

康生, 陈觅, 桑木旦, 等. 高铜对哺乳动物卵母细胞质量和凋亡的影响及其作用途径的研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2026, 58 (2): 141-145.
KANG S, CHEN M, SANG M D, et al. Progress in research on the effects of high copper on the quality and apoptosis of mammalian oocytes and its related pathways of action [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2026, 58 (2): 141-145.

高铜对哺乳动物卵母细胞质量和凋亡的影响及其作用途径的研究进展

康生[#], 陈觅[#], 桑木旦, 董海龙, 吴庆侠, 常振宇^{*}

(西藏农牧大学动物科学学院, 西藏 林芝 860000)

摘要: 卵母细胞质量是决定受精成败和胚胎发育的关键因素, 对动物遗传改良和繁殖效率具有重要意义。尽管铜是机体组织构成和生命活动维持不可或缺的微量元素, 参与多种生理过程, 但过量摄入则会引发毒性效应, 严重时可导致动物死亡。高铜暴露可通过多种机制诱导卵母细胞凋亡, 包括氧化应激、线粒体功能障碍等机制。活性氧 (ROS)、细胞色素 c (Cyt-c)、一些抗氧化酶等可能是这些机制中的关键调控因子。这些因子相互作用, 共同参与高铜诱导的卵母细胞凋亡过程。近年来, 虽然已有研究探讨了高铜对卵母细胞凋亡的影响, 但影响凋亡的相关途径仍需进一步探索。本文综述了高铜对哺乳动物卵母细胞质量和凋亡的影响及其作用途径的研究进展, 旨在深入了解高铜损害生殖健康的机制, 并为预防和治疗高铜暴露引起的生殖毒性提供理论基础。

关键词: 高铜; 哺乳动物; 卵母细胞凋亡; 作用途径

中图分类号: S852 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2026)02-0141-05

Progress in research on the effects of high copper on the quality and apoptosis of mammalian oocytes and its related pathways of action

KANG Sheng[#], CHEN Mi[#], SANG Mudan, DONG Hailong, WU Qingxia, CHANG Zhenyu^{*}

(College of Animal Science, Xizang Agricultural and Animal Husbandry University, Linzhi 860000, China)

Abstract: The quality of oocytes directly affects fertilization success or failure and embryo development, and is very important for animal genetics and breeding. Copper is an indispensable trace element for the maintenance of body tissue and life activities, and it participates in a variety of physiological processes, but excessive intake of the element can damage the body and even lead to animal death. High copper exposure can induce oocyte apoptosis through various mechanisms, including oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Reactive oxygen species, cytochrome c and some antioxidant enzymes may be the key regulatory factors in these mechanisms. These factors interact with each other to participate in the process of oocyte apoptosis induced by high copper. In recent years, some studies have revealed the effect of high copper on oocyte apoptosis, but the related pathways of action in the apoptosis requires further exploring. In this review, the effects of high copper on the quality and apoptosis of mammalian oocytes and their pathways of action were reviewed, with the aim of understanding the detailed mechanism of high copper damage to reproductive health, and of providing a theoretical basis for prevention and treatment of reproductive toxicosis caused by high copper exposure.

Keywords: high copper; mammals; oocyte apoptosis; action pathway

卵母细胞作为雌性生殖细胞的关键组成部分, 在雌性哺乳动物的生育过程中扮演着至关重要的角色。如果卵母细胞的结构或功能受到损害, 如线粒体功能

障碍, 可能会影响其受精能力和胚胎发育潜力。哺乳动物卵母细胞凋亡是一个复杂的生理过程, 指卵母细胞在特定的生理或病理条件下, 通过一系列分子机制启动的程序性细胞死亡过程。这对维持生殖系统的稳态和调节卵泡发育具有重要意义^[1]。在卵母细胞成熟过程中, 凋亡的分子调控机制起着至关重要的作用。其中, 线粒体途径是关键的调控途径之一, 在线粒体途径中, B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 家族蛋白起核心调控作用, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 等促凋亡蛋白使线粒体释放细胞色素 c (Cyt-c), 其与凋亡蛋

