



## 多囊卵巢综合征发病机制研究进展

高慧慧<sup>1</sup>, 钱贝冉<sup>2</sup>, 倪艳<sup>3</sup>, 孙莉颖<sup>1</sup>, 傅君芬<sup>4Δ</sup>

1. 浙江大学医学院附属儿童医院 小儿青少年妇科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(杭州 310052);
2. 浙江大学医学院公共卫生学院(杭州 310058);
3. 浙江大学医学院附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(杭州 310052);
4. 浙江大学医学院附属儿童医院 内分泌科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(杭州 310052)

**【摘要】** 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是最常见的妇科内分泌疾病之一。PCOS的病理生理改变大多从围青春期开始,其病理生理改变将持续影响女性后期的健康。PCOS的发病机制尚不明确,涉及调控下丘脑垂体功能、卵巢细胞功能、雄激素水平、胰岛素抵抗这些关键环节。本综述从患者的遗传背景、宫内发育情况、神经内分泌功能、炎症因素、肠道菌群微生态、环境因素等方面总结PCOS的最新发病机制进展,以期为深入了解该疾病及临床诊治提供新思路。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征 神经内分泌 遗传 环境 炎症 肠道菌群 综述

**Research Progress in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome** GAO Huihui<sup>1</sup>, QIAN Beiran<sup>2</sup>, NI Yan<sup>3</sup>, SUN Liying<sup>1</sup>, FU Junfen<sup>4Δ</sup>. 1. National Clinical Research Center for Child Health, Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; 2. School of Public Health, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 3. National Clinical Research Center for Child Health, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; 4. National Clinical Research Center for Child Health, Department of Endocrinology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

Δ Corresponding author, E-mail: fjf68@zju.edu.cn

**【Abstract】** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common gynecological endocrine disorders. Most pathophysiological changes of PCOS begin in the peripubertal phase, and these pathophysiological changes will continuously affect women's health in the later stages of their lives. The pathogenic mechanisms of PCOS remain unclear, involving key aspects such as the regulation of hypothalamic-pituitary function, ovarian cellular functions, androgen levels, and insulin resistance. Herein, we summarized the latest findings on the pathogenesis of PCOS from the perspectives of the genetic background, intrauterine development, neuroendocrine function, inflammatory factors, gut microbiome, and environmental factors. This review will help provide new ideas for a deeper understanding of the disease, as well as its clinical diagnosis and treatment.

**【Key words】** Polycystic ovary syndrome Neuroendocrine Genetic Environment Inflammation Gut microbiome Review

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是最常见的妇科内分泌疾病之一,8%~13%的女性和5.6%~11.04%的青春期女性受累<sup>[1]</sup>。我国生育期女性PCOS患病率为8.6%,青春期女性的患病率为10.26%<sup>[2]</sup>。相当数量的PCOS患者在青春期末潮后以月经异常为主要症状就诊,这部分青春期PCOS患者若不能早期规范诊治,成年后可能面临代谢异常、子宫内膜病变、不孕、自然流产等问题,同时妊娠期糖尿病、子痫前期、早产、死产等妊娠期并发症和合并症风险也会增加。因此了解PCOS的发病机制对早诊断早治疗有重要意义。

2023年新版PCOS国际指南在2018年国际指南的基础上进行更新,诊断需要排除相关疾病后存在以下情况:①排卵功能障碍;②临床/生化高雄激素血症;③超声提示卵巢多囊样改变。在2023版本中提出抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)可以代替超声;如果同时存在月经不规则和高雄激素血症,则无需超声或AMH。在青少年中,需要同时存在高雄激素血症和排卵功能障碍,而超声和AMH因特异性较差则不建议使用。对“月经不规则”的定义也进行了细化:①初潮后第一年作为青春期过渡阶段,此阶段月经不规则可视为正常;②初潮后1~3年:月经周期<21 d或>45 d;③初潮后3年至围绝经期:月经周期<21 d或>35 d,或<8个周期/年;④初潮后1年:任一个月经周期>90 d;

Δ 通信作者, E-mail: fjf68@zju.edu.cn

出版日期: 2024-07-20

⑤>15岁无月经初潮或乳房初现>3年后无月经来潮。另外,对临床高雄激素血症也推荐首选标准化视觉量表(如mFG评分)<sup>[3]</sup>。目前PCOS的诊断管理虽有更新,然而PCOS的发病机制尚不明确。本综述总结PCOS的最新发病机制进展,以期深入了解该疾病及临床诊治提供新思路。

