

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.044

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20241119.1417.012\(2024-11-19\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20241119.1417.012(2024-11-19))

# 钙离子对老化卵母细胞细胞器作用的研究进展\*

王段珩<sup>1</sup>, 杨思钰<sup>2△</sup>

(1. 广西中医药大学研究生室, 南宁 530000; 2. 重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

**[摘要]** 卵母细胞的质量对于高龄女性生育力保持及体外生殖十分重要。卵母细胞老化常导致细胞器受损而引起细胞功能障碍。钙离子通路是细胞内信号转导的重要通路, 在整个卵母细胞老化过程中发挥着重要的作用。该文简述了钙离子对卵母细胞重要细胞器的影响, 以期为卵母细胞老化研究及体外生殖技术的发展提供依据。

**[关键词]** 卵母细胞老化; 钙离子; 细胞器; 研究进展

**[中图分类号]** R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0544-05

## Research progress of effects of calcium ions on organelles in aging oocytes\*

WANG Duanheng<sup>1</sup>, YANG Siyu<sup>2△</sup>

(1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China;

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** Oocyte quality is crucial for fertility maintenance and in-vitro reproduction in elderly women. Oocyte aging often leads to damage of organelles, thereby causes the cellular dysfunction. Calcium ion is an important pathway in intracellular signal transduction and plays an important role throughout the whole oocyte aging process. This paper sketched the influence of calcium ions on crucial organelles of oocyte in order to provide a basis for the study on oocyte aging and progress of in vitro reproduction techniques.

**[Key words]** oocyte aging; calcium ions; organelles; research progress

女性生育能力降低与卵母细胞老化密切相关<sup>[1]</sup>。导致卵母细胞老化的因素众多, 例如能量代谢、氧化应激、基因表达等<sup>[2-4]</sup>。随着女性年龄增长, 这些因素会导致卵母细胞内线粒体、高尔基体、纺锤体、溶酶体等细胞器出现功能障碍, 并对卵母细胞及胚胎发育中染色体复制产生不良影响, 引起女性不孕、流产或者婴儿先天性出生缺陷等诸多问题<sup>[5]</sup>。钙离子作为第二信使, 能够调控众多细胞生理过程, 包括细胞代谢、增殖、凋亡等<sup>[6]</sup>。钙离子信号主要是通过钙离子在不同细胞或细胞器之间进行跨膜传导, 参与完成细胞发育及凋亡等细胞活动<sup>[7-8]</sup>。卵母细胞生长发育及受精过程受到钙离子的调控, 而在卵母细胞老化过程中, 卵母细胞的细胞器会在钙离子信号的介导下发生改变, 最终导致卵母细胞质量下降<sup>[9]</sup>。本文阐述了卵母细胞老化过程中钙离子信号对几种重要细胞器的影响, 以期为深入研究卵母细胞老化的机制和提高卵母细胞质量提供理论参考。

### 1 卵母细胞老化

卵母细胞老化是人类生殖领域面临的重要问题。无论是自然怀孕还是借助辅助生殖技术实现受孕, 老化的卵母细胞均会明显削弱女性的生育能力。相关研究表明, 排卵 24 h 后, 小鼠卵母细胞就会逐渐老化, 最终完全丧失受精能力<sup>[10]</sup>。因此, 明确卵母细胞老化的机制并开展抗老化研究, 对于治疗不孕症和推动体外生殖技术的发展至关重要。导致卵母细胞老化的因素主要包括女性年龄和疾病因素。研究发现, 相较于年轻雌性小鼠, 老龄小鼠卵巢内炎症因子增多, 进而出现卵巢氧化还原稳态失衡的现象, 导致卵巢持续处于氧化应激状态, 最终导致老龄小鼠卵巢中原始卵泡及初级卵泡数量明显减少<sup>[11]</sup>。此外, 多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等妇科疾病也会影响卵母细胞质量, 导致卵母细胞老化。有研究证实, 当女性患有子宫内膜异位症时, 其卵母细胞外围绕的卵丘颗粒细胞活性氧(ROS)水平明显上升, ROS 会损伤卵母细胞内

\* 基金项目: 广西中医药大学 2022 年研究生教育创新计划项目(2116110232); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSZ2022022)。

