

卵巢衰老的研究进展：从机制研究到临床管理

金一丹^{1*}, 冯小文¹, 周勇¹, 吴瑞瑾^{1,2,3#}

¹浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州

²中华人民共和国浙江省妇女生殖健康重点实验室, 浙江 杭州

³中华人民共和国浙江省妇产科临床研究中心, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月3日

摘要

卵巢衰老不仅是女性生殖健康领域的核心议题, 也是多系统健康变化的重要生物学基础, 与生育能力下降, 内分泌紊乱及多种慢性疾病风险增加密切相关。随着人口老龄化及生育年龄推迟, 卵巢衰老问题日益受到临床关注。本文围绕卵巢衰老的研究进展, 从发生机制、高危因素进行系统综述, 并重点总结卵巢功能的临床评估方法及其对女性整体健康的多维影响。同时, 对现有治疗和干预策略的应用现状与局限性进行归纳分析, 并对未来个体化管理和精准干预的发展方向进行展望, 以期对卵巢衰老的临床评估与综合管理提供参考。

关键词

卵巢衰老, 氧化应激, 生物标志物, 个体化治疗, 综合管理

Advances in Ovarian Aging Research: From Mechanistic Insights to Clinical Management

Yidan Jin^{1*}, Xiaowen Feng¹, Yong Zhou¹, Ruijin Wu^{1,2,3#}

¹Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²Women's Reproductive Health Key Laboratory of Zhejiang Province, People's Republic of China, Hangzhou Zhejiang

³Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, People's Republic of China, Hangzhou Zhejiang

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 3, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 金一丹, 冯小文, 周勇, 吴瑞瑾. 卵巢衰老的研究进展: 从机制研究到临床管理[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 516-524. DOI: 10.12677/acm.2026.163818

Abstract

Ovarian aging is a central issue in women's reproductive health and represents a fundamental biological basis for multisystem health changes. It is closely associated with declining fertility, endocrine dysfunction, and an increased risk of various chronic diseases. With population aging and the trend toward delayed childbearing, ovarian aging has received growing attention in clinical practice. This review systematically summarizes recent advances in ovarian aging, focusing on underlying mechanisms and risk factors. Particular emphasis is placed on clinical approaches for assessing ovarian function and the multidimensional impact of ovarian aging on women's overall health. In addition, current therapeutic and interventional strategies are reviewed with respect to their clinical applications and limitations, and future directions toward individualized management and precision intervention are discussed, with the aim of providing a reference for the clinical evaluation and comprehensive management of ovarian aging.

Keywords

Ovarian Aging, Oxidative Stress, Biomarkers, Individualized Treatment, Comprehensive Management

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢功能随着女性年龄增长而逐渐减退，是生殖系统的自然过程，随着女性生育年龄整体推迟、老龄化趋势加剧[1]以及卵巢衰老的进展速度和表现形式在不同个体中表现出显著差异，这种差异不仅影响女性的生育结局，其带来的长期健康管理问题都是目前面临的新挑战[2]。在临床实践中，部分女性在相对年轻阶段即出现卵巢功能明显下降，而另一些女性则可在较晚年龄仍维持较好的卵巢储备状态，其潜在机制尚未完全阐明。

近年来，越来越多的基础研究聚焦在卵巢衰老的分子调控、氧化应激及免疫微环境等方面，并取得了重要进展[3]。同时，卵巢功能评估指标和干预手段不断更新。然而，这些研究成果在临床应用中仍面临诸多问题，包括评估指标解读不一致、不同人群间适用性差异明显，以及干预策略的个体化程度有限等。这些因素在一定程度上限制了卵巢衰老相关研究成果向临床决策的有效转化。

基于上述背景，系统梳理卵巢衰老的研究进展，并从临床可应用的角度整合机制认识、风险因素、功能评估及管理策略，对于优化临床判断和指导生命全周期管理具有重要意义。文章整合国内外研究成果，对卵巢衰老的发生机制、临床评估方法及干预策略进行综述，旨在为卵巢衰老的规范化评估与综合管理提供参考。

2. 卵巢衰老的发生机制

2.1. 细胞与分子基础

卵巢衰老是一个多层次、多因素共同作用的复杂生物学过程，涉及卵泡数量与质量的持续下降、卵巢微环境改变以及内分泌调控失衡等多个方面。近年来的研究表明，在细胞层面上，颗粒细胞(granulosa

