

网络出版时间:2025-05-29 11:03:09 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250528.1319.025

◇ 综 述 ◇

多囊卵巢综合征中线粒体自噬与铁死亡之间串联关系

赵琦¹, 陈萍¹, 杨丽萍² 综述 孙建华^{1,3} 审校

(¹ 河南中医药大学第一附属医院妇产科, 郑州 450000; ² 河南中医药大学中医学院中西医结合基础教研室, 郑州 450046; ³ 河南中医药大学第一临床医学院中西医结合妇产科学教研室, 郑州 450046)

摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种非常普遍的内分泌和生殖疾病,其病因和发病机制复杂且尚未完全明了,目前临床治疗多以对症处理为主。有研究揭示铁死亡作为一种新型的细胞死亡形式,可能在PCOS的发生和发展中起着关键的调控作用。此外,PCOS患者中存在自噬/线粒体自噬的增加,这些变化可能与铁死亡的发生密切相关。本研究综述线粒体自噬、铁死亡在PCOS发病机制中的作用,并分析了颗粒细胞线粒体自噬与铁死亡之间的串联关系,以期为PCOS临床治疗提供新思路和新靶点。

关键词 多囊卵巢综合征;线粒体自噬;铁死亡;串联机制;颗粒细胞

中图分类号 R 711.75

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1149-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.025

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是妇科常见的生殖内分泌疾病,影响中国5%~10%的育龄期女性^[1]。作为一种复杂的多基因疾病,目前临床治疗多以对症为主。颗粒细胞(granulosa cells, GCs)在卵泡发育及卵母细胞成熟中起关键作用,其功能障碍被认为是PCOS的重要发病机制。研究^[2]表明,抑制GCs铁死亡可改善卵巢功能,促进卵泡发育,从而缓解PCOS症状。铁死亡是一种铁依赖性程序性细胞死亡形式,伴随线粒体体积缩小、嵴减少及外膜破裂等超微结构变化。线粒体在活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、能量代谢、氧化还原状态及铁稳态中发挥关键作用,更多的证据表明其在铁死亡的调控中具有核心地位。线粒体自噬是通过自噬选择性降解受损线粒体,近年来被证实在铁死亡中发挥重要作用。过度

激活的选择性自噬可促进铁积累与脂质过氧化,诱导铁死亡^[3]。其他与铁死亡相关的选择性自噬,如铁蛋白自噬、伴侣蛋白依赖性自噬和脂肪自噬,通过调节铁和脂质代谢、降低抗氧化能力,促进脂质过氧化,进而加速铁死亡^[4]。

目前有关PCOS的发病机制尚不清楚,认为其主要与内分泌代谢因素、环境因素和遗传因素有关^[5]。研究^[6]表明GCs铁死亡可能是PCOS发病的重要调控机制。PCOS铁死亡的发生与铁代谢失衡、抗氧化剂消耗及脂质过氧化密切相关,且有报告提出PCOS患者GCs自噬/线粒体自噬增加^[7],该研究通过综述线粒体自噬与PCOS、铁死亡在PCOS中的发病机制及线粒体自噬与PCOS铁死亡发生之间的串联关系,以期为PCOS临床治疗提供新思路和新治疗靶点。

1 线粒体自噬与PCOS

1.1 线粒体自噬 线粒体是细胞的“动力工厂”,通过氧化磷酸化过程产生三磷酸腺苷,为细胞内各种物质代谢提供能量。线粒体数量、形态和功能的正常是维持细胞各种生理活动的必要条件。自噬可以分为选择性与非选择性,主要根据被降解的不同细胞成分来区分。线粒体自噬是一种经过充分研究的选择性自噬,它通过不同的机制分离和降解线粒体,具体取决于环境。线粒体自噬通常在线粒体受损、功能障碍或发生应激时被激活,当线粒体膜电位

2025-05-08 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81973596、82004412);河南中医药大学博士科研启动基金(编号:RSBSJJ2019-29);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药青苗人才培养项目(编号:豫卫中医函〔2021〕16号);河南省中医药科学研究专项课题(编号:2024ZY3006);河南省重点研发专项(编号:241111310900)

作者简介:赵琦,女,博士研究生;

