH) 的外源性内皮细胞与卵巢组织共移植的方法也有助于维持移植组织中卵泡的休眠状态^[15]。

此外, 因卵巢组织移植存在将癌细胞重新引入的风险而提出的人工卵巢技术未来也可能成为有效的生育力保护手段^[16]。该技术是将卵巢组织中的卵泡分离出来, 植入到人工构建的卵巢支架中, 再移植到患者体内, 且相较于原始卵泡, 移植次级卵泡的卵泡存活率和生长率均更高^[17], 因此寻找安全高效的原始卵泡激活方法对人工卵巢的研发也至关重要。

2 参与原始卵泡激活的经典通路

2.1 PI3K/Akt 通路

PI3K/Akt 信号通路在原始卵泡激活和卵巢储备维持中的重要作用已在多物种中得到广泛证

实^[18-20]。颗粒细胞中的KIT配体(KITL)与卵母细胞表面的KIT结合可使卵母细胞中PI3K的作用增强,促进磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)向磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)转变,PIP3在卵母细胞中积累,可以刺激Akt的磷酸化,使转录因子叉头盒O3(FOXO3)从卵母细胞核中转移到胞质,从而触发人类和小鼠等动物卵巢中原始卵泡的激活^[21]。

磷酸化的Akt还可使结节性硬化症复合体(TSC1/2)磷酸化,从而解除TSC1/2对mTORC1的抑制作用,mTORC1是包含哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的多蛋白复合物,mTORC1通过激活S6激酶 β -1(S6K1)使核糖体蛋白S6(rpS6)磷酸化,促进卵母细胞中的蛋白质翻译和核糖体生物发生^[21]。PI3K/Akt途径受10号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)和TSC1/2的负调控,PTEN可将PIP3转化为PIP2,进而阻断对Akt的激活作用,小鼠PTEN或TSC1/2缺失诱导Akt和(或)mTORC1过表达^[22]。

PI3K/Akt通路和mTOR通路的调控是目前的研究热点。p53蛋白可维持基因组稳定和细胞动态平衡,调节细胞对各种应激信号的反应,研究表明p53相关通路参与颗粒细胞的凋亡及卵泡闭锁,抑制p53可通过促进卵母细胞中mTOR及下游因子rpS6的磷酸化促进小鼠原始卵泡激活^[23]。组蛋白去乙酰化酶6(HDAC6)过度表达可延长小鼠的生殖寿命,抑制或敲低HDAC6均能促进原始卵泡的激活,而过表达HDAC6则会延缓原始卵泡的激活,这种作用也通过调节mTOR通路实现^[24]。环AMP(cAMP)作为第二信使可通过改变其在细胞内的浓度调节细胞内的信号转导途径,参与细胞增殖、迁移和凋亡等生理过程,卵巢内cAMP浓度的增加通过mTORC1和PKA信号通路使原始卵泡的激活数量显著增多^[25]。

2.2 Hippo通路

Hippo通路最初在果蝇体内发现,可通过细胞增殖、迁移、分化和细胞命运决定机制调节多种生物学过程,也在卵泡生长和激活中发挥重要作用。该抑制途径是一个激酶调控的网络,包括哺乳动物Ste20样激酶1/2(MST1/2)和大肿瘤抑制同源物1/2(LATS1/2),通过磷酸化下游效应物Yes相关蛋白1(YAP1)和WW结构域转录调控因子1(WWTR1,也

称为TAZ)发挥作用^[26]。当Hippo信号失活,未磷酸化的YAP1和TAZ易位到细胞核内并积累,与转录增强因子结构域(TEAD)结合,促进与细胞增殖和存活相关基因的表达^[27]。将卵巢组织切碎可诱导F-肌动蛋白的产生,使YAP的磷酸化降低,增加Hippo通路下游生长因子CCN和凋亡抑制剂BIRC的转录,促进卵泡的激活和生长发育^[19]。YAP受多种因子的调节,如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸肌醇依赖性激酶1(PdK1)可通过与Hippo信号核心激酶MST1和LATS1形成复合物,调控YAP的表达水平,进而促进原始卵泡激活;维替波芬(VERT)作为YAP与TEAD相互作用的抑制剂,可抑制YAP/TAZ的活性进而抑制小鼠卵巢中的卵泡激活和生长^[26]。