△ 通信作者, E-mail: wdh2607828438@126.com。

质网、线粒体等细胞器的正常功能,最终导致卵母细胞老化<sup>[12]</sup>。卵母细胞老化会导致细胞内 ROS 水平升高,影响细胞器功能,而钙信号则是调控细胞器功能的重要信号。

## 2 钙离子信号

钙离子信号被称为第二信使,参与细胞的整个生命周期,并与多种蛋白质、基因及细胞间递质相关。例如肌醇 1,4,5-三磷酸受体(IP3R)相关蛋白可以通过钙离子通道的开启和闭合调控细胞凋亡,钙离子还能够通过核孔复合物调节细胞基因转录<sup>[13-14]</sup>。同时 IP3R 也与细胞器关系密切,IP3R 可以调控内质网、高尔基体和细胞核膜等多种细胞器,产生信使 IP3 释放钙离子,改变细胞内外的钙离子浓度<sup>[15]</sup>。因为钙信号参与许多细胞生理过程,所以许多生理及病理现象都与钙信号有关,尤其是细胞老化<sup>[16]</sup>。在生殖方面,精子通过钙信号的诱导作用,成功进入卵细胞的胞质内,进而与卵子完成融合,形成受精卵<sup>[17]</sup>。但是,也有研究发现,在体外生殖过程中,通过促排卵取出的卵细胞,其细胞内的钙震荡并不会改变,这一发现表明,导致促排后卵细胞老化和生育力降低的原因并非钙信号<sup>[18]</sup>。因此,研究钙离子对卵母细胞老化过程中细胞器的改变具有非常重要的意义。

## 3 钙离子对细胞器的影响

### 3.1 线粒体

线粒体主要功能是进行细胞能量代谢,通过呼吸作用,将营养物质转化为三磷酸腺苷(ATP),为细胞提供能量。此外,线粒体还在维持钙稳态、产生氧自由基及调控细胞凋亡和死亡等方面发挥重要作用<sup>[19]</sup>。研究人员发现,猪卵母细胞在排卵及老化 48 h 后,会出现线粒体丢失的情况,线粒体功能损伤,无法正常受精<sup>[20]</sup>。ZHANG 等<sup>[21]</sup>研究发现,低质量卵母细胞无法正常成熟与其减数分裂过程出现的异常密切相关。研究者们在这些低质量卵母细胞的线粒体中发现了过量的钙离子,钙离子过载产生了大量的 ROS,进而导致卵母细胞质量明显降低。值得注意的是,通过调控手段减少卵母细胞内钙离子水平后,卵母细胞线粒体功能及减数分裂过程均在一定程度上得到恢复。此外,研究者们对钙离子过载的卵母细胞进行基因测序后,还发现了蛋白激酶 A(PKA)通路受损及线粒体钙离子单向转运蛋白(MICU)和线粒体钙钠交换蛋白(NCLX)基因表达失调的现象。另有研究表明,卵母细胞排卵后老化过程中,会出现卵母细胞线粒体功能受损及膜电位异常的情况,阻碍细胞内 ATP 的生成。ATP 生成受阻会导致卵母细胞出现钙稳态紊乱和钙震荡现象,而钙震荡又反过来对 ATP 的生成造成不良影响,从而形成了一个相互影响的循环机

制<sup>[22]</sup>。过高的 ROS 会导致卵泡颗粒细胞异位,同时卵母细胞细胞膜会出现变形、皱缩甚至破裂,最终导致细胞凋亡<sup>[23]</sup>。钙离子对卵母细胞线粒体具有双重作用,线粒体维持稳定的形态和膜电位依赖于钙离子稳态;此外 ATP 的生成也与钙离子有关。在对还原性辅酶 Q10 的研究中发现,辅酶 Q10 的抗氧化能力可以增强猪卵母细胞线粒体活性,增加卵母细胞内 ATP 的生成,延缓老化<sup>[24]</sup>。深入研究钙离子与线粒体的关系有助于寻找新的抗氧化应激策略,延缓卵母细胞老化,提高卵母细胞质量。

