DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230106

多囊卵巢综合征妇女线粒体功能障碍研究进展

柏佳丽，周平，李蓉*

（北京大学第三医院，北京 100191）

【摘要】多囊卵巢综合征（Polycystic Ovary Syndrome，PCOS）是育龄期妇女最常见的内分泌代谢疾病之一，以高雄激素血症、稀发排卵或无排卵、卵巢多囊样改变为主要临床特征，常伴有胰岛素抵抗、代谢综合征和慢性炎症状态。该病表型多样，病因及病理生理机制尚不明确，但越来越多的研究表明，线粒体功能障碍可能是多囊卵巢综合征妇女异质性表现背后的共同机制。本文将综述多囊卵巢综合征的线粒体功能障碍研究进展，尤其关注生育力下降相关机制，为进一步探索其发病机制和对因治疗提供理论依据。

【关键词】多囊卵巢综合征；线粒体；不育

中图分类号：R711.75　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）01-0039-07

Advances in mitochondrial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome

Bai Jiali, Zhou Ping, Li Rong*

（Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China）

【**Abstract**】Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine and metabolic diseases in women of reproductive age. The main clinical features are hyperandrogenemia, sparse ovulation or anovulation and polycystic ovary. It is often accompanied by insulin resistance, metabolic syndrome and chronic inflammatory state. The phenotype of the disease is diverse, and the etiology and pathophysiological mechanism of the disease remain unclear. However, a growing number of studies suggest that mitochondrial dysfunction may be the common mechanism behind the heterogeneous presentation of women with PCOS. In this review, we will review the research progress of mitochondrial dysfunction in polycystic ovary syndrome, especially the related mechanisms of fertility decline, in order to provide theoretical basis for further exploration of its pathogenesis and etiological treatment.

【**Keywords**】Polycystic ovary syndrome; Mitochondria; Infertility

0　引言

多囊卵巢综合征（Polycystic Ovary Syndrome，PCOS）是育龄期妇女最常见的内分泌代谢疾病之一，根据不同的人群及诊断标准，其患病率为5%~15%[1,2]。鹿特丹标准为满足以下三项标准中的两项：即稀发排卵或无排卵，雄激素过多（多毛等临床症状和/或高雄激素血症的生化指征），多囊卵巢形态[3]。2006年，雄激素过量协会（Androgen Excess Society，AES）提出了另一种定义，要求以高雄激素血症（Hyperandrogenism，HA）的存在为必要标准，同时伴有少/无排卵和/或多囊卵巢形

收稿日期：2022-05-29；**修回日期**：2022-07-10

基金项目：国家杰出青年科学基金项目（81925013）；国家自然科学基金青年项目（82101714）

通信作者：李　蓉（1974-），女，北京人，教授，主要从事生殖医学研究。E-mail：roseli001@sina.com

态[4]，但鹿特丹标准仍是最常用的临床标准。其临床特征还有月经周期紊乱、胰岛素抵抗和代谢综合征，且有2型糖尿病、心血管不良事件等远期并发症风险[5]。虽然引起这一常见疾病的病理机制尚不清楚，但已有研究表明，线粒体功能障碍可能是PCOS妇女异质性表现背后的共同机制[6]。线粒体作为能量代谢中心，其结构和功能的异常可能通过增加活性氧和氧化应激而与PCOS妇女的卵母细胞发育障碍、胰岛素抵抗等过程密切相关。本文将综述PCOS中的线粒体功能障碍的研究进展，着重关注包括卵母细胞发育和子宫内膜容受性在内的生育力保存的关键问题，以为进一步探索其发病机制和对因治疗提供理论依据。

