

基于生物信息学挖掘铜死亡与m6A相关多囊卵巢综合征关键基因

马颖英, 胡希, 赵怡越, 刘洋*

昆明医科大学第二附属医院生殖医学科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

背景: 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的生殖内分泌疾病, 表现为月经不规律、高雄激素血症和卵巢功能障碍, 其相关分子机制尚未完全阐明、病因复杂、高度异质性的临床表现, 使得治疗棘手, 甚至导致诊断延误或误诊的情况频发。铜死亡(cuproptosis)是一种由铜离子诱导的非凋亡性细胞死亡途径, 已被证明在细胞代谢和线粒体功能中发挥关键作用。由于PCOS患者存在线粒体功能异常, 铜死亡可能在PCOS的发病机制中扮演重要角色。此外, N6-甲基腺苷(m6A)修饰作为一种关键的表观遗传调控方式, 通过调控RNA代谢和基因表达, 可能影响PCOS的发生和发展。然而, 铜死亡和m6A修饰在PCOS中的作用及其作为诊断标志物的潜力尚未被充分探索。本研究旨在通过生物信息学方法, 挖掘与铜死亡和m6A修饰相关的PCOS关键基因, 以提供新的诊断标志物。**方法:** 通过整合多个GEO数据集中的基因表达数据, 鉴定PCOS患者与对照组之间的差异表达基因(DEGs), 并进一步筛选出与铜死亡相关的差异表达基因(DECuRGs)及m6A修饰靶向的差异表达基因(DEm6ARGs)。通过基因本体(GO)和KEGG通路富集分析, 探讨这些基因在PCOS中的潜在生物学功能和通路。同时, 进行免疫浸润分析和基因-药物相关性研究, 以探索这些关键基因在PCOS中的作用及其治疗潜力。**结果:** 共鉴定出221个DECuRGs和63个DEm6ARGs。富集分析显示, 这些基因参与了免疫反应、脂质代谢和细胞凋亡等过程, 并可能通过影响线粒体功能和RNA代谢, 促进PCOS的发生发展。在PCOS患者中, 相关基因的表达水平显著异常。免疫浸润分析揭示了PCOS患者中免疫细胞类型的显著差异, 而基因-药物相关性研究表明, 这些关键基因可能成为PCOS个性化治疗的新靶点。**结论:** 本研究通过生物信息学方法, 鉴定了与铜死亡和m6A修饰相关的PCOS关键基因, 揭示了这些基因在PCOS发病机制中的潜在作用。铜死亡和m6A修饰的异常可能通过影响细胞代谢和基因表达, 促进PCOS的发生和发展。这些发现为PCOS的早期诊断和个性化治疗提供了新的见解。

关键词

多囊卵巢综合征, 铜死亡, m6A修饰, 关键基因, 生物信息学

*通讯作者。

Identification of Key Genes Associated with Cuproptosis and m6A in Polycystic Ovary Syndrome via Bioinformatics Analysis

Yingying Ma, Xi Hu, Yiyue Zhao, Yang Liu*

Reproductive Medicine Department, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common reproductive endocrine disorder characterized by irregular menstruation, hyperandrogenism, and ovarian dysfunction. Its related molecular mechanisms are not fully understood, the etiology is complex, and the clinical manifestations are highly heterogeneous, making treatment difficult and even leading to frequent diagnosis delays or misdiagnosis. Cuproptosis is a non-apoptotic cell death pathway induced by copper ions, which has been shown to play a critical role in cellular metabolism and mitochondrial function. Due to mitochondrial dysfunction in PCOS patients, copper death may play an important role in the pathogenesis of PCOS. In addition, N6 methyladenosine (m6A) modification, as a key epigenetic regulation, may affect the occurrence and development of PCOS by regulating RNA metabolism and gene expression. However, the role of copper death and m6A modification in PCOS and their potential as diagnostic biomarkers have not been fully explored. This study aims to explore key genes related to copper death and m6A modification in PCOS through bioinformatics methods, in order to provide new diagnostic biomarkers. **Method:** By integrating gene expression data from multiple GEO datasets, differentially expressed genes (DEGs) between PCOS patients and the control group were identified, and further screened for differentially expressed genes associated with copper death (DECuRGs) and m6A modified targeted differentially expressed genes (DEm6ARGs). Explore the potential biological functions and pathways of these genes in PCOS through Gene Ontology (GO) and KEGG pathway enrichment analysis. At the same time, immune infiltration analysis and gene drug correlation studies will be conducted to explore the role and therapeutic potential of these key genes in PCOS. **Result:** A total of 221 DECuRGs and 63 DEm6ARGs were identified. Enrichment analysis showed that these genes are involved in processes such as immune response, lipid metabolism, and cell apoptosis, and may promote the occurrence and development of PCOS by affecting mitochondrial function and RNA metabolism. In PCOS patients, the expression levels of related genes are significantly abnormal. Immune infiltration analysis revealed significant differences in immune cell types among PCOS patients, while gene drug correlation studies suggest that these key genes may become new targets for personalized treatment of PCOS. **Conclusion:** This study identified key genes associated with copper death and m6A modification in PCOS through bioinformatics methods, revealing their potential roles in the pathogenesis of PCOS. Copper death and m6A modification abnormalities may promote the occurrence and development of PCOS by affecting cellular metabolism and gene expression. These findings provide new insights for the early diagnosis and personalized treatment of PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Cuproptosis, m6A Modification, Key Genes, Bioinformatics

Copyright © 2026 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)是一种常见的内分泌紊乱, 主要影响育龄女性, 其特征表现为月经不规律、高雄激素血症和排卵障碍[1]。PCOS 在全球范围内的发病率约为 5%~20% [2], 不仅影响广泛育龄期女性生殖健康, 还增加了肥胖、胰岛素抵抗和心血管疾病等代谢问题的风险[3] [4]。尽管 PCOS 普遍存在, 但由于其临床表现多样、缺乏单一明确的诊断标志物, 使早期诊断 PCOS 仍然具有挑战性, 常常导致疾病治疗的延误[4] [5]。因此, 迫切需要开发新的诊断方法或生物标志物。

铜死亡(Cuproptosis)是一种由铜触发的非凋亡性细胞死亡途径。当铜与三羧酸循环中的脂酰化组分相互作用时, 会导致蛋白质聚集和铁硫簇的耗竭, 最终引发蛋白质毒性应激和细胞死亡[6]。研究发现, PCOS 患者中存在线粒体异常, 例如氧耗减少和活性氧(ROS)产量增加[7] [8]。鉴于铜在线粒体酶中的作用以及其与铜死亡的关联, 以及高铜水平对 PCOS 卵泡发育的潜在有害影响[9] [10], 铜死亡可能与 PCOS 的发病机制有关。此前, 铜死亡相关基因在癌症和心血管疾病等疾病中已显示出诊断价值[11] [12], 研究这些基因的表达可能为 PCOS 的诊断提供新的见解。