### 3.2 内质网

内质网是细胞内最大的细胞器。内质网不仅承担着蛋白质合成、运输和折叠的功能,还参与了脂类、类固醇及碳水化合物的合成和代谢过程。此外,内质网与钙离子的储存密切相关<sup>[25]</sup>。内质网上存在多种钙通道,它们的激活因素各不相同,可以介导各种生理活动,例如瞬时受体电位香草醛亚家族 1(TRPV1)通道可以调控内质网应激,瞬时受体电位香草醛亚家族 3(TRPV3)通道可以调控细胞周期等,这些与卵母细胞的发育过程密切相关<sup>[26-27]</sup>。在对老龄小鼠卵母细胞进行深入研究后,研究者们发现与年轻小鼠相比,老龄小鼠卵母细胞内质网中储存的钙离子数量明显减少,这一变化导致在受精过程中,卵母细胞产生的钙离子浓度变化幅度降低,进而缩短了精子引发钙震荡的持续时间,对卵母细胞的受精过程产生不良影响<sup>[28]</sup>。多种细胞器通过内质网接触连接在一起,例如内质网-线粒体接触及内质网-高尔基体接触等。内质网通过囊泡调控溶酶体功能,维持细胞蛋白质稳态,并与多种细胞器协同工作,共同完成多种生理过程<sup>[29]</sup>。在对线粒体-内质网接触的研究中发现,线粒体本身不储存钙离子,而是内质网通过 IP3R 相关通路输送钙离子,帮助线粒体完成能量代谢<sup>[30]</sup>。内质网是细胞中的钙离子仓库,可以将内部储存的钙离子通过各个通道分发到相应的细胞器,调控细胞的各项生理活动。老化的卵母细胞内质网容易出现应激,钙离子数量减少,无法与其他细胞器协同工作,导致卵母细胞质量下降。

### 3.3 高尔基体

高尔基体是细胞内蛋白质和脂质运输的核心枢纽,能够将内质网折叠完成的蛋白质进行进一步修饰,并精准地将修饰好的蛋白质靶向运输至细胞内不同部位。研究发现,双酚 A 会破坏卵母细胞内与高尔基体结构相关的蛋白高尔基体基质蛋白(GM130),从而影响卵母细胞的成熟<sup>[31]</sup>。此外,在体外培养猪卵母细胞的研究中,研究者发现表皮生长因子(EGF)具有促进卵母细胞成熟的作用。进一步观察发现,成熟的卵母细胞高尔基体会出现高表达现象,这一结果提示

高尔基体的成熟状态可能会对卵母细胞的成熟过程产生重要影响<sup>[32]</sup>。高尔基体中的钙-ATP 酶泵可以通过调节钙离子浓度,维持高尔基体的钙稳态,保护高尔基体功能,并参与细胞内信号传导。研究发现,在腺病毒基因转移治疗时,高尔基体的钙-ATP 酶泵对基因组转录起着关键作用<sup>[33]</sup>。高尔基体的钙离子释放尤其是快速释放,与内质网相似,然而其对钙离子的摄入和吸收机制与内质网完全不同。研究发现,毒胡萝卜素可以完全阻断内质网的钙吸收,表明内质网吸收钙离子完全依赖肌质网钙 ATP 酶(SERCA),但高尔基体的钙吸收不仅依赖 SERCA,还有分泌途径钙-ATP 酶泵(SPCA)的参与,因此高尔基体的钙吸收并不受到毒胡萝卜素影响<sup>[34]</sup>。是否能够通过钙泵干预来改善卵母细胞老化,是当前研究中值得深入探讨的课题。在细胞有丝分裂过程中,高尔基体裂变因子(GBF)的磷酸化是不可或缺的环节。在此过程中,高尔基体首先相互聚集,形成高尔基体基团,随后在有丝分裂结束后分散开来,这不仅是 GBF 磷酸化的关键步骤,更是细胞有丝分裂顺利完成的保障<sup>[35]</sup>。与内质网类似,高尔基体也会发生应激反应,钙离子对高尔基体的影响可能会导致高尔基体功能受损及钙泵功能异常,进而引发卵母细胞老化<sup>[36]</sup>。因此,对钙离子与高尔基体之间的关系进行深入研究,探索钙泵在卵母细胞老化过程中的作用机制,对于寻找延缓卵母细胞老化的潜在干预手段具有重要意义。