1 线粒体的生物学特性

线粒体是一种由线粒体外膜、线粒体内膜和可溶性基质组成的存在于真核细胞的细胞器。其中，线粒体内膜内陷成为线粒体嵴，线粒体嵴上结合着电子传递链、ATP酶及脂类、氨基酸代谢相关酶等。线粒体功能除供能外，还包括细胞凋亡、活性氧簇（Reactive Oxygen Species，ROS）调控、钙信号传导等。线粒体具有高度可塑性，依附于细胞骨架通过融合-分裂形成稳态网络，以满足能量需求[7]。

1.1 线粒体DNA

线粒体由线粒体DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）和核基因组控制。mtDNA由16 569个碱基对构成，编码13个多肽、22个tRNA和2个rRNA，多肽均属于氧化磷酸化（Oxidative Phosphorylation，OXPHOS）酶复合体，rRNA为核糖体蛋白的12S rRNA、16S rRNA。核基因编码线粒体正常功能所需的其他蛋白质。mtDNA复制缺陷包括mtDNA突变、多重缺失和拷贝数降低，可以用来判断线粒体功能状态。mtDNA以裸露的环状双链结构定位于线粒体基质及内膜上，缺乏组蛋白的保护，长期暴露于高氧环境中，比核DNA更易发生突变[8]。对70位PCOS妇女mtDNA分析发现，mt-tRNA的进化保守区发生突变，mtDNA拷贝数显著降低，可以认为PCOS患者线粒体功能下降与之相关[9]。与核基因甲基化类似，mtDNA也可发生甲基化，影响基因表达。

1.2 线粒体功能

线粒体是细胞的能量代谢中心。在OXPHOS中，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（Nicotinamide Adenine Dinucleotide，NADH）和黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体在电子传递链上的呼吸链复合体的共同作用下，还原氧，释放能量，使腺嘌呤二核苷酸氧化增加一个高能磷酸键，生成三磷酸腺苷（Adenosine Triphosphate，ATP）[8]。ROS是OXPHOS的另一种产物。正常情况下，ROS提供从线粒体到细胞核的信号系统。但当ROS产生过度时，线粒体通透性转换孔（mitochondrial Permeability Transition Pore，mtPTP）感知到增加的ROS和钙离子，其电化学电位降低，钙流入进一步增加，mtDNA和线粒体内其他结构受损，能量输出和自我修复能力下降，最终导致细胞凋亡[10]。学界普遍认为氧化应激是导致PCOS的重要的病生理机制[11]。

为满足细胞能量需求，线粒体通过生物合成维持线粒体质量。线粒体蛋白上调、脂质增加和转移，线粒体膜拓展；细胞核内线粒体相关基因表达增加，最终线粒体数量增多。过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha，PGC-1α）、核呼吸因子1、核呼吸因子2等共同调控线粒体生物合成过程，PGC-1α上调促进线粒体生物合成和ATP生成[12]。

mtDNA复制缺陷、生物膜损伤、呼吸链复合体异常、酶活性降低等因素能够造成线粒体功能障碍，减少ATP的生成和生物合成，细胞生命活动受限；膜通透性异常，钙离子过载、凋亡相关因子释放，细胞氧化应激水平升高，最终导致细胞的凋亡[13]。

1.3 线粒体动力学

线粒体动力学指线粒体分裂和融合的动态平衡[14]。线粒体融合需要三大GTPase的作用[15, 16]：线粒体融合蛋白1（Mitofusin 1，Mfn1）、线粒体融合蛋白2（Mitofusin 2，Mfn2）和视神经萎缩蛋白1（Optic Atrophy Protein，OPA1）。线粒体融合使不同的线粒体共享mtDNA和功能蛋白，提升细胞氧化磷酸化的水平，并有助于mtDNA的损伤修复。Mfn和OPA1分别介导线粒体外膜与内膜的融合，OPA1还需参与嵴的塑形，促进ATP的形成和细胞生存[17]。线粒体分裂需要通过不同的蛋白（Fis1、Mff、Mid49/51等）将GTPase动力相关蛋白1（Dynamin-Related Protein 1，DRP1）招募到内膜中，寡聚于线粒体小管并驱动线粒体分裂，是线粒