收稿日期: 2024-11-20; 修回日期: 2025-12-23

基金项目: 西藏自治区自然科学基金一般项目 (XZ202401ZR0003);
西藏农牧大学研究生创新教育项目 (YJS2025-16)

第一作者: 康生, 男, 硕士研究生; 陈觅, 男, 硕士研究生。

[#]共同第一作者

^{*}通信作者: 常振宇, 副教授, 主要从事高原动物病理的研究,

E-mail: 1782492444@qq.com。

白酶激活因子-1 (Apaf-1) 结合募集半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) -9 成凋亡小体并激活下游 caspase-3 等致卵母细胞凋亡相关形态学与生化改变^[2]。卵母细胞凋亡受多种因素影响, 如年龄增长、不良环境、激素变化、氧化应激等, 其中包括微量元素铜^[3]。

铜是哺乳动物必需微量元素之一, 在生物体中发挥着多种生理功能, 其适量存在对于维持正常的生命活动、代谢平衡、免疫功能以及组织结构的完整性都不可或缺。铜可作为饲料添加剂, 以提高畜牧业的生产能力, 为追求效益最大化, 存在大剂量使用和滥用情况, 会导致严重后果。一旦铜的摄入过量, 会对机体造成损伤^[4], 产生多种不良影响, 例如: 可能导致消化系统症状; 肝功能衰竭; 肾功能不全、蛋白尿; 贫血等血液系统疾病; 神经系统症状, 如运动障碍、抽搐、昏迷等; 影响生殖能力和胎儿发育; 削弱免疫系统功能, 增加感染和患疾病的风险等^[5-8]。严重可导致铜死亡。由于目前多数研究主要集中于铜中毒对机体心脏、肝脏、肾脏和肺脏等器官的影响方面^[9-13], 而关于高铜对哺乳动物生殖方面的影响研究还相对有限。本文将依据现有研究进展, 阐述铜的生理功能及过量的铜摄入可能对哺乳动物卵母细胞凋亡的影响, 重点阐述过量铜摄入对哺乳动物卵母细胞凋亡的作用途径。旨在深入了解高铜暴露破坏生殖健康的详细机制, 并为预防和治疗高铜暴露引起的生殖性中毒病提供理论基础。

1 铜的基本生理功能和铜转运过程

铜作为一种重要的微量营养素, 在哺乳动物体内发挥着多种生理功能。它被广泛用作饲料添加剂, 以提高畜牧业生产能力, 参与维持生命所必需的各种生物过程^[6,14]。在造血方面, 铜缺乏长期以来一直被认为是造血功能障碍的原因, 在铜缺乏对大鼠代谢的影响研究表明^[15], 铜参与铁的代谢和血红蛋白的合成。铁在机体内的运输和利用需要铜的参与, 铜可以促进肠道对铁的吸收, 并协助将铁转运到骨髓用于血红蛋白的合成。在新陈代谢方面, 铜是许多酶的组成成分或辅助因子^[16], 例如细胞色素氧化酶、超氧化物歧化酶等。在基因表达方面, 铜还具有维持酶的活性和转录因子的功能^[17]。在生长发育方面, Hill 等^[18]研究表明, 铜参与胶原蛋白和弹性蛋白的合成, 这对于维持组织和器官的结构完整性具有重要意义。在免疫方面, 铜参与免疫细胞的发育和功能调节, 增强机体的免疫功能。在生殖方面, 铜是一种能够调节基因表达及雌激素受体活性的金属^[19], 从而影响动物的繁殖性能。