孙建华,女,博士,讲师,主治医师,通信作者, E-mail: 1280588688@qq.com;

杨丽萍,女,博士,教授,博士生导师,通信作者, E-mail: bioylp@126.com

下降或线粒体产生过多的 ROS 时,自噬信号 PTEN 诱导的激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/Parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶 (Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, Parkin) 通路启动,在自噬相关蛋白 (PINK、Parkin、NIX、BNIP 及 ATG 蛋白) 的参与下,标记并识别受损线粒体,将其包裹在吞噬体内。吞噬体扩展并最终封闭形成自噬体,后进一步与溶酶体融合,形成自噬溶酶体。溶酶体中的水解酶在酸性环境下对被包裹的线粒体进行降解。在线粒体被降解后,产生的小分子如氨基酸、脂肪酸和核苷酸等会被运输回细胞质,作为新的代谢物或能量来源进行循环利用。受损的线粒体自噬增强了小鼠模型中的细胞死亡、组织损伤和炎症,表明这种类型的选择性自噬具有主要的稳态作用^[8]。

1.2 PCOS GCs 存在线粒体自噬异常 卵巢是女性重要的生殖器官,在促性腺激素的刺激下产生卵子和性激素。在卵巢中,从卵母细胞的起源到卵泡的进化以及卵泡的变性和闭锁,都需要适当的功能性自噬。卵泡由 GCs、卵母细胞和卵泡膜细胞组成。自噬是卵巢 GCs 维持卵母细胞发育和维持卵泡生长、分化和闭锁以及正常情况下正常生殖周期所必需的。PCOS 患者卵巢与正常卵巢在卵巢形态、黄体数量、各发育阶段卵泡数量等方面存在差异。GCs 线粒体自噬异常影响卵泡发育,与 PCOS 中高雄激素血症和糖脂代谢紊乱密切相关^[9]。研究^[10]表明,PCOS 患者卵巢 GCs 中存在自噬过度激活,卵巢中 LC3-II/LC3-I 的比例显著升高,自噬相关蛋白 Beclin-1 的表达略有增加,而 p62 蛋白的表达通过阻断 PI3K/AKT/mTOR 通路而降低,自噬通量增加。二甲双胍通过减少过度自噬来改善大鼠的 PCOS^[11]。自噬可通过调节炎症反应参与 PCOS 发病,PCOS 合并胰岛素抵抗患者的炎症相关转录因子核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 水平显著升高,其上调自噬相关蛋白 Beclin1 和 p62 转录水平^[12]。炎症细胞因子水平升高如肿瘤坏死因子 α 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等,导致线粒体自噬增加,炎症反应进程加速,卵泡膜细胞类固醇生成酶活性增加,雄激素水平升高^[9]。研究^[13]表明,通过直接增加 PI3K 通路的活性或提高细胞的抗氧化能力,可以改善 PCOS 的胰岛素抵抗和自噬,改善肥胖,纠正高雄激素血症、排卵和高胰岛素血症,并优化代谢稳态。GCs 线粒体自噬与 PCOS 之间密切相关,其中的具体发病机制仍需进一步探索。

2 铁死亡在 PCOS 中的发病机制

2.1 铁稳态失衡 铁是人体一种必需的矿物质,在氧气运输和能量产生等生理过程中起着至关重要的作用。铁过负荷属于体内铁稳态失衡,导致细胞内游离铁水平增加,是铁死亡的关键因素。铁离子在细胞内蓄积,核受体共激活因子 4 与铁蛋白结合并被转运至溶酶体,导致不稳定铁池中铁蓄积加剧,亚铁 (Fe^{2+}) 过载,通过芬顿反应 ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{HO} + \text{OH}^-$) 催化 H_2O_2 转化为 $\cdot\text{HO}$ 。 $\cdot\text{HO}$ 是反应性最强、毒性最强的 ROS 之一。铁过负荷可诱导炎症、氧化应激、细胞膜脂质过氧化以及随后的铁死亡。长期铁过载会导致肝硬化、心脏病、糖尿病和其他代谢疾病^[14]。

