



铁死亡在畜禽卵泡发育调控中的作用及机制

罗润箫^{1,2}, 李利^{1,2}, 张红平^{1,2}, 占思远^{1,2*}

(1. 四川农业大学动物科技学院, 成都 611130; 2. 畜禽种质资源与生物育种四川省重点实验室, 成都 611130)

摘要: 卵泡发育是雌性哺乳动物繁殖活动的基础, 主要包括原始卵泡的形成、卵泡募集、优势卵泡选择、成熟卵泡排卵以及贯穿整个发育过程的卵泡闭锁。铁死亡作为一种新型的细胞程序性死亡方式, 在卵泡发育, 尤其是闭锁过程中发挥着关键作用。本文系统综述了铁死亡的作用机制, 重点阐述铁死亡对卵泡闭锁、原始卵泡激活和卵母细胞成熟的影响, 以及抗氧化剂对其的调控作用, 以期对相关研究提供理论参考。

关键词: 铁死亡; 卵泡发育; 颗粒细胞; 调控机制

中图分类号: S814.1

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2026)03-1187-08

Function and Mechanism of Ferroptosis in Regulating Follicular Development in Livestock and Poultry

LUO Runxiao^{1,2}, LI Li^{1,2}, ZHANG Hongping^{1,2}, ZHAN Siyuan^{1,2*}

(1. College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China;

2. Farm Animal Germplasm Resources and Biotech Breeding Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 611130, China)

Abstract: Ovarian folliculogenesis is fundamental to the reproductive activity of female mammals, encompassing the formation of primordial follicles, follicular recruitment, dominant follicle selection, ovulation of mature follicles, and the follicular atresia process that persists throughout development. Ferroptosis, a novel form of regulated cell death, plays a critical role in follicular development, particularly during atresia. This review systematically explores the molecular mechanisms of ferroptosis, emphasizing its impact on follicular atresia, primordial follicle activation, and oocyte maturation, as well as the regulatory effects of antioxidants on ferroptosis. The aim is to provide a theoretical reference for further research in this domain.

Keywords: ferroptosis; follicular development; granulosa cells; regulation mechanism

* **Corresponding author:** ZHAN Siyuan, E-mail: siyuanzhan@sicau.edu.cn

卵泡作为卵巢的基本功能单位, 由颗粒细胞 (granulosa cells, GCs)、膜细胞、卵丘细胞、卵母细胞以及卵泡液等成分组成, 具有分泌激素和促进卵母细胞发育的功能。卵泡的发育状况直接影响雌性动物的繁殖性能和生殖健康, 其发育过程受到下丘

脑、垂体和卵巢等内分泌系统的调控^[1]。研究表明, 提高卵泡利用率是维持雌性哺乳动物繁殖力的关键因素之一^[2]。然而, 在哺乳动物卵巢发育过程中, 仅有不到1%的卵泡能够成熟并排卵^[3]。以母猪为例, 出生后10天, 其双侧卵巢中约有500万个原始

收稿日期: 2025-07-23

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFD1600703)

作者简介: 罗润箫, 硕士生, 主要从事羊遗传育种的研究, E-mail: luorunxiao@stu.sicau.edu.cn

* 通信作者: 占思远, 主要从事羊的遗传育种与繁殖研究, E-mail: siyuanzhan@sicau.edu.cn

卵泡(对比其他物种:牛 120 万个、绵羊 110 万个、小鼠 100 万个)^[4]。然而,在整个生殖周期内,母猪实际排卵的卵母细胞数量不超过 1 600 个,绝大多数卵泡发生闭锁或变性^[5]。而卵泡闭锁受到许多因素影响,如细胞凋亡、自噬和焦亡等在调控卵泡发育及闭锁过程中发挥重要作用。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,对维持原始卵泡池数量、卵泡发育和卵母细胞质量等至关重要^[6]。自噬可通过调控卵泡发育及生殖细胞活力而维持细胞稳态,但过度的自噬作用可能导致细胞死亡,从而诱导卵泡闭锁。Scudieri 等^[7]发现,羊闭锁卵泡 GCs 的自噬标志蛋白 LC3B-II 表达量显著上调,表明闭锁卵泡的 GCs 自噬增强与卵泡闭锁之间存在相关性。焦亡则通过氧化应激触发的 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)/Caspase-1 信号通路介导,GCs 中过表达 *NLRP3* 可诱导炎症性细胞死亡,进而导致卵泡闭锁和卵巢功能障碍^[8]。近年来发现的一种新型的细胞程序性死亡方式——铁死亡,以铁离子依赖性脂质过氧化和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 累积引发的细胞膜功能异常为特征,对畜禽卵泡发育及闭锁过程也发挥重要调控作用^[9,10]。鉴于畜禽繁殖性能与畜牧业经济效益密切相关,深入研究铁死亡在卵泡发育中的作用机制,不仅有助于开发新的调控策略,提高卵泡发育效率,还能有效减少卵泡闭锁的发生,从而提升畜禽繁殖性能。