对于哺乳动物, 铜的代谢主要是在肝脏, 由肠上皮吸收, 然后少量铜储存在体内, 大量的铜通过胆汁排出。铜在细胞的进出途径主要是通过铜转运蛋白 1 (Ctr1)^[20], 由溶质载体超家族 31 成员 1 (SLC31A1) 基因编码。铜在细胞内的转运和分布也需要两种铜转运蛋白^[21], 铜转运 ATP 酶 A (ATP7A) 和铜转运 ATP 酶 B (ATP7B), 这两种转运蛋白主要存在于反式高尔基体网络 (TGN) 中^[22]。铜在哺乳动物体内的吸收排泄途径具体过程为: 哺乳动物肠上皮细胞以 Ctr1 依赖性方式从饮食中摄取生物可利用的铜离子。亚铜离子被输送到 ATP7A, ATP7A 将铜从肠上皮细胞泵入血液。铜离子通过门静脉到达肝脏, 并通过 Ctr1 进入肝细胞。然后, 铜可以通过抗氧化蛋白 1 (Atox1) /ATP7B/铜蓝蛋白途径分泌到胆汁或血液中。在血液中, 这种微量营养素可以到达外周组织并再次被与 Ctr1 结合^[23]。精子和成熟卵母细胞中也存在 Ctr1^[22]。

2 高铜对哺乳动物卵母细胞质量的影响

高铜可导致雌性大鼠卵巢细胞发生形态学变化, 在钟高龙等^[24]的研究中表明, 在高铜暴露下, 大鼠卵巢出现卵泡闭锁和颗粒细胞扩散的形态学变化。

高铜可能会降低卵母细胞的成熟能力。Zhang 等^[25]对氧化铜纳米颗粒通过诱导线粒体功能障碍和氧化应激来损害卵母细胞减数分裂成熟的研究发现, 氧化铜纳米颗粒 (CuO NPs) 暴露以剂量依赖性方式显著降低小鼠卵母细胞质量。根据其试验数据表明, 在 CuO NPs 暴露组中出现多极或细长的纺锤体以及错位的染色体, 显著提高了纺锤体异常和染色体错位的比例, 证明铜暴露扰乱猪卵母细胞减数分裂成熟, 导致纺锤体染色体结构受损、纺锤体组装缺陷; 又因为纺锤体组装受损常常预示着 CuO NPs 暴露后微管稳定性和动力学可能受影响, 所以该研究又测试了 CuO NPs 暴露对卵母细胞中 α -微管蛋白乙酰化水平的影响, 结果显示, 与对照卵母细胞相比, CuO NPs 暴露的卵母细胞中乙酰化 α -微管蛋白的荧光强度显著降低, 表明微管在 CuO NPs 暴露时稳定性较差, 损害了微管动力学和组织。CuO NPs 暴露对小鼠卵母细胞中 Juno 的正常动力学也有影响, Juno 的分布通常被认为是卵母细胞胞质成熟的最重要指标之一^[26-27]。

高铜不仅对卵母细胞细胞器功能有不良影响, 而且还会诱导卵母细胞凋亡。已知 CuO NPs 会触发各种细胞中活性氧 (ROS) 的形成, 从而损害正常的线粒体功能^[28-29]。从 Zhang 等^[25]的试验结果得出, CuO NPs 暴露会损害线粒体动力学并诱导小鼠卵母细

胞产生 ROS, 而线粒体功能障碍主要由 ROS 积累^[30]。线粒体膜电位的耗竭和细胞中 ROS 的增加可能引起线粒体途径激活而导致细胞凋亡^{〔31-32〕}。

3 高铜对哺乳动物卵母细胞凋亡的影响

高铜对哺乳动物卵母细胞凋亡的影响是一个极为复杂的生物学过程, 其中涉及多种相互关联且作用机制多样的相关因子。在哺乳动物的生殖生理系统中, 卵母细胞的正常发育与存活对于繁殖过程至关重要, 然而高铜的存在却对这一过程产生了显著干扰, 从而引发卵母细胞凋亡这一严重影响生殖功能的现象。主要影响有两个方面: 第一个方面是改变基因表达, 在钟高龙等^[24]的研究中发现, 高铜可导致雌性大鼠卵巢触发氧化损伤和自噬, 根据其试验数据表明, ROS 活力随着日粮中铜含量的升高而升高, 且高铜组与对照组相比差异显著, 自噬相关蛋白表达也有差异, 自噬相关蛋白胞浆型轻链 3 I (LC3-I)、膜结合型轻链 3 II (LC3-II)、自噬相关基因 5 蛋白 (Atg-5) 和自噬相关蛋白 Beclin-1 (Beclin-1) 的表达显著上调, 自噬标志性蛋白 LC3-II 的组织分布也显著增加, 增加凋亡的风险; 第二个方面是促进线粒体功能障碍相关氧化应激损伤, 主要是受高铜干扰导致相关因子的含量变化, 以下将对 ROS, Cyt-c, 抗氧化酶等三个因子展开阐述。