PCOS 患者体内存在铁稳态失衡。PCOS 女性因排卵障碍会出现月经稀发或闭经,月经正常来潮是女性体内产生铁丢失的重要机制之一。有研究^[15]表明,血清铁蛋白的浓度与月经功能障碍的强度成正比,提示月经过少可能导致铁的过度储存,从而导致 PCOS 患者体内铁蓄积。PCOS 患者常伴有代谢综合征、高胰岛素血症和高雄激素血症,会引起铁调素降低,对转铁蛋白的抑制作用下降,促进组织细胞对铁的吸收,从而造成铁过负荷^[16]。

2.2 抗氧化剂消耗 抗氧化剂是对抗细胞内过量铁引发的磷脂过氧化反应的防御剂,从而抵御铁死亡的伤害。作为强力抗氧化剂和铁死亡抑制剂,谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 在预防细胞受 ROS 损害方面具有至关重要的作用。细胞内的半胱氨酸 (由半胱氨酸还原而来)、谷氨酸和甘氨酸是构建 GSH 的关键成分。胱氨酸/谷氨酸逆向转运体 (System Xc^-) 由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 两个亚基组成。System Xc^- 作为反向转运体,将半胱氨酸运入细胞质,促进 GSH 的合成,并进一步促使谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的生成。GPX4 是以硒为中心的铁死亡抑制剂,能够将有毒的多不饱和脂肪酸磷脂过氧化物 (polyunsaturated fatty acid phospholipid hydroperoxide, PUFA-PL-OOH) 转化为无毒的多不饱和脂肪酸磷脂醇 (polyunsaturated fatty acid phospholipid alcohol, PUFA-PL-OH),从而对抗膜上的脂质过氧化反应。GPX4 和 System Xc^- 的耗竭导致细胞内脂质过氧化物持续积累,进而引发铁死亡。谷氨酸也可通过

System Xc⁻ 进行转运,其浓度影响反向转运体的功能。外源性谷氨酸的增加减少了交换率,从而导致细胞内半胱氨酸不足,进而引发铁死亡^[17]。

一项有关 PCOS 大鼠的实验研究^[18]显示:与对照组相比,PCOS 组大鼠子宫和胎盘中 GPX4 和 GSH 表达水平降低,铁死亡相关基因长链脂酰辅酶合酶家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)、运铁蛋白受体(transferrin receptor protein 1, TfR1)、SLC7A11 和谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit, GCLC) 的表达明显升高以及有典型的铁死亡相关线粒体形态的出现。体外细胞实验表明,脱氢表雄酮处理后的人卵巢 GCs 内铁离子水平升高,GPX4、GSH 表达升高,并在 PCOS 大鼠模型中得到验证,PCOS 组大鼠卵巢及妊娠胎盘中铁沉积增加,铁死亡关键蛋白 GPX4、ACSL4、铁蛋白重链 1 (FTH1)、环氧化酶-2 (COX2) 的表达发生变化^[19]。

2.3 脂质过氧化 脂质过氧化反应是铁死亡的中心过程,铁稳态失衡和抗氧化剂消耗最终导致脂质过氧化物的积累达到不可抑制的水平。脂质过氧化反应是指 PUFA 在 ACSL4 和溶血磷脂酰胆碱酰转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 作用下酰化成 PUFA 膜磷脂 (polyunsaturated fatty acid-containing phospholipids, PUFA-PLs), 并定位在细胞膜上,随后 PUFA-PLs 将通过铁依赖的氧化酶和铁介导的芬顿反应被氧化为有毒的 PUFA 磷脂醇过氧化物 (PUFA-PL-OOH), 使脂质过氧化物能够执行其细胞毒性功能。脂质过氧化物的积累会导致膜结构的改变和膜通透性的增加,最终导致细胞膜破裂。同时会进一步分解为有毒副产物,血清丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 和 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE), 触发蛋白质-DNA 碱基的交联形成,并影响蛋白质功能,导致细胞损伤,最终引发铁死亡^[20]。