## 1 遗传因素

PCOS发病可能受遗传因素影响,24%的PCOS青少年有一级亲属PCOS阳性家族史,与健康青少年相比,青春期PCOS患者的家族史阳性率更高<sup>[4]</sup>。最近有研究对PCOS患者表型性状进行聚类分析,发现PCOS的女性存在生殖和代谢两种亚型,推测存在各自的遗传特征<sup>[5]</sup>。生殖亚型表现为促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)和性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)水平较高,体质量指数(body mass index, BMI)、血糖和胰岛素水平较低。其中对促性腺激素产生影响的基因包括*GnRHR*、*FSH-β*、*FSHR*、*LHR*、*LH-β*、*YAP-1*等<sup>[6]</sup>。对类固醇激素的合成及功能有相关影响的基因包括*CYP11A1*、*CYP17A1*、*CYP19A1*、*HSD17B*、*DENND1A*等<sup>[6]</sup>。类固醇激素受体及信号通路相关基因包括*AR*、*SHBG*、*AMH*、*ERBB2*、*ERBB4*等<sup>[6]</sup>。还有一些新发代谢亚型表现为BMI以及葡萄糖和胰岛素水平较高,而SHBG和LH水平相对较低。胰岛素功能及能量代谢相关基因有:*INSR*、*SRD5A2*、*SRD5A1*、*FTO*、*THADA*、*TOX3*、*GATA4*、*RAB5B*、*HMGGA2*。*THADA*和*INSR*的易感性变异增加了代谢综合征的风险,*DENND1A*和*TOX3*的变异与PCOS女性的胰岛素抵抗相关,*ERBB3*、*FTO*、*PROX1*、*GIPR*和*MC4R*是肥胖的位点,*ADCY5*、*FTO*、*GIPR*和*PPARG*是2型糖尿病的位点<sup>[7]</sup>。研究发现与这两种亚型显著相关的基因位点中还存在新的高度相关的PCOS候选基因,如与生殖亚型显著相关的*PRDM2/KAZN*和与代谢亚型显著相关的*KCNH7/FigN*<sup>[5]</sup>。以上基因的突变都可以影响PCOS的发病。

除了基因突变,表观遗传学改变也可能是影响PCOS发病的重要机制之一。PCOS表观遗传修饰表现为颗粒细胞、卵泡膜细胞和基质细胞中DNA甲基转移酶和组蛋白甲基化酶、去甲基化酶、脱乙酰酶等的修饰。研究发现与健康对照相比,患有PCOS的女性的基因组显著低甲基化<sup>[8]</sup>。DNA低甲基化可改变卵巢类固醇生成、胰岛素作用和GnRH分泌相关基因的表达模式,增加PCOS的发病风险。可能机制为:①颗粒细胞中*LHCGR*、*YAP1*、*FOXO3*基因的甲基化减少导致卵泡液中的雄激素水平升高;②卵巢组织中*CYP19A1*的基因甲基化增加会

降低芳香化酶的活性,影响非甾体激素的合成;③外周血中*PPARGC1A*基因甲基化增加胰岛素抵抗;④脂肪组织*PPARG*基因甲基化增加会增加外周血雄激素水平。此外,非编码RNA如微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)、核小RNA(small nuclear RNA, snRNA)等,能通过多种途径参与激素调节、卵巢功能以及细胞增殖和分化。有文献报道,*miRNA21*、*miRNA-509-3p*、*miRNA-335-5p*、*miRNA93*、*miRNA-223*、*miRNA-130b-3p*、*miRNA-320*可以通过调控卵泡形成、雌激素的分泌、胰岛素抵抗、雄激素分泌等途径影响PCOS的发生发展<sup>[9]</sup>。miRNA也可通过调节DNA甲基转移酶表达调控基因表达,同时DNA甲基化也可调节miRNA启动子的甲基化,共同在表观遗传学水平影响PCOS的发病。