1 铁死亡概述

1.1 铁死亡特征

2012 年, Dixon 等^[11]正式提出并命名 erastin 和 RSL3 诱导肿瘤细胞死亡的方式为“铁死亡”,其特征是 ROS 和脂质过氧化物积累介导的膜损伤引起细胞死亡。这种死亡与传统的凋亡、自噬和焦亡等同属于细胞程序性死亡,但其在形态学、生化和遗传学上有其明显的特征。在形态学方面,铁死亡主要导致细胞线粒体体积缩小、嵴结构退化及膜密度显著增加^[11,12],对细胞膜完整性及细胞核形态无显著影响^[13];在生物化学方面,GPX4 活性常伴随细胞内还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平下降而降低,导致脂质过氧化物清除障碍,同时, Fe^{2+} 通过芬顿反应催化 ROS 的生成,造成脂质过氧化产物蓄积和氧化还原失衡,最终触发铁依赖性死亡程序^[11,14];在遗传学上,铁死亡受多基因网络调控,主

要涉及脂质过氧化及铁稳态相关基因,其具体分子调控机制尚需深入探究。

1.2 铁死亡发生的分子机制(图 1)

1.2.1 铁代谢异常 铁稳态的失衡是铁死亡的核心调控因素。铁代谢的调控涉及铁离子的摄取、利用、储存和输出等多个环节^[15]。血浆中的 Fe^{3+} 易与转铁蛋白 (transferrin, TF) 结合,并通过细胞膜中的转铁蛋白受体 (transferrin receptors, TfR) 摄入胞内^[16]。进入细胞后, Fe^{3+} 经铁还原酶 STEAP3 还原为 Fe^{2+} ,并经二价金属离子转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 释放至胞质,从而转运至线粒体或直接在胞质中被利用,也可以储存在铁蛋白中,或者被膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 转运至胞外^[17]。然而, Fe^{2+} 过载时,则会与 H_2O_2 反应生成具有强氧化能力的羟自由基和 Fe^{3+} , Fe^{3+} 又被过氧化物进一步还原为 Fe^{2+} ,重新参与芬顿反应,形成 Haber-Weiss 循环,而循环中生成的羟基自由基,可产生大量 ROS,进而导致脂质过氧化物的积累^[18]。而当胞内 Fe^{2+} 水平过低时,核受体辅激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 作为选择性自噬受体,介导铁蛋白与溶酶体的结合,使得铁蛋白降解并增加游离铁的水平^[19]。

1.2.2 GPX4/GSH 系统失调 GPX4/GSH 氧化还原途径是铁死亡的关键抗氧化途径。GPX4 是哺乳动物细胞中磷脂过氧化物 (phospholipid peroxide, PLOOH) 还原的关键酶,它以 GSH 为底物,将 PLOOH 还原为无毒性脂质醇,阻断 ROS 链式反应,抑制铁死亡发生^[20]。GSH 是 GPX4 的辅助因子,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸通过肽键连接形成,其中半胱氨酸是其生物合成的关键限制因素^[21]。在哺乳动物细胞中,半胱氨酸可通过由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成的异二聚体以 1:1 的比例将胞膜内外的胱氨酸和谷氨酸进行交换,随后摄取的胱氨酸在谷胱甘肽还原酶或硫氧还蛋白还原酶 1 的作用下,还原为半胱氨酸,进而合成 GSH^[22]。研究发现, P53 可抑制 SLC7A11 的表达,从而减少细胞对胱氨酸的摄取,使得 GSH 合成减少,并且缺乏 GSH 使 GPX4 失活时,细胞还原能力下降,导致脂质过氧化物积累和铁死亡的发生^[23]。此外,由于 GPX4 催化中心含有硒代半胱氨酸的硒蛋白,所以硒是 GPX4 生物合成所必需的,因此消耗硒可增加发生铁死亡敏感性,补充硒则抑制铁死亡发生^[24]。

1.2.3 脂质过氧化损伤 脂质过氧化及其引起

的膜损伤是发生铁死亡的关键,含有多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的细胞膜特别容易与脂质自由基发生过氧化反应,进而导致脂质双层被破坏,影响膜功能,促进铁死亡进程^[25]。脂质过氧化反应包括依赖自由基介导的非酶促氧化过程以及由特定氧化酶(如脂氧合酶)催化的酶促反应。