体清除受损脂膜、酶和mtDNA的重要机制[18, 19]。值得一提的是，线粒体与内质网、高尔基体、溶酶体、过氧化物酶体等通过膜与蛋白建立的接触位点，是脂质运输、线粒体动力学、钙离子信号转导、细胞凋亡等重要细胞生物学过程的重要枢纽，尤其是线粒体-内质网接触点（又称系留复合物）的组成结构中包括Fis1、STX17、MFN1/2、TCHP等与线粒体动力学相关的蛋白[20]，提示在探究线粒体功能障碍相关疾病时也应考虑细胞器间的高度动态的相互作用。

线粒体稳态维持是腺苷酸活化蛋白激酶（Adenylate Activated Protein Kinase，AMPK）的基本功能。AMPK信号通路对DRP1和OPA1的调控在肌肉疾病、子宫内膜增生性病变、卵泡细胞功能障碍中常有报道。AMPK受如呼吸链的抑制剂等的刺激而激活，从而激活DRP1信号传导，磷酸化线粒体裂变因子（Mitochondrial Fission Factor，MFF），完成线粒体裂变[21]，最终发生线粒体自噬和细胞存活。另外，过度持续激活AMPK通过磷酸化直接激活PGC-1α，调节*Mfn*的转录[22, 23]。线粒体动力学障碍在能量需求高的细胞中影响更为显著，在包括骨骼肌衰老、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病、帕金森病等的许多疾病的发生中，功能失调的线粒体堆积导致细胞衰老或凋亡[24]。

2 线粒体功能障碍与PCOS及其并发症

线粒体缺陷通常表现为mtDNA突变累积、代谢受损、炎症反应、变形（肿胀和萎缩）和细胞衰老，通过能量代谢异常、生物合成异常、氧化应激等多种方式导致PCOS的发生和发展，并体现在PCOS临床特征的方方面面。

2.1 线粒体功能障碍与高雄激素血症

HA通过引起胰岛素抵抗、高胰岛素血症、血脂异常、颗粒细胞功能障碍、黄体生成素与卵泡刺激素比例失衡、卵泡发育异常等病生理过程导致PCOS[25, 26]。高雄激素血症可能通过影响氧化应激水平而导致mtDNA损伤易感。多项动物实验均发现，在二氢睾酮诱导的PCOS妊娠大鼠的子宫组织存在蜕膜化异常，mtDNA拷贝数和*Drp1*基因表达改变，ATP生成减少，ROS产生增加以及抗氧化应激的交互网络紊乱，说明高雄激素刺激与线粒体功能障碍相关，并可能影响子宫内膜生理功能[27, 28]。

2.2 线粒体功能障碍与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗（Insulin Resistance，IR）是由胰岛素反应组织中异常的胰岛素信号转导和代谢功能障碍引起，组织细胞摄取及利用葡萄糖能力下降，引起胰岛素的代偿性分泌以维持血糖稳定、促进糖利用的一种病理状态[29]。可引发代谢综合征及2型糖尿病，影响PCOS患者生活质量[5, 30]。IR虽不属于诊断标准，但是PCOS患者的一个共同特征[31]。在PCOS中，卵巢对胰岛素的作用仍然敏感，而胰岛素在卵巢中的作用是刺激雄激素合成，导致HA，引起HA-IR的反馈，促进PCOS的病情进展[32]。用脱氢表雄酮诱导的PCOS模型小鼠发生全身尤其是骨骼肌IR，NAD^+/NADH下降，ATP产生显著减少，提示高雄激素诱导的小鼠骨骼肌IR与线粒体功能损伤相关[33]。另一项针对PCOS患者运动训练的研究发现，肥胖的PCOS-IR妇女线粒体中过氧化氢产生增加，OXPHOS效率降低，而运动训练可以部分改善线粒体功能，减少过氧化氢的产生[34]；说明运动训练促进线粒体氧化还原的适应性改变，减轻IR导致的骨骼肌功能受损。但此前亦有类似研究给出了相反的结论：PCOS-IR妇女运动后IR的改善未必伴随线粒体障碍的改善，二者可能没有明确相关性[35]。

