

组织蛋白酶在早发性卵巢功能不全中的作用及研究进展

马莹莹¹, 勾露玉¹, 王玉¹, 张媛媛²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院妇产科生殖医学中心, 陕西 延安

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

早发性卵巢功能不全(POI)是指女性40岁以前发生卵巢功能减退的生殖内分泌疾病之一, 其严重影响女性生育力及身心健康, 目前病理机制尚未阐明。组织蛋白酶是一类主要存在于溶酶体中的蛋白酶, 参与抗原呈递、细胞外基质重塑等多种生理病理过程。近年研究发现, 组织蛋白酶在卵巢功能减退的发生发展中发挥重要作用, 可通过调控颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁、氧化应激及炎症反应等途径影响卵巢功能, 但其因果关系及临床转化价值仍需验证。本文就组织蛋白酶在POI中的作用及研究进展进行综述。

关键词

组织蛋白酶, 早发性卵巢功能不全, POI

The Role of Cathepsins in Premature Ovarian Insufficiency: Mechanisms and Research Advances

Yingying Ma¹, Luyu Gou¹, Yu Wang¹, Yuanyuan Zhang²

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is a reproductive endocrine disorder characterized by the

文章引用: 马莹莹, 勾露玉, 王玉, 张媛媛. 组织蛋白酶在早发性卵巢功能不全中的作用及研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 497-504. DOI: 10.12677/acm.2026.1641273

decline of ovarian function occurring in women before the age of 40 years. It severely impairs female fertility and physical-mental health, while its pathological mechanisms remain to be fully elucidated. Cathepsins are a class of proteases predominantly localized in lysosomes, involved in various physiological and pathological processes including antigen presentation and extracellular matrix remodeling. Recent studies have revealed that cathepsins play pivotal roles in the pathogenesis of ovarian function decline, affecting ovarian function through modulating granulosa cell apoptosis, follicular atresia, oxidative stress, and inflammatory responses. However, their causal relationships and clinical translational value remain to be validated. This review summarizes the roles of cathepsins in premature ovarian insufficiency (POI) and the recent research progress in this field.

Keywords

Cathepsins, Premature Ovarian Insufficiency, POI

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

女性卵巢功能减退是一个逐渐进展的过程, POI 是卵巢功能减退至一定阶段所发生的疾病状态, 与之相关的另外两个疾病状态分别是卵巢储备功能减退(Diminished Ovarian Reserve, DOR)和卵巢早衰(Premature Ovarian Failure, POF) [1]。在当前的国内外医学领域, 所遵循的诊断与治疗标准主要聚焦于 POI 这一阶段[2], 故本文主要针对早发性卵巢功能不全(POI)进行阐述。早发性卵巢功能不全(POI)是指女性在 40 岁以前出现的卵巢功能减退, 即卵巢中卵母细胞数量和/或质量急剧下降[3], 出现至少连续四个月的月经稀发或闭经、雌二醇(E2)水平下降和两次检测卵泡刺激素(FSH)水平升高(>25 U/L) (两次检测间隔 4 周)的生殖内分泌疾病[4] [5]。

组织蛋白酶是一类主要存在于细胞溶酶体中的蛋白酶, 其广泛分布于组织中, 如肝脏、肾脏、脾脏、肺、脑等[6]。1929 年, 威尔斯达特(R. Willstätter)第一次提出了“组织蛋白酶”(Cathepsin)这一名称, 源自希腊语“消化”之意[7]。值得注意的是, 近年研究发现, 它们参与一系列重要的生理过程, 包括抗原呈递、激素原活化、骨重塑以及组织修复与重塑。在病理条件下, 当它们被分泌到细胞外或定位异常时, 会降解细胞外基质, 从而在癌症转移、心血管疾病及炎症性疾病中发挥关键作用[6]。近年来, 多项研究发现组织蛋白酶在卵巢功能衰退的发生发展中可能发挥重要作用。POI 严重影响育龄期女性的生育能力、内分泌稳态及长远健康, 且其致病机制复杂, 目前临床上缺乏有效的病因干预手段。探讨卵巢微环境中的具体分子病理机制, 对于寻找 POI 的早期诊断生物标志物和新型治疗靶点具有重要的临床价值和基础科学意义。故本文将对组织蛋白酶在 POI 中发挥的作用进行阐述。