非酶促氧化过程是一种自由基驱动的连锁反应,ROS和芬顿反应产生的羟基自由基可攻击PUFA的双烯丙基位点,夺取氢原子形成不稳定的碳中心自由基,后者立即与分子氧结合生成脂质过氧自由基^[26]。脂质过氧自由基继而夺取邻近PUFA的氢原子,生成脂质氢过氧化物并产生新的脂质自由基,引发脂质自由基连锁反应^[27]。值得注意的是,在 Fe^{2+} 的催化下,脂质氢过氧化物可进一步分解为高活性的脂质烷氧自由基,进而引发另一

脂质自由基链反应^[28]。当内源性抗氧化防御系统(如GPX4)功能受损时,这种铁依赖的级联放大反应将导致细胞膜完整性不可逆损伤^[29]。酶催化的脂质过氧化主要由脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)家族介导。LOX能特异性催化游离或酯化的PUFA发生氧化反应,生成具有生物活性的脂质过氧化氢产物^[30]。PUFA中的花生四烯酸(arachidonic acid, AA)及其衍生物肾上腺酸(adrenic acid, AdA)经酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain member 4, ACSL4)催化形成AA和AdA酰基CoA衍生物^[31]。AA和AdA酰基CoA衍生物在溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3作用下形成AA-磷脂酰乙醇胺和AdA-磷脂酰乙醇胺,随后被12/15-LOX氧化,从而产生脂质过氧化物,发生铁死亡^[32]。

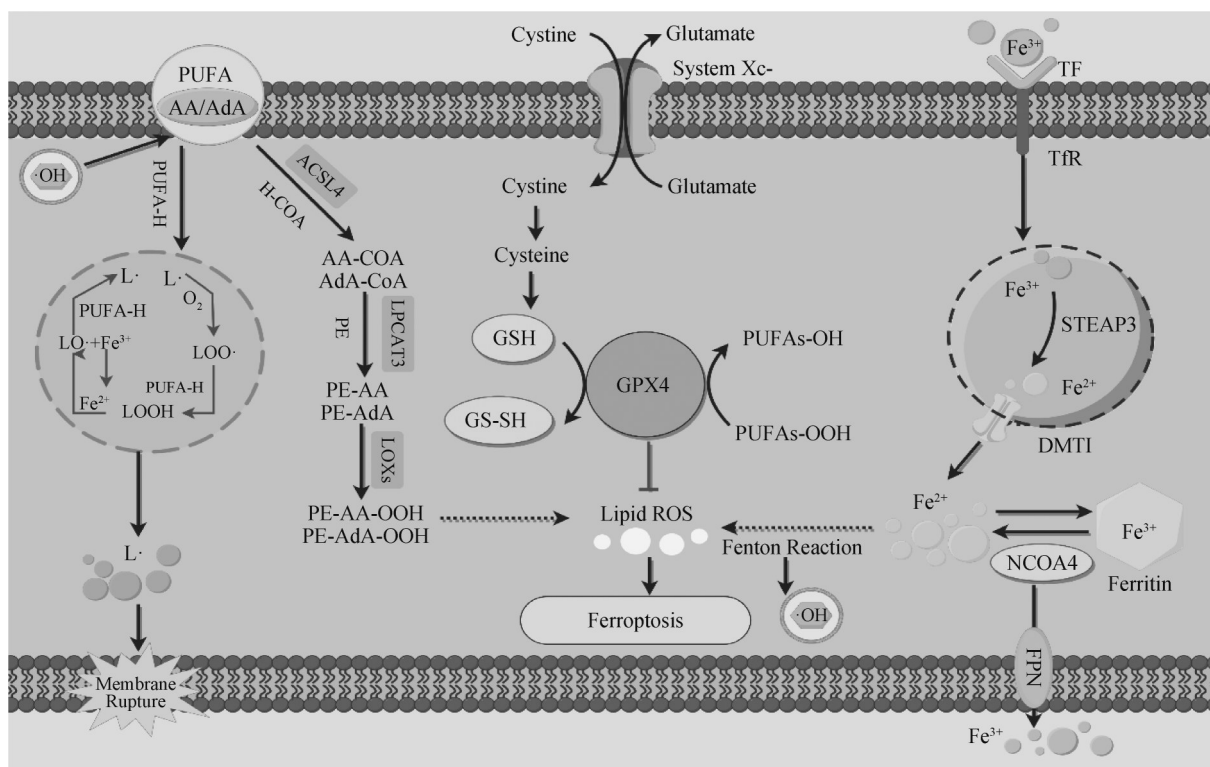


图1 铁死亡作用机制图(本图由Figdraw绘制)