3 原始卵泡激活方法

3.1 卵巢皮质破碎

对卵巢皮质进行切割可通过阻断Hippo通路来激活原始卵泡,通过腹腔镜手术切取POI患者的部分卵巢并分离髓质得到1 mm厚的皮质块,将获得的皮质块分割成更小的立方体后立即移植到卵巢或卵巢旁腹膜,经过激素水平和卵泡发育监测可发现有明显的卵泡生长并成功实现妊娠活产^[5, 28]。对于药物治疗无效的POI患者,该方法可有效促进卵泡的激活和发育,且相较于联合体外激活剂的二次手术,该方法对患者的创伤更小、过程更简化、恢复时间更短^[3]。此外,为了探寻更安全的原始卵泡激活方法,研究者效仿治疗多囊卵巢综合征使用的卵巢钻孔术,使用注射器多次穿刺卵巢早衰小鼠的在体卵巢皮质以阻断Hippo通路,短期激素检测和组织学检查均表明原始卵泡激活增多,该方法可能为解决POI患者的不孕问题提供新的帮助和思路^[29]。

3.2 小分子化合物

化学激活方法是目前应用较为广泛的原始卵泡激活方法,使用mTOR激活剂MHY1485体外培养小鼠卵巢显著增加了卵巢重量且呈剂量依赖性,进行同种异体移植后初级卵泡数量增多,窦腔/排卵前卵泡发育增加,经体外受精-胚胎移植后成功产下健康幼崽。联合使用MHY1485和30 $\mu\text{mol/L}$ PTEN抑制剂bpV(HOpic)、150 $\mu\text{g/mL}$ PI3K激活剂740Y-P对原始卵泡激活具有协同效应^[30]。另有研

研究表明,当单独使用 100 $\mu\text{mol/L}$ bpV (HOpic)或与 100 $\mu\text{mol/L}$ mTOR 激活剂磷脂酸(PA)和 50 $\mu\text{mol/L}$ 普蔡洛尔(PP)联合使用体外激活人卵巢组织时,与对照组相比,培养 24 h 后实验组均未明显发现原始卵泡减少和生长卵泡增加,PI3K 信号通路下游蛋白 FOXO3a 和 Akt 以及 mTOR 信号通路蛋白 rpS6 的磷酸化程度也无明显增加,该结果可能与实验选用样本量小、差异大等因素有关^[31]。

微量金属元素在人体的生长发育过程中不可或缺,对生殖也具有重要作用。锂通过 PI3K/Akt 信号通路促进体内小鼠卵巢和体外培养的人卵巢组织的原始卵泡活化并使 p-Akt 水平升高^[32];在培养基中添加毒胡萝卜素(thapsigargin)、CrCl₃、MnCl₂、FeCl₃ 和 ZnSO₄ 可通过糖酵解依赖性 mTOR 通路和(或)PI3K/Akt 通路激活小鼠和人的原始卵泡,且口服 ZnSO₄ 可通过提高卵母细胞数量和质量为治疗老年小鼠的不孕提供帮助并且无明显毒副作用^[33]。金属化合物未来有望作为口服药物改善 POI 患者或老年患者的生育力。

3.3 激素、生长因子

研究发现,体外培养绵羊卵巢组织时添加 1 ng/mL 浓度的瘦素也可以促进原始卵泡的激活,同时还具有抗卵泡凋亡作用^[34]。褪黑素具有调节与昼夜节律、行为、免疫反应和生殖功能相关的各种重要中枢和外周活动的作用。近年来也逐渐被证实可参与原始卵泡的激活过程,但其作用具有物种特异性,褪黑素可促进牛和绵羊的原始卵泡激活,却在小鼠卵泡激活中表现抑制作用,该化学物的作用还需进一步验证^[35]。