2. POI 概述

“POI”一词最早在 1942 年由哈佛大学内分泌学家 Fuller Albright 首次提出, 最初称之为“原发性卵巢功能不全” [8]。1967 年, De Moraes-Ruehsen 和 Jones 第一次提到“Premature Ovarian Failure, POF”, 并将其定义为 40 岁之前, 青春期之后出现的非生理性闭经[9]。2008 年, 美国生殖医学学会(ASRM)重新提出了“原发性卵巢功能不全”(POI)的概念, 以此替代“卵巢早衰”(POF) [10]。2016 年, 欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)将“原发性卵巢功能不全”(Primary Ovarian Insufficiency, POI)更名为“早发性卵巢功

能不全”(Premature Ovarian Insufficiency, POI), 并更新了诊断标准。将 FSH 的诊断阈值由 >40 U/L 降为 >25 U/L, 使诊断关口前移[5]。同年, 国际绝经协会(IMS)发表的《Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy》中也将 POI 中的“原发性(primary)”换成为“早发性(premature)” [11]。

POI 患者主要表现为月经异常、生育力降低、卵泡刺激素(FSH)水平升高、雌激素水平波动性下降[1]。通常会伴有不同程度的更年期症状, 如潮热、盗汗、失眠、阴道干燥等。与此同时, 其患有不孕、骨质疏松或骨折、心血管疾病、免疫系统疾病、II 型糖尿病的风险增加。在心理健康方面, 患者因激素水平及不孕等影响, 抑郁症及焦虑症的发病率相对升高, 认知能力也可能出现一定程度的衰退[12]。严重影响了女性的身心健康、家庭和睦、社会和谐与国家人口政策。近年来, POI 的全球总患病率约为 3.5%, 按地区划分: POI 患病率在发展中国家为 5.3%, 高于发达国家的 3.1% [13], 且呈现出上升趋势[4]。其病因较为复杂, 目前尚不明确, 可能的病因有: 遗传、自身免疫性疾病、医源性及其它因素(环境、不良生活方式、感染、精神)等, 但仍有大部分的 POI 无法依靠化验检测诊断, 故称之为特发性 POI [3] [14]。

3. 组织蛋白酶的概述

3.1. 组织蛋白酶的定義及结构特点

组织蛋白酶是一类负责细胞内蛋白质降解的蛋白酶, 主要存在于细胞溶酶体中, 其内的酸性环境为其提供了最适的活性条件。该类蛋白酶的初级结构由三个功能域串联组成, 包括了信号肽、前肽、成熟酶区域。其中, 信号肽由 20~25 个氨基酸构成, 位于组织蛋白酶的 N 端, 其负责新生肽链向内质网腔的靶向转运; 前肽位于信号肽之后, 是组织蛋白酶的非活性前体形式, 其存在可以防止酶在溶酶体外过早激活, 发挥分子开关的作用; 成熟酶区域包含了具有催化活性的成熟功能酶部分, 是组织蛋白酶发挥功能的核心区域。二级结构层面, 组织蛋白酶主要由 α -螺旋和 β -折叠组成。其三级结构中包含了 L-结构域、R-结构域、活性位点, 催化活性位点则位于两结构域的交界界面, 由半胱氨酸残基和组氨酸残基组成, 二者之间通过形成的硫醇-咪唑离子进行配对, 奠定了酶催化活性不可或缺的结构基础[6] [15]。

3.2. 组织蛋白酶的分类

组织蛋白酶家族根据氨基酸残基类型分成三大类, 即半胱氨酸蛋白酶(组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、V、X 和 W)、丝氨酸蛋白酶(组织蛋白酶 A 和 G)及天冬氨酸蛋白酶(组织蛋白酶 D 和 E)。其中, 半胱氨酸组织蛋白酶因其在多种病理条件下发挥的重要作用而成为当前生物医学研究的前沿热点。值得注意的是, 该类蛋白酶表达水平和功能的异常与癌症、骨质疏松、心血管疾病及炎症性疾病等多种病理过程密切相关[6] [15], 凸显出其作为疾病诊断和治疗靶点的巨大潜力。