Fig. 1 The mechanism of ferroptosis (drew by Figdraw)

2 铁死亡对卵泡发育的影响

卵泡发育过程中只有不到1%的卵泡发育成熟,大部分卵泡则会走向闭锁^[33,34]。随着卵泡发育相关研究的深入,越来越多研究证实铁死亡参与了卵泡发育过程,降低了卵泡的利用效率,而抗氧化

剂可有效缓解铁死亡对其的负面作用。

2.1 铁死亡促进卵泡闭锁

在哺乳动物中,卵泡闭锁可以维持优势卵泡的发育并提高卵母细胞质量,但异常的卵泡闭锁会导致卵巢早衰,降低动物的繁殖性能。近年研究发现,铁死亡是介导卵泡闭锁的重要机制。Terenina

等^[35]发现,在猪卵泡中,谷胱甘肽S转移酶 $\alpha 1$ (glutathione s-transferase alpha 1, GSTA1)与GSTA2的转录水平在健康卵泡显著高于闭锁卵泡,其可能通过增强谷胱甘肽代谢来减轻ROS积累,且铁死亡相关基因*NUPR1*的表达在健康卵泡与闭锁卵泡之间存在显著差异,其变化倍数超过5倍,提示闭锁卵泡中可能存在铁死亡。而在猪早期闭锁卵泡中,TF表达量显著降低,而铁伴侣蛋白PCBP表达升高,同时铁死亡相关基因(如*ACSL1*、*ATG5*)差异表达,并伴随GSH代谢异常,提示铁死亡参与调控卵泡闭锁^[36]。绵羊卵泡的转录组学与代谢组分析进一步证实,脂肪酸代谢和铁代谢是闭锁的关键特征,其中高剂量13-羟基十八碳二烯酸通过激活TfR和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)诱导不稳定的铁积累,从而触发铁死亡诱导卵泡闭锁^[37]。同时, Pan等^[38]通过铁死亡诱导剂erastin处理健康卵泡,发现处理后卵泡表型与自然闭锁卵泡相似,证明了铁死亡的促卵泡闭锁作用。

GCs的增殖与功能对卵泡发育至关重要,其凋亡是卵泡闭锁的直接原因。研究表明,GCs中铁死亡的发生可加速闭锁进程。例如,铁死亡诱导剂erastin处理的绵羊GCs表现出增殖抑制,MDA和ROS水平升高及GSH耗竭^[39];鸡GCs中也观察到线粒体外膜破裂、嵴减少或缺失等典型的铁死亡特征,且铁死亡相关蛋白GPX4和FTH1及T-GSH的含量、GSH/氧化型谷胱甘肽比率的表达水平显著降低,ACSL4和铁离子的表达水平显著升高,表明GCs的铁死亡发生与谷胱甘肽系统功能缺陷、铁代谢紊乱和ACSL4介导的脂质过氧化密切相关^[40]。Kang等^[41]发现,鹅闭锁卵泡和排卵后卵泡中的铁重链蛋白(ferritin heavy chain, FHC)表达水平较F1级发育卵泡分别上调45%和72%,且相较产蛋前期,产蛋期鹅卵巢组织的FHC表达水平显著升高。另外研究表明,FHC表达逐渐下调会诱导卵泡GCs萎缩,并伴随细胞凋亡率升高,表明铁蛋白介导的铁死亡是GCs死亡的关键机制^[42]。此外,玉米赤霉烯酮(ZEA)是饲料中较为常见的霉菌污染物,可通过诱导铁死亡途径导致卵泡GCs死亡。作为雌激素类似物,ZEA可破坏卵巢氧化还原稳态,显著提高ROS和MDA水平,同时耗竭GSH^[43]。此外,ZEA还可诱导GCs发生铁死亡现象,体外培养的GCs经 $50\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ZEA处理12 h后, Fe^{2+} 含量显著增加,同时下调Nrf2、FTH和GPX4等铁死亡关键抑制因

子的表达,而铁死亡抑制剂Fer-1能有效缓解ZEA诱导的细胞死亡^[44]。

外泌体在调控GCs铁死亡中也发挥重要作用。通过比较铁过载与正常条件下颗粒细胞外泌体中miRNAs的表达差异,发现其差异靶基因的信号通路包括铁死亡通路^[45]。同时,也有研究证明,添加闭锁卵泡的卵泡液(follicular fluid, FF)外泌体,显著提高了GCs中MDA含量、 Fe^{2+} 水平和线粒体膜电位,抑制了GCs的增殖,该现象可被铁死亡抑制剂ferrostatin-1恢复^[46]。进一步对健康卵泡和闭锁卵泡的FF外泌体进行蛋白质组学测序,发现血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HMOX1)在闭锁卵泡FF外泌体中高表达,且过表达HMOX1增加了铁蛋白自噬相关蛋白ATG5、LC3II和其受体NCOA4的表达,降低了铁死亡抑制因子FTH1、GPX4、PCBP2、FPN1的表达,还促进了细胞内 Fe^{2+} 积累和MDA水平增加,从而驱动了GCs中的铁死亡。

