

赵琦,陈萍,杨丽萍,等. PCOS 中胰岛素抵抗、高雄激素血症与线粒体氧化应激的关系探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 126-131.

Zhao Q, Chen P, Yang LP, et al. Relationship between insulin resistance, hyperandrogenism, and mitochondrial oxidative stress in polycystic ovarian syndrome [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(11): 126-131.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.11.016

PCOS 中胰岛素抵抗、高雄激素血症与线粒体氧化应激的关系探讨

赵琦¹, 陈萍², 杨丽萍^{1*}, 孙建华^{1,2*}, 马子博¹

(1.河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 2.河南中医药大学第一附属医院妇产科, 郑州 450000)

【摘要】 多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见于妇产科的生殖内分泌代谢疾病。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)是 PCOS 的两个重要特征,在其发生发展过程中起到重要作用。有研究发现,PCOS 患者与线粒体氧化应激存在一定关系,这种氧化应激又受到多种因素的影响,尤其是 IR 和 HA。该文综述了 IR 和 HA 与线粒体氧化应激之间的关系,以及对 PCOS 患者线粒体氧化应激的影响。

【关键词】 多囊卵巢综合征;胰岛素抵抗;高雄激素血症;线粒体;氧化应激

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 11-0126-06

Relationship between insulin resistance, hyperandrogenism, and mitochondrial oxidative stress in polycystic ovarian syndrome

ZHAO Qi¹, CHEN Ping², YANG Liping^{1*}, SUN Jianhua^{1,2*}, MA Zibo¹

(1. the First Clinical Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a prevalent reproductive endocrine metabolic disorder within obstetrics and gynecology. Two pivotal features of PCOS, insulin resistance (IR) and hyperandrogenemia (HA), are both instrumental in its pathogenesis. There exists a discernible correlation between PCOS and mitochondrial oxidative stress, a relationship heavily influenced by various factors, most notably IR and HA. This article endeavors to elucidate the interplay between IR, HA, and mitochondrial oxidative stress while also exploring the impacts of insulin resistance and hyperandrogenemia on mitochondrial oxidative stress among PCOS patients.

【Keywords】 polycystic ovarian syndrome; insulin resistance; hyperandrogenemia; mitochondria; oxidative stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(81973596);河南中医药大学博士科研启动基金项目(RSBSJJ2019-29);河南中医药大学重点学科建设项目(15102044-2020);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药青苗人才培养项目(豫卫中医函[2021]16号)。

【作者简介】 赵琦(1996—),女,博士研究生,研究方向:孕期心理应激影响对子代脑发育影响机制及其中医药防治研究。

E-mail:1194195812@qq.com

【通信作者】 杨丽萍(1966—),女,博士,教授,研究方向:孕期心理应激影响对子代脑发育影响机制及其中医药防治研究。

E-mail:bioyfp@126.com

孙建华(1988—),女,博士,讲师,主治医师,研究方向:中医药防治生殖内分泌与不孕症。E-mail:1280588688@qq.com

* 共同通信作者

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是妇产科常见的生殖内分泌代谢疾病,其主要特征包括卵巢多囊改变、稀发排卵、高雄激素血症 (hyperandrogenemia, HA) 和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。临床上,PCOS 患者常表现为月经失调、不孕、痤疮、黑棘皮症和肥胖,部分患者或伴有高血压、高血脂、糖尿病、高胆固醇、高甘油三酯等相关代谢综合征。PCOS 全球发病率高达 5%~10%,目前有关其发病机制尚未明确,考虑其是一种复杂的多基因疾病,尚未存在治愈方法,临床上多以对症治疗为主,青春期调经,育龄期助孕,因人而异^[1]。