2.3 线粒体功能障碍与PCOS妇女代谢综合征

代谢综合征（Metabolic Syndrome，MeS）是基于至少有三个代谢标准（即：腰围、血糖、血压、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇）超出临床范围的临床诊断，与心血管不良事件和2型糖尿病显著相关[36]。肥胖女性骨骼肌线粒体OXPHOS效率显著降低，过氧化物水平显著升高[34]。另外，有研究表明高糖高脂肪环境抑制PGC-1α活性[37]，影响线粒体生物合成，降低细胞代谢能力。值得注意的是，越来越多的研究发现PCOS患者存在单碳代谢异常与高同型半胱氨酸血症，后者与肥胖和IR均有相关性，且与卵母细胞质量及心血管不良事件的发生相关[38]。

2.4 线粒体功能障碍与不孕症

不孕症（infertility）是指一对夫妇在12个月无保护的规律性生活后未成功妊娠。PCOS是女性可治不孕症的最常见原因[39]。

2.4.1 线粒体功能障碍与排卵障碍

约有75%的PCOS患者有排卵障碍，通常表现

为月经稀发（定义为每年八次或更少的月经期）或闭经（定义为没有月经出血）[39]。PCOS患者体内睾酮、胰岛素水平升高，阻断优势卵泡的成熟并抑制排卵的发生[40]，并最终影响受孕率和胚胎质量。

卵母细胞异常与PCOS患者线粒体功能障碍密切相关。高同型半胱氨酸诱导的PCOS模型卵母细胞中观察到数量、第二极体排出率和发育潜力受损，mtDNA拷贝数较低、表达谱改变，ROS增加，均较对照组显著降低[41]；另一项研究中，PCOS卵泡细胞线粒体超微结构变形，编码线粒体核糖体蛋白的mtDNA高度甲基化，基因表达降低[42]，导致卵母细胞蛋白合成障碍和发育潜力受损。线粒体动力学平衡是分裂与融合二者缺一不可的稳态。卵母细胞特异性*Mfn1*敲除的小鼠，卵母细胞表现出更高的氧化应激活性和凋亡前蛋白表达水平，更低的细胞连接蛋白的表达水平，卵母细胞-颗粒细胞间信号转导和物质传递不足，最终导致细胞凋亡、卵泡成熟障碍和女性不孕[43]。卵母细胞特异性敲除*Mfn2*则会导致端粒长度缩短、次级卵泡闭锁和卵泡耗竭[44]。*Drp1*的特异性敲除导致女性不育、卵泡发生受损和排卵障碍[45]。而在PCOS模型小鼠卵母细胞中观察到Mfn1、Mfn2降低和Drp1升高，线粒体动力学失衡和生育力受损[46]。