cells, GCs)功能异常在卵巢衰老进程中具有关键作用,其增殖能力下降、凋亡及自噬水平改变,直接影响卵泡的发育与存活。在细胞器层面,线粒体功能障碍亦被认为是卵巢衰老的重要特征之一。研究显示,中年小鼠卵巢中 NADase CD38 表达增加, NAD⁺水平降低,而 CD38 缺失在一定程度上减轻卵巢衰老,维持老年小鼠的生育能力和卵泡储备[4]。上述结果提示,维持细胞能量代谢稳态可能对延缓卵巢功能衰退具有潜在意义。在遗传层面,大规模人群研究已鉴定出多种与自然绝经年龄(ANM)相关的遗传位点。一项涵盖约 200,000 名欧洲血统女性的研究共确定了 290 个与卵巢衰老相关的遗传决定因素,这些基因多与 DNA 损伤修复过程密切相关[5]。此外,遗传因素还可通过调控细胞周期等生物学过程影响卵巢衰老进程,一些非编码 RNA 如微小 RNAs (microRNAs, miRNAs)、长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs)和环状 RNAs (circular RNAs, circRNAs)可通过调节基因表达,影响 GCs 的凋亡、自噬、增殖和类固醇合成等功能[6]。

总体而言,现有研究从多个层面揭示了卵巢衰老的分子生物学基础,为理解其发生发展提供了重要线索,然而,目前相关证据主要来源于基础研究,如何将基础研究成果有效转化为临床评估和干预策略,仍是未来研究的重点方向。

2.2. 氧化应激与线粒体功能失衡

氧化应激在卵巢衰老过程中扮演着关键角色。研究表明,随着卵巢衰老,氧化应激水平升高,导致细胞损伤和功能障碍。对猪卵巢的研究发现,与年轻卵巢相比,老年卵巢中 GCs 的凋亡水平相对较高,这与衰老卵巢中氧化应激升高与抗氧化基因下调相关[7]。

此外,氧化应激还与多种信号通路相互作用影响卵巢衰老。例如,在卵母细胞衰老过程中,FOXMI 基因表达增加,通过调节 p21 影响氧化应激、线粒体功能和 DNA 损伤反应[8]。同时,氧化应激还可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)等信号通路,调节抗氧化酶的表达,试图维持细胞内氧化还原平衡,但随着衰老加剧,这种调节能力逐渐减弱,导致卵巢功能进一步衰退。

2.3. 免疫微环境与慢性炎症

卵巢衰老过程中免疫系统也发生显著变化。通过对小鼠卵巢的单细胞 RNA 测序和流式细胞术分析发现,随着年龄增长,卵巢免疫细胞组成向适应性免疫发生广泛转变,炎症介质表达总体下降,而衰老细胞识别受体表达增加[9]。这表明卵巢衰老时,免疫系统对炎症刺激的应对方式发生改变,可能影响卵泡的发育和维持。同时,研究发现衰老卵巢中存在局部炎症反应增强的现象,炎症因子水平升高,如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)等,可能通过影响卵巢微环境,导致卵泡数量和质量下降[10]。此外,免疫细胞在衰老卵巢中的聚集和功能改变也不容忽视。巨噬细胞作为卵巢组织稳态和免疫监视的重要细胞,在卵巢衰老时其吞噬功能受损。对老年小鼠和 H₂O₂ 诱导的衰老巨噬细胞研究发现,其吞噬功能下降,导致衰老和凋亡的颗粒细胞清除不足,增加卵巢功能衰退的风险[11]。而给予低分子量壳聚糖 (LMWC)可增强巨噬细胞吞噬功能,减轻卵巢衰老,提示调节免疫系统功能可能成为延缓卵巢衰老的潜在策略。另外,淋巴细胞在衰老卵巢中的积累也可能通过免疫反应影响卵巢功能,但其具体机制仍有待进一步深入研究。

3. 卵巢功能衰退的危险因素

3.1. 遗传与自身免疫

卵巢功能衰退受多种高危因素影响。原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)是指发生于 40 岁以下女性的卵巢功能减退,以月经紊乱,雌激素波动性下降和卵泡刺激素(follicle-stimulating

hormone, FSH)升高为特征。该疾病约 20%~25%的病例由遗传因素导致, 包括染色体异常(如 X 染色体非整倍体、结构 X 染色体异常等)、单基因突变(如卵泡刺激素受体 FSHR)以及线粒体功能缺陷和非编码 RNAs 异常等[12]。自身免疫因素也不容忽视, 对 33 名年龄小于 40 岁、患有亚临床 - 临床自身免疫性 Addison 病但月经正常排卵的女性进行 10 年随访发现, 类固醇细胞抗体(StCA)高滴度的患者更容易发展为自身免疫性 POI [13]。

3.2. 环境暴露

环境因素对卵巢衰老有着重要影响, 流行病学和实验证据表明, 环境中的内分泌干扰化学物质(EDCs)如双酚 A、邻苯二甲酸盐等可干扰激素信号通路, 导致卵巢储备改变、卵母细胞质量下降和卵泡生成异常, 增加卵巢衰老风险[14]。