线粒体是内分泌系统关键细胞器,越来越多的研究者认为 PCOS 发病机制可能与线粒体功能障碍存在相关性,包括线粒体生物合成减少和能量代谢障碍,线粒体动力学改变及自噬异常,氧化应激及炎症反应^[2]。细胞进行有氧呼吸及能量代谢主要在线粒体中进行,三羧酸循环与氧化磷酸化是负责最终氧化反应的共同途径。线粒体通过氧化磷酸化产生供细胞生命活动的能量,并释放活性氧 (reactive oxygen species, ROS),如超氧化物和过氧化氢,这些物质不稳定且对细胞有潜在毒性。适量的 ROS 对增殖、代谢、基因表达和免疫反应等生物学功能具有关键的影响^[3]。线粒体氧化应激是指线粒体内部发生的一种情况,即线粒体产生的自由基和氧化物质积累过多,导致细胞内氧化还原平衡失调,ROS 产生过多及细胞色素 C 的释放,进一步诱导细胞炎症反应及凋亡^[4]。

PCOS 患者常伴有 HA 及 IR,且多出现内分泌代谢紊乱。近来有研究表明,PCOS 患者存在线粒体氧化应激状态,主要表现为 ROS 水平升高,线粒体 DNA 损伤、线粒体膜电位丧失、脂质过氧化^[5]。然而,线粒体氧化应激也被认为是 HA 及 IR 等代谢异常疾病的特征。那么 PCOS 患者的氧化应激是否和 HA 及 IR 有关呢? 本文综述了 IR、HA 与线粒体氧化应激的关系,以及 IR、HA 对 PCOS 患者线粒体氧化应激状态的影响。以期 PCOS 临床治疗提供新思路 and 科学依据。

1 IR、HA 及线粒体氧化应激

1.1 IR 与线粒体氧化应激

IR 被认为是对胰岛素代谢作用(包括胰岛素介导的葡萄糖处理)的敏感性或反应性降低,导致 β

细胞代偿性产生过多的胰岛素。生理条件下,胰岛素介导的血管内皮产生一氧化氮导致血流量增加,从而增强葡萄糖的处理。线粒体氧化应激可损害线粒体功能与结构,进而扰乱三羧酸循环与氧化磷酸化,减少三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生成,导致细胞能量供应不足,影响胰岛素信号传导,降低细胞对胰岛素的敏感性和葡萄糖的摄取与利用。由于葡萄糖是细胞主要能量来源,其摄取与利用不足会进一步导致能量短缺,损害线粒体功能,加剧氧化应激,形成恶性循环。IR 在 PCOS 患者卵巢功能、子宫内膜及糖脂代谢中起到重要的调节作用,是引起育龄女性不孕的重要原因之一^[6]。线粒体氧化应激可以激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK),其促进胰岛素受体底物和胰岛素受体的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,导致酪氨酸磷酸化降低,抑制其下游磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 途径,并最终对胰岛素的代谢作用产生抵抗。PI3K/AKT 信号通路可由胰岛素触发,从而导致葡萄糖转运蛋白 4 型 (glucose transporter 4, GLUT4) 易位并发生葡萄糖摄取,而异常的 PI3K/AKT 信号通路 PCOS 病理密切相关^[7]。在 SIRT3 诱导的 PCOS 颗粒细胞葡萄糖代谢缺陷减少后,线粒体功能障碍会增加氧化应激。线粒体氧化应激诱导的 p38 MAPK 和 PI3K/AKT 的异常信号传导可能是 SIRT3 减少与 PCOS 颗粒细胞中葡萄糖代谢异常之间的联系^[8]。

1.2 HA 与线粒体氧化应激

HA 是一种以雄激素水平升高为特征性疾病,类固醇激素是性激素合成的关键前体,其水平升高会促进雄激素合成增加,从而引起体内雄激素水平的升高。这些雄激素包括睾酮、二氢睾酮、雄烯二酮、脱氢表雄酮和硫酸脱氢表雄酮。在女性机体中,雄激素一般来源于卵巢、肝、肾上腺、皮肤及皮下脂肪组织。调查显示,有 5%~10% 的女性患有 HA^[9]。女性患 HA 的主要病因是 PCOS,约占病例的 80%,其余包括药物、肿瘤及雄激素自然分泌过多^[10]。线粒体是脂肪酸 β 氧化的关键场所,氧化应激可能影响线粒体内酶的活性和结构,阻碍脂肪酸的正常氧化,进而扰乱脂质代谢。此外,线粒体氧化应激增加自由基生成,引发脂质过氧化,破坏细胞膜完整性,进一步影响脂质代谢。血中低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和甘油三酯水平的升高,同

