

卵巢局部微环境异常与PCOS的相关性及作用机制

褚佳鑫¹, 孙 淼^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月23日; 录用日期: 2024年8月16日; 发布日期: 2024年8月27日

摘 要

卵巢局部环境与多种因素相关, 其局部微环境异常与多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)有着密切联系。PCOS临床常表现为慢性低度炎症状态、月经后期、卵巢局部菌群异常、胰岛素抵抗以及卵泡发育异常、排卵功能障碍, 这些与PCOS卵巢局部环境异常关系密切。本文主要探讨卵巢局部的微环境异常对PCOS的影响及其作用机制, 从卵巢角度对PCOS的影响进行总结, 分析PCOS发生与卵巢的相关性, 以期为PCOS相关研究提供参考。

关键词

多囊卵巢综合征, 卵巢局部微环境, 作用机制

Correlation and Mechanism between Ovarian Local Microenvironment Abnormality and PCOS

Jiixin Chu¹, Miao Sun^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department II of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 23rd, 2024; accepted: Aug. 16th, 2024; published: Aug. 27th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 褚佳鑫, 孙淼. 卵巢局部微环境异常与 PCOS 的相关性及作用机制[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1223-1230. DOI: 10.12677/acm.2024.1482343

Abstract

The local environment of ovary is related to many factors, and the abnormal local microenvironment is closely related to Polycystic ovary syndrome (PCOS). Clinical manifestations of PCOS are chronic low-grade inflammation, late menstruation, abnormal local flora of ovary, insulin resistance, abnormal follicular development and ovulation dysfunction, which are closely related to abnormal local ovarian environment of PCOS. This paper mainly discusses the influence of local microenvironment abnormality on PCOS and its mechanism, summarizes the influence on PCOS from the perspective of ovary, and analyzes the correlation between PCOS and ovary, so as to provide reference for PCOS related research.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Local Microenvironment of Ovary, Mechanism of Action

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是以胰岛素抵抗、高雄激素血症以及稀发排卵为主要表现的一种多态性内分泌综合征。PCOS 的发病原因目前尚未明确, 研究发现与卵巢局部控制因素异常有关[1] [2]。卵巢局部环境异常可能是导致 PCOS 排卵功能障碍的重要原因。铁死亡机制、上生殖道菌群微环境及卵巢局部血流参数、及细胞活动异常均可影响卵巢局部微环境从而导致 PCOS 患者的排卵障碍[3]-[6]。

卵巢呈现多囊状态时对卵母细胞质量的影响是复杂的, 卵巢中卵泡液是卵子生长发育的重要的生理环境, 卵巢中优势卵泡的选择、生长和发育均在卵泡液微环境中完成。卵泡液来源于血液和组织液, 其成分与血清成分相关[7]且卵泡液与人体血清之间存在血清-卵泡液屏障, 起到调节微环境稳态作用, 卵泡液微环境含有各类卵子发育所需的营养物质, 卵子质量与卵巢内及卵泡微环境中的细胞因子密切相关, 研究发现卵巢局部微环境可导致卵泡发育异常和排卵障碍[8]。PCOS 卵巢局部微环境改变受到多种因素影响, 研究显示铁死亡损伤生殖器官, 上生殖道含有不同的菌群通过不同方式对卵巢产生影响, 炎症因子增多会导致卵子破坏影响排卵, 巨噬细胞与颗粒细胞活动影响卵子的周期性发育, 局部内分泌改变也会影响卵母细胞成熟和受精。以上说明卵巢局部微环境与 PCOS 的发生发展关系密切。本文就卵巢局部微环境相关的影响因素与 PCOS 发生的相关机制进行综述。

2. 卵巢局部铁死亡微环境

铁死亡是一种铁依赖性调节性细胞死亡, 由大量脂质过氧化物介导的膜损伤引起[9]。铁死亡与铁过负荷、内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、铜代谢异常、线粒体功能障碍有关, 之间的密切关系对生殖器官(卵子、卵巢)产生负面作用。从而导致月经功能性障碍、高胰岛素血症和高雄激素血症等 PCOS 相关的临床与生化特性。铁过负荷与周期性的月经来潮有关, 月经来潮时铁随之流失, PCOS 常导致月经后期甚至闭经, 月经异常时导致铁蛋白含量过高产生铁过负荷。内质网是真核细胞中重要的细胞器之一[10], 是细胞内主要的钙库。内质网不仅可储存体内钙离子、维持体内钙离子动态平衡, 参与糖类、脂