PCOS 患者氧化应激水平升高,ROS 增加,并通过铁的 Fenton 反应生成更多的氧化剂,从而引发脂质过氧化。一项有关 PCOS 患者的脂质组学研究显示^[21],与健康女性相比,PCOS 女性的磷脂酰胆碱、游离脂肪酸和 PUFA 水平出现异常,其中,花生四烯酸下游的血清生物活性脂质明显低于正常对照组。Huang et al^[22]通过实验对比 PCOS 大鼠和正常对照组大鼠血清、卵巢组织中 PUFA 水平,结果显示与对照组相比,PCOS 大鼠的血清花生四烯酸水平明显升高,但卵巢组织花生四烯酸水平较低。

3 PCOS GCs 中线粒体自噬与铁死亡的发生

3.1 线粒体自噬与铁代谢失衡 线粒体是细胞中铁代谢的重要参与者,尤其在铁硫簇的生成和血红素合成过程中起着关键作用。线粒体自噬的过度激活会导致大量线粒体的降解,释放出其中储存的铁,从而增加 GCs 内游离铁的浓度;同时导致线粒体功能进一步损伤,加剧细胞内的氧化应激。这种游离铁在细胞内会通过 Fenton 反应生成大量的 ROS,是铁死亡过程中的重要促成因子,加速脂质过氧化,导致细胞膜的破坏,最终引发铁死亡。铁死亡也是通过靶向肌铁蛋白和线粒体铁代谢诱导的,从而促进线粒体自噬^[23]。

3.2 线粒体自噬与抗氧化剂消耗 在铁死亡过程中,抗氧化剂如 GPX4 和其他脂质抗氧化剂至关重要,因为铁死亡依赖脂质过氧化物的积累。抗氧化剂的消耗与线粒体自噬的活跃程度密切相关。GPX4 作为主要的抗氧化酶,减少脂质过氧化物。线粒体自噬的过度激活可能通过改变抗氧化剂的分布和利用来影响 GPX4 水平。由于 ROS 可以触发不同的自噬途径,抗氧化酶 GPX4 可能也是自噬的调节因子。GPX4 的过表达减少心磷脂的过氧化,防止光动力应激中细胞质和线粒体内磷脂过氧化物的形成,从而抑制自噬体的形成。L-肉碱可以降低细胞内 ROS 和 GSH 水平,同时增加 GPX4 的 mRNA 水平,增强自噬和老化卵子胚胎的发育能力^[24]。在酵母中,12-羟基二十碳四烯酸 (可能是 GPX4 耗竭的产物) 是激活自噬所需的 Atg8 (在哺乳动物细胞中为 MAP1LC3) 的底物。

3.3 线粒体自噬与脂质过氧化 脂质过氧化不仅发生在质膜,也会影响线粒体膜,这一过程对铁死亡至关重要。敲低 CDGSH 铁硫结构域 1 会导致线粒体铁积累和脂质过氧化物生成,促使铁死亡发生^[25]。甾醇载体蛋白 2 则通过转运磷脂氢过氧化物到线粒体,进一步促进线粒体膜的脂质过氧化^[26]。线粒体通过二氢乳清酸脱氢酶和甘油-3-磷酸脱氢酶 2 将 CoQ 转化为 CoQH2,保护线粒体膜的完整性。这表明线粒体具有特定的抗氧化机制,能够抵消脂质过氧化的影响。自噬体膜含有不饱和脂肪酸,在高铁和高 ROS 环境下易发生脂质过氧化。当线粒体自噬过度激活时,大量自噬体形成,这些膜内的脂肪酸氧化生成脂质过氧化物,破坏细胞膜的完整性,释放更多的 ROS 和铁离子,形成恶性循环,加速铁死亡,最终导致细胞不可逆损伤和死亡。线