3.3. 组织蛋白酶的功能

3.3.1. 半胱氨酸蛋白酶

组织蛋白酶 B (Cathepsin B, CTSB)是半胱氨酸蛋白酶家族的典型代表, 长期以来被视为肿瘤侵袭中的关键效应分子。Joyce 等利用胰岛细胞癌模型证实, CTSB 的活性在血管生成性癌前病变与侵袭性癌灶边缘显著上调, 而抑制其活性可显著减少血管生成转换、肿瘤负荷及侵袭性癌的发生率[16]。进一步表明 CTSB 在肿瘤微环境中发挥着重要作用。同样, Chan, Andrew T 等研究发现, 与 CTSB 阴性肿瘤的患者相比, CTSB 阳性肿瘤的患者在多变量分析中的死亡风险显著增加[17]。除此之外, CTSB 在急性胰腺炎的发病机制中同样起到核心作用, 在病理条件下, CTSB 在酸性环境中被激活, 触发消化酶级联活化; 敲除 CTSB 基因可使急性胰腺炎的胰蛋白酶活性大幅度降低, 胰腺组织坏死减少, 凋亡损伤减轻[18] [19]。

组织蛋白酶 S (Cathepsin S, CTSS)则主要在免疫应答中起到关键性作用, 参与抗原的加工与呈递[20]

[21]。Rupanagudi 等使用 CTSS 的抑制剂在 MRL-Fas(lpr)狼疮小鼠模型中证实, CTSS 活性在被抑制的情况下, 可导致脾脏抗原呈递细胞中 p10 片段的积累, 阻断 MHC-II 介导的抗原加工呈递过程; 同时, 其可以降低脾脏中 IL-10 及血浆中 TNF- α 的水平, 减少肾脏中 IgG、C3c 的沉积, 从而改善狼疮性肾炎的活动性, 稳定肾功能, 这可能通过抑制抗原呈递来实现[20]。此外, Thanei 等发现, 在系统性红斑狼疮(SLE)患者来源的巨噬细胞中, 在 CTSS 的活性被抑制后, 促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 和 MCP-1)的分泌显著减少, MHC II 类和 CD80 的表达下调, 从而减少巨噬细胞的促炎表型; 且该研究中提出 CTSS 抑制还能降低异常升高的 IL-10 水平, 而在健康组中则观察到 IL-10 分泌增加, 提示该酶对巨噬细胞极化的调控对病理状态有依赖性, 这一抗炎效应部分独立于抗原呈递途径, 很可能通过影响 NF- κ B 信号通路来实现[21]。

其余的半胱氨酸蛋白酶也都发挥着各自的功能, 如组织蛋白酶 K (Cathepsin K, CTSK)是破骨细胞介导骨吸收的关键酶, 其在酸性微环境中高效降解I型胶原, 是治疗骨质疏松症的重要靶点[22]。组织蛋白酶 L (Cathepsin L, CTSL)在结直肠癌细胞中呈现高活性, 对肿瘤细胞起促进作用[23]; 同时, 其在病毒感染中发挥双重作用, 一方面参与树突状细胞的抗原呈递和天然免疫应答, 另一方面促进病毒入侵和复制[24]; 值得注意的是, CTSL 亦可通过调控 MHC-II 抗原呈递、巨噬细胞 M1/M2 极化转化及 NLRP3 炎症小体激活, 在肿瘤、感染及自身免疫病中发挥促炎或抑炎的双重免疫调节作用[25]。组织蛋白酶 C 参与炎症反应、丝氨酸蛋白酶的激活等[26], 但组织蛋白酶 O 及组织蛋白酶 V 功能尚不明确。

3.3.2. 丝氨酸蛋白酶

组织蛋白酶 A (Cathepsin A, CTSA)同时具有脱酰胺酶、酯酶和羧肽酶的活性, 是溶酶体酶的保护蛋白, 通过与其他酶(如神经氨酸酶和 β -半乳糖苷酶)结合形成复合物, 来稳定后者、防止其被溶酶体降解, 从而维持它们的活性, 其基因缺陷会导致半乳糖唾液酸贮积症[27]。组织蛋白酶 G (Cathepsin G, CTSG)是丝氨酸蛋白酶, 存在于中性粒细胞中, 可杀灭病原体, 水解活化多种细胞因子来参与炎症反应, 加工自身抗原(如髓鞘碱性蛋白、胰岛素原)调节免疫应答[28]。

3.3.3. 天冬氨酸蛋白酶

组织蛋白酶 D (Cathepsin D, CTSD)在维持溶酶体稳态、调控细胞自噬和细胞程序性死亡中均发挥作用, 其功能失调与神经退行性疾病、肿瘤进展密切相关[29]。组织蛋白酶 E (Cathepsin E, CTSE)则是神经炎症和神经退行性疾病的关键调节因子, 在病理状态下被激活, 具有促炎及促凋亡功能, 可通过激活 NF- κ B 信号通路放大炎症反应[30] [31]。

