

[文章编号] 1671-587X(2024)01-0288-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240136

## 多囊卵巢综合征病因及其发病机制的研究进展

葛亚杰, 徐文, 关诗敏, 王丽娜  
(吉林大学第一医院妇产科中心, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种异质性疾病,与女性生殖内分泌障碍有密切关联。PCOS的病因和发病机制目前尚未明确。PCOS是内分泌代谢紊乱、遗传和环境相互作用的结果。高雄激素血症(HA)和胰岛素抵抗(IR)是PCOS发病的基础病理生理学改变,二者相互作用加重PCOS患者的临床表现。家族聚集性和双胞胎的研究证实PCOS具有遗传倾向,且全基因组关联研究(GWAS)已经确定部分PCOS的风险位点和候选基因。不健康的生活习惯和环境内分泌干扰物在PCOS的进展中也发挥着重要作用,同时肠道菌群也参与PCOS的发病过程。现对近年来PCOS的相关研究进行全面的回顾性分析,从内部因素和外部因素两方面对PCOS病因和发病机制进行综述。

**[关键词]** 多囊卵巢综合征; 内分泌代谢异常; 肠道菌群; 炎症; 环境; 遗传

**[中图分类号]** R711.75 **[文献标志码]** A

## Research progress in etiology and pathogenesis of polycystic ovary syndrome

GE Yajie, XU Wen, GUAN Shimin, WANG Lina

(Center of Gynecology and Obstetrics, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

**Abstract** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous disorder closely associated with reproductive endocrine dysfunction in the women. The etiology and pathogenesis of PCOS remain unclear. PCOS is the result of the combination of endocrine metabolic disorders, genetics, and environmental factors. Hyperandrogenemia (HA) and insulin resistance (IR) are the fundamental pathophysiological changes in the development of PCOS, and their interactions exacerbate the clinical manifestations of the PCOS patients. The family aggregation and twin study results confirm the genetic predisposition of PCOS; the genome-wide association study (GWAS) results confirm some risk loci and candidate genes of PCOS. The unhealthy lifestyle habits and environmental endocrine disruptors also play an important role in the progression of PCOS, and the gut microbiota is involved in the pathogenesis of PCOS. This article provides a comprehensively retrospective analysis on the recent studies about PCOS, and reviews both internal factors and external factors related to the etiology and pathogenesis of PCOS.

**KEYWORDS** Polycystic ovary syndrome; Endocrine metabolic disorder; Gut microbiome; Inflammation; Environment; Genetics

[收稿日期] 2022-12-07

[基金项目] 吉林省财政厅卫生专项项目 (JLSWSRCZX2020-061)

[作者简介] 葛亚杰(1995-),女,河南省周口市人,在读硕士研究生,主要从事生殖内分泌疾病方面的研究。

[通信作者] 王丽娜,教授,硕士研究生导师 (E-mail: wln@jlu.edu.cn)

作为一种多基因、多因素、全身性和炎症性疾病, 多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 对全身多个系统造成严重的危害, 与肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、糖调节受损、2型糖尿病、高血压、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 和子宫内膜癌等代谢功能障碍有密切关联<sup>[1]</sup>。为了对PCOS患者进行早期诊断和尽早提供有意义的干预措施, 寻找PCOS发病的高危因素至关重要, 现结合近年来国内外相关研究进展, 从神经内分泌、遗传学、炎症因子、肠道菌群和外界因素等方面进行较为全面的综述。

## 1 下丘脑-垂体-卵巢 (hypothalamic-pituitary-ovarian, HPO) 轴调节功能紊乱

HPO轴是由促性腺激素释放激素 (gonadotrophin-releasing hormone, GnRH) 神经元驱动的神内分泌轴, 是女性生殖内分泌功能的主要调节系统。下丘脑合成和释放GnRH, 与垂体前叶表面的受体结合后, 刺激垂体合成和分泌黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 及卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH), LH和FSH经垂体释放入血后, 最终分别作用于卵巢膜细胞和颗粒细胞, 调节卵泡的正常发育及性激素的合成和释放。HPO轴的每个环节均受到严格的调控, 任何过程被破坏都有可能