### 3.4 纺锤体

纺锤体是由微管组成的细胞器,在有丝分裂过程中通过解聚和组装微管完成染色体的复制。由于卵母细胞生长成熟的过程与减数分裂进程紧密相关,而纺锤体是减数分裂过程中的主要细胞器,因此,纺锤体对卵母细胞质量具有重要的影响。研究表明,纺锤体的运动是通过核糖核酸结合蛋白(NuMA)的液-液分离机制来实现的<sup>[37]</sup>。老化的猪卵母细胞中普遍存在纺锤体形态和功能异常。这些异常包括 DNA 凝聚、伸长、分散乃至破裂等现象。纺锤体异常会导致卵母细胞染色体无法正确排列,严重阻碍了卵母细胞的正常发育。虾青素可以有效改善卵母细胞老化并修复纺锤体缺陷,明显提高卵母细胞的孤雌激活率,并提升卵母细胞质量<sup>[38]</sup>。研究者们使用 L 型钙通道阻滞剂后发现,该阻滞剂明显影响小鼠卵母细胞第一极体的排出及纺锤体的正常形成,最终导致卵母细胞孤雌激活失败和早期胚胎发育受阻<sup>[39]</sup>。在针对非洲爪蟾卵母细胞的研究中,研究者们发现纺锤体需要高度局部化甚至纳米域的钙信号传导才能完成减数分裂,在减数分裂过程中纺锤体和钙离子信号始终保持着空间共定位<sup>[40]</sup>。此外,小鼠卵母细胞的纺锤体在介导减数分裂的过程中涉及减数分裂螺旋酶 1(Hfml)

的参与。在敲除 Hfml 后,研究者观察到小鼠卵母细胞中出现纺锤体异常现象,导致卵母细胞第一极体排出率降低及肌动蛋白丝信号减弱<sup>[41]</sup>。钙离子信号在纺锤体功能中扮演着至关重要的角色,它调控着第一极体的排出及减数分裂的完成,对卵母细胞的发育和成熟起着不可或缺的作用。这些发现为进一步研究卵母细胞减数分裂的分子机制提供了重要的理论依据。

### 3.5 溶酶体

溶酶体是细胞内重要的降解和信号中心,在维持细胞稳态、促进细胞发育和介导细胞老化方面发挥着关键作用<sup>[42]</sup>。研究表明,卵母细胞膜上的雌激素受体 G 蛋白耦联受体 30(GPR30)通过接收黄体生成素和雌激素,调控卵母细胞成熟和卵丘细胞扩张。这一调控机制的主要途径是表皮生长因子通过抑制溶酶体内蛋白质降解来传递黄体生成素(LH)信号,进而提高 GPR30 受体水平,调节卵母细胞成熟<sup>[43]</sup>。溶酶体通过 V 型 ATP 酶的精细调控,维持细胞稳态,并承担多项关键功能,包括废物清除、营养与能量感应及溶酶体胞吐等。溶酶体在维持细胞内钙稳态方面发挥着至关重要的作用<sup>[44]</sup>。研究发现,溶酶体可以通过 V 型 ATP 酶的酸化作用,形成蛋白质聚集体,缓解卵母细胞老化引起的损伤<sup>[45]</sup>。对溶酶体内钙离子进行监测后发现,钙离子浓度的细微变化能够明显影响溶酶体 pH 稳态,导致溶酶体功能受损。值得注意的是,内质网为溶酶体提供的钙离子在溶酶体清除老化废物时发挥着至关重要的作用<sup>[46]</sup>。在细胞老化过程中,细胞内 ROS 水平的上升会对细胞器,特别是线粒体,造成损伤。在这种情况下,黏脂蛋白 1(MCOLN1)发挥着至关重要的作用,它直接激活溶酶体释放钙离子,进而激活转录因子 EB(TFEB),通过自噬,清除受损的线粒体和过量的 ROS,进而延缓细胞老化<sup>[47]</sup>。此外,溶酶体诱导细胞凋亡也与钙离子相关。在卵母细胞体外培养过程中,随着培养时间的延长,卵母细胞逐渐出现老化并产生应激反应。此时,钙结合蛋白和钙反应蛋白的表达水平明显降低,导致细胞内钙稳态失衡,进而促使溶酶体诱导细胞凋亡或自噬<sup>[48]</sup>。卵母细胞的老化过程,无论是通过溶酶体抗氧化应激损伤实现抗老化,还是最终导致凋亡甚至自噬的不良结局,均与钙离子水平的变化密切相关。溶酶体内钙离子浓度的过高或过低,都会对卵母细胞的功能造成损伤,进而导致卵母细胞老化。