2.2 铁死亡影响原始卵泡激活和卵母细胞成熟

原始卵泡是哺乳动物卵巢中最早的卵泡类型,由停滞于减数分裂I双线期阶段的卵母细胞及其外包的扁平GCs组成^[47]。Wang等^[48]对小鼠原始卵泡组装过程中卵巢细胞的单细胞转录组测序进行研究,发现大多数与铁死亡相关的基因在卵母细胞和GCs中都高度表达,表明卵泡发育的早期阶段存在铁死亡现象。原始卵泡是雌性哺乳动物卵泡发育的基础,大多数原始卵泡保持休眠状态,直到被激活或退化^[49]。而低水平的ROS对维持原始卵泡休眠至关重要,原始卵泡内的卵母细胞表达高水平的细胞内抗氧化酶超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1),降低ROS积累,从而减少铁死亡。而当SOD1的表达被抑制时,ACSL4的水平显著上升,GPX4的水平则相应下降,但铁死亡抑制剂Fer-1的应用能够有效降低ACSL4的上调及GPX4的下调,从而显著减少原始卵泡的丢失^[50]。此外,体外培养原始卵泡时,原始卵泡更容易受到氧化应激等因素的影响,从而诱导铁死亡的发生,导致卵泡存活率下降。在一项研究中,通过机械分离牛原始卵泡并结合RNA-seq技术,揭示了铁死亡是体外培养卵泡死亡的关键因素,而补充甘氨酸可通过激活 $\text{Xc}^-/\text{GSH}/\text{GPX4}$ 通路将存活率维持在85%长达16 h^[51]。此外,原始卵泡被激活后才能进入生长阶段,经历完整的发育阶段才能排卵,然而卵泡发育

过程中表现出细胞快速增殖和类固醇生成增加,这些过程对铁的需求显著提升,但是铁过载会导致抗氧化防御机制受损,进而影响卵泡的正常发育^[52]。Hu等^[53]使用铁死亡诱导剂——铁铵柠檬酸处理猪卵母细胞发现,卵母细胞内 Fe^{2+} 浓度显著升高,极体排出率显著降低,卵母细胞异常率显著增加,表明铁过载诱导的铁死亡途径会抑制猪卵母细胞的减数分裂成熟。同时,在卵泡发育过程中,Basonuclin 1(BNC1)蛋白在调控卵母细胞脂质代谢和氧化还原稳态中发挥作用^[54]。研究发现,BNC1缺失会导致鼠卵母细胞中铁死亡相关基因(*Lpcat3*、*Slc3a2*和*Slc7a11*等)表达异常,铁死亡通路被激活,且ROS水平升高,GPX4水平下降,而Yes相关蛋白、TFR和ACSL4的表达水平显著上升,从而触发卵母细胞的铁死亡^[55]。

2.3 抗氧化剂干预作用

近年来,多种抗氧化剂在干预铁死亡、维持卵泡稳态方面的作用机制逐渐被揭示(表1),如槲皮素、甘氨酸和多亚精胺等能通过增强抗氧化能力和调节相关基因表达,有效减轻铁死亡对卵泡发育的负面影响。例如,10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 槲皮素处理能有效逆转Erastin诱导的鸡GCs铁死亡,具体表现为细胞活力提高、T-GSH含量和GSH/氧化型谷胱甘肽比值均显著增加,ROS水平降低,同时线粒体结构(包括外膜完整性和嵴数量)得到明显改善^[40]。这些结果说明槲皮素通过增强抗氧化防御系统和维持线粒体功能来抑制GCs的铁死亡。

甘氨酸作为GSH合成的重要前体,在保护猪卵

母细胞方面发挥着独特作用^[56]。研究显示,在卵母细胞体外成熟培养基中添加6 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 甘氨酸可显著提高GSH水平,抗氧化相关基因GPX4、SOD1、SOD2和过氧化物酶体相关基因PEX19和NRF2的表达增加,有效降低ROS引起的脂质过氧化。更重要的是,甘氨酸处理还能增强线粒体、过氧化物酶体和脂滴的功能,优化脂质代谢过程,从而抑制铁死亡并促进猪卵母细胞成熟及早期胚胎发育^[57]。这些发现揭示了甘氨酸通过多途径协同作用来维持卵母细胞氧化还原平衡的分子机制。而在对猪GCs的研究中发现, H_2O_2 处理组的GCs中自噬体数量增加,线粒体体积缩小,嵴结构增厚且膜破裂,提示细胞处于铁死亡状态,而亚精胺可通过调控FHC/ACSL4信号通路,显著抑制 H_2O_2 诱导的脂质过氧化与铁死亡^[58]。