3.3. 生活方式与代谢因素

在生活方式方面, 饮食结构对卵巢衰老有影响, 已有研究提示, 以蔬果、谷物、橄榄油和鱼类为主要特征的地中海饮食模式, 可能通过减轻慢性炎症和氧化应激水平, 对卵巢功能衰退产生潜在保护影响。一项针对受孕困难女性的研究显示, 更严格遵循地中海饮食模式可能更有助于提高生育力[15]。此外, 富含抗氧化剂的饮食如摄入富含维生素 C、E, 类黄酮等食物, 可能通过缓解氧化应激对卵巢细胞的损伤, 在一定程度上发挥保护作用。相反, 高糖、高脂肪饮食则可能加重代谢负担, 促进卵巢衰老[16]。肥胖被认为是卵巢衰老的重要危险因素之一, 其可能通过影响激素水平、诱发慢性炎症反应及增强氧化应激等多种机制, 加速卵巢衰老进程。对不同生殖衰老阶段女性的研究发现, 肥胖女性的卵巢功能指标如抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平较低, 且常伴随肌肉力量下降及生活质量降低[17], 相反, 规律地每周进行中等强度的身体活动(如每周 ≥ 150 分钟的有氧运动, 包括快走、游泳或骑行)与卵巢功能恢复及激素水平改善相关, 研究显示每周运动时间 ≥ 1.5 小时则有利于间歇性卵巢功能恢复[18]。此外, 吸烟、饮酒、压力等因素也与卵巢衰老有关。吸烟可增加氧化应激, 导致 DNA 损伤和细胞凋亡, 加速卵巢衰老, 研究表明, 被动吸烟与 POI 患者间歇性卵巢功能恢复呈负相关[18]; 长期高压状态可能影响下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的功能, 干扰激素平衡, 进而影响卵巢功能。

4. 卵巢衰老的评估与表现

4.1. 内分泌变化

卵巢衰老伴随着显著的内分泌变化。主要表现为卵巢激素分泌逐渐下降, 继而引发下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴负反馈减弱。随着年龄增长, 雌激素水平逐渐下降, 促性腺激素如卵泡刺激素和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平升高, 提示卵巢反应性下降、卵巢储备逐渐耗竭, 此外, 个体代谢状态如肥胖及相关遗传背景可能影响激素变化轨迹[19], 但其临床意义仍需更多高质量研究进一步明确。

4.2. 卵巢储备功能评估

卵巢功能的生物标志物对于诊断卵巢衰老具有重要意义。AMH 是目前常用的生物标志物之一, 其值稳定, 能较好地反映卵巢内卵泡的储备。研究表明, AMH 水平与卵巢储备功能密切相关, 在预测化疗后卵巢功能方面也具有一定价值。对 144 名接受环磷酰胺化疗的绝经前乳腺癌女性研究发现, 化疗诱导的闭经与化疗前 AMH 水平、E2 水平和 FSH 水平相关, 月经恢复与化疗前 AMH 水平相关, 且在年龄 > 35 岁的患者中, 化疗后血清 AMH 水平显著下降[20]。此外, 窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)即通过经阴道超声评估双侧卵巢中可见窦卵泡数量, 也是评估卵巢功能的重要指标。对 689 名接受 IVF 的女性研

究发现, AFC 与 AMH 是预测总卵母细胞数的最佳标志物, 独立于年龄、FSH 和 LH 水平, 且 AFC 的截断值为 6 时, 对正常反应者和绝对低反应组(周期取消)的预测具有一定准确性[21]。同时, 一些基因多态性也可作为潜在的生物标志物。例如, rs2153157 (SYCP2L)与获得一个卵母细胞所需的重组 FSH (rFSH)量以及生化和临床妊娠机会相关, 但尚不足以常规用于临床评估[22]。在临床上, 评估卵巢衰老时往往需要结合症状、激素水平及卵巢储备指标进行综合判断。

4.3. 卵巢衰老的全身影响

卵巢衰老可以体现在女性的外观及代谢上。随着雌激素水平下降, 皮肤的胶原合成减少, 导致皮肤变薄、弹性降低、皱纹增多。研究表明, 绝经后女性由于卵巢功能衰退, 雌激素缺乏, 皮肤老化的表现更为明显, 如皮肤干燥、松弛等问题加剧[23]。卵巢功能衰退还会导致雄激素与雌激素比例失衡, 使得女性出现毛发稀疏、变细, 甚至出现类似男性的脱发模式。同时雌激素缺乏及代谢率下降可促使脂肪分布改变, 绝经后女性更容易出现腹部脂肪堆积, 呈现向心性肥胖。对不同年龄阶段女性的研究发现, 随着年龄增长和卵巢功能的衰退, 身体脂肪含量增加, 尤其是腹部脂肪, 这不仅影响外观, 还增加了心血管疾病等健康风险[17]。面部特征也发生微妙变化, 研究表明可能影响女性的吸引力[24]。