3.1 ROS

ROS 是由分子氧还原产生的一类具有高度反应活性的物质, 包括自由基如超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基等, 以及非自由基分子如过氧化氢 (H_2O_2)、单态氧 (singlet oxygen, 1O_2) 等^[33]。分子氧在细胞内的线粒体电子传递链等过程中被还原, 在这个过程中可能产生 ROS。ROS 是高反应性分子, 可以破坏碳水化合物、核酸、脂质和蛋白质等细胞结构并改变它们的功能, 进而引发细胞凋亡。重金属可以增加 ROS 的产生, 高铜就是其中之一^{〔33-35〕}。

3.2 Cyt-c

Cyt-c 是一种具有重要生物学功能的蛋白质, 它通过组织特异性地翻译后修饰调节细胞能量的供应和凋亡^[36]。Cyt-c 是线粒体电子传输链 (ETC) 中的电子载体^[36], 因此是产生有氧能量的关键。它是一种由一条多肽链与一个血红素辅基组成的结合蛋白, 存在于所有真核生物的线粒体膜间/嵴间空间。Cyt-c 在呼吸链中作为电子载体发挥着关键作用。它能够在不同的氧化还原状态之间转换, 将电子从复合物 III 传递给复合物 IV, 从而促进细胞的能量代谢。Cyt-c 也是一种细胞生死决定分子^[36], Cyt-c 从线粒体释放到胞浆中是凋亡程序关键的一步, 当细胞受到特定的刺

激时, 例如 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、Bcl-2 拮抗/杀伤蛋白 (Bak)^[35] 等, 这几种促凋亡因子刺激诱导外膜的透化, 促进膜间和嵴间隙之间的通讯^[37], 使得 Cyt-c 会从线粒体膜内侧移位到细胞质, 从而激活某些蛋白酶, 导致细胞凋亡的发生。

3.3 抗氧化酶

抗氧化酶在生物体内起着至关重要的作用, 由于动物的生命活动需要线粒体, 但线粒体的代谢会产生 ROS, 而这些 ROS 的积累会损害细胞, 但经研究证实这些抗氧化酶的存在, 能够减少线粒体 ROS 的产生^[38]。主要的抗氧化酶有超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)。SOD 主要负责催化超氧自由基歧化为氧气和过氧化氢, 从而降低氧化应激^[39], 它是细胞内对抗 ROS 的第一道防线。CAT 能够促进 H_2O_2 分解为水和氧气, 从而进一步降低细胞内的氧化应激水平。GSH-Px 可以防止氢过氧化物形成自由基^[40], 从而降低氧化应激。

4 高铜诱导哺乳动物卵母细胞凋亡的作用途径

4.1 氧化应激途径

线粒体对于卵母细胞的凋亡起着至关重要的作用, 其中, 线粒体中产生的具有高度反应活性物质 ROS 是关键。研究指出, 高铜会致使卵母细胞内的 ROS 水平升高^[25,35], 且从相关试验数据可以得知, γ H2A.X 信号的荧光强度增加, 这表明 DNA 受到的损伤程度在不断加重。而通过钟高龙等^[24]的研究表明, 高铜能够降低卵母细胞中抗氧化酶的活性, 如 SOD、CAT 以及 GSH-Px。这些抗氧化酶在 ROS 的解毒中起着关键作用。综上所述, 由高铜诱导卵母细胞凋亡的氧化应激途径如下: 当卵母细胞长期处于高铜暴露的影响之下时, 会引发线粒体功能出现障碍。在此情况下, 线粒体将产生过量的 ROS。与此同时, 高铜暴露导致抗氧化酶的活性降低, 使得 ROS 积累剧增, 而这些过量产生的 ROS 会对 DNA 分子发起攻击, 进而导致 DNA 损伤不断积累。随着损伤的持续加重, 最终将导致细胞走向凋亡。