PCOS妇女卵母细胞和颗粒细胞中均可有线粒体功能障碍的发生，直接影响其发育潜能[47, 48]，最终共同导致稀发排卵或不孕。

2.4.2 线粒体功能障碍与子宫内膜容受性下降

子宫内膜容受性是指排卵后6-8天，分泌期子宫内膜由非接收状态发展到接收状态，在短时间内（一般持续4天）允许胚胎植入的状态[49, 50]。HA和胰岛素抵抗通过改变线粒体功能引起子宫内膜氧化和抗氧化紊乱，影响子宫内膜容受性[51]。无论是复发性流产、反复着床失败，还是子宫内膜腺癌、子宫内膜异位症，子宫受损以致内膜容受性下降的多种疾病中，线粒体融合障碍是共有的失调过程[52]。对健康和PCOS妇女的管家基因稳定性对比中发现PCOS妇女子宫内膜细胞中编码线粒体蛋白琥珀酸脱氢酶复合物亚基A（Succinate Dehydrogenase Complex Subunit A, SDHA）和甘油醛-3-磷酸化氢化酶（Glyceraldehyde-3-Phosphatedehydrogenase, GAPDH）的管家基因*SDHA*、*GAPDH*的稳定性降低，可能与线粒体供能障碍相关[53]。有动物研究发现，高脂肪饮食诱导的IR小鼠子宫与妊娠第5天的对照组相比，mtDNA拷贝数降低，*PGC1α*，*OPA1*，*Mfn1*和*Mfn2*基因表达降低，线粒体融合和生物合成失调[54]；亦有研究[55]表明饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗可能会损害小鼠子宫内膜基质细胞蜕膜化，可以认为肥胖与胰岛素抵抗可能通过线粒体融合障碍导致子宫内膜容受性降低。综上，PCOS患者存在颗粒细胞和卵母细胞线粒体功能障碍，影响卵泡的成熟和排卵；子宫内膜线粒体动力学、能量代谢和生物合成改变，内膜容受性下降，也是其不孕症的发生机制之一，亦使不良妊娠结局风险增加。

2.5 通过调节线粒体功能改善PCOS患者生育力

由于病因不明，当前对PCOS患者治疗以对症治疗和长期健康管理为主，生育力的保护是一个重要的论题。有针对PCOS颗粒细胞的研究发现：褪黑素不仅在人卵巢颗粒细胞系中通过降低mPTP开放性以增加膜电位，而且在二氢睾酮诱导的小鼠体内，降低氧化应激和凋亡相关蛋白的水平，且能通过PDK1/Akt通路改善线粒体膜损伤[56, 57]；萝卜硫素也能通过AMPK/Akt通路降低PCOS患者离体颗粒细胞的氧化应激，改善卵泡功能[58, 59]。另一篇研究[60]发现，miR-196b-5p可以调节类PCOS小鼠颗粒细胞的氧化应激，葡萄糖摄取和类固醇产生途径，从而促进卵泡发育和成熟。小檗碱能够通过ROS/caspase-3和NF-κB通路抑制植入前胚胎发育中的氧化应激和细胞凋亡，促进胚胎发育，或能用于改善PCOS患者胚胎质量[61]。但针对子宫内膜细胞线粒体功能改善的研究尚为欠缺。

中药的作用也越来越为研究人员所重视。近来有研究[62]发现苍附导痰汤可能能够通过mTOR调节线粒体动力学改善PCOS模型大鼠的血清高雄激素水平和排卵功能。另外，有一些研究发现灰毛豆[Tephrosia purpurea(Linn.) Pers.]提取物[63]、沙拐枣（Calligonum）提取物[64]、染料木黄酮[65]等能够通过减少氧化应激，改善类PCOS小鼠卵巢功能障碍、提高生育率。

然而，以上报道中主要是细胞实验和动物实验，与真正能应用于临床的PCOS患者生育力改善尚有距离，但可能做为新的药物靶点，期待未来本领域能有更贴近临床的干预研究。

3 展望

PCOS妇女的高雄激素血症、胰岛素抵抗、生殖力下降和代谢综合征都与线粒体功能障碍密切相

关。在PCOS妇女的体细胞和卵母细胞中观察到mtDNA突变和拷贝数降低、能量代谢效率及生物合成降低、分裂和融合失衡等多种因素导致的线粒体功能障碍均可引起ROS过度堆积，细胞生命活动受损，并最终导致PCOS患者代谢和内分泌紊乱、卵泡发育异常等病生理改变以及IR、MeS等并发症的发生。另外，PCOS妇女子宫内膜容受性降低也可能与线粒体障碍相关，探明其机制对PCOS妇女治疗策略至关重要。运动、抗氧化药物等方式被证明能够改善线粒体功能障碍，改善PCOS症状和促进生育力。期待未来能够有更多本领域的研究，阐明完善线粒体功能障碍在PCOS发病过程中的作用，为改善PCOS患者线粒体功能进行药物干预研究，为PCOS患者生活质量改善和生育力保护提供思路和方向。

参 考 文 献

[1] MARCH W A, MOORE V M, WILLSON K J, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2): 544-551.