多酚类化合物则通过调控铁代谢与氧化还原稳态抑制铁死亡。对580日龄海兰白鸡的研究表明,基础日粮中添加100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 多酚鞣花酸饲喂30 d后,与对照组相比,卵巢中小黄卵泡的数量显著增加,且GCs排列更加密集,其线粒体大多维持正常形态,嵴密集完整,内外膜界限清晰,同时小黄卵泡的铁含量和MDA水平显著降低,GSH水平和SLC7A11表达显著增加^[59]。此外,Wu等^[60]研究发现,芦丁可通过激活卵泡中的Nrf2/HO-1信号通路,上调HO-1的表达,从而抑制氧化应激并减轻铁死亡对老龄蛋鸡生殖系统的损伤。上述研究表明,靶向调控这一过程的关键抗氧化防御系统可能成为改善卵泡存活和生殖功能的新策略。

表1 抗氧化剂在卵泡铁死亡中的调控作用

Table 1 Regulatory role of antioxidants in ferroptosis within ovine and poultry follicular cells

抗氧化剂 Antioxidant	试验对象 Test subject	试验结果 Experimental result	参考文献 Reference
槲皮素 Quercetin	鸡GCs	GCs活力提高、T-GSH含量和GSH/氧化型谷胱甘肽比值增加,ROS降低,线粒体结构改善	[40]
甘氨酸 Glycine	猪卵母细胞	提高GSH水平,GPX4、SOD1、SOD2与PEX19、NRF2表达增加,降低ROS引起的脂质过氧化。增强线粒体、过氧化物酶体和脂滴功能,优化脂质代谢过程,抑制铁死亡并促进猪卵母细胞成熟及早期胚胎发育	[57]
亚精胺 Spermidine	猪GCs	调控FHC/ACSL4信号通路,显著抑制 H_2O_2 诱导的脂质过氧化与铁死亡	[58]
多酚鞣花酸 Polyphenol ellagic acid	海兰白鸡卵泡	小黄卵泡的数量显著增加,且GCs排列更加密集,其线粒体大多维持正常形态,嵴密集完整,内外膜界限清晰,同时小黄卵泡的铁含量和MDA水平显著降低,GSH水平和SLC7A11表达显著增加	[59]
芦丁 Rutin	蛋鸡卵泡	激活Nrf2/HO-1信号通路,上调HO-1的表达,抑制氧化应激并减轻铁死亡对老龄蛋鸡生殖系统的损伤	[60]

3 小结与展望

综上所述,铁死亡作为一种新型的细胞程序性死亡方式,在畜禽卵泡发育(尤其是闭锁过程中)发挥着关键的调控作用。GCs作为卵泡主要功能细胞,其铁死亡状态直接影响卵泡命运,而抗氧化剂能够有效缓解GCs铁死亡。目前仍存在铁死亡在卵泡不同发育阶段调控机制不清晰,与其它细胞死亡方式的互作关系不清楚等问题。因此,深入探究铁死亡在卵泡发育中的分子机制,并开发基于分子靶点的精准调控策略,对于提高畜禽繁殖效率具有重要意义。

参考文献 (References):