## 4 总结与展望

在卵母细胞老化过程中,钙离子发挥着举足轻重的作用。钙离子泵通过细胞器间的突触连接及多样化的信号转导通路,与相关蛋白协同工作,精确调节细胞内钙离子浓度。这一调控过程不仅影响细胞的

正常功能,还有可能引发氧化应激,最终导致卵母细胞凋亡。因此,深入研究钙离子在卵母细胞老化过程中的调控机制,对于理解卵母细胞的生物学特性及寻找抗卵母细胞老化的方法具有重要意义。在卵母细胞老化过程中,仍然存在着许多待解决的问题,例如寻找更优的抗氧化剂、研究 ROS 的产生和损伤机制,以及不同细胞器之间钙离子信号传导方式的差异。当前社会和经济环境下,许多国家都面临着出生人口减少和人口老龄化的压力。同时,高龄产妇和不孕症患者的生育需求无法得到满足。因此,研究卵母细胞老化机制并开发延缓卵母细胞老化的治疗方法具有巨大的前景。

## 参考文献

- [1] WELLONS M F, MATTHEWS J J, KIM C. Ovarian aging in women with diabetes: an overview[J]. *Maturitas*, 2017, 96: 109-113.
- [2] LI C J, LIN L T, TSUI K H. Dehydroepiandrosterone shifts energy metabolism to increase mitochondrial biogenesis in female fertility with advancing age[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2449.
- [3] KANSAKU K, TAKEO S, ITAMI N, et al. Maternal aging affects oocyte resilience to carbonyl cyanide-m-chlorophenylhydrazone-induced mitochondrial dysfunction in cows[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188099.
- [4] GONZALEZ-FERNANDEZ R, MARTIN-RAMIREZ R, ROTOLI D, et al. Granulosa-lutein cell sirtuin gene expression profiles differ between normal donors and infertile women[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 295.
- [5] MIKWAR M, MACFARLANE A J, MARCHETTI F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2020, 785: 108320.
- [6] BOOTMAN M D, BULTYNCK G. Fundamentals of cellular calcium signaling: a primer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(1): a038802.
- [7] KERKHOF M, BITTREMIEUX M, MORCIANO G, et al. Emerging molecular mechanisms in chemotherapy: Ca<sup>2+</sup> signaling at the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 334.
- [8] BAZZAZI H, POPEL A S. Computational investigation of sphingosine kinase 1 (SphK1) and calcium dependent ERK1/2 activation downstream of VEGFR2 in endothelial cells[J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(2): e1005332.
- [9] XU Y R, YANG W X. Calcium influx and sperm-evoked calcium responses during oocyte maturation and egg activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 89375-89390.
- [10] ZHANG X, LIU X, CHEN L, et al. Caffeine delays oocyte aging and maintains the quality of aged oocytes safely in mouse[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20602-20611.
- [11] TIMOTEO-FERREIRA F, MENDES S, ROCHAN A, et al. Apocynin dietary supplementation delays mouse ovarian ageing[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5316984.
- [12] LIN X, DAI Y, TONG X, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility[J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101431.
- [13] HAGENSTON A M, BADING H, BAS-ORTH C. Functional consequences of calcium-dependent synapse-to-nucleus communication: focus on transcription-dependent metabolic plasticity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(4): a035287.
- [14] IVANOVA H, VERVLIET T, MONACO G, et al. Bcl-2-protein family as modulators of IP3 receptors and other organellar Ca<sup>2+</sup> channels[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(4): a035089.
- [15] PROLE D L, TAYLOR C W. Structure and function of IP3 receptors[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(4): a035063.
- [16] CARDOSO A L, FERNANDES A, AGUILAR-PIMENTEL J A, et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 214-277.
- [17] TAKAHASHI T, KIKUCHI T, KIDOKORO Y, et al. Ca<sup>2+</sup> influx-dependent refilling of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores determines the frequency of Ca<sup>2+</sup> oscillations in fertilized mouse eggs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(1): 60-65.
- [18] SAVY V, STEIN P, SHI M, et al. Superovulation does not alter calcium oscillations follow-