粒体 DNA 应激会激活 STING1/跨膜蛋白 17 介导的 DNA 感应通路,通过脂质过氧化导致自噬依赖性铁死亡^[27]。

3.4 GCs 线粒体自噬异常诱导 PCOS 铁死亡的发生 PCOS 患者 GCs 中存在线粒体功能障碍,会导致受损线粒体数量增多,线粒体自噬被过度激活。这种激活会导致正常线粒体数量过度减少,线粒体萎缩伴嵴减少,影响细胞的能量代谢,进一步加剧细胞的氧化应激反应,ROS 水平显著升高^[28]。过量的 ROS 会诱发富含 PUFA 的细胞膜上发生脂质过氧化,生成毒性产物(如 MDA 和 4-HNE),这些产物会损伤线粒体膜并导致膜电位丧失,从而加剧线粒体功能障碍。脂质过氧化的累积与铁死亡密切相关。GPX4 是抑制脂质过氧化和铁死亡的关键酶,通常通过还原脂质过氧化物来保护细胞膜免受氧化损伤。过度的自噬活动还可能消耗细胞内抗氧化物质,特别是 GPX4 的活性降低,这使得细胞无法有效抵抗铁死亡的发生。这会导致脂质过氧化进一步积累,并促发铁死亡^[29]。

在 PCOS 中,由于线粒体自噬的过度激活,导致铁死亡在卵巢 GCs 更容易发生。这种细胞死亡形式会损害卵巢功能,导致排卵障碍和卵母细胞质量下降,从而加重 PCOS 的病理发展。有研究提出,前

窦卵泡的闭锁主要通过自噬实现,而晚期窦卵泡则通过凋亡降解^[30]。促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)可以通过激活 PI3K/AKT/mTORC1 通路抑制 GCs 自噬和凋亡,减少自噬体,保护前窦卵泡,对线粒体自噬的相关抑制甚至能够保护 GCs 免受氧化应激^[31]。PCOS 患者通常存在较低 FSH 水平,卵泡对 FSH 的反应性降低,线粒体自噬的抑制作用减弱,GCs 氧化应激水平升高,加剧铁死亡的发生,影响了卵泡的成熟和排卵(图 1)。

4 总结与展望

本文通过对 PCOS 发病机制中铁死亡与线粒体自噬的关系进行梳理,揭示了铁死亡可能是 PCOS 的重要调控机制之一。PCOS 患者 GCs 线粒体自噬过度激活,可能通过串联机制推动铁死亡的发生,加剧了卵巢功能障碍及相关的临床症状。从线粒体功能障碍层面到细胞死亡层面,这种过程可以视为一个线性、依次发生的连锁反应,因此本文采用“串联关系”来探讨 PCOS 中 GCs 线粒体自噬与铁死亡的发生。深化了对 PCOS 病理生理学的理解,也为探索新的治疗靶点提供了理论依据。未来的研究应进一步揭示铁死亡与线粒体自噬在 PCOS GCs 中的具体作用机制,验证其在临床中的应用潜力,并开发基