时高密度脂蛋白胆固醇水平的降低,是脂质代谢紊乱的主要特征。雄激素合成的关键步骤包括胆固醇转化为孕酮再转化为雄激素,总胆固醇水平升高会导致雄激素合成增加。有研究表明,PCOS 患者的卵泡液中存在大量肝素结合表皮生长因子样生长因子(heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)。液体中丰富的 HB-EGF 可能通过 JNK/ERK 途径引起雌激素的过度分泌,导致颗粒细胞凋亡和线粒体功能障碍^[11]。雌激素都是由雄激素合成的。睾酮可以被氧化成雌二醇,也就是雌激素的主要存在形式。这个氧化过程是不可逆的,是雌二醇在体内的唯一合成途径。雌激素分泌过多主要是由于雄激素过度分泌,最终导致线粒体功能障碍。一项体外研究表明,氧化应激增加了卵巢类固醇产生酶的活性,并刺激了雄激素的产生^[12]。

1.3 线粒体氧化应激导致的 IR 与 HA

如上文所述,线粒体氧化应激会导致 IR,HA 通常也与氧化应激相关,那么线粒体的氧化应激所导致的 IR 与 HA 之间是否存在关联?许多研究者从多个方面解释线粒体氧化应激在 IR 和 HA 中的作用。线粒体氧化应激会导致 ATP 生成不足,进而造成细胞能量供应不足,并影响葡萄糖的摄取和利用。同时,氧化应激可能通过抑制脂肪氧化酶活性,引发脂质过氧化,导致脂质代谢紊乱,表现为体内胆固醇和甘油三酯水平升高。这些代谢紊乱不仅促进雄激素合成增加,还通过影响胰岛素信号转导,导致胰岛素分泌过多和胰岛素敏感性降低,从而使葡萄糖更难进入细胞,导致血糖水平升高。表现出 HA 和 IR 的肥胖 PCOS 患者卵泡生成异常和卵母细胞能力差的风险更高。HA 损害下丘脑-垂体-性腺轴,导致促性腺激素释放激素脉冲频率持续增加,促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌过多,进而抑制促卵泡生成激素(follicle-stimulating hormone, FSH)的分泌。高胰岛素血症刺激卵巢 theca 细胞中的 LH 活性并促进卵巢 HA,从而阻止卵泡成熟并促进卵泡闭锁^[13]。IR 可以引发一系列促炎事件,包括高血糖和氧化应激。雄激素促进前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞并增加脂肪分解,导致游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)释放增加。患有 PCOS 的女性卵泡液中具有较高的 FFA 水平,导致卵泡微环境中的脂毒性和内质网应激^[14]。在 IR 期间,氧化应激加剧,表现为蛋白质羰基、游离脂肪酸、丙二醛的增加,以及还原型谷胱甘

肽的减少^[15]。这些结果表明,HA 和 IR 通过直接或间接增加线粒体氧化应激,从而损害 PCOS 中的卵泡成熟和卵母细胞质量,而不伴随卵泡丢失^[16]。

2 PCOS 与线粒体氧化应激

2.1 PCOS 患者存在线粒体氧化应激状态

线粒体氧化应激是指在线粒体内氧化还原反应中产生大量 ROS 的过程。线粒体是细胞的主要能量生产中心,通过氧化磷酸化生成 ATP。在此过程中,氧分子被还原为水,但有时不完全还原会产生 ROS。当 ROS 生成量超过细胞内抗氧化防御系统的清除能力时,就会引发氧化应激,导致氧化损伤并影响细胞的生存和功能。氧化应激不仅是线粒体功能异常的结果,也能引起线粒体功能障碍。线粒体 DNA 易受氧化损伤,进而影响线粒体的生物合成和功能。在 PCOS 等疾病中,氧化应激的增加与细胞功能障碍、炎症和代谢异常等病理生理过程密切相关。ROS 生成过多是 PCOS 主要的发病因素,直接与线粒体 DNA 复制和线粒体氧化磷酸化效率相联系。当抗氧化酶的水平低于必要水平时,ROS 会损害生物分子。这一观点得到了循环 ROS 标志物(丙二醛、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶)的证实,在 PCOS 患者中这些标志物显著升高^[17]。升高的 ROS 又会损伤 DNA 修复蛋白,导致进一步的突变、线粒体氧化磷酸化功能障碍和更多 ROS 的产生,如此往复形成恶性循环。一些患有 PCOS 的女性抗氧化防御机制降低,这可能导致 ROS 产生和抗氧化防御之间的失衡,导致氧化应激增加。此外,LH、FSH 和其他生殖激素的之间的失衡可能会影响卵巢功能,并可能导致 ROS 的产生^[13]。卵泡液中抗氧化因子与 ROS 之间的失衡可能会影响卵母细胞质量,从而导致 PCOS 患者异常排卵和不孕症^[18]。