- ing fertilization[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:762057.
- [19] BHATTI J S, BHATTI G K, REDDY P H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders: a step towards mitochondria based therapeutic strategies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863 (5): 1066-1077.
- [20] MIAO Y, ZHOU C, CUI Z, et al. Postovulatory aging causes the deterioration of porcine oocytes via induction of oxidative stress [J]. *FASEB J*, 2018, 32(3):1328-1337.
- [21] ZHANG L, WANG Z, LU T, et al. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> overload leads to mitochondrial oxidative stress and delayed meiotic resumption in mouse oocytes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:580876.
- [22] SZPILA M, WALEWSKA A, SABAT-POSP-IECH D, et al. Postovulatory ageing modifies sperm-induced Ca<sup>2+</sup> oscillations in mouse oocytes through a conditions-dependent, multipathway mechanism [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11859.
- [23] WANG Y, HUANG H, ZENG M, et al. Mutation of rat Zp2 causes ROS-mediated oocyte apoptosis [J]. *Reproduction*, 2020, 160 (3): 353-365.
- [24] NIU Y J, ZHOU W, NIE Z W, et al. Ubiquinol-10 delays postovulatory oocyte aging by improving mitochondrial renewal in pigs [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2):1256-1271.
- [25] SCHWARZ D S, BLOWER M D. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(1):79-94.
- [26] VRECHI T A, CRUNFLI F, COSTA A P, et al. Cannabinoid receptor type 1 agonist ACEA protects neurons from death and attenuates endoplasmic reticulum stress-related apoptotic pathway signaling [J]. *Neurotox Res*, 2018, 33 (4):846-855.
- [27] LO I C, CHAN H C, QI Z, et al. TRPV3 channel negatively regulates cell cycle progression and safeguards the pluripotency of embryonic stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(2):403-413.
- [28] CZAJKOWSKA K, WALEWSKA A, ISHIKAWA T, et al. Age-related alterations in fertilization-induced Ca<sup>2+</sup> oscillations depend on the genetic background of mouse oocytes [J]. *Biol Reprod*, 2020, 103(5):986-999.
- [29] FREGNO I, FASANA E, BERGMANN T J, et al. ER-to-lysosome-associated degradation of proteasome-resistant ATZ polymers occurs via receptor-mediated vesicular transport [J]. *EMBO J*, 2018, 37(17):e99259.
- [30] ZHANG P, KONJA D, ZHANG Y, et al. Communications between mitochondria and endoplasmic reticulum in the regulation of metabolic homeostasis [J]. *Cells*, 2021, 10(9):2195.
- [31] PAN M H, WU Y K, LIAO B Y, et al. Bisphenol a exposure disrupts organelle distribution and functions during mouse oocyte maturation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:661155.
- [32] YONG H, OH H I, LEE S H, et al. Treatment of epidermal growth factor (EGF) enhances nuclear maturation of porcine oocytes and stimulates expression of ER/Golgi transport proteins [J]. *Dev Reprod*, 2017, 21(2):131-138.
- [33] MADIGAN V J, BERRY G E, TYSON T O, et al. The Golgi calcium ATPase pump plays an essential role in adeno-associated virus trafficking and transduction [J]. *J Virol*, 2020, 94 (21):e01604-01620.
- [34] LI L H, TIAN X R, JIANG Z, et al. The golgi apparatus: panel point of cytosolic Ca<sup>2+</sup> regulation [J]. *Neurosignals*, 2013, 21(3/4):272-284.
- [35] MAGLIOZZI R, CARRERO Z I, LOW T Y, et al. Inheritance of the Golgi apparatus and cytokinesis are controlled by degradation of GBF1 [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(11):3381-3391.
- [36] SASAKI K, YOSHIDA H. Golgi stress response and organelle zones [J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(17):2330-2340.
- [37] SUN M, JIA M, REN H, et al. NuMA regulates mitotic spindle assembly, structural dynamics and function via phase separation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):7157.
- [38] JIA B Y, XIANG D C, SHAO Q Y, et al. Inhibitory effects of astaxanthin on postovulatory porcine oocyte aging in vitro [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):20217.