3.4 外泌体激活

细胞间相互作用是组织所有生物细胞事件的关键因素,细胞外囊泡(EVs)是一种介导组织内或组织间细胞串扰的新机制^[36]。EVs 包括微囊泡(MVs)、凋亡小体和外泌体 3 种亚类,其中,外泌体被认为是细胞串扰的有效旁分泌调节剂,存在于各种生物体液中。外泌体与生殖的关系目前受到广泛关注,人脐带间充质干细胞外泌体可通过抑制颗粒细胞的凋亡有效改善小鼠自然衰老卵巢的卵巢功能,提高卵泡数量和激素水平。进一步研究发现,该外泌体中的 miR-21-5p 表达量最高,增强 miR-21-5p 的表达也能增强外泌体对卵巢功能的改善效

果,因此推测 miR-21-5p 可能是该外泌体中发挥作用的关键基因^[37-38];另外,骨髓间充质干细胞外泌体可能通过传递 miR-144-5p 来改善卵巢早衰^[39]。外泌体对原始卵泡的激活作用也逐渐被发现,人脐带间充质干细胞来源的外泌体可通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在体外激活新生小鼠原始卵泡,且激活作用具有剂量依赖性。过表达外泌体中的 miR-146a-5p 和(或)miR-21-5p 基因可进一步增强激活作用。卵巢体内移植和卵母细胞体外成熟证实外泌体对卵母细胞功能和质量无不良影响^[40]。外泌体因其低免疫原性、无致瘤性、高临床安全性和低伦理风险方面的优势用于原始卵泡激活的研究为基础和临床研究提供了新思路。

4 其他影响原始卵泡激活的因素

4.1 卵泡的基因表达

为更深入探究原始卵泡激活过程的发生与发展,对转录和基因层面的研究逐渐细化,通过单细胞转录组的构建,可以筛选和预测参与原始卵泡激活的关键基因和调节因子,并采用生物信息学分析来预测影响激活过程的靶向药物。通过对激活前后卵母细胞的差异基因分析也进一步证实了 mTOR 通路和 PI3K/Akt 通路在原始卵泡激活过程中发挥重要作用^[41]。另外,在从原始卵泡向初级卵泡过渡的卵母细胞中发现了多种参与表观遗传、转录或翻译调控的基因,以及与核转运和功能相关的基因和与卵母细胞内细胞器运动有关的基因等,当激活过程进一步发展时细胞器组装和微管过程相关基因便开始下调^[42]。通过对激活前后颗粒细胞的基因分析发现原始卵泡激活过程中卷曲相关蛋白(FRZB)在颗粒细胞中的表达明显增多,FRZB 作为 Wnt 通路抑制剂的典型作用近来逐渐被人熟知,该通路的激活会导致原始卵泡发育异常,而 FRZB 可能通过与 WNT3A 相互作用促进颗粒细胞的增殖和生长^[43-44]。长链非编码 RNA(lncRNA)在多个器官中被发现具有明显的细胞谱系特异性,通过对 lncRNA 进行分簇和亚通路分析发现,颗粒细胞的转录组变化在诱导卵泡激活和成熟过程中相对稳定,而卵泡中的亚通路则具有较高的异质性,这为了解卵泡激活的生物学过程提供了更清晰、更明确的视角^[45]。