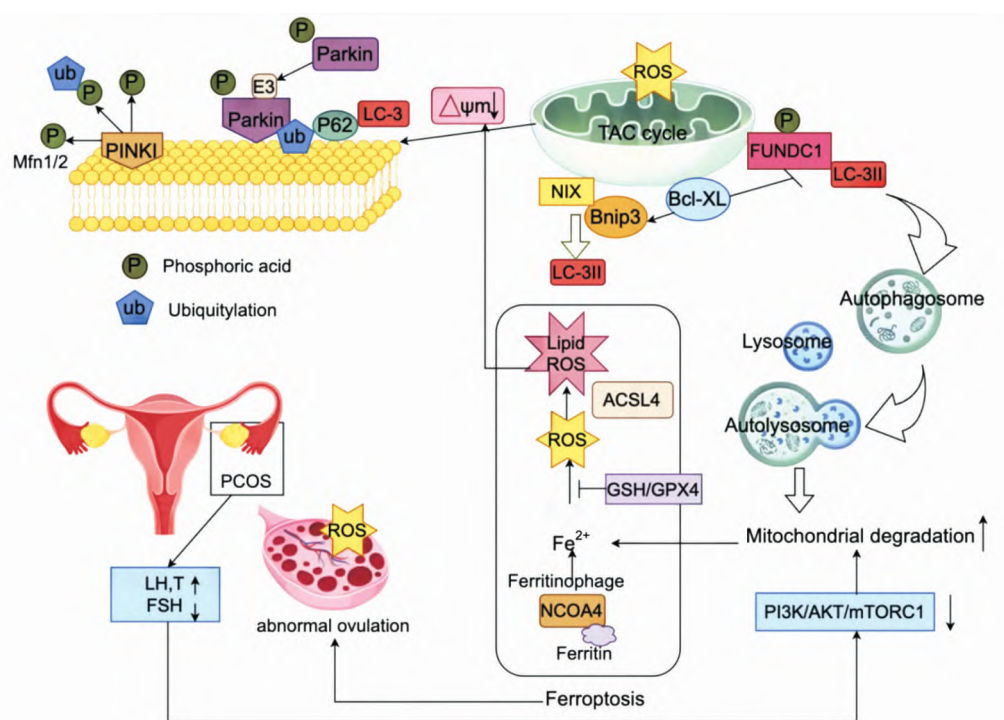


图 1 PCOS 中线粒体自噬与铁死亡之间串联机制

Fig. 1 The interconnected mechanism between mitophagy and ferroptosis in PCOS

于这些机制的创新疗法,以期改善 PCOS 患者的治疗效果与生活质量。

参考文献

- [1] Walter K. What is polycystic ovary syndrome? [J]. *JAMA*, 2022, 327(3): 294. doi: 10.1001/jama.2021.19776.
- [2] Tan W, Dai F, Yang D, et al. miR-93-5p promotes granulosa cell apoptosis and ferroptosis by the NF- κ B signaling pathway in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967151. doi: 10.3389/fimmu.2022.967151.
- [3] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107–25. doi: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [4] Yang M, Chen P, Liu J, et al. Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw2238. doi: 10.1126/sciadv.aaw2238.
- [5] Greenwood E A, Huddleston H G. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: concept versus cutoff[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(5): 827–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.100.
- [6] Li X, Lin Y, Cheng X, et al. Ovarian ferroptosis induced by androgen is involved in pathogenesis of PCOS[J]. *Hum Reprod Open*, 2024, 2024(2): hoae013. doi: 10.1093/hropen/hoae013.
- [7] Yi S, Zheng B, Zhu Y, et al. Melatonin ameliorates excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy by enhancing SIRT1 expression in granulosa cells of PCOS[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(1): E91–101. doi: 10.1152/ajpendo.00006.2020.
- [8] Zhang J, Huang W, He Q, et al. PINK1/PARK2 dependent mitophagy effectively suppresses NLRP3 inflammasome to alleviate acute pancreatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 147–64. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.019.
- [9] Kumariya S, Ubba V, Jha R K, et al. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 2706–33. doi: 10.1080/15548627.2021.1938914.
- [10] Li T, Dong G, Kang Y, et al. Increased homocysteine regulated by androgen activates autophagy by suppressing the mammalian target of rapamycin pathway in the granulosa cells of polycystic ovary syndrome mice[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10875–88. doi: 10.1080/21655979.2022.2066608.
- [11] Xu B, Dai W, Liu L, et al. Metformin ameliorates polycystic ovary syndrome in a rat model by decreasing excessive autophagy in ovarian granulosa cells *via* the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Endocr J*, 2022, 69(7): 863–75. doi: 10.1507/endocrj.ej21-0480.
- [12] Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 437–53. doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.018.
- [13] Tong C, Wu Y, Zhang L, et al. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: association with PI3K signaling pathway[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1091147. doi: 10.3389/fendo.2022.1091147.
- [14] Zhang F, Xiang Y, Ma Q, et al. A deep insight into ferroptosis in lung disease: facts and perspectives[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1354859. doi: 10.3389/fonc.2024.1354859.
- [15] Escobar-Morreale H F. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(10): 509–15. doi: 10.1016/j.tem.2012.04.003.
- [16] Escobar-Morreale H F, Luque-Ramírez M. Role of androgen-mediated enhancement of erythropoiesis in the increased body iron stores of patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(5): 1730–5. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.038.
- [17] Wang X, Wei Y, Wei F, et al. Regulatory mechanism and research progress of ferroptosis in obstetrical and gynecological diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1146971. doi: 10.3389/fcell.2023.1146971.
- [18] Zhang Y, Hu M, Jia W, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance modulate gravid uterine and placental ferroptosis in PCOS-like rats[J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(3): 247–63. doi: 10.1530/joe-20-0155.
- [19] Li Y Y, Peng Y Q, Yang Y X, et al. Baicalein improves the symptoms of polycystic ovary syndrome by mitigating oxidative stress and ferroptosis in the ovary and gravid placenta[J]. *Phyto-medicine*, 2024, 128: 155423. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155423.
- [20] Mortensen M S, Ruiz J, Watts J L. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 804. doi: 10.3390/cells12050804.
- [21] Li S, Chu Q, Ma J, et al. Discovery of novel lipid profiles in PCOS: Do insulin and androgen oppositely regulate bioactive lipid production? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 810–21. doi: 10.1210/jc.2016-2692.
- [22] Huang R, Xue X, Li S, et al. Alterations of polyunsaturated fatty acid metabolism in ovarian tissues of polycystic ovary syndrome rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7): 3388–96. doi: 10.1111/jcmm.13614.
- [23] Rademaker G, Boumahd Y, Peiffer R, et al. Myoferlin targeting triggers mitophagy and primes ferroptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Redox Biol*, 2022, 53: 102324. doi: 10.1016/j.redox.2022.102324.
- [24] Jiang W, Li Y, Zhao Y, et al. L-carnitine supplementation during *in vitro* culture regulates oxidative stress in embryos from bovine aged oocytes[J]. *Theriogenology*, 2020, 143: 64–73. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.11.036.
- [25] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. C1SD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 838–44. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.034.
- [26] Bebbber C M, Müller F, Prieto Clemente L, et al. Ferroptosis in cancer cell biology[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 164. doi: 10.3390/cancers12010164.
- [27] Li C, Zhang Y, Liu J, et al. Mitochondrial DNA stress triggers