导致PCOS。  
**1.1 GnRH神经元功能异常** GnRH的主要功能是刺激或抑制垂体促性腺激素的分泌, 在性别分化、性腺发育和生殖过程中起重要的调节作用。PCOS是一种神经内分泌异常的疾病, 最重要的特征是GnRH水平和LH/FSH比值升高。有研究者<sup>[2]</sup>认为: GnRH脉冲频率增加是PCOS患者基本的病理生理学改变。CHAUDHARI等<sup>[3]</sup>报道: 下丘脑中GnRH的分泌和垂体中与其结合的受体转录增加, 可导致PCOS小鼠LH/FSH比值升高。较低的GnRH脉冲频率促进FSH的释放, 而较高的GnRH脉冲频率对LH的合成更有利。

下丘脑弓状核KNDy神经元是GnRH脉冲发生器的重要组成部分<sup>[4]</sup>。KNDy神经元高表达神经多肽Kisspeptin、强啡肽 (dynorphin, Dyn) 和神经激肽B (neurokinin B, NKB)。Kisspeptin是刺激GnRH分泌不可或缺的影响因子, NKB可以刺激Kisspeptin的分泌, Dyn对Kisspeptin的分泌起抑制作用。PCOS患者和PCOS动物模型下丘脑中

Kisspeptin水平升高, 是LH分泌增加的主要原因<sup>[5]</sup>。γ-氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 与PCOS患者神经网络功能失调有关, 在部分PCOS患者脑脊液中检测出GABA水平升高。传统意义上GABA被认为是一种抑制性神经递质, 但其作用于GABA受体后, 可过度激活GnRH神经元, 提高GnRH脉冲频率<sup>[6]</sup>。通过对GnRH神经元的研究, 为PCOS的治疗提供了新的研究方向, 调节GnRH分泌的药物在PCOS的治疗方法中具有潜在的应用价值。

**1.2 促性腺激素合成和分泌异常** PCOS患者存在促性腺激素合成和分泌缺陷, 常表现为LH水平升高和LH/FSH比值失衡。在健康女性中, LH/FSH比值为1~2; 在PCOS患者中, LH/FSH比值升高, 可高达2~3。LH/FSH比值升高是因为在快速GnRH脉冲频率的作用下LH合成和分泌增加, FSH水平相对降低。同时, PCOS患者LH脉冲频率的异常也反映了GnRH神经元的过度活跃<sup>[7]</sup>。较低的FSH水平会阻碍卵泡的健康发育, 导致卵泡发育停滞, 从而引起排卵障碍。

## 1.3 高雄激素血症 (hyperandrogenemia, HA)

PCOS患者HA的发病率高达60%~80%, 过量的雄激素作用于不同的代谢组织, 与排卵障碍、肥胖、多毛、痤疮和雄激素性脱发有密切关联。雄激素过多不仅是PCOS的重要临床特征, 而且在PCOS的发展过程中发挥着关键作用。过量的雄激素主要来源于卵巢, 但也有20%~30%的雄激素来源于肾上腺<sup>[8]</sup>。PCOS患者GnRH脉冲频率异常, 引起LH水平升高, 刺激卵巢膜细胞合成过多的雄激素, 雄激素过量会降低GnRH脉冲发生器对孕激素抑制作用的敏感性, 导致GnRH脉冲不受限制, LH始终处于高水平状态, 继而引起HA, 形成恶性循环<sup>[9]</sup>。代偿性高胰岛素血症是PCOS发展的内在因素, 可促使机体产生过量的雄激素。卵巢对雄激素增加的反应是抑制卵泡的正常发育, 因为HA阻碍卵泡的发育成熟, 引起发育中的卵泡闭锁, 卵巢中无优势卵泡形成, 从而引起持续性无排卵。雄激素通过雄激素受体 (androgen receptor, AR) 介导其作用, AR在卵泡发育的大多数阶段均有表达, 并且以不同的表达模式在卵泡发育各阶段中发挥着多种作用。对AR敲除PCOS小鼠模型的研究<sup>[10]</sup>结果显示: AR介导的雄激素在调节女性生育能力和卵巢功能方面具有重要作用, AR作用