类、类固醇的合成与代谢,还在蛋白质合成、细胞内信号传导等方面发挥重要作用。细胞结构的保持、细胞功能的行使均需内质网平衡稳态的保障。一旦内质网内部环境失衡,易触发并激活 ER 应激。ER 应激是一种保护性应激反应,但持续的 ER 应激也会导致细胞死亡[11]。研究发现,过度的 ER 应激会对卵子的生成产生负面影响,并诱导多种生殖系统疾病的发生[12]。ER 应激的上调参与了铁死亡的诱导。铜代谢障碍可以诱导卵巢组织损伤,其机制可能与铜沉积诱导铁死亡与内质网应激有关[13]。线粒体 DNA 减少与 PCOS 女性卵泡异常具有相关性[14]。相关研究表明,抑制谷胱甘肽(GSH)的合成可以增加大鼠窦卵泡闭锁的发生率[15],GSH 是体内最强的抗氧化剂和自由基清除剂之一,含 γ -酰胺键和巯基的三肽,由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸组成,几乎存在于机体的每个细胞。而铁死亡的本质是 GSH 的耗竭,谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)活性下降,脂质氧化物不能通过 GPX4 催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢,之后 Fe^{2+} 氧化脂质产生活性氧,从而促使铁死亡的发生。铁死亡的颗粒细胞通过从颗粒细胞中释放外泌体进一步抑制卵母细胞成熟。因此铁死亡导致 PCOS 女性中卵泡的异常。

3. 卵巢局部上生殖道(UGT)菌群微环境

上生殖道存在着多样而低丰度的菌群[16]主要菌群为乳杆菌属,正常卵巢组织还包含寡养单胞菌属和黄单胞菌属。[17]研究也表明所有的宫颈外口微生物标本均以乳酸杆菌为主[18]。乳杆菌与普雷沃氏菌属在宫颈样本中很常见[19]。输卵管微生物群以假单胞菌属等为主要菌群,乳杆菌占比仅为 1.6%。[16]输卵管是特别容易发生炎症的器官,其中最常见病原体是淋病奈瑟菌、沙眼衣原体、支原体以及其他需氧和厌氧细菌[20]。排卵期雌激素浓度增高,可增加上生殖道抗菌肽,减少促炎细胞因子产生,从而防止阴道病原体上行感染[21]。除丰富的链球菌科及双歧杆菌科外乳杆菌在宫腔中发挥着重要作用,其主要通过产生乳酸、过氧化氢、细菌素、类细菌素和生物表面活性剂抑制致病菌的生长。双硫脲(DSF)和二甲基胍(MET)显著增阿克曼菌属(*Akkermansia*)丰度,降低血清 $\text{IFN-}\gamma$,抑制巨噬细胞焦亡,从而改善 PCOS [22]同时刺激免疫细胞产生各种细胞因子,如白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素(interferon, IFN)等,增强宿主的免疫能力[23]。此外宫腔中也存在不利乳杆菌如惰性乳杆菌。伯克霍尔德菌也是导致输卵管卵巢脓肿的潜在病原体之一[24],也是导致生殖道感染的一种关键致病菌[25]。目前研究菌群可能通过上行传播、血源性传播或子宫与输卵管平滑肌收缩,不利的微生物通过三种方式导致卵巢局部微环境受到影响。卵巢微生物群的组成与不同疾病状态有关,可能在卵泡发育、PCOS、卵巢早衰等与不孕相关的疾病中发挥作用,还需进一步研究[19]。

4. 卵巢局部血流参数特征

卵巢血流可以很好的评估卵泡的发育、成熟及排卵[26]。PCOS 患者具有明显的卵巢血流动力学改变明显,一方面 PCOS 患者长期大量的卵泡闭锁,无法成熟排出,导致卵巢动脉长期血流量较大,血流信号较强;另一方面 PCOS 患者因性激素分泌异常,造成子宫内膜增厚、卵巢血流速度降低,血流灌注差,使得卵巢体积缩小、卵泡生长不良[27]。PCOS 患者体内有大量的黄体颗粒层细胞,会释放大量的血管内皮生长因子,进而会增强血管壁通透性,使卵巢 RI 下降。正常情况下卵巢动脉血流 RI 降低,卵泡可通过血流获得足量的外源性 LH,激活腺苷酸环化酶,促进 cAMP 水平上升,进一步促使细胞内蛋白质的合成,颗粒细胞增生,继而影响到卵细胞核和细胞质的成熟。在子宫内膜增殖期时,卵巢动脉阻力指数呈增高趋势,故而血流 RI 增大,子宫内膜分泌期时的卵巢动脉 RI 则下降。