卵巢衰老亦与多系统健康风险密切相关。在骨骼系统方面, 雌激素缺乏, 破骨细胞活性增加, 骨吸收超过骨形成, 从而增加骨质疏松的风险。研究, 绝经后女性骨质疏松的发病率显著高于绝经前女性, 且骨折风险也相应增加[25]。在心血管系统方面, 血脂代谢异常、血管内皮功能受损及炎症反应增强等因素可共同增加心血管事件风险。对 POI 患者的研究发现, 其心血管疾病风险因素如血脂异常更为常见, 心血管疾病的发病风险也相对较高[26]。此外, 泌尿生殖道萎缩, 出现尿频、尿急、尿痛、反复泌尿感染, 以及阴道干涩、性交疼痛等生殖系统症状, 严重影响女性的生活质量[25]。同时, 还有研究表明卵巢衰老可能与认知功能下降相关, 雌激素对神经系统具有保护作用, 卵巢衰老可能影响神经递质的合成和传递, 增加认知障碍和老年痴呆的发病风险[27], 但具体机制仍有待进一步研究。因此卵巢衰老的管理不应局限于生殖结局, 应纳入骨健康、心血管风险、泌尿生殖症状及认知功能的综合评估与随访, 即进行全生命周期的管理。

在精神心理方面, 雌激素水平波动和下降可增加情绪波动、焦虑和抑郁风险。对围绝经期女性的研究发现, 该时期女性患抑郁症的风险较其他时期增加 2~4 倍, 且抑郁症状的严重程度与激素水平波动相关[28]。而卵巢衰老带来的生育能力下降、身体外观和内在器官功能的改变, 也会给女性带来心理压力和困扰, 影响其自尊心和自信心。同时, 潮热、盗汗等伴随症状可干扰睡眠结构, 使女性更易出现失眠、多梦等睡眠问题, 影响睡眠质量。对绝经前后女性的睡眠质量调查发现, 绝经后女性睡眠障碍的发生率明显高于绝经前女性, 且睡眠质量下降与情绪问题相互影响, 形成恶性循环[29]。这些心理变化还可能影响女性的社交活动和人际关系, 导致社交退缩等问题, 因此, 在临床实践中应关注心理筛查与睡眠管理, 必要时给予相应的心理支持和干预。

5. 卵巢衰老的治疗与管理策略

5.1. 激素替代疗法

激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)是目前最常用的治疗方法。HRT 能有效缓解绝经相关症状, 如潮热、盗汗、阴道干涩等。对 152 名绝经女性的研究发现, 接受 HRT 联合常规治疗的观察组, 其 Kupperman 绝经指数(KMI)和睡眠质量评分(SRSS)低于仅接受常规治疗的对照组, 情绪状态(PANAS 评分)改善更明显, 治疗总有效率更高, 且两组不良反应发生率相当[29]。HRT 在预防慢性疾病方面也有一定作用。分析不同研究结果发现, 对于症状性、早期绝经的女性, 在 60 岁之前或绝经 10 年内开始使用

HRT, 可预防骨质疏松和心血管疾病[30]。然而, HRT 的使用也存在争议, 部分研究指出其可能增加某些疾病的风险, 如乳腺癌、子宫内膜癌等。因此, 在使用 HRT 时, 需充分评估患者的个体情况, 权衡利弊, 根据患者的年龄、绝经时间、健康状况等因素, 选择合适的激素类型、剂量和治疗时间, 以最大程度发挥其益处, 降低风险。

5.2. 非激素干预

非激素干预可作为卵巢衰老综合管理的辅助策略。褪黑素作为一种重要的抗氧化剂, 动物研究提示, 长期补充褪黑素, 可能通过改善氧化应激状态、维持端粒与线粒体功能以及减少自噬等多种机制延缓卵巢功能衰退[31]。值得注意的是, 一项纳入 68 例接受辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)女性的随机对照研究显示, 褪黑素(3 mg/d)补充组取卵数、受精率及优质胚胎率均显著高于安慰剂组, 同时其生化妊娠率亦明显提升, 提示褪黑素可能通过改善卵泡内氧化应激状态从而优化 ART 结局[32], 但总体而言, 现有临床研究样本有限, 仍需要更多中心随机试验进一步验证其长期疗效与安全性。部分植物提取物及营养补充剂亦被用于探索性干预, 例如虾青素, 动物研究表明其可能通过增强抗氧化能力、改善卵巢微环境而产生潜在获益[33]。但其在人群中的证据仍不足。氧化应激可以介导遗传物质、信号通路、转录因子和卵巢微环境的变化, 加速卵母细胞和 GCs 衰老。一些具有抗氧化作用的膳食补充剂, 例如白藜芦醇、姜黄素, 研究发现, 白藜芦醇可通过激活 SIRT1 信号通路, 抵消氧化应激对卵巢的不良影响, 改善卵巢功能, 增加卵泡数量和质量, 延缓卵巢衰老[34]。维生素 C、E 也具有抗氧化作用, 其可通过减少自由基来降低对卵巢细胞的损伤。一些卵巢功能减退的女性补充维生素 C 和 E 后, 部分患者的卵巢功能指标如 AMH 水平有所改善[35]。同时, 一些富含 ω -3 脂肪酸的膳食补充剂, 可能通过调节炎症反应和激素平衡, 对卵巢衰老产生积极影响。因此, 非激素干预更适合作为生活方式管理的补充, 应避免替代标准治疗, 并在临床应用中强调个体化与循证评估。