综上分析, 组织蛋白酶家族的凋亡调控、炎症激活、基质重塑、维持溶酶体稳态等功能, 与 POI 中颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁、慢性炎症衰老及氧化应激等病理过程密切相关, 提示其可能作为关键调控分子参与 POI 的发生发展。

4. 组织蛋白酶在 POI 中的作用

组织蛋白酶可通过调控颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁、氧化应激及炎症反应等多条途径, 共同参与 POI 的发生发展, 其异常表达或功能失调是推动卵巢功能减退的重要因素。

4.1. 组织蛋白酶参与颗粒细胞凋亡及卵泡闭锁

卵泡持续性闭锁是导致卵巢功能不可逆下降的原因之一, 而细胞凋亡是这一过程的主要执行者[32]。在 POI 患者中, 卵泡闭锁的速率异常加快。颗粒细胞的凋亡是卵泡闭锁的关键事件, 其主要通过内源性(线粒体途径)和外源性(死亡受体途径)两条核心通路被激活[33]。Chen 等人在敲低小鼠原代颗粒细胞中 CTSB 水平后, 发现细胞的早期凋亡率及总凋亡率显著下降, 而抗凋亡基因 Bcl-2 的表达上调, 这一结果提示了 CTSB 具有促凋亡功能。该研究表明了组织蛋白酶 B 是颗粒细胞中促凋亡信号网络的核心组分之

一,其高表达与卵泡闭锁过程中颗粒细胞的死亡密切相关[34]。韩红叶在绵羊颗粒细胞的研究中发现,组织蛋白酶 B 过表达可促进颗粒细胞凋亡,干扰组织蛋白酶 B 对其起到抑制凋亡作用[35]。同样,Shan 等对健康与闭锁猪卵泡颗粒细胞的蛋白质组学分析也证实了组织蛋白酶 B 在闭锁卵泡中的表达显著升高,且与颗粒细胞的吞噬活性增强相关[36]。由此可得,组织蛋白酶 B 确可导致卵巢颗粒细胞凋亡,参与调控卵泡闭锁过程。除此之外,组织蛋白酶 D、L 同样也参与其中。Zhou 等在对山羊颗粒细胞的研究中发现,CTSD 敲低可显著降低颗粒细胞凋亡率,并促进细胞增殖与细胞周期进程[37]。Morais 等基于鱼类卵巢模型观察到,卵泡闭锁早期和进展期以自噬为主,颗粒细胞高度表达 CTSD 和 beclin-1,通过吞噬作用降解卵黄以维持细胞存活;而在闭锁晚期,caspase-3 和 Bax 介导的细胞凋亡成为主导,最终导致细胞死亡[38]。CTSL 则通过降解层粘连蛋白、IV 型胶原蛋白破坏卵泡基底膜完整性,加速卵泡液积聚和颗粒细胞脱落及细胞外基质重塑参与闭锁过程[39]。事实上,Oksjoki 等的早期研究也已证实,多种组织蛋白酶(B, H, K, L, S)在小鼠卵巢中呈差异性表达,其中 CTSL 在优势卵泡选择及闭锁过程中呈现动态表达模式,但其具体分子靶点尚未探索[40]。综上所述,组织蛋白酶可通过激活凋亡通路、调控自噬-凋亡转换及细胞外基质降解等多重机制,加速颗粒细胞凋亡及卵泡闭锁,最终可能导致卵巢储备功能下降,参与 POI 的发生发展;目前尚未见组织蛋白酶在人类 POI 患者卵巢组织中的表达谱相关研究。