的丧失会使PCOS小鼠生育能力低下。对PCOS动物模型使用AR拮抗剂(如氟他胺)治疗可以预防或逆转某些PCOS性状的表现。

## 2 IR

IR是指身体组织对胰岛素敏感性降低,IR在PCOS中的发病率为44%~70%,造成该差异的原因是使用的替代标记测量方法不同<sup>[11]</sup>。在PCOS中IR具有特殊性,骨骼肌和脂肪等外周组织对胰岛素具有抵抗性,但卵巢膜细胞却对胰岛素产生超敏反应<sup>[12]</sup>。高胰岛素血症可通过直接或间接途径促使雄激素分泌增加,进而干扰卵泡发育,引起卵泡过早闭锁或无排卵,最终导致月经不调和不孕。胰岛素诱导雄激素分泌的同时,雄激素也有助于PCOS患者高胰岛素血症的发生<sup>[13]</sup>。高胰岛素血症可降低葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)的敏感性和表达水平,抑制肝脏对胰岛素的降解,加重中心性肥胖,是IR的一个重要潜在机制<sup>[14]</sup>。胰岛素通过与细胞表面受体结合启动细胞内传递胰岛素信号的级联反应,信号传导主要通过2种受体途径实现,即磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3-K)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径。胰岛素与受体结合异常和胰岛素信号传导的改变是IR发生的重要机制,但胰岛素导致生殖内分泌功能障碍的机制仍需要进一步研究。

## 3 慢性低度炎症

PCOS患者表现为全身炎症,卵巢局部炎症影响排卵并诱发或加重全身炎症。KELLY等<sup>[15]</sup>于2001年首次提出慢性低度炎症与PCOS的发病有密切关联,与健康对照组比较,PCOS患者血清中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平明显升高。PCOS患者卵巢的变化被认为是一种慢性炎症性增生的体现,表现为双侧卵巢增大,白膜增厚硬化,皮质纤维化,卵巢间质增生明显,也是稀发排卵或无排卵的原因之一。PCOS患者卵巢除外观表现为持续的慢性炎症,卵巢组织中也有大量炎症细胞浸润同时伴有炎症因子水平升高<sup>[16-17]</sup>。CD4+T淋巴细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞增多与PCOS的发病机制有关,还有可能是PCOS的独立危险因素<sup>[18]</sup>。炎症与肥胖、IR、心血管疾病和糖尿病有密切关联。CRP是心血管疾病重要的预测因子和标志物,通过损害内皮功能和激活补体

直接参与动脉粥样硬化过程,可能是PCOS患者心血管疾病风险高的原因之一<sup>[19]</sup>。低度炎症会影响胰岛素的作用并导致IR,尽管其作用机制不明,但白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )已被证实参与IR和2型糖尿病的发生发展过程。PCOS患者体内的氧化循环标志物也明显升高。氧化应激主要由线粒体调控,线粒体功能障碍已被证明是2型糖尿病、心血管疾病和癌症的重要病因<sup>[20]</sup>。慢性炎症与PCOS的发展存在关联,但其具体机制尚不明确,应重视PCOS患者的炎症因子水平的变化,必要时给予干预,避免2型糖尿病和心血管疾病等远期并发症的发生。

## 4 肥胖

肥胖虽然不是PCOS的诊断标准,但肥胖与PCOS的发病机制有一定的病理生理学联系。30%~70%PCOS患者有肥胖表现,特别是中心性肥胖,发病率的差异可能受环境、种族和饮食的影响。通过减重,PCOS患者的症状和体征可得到明显改善。肥胖可通过多种机制参与PCOS的进展,因为肥胖会加重PCOS患者的HA和IR,引起恶性循环。尽管IR也发生在非肥胖的PCOS患者中,但肥胖的存在增加了IR发生率。脂联素是一种主要由脂肪组织产生的细胞因子。研究<sup>[21]</sup>表明:与正常女性比较,超重/肥胖的PCOS患者脂联素水平较低,而瘦素水平较高。肥胖会通过改变脂联素受体的表达下调脂联素,降低脂联素敏感性,诱导IR的发生,加重PCOS患者的高胰岛素血症<sup>[22]</sup>。此外,较高的瘦素水平也会引起IR。肥胖会引起体内游离脂肪酸、胆固醇和甘油三酯水平升高,游离脂肪酸水平升高可激活蛋白激酶,损害胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的丝氨酸磷酸化并降低酪氨酸磷酸化,干扰胰岛素信号传导,进而引起IR<sup>[23]</sup>。肥胖与HA相互作用,肥胖能够提高卵巢膜细胞对LH刺激的敏感性,与IR共同作用导致体内雄激素过量;HA可诱导腹部脂肪堆积和脂肪功能障碍,引起肥胖和IR<sup>[24]</sup>。此外,由于并非所有肥胖女性均会发生PCOS,而PCOS患者也并非均为肥胖或超重者,因此两者的关系需进一步研究。