N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰是表观遗传调控的重要特征, 是一种可逆的 RNA 修饰, 指腺嘌呤(A)上第六位氮原子(N)受甲基转移酶催化作用形成的一种特异性的甲基化修饰[13]。近年来研究发现, 信使 RNA (mRNA)中发生的 m6A 甲基化修饰过程受甲基转移酶、去甲基酶和结合蛋白三类相关蛋白的调控和作用, 参与了肿瘤、神经性疾病、胚胎发育迟缓等多种疾病的发生、发展[14]。这些修饰在 RNA 的稳定性、剪接、翻译和相互作用中发挥重要作用[15]。关于 m6A 修饰在 PCOS 中的研究表明, 它们在颗粒细胞功能中, 如增殖和凋亡, 发挥作用, 并且 m6A 相关基因也参与其中[16]-[18]。然而, m6A 修饰在 PCOS 诊断中的潜力仍不明确。

此前研究提示, 铜死亡中的关键基因—铁氧还蛋白 1 (Ferredoxin 1)与 PCOS 的发展密切相关, 且与 m6A、m5C 和 m1A 相关基因表现出显著的相关性[19]。同时, m6A 调控因子和铜死亡相关基因的整合在肝细胞癌中已被证明对建立预后特征具有重要意义[20]。这些发现促使我们进一步探讨将 m6A 和铜死亡相关基因纳入 PCOS 诊断体系的潜力。因此, 本研究旨在研究 m6A 和铜死亡相关基因的表达模式, 并评估它们作为 PCOS 新型诊断标志物的可行性。

2. 材料与方法

2.1. 数据获取

从基因表达综合数据库(GEO; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取了转录组表达谱数据。所用的数据集包括 GSE34526、GSE137684、GSE80432、GSE114419 和 GSE102293, 这些数据集包含了从 28 例 PCOS 患者卵巢和 22 例正常卵巢中分离的人类颗粒细胞样本, 见表 1。通过合并这些数据集来进行基因的筛选和分析。对每个数据集中的探针与相应基因进行匹配, 并排除那些未能与任何已知基因匹配的探针。如果多个探针映射到一个基因, 则使用这些探针的中位表达值来代表该基因的表达水平。为了消除

数据集间的批次效应,使用“sva”包中的 ComBat 函数进行了数据校正。

2.2. 差异表达基因的鉴定

使用 R 软件包“limma”鉴定 PCOS 组与正常对照组之间的差异表达基因(DEGs)。筛选条件为 P 值小于 0.05。与铜死亡相关的差异表达基因被标记为 DECuRGs,而属于 m6A 修饰靶基因的差异表达基因被标记为 DEm6ARGs。

2.3. 富集分析

使用 R 软件包“clusterProfiler”对 DECuRGs 和 DEm6ARGs 进行了基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)功能富集分析。P 值经过 Benjamini-Hochberg 校正,展示了最显著的前 15 个富集结果。

2.4. 免疫浸润分析

使用单样本基因集富集分析(ssGSEA)评估了 28 种免疫细胞亚型的富集分数,并使用“GSVA”包进行了 ssGSEA 分析。使用 Wilcoxon 检验比较两组之间的免疫细胞丰度差异,运用 Pearson 相关分析评估风险评估与免疫细胞浸润之间的关系。

2.5. 药物敏感性预测

利用 NCI-60 细胞系在 CellMiner 数据库(<https://discover.nci.nih.gov/cellminer/home.do>)中的表达数据以及药物活性数据,分析了特征基因与药物之间的相关性。相关性分析采用 Pearson 方法,并使用 Cytoscape 对特征基因与药物之间的关系进行了可视化。

2.6. 统计分析

所有统计分析均使用 R (v4.3.0)进行。使用“pheatmap”包可视化热图。使用“ggvenn”包创建 Venn 图,并使用“ggplot2”或 plot 函数生成其他结果图。相关性分析采用 Pearson 方法,两组之间差异的检验使用 Wilcoxon 检验。p 值 < 0.05 时,结果被认为具有统计学显著性。

Table 1. Sample size and sample types

表 1. 样本量及样本类型

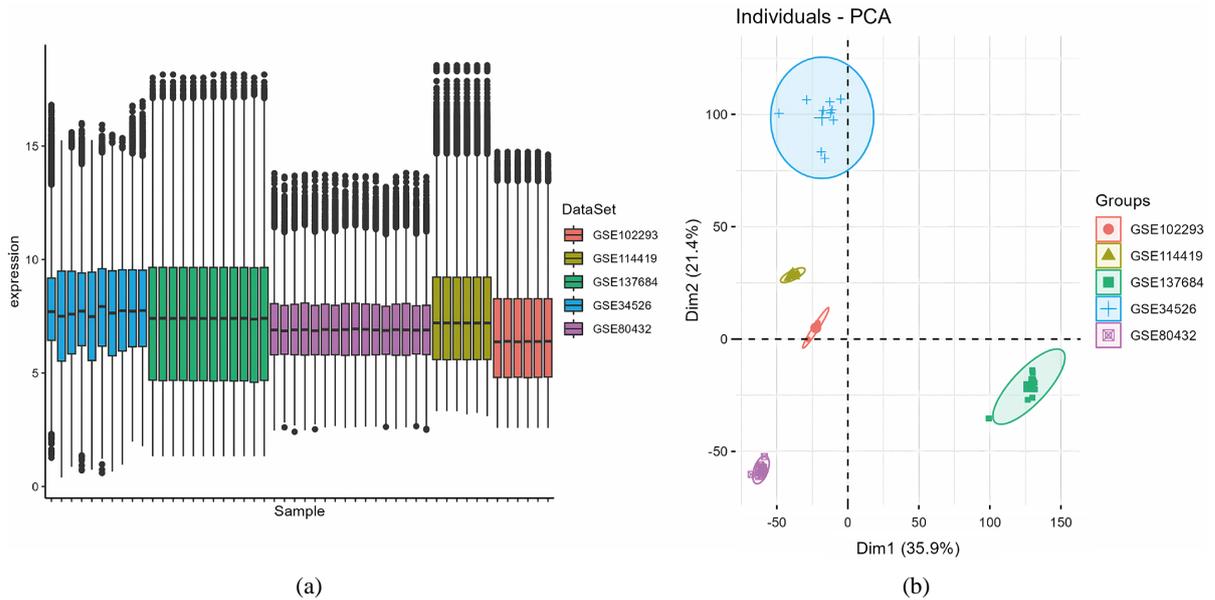
数据集	技术平台	样本类型	样本量(n = 50)	数据类型
GSE34526	GPL570		10	mRNA array
GSE137684	GPL17077		12	mRNA array
GSE80432	GPL6244	从正常或 PCOS 患者 卵巢中分离的人颗粒 细胞	6	mRNA array
GSE114419	GPL17586		6	mRNA array
GSE102293	GPL570		6	mRNA array
GSE168404	GPL16791		10	RNA-seq