## 2 发育因素

PCOS的发育理论认为,女性胎儿暴露于高浓度雄激素会促进PCOS的发生。多项动物研究表明围产期或产后过度暴露于雄激素的胎儿在成年后会诱发类似PCOS的表型。某些疾病(例如先天性肾上腺皮质增生症或雄激素分泌肿瘤)也会导致胎儿过度暴露于雄激素,可能引起胎儿促性腺激素分泌模式的永久性改变。PCOS患者所生的女婴也有更大风险患PCOS,除外遗传因素,怀孕期间的宫内高雄激素环境也有可能是致病因素<sup>[10]</sup>。产前母体内过量的AMH暴露也可能增加胎儿患PCOS的风险。一方面,AMH可以促进促性腺激素分泌,增强促性腺激素对不同促性腺激素释放激素脉冲释放的感知;另一方面,AMH还被认为具有性腺外功能,AMH II型受体在小鼠和人类的下丘脑GnRH神经元子集上表达,可以调节GnRH神经元活动和LH搏动。有动物实验发现将AMH脑内注射到大脑的第三脑室,会增加LH脉冲分泌,提示AMH对于下丘脑GnRH神经元活动的调控是产前母体高水平AMH暴露导致胎儿PCOS的可能机制<sup>[9]</sup>。此外,PCOS患者中的高水平AMH还可能通过抑制胎盘芳香酶的活性导致母体和胎儿血清睾酮浓度的增加。胚胎发育时的内分泌激素异常,特别是雄激素和AMH升高,会影响女性PCOS的发生。

早期生命的异常生长和发育与成年患各种慢性疾病的风险有关。出生体质量是反映宫内胎儿生长情况的常见指标,广泛用于研究其对成年期健康结果的长期影响。既往研究发现孕产妇高血压、吸烟、肥胖、压力等围产期不良因素可能会导致胎儿宫内生长迟缓及出生低体质量,并在青春期表现出无排卵、多囊卵巢、雄激素过多

症等PCOS症状<sup>[11]</sup>。与足月龄的女童相比,小于胎龄儿患者成年后PCOS的患病率更高,表现出胰岛素敏感性改变、雄激素活性增加和月经不规律等。可能机制为生命早期体质量增加和脂肪量增加期间,脂肪被分配到肝脏和内脏脂肪组织中,皮下脂肪储存能力降低,从而导致全身胰岛素抵抗以及成年后PCOS的发展,并且促进成年后PCOS患者并发中心性肥胖症状<sup>[12]</sup>。同时也有孟德尔随机化研究胎儿基因组,发现出生体质量与PCOS之间存在一定的遗传相关性,这种相关性并非来自胎儿出生体质量对PCOS的直接因果影响,而可能由胎儿基因组变异的遗传多效性效应驱动<sup>[13]</sup>。

### 3 神经内分泌机制

PCOS神经内分泌系统的失调表现为下丘脑-垂体-卵巢轴失衡,伴随下丘脑GnRH脉冲的重新激活、促性腺激素分泌增加以及随后卵巢雌激素产生的增加。升高的LH可调节卵巢卵泡膜细胞生成更多的雄激素,发展成为高雄激素血症并导致雄激素的恶性循环。PCOS的神经内分泌机制主要与GnRH神经元的调控有关。

高浓度的雄激素可以通过Kisspeptin/神经激肽B/强啡肽(kisspeptin/neurokinin B/dynorphin, KNDy)神经元间接调节GnRH脉冲,干扰下丘脑对类固醇激素的反馈调节,影响LH的分泌。具体来说,在下丘脑水平,KNDy系统内肽Kisspeptin、神经激肽B(neurokinin B, NKB)和强啡肽的丰度和受体表达不平衡。通过相连的KNDy神经元同步激活的NKB能够驱动GnRH神经元的Kisspeptin激活,从而启动GnRH/LH脉冲。随后KNDy神经元释放的强啡肽可能通过抑制KNDy和GnRH神经元来抑制GnRH/LH脉冲。突触前KNDy神经元对压力、类固醇激素和代谢信号等刺激敏感,可能在不同的生理和病理条件下调节LH脉冲幅度和频率。有研究发现下丘脑Kiss1 mRNA的减少可能会导致睾酮水平的增加<sup>[14]</sup>。此外,使用产前雄激素化PCOS动物模型的一项研究表明雄激素可以直接作用于KNDy神经元,并损害孕酮负反馈,提供了KNDy神经元功能受损导致PCOS的证据<sup>[15]</sup>。

下丘脑内侧基底的 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)是一种抑制性神经递质,但它对GnRH神经元起到刺激作用,也成为调控GnRH的神经元回路中的关键节点。PCOS女性中观察到脑脊液GABA含量高于月经正常、排卵的女性,提示GABA改变了GnRH神经元的传递。GnRH神经元的GABA能神经支配被认为能够降低GnRH和LH脉冲分泌对孕酮负反馈的敏感性。研究表明长期选择性激活头侧视前区的弓状核GABA能神经元末