2.2 伴有 IR PCOS 患者存在线粒体氧化应激

葡萄糖和脂肪酸代谢途径通过胰岛素的作用相互连接。胰岛素通过抑制糖异生和糖原分解来影响葡萄糖代谢,导致循环葡萄糖水平下降。胰岛素还通过抑制激素敏感的脂肪酶来增加脂质合成并抑制脂解。在 PCOS 患者中,胰岛素途径的早期步骤,如减少对葡萄糖的高摄取和对脂解的抑制,结果导致循环中葡萄糖和脂肪酸水平升高,出现内分泌代谢紊乱。PCOS 患者常伴有 IR,导致细胞对胰岛素信号通路的反应降低,葡萄糖利用减少,进

而导致 ATP 生成不足和能量供应不足。线粒体是细胞的能量生产中心,ATP 生成不足会导致过量的 ROS 产生,损害线粒体功能和结构,进一步影响氧化磷酸化过程,形成恶性循环。在 IR 患者中,高血糖通过 NADPH 氧化酶 p47 (phagocyte oxidase, phox) 组分增加 ROS 产生,促使单核细胞释放肿瘤坏死因子 α ,增强了 NF- κ B 的活性^[19]。NF- κ B 反过来通过刺激 NADPH 氧化酶加剧氧化应激,从而增加 ROS 的产生并维持炎症反应。伴有 IR 的 PCOS 患者多存在肥胖,NADPH 氧化酶在肥胖个体中对产生 ROS 起着关键作用。在脂肪细胞中,增加的脂肪酸水平通过激活 NADPH 氧化酶触发氧化应激。当 IR 被用作 PCOS 中糖代谢替代物时,性激素的产生会增加。PCOS 女性的脂肪细胞和血清中胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 酪氨酸磷酸化水平较低,但 IRS-1 丝氨酸磷酸化水平显著升高^[20]。脂肪组织和卵泡颗粒细胞 IRS-1 水平较低,而 PCOS 黄体颗粒细胞的 IRS-1 水平较高。PCOS 个体的脂肪细胞和血清可能含有增加数量的活性细胞外信号调节蛋白激酶 1 和 2,但胰岛素受体、GLUT4 和 PI3K 水平降低^[21]。氧化应激和 IR 密切相关,氧化应激可能是 PCOS 中 IR 的主要诱因,通过引起胰岛素受体后的功能障碍,干扰胰岛素信号传导,从而加重细胞对胰岛素的反应降低。

2.3 伴有 HA PCOS 患者存在线粒体氧化应激

HA 是 PCOS 的一个典型特征,也在其发病机制中起到核心作用。PCOS 患者循环中雄激素水平升高,主要是由于雄激素的产生和代谢之间的不平衡^[22]。PCOS 患者出现脂质代谢异常,呈现高水平总胆固醇及甘油三酯,类固醇激素增多,雄激素合成增多。有研究证明,雄激素过高会促使卵巢颗粒细胞的焦亡、凋亡和自噬,可能导致 PCOS 中卵泡发育不良^[23]。有研究表明,伴有 HA 的 PCOS 患者中,HA 增加了白细胞对高血糖的敏感性,且可能加剧了氧化应激。在 PCOS 女性中,存在睾酮过剩情况。雄激素(如睾酮)在细胞内可能影响线粒体的功能和能量代谢^[24]。研究表明,雄激素可以影响线粒体的数量和形态,以及线粒体内蛋白质合成和能量产生过程^[25]。过高的雄激素水平可能扰乱线粒体内氧化还原反应过程,增加氧化应激的发生。这可能导致线粒体内 ROS 的生成增加,从而影响线粒体的功能和细胞内氧化还原平衡,最终导致细胞凋亡的发生。尽管存在较高水平的前体激素——雄甾酮,