4.2 代谢对原始卵泡激活的影响

增殖和代谢贯穿各种生物过程的始终,因此对代谢活动的分析也可以反映原始卵泡激活中的改变。氨基酸作为代谢组学分析候选物,已被用来监测原始卵泡的激活和生长发育,切碎的牛卵巢皮质经过体外培养可观察到原始卵泡高激活组显示更高浓度的精氨酸、赖氨酸和蛋氨酸,低激活组 α -AAA(一种非蛋白氨基酸)浓度更高^[46]。体外培养小鼠卵巢时添加亮氨酸、谷氨酰胺、精氨酸或它们的组合可以加速原始卵泡的激活^[47]。此外,原始卵泡的激活也伴随着能量代谢的增强,而糖酵解是卵泡的主要能量来源。对小鼠进行短期的急性禁食或在体外无丙酮酸条件下培养人和小鼠卵巢组织可发现原始卵泡激活的同时伴有明显的糖酵解相关蛋白基因如葡萄糖转运蛋白(Glut)、己糖激酶(Hk)、磷酸果糖激酶(Pfk)等基因在颗粒细胞中的高表达,也有效促进了颗粒细胞的增殖。同时也检测到细胞能量状态的主要传感器AMP活化蛋白激酶(AMPK)的活化,能量缺乏时AMPK活化可促进葡萄糖摄取和糖酵解,产生更多的ATP以激活mTOR通路/FOXO3a通路,发挥更多的生物功能^[48]。临床上,多囊卵巢综合征患者伴随糖酵解和丙酮酸代谢的紊乱,这导致卵巢中原始卵泡过多激活,从而影响生育和内分泌功能^[48]。

5 总结与展望

卵泡的发生、发育是一个连续动态的过程,受到多种因素的调控,涉及许多信号通路和生长因子、激素、细胞因子等。PI3K/Akt经典通路和Hippo通路一直是探究原始卵泡休眠与激活的重点,为应用化合物体外调控原始卵泡生长提供了广泛的作用点。卵泡激活和移植方案的改进也更为有效地保障了患者的安全并提高了卵巢利用率。在生育力保护方面,也有众多研究可有效减少放化疗导致的原始卵泡活化和丢失。但卵泡激活技术仍存在许多局限,应用较广泛的PTEN抑制剂bpV(HOpic)在激活原始卵泡的同时对卵泡造成了DNA损伤;卵巢皮质切除和移植过程中会造成部分卵泡的不可逆损伤和丢失;化学激活剂的安全高效使用剂量以及如何从体外应用转变为体内;体外激活卵泡后的

低妊娠率和活产率等均是未来生殖医学研究需要攻克的难题,探索更优的激活方案将为推动女性生殖与生育健康提供新的助力。

参考文献:

- [1] ZHANG T, HE M, ZHANG J, et al. Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients[J]. *Frontiers in physiology*, 2023, 14: 1113684.
- [2] ISHIZUKA B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI) [J]. *Frontiers in endocrinology*, 2021, 12: 626924.
- [3] KAWAMURA K, CHENG Y, SUZUKI N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment[J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 2013, 110(43): 17474-17479.
- [4] FABREGUES F, FERRERI J, CALAFELL J M, et al. Pregnancy after drug-free in vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation in primary ovarian insufficiency patient: a case report and literature review[J]. *Journal of ovarian research*, 2018, 11(1): 76.
- [5] FERRERI J, FABREGUES F, CALAFELL J M, et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency[J]. *Reproductive biomedicine online*, 2020, 40(2): 254-260.
- [6] 顾宝昌, 侯佳伟, 吴楠. 中国总和生育率为何如此低?——推延和补偿的博弈[J]. *人口与经济*, 2020(1): 49-62.
- [7] 高婧, 高尚, 程蔚蔚. 高龄女性面临的生育问题分析及思考[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(12): 2103-2105.
- [8] 涂婉, 郭致远, 何北佳, 等. 女性卵巢储备及相关生育力保护手段[J]. *中国科学:生命科学*, 2024, 54(1): 161-172.
- [9] 吴帮勇. 体外激活PTEN-PI3K信号通路对高龄卵巢卵泡发育影响的研究[D]. 海口:海南医学院, 2021.
- [10] 梁晓燕, 李晶洁. 生育力保存中国专家共识中华医学会生殖医学分会[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(9): 1129-1134.
- [11] SHAI D, AVIEL-RONEN S, SPECTOR I, et al. Ovaries of patients recently treated with alkylating agent chemo-