5. 炎症因子介导卵巢局部环境改变

5.1. 卵巢局部环境的影响因素

巨噬细胞是人体主要的先天免疫细胞,为卵巢组织中最丰富的免疫细胞[28],其分泌多种与卵巢功能

有关的细胞因子在维持卵巢组织稳态中起着至关重要的作用。包括白细胞介素(interleukin, IL, 如 IL-1/6/10/12)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) [10] [29]。这些细胞因子已在许多物种的卵巢中被发现, 并影响卵巢功能的许多方面, 包括卵泡发育和排卵等。

Schmidt [30]等人研究发现卵巢颗粒细胞中白介素、一氧化碳合成酶 2, 和前列腺素-内过氧化物合成酶 2 表达增加, 这些炎症因子的表达可能导致不成熟的白细胞释放, 破坏卵子成熟, 及卵巢的排卵功能。此外, 持续过度的炎症可能导致焦亡, 巨噬细胞焦亡是一种新型的先天免疫介导的程序性细胞死亡 [22]。

5.2. 炎症因素改变卵巢环境的作用机制

当血循环中炎症细胞因子增多, 卵巢组织、卵泡液内局部炎症浸润增加, 使 PCOS 卵巢卵泡液、卵巢颗粒细胞中各类炎症因子的表达显著性增加[31] [32]。巨噬细胞分泌的促炎细胞因子, 能够激活 NF- κ B 信号转导通路, 使机体产生更多的促炎细胞因子, 促使卵巢组织发生炎症反应[29]-[32]。

同时慢性炎症也会引起氧化应激。大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)如果超过抗氧化系统的还原能力, 导致细胞氧化应激状态[33] [34]。ROS 的主要包括超氧化物(superoxide, O_2^-)和过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2), 它们是由细胞内线粒体、内质网和过氧化物酶体等多种细胞器产生的[35] [36]。NF- κ B-p65 磷酸化的增加促进 NADPH 氧化酶类家族的表达(NADPH oxidase, NOX)产生 O_2^- [37]。 O_2^- 通过超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)被转化为 H_2O_2 。当 NF- κ B-p65 通过磷酸化激活, H_2O_2 可以从细胞器移动到细胞质, 从而增加促炎细胞因子表达, 包括 TNF α 和 IL-6。

巨噬细胞可极化为 M1 型、M2 型。M1 巨噬细胞对原始卵泡有刺激作用参与卵巢细胞内病原体的清除, M2 巨噬细胞使原始卵泡处于休眠状态, M1 在排卵期卵泡周围, M2 在生长卵泡周围[28]。雄激素是主要由卵巢和肾上腺产生的类固醇激素[10], 雄激素过多(HA)可以促进巨噬细胞向 M1 型极化, 诱导 cmklrl 阳性 M1 型巨噬细胞进入卵巢, 进而促进 IL-6、TNF α 等促炎因子的表达。炎症因子表达引起的炎症反应可以促进雄激素合成和分泌抑制雌激素分泌, 诱导颗粒细胞坏死凋亡。巨噬细胞旁分泌影响卵泡发育, 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)由激活的巨噬细胞产生, 在生长卵泡中发现该因子的受体, HGF 在体外刺激颗粒细胞增殖并阻止颗粒细胞凋亡[38]; 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)也由巨噬细胞产生, bFGF 在颗粒细胞有丝分裂和分化、卵泡内膜细胞分化中起调节作用, 并能阻止培养过程中颗粒细胞的自发凋亡[39]。

卵泡发育成熟至顺利排出正常卵子分为多个步骤, 颗粒细胞几乎存在于卵泡发育的全程, 单层梭形前颗粒细胞围绕初级卵母细胞形成始基卵泡, 初级卵泡由单层梭形前颗粒细胞分化而成在此过程中颗粒细胞同时参与透明带的形成, 颗粒细胞继续增殖形成次级卵泡, 颗粒细胞间卵泡液增加聚集融合成卵泡腔, 此外颗粒细胞的胞膜突具有帮助卵子传递信息提供营养的作用且逐渐形成性激素受体。颗粒细胞在卵子发育过程中起重要作用而巨噬细胞调节因子作用可以减少颗粒细胞凋亡帮助卵泡发育成熟。巨噬细胞在卵泡闭锁过程中具有清除凋亡细胞及凋亡碎片的作用。IFN- γ 是巨噬细胞攻击的增强剂在 PCOS 小鼠血清和卵巢中的表达升高, 进一步增强了巨噬细胞的焦亡, 并使其对颗粒细胞的作用恶化[22]。