但睾酮仍然是在 PCOS 女性体内循环的最丰富和最有效的传统雄激素。睾酮给药已被证实会影响氧化应激相关指标,与白细胞中 ROS 水平的增加、p47 (phox) 基因的上调以及更高的血浆 TBARS 水平相关^[26]。卵巢被认为是 PCOS 女性中过多传统雄激素的主要来源,但一些患有 PCOS 的女性也可能来自肾上腺过度产生雄激素^[27]。在氧化应激状态下,雄激素生物学调节因子肝细胞核因子-4 α 的表达降低,导致性激素结合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG) 水平降低,这会加剧 HA^[28]。

2.4 IR 和(或)HA 对 PCOS 患者线粒体氧化应激的影响

对于 PCOS 患者而言,IR 和 HA 与线粒体氧化应激之间似乎都存在关联(图 1)。那么 PCOS 患者线粒体氧化应激是由 IR 还是 HA,或是二者的共同作用? PCOS 患者胰岛素和雄激素水平呈正相关:高胰岛素水平导致雄激素水平升高。胰岛素通过增加卵泡膜细胞雄激素的产生,充当协同促性腺激素的作用,还增加了肾上腺皮质对促肾上腺皮质激素的敏感性,进一步提高雄激素水平^[29]。升高的 LH 脉冲分泌频率导致卵巢的黄体细胞和间质细胞雄激素过度产生。IR 中的胰岛素水平升高直接或间接与 LH 协同作用,刺激卵巢的黄体细胞和间质细胞生长并抑制 SHBG 的产生,后者与血液中的性激素结合,使其更不易于被利用^[30]。有研究表明,当体内胰岛素水平异常升高时,SHBG 的合成被过量的胰岛素抑制,从而导致游离雄激素水平增加^[6]。此外,胰岛素通过与垂体受体结合,促使卵巢和肾上腺在负反馈调节的影响下分泌过多的雄激素。FSH 依赖的芳香化酶活性和卵巢颗粒细胞中促黄体生成素受体的生成被过量的雄激素抑制,导致雌二醇产量下降。卵巢颗粒细胞中 FSH 的活性增加,及卵泡抗缪勒管激素 (anti-mullerian hormone, AMH) 的表达上调都是由于雄激素升高所导致的,这些最终又会导致卵巢功能发生病理性改变。有研究发现,PCOS 患者代谢紊乱恶性循环的开始通常是由 IR 等代谢异常导致的,PCOS 患者的 IR 会被雄激素、血脂和胰岛素之间的相互作用加重,进一步影响线粒体氧化应激^[2]。PCOS 患者 HA 的发生,主要是由于体内升高的胰岛素对卵巢产生促性腺激素的作用所致;而雄激素则可能诱导脂肪组织的积累,尤其是腹部脂肪,并加重皮下脂肪组织的 IR^[31]。二者在 PCOS 病理状态下相互影响,共同导致线粒