- [1] ORISAKA M, MIYAZAKI Y, SHIRAFUJI A, et al. The role of pituitary gonadotropins and intraovarian regulators in follicle development: a mini-review [J]. *Reprod Med Biol*, 2021, 20(2): 169-175.
- [2] JINNO M. Ovarian stimulation by promoting basal follicular growth [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2025, 23(1): 35-57.
- [3] HIRSHFIELD A N. Development of follicles in the mammalian ovary [J]. *Int Rev Cytol*, 1991, 124(1): 43-101.
- [4] MANABE N, GOTO Y, MATSUDA-MINEHATA F, et al. Regulation mechanism of selective atresia in porcine follicles: regulation of granulosa cell apoptosis during atresia [J]. *J Reprod Dev*, 2004, 50(5): 493-514.
- [5] XI H M, CHEN X Y, WANG X L, et al. Role of programmed cell death in mammalian ovarian follicular atresia [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2025, 247(1): 106667-106678.
- [6] REGAN S L P, KNIGHT P G, YOVICH J L, et al. Granulosa cell apoptosis in the ovarian follicle—A changing view [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 61-71.
- [7] SCUDIERI A, VALBONETTI L, PERIC T, et al. Autophagy is involved in granulosa cell death and follicular atresia in ewe ovaries [J]. *Theriogenology*, 2024, 226(1): 236-242.
- [8] YIN Y L, LI H X, QIN Y T, et al. Moxibustion mitigates mitochondrial dysfunction and NLRP3 inflammatory activation in cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency rats [J]. *Life Sci*, 2023, 314(1): 121283-121295.
- [9] CHESNOKOV M S, MAMEDOVA A R, ZHIVOTOVSKY B, et al. A matter of new life and cell death: programmed cell death in the mammalian ovary [J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 31-65.
- [10] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88-101.
- [11] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of non-apoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [12] YAGODA N, RECHENBERG M, ZAGANJOR E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864-868.
- [13] YU Y, YAN Y, NIU F L, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 1-10.
- [14] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [15] KULASZYŃSKA M, KWIATKOWSKI S, SKONIECZNA-ŻYDECKA K. The iron metabolism with a specific focus on the functioning of the nervous system [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 595-612.
- [16] GUO Q, QIAN C, WANG X Y, et al. Transferrin receptors [J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(4): 724-732.
- [17] WANG S H, KONG X Z, YANG J Y, et al. STEAP3 alleviates inflammation and fibrosis via iron metabolism in ischemia/reperfusion-associated lung injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(7): 167912-167924.
- [18] TORTI S V, MANZ D H, PAUL B T, et al. Iron and cancer [J]. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38(1): 97-125.
- [19] HOELZGEN F, NGUYEN T T P, KLUKIN E, et al. Structural basis for the intracellular regulation of ferritin degradation [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3802-3812.
- [20] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts in parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [21] KUANG F M, LIU J, TANG D L, et al. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(1): 586578-586588.
- [22] KOPPULA P, ZHANG Y L, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads

- of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1): 12-25.
- [23] JIANG L, KON N, LI T Y, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [24] ALIM I, CAULFIELD J T, CHEN Y X, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1262-1279.
- [25] ZHENG Y X, SUN J L, LUO Z T, et al. Emerging mechanisms of lipid peroxidation in regulated cell death and its physiological implications[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 859-878.
- [26] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology, and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [27] ANTHONYMUTHU T S, KENNY E M, BAYIR H. Therapies targeting lipid peroxidation in traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2016, 1640(Pt A): 57-76.
- [28] REIS A, SPICKETT C M. Chemistry of phospholipid oxidation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(10): 2374-2387.
- [29] VALKO M, MORRIS H, CRONIN M T D. Metals, toxicity and oxidative stress [J]. *Curr Med Chem*, 2005, 12(10): 1161-1208.
- [30] WOOD I, TROSTCHANSKY A, RUBBO H. Structural considerations on lipoxygenase function, inhibition and crosstalk with nitric oxide pathways[J]. *Biochimie*, 2020, 178(1): 170-180.
- [31] DOLL S, PRONETH B, TYURINA Y Y, et al. Acs14 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [32] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [33] ZHANG Y J, GONG S, SU Y P, et al. Follicular development in livestock: influencing factors and underlying mechanisms[J]. *Anim Sci J*, 2021, 92(1): 13657-13684.
- [34] ZHOU J W, PENG X W, MEI S Q. Autophagy in ovarian follicular development and atresia [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(4): 726-737.
- [35] TEREININA E, FABRE S, BONNET A, et al. Differentially expressed genes and gene networks involved in pig ovarian follicular atresia [J]. *Physiol Genomics*, 2017, 49(2): 67-80.
- [36] ZHANG J B, LIU Y, YAO W, et al. Initiation of follicular atresia: gene networks during early atresia in pig ovaries[J]. *Reproduction*, 2018, 156(1): 23-33.
- [37] SONG Y K, HAI E, HE L X, et al. Linoleic acid metabolite 13-Hydroxyoctadecadienoic acid as a biphasic ferroptosis modulator in granulosa cells: multi-omics analysis of ovine atretic follicles [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1610621-1610638.
- [38] PAN Y H, GAN M L, WU S, et al. TRF-Gly-GCC in atretic follicles promotes ferroptosis in granulosa cells by down-regulating MAPK1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9061-9076.
- [39] ABUDUREYIMU G, WU Y S, CHEN Y, et al. MiR-134-3p targets HMOX1 to inhibit ferroptosis in granulosa cells of sheep follicles [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 3-14.
- [40] WEI S, AMEVOR F K, DU X X, et al. Quercetin mitigates iron-induced cell death in chicken granulosa cell [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2024, 15: (4) 168-189.
- [41] KANG B, JIANG D M, MA R, et al. Evidence for a role of ferritin heavy chain in mediating reproductive processes of geese [J]. *Reprod Biol*, 2015, 15(4): 205-209.
- [42] 王鑫, 蒋易龙, 王泽龙, 等. 细胞程序性死亡在卵泡闭锁中的作用及机制[J]. 生理学报, 2023, 75(1): 82-90.
- WANG X, JIANG Y L, WANG Z L, et al. Mechanism of programmed cell death in follicular atresia[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2023, 75(1): 82-90. (in Chinese)
- [43] TATAY E, ESPÍN S, GARCÍA-FERNÁNDEZ A J, et al. Oxidative damage and disturbance of antioxidant capacity by zearalenone and its metabolites in human cells[J]. *Toxicol in Vitro*, 2017, 45(P3): 334-339.
- [44] 高宏旭. 铁死亡介导玉米赤霉烯酮对母猪卵巢雌激素合成抑制作用的研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2025.
- GAO H X. Study on ferroptosis mediated inhibition of Zearalenone on ovarian estrogen synthesis in sow [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2025. (in Chinese)
- [45] NI Z X, LI Y S, SONG D, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 579-594.
- [46] ZHANG Y, JIANG Y L, DONG X Q, et al. Follicular fluid-derived exosomal HMOX1 promotes granulosa