[2] DUMESIC D A, OBERFIELD S E, STENER-VICTORIN E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Rev, 2015, 36(5): 487-525.

[3] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.

[4] AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11): 4237-4245.

[5] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2018, 14(5): 270-284.

[6] COZZOLINO M, SELI E. Mitochondrial function in women with polycystic ovary syndrome[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2020, 32(3): 205-212.

[7] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function[J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78: 505-531.

[8] WALLACE D C. Mitochondria as Chi[J]. Genetics, 2008, 179(2): 727-735.

[9] SAEED N, HAMZAH I H, AL-GHARRAWI S A R. Polycystic ovary syndrome dependency on mtDNA mutation; copy number and its association with insulin resistance[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 455.

[10] BERNARDI P, DI LISA F. The mitochondrial permeability transition pore: molecular nature and role as a target in cardioprotection[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2015, 78: 100-106.

[11] MOHAMMADI M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review[J]. Int J Prev Med, 2019, 10: 86.

[12] POPOV L D. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 4892-4899.

[13] NATARAJAN V, CHAWLA R, MAH T, et al. Mitochondrial dysfunction in age-related metabolic disorders[J]. Proteomics, 2020, 20(5-6): e1800404.

[14] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function[J]. Annual Review of Physiology, 2016, 78(1): 505-531.

[15] NAN J, ZHU W, RAHMAN M S, et al. Molecular regulation of mitochondrial dynamics in cardiac disease [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(7): 1260-1273.

[16] SEBASTIÁN D, ZORZANO A. Mitochondrial dynamics and metabolic homeostasis[J]. Current Opinion in Physiology, 2018, 3: 34-40.

[17] CASUSO R A, HUERTAS J R. The emerging role of skeletal muscle mitochondrial dynamics in exercise and ageing[J]. Ageing Research Reviews, 2020, 58: 101025.

[18] FONSECA T B, SÁNCHEZ-GUERRERO Á, MILOSEVIC I, et al. Mitochondrial fission requires DRP1 but not dynamins[J]. Nature, 2019, 570(7761): E34-E42.

[19] ZAMAN M, SHUTT T E. The role of impaired mitochondrial dynamics in MFN2-mediated pathology [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 858286.

[20] GORDALIZA-ALAGUERO I, CANTÓ C, ZORZANO A. Metabolic implications of organelle-mitochondria communication[J]. EMBO Rep, 2019, 20(9): e47928.

[21] TOYAMA ERIN Q, HERZIG S, COURCHET J, et al. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress[J]. Science, 2016, 351 (6270): 275-281.

[22] JÄGER S, HANDSCHIN C, ST-PIERRE J, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(29): 12017-12022.

[23] MARTIN O J, LAI L, SOUNDARAPANDIAN M M, et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 in the control of mitochondrial dynamics during postnatal cardiac growth[J]. Circ Res, 2014, 114 (4): 626-636.

[24] BOENGLER K, KOSIOL M, MAYR M, et al. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(3): 349-369.

[25] WALTERS K A. Role of androgens in normal and pathological ovarian function[J]. Reproduction, 2015, 149(4): R193-218.

[26] 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.

[27] HU M, ZHANG Y, GUO X, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant reactive oxygen species production[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 316(5): E794-E809.

[28] MISHRA J S, MORE A S, KUMAR S. Elevated androgen levels induce hyperinsulinemia through increase in Ins1 transcription in pancreatic beta cells in female rats[J]. Biol Reprod, 2018, 98(4): 520-531.