5.3. 新兴策略

针对不同个体的发病机制和生理特点, 开发个性化的治疗方案将逐渐成为趋势。例如对于因线粒体功能障碍导致卵巢衰老的患者, 可采用线粒体靶向治疗, 如补充 NAD⁺前体烟酰胺核糖(NR), 增加卵巢 NAD⁺含量, 从而改善线粒体功能, 增加卵泡数量、排卵潜力和活产率, 减少活性氧和纺锤体异常[36]。近年来, 再生医学也为卵巢衰老及相关功能减退的治疗提供了新思路。其中, 基于干细胞的治疗展现出巨大潜力。研究表明, 不同来源的干细胞(如间充质干细胞、诱导多能干细胞等)能够通过归巢效应和旁分泌作用, 分泌多种细胞因子、生长因子和外泌体, 从而改善卵巢微环境、抑制卵泡凋亡并促进残存卵泡的增殖与活化, 最终改善衰老卵巢的储备功能[37]。另外富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)卵巢注射治疗作为一种更具操作性和安全性的方案, 在临床已有应用。因其富含大量生长因子(如 VEGF、PDGF、IGF-1 等), 可以明显改善卵巢激素水平和卵巢储备状态, 甚至帮助一些患者成功实现受孕, 其具体机制可能是改善卵巢微环境与血供、发挥抗氧化及抗炎作用[38][39]。这些新兴疗法的具体作用机制以及临床治疗的有效性和安全性仍需开展更多的基础及临床研究。未来, 随着对卵巢衰老机制的深入理解和技术的不断进步, 个性化治疗有望为卵巢衰老患者提供更精准、有效的治疗策略。

基于现有循证证据, 本文构建了卵巢衰老的临床分层管理流程(图 1), 该流程结合年龄、卵巢储备指标及生育需求, 对 POI 及自然卵巢衰老人群进行简单分层评估, 并在此基础上制定相应的个体化干预策略。