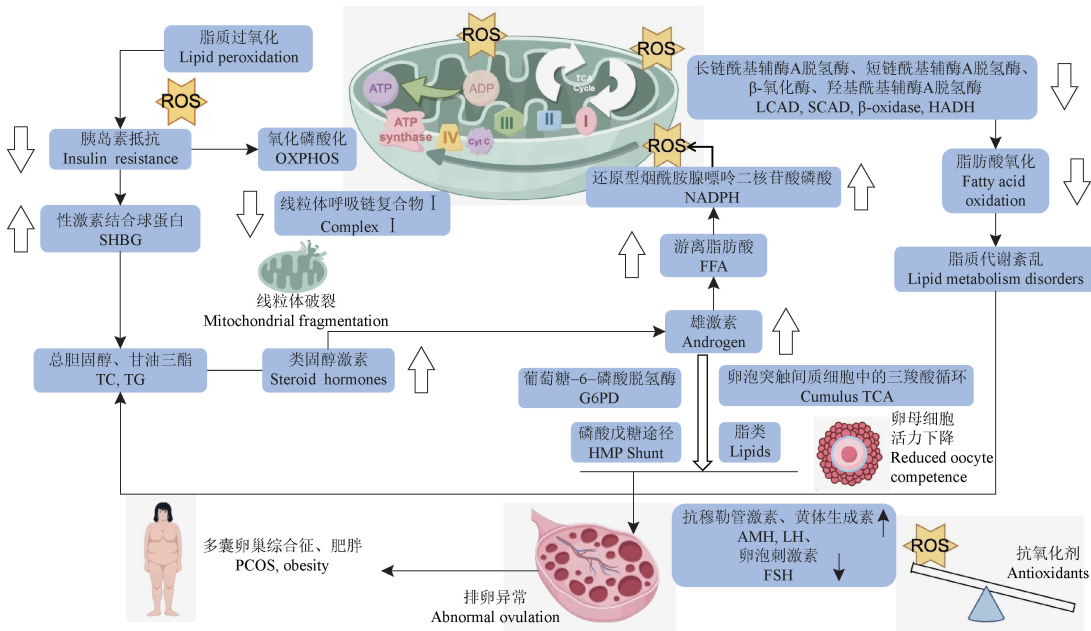


图 1 PCOS 中 IR、HA 及线粒体氧化应激之间的关系

Figure 1 Relationship between IR, HA, and mitochondrial oxidative stress in PCOS

体氧化应激。

综上所述,由于 PCOS 的病因和发病机制尚不明确,作为一种多因性疾病,正影响着越来越多女性的健康。目前临床治疗主要以对症处理为主,治疗措施存在一定的局限性。因此,明确 PCOS 的病因和发病机制将有助于其治疗。本文重点梳理了线粒体氧化应激与 PCOS 之间的关系,指出线粒体氧化应激对 PCOS 的发生和发展具有重要影响,并且 PCOS 患者的 IR 和 HA 与线粒体氧化应激之间存在相互关联。是否可以通过改善线粒体氧化应激状态来治疗 PCOS,还有待进一步研究。

参考文献:

[1] WALTER K. What is polycystic ovary syndrome? [J]. JAMA, 2022, 327(3): 294.

[2] 卢铃菁, 张蛟, 姜玥, 等. 多囊卵巢综合征线粒体功能障碍机制及中医药干预研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 1-14.

LU L J, ZHANG J, JIANG Y, et al. Mechanism of mitochondrial dysfunction in polycystic ovary syndrome and traditional Chinese medicine intervention: a review [J]. Chin J Chin Mater Med, 2024, 49(1): 1-14.

[3] CACCIOTTOLA L, DONNEZ J, DOLMANS M M. Oxidative stress, mitochondria, and infertility: Is the relationship fully established? [J]. Fertil Steril, 2021, 116(2): 306-308.

[4] LI Y, SUN J, WU R, et al. Mitochondrial MPTP: a novel target of ethnomedicine for stroke treatment by apoptosis inhibition [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 352.

[5] KALTSAS A, ZIKOPOULOS A, MOUSTAKLI E, et al. The silent threat to women's fertility: uncovering the devastating effects of oxidative stress [J]. Antioxidants, 2023, 12(8): 1490.

[6] 韩亚鹏, 孙姮, 赵珊珊, 等. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗与肥胖诱发的下丘脑炎症通路相关性研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(2): 119-124.

HAN Y P, SUN H, ZHAO S S, et al. Research progress on the correlation between polycystic ovary syndrome-insulin resistance and obesity-induced hypothalamic inflammatory pathway [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(2): 119-124.

[7] LEE A Y, CHRISTENSEN S M, DUONG N, et al. Sirt3 pharmacologically promotes insulin sensitivity through PI3/AKT/mTOR and their downstream pathway in adipocytes [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3740.