梢会导致PCOS样表型,包括高雄激素血症和动情周期中断,以及LH脉冲频率增加<sup>[16]</sup>。除了通过直接突触输入影响GnRH神经元外,GABA能神经元还可能通过KNDy神经元间接影响GnRH释放。另有临床研究发现,患有PCOS的女性脑脊液中的雌二醇水平较正常女性更高,这种环境可能会促进GABA刺激GnRH神经元,从而形成维持PCOS表型的反馈循环<sup>[17]</sup>。

### 4 炎症因素

炎症因素包括氧化应激和慢性低度炎症,均可能与PCOS的发病有关。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用的失衡状态,导致中心粒细胞炎症浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量活性氧。活性氧主要通过激活与炎症相关的信号通路来刺激炎症因子的释放。慢性低度炎症是指外周血细胞中的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等其他炎症标志物超出正常范围的2~3倍的一种弱化的免疫应激状态。

炎症因子可通过上调类固醇合成酶CYP17的活性或上调类固醇激素合成相关基因,刺激卵泡膜间质细胞增殖,促使卵巢合成更多的雄激素,影响排卵的过程。如TNF- $\alpha$ 可以通过上调CYP17A1的表达,下调CYP19A1的表达,增强卵泡膜LH的合成并阻断颗粒细胞中促卵泡激素诱导的芳香酶化过程,对雄激素的分泌产生影响,进而影响排卵<sup>[18]</sup>。IL-6也可通过调节胰岛素受体底物-1,抑制胰岛素信号通路,促使葡萄糖吸收障碍,进而诱导胰岛素抵抗的发生。此外,促炎因子与抗炎因子平衡的破坏可能直接导致卵巢功能障碍或卵泡发育不全<sup>[19]</sup>。如TNF- $\alpha$ 具有促进卵泡膜细胞体外增殖的能力。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白-3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体会损害颗粒细胞中的线粒体,促进颗粒细胞的凋亡和卵巢纤维化。

雄激素是PCOS慢性低度炎症的诱导因子。过多的雄激素可以激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路,使脂肪细胞分泌IL-6和单核细胞趋化蛋白-1,诱发炎症,进而导致胰岛素抵抗。雄激素可以刺激单核细胞浸润到卵巢组织中,并增加促炎细胞因子IL-6、TNF、IL-17和IL-18等分泌,诱发炎症。雄激素还能增加单核细胞对葡萄糖的敏感性,加重葡萄糖刺激的氧化应激。肥胖PCOS女性体内TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP等炎症介质水平较高,它们通过激活NF- $\kappa$ B信号通路,产生胰岛素抵抗,加重PCOS患者的炎症状态。因此,炎症因素与无排卵、

高雄激素血症、胰岛素抵抗、肥胖等发病因素有关,可在PCOS的病理生理机制中共同作用,形成恶性循环。

## 5 肠道菌群

近年来也有大量研究证实了肠道菌群变化与PCOS与之间的联系。研究发现健康对照组和PCOS患者肠道微生物组组成和代谢物存在显著差异,PCOS患者肠道菌群中 $\alpha$ 多样性和 $\beta$ 多样性降低,最常见的细菌改变包括拟杆菌科、粪球菌属、拟杆菌属、普雷沃氏菌属、乳杆菌属、副拟杆菌属、埃希氏菌属/志贺氏菌属和普拉梭菌属<sup>[7]</sup>。PCOS患者肠道菌群与胰岛素抵抗、高雄激素血症、慢性炎症和代谢综合征的发生发展有关。肠道菌群诱导PCOS的途径主要包括能量吸收、胆汁酸代谢、短链脂肪酸代谢、支链氨基酸代谢、脂多糖循环移位等。可能机制如下:①肠道菌群紊乱会增加宿主的能量摄入,引发超重或肥胖,加速PCOS的发生。②肠道菌群通过影响胆汁酸合成水平,导致肠道淋巴细胞产生IL-22减少,引起胰岛素抵抗,最终导致PCOS。③肠道菌群分解有机物质产生的短链脂肪酸可以激活肝脏和肌肉中的过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ ,从而调节葡萄糖的摄取和脂肪酸氧化,增加胰岛素抵抗<sup>[20]</sup>。④肠道菌群合成的支链氨基酸代谢紊乱可能通过改变糖代谢或诱发炎症,加剧胰岛素抵抗,进而导致PCOS的发生。⑤肠道菌群的失衡会破坏肠道黏膜屏障,增加肠黏膜通透性,脂多糖作为革兰阴性菌细胞壁中的一种独特成分被吸入血后,可通过脂多糖结合蛋白、脂多糖受体和骨髓分化因子-2的传递,与血管内皮细胞、脂肪细胞、肠上皮细胞、免疫细胞等表面的Toll样受体-4结合<sup>[21]</sup>。这会导致下游NF- $\kappa$ B信号通路被激活,从而促进TNF- $\alpha$ 、IL-6等的表达,激活免疫系统,诱发慢性炎症,影响胰岛素敏感性、雄激素水平和卵泡发育。