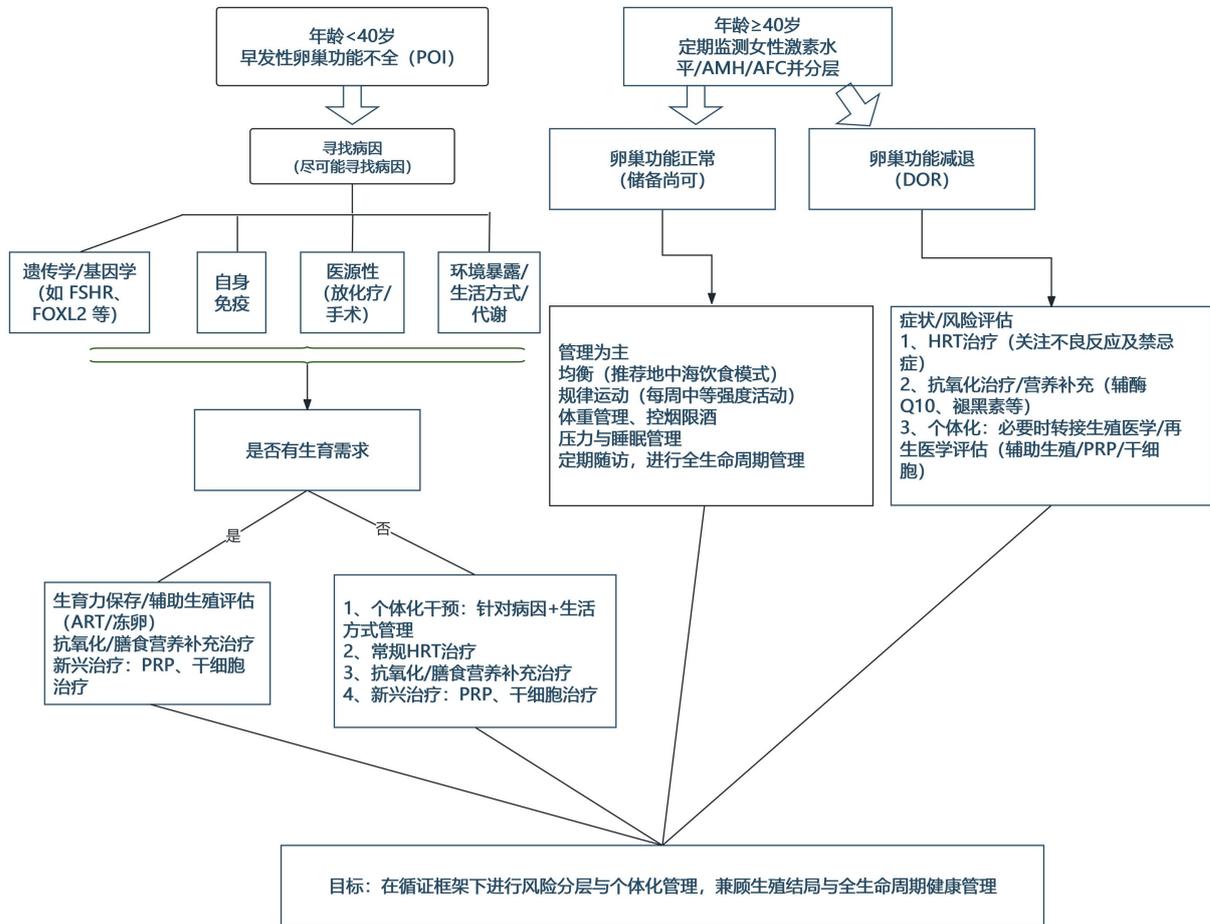


Figure 1. Flowchart of clinical stratified management based on age and ovarian reserve status in women
图 1. 不同年龄及卵巢储备状态女性的临床分层管理流程图

6. 展望

卵巢衰老是一个涉及细胞代谢、氧化应激、免疫调节及遗传背景等多层级调控的复杂生物学过程，不仅影响女性生育能力，也与多系统健康风险密切相关。尽管现有研究在卵巢衰老的发生机制及临床评估提供了重要依据，但基础研究成果向临床应用的转化仍面临多重现实壁垒。首先，目前缺乏不同人群、不同生殖阶段的大规模纵向随访队列，限制了对卵巢衰老动态过程及其长期健康结局的系统认知；其次，多组学数据(如基因组学、转录组学)的整合分析在技术标准化和临床可应用性方面存在较大争议。当前干预策略以激素替代治疗为核心，非激素干预及新兴治疗手段也展现出其潜在价值，但多处于探索阶段，缺乏高质量临床证据支持。未来研究应在循证医学框架下，结合遗传学及多组学信息，进一步明确卵巢衰老的分型特征和个体差异，推动风险分层与精准干预策略的建立。通过构建涵盖评估、干预与长期随访的综合管理模式，有望为卵巢衰老女性提供更加科学、个体化的临床决策支持。

致谢

在此，对支持本研究的所有机构与个人致以诚挚的谢意。

基金项目

- 1) 浙江省领雁项目 2025C02117;