4.2. 组织蛋白酶与卵巢氧化应激的相互作用

氧化应激是 POI 发病的核心机制之一,近年研究揭示,组织蛋白酶可与活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)之间形成恶性循环,二者双向驱动、互为因果,最终导致细胞死亡[41]。Zhang 等发现随着小鼠年龄增长,卵巢及卵母细胞中 N-糖基化 CTSL 表达显著升高,其通过损伤线粒体功能、增加 ROS 产生来导致卵母细胞衰老[42],这表明 CTSL 是连接氧化应激与卵母细胞衰老的关键分子。另一方面,Mohanty 等也在衰老的卵巢组织中发现 CTSB 升高,其通过降解胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R),抑制 PI3K-AKT-mTOR-PINK1 通路的激活,导致线粒体自噬功能受损及 ROS 堆积,进而促进卵泡死亡[43]。值得注意的是,Li 等在双酚 A (BPA)诱导的氧化应激模型中,使用抗氧化剂虾青素处理卵母细胞后,其细胞中 CTSB 基因表达下降,同时 ROS 水平也呈现下降趋势,这一结果表明虾青素可通过下调 CTSB 介导的凋亡通路,缓解 BPA 诱导的卵泡发育和卵母细胞成熟障碍[44],提示 CTSB 可能介导氧化应激损伤。综上所述,组织蛋白酶可通过破坏线粒体功能或调控细胞死亡通路等方式诱导 ROS 产生与堆积,进而参与 POI 的病理机制,抗氧化剂可通过下调组织蛋白酶来缓解氧化损伤,从而保护卵巢功能。

4.3. 组织蛋白酶与卵巢炎症反应的相互作用

炎症反应与 POI 的发生息息相关,而组织蛋白酶作为炎症反应的重要调节因子,可加速 POI 病理进程。有学者提出慢性炎症衰老[45](即随年龄增长而出现的慢性且轻度的促炎状态)是 POI 发生的新机制,且研究发现 POI 患者血清中促炎细胞因子如 IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 和 IFN- γ 升高,而抗炎细胞因子 IL-10 呈现出下降水平[46];陈东美等也在 VCD 诱导建立的 POI 模型中证明了 NLRP3 炎症小体激活是卵巢功能不全的关键机制,通过抑制 NLRP3 后可改善卵巢功能[47]。均表明炎症在 POI 发病机制中起重要作用。CTSB 可激活 NLRP3 炎症小体,促进炎症因子的成熟与释放,这一机制在动脉粥样硬化、神经退行性疾病等多种炎症性疾病中得到证实[48]。且敲低 CTSB 基因后可减少 TNF- α 等炎症因子分泌,抑制 caspase 级联反应,并降低颗粒细胞凋亡率[34]。CTSG 通过促进中性粒细胞、单核细胞和抗原呈递细胞的迁移,激活蛋白酶激活受体(PARs),刺激促炎细胞因子产生[28]。CTSS 通过激活 PAR2 受体、fractalkine (FKN)及 NF- κ B/MAPK 信号通路驱动炎症;胞外 CTSS 可切割蛋白酶激活受体和重塑细胞外基质,促进炎症信号放大[49]。CTSL 可通过 NLRP3 炎症小体的激活来发挥促炎作用[25]。综上所述,组织蛋白酶可

通过多种途径诱导卵巢局部炎症反应,促进 POI 相关炎症微环境的形成,上述机制已在多种疾病中证实,但是否因组织蛋白酶引发炎症反应进而导致 POI 的发生目前尚未有实验可证明,仍需进一步探索。

5. 争议

目前,组织蛋白酶与 POI 相关研究已取得一定进展,CTSB、CTSD、CTSL 等成员被证实可通过调控颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁、氧化应激及炎症反应等途径参与卵巢功能减退过程。现有研究多为相关性分析,组织蛋白酶异常表达与 POI 发生之间的因果关系仍需进一步明确,相关结论尚缺乏大样本临床研究支持。现有实验证据主要来自动物模型与体外细胞体系,组织蛋白酶在人类卵巢组织中的直接作用机制仍未阐明。组织蛋白酶家族成员众多,除 CTSB、CTSD、CTSL 外,其余亚型与 POI 的关联研究仍较为缺乏,其在卵泡发育不同阶段的表达特征与功能作用仍有待系统探索。综上分析,组织蛋白酶作为 POI 早期诊断与干预靶点的临床价值,仍需通过更大规模、更高质量的临床研究进一步验证。

尽管当前研究仍存在诸多待解决的问题,但组织蛋白酶作为参与 POI 发生过程中的关键调控分子之一,其在靶向干预中已展现出良好潜力,为挽救卵巢功能、防治 POI 提供了新的潜在治疗方向。天然提取物如虾青素可直接下调 CTSB 表达,缓解氧化应激所致的卵巢损伤[44],姜黄素、白藜芦醇等亦可通过抑制氧化应激与炎症反应,间接调控组织蛋白酶的异常活性;E-64、CA-074 等化学合成抑制剂能特异性抑制某些半胱氨酸组织蛋白酶活性。同时,组织蛋白酶及其血清学水平在 POI 早期筛查与预后评估中也具有重要应用前景,其组织表达异常往往早于 POI 临床症状和性激素指标的改变[34] [42] [43],且组织蛋白酶可分泌至外周血液循环,能够实现无创检测,未来可通过大样本临床研究明确其血清参考范围与诊断临界值,联合 FSH、抗缪勒管激素(AMH) 等现有临床指标提升 POI 早期诊断效能。