4.2 线粒体途径

根据 Kang 等^[35] 的研究, 铜会导致雄性生殖细胞下调 Bcl-2 并上调 Bax、caspase-8 和 caspase-3。据钟高龙等^[24] 的研究, 高铜导致卵巢中自噬相关基因表达显著上调, 而根据 Pan 等^[41] 的研究发现, 铜在心肌细胞线粒体中的积累会诱导线粒体损伤, 从而导致 Cyt-c 表达在线粒体中下调, 但在细胞质中表达上调, 而 Cyt-c 暴露会诱导细胞凋亡。再根据方希敏

等^[2]的研究, Bax、Bak 呈过表达状态, 能在线粒体膜上聚集, 形成一些孔道, 该孔道能使 Cyt-c 从线粒体释放到胞浆。Cyt-c 会先与胞浆中的 Apaf-1 结合, 在 dATP/ATP 存在下, 聚合成为复合体^[42], 这种多聚复合物充分聚集 caspases, 启动 caspase-9 形成全酶, 然后裂解, 最后导致 caspase-9 酶原 (procaspases-9) 自动活化^[42-43], procaspase-9 又能促使 Cyt-c 结合 Apaf-1 和 dATP^[44]; 活化后的 caspases 能特异地切割开某些与细胞活性相关的蛋白质, 最终导致细胞凋亡^[45]。根据以上研究, 高铜诱导哺乳动物卵母细胞凋亡的线粒体途径为: 高铜会刺激卵母细胞产生凋亡因子, 凋亡因子会导致线粒体膜通透性增强, 导致 Cyt-c 含量在细胞基质中增加, 在 dATP/ATP 存在下, 与胞浆中的 Apaf-1 结合, 聚合成为复合物 caspases, 使得 procaspases-9 自动活化, 最终导致细胞凋亡。

5 结论

本文综述了高铜对哺乳动物卵母细胞质量和凋亡的影响及其作用途径。研究表明, 高铜对哺乳动物卵母细胞的形态、发育、细胞器功能等多方面具有影响, 严重时可导致动物死亡。目前清楚的作用途径主要包括线粒体途径和氧化应激途径。这两条途径都是通过线粒体功能的异常并最终导致细胞凋亡的, 一是由线粒体代谢产生的 ROS 过量积累而使得细胞 DNA 损伤积累最终导致细胞凋亡, 二是线粒体膜受刺激使得胞质中的 Cyt-c 大量积累, Cyt-c 形成凋亡小体激活 procaspase-9, 最终导致细胞凋亡。尽管目前关于高铜对哺乳动物卵母细胞凋亡的研究取得了一定的进展, 但高铜对哺乳动物卵母细胞凋亡的影响是一个复杂而又重要的问题。未来的研究应进一步深入探讨高铜诱导卵母细胞凋亡的更加具体的作用机制, 是否还存在别的影响及别的凋亡途径, 特别是不同途径之间的相互作用和调控关系。此外, 深入了解不同物种和不同发育阶段的卵母细胞对高铜的敏感性是否存在差异也很重要。随着多学科的发展和交叉研究越来越多, 未来有望通过分子生物学、细胞生物学和遗传学等学科手段, 多角度探索高铜诱导卵母细胞凋亡的作用机制, 探索有效的干预措施和科学的防治策略。在目前调整饮食、补充抗氧化剂、使用铜螯合剂等方法的基础上, 应开发更多有利于降低体内铜含量, 减轻高铜对卵母细胞损伤的策略。同时, 探索新的药物靶点和治疗手段, 以提高雌性哺乳动物的生殖健康水平也是未来一个值得关注的方向。

参考文献:

