

综述

基于代谢调控的双酚A促多囊卵巢综合征的研究进展

向艳君^{1,2}, 成迪², 陈玉华², 莫中成^{2*}, 陈卓^{1,2*}⁽¹⁾桂林医学院公共卫生学院, 桂林 541199; ⁽²⁾广西基础医学协同创新研究生联合培养基地,

桂林医学院&岳阳市妇幼保健院, 岳阳 414000)

摘要: 双酚A(bisphenol A, BPA)是一种典型且广泛存在于日常生活中的内分泌干扰化学物(endocrine disrupting chemicals, EDCs), 可导致人体生殖、代谢异常。BPA对类固醇激素生成、胰岛素分泌、脂代谢和炎症反应等有干扰作用, 因此BPA与内分泌疾病之间存在一定的关联。多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女中最常见的内分泌疾病。BPA可诱导类似于PCOS特征的生殖和代谢异常, 因此推测BPA与PCOS之间存在相关性, BPA可能是PCOS发病机制中的某一影响因素。本文综述了有关BPA与类固醇激素、胰岛素抵抗、脂质代谢以及炎症之间关系, 阐明了BPA分别通过何种方式影响类固醇激素分泌、造成胰岛素抵抗以及其他PCOS相关的生殖代谢疾病, 进而探讨BPA与PCOS之间的关系。

关键词: 双酚A; 内分泌干扰物; 多囊卵巢综合征; 雄激素; 胰岛素抵抗

Research progress of bisphenol A promoting polycystic ovary syndrome based on metabolic regulation

XIANG Yanjun^{1,2}, CHENG Di², CHEN Yuhua², MO Zhongcheng^{2*}, CHEN Zhuo^{1,2*}⁽¹⁾The School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; ⁽²⁾Guangxi Province Postgraduate

Co-Training Base for Cooperative Innovation in Basic Medicine, Guilin Medical University & Yueyang

Maternal and Child Health-Care Hospital, Yueyang 414000, China)

Abstract: Bisphenol A (BPA) is a typical and widespread endocrine disrupting chemicals (EDCs) in daily life, which can cause reproductive and metabolic abnormalities in humans. The association between BPA and endocrine disorders has been suggested. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder among women of reproductive age. It has been found that BPA induces reproductive and metabolic abnormalities similar to those characteristics of PCOS, so it is hypothesized that there is a correlation between BPA and PCOS and BPA may be an influential factor in the pathogenesis of PCOS. This work reviews the relationship between BPA and steroid hormones, insulin resistance, lipid metabolism, and inflammation to elucidate the ways in which BPA affects steroid hormone secretion, causes insulin resistance, and other PCOS-related reproductive metabolic disorders, respectively, and thus to explore the relationship between BPA and PCOS.

Key Words: BPA; endocrine disruptors; polycystic ovary syndrome; androgens; insulin resistance

收稿日期: 2023-06-06

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30580); 广西科技厅中央引导地方科技发展资金项目(桂科ZY21195024)

第一作者: E-mail: xiangyanjun66@163.com

*通信作者: 莫中成, E-mail: zhchmo@hotmail.com; 陈卓, E-mail: yueyangchenzhuo@163.com

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女中最常见的内分泌疾病,其发病机制和病理生理机制尚不明确,遗传、内分泌、环境因素等都可能影响PCOS的发生发展。PCOS主要临床特征表现为:高雄激素血症、排卵障碍、卵巢多囊样变以及代谢异常,如胰岛素抵抗、肥胖等^[1]。PCOS表现出的胰岛素抵抗、雄激素过多说明PCOS可能与环境因素中的内分泌干扰物存在某种联系。

内分泌干扰化学物(endocrine disrupting chemical, EDC)是一类可以影响体内激素合成、分泌和代谢的内分泌化学物质,广泛存在于生活中的各种物品,如杀虫剂、金属、食物添加剂、化妆品等。人体可通过皮肤接触、饮食、呼吸等多种方式摄入EDC,并且EDC可在人体蓄积,对人体多个系统和功能造成影响,如生殖系统、神经系统、免疫功能等。