5.3. 卵巢局部环境炎症改变对 PCOS 的影响

PCOS 的卵巢状况与巨噬细胞的活性异常有关, 巨噬细胞表型状态之间的平衡决定了卵巢内的免疫环境。研究发现 PCOS 大鼠模型中血清巨噬细胞的数量增多, 甘油三酯水平升高, 脂肪细胞肥大[40]。最终导致脂肪坏死, 血循环中巨噬细胞和淋巴细胞浸润脂肪组织, 导致单核细胞趋化因子 1 (monocyte

chemoattractant protein 1, MCP-1/CCL2)和烟酰胺磷脂酰转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)的释放增加[40]。基于炎症和氧化应激反应为相互依存关系。卵巢内炎症因子的增加诱导了胰岛素抵抗的发生,并刺激分泌过多的雄激素[41],引起下丘脑-垂体-卵巢轴分泌异常[42],ROS也与线粒体功能异常相关[43]。最终使PCOS出现排卵功能障碍。巨噬细胞和单核细胞产生一系列能够降解所有类型基质蛋白的蛋白酶且在卵巢中诱导促炎性反应,有助于排卵[44]。既往研究报道PCOS患者卵泡液中IL-1 β 表达升高[44],PCOS小鼠血清/肠道中IL-1 β 表达升高[45][46],提示PCOS可能存在巨噬细胞焦亡。巨噬细胞焦亡可以促进颗粒细胞凋亡和破坏雌激素的产生。

6. 卵巢局部内分泌特征

胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的一种肽类激素,促进糖原、脂肪、蛋白质合成从而降低血糖。胰岛 β 细胞感应机体血糖浓度的变化来调节血糖动态平衡,当胰岛素作用靶点(肝脏、脂肪组织、骨骼肌)对葡萄糖的摄取和利用障碍所表现出机体对胰岛素的反应性降低称为胰岛素抵抗(IR)。为了克服这种生理作用的反应性降低,胰岛 β 细胞代偿分泌胰岛素增多导致高胰岛素血症。高雄激素血症和IR可诱导卵巢慢性低度炎症,从而通过增加氧化应激破坏卵泡发育[7]。高胰岛素血症导致高雄激素激素的发生,因为胰岛素激活了卵泡细胞雄激素合成的酶-细胞色素P45017A1(CYP17A1)[47]。此外,高雄激素血症损害下丘脑-垂体-卵巢轴刺激GnRH基因转录,导致促性腺激素释放激素脉冲频率持续增加和LH高于FSH的高分泌[7]。高胰岛素血症刺激TCs中的LH活性,促进卵巢高雄激素症,从而阻止卵泡成熟并促进卵泡闭锁[48],随后增加LH合成。LH与卵泡膜细胞LH受体结合后可使胆固醇形成睾酮和雄烯二酮。另一方面,雄激素过多会导致 β 细胞功能障碍,并以多种方式促进IR。首先,雄激素刺激脂肪组织中的脂肪分解[49]。脂肪细胞也会产生脂肪因子,如瘦素和脂质运载蛋白,可以上调TNF α 和白介素-6(interleukins-6, IL-6)释放[40]。其次,雄激素改变骨骼肌纤维的形态,减少胰岛素敏感和高氧化型I型纤维的数量,同时增加胰岛素不敏感的糖酵解型II型纤维的数量[50]。

IR主要促炎细胞因子、脂肪因子、FFAs和神经酰胺通过激活抑制性kappa β 激酶 β (IKK β)[51]、C-jun-N末端激酶(JNK)信号通路、蛋白激酶C、蛋白酪氨酸磷酸酶1b(PTP1b)和诱导细胞因子信号传导抑制因子(SOCSs)诱导[47]。PCOS巨噬细胞中沉默FOXO1可以促进巨噬细胞M2分型极化从而缓解炎症状态减轻IR,反之巨噬细胞中FOXO1表达和磷酸化上升可促进TLR4介导的TNF- α 等促炎因子释放加剧IR[28]。IR导致PCOS患者排卵功能障碍。此外,PCOS患者卵泡液内胰岛素样生长因子-I(IGF-I)水平升高可以影响PCOS患者小于14mm卵泡的卵母细胞成熟和受精[52]。