参考文献

- [1] 孔北华, 马丁, 段涛. 妇产科学[M]. 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [2] 中华中医药学会. 卵巢早衰中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(10): 1167-1179.
- [3] Yuan, S., Zhu, S., Sun, C., Zhong, X., Hu, Z. and Wang, X. (2024) Advances in Cytokine-Based Herbal Medicine against Premature Ovarian Insufficiency: A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **333**, Article 118477. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118477>
- [4] 浦丹华, 吴洁. 早发性卵巢功能不全最新中外指南要点解读[J]. 中国临床新医学, 2025, 18(6): 589-593.
- [5] Webber, L., et al. (2016) ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Human Reproduction*, **31**, 926-937.
- [6] Yadati, T., Houben, T., Bitorina, A. and Shiri-Sverdlov, R. (2020) The Ins and Outs of Cathepsins: Physiological Function and Role in Disease Management. *Cells*, **9**, Article 1679. <https://doi.org/10.3390/cells9071679>
- [7] Burster, T., Macmillan, H., Hou, T., Boehm, B.O. and Mellins, E.D. (2010) Cathepsin G: Roles in Antigen Presentation and Beyond. *Molecular Immunology*, **47**, 658-665. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.10.003>
- [8] Podfigurna-Stopa, A., Czyzyk, A., Grymowicz, M., Smolarczyk, R., Katulski, K., Czajkowski, K., et al. (2016) Premature Ovarian Insufficiency: The Context of Long-Term Effects. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 983-990. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0467-z>
- [9] de Moraes-Ruehsen, M. and Jones, G.S. (1967) Premature Ovarian Failure. *Fertility and Sterility*, **18**, 440-461. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)36362-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)36362-2)
- [10] Welt, C.K. (2008) Primary Ovarian Insufficiency: A More Accurate Term for Premature Ovarian Failure. *Clinical Endocrinology*, **68**, 499-509. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x>
- [11] Baber, R.J., Panay, N. and Fenton, A. (2016) 2016 IMS Recommendations on Women's Midlife Health and Menopause Hormone Therapy. *Climacteric*, **19**, 109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- [12] Sullivan, S.D., Sarrel, P.M. and Nelson, L.M. (2016) Hormone Replacement Therapy in Young Women with Primary Ovarian Insufficiency and Early Menopause. *Fertility and Sterility*, **106**, 1588-1599. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>