3. 结果

3.1. 鉴定多囊卵巢综合征(PCOS)与对照组之间的差异表达基因(DEGs)

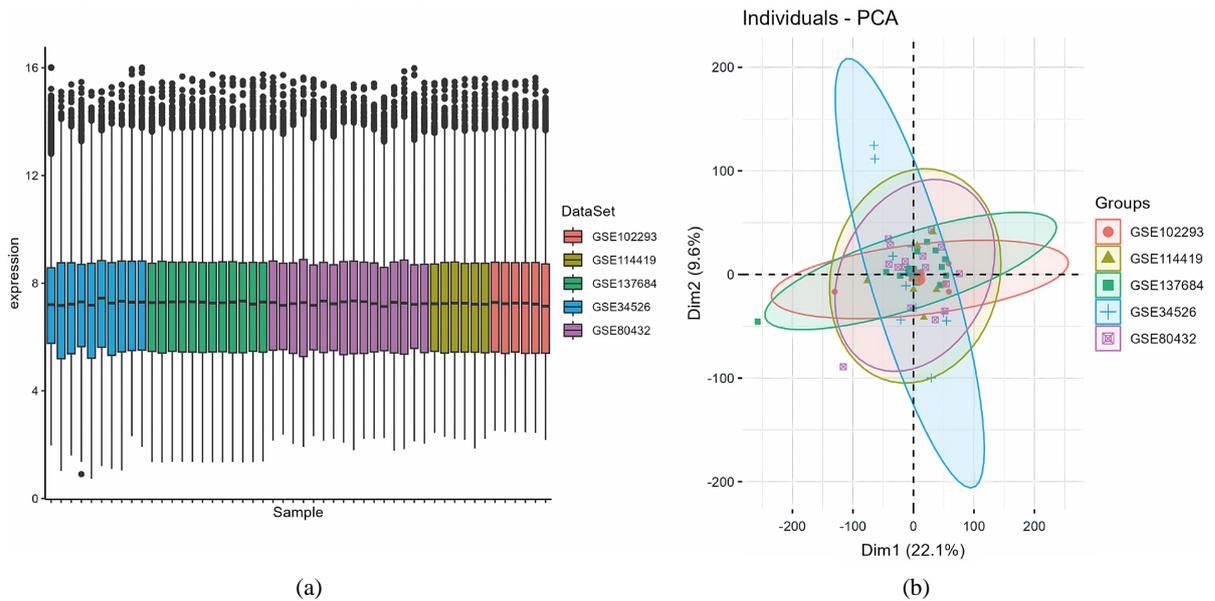
为了识别能够区分 PCOS 与健康对照的差异表达基因(DEGs),从五个数据集(GSE34526、GSE137684、

GSE80432、GSE114419 和 GSE102293)中收集了基因表达数据。合并后的数据集包括 28 个 PCOS 样本和 22 个对照样本。初步的聚类分析显示了不同数据集之间的聚类模式差异(图 1), 这些差异在批次效应移除后得到解决。批次效应移除后, 样本显示出一致的聚类(图 2)。通过设定 p 值 < 0.05 的显著性阈值, 共鉴定出 1179 个 DEGs, 其中 520 个基因上调, 659 个基因下调(图 3)。图 4 中的热图显示了前 20 个 DEGs。



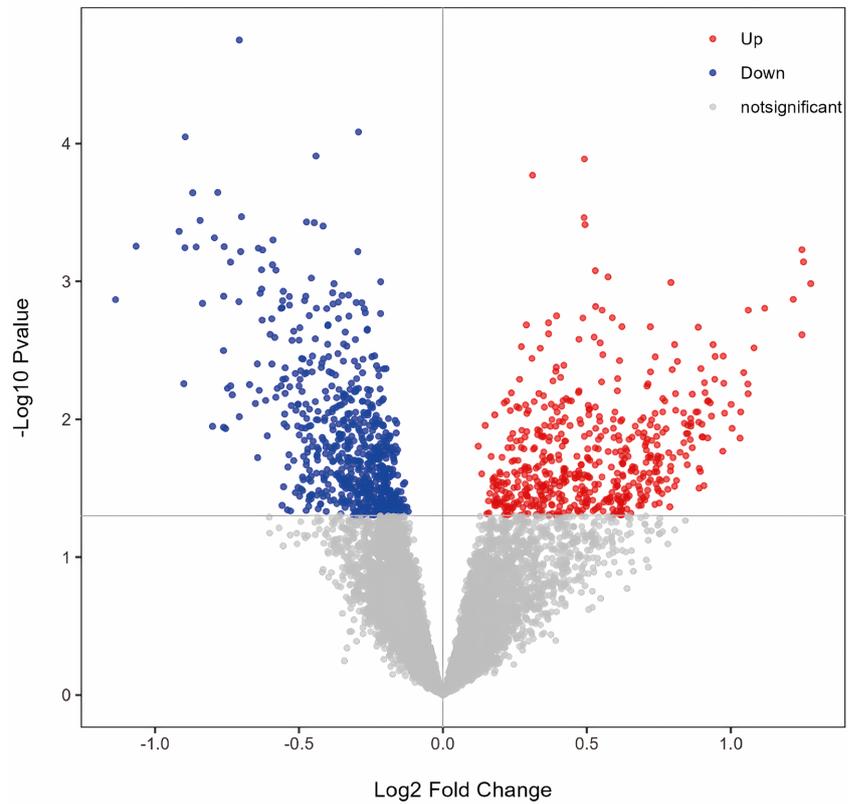
注: 批次效应去除前的箱线图 and 主成分分析(PCA)显示不同数据集之间的表达模式差异。

Figure 1. Differences in clustering patterns between different data sets
图 1. 不同数据集之间的聚类模式差异



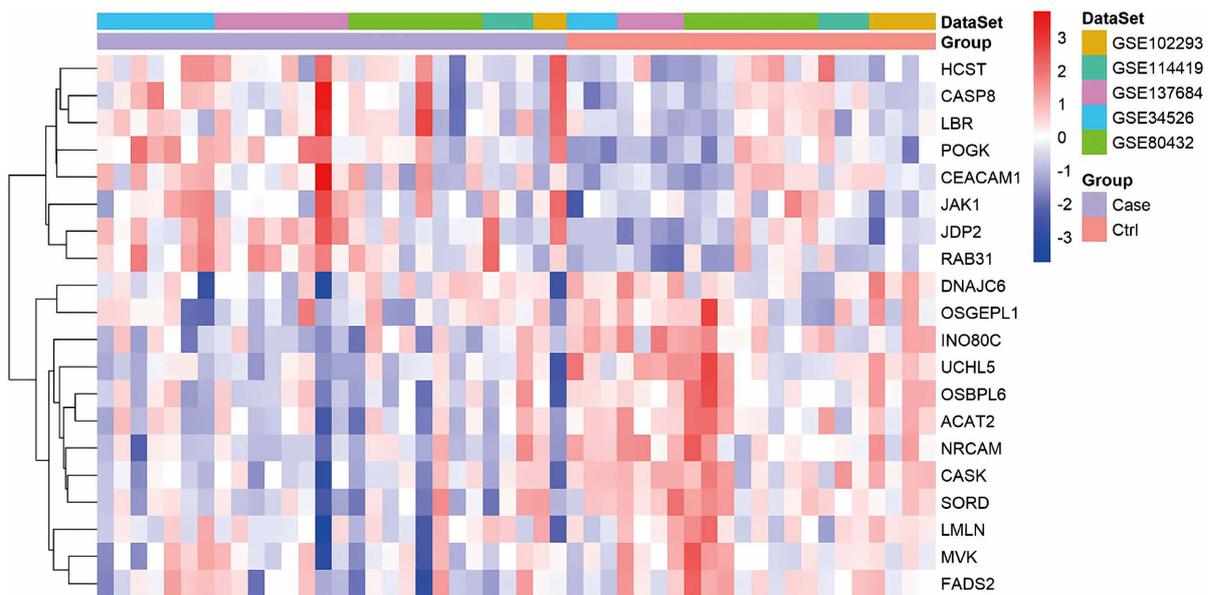
注: 批次效应去除后的箱线图 and PCA 展示了不同数据集之间的一致表达模式。