7. 小结

卵巢局部微环境异常可成为PCOS致病因素,卵泡发育障碍与排卵是PCOS患者最显著的标志。以炎症因子为诸多影响因素核心,其引起的炎症反应诱导HA从而导致M1型巨噬细胞升高,诱导颗粒细胞凋亡成为卵母细胞发育异常的调节剂。并且,卵巢局部内分泌调节、微量元素影响、菌群环境、血流参数反馈机制均可影响卵泡发育与排出。为PCOS治疗提供新视角,改善卵巢局部微环境促进排卵,改善多囊状态,阻止进一步发展。

参考文献

- [1] 李威,陈静,匡洪影,等. PCOS 卵巢局部胰岛素信号通路异常对卵巢细胞生殖内分泌功能的影响[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(1): 13-17.
- [2] 王凡,张正红,肖开转,等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-卵巢轴在多囊卵巢综合征神经内分泌功能紊乱中的作用[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(5): 699-704.

- [3] 王逸姝, 余传金, 刘欣梅, 等. 铁死亡与多囊卵巢综合征发病关系的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(3): 25-27+36.
- [4] 付雅琪, 魏伟峰, 胡小芳. 艾灸治疗排卵障碍性疾病的作用机制研究概述[J]. 环球中医药, 2024, 17(3): 551-557.
- [5] 徐秋霞, 乔岩岩. 颗粒细胞凋亡影响多囊卵巢综合征患者卵泡闭锁的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(1): 214-219.
- [6] 林艇 李, 杨非易. 排卵功能障碍不孕患者与卵巢自身抗体的关系[J]. 北京大学学报(医学版), 2001(2): 187-188.
- [7] Orisaka, M., Mizutani, T., Miyazaki, Y., Shirafuji, A., Tamamura, C., Fujita, M., *et al.* (2023) Chronic Low-Grade Inflammation and Ovarian Dysfunction in Women with Polycystic Ovarian Syndrome, Endometriosis, and Aging. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1324429. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1324429>
- [8] Yang, Z., Tang, Z., Cao, X., Xie, Q., Hu, C., Zhong, Z., *et al.* (2020) Controlling Chronic Low-Grade Inflammation to Improve Follicle Development and Survival. *American Journal of Reproductive Immunology*, **84**, e13265. <https://doi.org/10.1111/aji.13265>
- [9] 刘千琢, 韩辉, 房新如, 等. 肝豆补肾汤通过抑制铁死亡和内质网应激改善肝豆状核变性模型 TX 小鼠卵巢组织损伤[J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(1): 67-73.
- [10] Xiang, Y., Wang, H., Ding, H., Xu, T., Liu, X., Huang, Z., *et al.* (2023) Hyperandrogenism Drives Ovarian Inflammation and Pyroptosis: A Possible Pathogenesis of PCOS Follicular Dysplasia. *International Immunopharmacology*, **125**, Article ID: 111141. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111141>
- [11] Ren, J., Bi, Y., Sowers, J.R., Hetz, C. and Zhang, Y. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Cardiovascular Diseases. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 499-521. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00511-w>
- [12] Guzel, E., Arlier, S., Guzeloglu-Kayisli, O., Tabak, M., Ekiz, T., Semerci, N., *et al.* (2017) Endoplasmic Reticulum Stress and Homeostasis in Reproductive Physiology and Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 792. <https://doi.org/10.3390/ijms18040792>
- [13] 刘千琢, 韩辉, 房新如, 等. 肝豆补肾汤通过抑制铁死亡和内质网应激改善肝豆状核变性模型 TX 小鼠卵巢组织损伤[J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(1): 67-73.
- [14] 贾天玉, 迪丽尼格尔·阿吉阿布都拉, 王雅琦, 等. 多囊卵巢综合征与细胞铁死亡关系的研究进展[J]. 中国性科学, 2023, 32(4): 67-70.
- [15] Tsai-Turton, M., Luong, B.T., Tan, Y. and Luderer, U. (2007) Cyclophosphamide-Induced Apoptosis in COV434 Human Granulosa Cells Involves Oxidative Stress and Glutathione Depletion. *Toxicological Sciences*, **98**, 216-230. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm087>
- [16] Chen, C., Song, X., Wei, W., Zhong, H., Dai, J., Lan, Z., *et al.* (2017) The Microbiota Continuum along the Female Reproductive Tract and Its Relation to Uterine-Related Diseases. *Nature Communications*, **8**, Article No. 875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- [17] 李昕, 谭丁及, 沈正海, 等. 共生菌与卵巢癌相关研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(7): 852-856.
- [18] 张文. 子宫内膜异位症及腺肌症患者宫颈外口微生物菌群 16S rRNA 测序的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2019.
- [19] Miles, S.M., Hardy, B.L. and Merrell, D.S. (2017) Investigation of the Microbiota of the Reproductive Tract in Women Undergoing a Total Hysterectomy and Bilateral Salpingo-Oophorectomy. *Fertility and Sterility*, **107**, 813-820.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.028>
- [20] 詹阳, 刘从容. 输卵管炎症性病变的病理特征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1): 72-76.
- [21] Lee, S.K., Kim, C.J., Kim, D. and Kang, J. (2015) Immune Cells in the Female Reproductive Tract. *Immune Network*, **15**, 16-26. <https://doi.org/10.4110/in.2015.15.1.16>
- [22] Huang, J., Chen, P., Xiang, Y., Liang, Q., Wu, T., Liu, J., *et al.* (2022) Gut Microbiota Dysbiosis-Derived Macrophage Pyroptosis Causes Polycystic Ovary Syndrome via Steroidogenesis Disturbance and Apoptosis of Granulosa Cells. *International Immunopharmacology*, **107**, Article ID: 108717. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108717>
- [23] Saito, S., Nakashima, A., Shima, T. and Ito, M. (2010) Review Article: Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, **63**, 601-610. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>
- [24] Nernsai, P., Sophonsritsuk, A., Lertvikool, S., Jinawath, A. and Chitasombat, M.N. (2018) A Case Report of Tubo-Ovarian Abscess Caused by *Burkholderia pseudomallei*. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2986-z>
- [25] 任姝晴, 宋殿荣, 张继雯, 等. 子宫内膜容受性不良不孕症女性宫腔菌群特征研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2023,