- [1] PISTRITTO G, TRISCIUOGGIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging*, 2016, 8 (4): 603-619.
- [2] 方希敏, 陈铭珍, 陈日玲. 细胞色素 C 与细胞凋亡 [J]. *国外医学 (临床生物化学与检验学分册)*, 2005, 26 (1): 43-46.
- [3] 徐稳. 蛋白质螯合铜、铁、锰对母猪繁殖性能与仔猪生长性能影响的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2009.
- [4] DENG H, ZHU S, YANG H, et al. The dysregulation of inflammatory pathways triggered by copper exposure [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201 (2): 539-548.
- [5] ANDRADE V M, ASCHNER M, MARREILHA DOS SANTOS A P. Neurotoxicity of metal mixtures [J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 18: 227-265.
- [6] DE ROMAÑA D L, OLIVARES M, UAUY R, et al. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, 25 (1): 3-13.
- [7] KAWAHARA M, TANAKA K I, KATO-NEGISHI M. Copper as a collaborative partner of zinc - induced neurotoxicity in the pathogenesis of vascular dementia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7242.
- [8] NASTOULIS E, KARAKASI M V, COUVARIS C M, et al. Greenish-blue gastric content: literature review and case report on acute copper sulphate poisoning [J]. *Forensic Sci Rev*, 2017, 29 (1): 77-91.
- [9] JIAN Z, GUO H, LIU H, et al. Oxidative stress, apoptosis and inflammatory responses involved in copper - induced pulmonary toxicity in mice [J]. *Aging*, 2020, 12 (17): 16867-16886.
- [10] ZHANG H, CHANG Z, MEHMOOD K, et al. Nano copper induces apoptosis in PK-15 cells via a mitochondria-mediated pathway [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 181 (1): 62-70.
- [11] LI Q, LIAO J, LEI C, et al. Metabolomics analysis reveals the effect of copper on autophagy in myocardia of pigs [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 213: 112040.
- [12] WAN F, ZHONG G, NING Z, et al. Long-term exposure to copper induces autophagy and apoptosis through oxidative stress in rat kidneys [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190: 110158.
- [13] 梁文清, 刘忠华, 常晓月, 等. 长期高铜暴露通过影响线粒体自噬和细胞焦亡诱导大鼠肝组织损伤 [J]. *畜牧兽医学报*, 2022, 53 (12): 4490-4500.
- [14] LI Y, CHEN H, LIAO J, et al. Long-term copper exposure promotes apoptosis and autophagy by inducing oxidative stress in pig testis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28 (39): 55140-55153.
- [15] 王克波, 王朝旭, 刘宝圣, 等. 铜缺乏对大鼠铁代谢影响的研究 [J]. *卫生研究*, 2010, 39 (4): 426-429.
- [16] 肖飞, 王朝旭, 杨丽. 铜缺乏对大鼠铁代谢的影响 [J]. *卫生研究*, 2013, 42 (4): 652-655.
- [17] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy [J]. *Autophagy*, 2023, 19 (8): 2175-2195.