[29] LEE S H, PARK S Y, CHOI C S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1): 15-37.

[30] LIVADAS S, ANAGNOSTIS P, BOSDOU J K, et al. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a state-of-the-art review[J]. World J Diabetes, 2022, 13 (1): 5-26.

[31] CASSAR S, MISSO M L, HOPKINS W G, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies[J]. Hum Reprod, 2016, 31(11): 2619-2631.

[32] HERNÁNDEZ-JIMéNEZ J L, BARRERA D, ESPINOZA-SIMóN E, et al. Polycystic ovarian syndrome: signs and feedback effects of hyperandrogenism and insulin resistance[J]. Gynecol Endocrinol, 2022, 38(1): 2-9.

[33] SHEN Q, BI H, YU F, et al. Nontargeted metabolomic analysis of skeletal muscle in a dehydroepiandrosterone-induced mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. Mol Reprod Dev, 2019, 86(4): 370-378.

[34] KONOPKA A R, ASANTE A, LANZA I R, et al. Defects in mitochondrial efficiency and H2O2 emissions in obese women are restored to a lean phenotype with aerobic exercise training[J]. Diabetes, 2015, 64(6): 2104-2115.

[35] HUTCHISON S K, TEEDE H J, RACHOŃ D, et al. Effect of exercise training on insulin sensitivity, mitochondria and computed tomography muscle attenuation in overweight women with and without polycystic ovary syndrome[J]. Diabetologia, 2012, 55(5): 1424-1434.

[36] ALBERTI K G, ECKEL R H, GRUNDY S M, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity[J]. Circulation, 2009, 120(16): 1640-1645.

[37] NIU Z, TANG J, REN Y, et al. Ropivacaine impairs mitochondrial biogenesis by reducing PGC-1α[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504(2): 513-518.

[38] BHUSHAN R, SINHA P. Correlation of serum homocysteine levels and hyperinsulinaemia with body mass index in polycystic ovarian syndrome[J]. J Hum Reprod Sci, 2022, 15(1): 34-41.

[39] BRASSARD M, AINMELK Y, BAILLARGEON J P. Basic infertility including polycystic ovary syndrome[J]. Med Clin North Am, 2008, 92(5): 1163-1192.

[40] ROSENFIELD 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.

[41] JIA L, ZENG Y, HU Y, et al. Homocysteine impairs porcine oocyte quality via deregulation of one-carbon metabolism and hypermethylation of mitochondrial DNA [J]. Biol Reprod, 2019, 100(4): 907-916.

[42] JIA L, LI J, HE B, et al. Abnormally activated one-carbon metabolic pathway is associated with mtDNA hypermethylation and mitochondrial malfunction in the oocytes of polycystic gilt ovaries[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19436.

[43] ZHANG M, BENER M B, JIANG Z, et al. Mitofusin 1 is required for female fertility and to maintain ovarian

follicular reserve[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8): 560.

[44] ZHANG M, BENER M B, JIANG Z, et al. Mitofusin 2 plays a role in oocyte and follicle development, and is required to maintain ovarian follicular reserve during reproductive aging[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(12): 3919-3938.

[45] UDAGAWA O, ISHIHARA T, MAEDA M, et al. Mitochondrial fission factor Drp1 maintains oocyte quality via dynamic rearrangement of multiple organelles [J]. Curr Biol, 2014, 24(20): 2451-2458.

[46] ATEF M M, ABD-ELLATIF R N, EMAM M N, et al. Therapeutic potential of sodium selenite in letrozole induced polycystic ovary syndrome rat model: targeting mitochondrial approach (selenium in PCOS) [J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 671: 245-254.

[47] WANG J, WU X. The effects of mitochondrial dysfunction on energy metabolism switch by HIF-1α signalling in granulosa cells of polycystic ovary syndrome [J]. Endokrynol Pol, 2020, 71(2): 134-145.