肠道细菌产生的短链脂肪酸,可通过G蛋白偶联受体激活相关信号通路,参与肠道内分泌细胞分泌脑肠肽,如胰高血糖素样肽-1、生长激素释放肽等<sup>[22]</sup>。脑肠肽分泌异常与PCOS有关。脑肠肽在胃肠道和神经系统中双重分布,可以参与调节下丘脑GnRH和LH的分泌,影响PCOS的生殖系统功能。如胰高血糖素样肽-1可以通过迷走神经影响胃肠系统和中枢神经系统,在多种功能中发挥关键作用,例如延缓胃排空时间、降低食欲、增加饱腹感、促进胰岛细胞增殖和刺激胰岛素。此外,有研究表明,产GABA的肠道菌群的增加可能会增加PCOS女性体内GABA的水平,作用于下丘脑GnRH神经元的受体,刺激LH的分泌,导致PCOS的神经内分泌紊乱<sup>[23]</sup>。

## 6 环境因素

青春期饮食和生活方式也可能是导致或加重PCOS代谢和生殖异常的重要因素。不良的饮食习惯和久坐的生活方式会促进肥胖和胰岛素抵抗,导致PCOS恶化。其中高糖、高热量饮食可能通过改变肠道菌群、诱发慢性炎症、增加胰岛素抵抗和雄激素水平而加重PCOS。晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)常存在于热处理食品中,接触AGE可引起氧化应激和炎症,过量产生或摄入时会导致细胞和组织损伤。研究表明,摄入低AGE饮食与PCOS患者良好的代谢和激素状况以及较少的氧化应激生物标志物相关<sup>[11]</sup>。饱和脂肪酸的摄入也会通过影响PCOS患者中TNF- $\alpha$ 和外周白细胞特定细胞因子抑制剂表达的循环,促进脂多糖介导的炎症和胰岛素抵抗。另有研究发现高果糖消耗可能会加重PCOS临床表现<sup>[24]</sup>。身体和情绪压力则可能通过慢性应激产生炎症、触发下丘脑-垂体-肾上腺轴等机制对PCOS的进展产生影响。通过改变生活方式和饮食被证明可以改善胰岛素敏感性,并改善PCOS患者无排卵、月经周期不规律等症状<sup>[11]</sup>。

除此之外,环境内分泌干扰物(endocrine disruptor chemicals, EDCs)也是PCOS发病的重要影响因素。EDCs的致生殖毒性可引起体内代谢激素水平失衡,出现胰岛素抵抗,进而引起卵泡发育异常、排卵障碍与高雄激素血症,最终导致PCOS。产前、发育早期至青春期长期持续接触EDCs可导致对PCOS的易感性<sup>[18]</sup>。EDCs还可能导致女性生殖系统DNA的表观遗传改变,从而可能影响后代并导致潜在PCOS性状的传递。既往研究发现患有PCOS的高雄激素女性血清双酚A水平高于健康对照的非高雄激素女性,血清双酚A水平升高与血清睾酮水平呈正相关<sup>[25]</sup>。双酚A也可能通过破坏雄激素代谢或从SHBG中置换雄激素而导致卵巢雄激素过多。另外,EDCs通过多种机制改变与GnRH信号相关的通路。已发现双酚A、甲氧氯或多氯联苯等内分泌干扰物可改变雌激素敏感神经肽Kisspeptin的表达,参与GnRH的调节,直接影响类固醇对GnRH神经元的反馈<sup>[25]</sup>。总体而言,EDCs可以干扰下丘脑-性腺激素以及局部旁分泌和自分泌系统的调节,最终可导致PCOS发病。