双酚A(bisphenol A, BPA)是一种有机合成化合物,一种典型的EDC。BPA作为单体主要存在于聚碳酸酯塑料和环氧树脂中,广泛用于生活日用品,如食品罐、饮料容器的内涂层、牙科材料等。普通人主要通过饮食接触BPA及其类似物,如罐装和加工食品^[2]。血液、尿液、唾液、羊水和母乳等体液中均能检测到游离和结合的BPA。由于BPA具有雌激素样活性和亲脂性,可在体液和脂肪组织中积累和持续存在,增加其体内浓度和生物利用度。BPA一旦进入人体,会对性发育、生殖功能等造成影响。随着对BPA与生殖代谢的研究进展,发现BPA与某些内分泌疾病有关,如性早熟、激素依赖型肿瘤(乳腺癌和前列腺癌)以及几种代谢疾病(肥胖、糖尿病和多囊卵巢综合征)。现在关于BPA最主要的研究是BPA对女性生殖功能和内分泌系统的影响。

本文综述了BPA与类固醇激素、胰岛素抵抗以及部分代谢疾病之间关系,分析BPA是通过何种途径影响与PCOS相关的类固醇激素分泌、胰岛素抵抗以及代谢异常,探讨了BPA与PCOS之间的关系。

1 BPA调节类固醇激素从而影响PCOS发展

1.1 BPA促进雄激素分泌

卵巢和肾上腺是女性雄激素的两个主要来源。雄激素包括睾酮、二氢睾酮、雄烯二酮、脱氢表

雄酮和硫酸脱氢表雄酮。

体外培养大鼠卵巢膜间质细胞的研究发现,BPA暴露导致睾酮合成增加,机制为BPA调节性腺类固醇合成关键酶17 α 羟基酶刺激卵巢间质细胞产生雄激素^[3]。同样,BPA也显著抑制两种不同的睾酮羟基酶(2-羟基酶和6-羟基酶)活性,干扰雄激素分解代谢,导致高雄激素血症^[4]。

性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)是睾酮转运的主要结合蛋白。若SHBG水平降低,则睾酮结合减少,血液中游离睾酮水平升高。BPA是一种有效的SHBG配体,可取代SHBG结合部位的睾酮,使游离睾酮浓度增加^[5]。

BPA可以通过降低芳香化酶的表达升高雄激素水平。细胞色素P450芳香化酶(cytochrome P450 aromatase, CYP19)是一种在类固醇生成最后阶段将雄激素转化为雌激素的限速酶,存在于卵巢、胎盘等组织中^[6],CYP19表达或活性降低都可造成卵巢中雄激素水平升高。有体外研究发现,BPA暴露抑制人卵巢颗粒细胞-KGN细胞中的CYP19基因转录,影响CYP19表达,且CYP19表达与BPA呈浓度依赖性^[7]。在斑马鱼BPA暴露的研究中,BPA对芳香化酶系CYP19a表达有较大影响^[8]。在成年大鼠颗粒细胞和膜间质细胞中,BPA暴露使CYP19蛋白水平显著降低^[9]。

促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)是一种对下丘脑-垂体-性腺(hypothalamus-pituitary-gonad, HPG)轴重要的下丘脑十肽,可刺激卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的释放。神经元kisspeptin在调节GnRH神经元生物学中起重要作用。BPA可通过影响GnRH细胞的类固醇反馈信号kisspeptin神经元来改变HPG轴的正常功能,导致LH和FSH异常产生,BPA的作用机制可能为影响Kiss/GnRH信号通路^[10]。此外,BPA及其类似物还可增加雌激素受体、芳香化酶拮抗剂ICI和FAD的表达,显著抑制促黄体生成素 β 和卵泡刺激素 β 的表达,升高LH和FSH水平,促进卵巢雄激素的产生^[11]。