- [18] HILL K E, DAVIDSON J M. Induction of increased collagen and elastin biosynthesis in copper - deficient pig aorta [J]. *Arteriosclerosis*, 1986, 6 (1): 98-104.
- [19] 叶斯阳, 余日安. 镉金属类雌激素作用及其机制研究进展 [J]. *中国职业医学*, 2014, 41 (4): 465-469.
- [20] ANCHORDOQUY J P, ANCHORDOQUY J M, PASCUA A M, et al. The copper transporter (SLC31A1/CTR1) is expressed in bovine spermatozoa and oocytes: copper in IVF medium improves sperm quality [J]. *Theriogenology*, 2017, 97: 124-133.
- [21] SINGLA A, CHEN Q, SUZUKI K, et al. Regulation of murine copper homeostasis by members of the COMMD protein family [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14 (1): dmm045963.
- [22] HOLLOWAY Z G, VELAYOS-BAEZA A, HOWELL G J, et al. Trafficking of the Menkes copper transporter ATP7A is regulated by clathrin-, AP-2-, AP-1-, and Rab22-dependent steps [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24 (11): 1735-1748.
- [23] CHEN J, JIANG Y, SHI H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472 (10): 1415-1429.
- [24] 钟高龙, 万方, 宁芷君, 等. 高铜诱导大鼠卵巢自噬发生 [J]. *中国兽医科学*, 2019, 49 (8): 1061-1067.
- [25] ZHANG M, WANG W, ZHANG D, et al. Copper oxide nanoparticles impairs oocyte meiosis maturation by inducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress [J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 185: 114441.
- [26] BIANCHI E, DOE B, GOULDING D, et al. *Juno* is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization [J]. *Nature*, 2014, 508 (7497): 483-487.
- [27] SUZUKI B, SUGANO Y, ITO J, et al. Location and expression of *Juno* in mice oocytes during maturation [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2017, 21 (4): 321-326.
- [28] HOSSEINI M J, SHAKI F, GHAZI - KHANSARI M, et al. Toxicity of copper on isolated liver mitochondria: impairment at complexes I , II , and IV leads to increased ROS production [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70 (1): 367-381.
- [29] POURAHMAD J, O'BRIEN P J. A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for Cu²⁺ and Cd²⁺ [J]. *Toxicology*, 2000, 143 (3): 263-273.
- [30] ZHAO M, WANG Y, LI L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM - mediated mtDNA maintenance [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (4): 1845-1863.
- [31] MOHAMMADINEJAD R, MOOSAVI M A, TAVAKOL S, et al. Necrotic , apoptotic and autophagic cell fates triggered by nanoparticles [J]. *Autophagy*, 2019, 15 (1): 4-33.
- [32] OU L, SONG B, LIANG H, et al. Toxicity of graphene-family nanoparticles: a general review of the origins and mechanisms [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13 (1): 57.
- [33] MADKOUR L. Function of reactive oxygen species (ROS) inside the living organisms and sources of oxidants [J]. *J Glob Pharma Technol*, 2019, 2: 1-23.
- [34] 吴斌凤, 高兴, 孙乃岩, 等. 干扰素基因刺激因子在金黄色葡萄球菌感染引起线粒体功能障碍中的作用研究 [J]. *南京农业大学学报*, 2025, 48 (2): 410-418.
- [35] KANG Z, QIAO N, LIU G, et al. Copper-induced apoptosis and autophagy through oxidative stress - mediated mitochondrial dysfunction in male germ cells [J]. *Toxicol Vitro*, 2019, 61: 104639.
- [36] KALPAGE H A, WAN J, MORSE P T, et al. Cytochrome c phosphorylation: control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 121: 105704.
- [37] GARRIDO C, GALLUZZI L, BRUNET M, et al. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13 (9): 1423-1433.
- [38] MAXWELL D P, WANG Y, MCINTOSH L. The alternative oxidase lowers mitochondrial reactive oxygen production in plant cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (14): 8271-8276.
- [39] FRIDOVICH I. Superoxide radical and superoxide dismutases [J]. *Annu Rev Biochem*, 1995, 64: 97-112.
- [40] FLOHÉ L, TOPPO S, ORIAN L. The glutathione peroxidase family: discoveries and mechanism [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 187: 113-122.
- [41] PAN M, CHENG Z W, HUANG C G, et al. Long-term exposure to copper induces mitochondria-mediated apoptosis in mouse hearts [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 234: 113329.
- [42] SALEH A, SRINIVASULA S M, ACHARYA S, et al. Cytochrome c and dATP-mediated oligomerization of apaf-1 is a prerequisite for procaspase-9 activation [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (25): 17941-17945.
- [43] HATAI T, MATSUZAWA A, INOSHITA S, et al. Execution of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) -induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (34): 26576-26581.
- [44] ESKES R, DESAGHER S, ANTONSSON B, et al. Bid induces the oligomerization and insertion of Bax into the outer mitochondrial membrane [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20 (3): 929-935.
- [45] PAWLOWSKI J, KRAFT A S. Bax-induced apoptotic cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (2): 529-531.