- cell ferroptosis involved in follicular atresia in geese (*Anser cygnoides*) [J]. *Poult Sci*, 2024, 103 (8) : 103912-103929.
- [47] ADHIKARI D, LIU K. Molecular mechanisms underlying the activation of mammalian primordial follicles[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(5):438-464.
- [48] WANG J J, GE W, ZHAI Q Y, et al. Single-cell transcriptome landscape of ovarian cells during primordial follicle assembly in mice [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(12):3001025-3001054.
- [49] HAMAZAKI N, KYOGOKU H, ARAKI H, et al. Reconstitution of the oocyte transcriptional network with transcription factors[J]. *Nature*, 2021, 589(7841) : 264-269.
- [50] QIN S G, CHI X Y, ZHU Z J, et al. Oocytes maintain low ROS levels to support the dormancy of primordial follicles[J]. *Aging Cell*, 2024, 24(1):14338-14355.
- [51] DEY P, MONFERINI N, DONADINI L, et al. Early signaling pathways during in vitro culture of isolated primordial follicles [J]. *Mol Hum Reprod*, 2025 (1) : 26-87.
- [52] TONAI S, KAWABATA A, NAKANISHI T, et al. Iron deficiency induces female infertile in order to failure of follicular development in mice [J]. *J Reprod Dev*, 2020, 66(5):475-483.
- [53] HU W Y, ZHANG Y, WANG D L, et al. Iron overload-induced ferroptosis impairs porcine oocyte maturation and subsequent embryonic developmental competence in vitro [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 (1):673291-673302.
- [54] MA J, ZENG F Y, SCHULTZ R M, et al. Basonuclin: a novel mammalian maternal-effect gene [J]. *Development*, 2006, 133(10):2053-2062.
- [55] WANG F X, LIU Y F, NI F D, et al. BNC1 deficiency-triggered ferroptosis through the NF2-YAP pathway induces primary ovarian insufficiency [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5871-5888.
- [56] LI S, GUO Q, WANG Y M, et al. Glycine treatment enhances developmental potential of porcine oocytes and early embryos by inhibiting apoptosis [J]. *J Anim Sci*, 2018, 96(6):2427-2437.
- [57] GAO L P, ZHANG C, ZHENG Y Y, et al. Glycine regulates lipid peroxidation promoting porcine oocyte maturation and early embryonic development [J]. *J Anim Sci*, 2022, 101(1):1-11.
- [58] NIU C Y, JIANG D M, GUO Y N, et al. Spermidine suppresses oxidative stress and ferroptosis by Nrf2/HO-1/GPX4 and Akt/FHC/ACSL4 pathway to alleviate ovarian damage [J]. *Life Sci*, 2023, 332(1) : 122109-122130.
- [59] YUAN Q Y, WANG X Y, XIAO Y Y, et al. Attenuating effect of a polyphenol ellagic acid on ovarian aging by inhibiting the ferroptosis pathway in low-yield laying chickens [J]. *Antioxidants*, 2025, 14 (5):614-641.
- [60] WU Y Y, ZHOU S, ZHAO A, et al. Protective effect of rutin on ferroptosis-induced oxidative stress in aging laying hens through Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(3):598-611.

(编辑 郭云雁)