- autophagy-dependent ferroptotic death[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 948–60. doi: 10.1080/15548627.2020.1739447.
- [28] Zhang Q, Ren J, Wang F, et al. Mitochondrial and glucose metabolic dysfunctions in granulosa cells induce impaired oocytes of polycystic ovary syndrome through Sirtuin 3[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 187: 1–16. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.010.
- [29] Stockwell B R, Friedmann Angeli J P, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273–85. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [30] Chesnokov M S, Mamedova A R, Zhivotovsky B, et al. A matter of new life and cell death: programmed cell death in the mammalian ovary[J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 31. doi: 10.1186/s12929-024-01017-6.
- [31] Shen M, Jiang Y, Guan Z, et al. FSH protects mouse granulosa cells from oxidative damage by repressing mitophagy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38090. doi: 10.1038/srep38090.

The interconnected relationship between mitochondrial autophagy and ferroptosis in polycystic ovary syndrome

Zhao Qi¹, Chen Ping¹, Yang Liping², Sun Jianhua^{1,3}

(¹Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; ²Dept of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, School of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046; ³Dept of Obstetrics and Gynecology Teaching and Research, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

Abstract Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a very common endocrine and reproductive disease. Its etiology and pathogenesis are complex and not yet fully clear. At present, the clinical treatment is mainly symptomatic. Studies have revealed that ferroptosis, as a new form of cell death, may play a key regulatory role in the occurrence and development of PCOS. In addition, there is an increase in autophagy/mitochondrial autophagy in PCOS patients, which may be closely related to the occurrence of ferroptosis. This review summarizes the pathogenesis of mitochondrial autophagy and ferroptosis in PCOS, and analyzes the interrelationship between mitochondrial autophagy and ferroptosis in granulosa cells, in order to provide new insights and potential therapeutic targets for the clinical treatment of PCOS.

Key words polycystic ovary syndrome; mitochondrial autophagy; ferroptosis; tandem mechanism; granulosa cells

Fund programs National Natural Science Foundation of China (Nos. 81973596, 82004412); Doctoral Start-up Foundation of Henan University of Chinese Medicine (No. RSBSJJ2019-29); Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talent Project (Zhongjing Project) Traditional Chinese Medicine Youth Talent Training Program of Henan Province (YuWei Chinese Medicine [2021], No. 16); Special Project of Traditional Chinese Medicine Scientific Research of Henan Province (No. 2024ZY3006); Key Research and Development Program of Henan Province (No. 241111310900).

Corresponding authors Sun Jianhua, E-mail: 1280588688@qq.com; Yang Liping, E-mail: bioylp@126.com