Figure 2. Box plot, principal component analysis (PCA)
图 2. 箱形图和主成分分析



注：火山图展示了 1179 个差异表达基因(520 个上调基因和 659 个下调基因)，其中红色表示上调基因，蓝色表示下调基因，灰色表示无显著变化的基因。

Figure 3. Volcano plot
图 3. 火山图



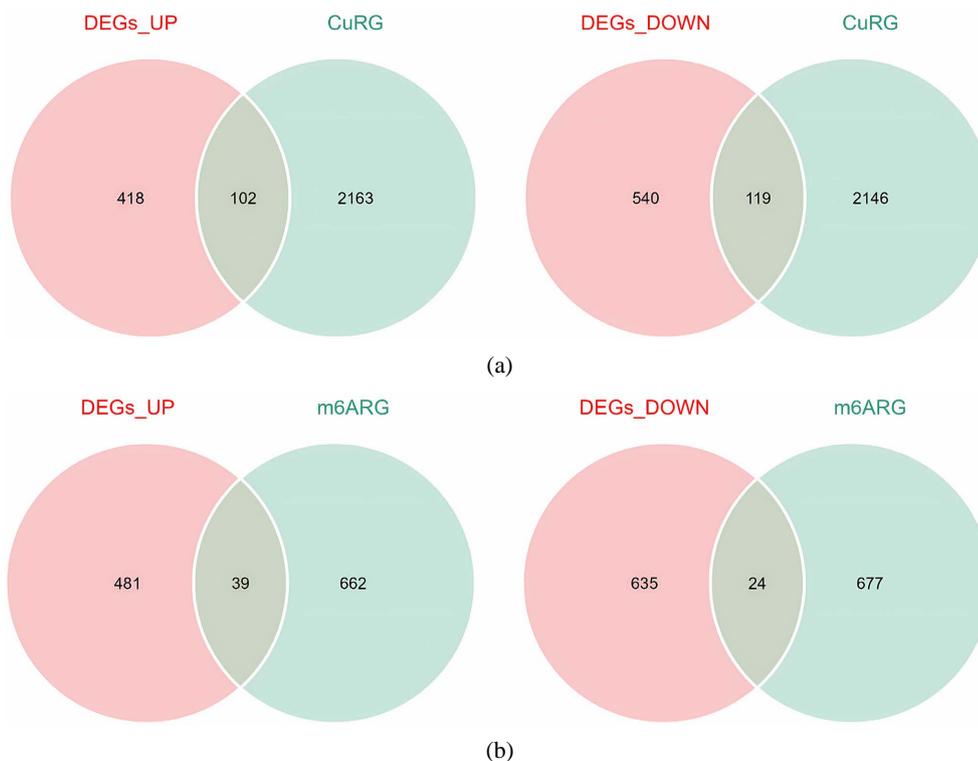
注：热图展示了前 20 个差异表达基因。

Figure 4. Volcano pl
图 4. 热图

3.2. 铜死亡相关基因(DECuRGs)和 m6A 靶基因(DEm6ARGs)的鉴定及功能富集分析

1) 接下来, 通过将 DEGs 与铜死亡和 m6A 修饰相关的基因进行了交集分析。最初, 研究尝试将 DEGs 与 m6A 的 WER 成分进行交集, 但未发现重叠, 因此研究将重点转向 m6A 靶基因的交集。铜死亡相关的差异表达基因(DECuRGs)包括 102 个上调基因和 119 个下调基因(图 5(a))。相比之下, m6A 靶基因中的差异表达基因(DEm6ARGs)包括 39 个上调基因和 24 个下调基因(图 5(b))。通过基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)功能富集分析对这些基因进行了功能探索。DECuRGs 富集的生物过程(BP)包括细胞因子生产的正向调控、对脂多糖的反应以及对细菌来源分子的反应。显著的细胞成分(CC)包括分泌颗粒膜、分泌颗粒腔和胞质囊泡腔。分子功能(MF)包括模式识别受体活性、Toll 样受体结合以及甘露糖基转移酶活性(图 6(a))。KEGG 通路分析突出显示了 C 型凝集素受体信号通路、脂质和动脉粥样硬化、军团菌病、EB 病毒感染以及细胞凋亡(图 6(b))。

2) 对于 DEm6ARGs, 显著的 BP 包括内源性凋亡信号通路、病毒过程和细胞因子介导的信号通路。主要的 CC 包括胞质应激颗粒、线粒体外膜和细胞器外膜。然而, MF 中未观察到显著的富集(图 7(a))。主要的 KEGG 通路包括 EB 病毒感染、癌症中的 PD-L1 表达和 PD-1 检查点通路以及细胞凋亡(图 7(b))。DECuRGs 和 DEm6ARGs 之间的重叠通路包括内源性凋亡信号通路、细胞因子介导的信号通路、细胞对生物刺激的反应以及外源性凋亡信号通路。此外, 共享的 KEGG 通路包括 C 型凝集素受体信号通路、脂质和动脉粥样硬化、细胞凋亡、NF-kappa B 信号通路以及 HIF-1 信号通路。这些数据表明, 与铜死亡和 m6A 修饰相关的基因在免疫反应、脂质代谢和细胞凋亡的特定生物通路中显示出差异表达和潜在的交集。