- 2) 省部共建重点项目 WKJ-ZJ-2321;
- 3) 国家妇产区域医疗中心“4+X”临床研究项目(ZDFY2022-4XB102)。

参考文献

- [1] Mills, M., Rindfuss, R.R., McDonald, P. and te Velde, E. (2011) Why Do People Postpone Parenthood? Reasons and Social Policy Incentives. *Human Reproduction Update*, **17**, 848-860. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr026>
- [2] Lin, F., Ma, L. and Sheng, Z. (2025) Health Disorders in Menopausal Women: Microbiome Alterations, Associated Problems, and Possible Treatments. *BioMedical Engineering OnLine*, **24**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s12938-025-01415-3>
- [3] Shi, Y., Zhu, X., Zhang, S., Ma, Y., Han, Y., Jiang, Y., et al. (2023) Premature Ovarian Insufficiency: A Review on the Role of Oxidative Stress and the Application of Antioxidants. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1172481. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1172481>
- [4] Yang, Q., Chen, W., Cong, L., Wang, M., Li, H., Wang, H., et al. (2023) NADase CD38 Is a Key Determinant of Ovarian Aging. *Nature Aging*, **4**, 110-128. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00532-9>
- [5] Ruth, K.S., Day, F.R., Hussain, J., Martínez-Marchal, A., Aiken, C.E., Azad, A., et al. (2021) Genetic Insights into Biological Mechanisms Governing Human Ovarian Ageing. *Nature*, **596**, 393-397.
- [6] Dong, L., Wu, H., Qi, F., Xu, Y., Chen, W., Wang, Y., et al. (2025) Non-Coding RNA-Mediated Granulosa Cell Dysfunction during Ovarian Aging: From Mechanisms to Potential Interventions. *Non-coding RNA Research*, **12**, 102-115. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.03.001>
- [7] Quan, H., Guo, Y., Li, S., Jiang, Y., Shen, Q., He, Y., et al. (2024) Phospholipid Phosphatase 3 (PLPP3) Induces Oxidative Stress to Accelerate Ovarian Aging in Pigs. *Cells*, **13**, Article 1421. <https://doi.org/10.3390/cells13171421>
- [8] Yu, W., Cai, X., Wang, C., Peng, X., Xu, L., Gao, Y., et al. (2024) FOXM1 Affects Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and the DNA Damage Response by Regulating P21 in Aging Oocytes. *Theriogenology*, **229**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.08.010>
- [9] Ben Yaakov, T., Wasserman, T., Akin, E. and Savir, Y. (2023) Single-Cell Analysis of the Aged Ovarian Immune System Reveals a Shift Towards Adaptive Immunity and Attenuated Cell Function. *eLife*, **12**, e74915. <https://doi.org/10.7554/elife.74915>
- [10] Isola, J.V.V., Hense, J.D., Osório, C.A.P., Biswas, S., Alberola-Ila, J., Ocañas, S.R., et al. (2024) Reproductive Ageing: Inflammation, Immune Cells, and Cellular Senescence in the Aging Ovary. *Reproduction*, **168**, e230499. <https://doi.org/10.1530/rep-23-0499>
- [11] Shen, H., Zhang, X., Liu, N., Zhang, Y., Wu, H., Xie, F., et al. (2024) Chitosan Alleviates Ovarian Aging by Enhancing Macrophage Phagocyte-Mediated Tissue Homeostasis. *Immunity & Ageing*, **21**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12979-024-00412-9>
- [12] Chen, M., Jiang, H. and Zhang, C. (2023) Selected Genetic Factors Associated with Primary Ovarian Insufficiency. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4423. <https://doi.org/10.3390/ijms24054423>
- [13] De Bellis, A., Bellastella, G., Falorni, A., Aitella, E., Barrasso, M., Maiorino, M.I., et al. (2017) Natural History of Autoimmune Primary Ovarian Insufficiency in Patients with Addison's Disease: From Normal Ovarian Function to Overt Ovarian Dysfunction. *European Journal of Endocrinology*, **177**, 329-337. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0152>
- [14] Ding, T., Yan, W., Zhou, T., Shen, W., Wang, T., Li, M., et al. (2022) Endocrine Disrupting Chemicals Impact on Ovarian Aging: Evidence from Epidemiological and Experimental Evidence. *Environmental Pollution*, **305**, Article 119269. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119269>
- [15] Toledo, E., Lopez-del Burgo, C., Ruiz-Zambrana, A., Donazar, M., Navarro-Blasco, Í., Martínez-González, M.A., et al. (2011) Dietary Patterns and Difficulty Conceiving: A Nested Case-Control Study. *Fertility and Sterility*, **96**, 1149-1153. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.034>
- [16] Shelling, A.N. and Ahmed Nasef, N. (2023) The Role of Lifestyle and Dietary Factors in the Development of Premature Ovarian Insufficiency. *Antioxidants*, **12**, Article 1601. <https://doi.org/10.3390/antiox12081601>
- [17] Luo, A., Li, H., Lv, X., Zheng, P., Lin, K., Liang, A., et al. (2025) The Impact of Ovarian Aging on Muscle Strength and Life Quality in Various Reproductive Aging Stages. *Climacteric*, **28**, 464-470. <https://doi.org/10.1080/13697137.2025.2470451>
- [18] Du, J., Wang, X., Wei, M., Huang, Q., Bi, Y., Huang, W., et al. (2022) The Probability and Possible Influence Factors of Intermittent Ovarian Function Recovery in Patients with Premature Ovarian Insufficiency. *Reproductive BioMedicine Online*, **45**, 1275-1283. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.07.001>
- [19] Sowers, M.R., Randolph, J.F., Zheng, H., Jannausch, M., McConnell, D., Kardia, S.R., et al. (2011) Genetic Polymorphisms