雄激素水平升高能反向干扰BPA在体内的代谢。在高浓度丙酸睾酮条件下,一种能将BPA从体内清除的肝酶UDP-葡萄糖醛酸基转移酶2B1,其

基因表达与丙酸睾酮的浓度呈剂量依赖性降低, 雄激素水平与BPA清除率呈负相关, 在高雄激素血症条件下体内血清BPA浓度会更高^[12,13]。

以上研究表明, BPA可以通过抑制睾酮羟基酶活性、与SHBG结合、影响芳香化酶基因表达、改变HPG轴以及高雄激素反作用等不同途径来增加体内雄激素水平。

1.2 BPA影响雌激素合成

类固醇急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory, StAR)和细胞色素P450侧链裂解酶(cytochrome P450 side chain cleavage enzyme, CYP11a1)是卵泡中雌二醇生物合成途径的限速蛋白和酶。在雌二醇生成途径中, StAR将胆固醇带入膜细胞线粒体, 通过CYP11a1侧链裂解代谢成孕烯醇酮, 孕烯醇酮在膜细胞中进一步转化为孕酮、雄烯二酮和睾酮等激素, 并在多种酶如3 β -羟基类固醇脱氢酶、17 β -羟基类固醇脱氢酶的作用下转化为雌二醇^[14]。能对StAR、CYP11a1造成影响的因素, 会干扰雌二醇的生物合成。

在管饲BPA的成年雌性大鼠中, BPA暴露使颗粒细胞活力下降, 雌激素分泌减少, StAR水平显著降低^[9]。在体外超生理浓度条件下, BPA急性暴露影响孕酮和雌二醇的合成, 显著降低编码类固醇生成酶相关基因的基因表达和蛋白质水平^[15]。

研究发现, BPA暴露可降低与孕酮合成相关的StAR、铁氧还蛋白和铁氧还蛋白还原酶的基因表达, 上调与雌二醇、睾酮合成相关的CYP11a1氧化还原酶基因表达, 导致孕酮、雌二醇水平以及雌二醇/睾酮的比值显著下降^[16]。虽然BPA可靶向降低CYP11a1表达、减少孕烯醇酮水平, 但在去除BPA后CYP11a1表达可恢复, 并能产生正常水平的激素^[17]。BPA对CYP11a1的影响存在可逆性。但人类持续处于BPA暴露中, 且BPA来源复杂, 无法完全避免, 因此BPA仍能通过影响CYP11a1表达减少雌激素产生。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)是类固醇受体超家族的成员, 主要表达于发育的卵泡颗粒细胞中, PPAR γ 活化可影响雌二醇、孕酮和前列腺素的产生^[18]。有研究表明, BPA暴露会增加PPAR γ 表达, 导致FSH诱导的芳香化酶系CYP19a1

表达减少, 造成颗粒细胞中雌二醇产生减少^[19]。同样, BPA可以通过PPAR γ 激活表皮生长因子受体和细胞外信号调节蛋白增加StAR蛋白表达和升高孕酮水平, 减少雌二醇的生物合成^[20]。另外, BPA还可通过上调PPAR γ 基因表达促进脂肪生成^[21]。

除了通过上述途径影响体内雌激素水平外, BPA本身也是一种环境雌激素, 能与雌激素受体结合, 模仿雌激素的作用, 对体内雌激素水平造成影响^[22]。

综上所述, BPA可通过调节雄激素分解代谢酶、抑制雄激素转化所需芳香酶基因表达等方式来增加雄激素生物合成, 还可通过影响StAR、CYP11a1和PPAR γ 基因表达减少雌激素合成。因此BPA与类固醇激素之间存在强相关性, BPA可以影响类固醇激素的生成。

雄激素过多可导致囊肿样卵泡增多, 增加肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的患病风险, 雄激素在PCOS发病机制中起关键作用^[23]。雌激素对卵泡发育、排卵功能也有重要调节作用, 雌激素和具有雌激素作用的药物可使动物出现囊性卵泡, 诱导动物PCOS样病变^[24]。在PCOS女性中, BPA与类固醇激素呈负相关^[25]。BPA可以通过影响类固醇激素进而促进PCOS的发生与发展。