- therapy indicate the presence of acute follicle activation, elucidating its role among other proposed mechanisms of follicle loss[J]. *Fertility and sterility*, 2021, 115(5): 1239-1249.
- [12] GROSBOIS J, DEVOS M, DEMEESTERE I. Implications of nonphysiological ovarian primordial follicle activation for fertility preservation[J]. *Endocrine reviews*, 2020, 41(6): 847-872.
- [13] CELIK S, OZKAVUKCU S, CELIK-OZENCI C. Altered expression of activator proteins that control follicle reserve after ovarian tissue cryopreservation/transplantation and primordial follicle loss prevention by rapamycin[J]. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2020, 37(9): 2119-2136.
- [14] GROSBOIS J, VERMEERSCH M, DEVOS M, et al. Ultrastructure and intercellular contact-mediated communication in cultured human early stage follicles exposed to mTORC1 inhibitor[J]. *Molecular human reproduction*, 2019, 25(11): 706-716.
- [15] MAN L, PARK L, BODINE R, et al. Engineered endothelium provides angiogenic and paracrine stimulus to grafted human ovarian tissue[J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 8203.
- [16] DOLMANS M M, MARINESCU C, SAUSSOY P, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe[J]. *Blood*, 2010, 116(16): 2908-2914.
- [17] CHITI M C, DOLMANS M M, ORELLANA R, et al. Influence of follicle stage on artificial ovary outcome using fibrin as a matrix[J]. *Human reproduction*, 2016, 31(2): 427-435.
- [18] 赵粉琴,丁晓南,安明霞,等. 新生大鼠原始卵泡凋亡与PI3K/Akt/Foxo3a信号通路的相关性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6): 1227-1232.
- [19] MASCIANGELO R, HOSSAY C, CHITI M C, et al. Role of the PI3K and Hippo pathways in follicle activation after grafting of human ovarian tissue[J]. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2020, 37(1): 101-108.
- [20] 陈欣,达赖,付绍印,等. 绵羊卵泡发育过程中关键信号通路研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2021, 48(3): 963-974.
- [21] CHEN Y, YANG W, SHI X, et al. The factors and pathways regulating the activation of mammalian primordial follicles in vivo[J]. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2020, 8: 575706.
- [22] GROSBOIS J, DEMEESTERE I. Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation[J]. *Human reproduction*, 2018, 33(9): 1705-1714.
- [23] 林欢,任天和,董云通,等. P53通过mTOR信号通路调节原始卵泡激活[J]. *生理学报*, 2023, 75(3): 339-350.
- [24] ZHANG T, HE M, ZHAO L, et al. HDAC6 regulates primordial follicle activation through mTOR signaling pathway[J]. *Cell death & disease*, 2021, 12(6): 559.
- [25] ZHENG W, ZHANG T, ZHAO T, et al. cAMP controls the balance between dormancy and activation of primordial follicles in mouse ovaries[J]. *Pnas nexus*, 2023, 2(3): pgad55.
- [26] DEVOS M, DIAS N J, DONFACK J N, et al. Regulation of follicular activation signaling pathways by in vitro inhibition of YAP/TAZ activity in mouse ovaries[J]. *Scientific reports*, 2023, 13(1): 15346.
- [27] CLARK K L, GEORGE J W, PRZYGRÓDZKA E, et al. Hippo signaling in the ovary: Emerging roles in development, fertility, and disease[J]. *Endocrine reviews*, 2022, 43(6): 1074-1096.
- [28] TANAKA Y, HSUEH A J, KAWAMURA K. Surgical approaches of drug-free in vitro activation and laparoscopic ovarian incision to treat patients with ovarian infertility[J]. *Fertility and sterility*, 2020, 114(6): 1355-1357.
- [29] 许冰心. 机械刺激在体小鼠早衰卵巢激活休眠卵泡的实验研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [30] CHENG Y, KIM J, LI X X, et al. Promotion of ovarian follicle growth following mTOR activation: synergistic effects of AKT stimulators[J]. *Plos one*, 2015, 10(2): e117769.
- [31] GHEZELAYAGH Z, ABTAHI N S, REZAZADEH V M, et al. The effect of mTOR activation and PTEN inhibition on human primordial follicle activation in ovarian tissue culture[J]. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2022, 39(8): 1739-1747.
- [32] LI B, WANG W, HUANG Y, et al. Lithium treatment promotes the activation of primordial follicles through PI3K/Akt signaling[J]. *Biology of reproduction*, 2022, 107(4): 1059-1071.
- [33] HAN L, HUANG Y, LI B, et al. The metallic compound promotes primordial follicle activation and ameliorates fertility deficits in aged mice[J]. *Theranostics*, 2023, 13(10): 3131-3148.
- [34] MACEDO T, MENEZES V G, BARBERINO R S, et al. Leptin decreases apoptosis and promotes the activation of primordial follicles through the phosphatidylinositol-3-ki-