许多研究发现PCOS发病率与吸烟、烟雾暴露之间存在正相关。一项研究纳入了PCOS患者、无排卵正常女性和健康对照组,发现吸烟与排卵功能障碍呈剂量依赖性<sup>[26]</sup>。吸烟与单核细胞数量增加、线粒体功能障碍、谷胱甘肽和摄氧量减少以及抗氧化水平降低有关。空气污染

物,如氮氧化物、二氧化硫、多环芳烃和颗粒物,可能会增加暴露女性的炎症介质。炎症介质改变正常的类固醇生成,促进PCOS发生。PCOS和环境污染之间的联系也得到了动物模型的支持。根据最近的研究,妊娠大鼠直接暴露于杀菌剂长春唑林或杀虫剂滴滴涕后,第三代大鼠的卵巢颗粒细胞转录组和表观基因组都出现变化,而这些跨代的表观遗传变化与卵巢异常有关<sup>[27]</sup>。

## 7 讨论与建议

我国是PCOS年龄标准化发病率增长最快的国家之一,居第三位<sup>[28]</sup>。分析认为,PCOS发病率一直被低估。PCOS的病理生理改变多数从围青春期开始,其病理生理改变将持续影响女性后期的身体健康。PCOS的发病机制主要涉及患者的遗传背景、宫内发育情况、环境因素、神经内分泌功能、炎症因素、肠道菌群微生态,以上因素互为因果,通过调控下丘脑垂体功能、卵巢细胞功能、雄激素水平、胰岛素抵抗这些关键环节,共同导致PCOS的发生发展。据统计,PCOS的医疗经济负担中,治疗生殖内分泌疾病(子宫异常出血、多毛症和不孕症)的费用约占46%,治疗糖尿病和心血管疾病的费用约占48%以上,治疗妊娠相关并发症的费用约占5%,而PCOS初始诊断费用仅占总体经济负担的不到2%<sup>[29]</sup>。因此,了解PCOS的发病机制对早期诊断PCOS有重要意义,据此给予合理有效防治,对降低并发症发生率、减轻疾病经济负担意义重大,具有极优的成本效益比。

\* \* \*

**作者贡献声明** 高慧慧负责论文构思和初稿写作,钱贝冉负责初稿写作,倪艳和孙莉颖负责审阅与编辑写作,傅君芬负责监督指导。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** GAO Huihui is responsible for conceptualization and writing--original draft. QIAN Beiran is responsible for writing--original draft. NI Yan and SUN Liying are responsible for writing--review and editing. FU Junfen is responsible for supervision. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Declaration of Conflicting Interests** All authors declare no competing interests.

## 参 考 文 献

- [1] SAEI GHARE NAZ M, RAMEZANI TEHRANI F, ALAVI MAJID H, *et al.* The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*, 2019, 17(8): 533–542. doi: 10.18502/ijrm.v17i8.481.
- [2] DING R, ZHOU H, YAN X, *et al.* Development and validation of a prediction model for depression in adolescents with polycystic ovary syndrome: a study protocol. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 984653. doi: 10.3389/fpsy.2022.984653.
- [3] TEEDE H J, TAY C T, LAVEN J J E, *et al.* Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): 2447–2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
- [4] PEÑA A S, CODNER E, WITCHEL S. Criteria for diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence: literature review. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8). doi: 10.3390/diagnostics12081931.
- [5] DAPAS M, LIN F T J, NADKARNI G N, *et al.* Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: an unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med*, 2020, 17(6): e1003132. doi: 10.1371/journal.pmed.1003132.
- [6] SHAABAN Z, KHORADMEHR A, JAFARZADEH SHIRAZI M R, *et al.* Pathophysiological mechanisms of gonadotropins- and steroid hormones-related genes in etiology of polycystic ovary syndrome. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(1): 3–16. doi: 10.22038/ijbms.2018.31776.7646.
- [7] LIU Q, TANG B W, ZHU Z Z, *et al.* A genome-wide cross-trait analysis identifies shared loci and causal relationships of type 2 diabetes and glycaemic traits with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 2022, 65(9): 1483–1494. doi: 10.1007/s00125-022-05746-x.
- [8] RAWAT K, SANDHU A, GAUTAM V, *et al.* Role of genomic DNA methylation in PCOS pathogenesis: a systematic review and meta-analysis involving case-controlled clinical studies. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28(8): c24. doi: 10.1093/molehr/gaac024.
- [9] BRUNI V, CAPOZZI A, LELLO S. The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art. *Reprod Sci*, 2022, 29(3): 668–679. doi: 10.1007/s43032-021-00515-4.
- [10] SANCHEZ-GARRIDO M A, TENA-SEMPERE M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*, 2020, 35: 100937. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001.
- [11] SIDDIQUI S, MATEEN S, AHMAD R, *et al.* A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(11): 2439–2473. doi: 10.1007/s10815-022-02625-7.
- [12] IBANEZ L, De ZEGHER F. Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome. *Trends Mol Med*, 2023, 29(5): 354–363. doi: 10.1016/j.molmed.2023.02.006.
- [13] LIU D, GAN Y, ZHANG Y, *et al.* Fetal genome predicted birth weight and polycystic ovary syndrome in later life: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1140499. doi: 10.3389/fendo.2023.1140499.
- [14] SZELIGA A, RUDNICKA E, MACIEJEWSKA-JESKE M, *et al.* Neuroendocrine determinants of polycystic ovary syndrome. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(5): 3089. doi: 10.3390/ijerph19053089.