## 5 肠道菌群失调

通过对肠道菌群成分变化的调查,证实了肠道

菌群与多种疾病的发展有关, 如肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化和炎症性肠炎等。肠道菌群与PCOS之间关联的研究已成为热点, 肠道菌群失调在PCOS中发挥着重要的作用。有研究者<sup>[25]</sup>提出了肠道菌群失调假说, 认为肠道菌群失调可导致肠道通透性增加, 革兰氏阴性菌产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)穿过“漏肠”壁进入体循环, 激活宿主免疫系统, 引起慢性低度炎症状态, 影响胰岛素受体并引起IR, 进而影响卵泡发育, IR又通过多种途径驱动卵巢细胞产生过量的雄激素, 从而产生PCOS的经典特征。在PCOS患者中可观察到肠道菌群的平衡发生了变化, 粪杆菌和双歧杆菌是益生菌, 通过刺激自然免疫力在维持人类健康方面起着重要作用。ZHANG等<sup>[26]</sup>发现: 在PCOS患者肠道中副杆菌属和梭状芽胞杆菌含量增加, 但明显缺乏粪杆菌、双歧杆菌和布劳氏菌。TORRES等<sup>[27]</sup>利用16SrDNA基因测序分析PCOS患者粪便中的肠道菌群发现: 与健康女性比较, PCOS患者肠道菌群中的细菌物种丰度( $\alpha$ 多样性)降低, 且HA和多毛症与 $\alpha$ 多样性降低呈负相关关系。

肠道菌群可以通过HA、IR、慢性炎症和脑肠轴等影响卵泡发育和代谢过程, 并参与PCOS的发病过程。厚壁菌和拟杆菌是肠道菌群的两大门类, 参与脂质和胆汁酸的代谢, 以维持宿主的全身能量稳态。研究<sup>[28]</sup>显示: 肠道菌群是PCOS患者IR发展的影响因素, 通过拟杆菌-胆汁酸-肠道法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)信号通路可使PCOS患者发生葡萄糖代谢紊乱。ZENG等<sup>[29]</sup>研究显示: 与健康对照组比较, IR的PCOS患者肠道菌群中普雷沃氏菌丰度降低, 拟杆菌丰度升高。此外, 厚壁菌和拟杆菌可能通过调节肥胖患者胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)水平介导IR<sup>[30]</sup>。血清雄激素与肠道菌群之间存在相互作用。过量的雄激素可改变肠道菌群的分布, 游离睾酮与拟杆菌门和厚壁菌门/拟杆菌门比值有关<sup>[31]</sup>。同时, 脱氢表雄酮诱导的PCOS小鼠表现出肠道菌群失调, 将该小鼠肠道菌群转移至健康小鼠体内可诱导PCOS样代谢功能障碍和内分泌功能障碍<sup>[32]</sup>。肠道菌群与慢性炎症的关系在动物模型中也得到了验证。高脂饮食PCOS小鼠肠道通透性增加, 同时肠道菌群中能生成LPS的微生物群的比例也随之升高, 进而导致代谢性内毒血症引起慢

性炎症<sup>[33]</sup>。肠道激素是肠脑轴双向交流的重要介质, GLP-1主要由肠道L细胞合成, 可以参与LH合成的调节。研究<sup>[34]</sup>显示: GLP-1可明显增加成年大鼠排卵前LH激增的幅度, 而GLP-1受体激动剂Exendin-4可以阻断GLP-1对LH合成的刺激作用。肠道菌群又可以产生神经递质, 包括多巴胺、去甲肾上腺素和GABA。GABA可以激活GnRH神经元并增加GnRH脉冲频率和振幅, 从而促进PCOS的发展。尽管已有许多关于PCOS与肠道菌群失调关联的报道, 但仍需对肠道菌群参与PCOS发生发展的确切机制进行更加系统的研究。