[8] ZHANG Q, REN J, WANG F, et al. Mitochondrial and glucose metabolic dysfunctions in granulosa cells induce impaired oocytes of polycystic ovary syndrome through Sirtuin 3 [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 187: 1-16.

[9] SHARMA A, WELT C K. Practical approach to hyperandrogenism in women [J]. Med Clin North Am, 2021, 105(6): 1099-1116.

[10] YADAV V, SHARMA Y. Hyperandrogenism [J]. Indian J Pediatr, 2023, 90(10): 1018-1024.

[11] HUANG J C, DUAN C C, JIN S, et al. HB-EGF induces mitochondrial dysfunction via estrogen hypersecretion in granulosa cells dependent on cAMP-PKA-JNK/ERK-Ca²⁺-FOXO1 pathway [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5): 2047-2059.

[12] PIOTROWSKI P C, RZEPczynska I J, KWINTKIEWICZ J, et al. Oxidative stress induces expression of CYP11A, CYP17, Star and 3β HSD in rat theca-interstitial cells [J]. Soc Gynecol

- Investig, 2005, 12: 319A.
- [13] JEANES Y M, REEVES S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges [J]. Nutr Res Rev, 2017, 30(1): 97-105.
- [14] NIU Z, LIN N, GU R, et al. Associations between insulin resistance, free fatty acids, and oocyte quality in polycystic ovary syndrome during *in vitro* fertilization [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): E2269-E2276.
- [15] AWONUGA A O, CAMP O G, ABU-SOUD H M. A review of nitric oxide and oxidative stress in typical ovulatory women and in the pathogenesis of ovulatory dysfunction in PCOS [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2023, 21(1): 111.
- [16] LEROY J L M R, MEULDERS B, MOORKENS K, et al. Maternal metabolic health and fertility: we should not only care about but also for the oocyte! [J]. Reprod Fertil Dev, 2022, 35(2): 1-18.
- [17] MOHAMMADI M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review [J]. Int J Prev Med, 2019, 10: 86.
- [18] NUÑEZ-CALONGE R, CORTÉS S, GUTIERREZ GONZALEZ L M, et al. Oxidative stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors [J]. Reprod Biomed Online, 2016, 32(4): 446-456.
- [19] LU J, WANG Z, CAO J, et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 80.
- [20] COPPS K D, WHITE M F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 [J]. Diabetologia, 2012, 55(10): 2565-2582.
- [21] GUNAY G, TAŞKIN M I, SENER N, et al. The role of ERK-1 and ERK-2 gene polymorphisms in PCOS pathogenesis [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1): 95.
- [22] LISSAMAN A C, GIRLING J E, CREE L M, et al. Androgen signalling in the ovaries and endometrium [J]. Mol Hum Reprod, 2023, 29(6): gaad017.
- [23] ARMANINI D, BOSCARO M, BORDIN L, et al. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4110.
- [24] SHAN H, LUO R, GUO X, et al. Abnormal endometrial receptivity and oxidative stress in polycystic ovary syndrome [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 904942.
- [25] BHATTACHARYA K, DEY R, SEN D, et al. Polycystic ovary syndrome and its management: in view of oxidative stress [J]. Biomol Concepts, 2024, 15(1): 20220038.
- [26] TOSTES R C, CARNEIRO F S, CARVALHO M H, et al. Reactive oxygen species: players in the cardiovascular effects of testosterone [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016, 310(1): R1-R14.
- [27] STENER-VICTORIN E, DENG Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome-challenges and opportunities for treatment [J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(9): 521-533.
- [28] SUN Y, LI S, LIU H, et al. Oxidative stress promotes hyperandrogenism by reducing sex hormone-binding globulin in polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2021, 116(6): 1641-1650.
- [29] ABRAHAM GNANADASS S, DIVAKAR PRABHU Y, VALSALA GOPALAKRISHNAN A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(3): 631-643.
- [30] ROSENFELD R L, EHRMANN D A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited [J]. Endocr Rev, 2016, 37(5): 467-520.
- [31] CADAGAN D, KHAN R, AMER S. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome [J]. Reprod Biol, 2016, 16(1): 53-60.

[收稿日期] 2024-05-10