2 BPA与PCOS中胰岛素抵抗的关系

2.1 BPA损害胰腺 β 细胞

胰岛素是由胰腺 β 细胞释放的血糖调节关键激素, 可与细胞表面受体结合。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是胰岛素介导的, 对葡萄糖代谢能力降低, 导致代谢所需胰岛素增加, 胰岛素作用紊乱, 使胰腺 β 细胞产生和释放过多的胰岛素。

研究发现, BPA暴露可提高实验动物血清胰岛素水平, 造成胰腺 β 细胞生理障碍, 导致IR发生^[26]。在PCOS女性中, BPA与血清胰岛素水平呈正相关^[27]。

胰腺 β 细胞是BPA的靶细胞。BPA通过雌激素作用介导雌激素受体ER α 和ER β 促进胰腺 β 细胞增殖, 影响胰腺 β 细胞胰岛素分泌释放, 导致IR^[28,29]。BPA还能损伤胰腺 β 细胞线粒体, 诱导细胞凋亡, 影响胰岛素分泌^[30]。

另外, 有研究发现, GPR30/Glp1r-miR-338-

Pdx1信号轴是参与BPA诱导IR代偿反应的重要细胞内机制之一,也是参与BPA诱导胰岛素分泌功能障碍的机制之一^[31]。

MicroRNA(miRNA)通过影响细胞和组织对生理和病理应激反应而成为体内平衡机制的关键调节因子。miRNA介导的调节网络在维持胰岛素分泌功能方面发挥着重要作用^[32]。miR-338可调节胰腺-十二指肠同源异性基因1(pancreatic duodenum homeobox 1, *PDX1*)。PDX1又称胰岛素促进因子,在胰腺发育和β细胞功能中起关键作用,调节葡萄糖刺激的胰岛素分泌和ATP产生。BPA暴露可导致小鼠PDX1表达代偿性增加、葡萄糖耐量受损以及胰岛素分泌增多。短期BPA暴露通过激活G蛋白偶联雌激素受体1下调miR-338,而长期BPA暴露则可通过抑制胰高血糖素样肽1受体上调miR-338^[31]。

小鼠孕期BPA以雌激素受体ERβ依赖的方式影响胰腺β细胞分裂和质量,BPA暴露可直接影响生命早期阶段胰腺β细胞分裂^[33]。并且,BPA暴露能通过ERβ调节小鼠胰岛中Na⁺和K⁺通道的表达和功能,改变胰腺β细胞的电活动和细胞功能,诱导IR^[34]。

胰腺β细胞的葡萄糖刺激胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)由电活动控制,BPA暴露增强GSIS。胰腺β细胞对葡萄糖作出反应时,可产生阵发性动作电位,动作电位是由胰腺β细胞膜上离子通道激活产生,以此刺激胰岛素分泌。胰腺β细胞膜上离子通道表达或激活的任何变化都会导致胰岛素分泌改变以及葡萄糖稳态失衡。而环境相关低剂量的BPA暴露以ERβ依赖的方式改变胰腺β细胞膜上离子通道基因表达以及改变胰腺β细胞的电活动^[34]。

以上研究表明,BPA通过损伤胰岛素β细胞、调节胰岛素相关基因和影响β细胞离子通道等多种机制使胰岛素分泌紊乱、葡萄糖代谢能力降低,形成IR。

2.2 BPA降低葡萄糖摄取

BPA暴露通过诱导胰腺β细胞凋亡和降低葡萄糖转运蛋白表达减少胰岛素分泌和降低胰岛素敏感性,BPA可能是IR的危险因素。葡萄糖转运蛋白4型(glucose transporter type 4, GLUT4)促进的跨质膜转运发生缺陷,可导致葡萄糖利用率降低,促进IR发生^[35]。有动物研究发现,BPA暴露可扰乱小