[48] BAÑULS C, ROVIRA-LLOPIS S, MARTINEZ DE MARAÑON A, et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS[J]. Metabolism, 2017, 71: 153-162.

[49] GUO F, HUANG Y, FERNANDO T, et al. Altered molecular pathways and biomarkers of endometrial receptivity in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. Reprod Sci, 2022, 29: 3335-3345.

[50] EDWARDS R G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? [J]. Reprod Biomed Online, 2006, 13(6): 887-904.

[51] JIANG N X, LI X L. The disorders of endometrial receptivity in PCOS and its mechanisms[J]. Reprod Sci, 2022, 29: 2465-2476.

[52] DEVESA-PEIRO A, SEBASTIAN-LEON P, GARCIA-GARCIA F, et al. Uterine disorders affecting female fertility: what are the molecular functions altered in endometrium?[J]. Fertil Steril, 2020, 113(6): 1261-1274.

[53] SADEK K H, CAGAMPANG F R, BRUCE K D, et al. Variation in stability of housekeeping genes in endometrium of healthy and polycystic ovarian syndrome women[J]. Hum Reprod 2012, 27(1): 251-256.

[54] CHEN M, LI J, ZHANG B, et al. Uterine insulin sensitivity defects induced embryo implantation loss associated with mitochondrial dysfunction-triggered oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6655685.

[55] ZHANG C, YANG C, LI N, et al. Elevated insulin levels compromise endometrial decidualization in mice with decrease in uterine apoptosis in early-stage pregnancy[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(12): 3601-3615.

[56] ZHENG B, MENG J, ZHU Y, et al. Melatonin enhances SIRT1 to ameliorate mitochondrial membrane damage by activating PDK1/Akt in granulosa cells of PCOS[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 152.

[57] NIKMARD F, HOSSEINI E, BAKHTIYARI M, et al. The boosting effects of melatonin on the expression of related genes to oocyte maturation and antioxidant pathways: a polycystic ovary syndrome- mouse model [J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 11.

[58] TAHERI M, HAYATI ROUDBARI N, AMIDI F, et al. The protective effect of sulforaphane against oxidative stress in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) through activation of AMPK/AKT/NRF2 signaling pathway[J]. Reprod Biol, 2021, 21(4): 100563.

[59] ESFANDYARI S, ALEYASIN A, NOROOZI Z, et al. The protective effect of sulforaphane against oxidative stress through activation of nrf2/are pathway in human granulosa cells[J]. Cell J, 2021, 23(6): 692-700.

[60] WAN T, SUN H, MAO Z, et al. Vitamin D deficiency inhibits microRNA-196b-5p which regulates ovarian granulosa cell hormone synthesis, proliferation, and apoptosis by targeting RDX and LRRC17[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(24): 1775.

[61] MIAO X, CUI W. Berberine alleviates LPS-induced apoptosis, oxidation, and skewed lineages during mouse preimplantation development[J]. Biol Reprod, 2022, 106 (4): 699-709.

[62] 李威, 陈静, 樊锐锋, 等. 苍附导痰汤对PCOS大鼠卵巢细胞线粒体调节机制研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51 (2): 56-61, 46.

[63] THAKOR A P, PATEL A. Normalizing of estrous cycle in polycystic ovary syndrome (PCOS) induced rats with Tephrosia purpurea (Linn.) Pers[J]. Journal of Applied and Natural Science, 2014, 6: 197-201.

[64] TAHMASEBI F, MOVAHEDIN M, MAZAHERI Z. Antioxidant effects of calligonum extract on ovarian tissue of PCO model: An experimental study[J]. Int J Reprod Biomed, 2018, 16(10): 641-648.

[65] LUO M, ZHENG L W, WANG Y S, et al. Genistein exhibits therapeutic potential for PCOS mice via the ER-Nrf2-Foxo1-ROS pathway[J]. Food Funct, 2021, 12(18): 8800-8811.