- 50(6): 704-710.
- [26] 杨丽娟, 李洁, 王玫, 等. 不同促排卵方案对多囊卵巢综合征患者子宫及卵巢血流的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(23): 76-81.
 - [27] 张雅凌. 二甲双胍联合炔雌醇环丙孕酮片治疗多囊卵巢综合征对卵巢功能的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(20): 137-138.
 - [28] Feng, Y., Tang, Z. and Zhang, W. (2023) The Role of Macrophages in Polycystic Ovarian Syndrome and Its Typical Pathological Features: A Narrative Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **167**, Article ID: 115470. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115470>
 - [29] Robker, R.L., Wu, L.L. and Yang, X. (2011) Inflammatory Pathways Linking Obesity and Ovarian Dysfunction. *Journal of Reproductive Immunology*, **88**, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.01.008>
 - [30] Schmidt, J., Weijdegard, B., Mikkelsen, A.L., Lindenberg, S., Nilsson, L. and Brannstrom, M. (2013) Differential Expression of Inflammation-Related Genes in the Ovarian Stroma and Granulosa Cells of PCOS Women. *Molecular Human Reproduction*, **20**, 49-58. <https://doi.org/10.1093/molehr/gat051>
 - [31] Xiong, Y., Liang, X., Yang, X., Li, Y. and Wei, L. (2011) Low-Grade Chronic Inflammation in the Peripheral Blood and Ovaries of Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **159**, 148-150. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.012>
 - [32] Gonzalez, M.B., Lane, M., Knight, E.J. and Robker, R.L. (2018) Inflammatory Markers in Human Follicular Fluid Correlate with Lipid Levels and Body Mass Index. *Journal of Reproductive Immunology*, **130**, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.08.005>
 - [33] Biswas, S.K. (2016) Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 5698931. <https://doi.org/10.1155/2016/5698931>
 - [34] Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M.C.B. and Rahu, N. (2016) Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
 - [35] Brown, G.C. and Borutaite, V. (2012) There Is No Evidence That Mitochondria Are the Main Source of Reactive Oxygen Species in Mammalian Cells. *Mitochondrion*, **12**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2011.02.001>
 - [36] 王泽. 体重指数对多囊卵巢综合征患者行 IVF/ICSI 助孕结局的影响[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2016.
 - [37] Lu, X., Murphy, T.C., Nanes, M.S. and Hart, C.M. (2010) Ppar γ Regulates Hypoxia-Induced Nox4 Expression in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells through NF- κ B. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **299**, L559-L566. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00090.2010>
 - [38] Ling, L., Feng, X., Wei, T., Wang, Y., Wang, Y., Wang, Z., et al. (2019) Human Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cell (hAD-MSC) Transplantation Improves Ovarian Function in Rats with Premature Ovarian Insufficiency (POI) at Least Partly through a Paracrine Mechanism. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1136-x>
 - [39] Ding, C., Zou, Q., Wang, F., Wu, H., Wang, W., Li, H., et al. (2018) HGF and BFGF Secretion by Human Adipose-Derived Stem Cells Improves Ovarian Function during Natural Aging via Activation of the SIRT1/FOXO1 Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **45**, 1316-1332. <https://doi.org/10.1159/000487559>
 - [40] Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J. and Walsh, K. (2011) Adipokines in Inflammation and Metabolic Disease. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 85-97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>
 - [41] Lee, K.S., Joo, B.S., Na, Y.J., Yoon, M.S., Choi, O.H. and Kim, W.W. (2000) Relationships between Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Nitric Oxide in Follicular Fluid and Oocyte Quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **17**, 222-228. <https://doi.org/10.1023/a:1009495913119>
 - [42] Tarkun, İ., Çetinarslan, B., Türemen, E., Cantürk, Z. and Biyikli, M. (2006) Association between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **4**, 122-128. <https://doi.org/10.1089/met.2006.4.122>
 - [43] Luzzo, K.M., Wang, Q., Purcell, S.H., Chi, M., Jimenez, P.T., Grindler, N., et al. (2012) High Fat Diet Induced Developmental Defects in the Mouse: Oocyte Meiotic Aneuploidy and Fetal Growth Retardation/Brain Defects. *PLOS ONE*, **7**, e49217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049217>
 - [44] Liu, Y., Liu, H., Li, Z., Fan, H., Yan, X., Liu, X., et al. (2021) The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 685724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685724>
 - [45] Wang, D., Weng, Y., Zhang, Y., Wang, R., Wang, T., Zhou, J., et al. (2020) Exposure to Hyperandrogen Drives Ovarian Dysfunction and Fibrosis by Activating the NLRP3 Inflammasome in Mice. *Science of the Total Environment*, **745**,