鼠大脑中的胰岛素信号传导和葡萄糖转运^[36]。类似的,BPA暴露可通过干扰Akt/GLUT4途径的胰岛素信号传导,显著降低葡萄糖摄取。BPA也可降低肌肉中GLUT4的表达,减少葡萄糖摄取,导致高血糖^[26,37]。

然而,在BPA慢性暴露的3T3-L1脂肪细胞中,BPA暴露使葡萄糖吸收水平降低,但对葡萄糖转运蛋白1型、GLUT4的基因表达没有影响^[38]。同样,人脂肪细胞在经过BPA暴露8 h后对葡萄糖摄取没有改变,但在24 h和48 h后研究发现葡萄糖摄取减少^[39]。

以上研究结果的不同可能与实验对象、暴露时间和BPA浓度差异有关。但BPA暴露时间越长越能减少葡萄糖的摄取,使胰岛素水平升高,导致IR。

综上所述,BPA通过雌激素作用、损伤线粒体、影响离子通道等不同机制影响胰腺β细胞生理活性,导致胰岛素分泌紊乱。并且,BPA能干扰胰岛素信号通路,导致β细胞功能受损,阻碍葡萄糖摄取,扰乱胰岛素分泌,使得胰岛素代谢出现障碍。因此,BPA可通过影响胰岛素代谢途径和葡萄糖摄取,诱导IR的发生。

PCOS女性中约有70%的患者患有IR。IR在PCOS以及PCOS相关的代谢并发症中起着关键作用,IR可导致代偿性高雄激素血症,增加卵巢雄激素合成。雄激素增多又会降低糖原合酶表达,更利于PCOS中IR的发生。并且,IR的发生能抑制脂肪细胞的分解,降低葡萄糖的摄取,而高血糖又能导致PCOS中的炎症^[40,41]。IR和高雄激素血症是PCOS发病机制中相互关联的关键因素^[42]。由此,BPA可以通过损害胰腺β细胞、影响葡萄糖代谢造成IR,直接或间接影响PCOS的发生与发展。

3 其他

3.1 BPA干扰脂质代谢

脂联素是一种脂肪细胞特异性激素,可以通过促进脂肪酸氧化和葡萄糖代谢,减少葡萄糖的输出^[43]。在肥胖儿童中,脂联素与BPA之间存在强负相关^[44]。BPA暴露能抑制脂联素基因表达,导致脂联素释放减少^[45]。

BPA可作为一种环境致胖原,影响脂肪细胞分化、增强前脂肪细胞增殖并促进脂肪生成,并以剂量依赖的方式促进脂肪细胞脂质积累^[38],增强3T3-L1前脂肪细胞成脂转录因子基因表达^[46],增

强促炎因子表达、损害脂质代谢功能以及降低参与调控胰岛素基因表达^[47,48]。

以上研究表明, BPA能抑制脂肪组织中的脂联素释放, 上调脂肪生成相关基因, 促进脂肪细胞分化、细胞内脂质积累, 造成脂质代谢改变, 促进肥胖发展, 增加肥胖以及肥胖相关疾病的易感性。

在PCOS表型中, 肥胖不是必然存在的体征, 但肥胖会导致PCOS相关代谢变化, 如肥胖会增加IR发生, IR又促进脂肪生成。因此, BPA可通过影响脂质代谢, 形成肥胖, 促进PCOS的发生与发展。

3.2 BPA促进炎症反应

雌激素能对免疫系统中某些效应器产生影响, 发挥免疫毒性作用。BPA是类似于雌激素的环境因素, 会导致自身免疫性疾病的发生率增加^[49]。研究发现, 围产期BPA暴露可通过竞争性结合ER α 激活PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制调节性T细胞(Treg)分化, 促进辅助性T17细胞(T helper 17, Th17)分化, 导致Treg/Th17细胞免疫失衡, 增加异常免疫反应^[50]。并且, BPA还能通过激活AhR/Th17和TLR4/NF- κ B信号发挥免疫毒性作用^[51]。