## 6 环境因素

环境内分泌干扰物是可以影响内分泌代谢系统的外源性化学物质, 通过多种途径进入人体, 并在体内堆积, 一旦达到某种阈值, 就会干扰机体正常的生理功能。环境内分泌干扰物可参与PCOS患者内分泌紊乱等病理过程。随着社会现代化的发展, 化学物质在生活中并不少见。接触杀虫剂、除草剂和汽车尾气或使用化妆品、香水和防晒霜等均有可能影响体内激素水平, 使PCOS的发病风险增加。高浓度空气污染物可通过HPO轴影响内分泌功能, 从而使暴露于空气细小污染颗粒和气体中的女性发生PCOS的风险增加。双酚A(bisphenol A, BPA)是研究最多的环境内分泌干扰物之一。新生儿期BPA暴露会导致PCOS的发生<sup>[35]</sup>。研究<sup>[36]</sup>显示: PCOS患者体内BPA水平明显高于健康女性, 且BPA与睾酮水平之间存在着明显的正相关关系。长时间暴露于BPA还可造成IR。体外实验结果<sup>[37]</sup>显示: BPA可以刺激胰腺 $\beta$ 细胞产生胰岛素。宫内高雄激素暴露与PCOS的发生也有关联。动物模型<sup>[38]</sup>证实: 宫内高雄激素环境通过调控与类固醇生成、胰岛素代谢、促性腺激素分泌和卵泡发育有关的基因, 进而诱导PCOS的发生。

## 7 遗传因素

**7.1 家族聚集性** PCOS有明显的家族遗传性, 有60%~70%PCOS患者的女儿最终会表现出该疾病。家族研究支持PCOS的遗传起源, 其中大部分为常染色体显性遗传。PCOS患者的一级亲属存在与其相似的生殖内分泌异常, 2型糖尿病和IR在PCOS患者的男性和女性家属中有聚集性<sup>[39]</sup>。

**7.2 表观遗传学** 不少学者提出表观遗传机制与PCOS的发展有关。表观遗传学是指在不改变核苷

酸序列的情况下,通过基因修饰引起基因表达改变的可遗传现象,主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰、X染色体失活、基因组印迹、长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)和微小RNA(microRNA, miRNA)等。孕期母体子宫内激素失调导致的表观遗传和发育编程改变有助于PCOS的发生。MIMOUNI等<sup>[40]</sup>发现:DNA甲基化调节与PCOS相关的关键基因有关。PCOS患者的外周血、卵巢、骨骼肌和下丘脑等组织中均可检测到DNA甲基化改变,由于PCOS的家族聚集性,在PCOS患者的后代中也发现了类似的改变。miRNA是功能性RNA,在多种生物过程中起着重要的调节作用,与PCOS的发生也存在某种程度的联系。在PCOS患者的卵巢颗粒细胞、膜细胞、脂肪组织、卵泡液、血清和外周白细胞中均可监测到miRNA的异常表达<sup>[41-42]</sup>。组蛋白主要是通过乙酰化或甲基化来完成表观遗传修饰。HOSSEINI等<sup>[43]</sup>证实:组蛋白乙酰化与PCOS患者的病理生理学变化有关联。lncRNA在宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢肿瘤等的发病中发挥作用。已有文献报道lncRNA在PCOS患者中存在异常,但lncRNA与PCOS的关系有待进一步研究。

**7.3 基因** PCOS是一种多基因疾病,多种基因在PCOS的发病中起直接或间接的作用。①与雄激素相关的基因:细胞色素P450家族17(cytochrome P450 family 17, CYP17)、细胞色素P450家族19(cytochrome P450 family 19, CYP19)、性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)和AR等编码基因<sup>[44-46]</sup>。②与胰岛素相关的基因:N-乙酰半乳糖胺基转移酶2(N-acetylgalactosaminyltransferase 2, GALNT2)、胰岛素受体、含DENN结构域1A(DENN domain containing 1A, DENND1A)和原纤维蛋白3(fibrillin 3, FBN3)的编码基因<sup>[47-49]</sup>。③与促性腺激素相关的基因:主要包括FSH受体、LH/绒毛膜促性腺激素受体(LH/chorionic gonadotropin receptor, LHCGR)的编码基因<sup>[50-51]</sup>。④与慢性炎症相关的基因:如TNF- $\alpha$ 、白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)和白细胞介素32(interleukin-32, IL-32)的编码基因<sup>[52-53]</sup>。⑤其他:甲状腺腺瘤相关基因(thyroid adenoma associated gene, THADA)<sup>[48]</sup>、TOX高迁移率蛋白盒家族成员3(TOX highmobility box protein group

family member 3, TOX3)基因<sup>[48]</sup>和脂联素基因<sup>[54]</sup>。

## 8 总结和展望

PCOS是一种多系统疾病,其主要症状随着年龄增加而变化。研究者已经从PCOS病因、病理生理学和遗传学等方面进行了研究,但其确切的病因和发病机制尚未明确。近年来,肠道菌群已被证实与PCOS有关联,但仍未达成共识,还需要更多的证据来验证肠道菌群失调是PCOS的诱因还是结果。

### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

### 作者贡献声明:

葛亚杰和王丽娜参与论文选题和论文撰写,徐文和关诗敏参与文献检索和文献整理,王丽娜参与论文审校和修改。

## [参考文献]

- [1] PATEL S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 182: 27-36.
- [2] ABBARA A, DHILLO W S. Targeting elevated GnRH pulsatility to treat polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(10): e4275-e4277.
- [3] CHAUDHARI N, DAWALBHAKTA M, NAMPOOTHIRI L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 37.
- [4] NAGAE M, UENOYAMA Y, OKAMOTO S, et al. Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(5): e2009156118.
- [5] ESPARZA L A, SCHAFER D, HO B S, et al. Hyperactive LH pulses and elevated kisspeptin and NKB gene expression in the arcuate nucleus of a PCOS mouse model[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(4): bqaa018.
- [6] SILVA M S B, DESROZIERS E, HESSLER S, et al. Activation of arcuate nucleus GABA neurons promotes luteinizing hormone secretion and reproductive dysfunction: implications for polycystic ovary syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 582-596.
- [7] COUTINHO E A, KAUFFMAN A S. The role of the brain in the pathogenesis and physiology of polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Med Sci*, 2019, 7(8): 84.
- [8] 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.
- [9] GARG A, PATEL B, ABBARA A, et al. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Clin Endocrinol*, 2022, 97(2): 156-164.
- [10] WALTERS K A, HANDELSMAN D J. Role of androgens in the ovary [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 465: 36-47.
- [11] VIGIL P, CONTRERAS P, ALVARADO J L, et al. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(11): 2974-2980.
- [12] IBÁÑEZ L, OBERFIELD S E, WITCHEL S, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88(6): 371-395.
- [13] TOSI F, MOLIN F DAL, ZAMBONI F, et al. Serum androgens are independent predictors of insulin clearance but not of insulin secretion in women with PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(5): dgaa095.
- [14] LI Y, CHEN C Y, MA Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Life Sci*, 2019, 228: 167-175.
- [15] KELLY C C, LYALL H, PETRIE J R, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2453-2455.
- [16] RUDNICKA E, KUNICKI M, SUCHTA K, et al. Inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4092470.
- [17] ÖZAY A C, ÖZAY Ö E. The importance of inflammation markers in polycystic ovary syndrome [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2021, 67(3): 411-417.
- [18] HE S Q, MAO X D, LEI H F, et al. Peripheral blood inflammatory-immune cells as a predictor of infertility in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 441-450.
- [19] ZHAI Y, PANG Y L. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 151: 103628.
- [20] PARK C B, LARSSON N G. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging [J]. *J Cell Biol*, 2011, 193(5): 809-818.
- [21] BEHBOUDI-GANDEVANI S, RAMEZANI TEHRANI F, BIDHENDI YARANDI R, et al. The association between polycystic ovary syndrome, obesity, and the serum concentration of adipokines [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(8): 859-866.
- [22] DROLET R, BÉLANGER C, FORTIER M, et al. Fat depot-specific impact of visceral obesity on adipocyte adiponectin release in women [J]. *Obesity*, 2009, 17(3): 424-430.
- [23] PEREIRA S, PARK E, MOORE J, et al. Resveratrol prevents insulin resistance caused by short-term elevation of free fatty acids *in vivo* [J]. *Physiol Appl Nutr Metab*, 2015, 40(11): 1129-1136.
- [24] ZENG X, XIE Y J, LIU Y T, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502: 214-221.
- [25] TREMELLEN K, PEARCE K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA): a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(1): 104-112.
- [26] ZHANG J C, SUN Z H, JIANG S M, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis [J]. *mSystems*, 2019, 4(2): e00017-e00019.
- [27] TORRES P J, SIAKOWSKA M, BANASZEWSKA B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1502-1511.
- [28] YANG Y L, ZHOU W W, WU S, et al. Intestinal flora is a key factor in insulin resistance and contributes to the development of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(10): bqab118.
- [29] ZENG B, LAI Z W, SUN L J, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study [J]. *Res Microbiol*, 2019, 170(1): 43-52.
- [30] HWANG I, PARK Y J, KIM Y R, et al. Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity [J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2397-2411.
- [31] JOBIRA B, FRANK D N, PYLE L, et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): e2134-e2144.
- [32] ZHANG M M, HU R N, HUANG Y J, et al. Present and future: crosstalks between polycystic ovary syndrome and gut metabolites relating to gut