Article ID: 141049. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141049>

- [46] Qi, X., Yun, C., Sun, L., Xia, J., Wu, Q., Wang, Y., *et al.* (2019) Gut Microbiota-Bile Acid-Interleukin-22 Axis Orchestrates Polycystic Ovary Syndrome. *Nature Medicine*, **25**, 1225-1233. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0509-0>
- [47] Mladenović, D., Vesković, M., Šutulović, N., Hrnčić, D., Stanojlović, O., Radić, L., *et al.* (2024) Adipose-Derived Extracellular Vesicles—A Novel Cross-Talk Mechanism in Insulin Resistance, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine*, **85**, 18-34. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03702-w>
- [48] Jeanes, Y.M. and Reeves, S. (2017) Metabolic Consequences of Obesity and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic and Methodological Challenges. *Nutrition Research Reviews*, **30**, 97-105. <https://doi.org/10.1017/s0954422416000287>
- [49] De Pergola, G. (2000) The Adipose Tissue Metabolism: Role of Testosterone and Dehydroepiandrosterone. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, **24**, S59-S63. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801280>
- [50] Giallauria, F., Palomba, S., Vigorito, C., Tafuri, M.G., Colao, A., Lombardi, G., *et al.* (2009) Androgens in Polycystic Ovary Syndrome: The Role of Exercise and Diet. *Seminars in Reproductive Medicine*, **27**, 306-315. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225258>
- [51] Gao, Z., Hwang, D., Bataille, F., Lefevre, M., York, D., Quon, M.J., *et al.* (2002) Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate 1 by Inhibitor κ B Kinase Complex. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 48115-48121. <https://doi.org/10.1074/jbc.m209459200>
- [52] 周易, 赵燕, 毕媛, 等. PCOS 患者卵泡液内 IGF-I 的水平对卵母细胞成熟的影响[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(5): 387-390.