注: 韦恩图展示了 DEGs 与铜死亡相关基因(a)以及与 m6A 靶基因(b)的交集。

Figure 5. Venn diagrams

图 5. 韦恩图

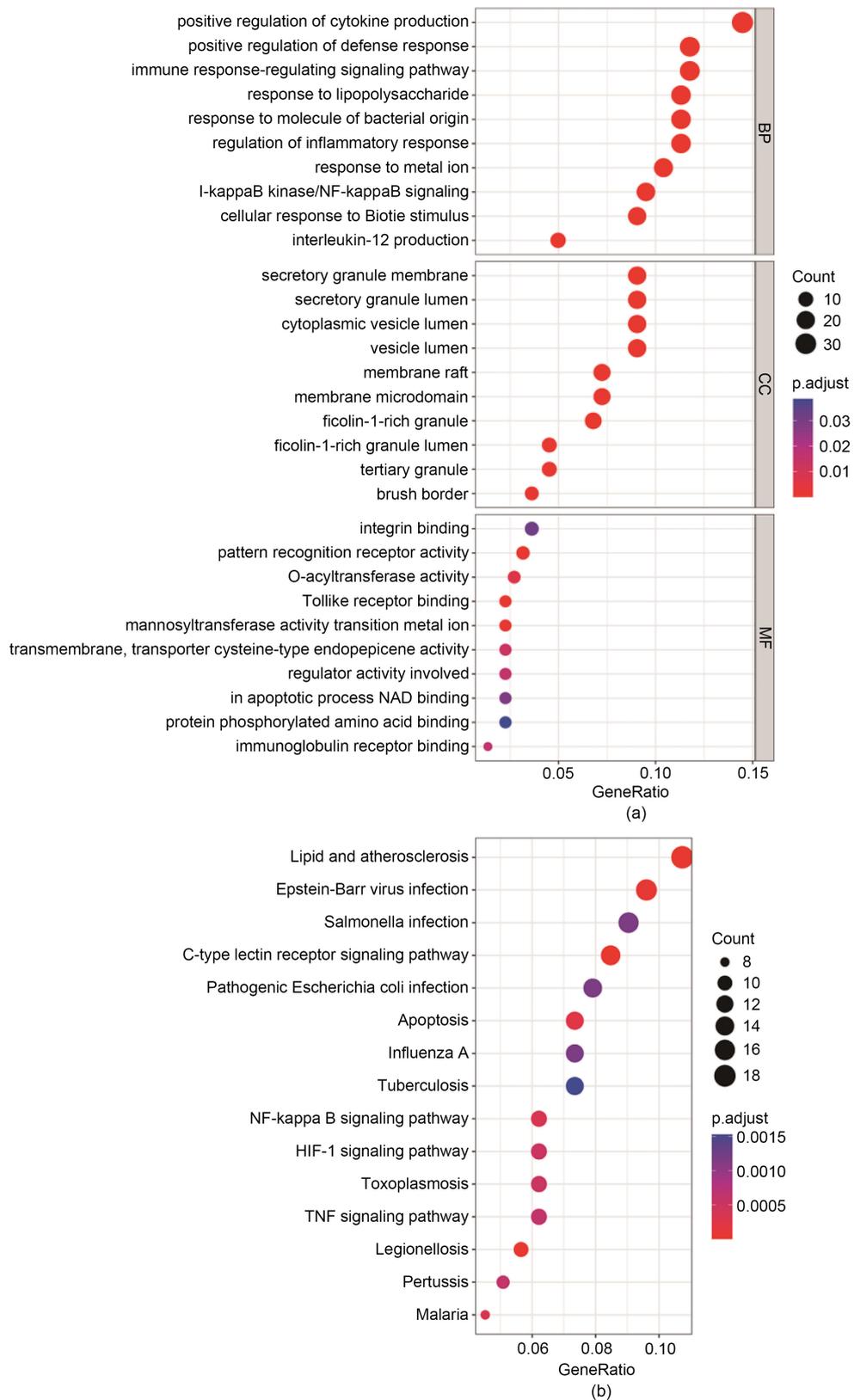


Figure 6. (a) GO functional enrichment analysis (DECuRGs); (b) KEGG functional enrichment analysis (DECuRGs)
图 6. (a) DECuRGs 的 GO 功能富集分析; (b) DECuRGs 的 KEGG 功能富集分析