- microbiota[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 933110.
- [33] CANI P D, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [34] OUTEIRÑO-IGLESIAS V, ROMANÍ -PÉREZ M, GONZÁLEZ-MATÍAS L C, et al. GLP-1 increases preovulatory LH surge and the number of mature follicles, As well As synchronizing the onset of puberty in female rats[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 4226-4237.
- [35] RUTKOWSKA A, RACHOŃ D. Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(4): 260-265.
- [36] KAWA I A, MASOOD A, GANIE M A, et al. Bisphenol A (BPA) acts as an endocrine disruptor in women with Polycystic Ovary Syndrome: Hormonal and metabolic evaluation[J]. *Obes Med*, 2019, 14: 100090.
- [37] DUNN A J. Environmental influences and polycystic ovarian syndrome[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2021, 64(1): 33-38.
- [38] ABBOTT D H, BARNETT D K, BRUNS C M, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(4): 357-374.
- [39] YILMAZ B, VELLANKI P, ATA B, et al. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3): 523-533.e14.
- [40] MIMOUNI N E H, PAIVA I, BARBOTIN A L, et al. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(3): 513-530.e8.
- [41] CHEN B Q, XU P, WANG J, et al. The role of MiRNA in polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Gene*, 2019, 706: 91-96.
- [42] LONG W, ZHAO C, JI C B, et al. Characterization of serum microRNAs profile of PCOS and identification of novel non-invasive biomarkers [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(5): 1304-1315.
- [43] HOSSEINI E, SHAHHOSEINI M, AFSHARIAN P, et al. Role of epigenetic modifications in the aberrant CYP19A1 gene expression in polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(4): 887-895.
- [44] MUNAWAR LONE N, BABAR S, SULTAN S, et al. Association of the CYP17 and CYP19 gene polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome from Punjab, Pakistan [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(5): 456-461.
- [45] LI Y X, FANG L L, YAN Y, et al. Association between human SHBG gene polymorphisms and risk of PCOS: a meta-analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(1): 227-236.
- [46] TIAN L F, ZOU Y, TAN J, et al. Androgen receptor gene mutations in 258 Han Chinese patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 31.
- [47] CHEN J X, GUAN L B, LIU H W, et al. GALNT2 gene variant rs4846914 is associated with insulin and insulin resistance depending on BMI in PCOS patients: a case-control study [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(4): 1122-1132.
- [48] TIAN Y, LI J Y, SU S Z, et al. PCOS-GWAS susceptibility variants in THADA, INSR, TOX3, and DENND1A are associated with metabolic syndrome or insulin resistance in women with PCOS [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 274.
- [49] KARAKAYA C, ÇIL A P, BILGUVAR K, et al. Further delineation of familial polycystic ovary syndrome (PCOS) via whole-exome sequencing: PCOS-related rare FBN3 and FN1 gene variants are identified [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(5): 1202-1211.
- [50] SEYED ABUTORABI E, HOSSEIN RASHIDI B, IRANI S, et al. Investigation of the FSHR, CYP11, and INSR mutations and polymorphisms in Iranian infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 9(4): 470-477.
- [51] ZOU J, WU D C, LIU Y, et al. Association of luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(1): 81-85.
- [52] BHATNAGER R, JALTHURIA J, SEHRAWAT R, et al. Evaluating the association of TNF  $\alpha$  promoter haplotype with its serum levels and the risk of PCOS: a case control study [J]. *Cytokine*, 2019, 114: 86-91.
- [53] HESAMPOUR F, NAMAVAR JAHROMI B, TAHMASEBI F, et al. Association between interleukin-32 and interleukin-17A single nucleotide polymorphisms and serum levels with polycystic ovary syndrome [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(1): 91-99.
- [54] AL-AWADI A M, BABI, FINAN R R, et al. ADIPOQ gene polymorphisms and haplotypes linked to altered susceptibility to PCOS: a case-control study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45(5): 995-1005.