- nase/protein kinase B pathway in cultured ovine ovarian tissue[J]. *Zygote*, 2021, 29(6): 445-451.
- [35] BARBERINO R S, MACEDO T, LINS T, et al. Immunolocalization of melatonin receptor type 1 in the sheep ovary and involvement of the PI3K/Akt/FOXO3a signaling pathway in the effects of melatonin on survival and in vitro activation of primordial follicles[J]. *Molecular reproduction and development*, 2022, 89(10): 485-497.
- [36] ESFANDYARI S, ELKAFAS H, CHUGH R M, et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy[J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(4): 2165.
- [37] LI Z, LIU Y, TIAN Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes improve ovarian function in natural aging by inhibiting apoptosis[J]. *International journal of molecular medicine*, 2023, 52(4): 94.
- [38] SUN Y T, CAI J H, 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[J]. *Endocrine journal*, 2022, 69(9): 1117-1129.
- [39] YANG M, LIN L, SHA C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN[J]. *Laboratory investigation*, 2020, 100(3): 342-352.
- [40] YANG W, ZHANG J, XU B, et al. HucMSC-derived exosomes mitigate the age-related retardation of fertility in female mice[J]. *Molecular therapy*, 2020, 28(4): 1200-1213.
- [41] 吕 跃. 单细胞转录组技术及在原始卵泡激活机制研究中的应用[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [42] CHEN Y Y, RUSSO D D, DRAKE R S, et al. Single-cell transcriptomics of staged oocytes and somatic cells reveal novel regulators of follicle activation[J]. *Reproduction*, 2022, 164(2): 55-70.
- [43] FORD E A, FROST E R, BECKETT E L, et al. Transcriptomic profiling of neonatal mouse granulosa cells reveals new insights into primordial follicle activation[J]. *Biology of reproduction*, 2022, 106(3): 503-514.
- [44] LI L, JI S Y, YANG J L, et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates follicular development by modulating the expression of Foxo3a signaling components[J]. *Molecular and cellular endocrinology*, 2014, 382(2): 915-925.
- [45] ZHANG L, ZOU J, WANG Z, et al. A subpathway and target gene cluster-based approach uncovers lncRNAs associated with human primordial follicle activation[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(13): 10525.
- [46] SAKAGUCHI K, KAWANO K, OTANI Y, et al. Relationship between amino acid metabolism and bovine in vitro follicle activation and growth[J]. *Animals*, 2023, 13(7): 1141.
- [47] ALBORZI P, JAFARI A M, AKBARINEJAD V, et al. Incorporation of arginine, glutamine or leucine in culture medium accelerates in vitro activation of primordial follicles in 1-day-old mouse ovary[J]. *Zygote*, 2020, 28(5): 1-8.
- [48] ZHANG X, ZHANG W, WANG Z, et al. Enhanced glycolysis in granulosa cells promotes the activation of primordial follicles through mTOR signaling[J]. *Cell death & disease*, 2022, 13(1): 87.

本文引用格式:

王 莹, 刘俐伶, 成俊萍. 原始卵泡激活相关应用及研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(6): 934-940. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.021

WANG Y, LIU L L, CHENG J P. Progress on application and research of primordial follicle activation [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(6): 934-940. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.021