- [13] Li, M., Zhu, Y., Wei, J., Chen, L., Chen, S. and Lai, D. (2022) The Global Prevalence of Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Climacteric*, **26**, 95-102. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
- [14] 吴淑珊. 卵巢早衰的成因与生活方式调整[N]. 甘肃科技报, 2024-12-25(005).
- [15] Turk, V., Stoka, V., Vasiljeva, O., Renko, M., Sun, T., Turk, B., *et al.* (2012) Cysteine Cathepsins: From Structure, Function and Regulation to New Frontiers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, **1824**, 68-88. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.10.002>
- [16] Joyce, J.A., Baruch, A., Chehade, K., Meyer-Morse, N., Giraud, E., Tsai, F., *et al.* (2004) Cathepsin Cysteine Proteases Are Effectors of Invasive Growth and Angiogenesis during Multistage Tumorigenesis. *Cancer Cell*, **5**, 443-453. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(04\)00111-4](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(04)00111-4)
- [17] Chan, A.T., Baba, Y., Shima, K., Nosh, K., Chung, D.C., Hung, K.E., *et al.* (2010) Cathepsin B Expression and Survival in Colon Cancer: Implications for Molecular Detection of Neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **19**, 2777-2785. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-10-0529>
- [18] Halangk, W., Lerch, M.M., Brandt-Nedelev, B., Roth, W., Ruthenbueger, M., Reinheckel, T., *et al.* (2000) Role of Cathepsin B in Intracellular Trypsinogen Activation and the Onset of Acute Pancreatitis. *Journal of Clinical Investigation*, **106**, 773-781. <https://doi.org/10.1172/jci9411>
- [19] Sendler, M., Maertin, S., John, D., Persike, M., Weiss, F.U., Krüger, B., *et al.* (2016) Cathepsin B Activity Initiates Apoptosis via Digestive Protease Activation in Pancreatic Acinar Cells and Experimental Pancreatitis. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 14717-14731. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.718999>
- [20] Rupanagudi, K.V., Kulkarni, O.P., Lichtnekert, J., Darisipudi, M.N., Mulay, S.R., Schott, B., *et al.* (2015) Cathepsin S Inhibition Suppresses Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis Because Cathepsin S Is Essential for MHC Class II-Mediated CD4 T Cell and B Cell Priming. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 452-463. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203717>
- [21] Thanei, S., Theron, M., Silva, A.P., Reis, B., Branco, L., Schirmbeck, L., *et al.* (2017) Cathepsin S Inhibition Suppresses Autoimmune-Triggered Inflammatory Responses in Macrophages. *Biochemical Pharmacology*, **146**, 151-164. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.10.001>
- [22] Moon, D.O. (2024) Review of Cathepsin K Inhibitor Development and the Potential Role of Phytochemicals. *Molecules*, **30**, Article 91. <https://doi.org/10.3390/molecules30010091>
- [23] Tamhane, T., Illukkumbura, R., Lu, S., Maelandsmo, G.M., Haugen, M.H. and Brix, K. (2016) Nuclear Cathepsin L Activity Is Required for Cell Cycle Progression of Colorectal Carcinoma Cells. *Biochimie*, **122**, 208-218. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.09.003>
- [24] Niedzielska, A., Bossowska-Nowicka, M., Biernacka, Z., Gregorzczak-Zboroch, K., Toka, F.N. and Szulc-Dąbrowska, L. (2025) Shaping the Immune Response: Cathepsins in Virus-Dendritic Cell Interactions. *Cells*, **14**, Article 1900. <https://doi.org/10.3390/cells14231900>
- [25] Zhao, K., Sun, Y., Zhong, S. and Luo, J. (2024) The Multifaceted Roles of Cathepsins in Immune and Inflammatory Responses: Implications for Cancer Therapy, Autoimmune Diseases, and Infectious Diseases. *Biomarker Research*, **12**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00711-9>
- [26] Fan, K., Wu, X., Fan, B., Li, N., Lin, Y., Yao, Y., *et al.* (2012) Up-Regulation of Microglial Cathepsin C Expression and Activity in Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-96>
- [27] Kolli, N. and Garman, S.C. (2014) Proteolytic Activation of Human Cathepsin A. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 11592-11600. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.524280>
- [28] Gao, S., Zhu, H., Zuo, X. and Luo, H. (2018) Cathepsin G and Its Role in Inflammation and Autoimmune Diseases. *Archives of Rheumatology*, **33**, 498-504. <https://doi.org/10.5606/archrheumatol.2018.6595>
- [29] Prieto Huarcaya, S., Drobny, A., Marques, A.R.A., Di Spiezio, A., Dobert, J.P., Balta, D., *et al.* (2022) Recombinant Pro-CTSD (Cathepsin D) Enhances SNCA/ α -Synuclein Degradation in α -Synucleinopathy Models. *Autophagy*, **18**, 1127-1151. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2045534>
- [30] Xie, Z., Meng, J., Kong, W., Wu, Z., Lan, F., Narengaowa, *et al.* (2022) Microglial Cathepsin E Plays a Role in Neuroinflammation and Amyloid B Production in Alzheimer's Disease. *Aging Cell*, **21**, e13565. <https://doi.org/10.1111/acer.13565>
- [31] Harada, Y., Zhang, J., Imari, K., Yamasaki, R., Ni, J., Wu, Z., *et al.* (2019) Cathepsin E in Neutrophils Contributes to the Generation of Neuropathic Pain in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Pain*, **160**, 2050-2062. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001596>
- [32] 梁瑞宁, 李欣, 易瑶. 卵巢储备功能下降的组学研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2025, 34(2): 261-268.
- [33] Giaccari, C., Antonouli, S., Anifandis, G., Cecconi, S. and Di Nisio, V. (2024) An Update on Physiopathological Roles