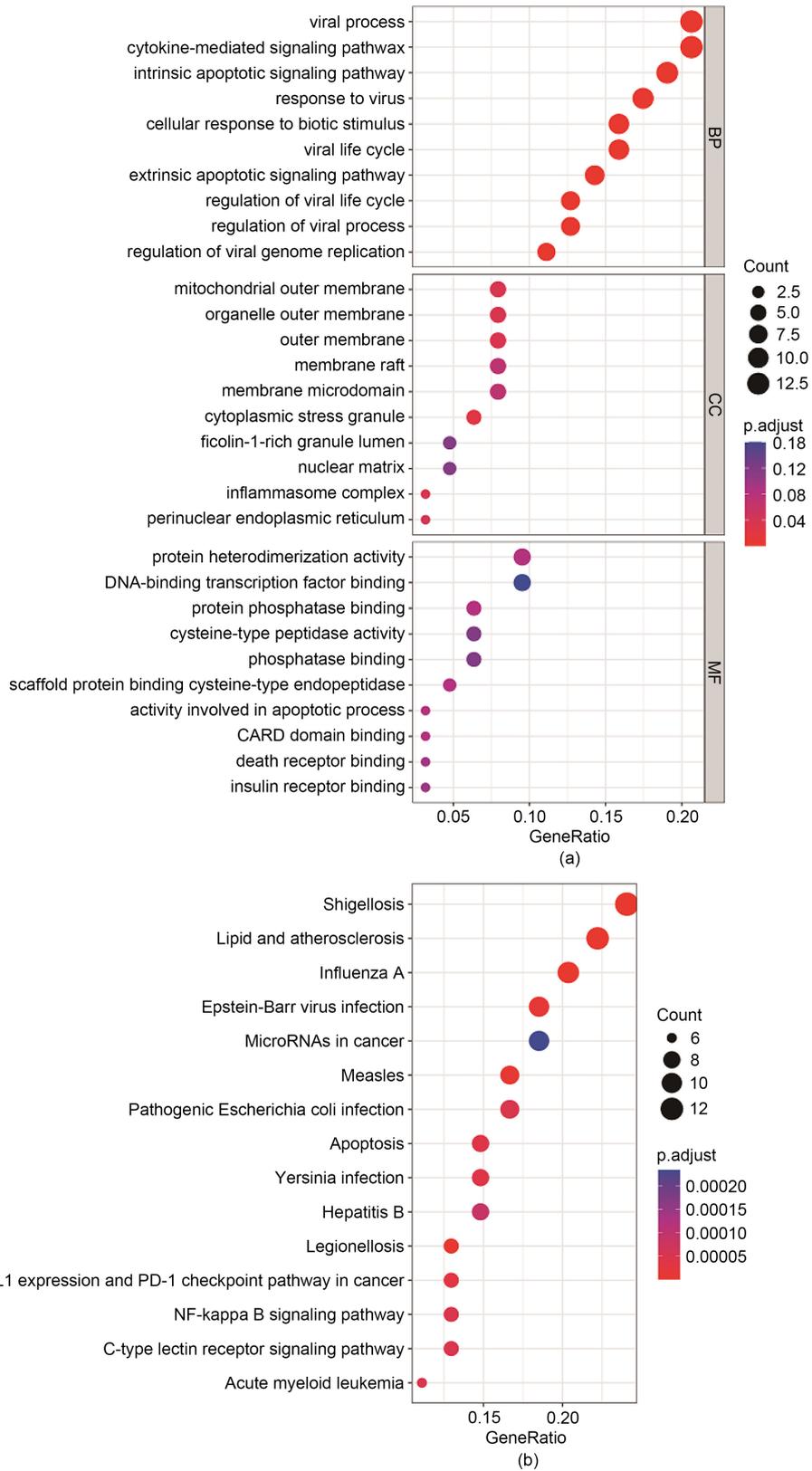
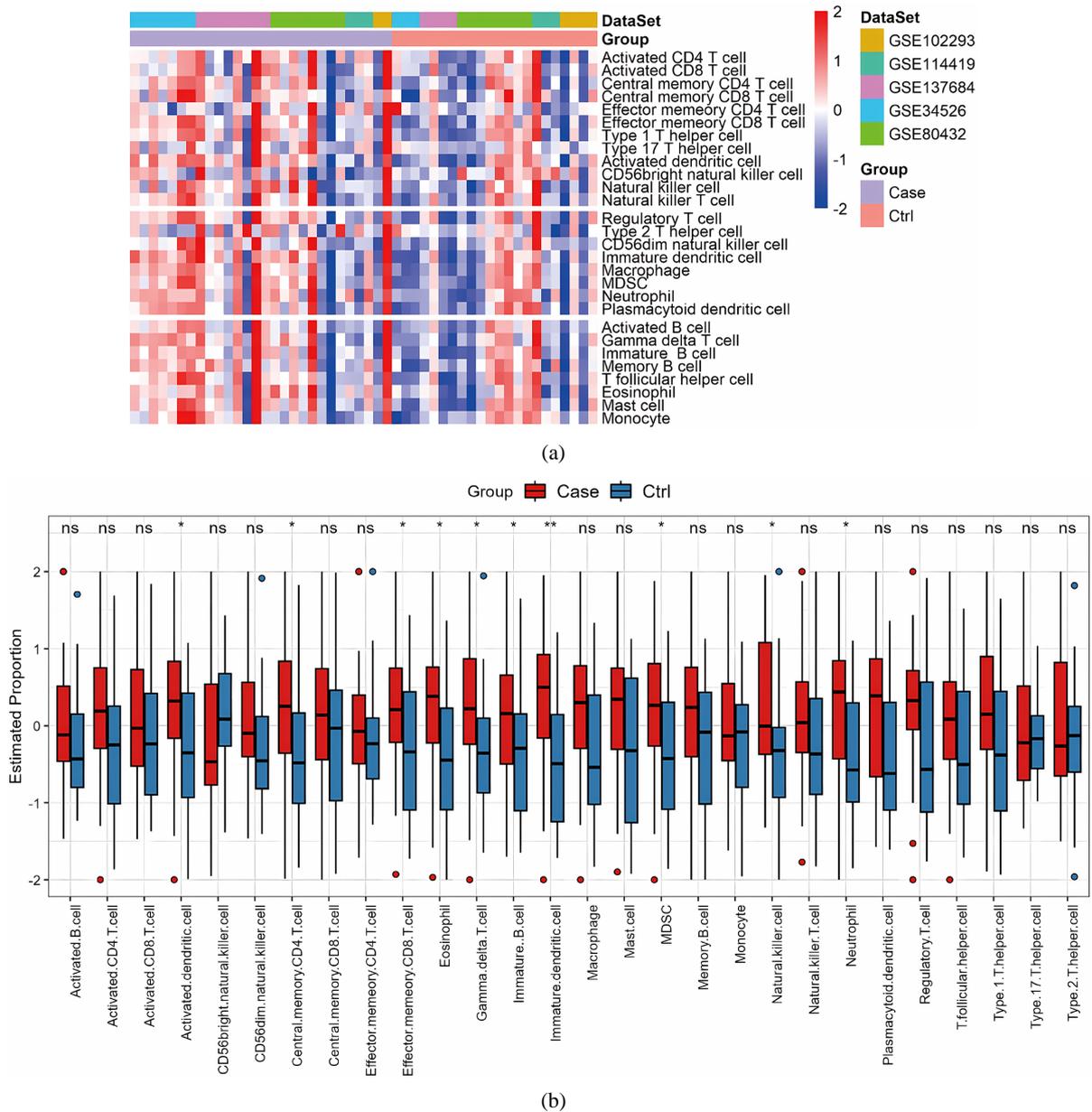


Figure 7. (a) GO functional enrichment analysis (Dem6ARGs); (b) KEGG functional enrichment analysis (Dem6ARGs)
图 7. (a) Dem6ARGs 的 GO 功能富集分析; (b) Dem6ARGs 的 KEGG 功能富集分析

3.3. 免疫浸润分析

为了了解 PCOS 潜在的免疫学相关性及其机制，使用单样本基因集富集分析(ssGSEA)分析了 PCOS 和正常对照之间免疫浸润的差异。热图展示了 28 种免疫细胞类型在样本中的分布(图 8(a))。结果观察到在 28 种免疫细胞类型中，有 10 种显示出显著差异(图 8(b))，包括未成熟树突状细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞、活化的树突状细胞、未成熟 B 细胞、中心记忆 CD4 T 细胞、效应记忆 CD8 T 细胞和髓样来源抑制细胞(MDSC)。提示在 PCOS 可能与铜死亡及 m6a 相关共享基因的免疫学调控相关联。