- [15] PRASHAR V, ARORA T, SINGH R, *et al.* Hypothalamic kisspeptin neurons: integral elements of the GnRH system. *Reprod Sci*, 2023, 30(3): 802–822. doi: 10.1007/s43032-022-01027-5.
- [16] 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. *EBioMedicine*, 2019, 44: 582–596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.065.
- [17] MCCARTNEY C R, CAMPBELL R E, MARSHALL J C, *et al.* The role of gonadotropin-releasing hormone neurons in polycystic ovary syndrome. *J Neuroendocrinol*, 2022, 34(5): e13093. doi: 10.1111/jne.13093.
- [18] SADEGHI H M, ADELI I, CALINA D, *et al.* Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 10.3390/ijms23020583. doi: 10.3390/ijms23020583.
- [19] GNANADASS S, PRABHU Y, GOPALAKRISHNAN A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303: 1–13. doi: 10.1007/s00404-020-05951-2.
- [20] ZHAO X, JIANG Y, XI H, *et al.* Exploration of the relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2020, 80(2): 161–171. doi: 10.1055/a-1081-2036.
- [21] PAGE M J, KELL D B, PRETORIUS E. The role of lipopolysaccharide-induced cell signalling in chronic inflammation. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2022, 6: 24705470221076390. doi: 10.1177/24705470221076390.
- [22] SUN Y, GAO S, YE C, *et al.* Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: Mechanisms of progression and clinical applications. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1142041. doi: 10.3389/fcimb.2023.1142041.
- [23] LIANG Z, DI N, LI L, *et al.* Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(8): 1727–1737. doi: 10.1007/s40618-020-01481-5.
- [24] AKINTAYO C O, JOHNSON A D, BADEJOGBIN O C, *et al.* High fructose-enriched diet synergistically exacerbates endocrine but not metabolic changes in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in Wistar rats. *Heliyon*, 2021, 7(1): e05890. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05890.
- [25] JOZKOWIAK M, PIOTROWSKA-KEMPISTY H, KOBYLAREK D, *et al.* Endocrine disrupting chemicals in polycystic ovary syndrome: the relevant role of theca and granulosa cells in the pathogenesis of the ovarian dysfunction. *Cells*, 2022, 12(1): 174. doi: 10.3390/cells12010174.
- [26] ZHANG B, ZHOU W, SHI Y, *et al.* Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 19. doi: 10.1186/s12902-020-0497-6.
- [27] NILSSON E, KLUKOVICH R, SADLER-RIGGLEMAN I, *et al.* Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency. *Epigenetics*, 2018, 13(8): 875–895. doi: 10.1080/15592294.2018.1521223.
- [28] LIU J, WU Q, HAO Y, *et al.* Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod*, 2021, 36(4): 1108–1119. doi: 10.1093/humrep/deaa371.
- [29] RIESTENBERG C, JAGASIA A, MARKOVIC D, *et al.* Health care-related economic burden of polycystic ovary syndrome in the united states: pregnancy-related and long-term health consequences. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(2): 575–585. doi: 10.1210/clinem/dgab613.

(2023 – 12 – 15收稿, 2024 – 05 – 16修回)

编辑 吕熙



**开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

**OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*