- and Obesity Influence Estradiol Decline during the Menopause. *Clinical Endocrinology*, **74**, 618-623. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03968.x>
- [20] Li, X., Liu, S., Ma, L., Chen, X., Weng, H., Huang, R., *et al.* (2020) Can Anti-Müllerian Hormone Be a Reliable Biomarker for Assessing Ovarian Function in Women Postchemotherapy? *Cancer Management and Research*, **12**, 8171-8181. <https://doi.org/10.2147/cmar.s269249>
- [21] Vural, B., Cakiroglu, Y., Vural, F. and Filiz, S. (2013) Hormonal and Functional Biomarkers in Ovarian Response. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **289**, 1355-1361. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3132-1>
- [22] Laisk-Podar, T., Kaart, T., Peters, M. and Salumets, A. (2015) Genetic Variants Associated with Female Reproductive Ageing—Potential Markers for Assessing Ovarian Function and Ovarian Stimulation Outcome. *Reproductive BioMedicine Online*, **31**, 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.05.001>
- [23] Rosenthal, A., Jacoby, T., Israilevich, R. and Moy, R. (2019) The Role of Bioidentical Hormone Replacement Therapy in Anti-Aging Medicine: A Review of the Literature. *International Journal of Dermatology*, **59**, 23-29. <https://doi.org/10.1111/ijd.14684>
- [24] Bovet, J., Barkat-Defradas, M., Durand, V., Faurie, C. and Raymond, M. (2017) Women's Attractiveness Is Linked to Expected Age at Menopause. *Journal of Evolutionary Biology*, **31**, 229-238. <https://doi.org/10.1111/jeb.13214>
- [25] Liu, X., Zhao, Y., Feng, Y., Wang, S., Luo, A. and Zhang, J. (2025) Ovarian Aging: The Silent Catalyst of Age-Related Disorders in Female Body. *Aging and disease*, **7**, 132-158. <https://doi.org/10.14336/ad.2024.1468>
- [26] Rezende, G.P., Dassie, T., Gomes, D.A.Y. and Benetti-Pinto, C.L. (2023) Cardiovascular Risk Factors in Premature Ovarian Insufficiency Using Hormonal Therapy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrica/RBGO Gynecology and Obstetrics*, **45**, 312-318. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770088>
- [27] Sochocka, M., Karska, J., Pszczolowska, M., Ochnik, M., Fulek, M., Fulek, K., *et al.* (2023) Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6566. <https://doi.org/10.3390/ijms24076566>
- [28] Gordon, J.L. and Girdler, S.S. (2014) Hormone Replacement Therapy in the Treatment of Perimenopausal Depression. *Current Psychiatry Reports*, **16**, Article No. 517. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0517-1>
- [29] Liu, Q., Huang, Z. and Xu, P. (2024) Effects of Hormone Replacement Therapy on Mood and Sleep Quality in Menopausal Women. *World Journal of Psychiatry*, **14**, 1087-1094. <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i7.1087>
- [30] Gambacciani, M., Cagnacci, A. and Lello, S. (2019) Hormone Replacement Therapy and Prevention of Chronic Conditions. *Climacteric*, **22**, 303-306. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551347>
- [31] Tamura, H., Kawamoto, M., Sato, S., Tamura, I., Maekawa, R., Taketani, T., *et al.* (2017) Long-Term Melatonin Treatment Delays Ovarian Aging. *Journal of Pineal Research*, **62**, e12381. <https://doi.org/10.1111/jpi.12381>
- [32] Sadeghpour, S., Ghasemnejad-Berenji, M., Maleki, F., Behroozi-Lak, T., Bahadori, R. and Ghasemnejad-Berenji, H. (2025) The Effects of Melatonin on Follicular Oxidative Stress and Art Outcomes in Women with Diminished Ovarian Reserve: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Ovarian Research*, **18**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01584-0>
- [33] He, W., Wang, H., Tang, C., Zhao, Q. and Zhang, J. (2023) Dietary Supplementation with Astaxanthin Alleviates Ovarian Aging in Aged Laying Hens by Enhancing Antioxidant Capacity and Increasing Reproductive Hormones. *Poultry Science*, **102**, Article 102258. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.102258>
- [34] Yang, L., Chen, Y., Liu, Y., Xing, Y., Miao, C., Zhao, Y., *et al.* (2021) The Role of Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Ovarian Aging. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 617843. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.617843>
- [35] Yan, F., Zhao, Q., Li, Y., Zheng, Z., Kong, X., Shu, C., *et al.* (2022) The Role of Oxidative Stress in Ovarian Aging: A Review. *Journal of Ovarian Research*, **15**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01032-x>
- [36] Yang, Q., Cong, L., Wang, Y., Luo, X., Li, H., Wang, H., *et al.* (2020) Increasing Ovarian NAD⁺ Levels Improve Mitochondrial Functions and Reverse Ovarian Aging. *Free Radical Biology and Medicine*, **156**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.003>
- [37] Mei, Q., Mou, H., Liu, X. and Xiang, W. (2021) Therapeutic Potential of HUMSCs in Female Reproductive Aging. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 650003. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650003>
- [38] Hsu, C., Hsu, L., Hsu, I., Chiu, Y. and Dorjee, S. (2020) Live Birth in Woman with Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination with Gonadotropin: A Case Report. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article ID: 50. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00050>
- [39] Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Grigoriadis, S., Pantou, A., Tsioulou, P., Maziotis, E., *et al.* (2020) Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1809. <https://doi.org/10.3390/jcm9061809>