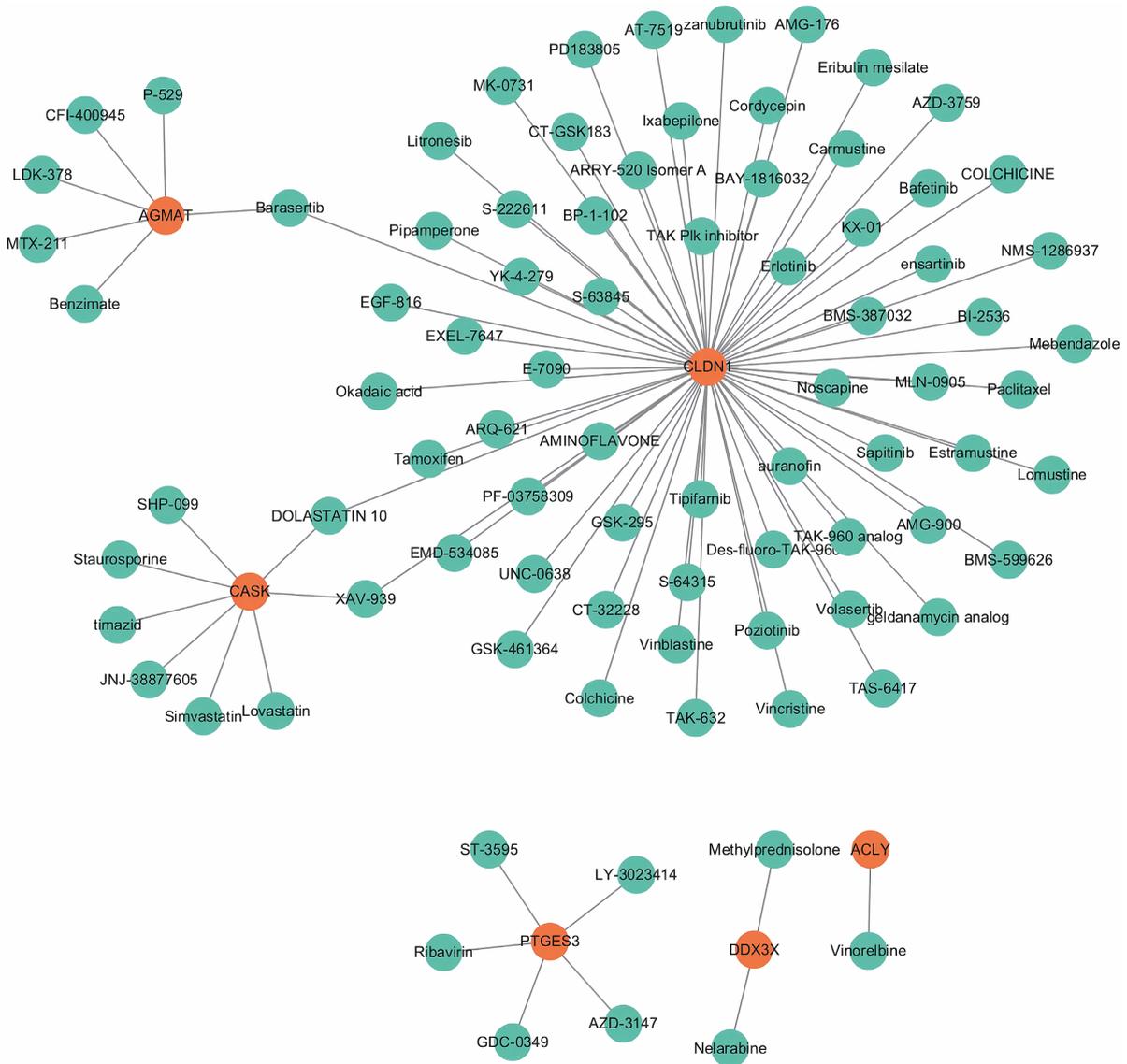


注：热图和箱形图展示了 PCOS 患者与对照组中的免疫细胞分布。

Figure 8. Immune infiltration analysis
图 8. 免疫浸润分析

3.4. 特征基因与药物反应之间的相关性分析

为了解特征基因与药物反应之间的联系，研究使用 CellMiner 数据库中的 NCI-60 细胞系表达数据和药物敏感性数据，探讨基因表达与药物敏感性之间的相关性。通过 Pearson 相关性分析，筛选出在 $p < 0.05$ 且相关系数 $|r| > 0.4$ 标准下显著的基因 - 药物对(图 9)。ACLY 和 CLDN1 分别与长春碱呈现出最强的负相关和正相关，同时 CLDN1 还与 XAV-939 呈现出最强的正相关性。AGMAT 则与 MTX-211 呈现出最强的负相关性，与 Barasertib 呈现出正相关性；CASK 与 Dolastatin 10 呈现出最强的负相关性，并与 XAV-939 呈现正相关性。此外，DDX3X 与甲基泼尼松龙呈现出最强的正相关性，PTGES3 则分别与 AZD-3147 和 ST-3595 呈现出最显著的负相关性和正相关性。这些发现揭示了这些基因在指导 PCOS 个性化治疗策略中的潜在作用。



注：橙色表示特征基因，绿色表示与特征基因显著相关的药物。

Figure 9. Correlation between feature genes and drugs
图 9. 特征基因与药物的相关性

4. 讨论与展望

本研究通过整合生物信息学工具和多组基因表达数据,系统分析了铜死亡相关基因(DECuRGs)与 m6A 修饰相关基因(DEm6ARGs)在 PCOS 中的潜在作用机制。通过差异表达分析、基因功能富集分析和免疫浸润评估,本研究揭示了铜死亡与 m6A 修饰在 PCOS 发病机制中的潜在交互作用。

首先,研究鉴定出 221 个与 PCOS 密切相关的 DECuRGs 和 63 个 DEm6ARGs,并通过 GO 和 KEGG 富集分析发现,这些基因主要涉及细胞凋亡、脂质代谢、免疫反应等生物过程。本研究结果与先前研究相一致,已有文献表明,PCOS 患者常表现出代谢紊乱和免疫系统异常[21][22]。值得一提的是,铜死亡在调控细胞内铁代谢和线粒体功能中起关键作用,这与 PCOS 患者中常见的线粒体功能障碍高度一致[23]。

此外,本研究首次揭示了铜死亡相关基因和 m6A 修饰之间可能存在协同作用。m6A 修饰是一种重要的 RNA 表观遗传修饰,已被证明在调节 RNA 代谢、稳定性和翻译过程中发挥重要作用[24]。本研究提示,PCOS 患者中的 m6A 修饰可能通过调控铜死亡相关基因的表达,进一步加剧 PCOS 的发病机制。这一发现拓展了目前关于 m6A 修饰与 PCOS 的认识,提供了新的分子机制解释。

免疫浸润分析显示,PCOS 患者的卵巢组织中免疫细胞的浸润显著高于正常对照组,尤其是调节性 T 细胞和巨噬细胞的增加,这与之之前研究指出的 PCOS 与慢性低度炎症之间的关联相吻合[25]。这些结果表明,免疫反应可能通过铜死亡途径进一步影响 PCOS 的病理进展。铜死亡不仅与铁代谢相关,还可能通过触发炎症反应,参与 PCOS 的免疫病理过程。未来的研究应深入探讨铜死亡途径对 PCOS 中免疫细胞活化的具体影响机制。

为了探索特征基因与药物反应之间的潜在联系,基于 CMap (Connectivity MAP)的分析,筛选出了与 PCOS 相关基因显著相关的药物靶点。研究发现,ACLY 与长春碱呈现最强的负相关性,表明 ACLY 的高表达可能降低对该药物的敏感性。相反,CLDN1 与长春碱和 XAV-939 均呈现强正相关性,提示 CLDN1 可能作为调控 PCOS 治疗中重要靶点。此外,AGMAT、CASK、DDX3X 和 PTGES3 等基因分别与多种药物(如 MTX-211、Dolastatin 10、甲基泼尼松龙和 AZD-3147)表现出显著相关性,进一步证明这些基因在药物反应和治疗策略中的重要性。