- of Akt in the Reproductive Mammalian Ovary. *Life*, **14**, Article 722. <https://doi.org/10.3390/life14060722>
- [34] Chen, C., Ahmad, M.J., Ye, T., Du, C., Zhang, X., Liang, A., *et al.* (2021) Cathepsin B Regulates Mice Granulosa Cells' Apoptosis and Proliferation *in Vitro*. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11827. <https://doi.org/10.3390/ijms222111827>
- [35] 韩红叶. CTSB 基因对绵羊卵巢颗粒细胞功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 保定: 河北农业大学, 2021.
- [36] Shan, X., Yu, T., Yan, X., Wu, J., Fan, Y., Guan, X., *et al.* (2021) Proteomic Analysis of Healthy and Atretic Porcine Follicular Granulosa Cells. *Journal of Proteomics*, **232**, Article 104027. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.104027>
- [37] Zhou, Z., Chen, X., Zhu, M., Wang, W., Ao, Z., Zhao, J., *et al.* (2021) Cathepsin D Knockdown Regulates Biological Behaviors of Granulosa Cells and Affects Litter Size Traits in Goats. *Journal of Zhejiang University-Science B*, **22**, 893-905. <https://doi.org/10.1631/jzus.b2100366>
- [38] Morais, R.D.V.S., Thomé, R.G., Lemos, F.S., Bazzoli, N. and Rizzo, E. (2012) Autophagy and Apoptosis Interplay during Follicular Atresia in Fish Ovary: A Morphological and Immunocytochemical Study. *Cell and Tissue Research*, **347**, 467-478. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1327-6>
- [39] Kushawaha, B. and Pelosi, E. (2025) Spotlight on Proteases: Roles in Ovarian Health and Disease. *Cells*, **14**, Article 921. <https://doi.org/10.3390/cells14120921>
- [40] Oksjoki, S. (2001) Differential Expression Patterns of Cathepsins B, H, K, L and S in the Mouse Ovary. *Molecular Human Reproduction*, **7**, 27-34. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.1.27>
- [41] Voronina, M.V., Frolova, A.S., Kolesova, E.P., Kuldyshev, N.A., Parodi, A. and Zamyatnin, A.A. (2024) The Intricate Balance between Life and Death: ROS, Cathepsins, and Their Interplay in Cell Death and Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 4087. <https://doi.org/10.3390/ijms25074087>
- [42] Zhang, K., Xu, R., Zheng, L., Zhang, H., Qian, Z., Li, C., *et al.* (2024) Elevated N-Glycosylated Cathepsin L Impairs Oocyte Function and Contributes to Oocyte Senescence during Reproductive Aging. *Aging Cell*, **24**, e14397. <https://doi.org/10.1111/acer.14397>
- [43] Mohanty, A., Kumari, A., Kumar, S. L., Kumar, A., Birajdar, P., Beniwal, R., *et al.* (2025) Cathepsin B Regulates Ovarian Reserve Quality and Quantity via Mitophagy by Modulating IGF1R Turnover. *Aging Cell*, **24**, e70066. <https://doi.org/10.1111/acer.70066>
- [44] Li, Y., Dong, Z., Liu, S., Gao, F., Zhang, J., Peng, Z., *et al.* (2022) Astaxanthin Improves the Development of the Follicles and Oocytes through Alleviating Oxidative Stress Induced by BPA in Cultured Follicles. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 7853. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11566-1>
- [45] Huang, Y., Hu, C., Ye, H., Luo, R., Fu, X., Li, X., *et al.* (2019) Inflamm-Aging: A New Mechanism Affecting Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 8069898. <https://doi.org/10.1155/2019/8069898>
- [46] Chen, D., Hu, N., Xing, S., Yang, L., Zhang, F., Guo, S., *et al.* (2023) Placental Mesenchymal Stem Cells Ameliorate NLRP3 Inflammasome-Induced Ovarian Insufficiency by Modulating Macrophage M2 Polarization. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01136-y>
- [47] Kunicki, M., Rzewuska, N. and Gross-Kępińska, K. (2024) Immunophenotypic Profiles and Inflammatory Markers in Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Reproductive Immunology*, **164**, Article 104253. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104253>
- [48] Chevriaux, A., Pilot, T., Derangère, V., Simonin, H., Martine, P., Chalmin, F., *et al.* (2020) Cathepsin B Is Required for NLRP3 Inflammasome Activation in Macrophages, through NLRP3 Interaction. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 167. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00167>
- [49] Gao, H., Zhang, Z., Deng, J. and Song, Y. (2025) Cathepsin S: Molecular Mechanisms in Inflammatory and Immunological Processes. *Frontiers in Immunology*, **16**, 1600206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1600206>