这些基因与药物敏感性之间的显著相关性为 PCOS 的个性化治疗提供了潜在的分子靶标。例如,DDX3X 与抗炎药物甲基泼尼松龙的正相关性提示,该基因可能在调节炎症反应中发挥作用,而 PTGES3 则与 AZD-3147 和 ST-3595 的不同反应表明其可能参与 PCOS 相关的免疫调控。这些结果表明,未来可通过药物基因组学进一步优化 PCOS 的治疗方案,基于患者特定的基因表达谱开发个性化治疗策略,以提高治疗效果并减少副作用。

尽管本研究利用了丰富的公共数据和多种生物信息学分析方法,但也存在一些局限性。首先,PCOS 作为一种异质性疾病,可能涉及复杂的遗传和表观遗传机制,单纯通过生物信息学手段难以全面揭示其全部分子机制。其次,本研究主要基于公开数据集,尚未在临床样本中进行实验验证。因此,未来的研究应结合实验数据,进一步验证铜死亡和 m6A 修饰在 PCOS 中的具体功能和作用机制。

为了更好地理解铜死亡与 m6A 修饰在 PCOS 发病过程中的具体作用,未来应开展更多体内外实验来验证这些基因的功能,特别是铜死亡相关的 ATP7B 和 SLC31A1 在 PCOS 发病中的具体机制。此外,未来的研究还可以通过大规模的临床样本来验证本研究的发现,进一步评估这些基因作为诊断标志物和治疗靶点的临床潜力。

基金项目

云南省兴滇英才支持计划名医项目(编号:XDYC-MY-2022-0057);昆明医科大学中青年学科带头人及后备人选-“乘风”人才培养计划(编号:2023(108))。

参考文献

- [1] 乔杰, 齐新宇, 徐雅兰, 等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 1-9.
- [2] Huddleston, H.G. and Dokras, A. (2022) Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the American Medical Association*, **327**, 274-275. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23769>
- [3] Jain, T., Negris, O., Brown, D., Galic, I., Salimgaraev, R. and Zhaunova, L. (2021) Characterization of Polycystic Ovary Syndrome among Flo App Users around the World. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **19**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00719-y>
- [4] Rudnicka, E., Suchta, K., Grymowicz, M., Calik-Ksepka, A., Smolarczyk, K., Duszewska, A.M., et al. (2021) Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3789. <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>
- [5] Gibson-Helm, M., Teede, H., Dunaif, A., et al. (2017) Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated with Dissatisfaction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 604-612.
- [6] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., et al. (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
- [7] Chiang, Y.F., Lin, I.C., Huang, K.C., et al. (2023) Caffeic Acid's Role in Mitigating Polycystic Ovary Syndrome by Countering Apoptosis and ER Stress Triggered by Oxidative Stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **166**, Article 115327. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115327>
- [8] Dabravolski, S.A., Nikiforov, N.G., Eid, A.H., Nedosugova, L.V., Starodubova, A.V., Popkova, T.V., et al. (2021) Mitochondrial Dysfunction and Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3923. <https://doi.org/10.3390/ijms22083923>.
- [9] Xue, Q., Kang, R., Klionsky, D.J., Tang, D., Liu, J. and Chen, X. (2023) Copper Metabolism in Cell Death and Autophagy. *Autophagy*, **19**, 2175-2195. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2200554>
- [10] Wang, Q., Sun, Y., Zhao, A., Cai, X., Yu, A., Xu, Q., et al. (2023) High Dietary Copper Intake Induces Perturbations in the Gut Microbiota and Affects Host Ovarian Follicle Development. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **255**, Article 114810. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114810>
- [11] Li, X., Ma, Z. and Mei, L. (2022) Cuproptosis-Related Gene SLC31A1 Is a Potential Predictor for Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Response of Breast Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **12**, 3561-3580.
- [12] Liu, Z., Wang, L., Xing, Q., Liu, X., Hu, Y., Li, W., et al. (2022) Identification of GLS as a Cuproptosis-Related Diagnosis Gene in Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 1016081. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1016081>
- [13] Huang, H., Weng, H. and Chen, J. (2020) The Biogenesis and Precise Control of RNA m6A Methylation. *Trends in Genetics*, **36**, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2019.10.011>
- [14] Natalia, P., Stephanie, S. and Justin, J.W. (2018) Aberrant Expression of Enzymes Regulating m6A mRNA Methylation: Implication in Cancer. *Cancer Biology & Medicine*, **15**, 323-334. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0365>
- [15] Deng, L.J., Deng, W.Q., Fan, S.R., et al. (2022) m6A Modification: Recent Advances, Anticancer Targeted Drug Discovery and Beyond. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01510-2>
- [16] Zhang, S., Deng, W., Liu, Q., Wang, P., Yang, W. and Ni, W. (2020) Altered m6A Modification Is Involved in Up-Regulated Expression of foxo3 in Luteinized Granulosa Cells of Non-Obese Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 11874-11882. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15807>
- [17] Zhang, C., Hu, J., Wang, W., Sun, Y. and Sun, K. (2020) HMGB1-Induced Aberrant Autophagy Contributes to Insulin Resistance in Granulosa Cells in PCOS. *The FASEB Journal*, **34**, 9563-9574. <https://doi.org/10.1096/fj.20200605rr>
- [18] Zhou, L., Han, X., Li, W., Wang, N., Yao, L., Zhao, Y., et al. (2022) N6-Methyladenosine Demethylase FTO Induces the Dysfunctions of Ovarian Granulosa Cells by Upregulating Flotillin 2. *Reproductive Sciences*, **29**, 1305-1315. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00664-6>
- [19] Yang, L., Zhang, Y., Wang, Y., Jiang, P., Liu, F. and Feng, N. (2022) Ferredoxin 1 Is a Cuproptosis-Key Gene Responsible for Tumor Immunity and Drug Sensitivity: A Pan-Cancer Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 938134. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.938134>
- [20] Zhu, Y., Tan, J.K. and Goon, J.A. (2023) Cuproptosis- and m6A-Related LncRNAs for Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Biology*, **12**, Article 1101. <https://doi.org/10.3390/biology12081101>
- [21] 陈春燕, 黄润生, 商晶. 多囊卵巢综合征患者糖脂代谢和性激素水平与肠道菌群失调的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(6): 718-722.

-
- [22] 李小平, 韩慕天. 多囊卵巢综合征患者外周血 T 淋巴细胞群体分析[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 713-717.
- [23] 田文艳, 王立娜, 张慧英, 等. 线粒体动力学与多囊卵巢综合征相关性研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(10): 746-749.
- [24] Sendinc, E. and Shi, Y. (2023) RNA m6A Methylation across the Transcriptome. *Molecular Cell*, **83**, 428-441. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.01.006>
- [25] Lonardo, M.S., Cacciapuoti, N., Guida, B., Di Lorenzo, M., Chiurazzi, M., Damiano, S., *et al.* (2024) Hypothalamic-ovarian Axis and Adiposity Relationship in Polycystic Ovary Syndrome: Physiopathology and Therapeutic Options for the Management of Metabolic and Inflammatory Aspects. *Current Obesity Reports*, **13**, 51-70. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00531-2>