妊娠相关剂量的雌二醇与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可诱导人树突状细胞(dendritic cell, DC)成熟, 增强辅助性T2细胞的反应能力^[52]。有研究发现, 在BPA与TNF- α 作用下DC产生CC趋化因子配体1(CC chemokine ligand 1, CCL1)能力增强^[53]。CCL1是一种有效的抗凋亡因子, 可为Th细胞和DC提供生存信号和召集更多的肿瘤浸润调节T细胞CCR8⁺细胞到炎症部位, 放大

某些免疫反应。PCOS患者中TNF- α 水平显著高于对照组^[54], BPA没有直接影响TNF- α , 但能与TNF- α 作用介导某些免疫反应, 加重PCOS中的炎症反应。

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是慢性炎症中的主要促炎细胞因子, 与IR和心血管异常密切相关。BPA可对IL-6造成影响。在一项meta分析中, PCOS女性的IL-6水平较高^[55]。低剂量BPA暴露可引起成熟脂肪细胞和基质血管分数细胞中的炎症分子IL-6、白细胞介素-8、单核细胞趋化蛋白1 α 明显增加, 增强促炎因子的表达^[56]。

PCOS是一种复杂的异质性疾病, 肥胖、IR和代谢综合征都常见于PCOS女性。其中, T2DM和心血管疾病在PCOS女性中患病风险较高, PCOS女性的低度慢性炎症与T2DM和心血管疾病的发病机制有关。BPA具有一定的免疫调节活性, 能增强促炎因子表达, 促进慢性炎症, 增加PCOS中T2DM和心血管疾病的患病风险。

4 小结与展望

BPA能促进雄激素分泌, 影响雌激素、孕酮等其他类固醇激素, 使类固醇激素失调, 影响卵泡发育、造成卵巢囊肿。BPA还能通过多种途径损害胰腺 β 细胞, 影响葡萄糖转运蛋白, 降低葡萄糖摄取, 干扰胰岛素分泌, 造成IR。并且, BPA还可通过影响脂肪代谢、炎症反应来增加肥胖、T2DM和心血管疾病的风险(图1)。这些研究发现都与PCOS的发生发展有关, 由此认为, BPA与PCOS之间存在一定的关联。

作为人类接触最广泛的内分泌干扰化学物,

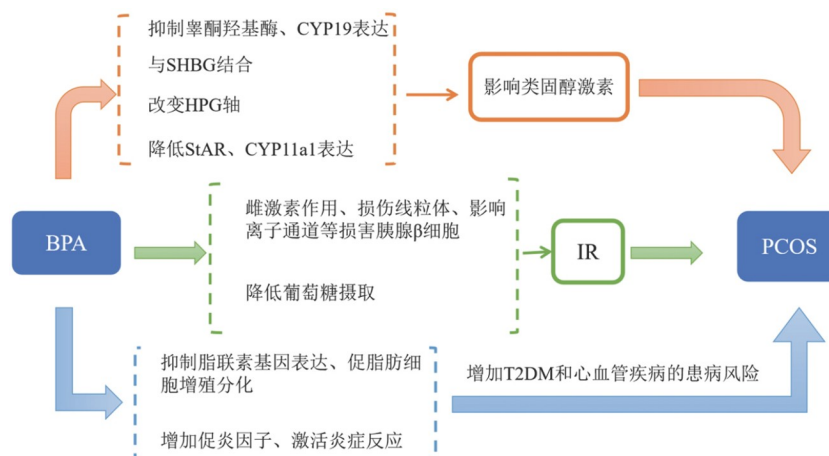


图1 BPA影响PCOS机制示意图

BPA对人体多个系统组织都有一定的影响,本文总结的BPA对人体的影响主要是其与PCOS生殖代谢相关的研究内容。通过上述研究可以明确,BPA可以通过不同途径、方式在PCOS的发病机制和发展过程中发挥一定的作用。但BPA与PCOS之间是否具有因果关系、是否存在病因联系都还未能得出确切的结论,值得更加深入的探讨研究。

参考文献

- [1] Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 182: 27-36
- [2] Geens T, Aerts D, Berthot C, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10): 3725-3740
- [3] Zhou W, Liu J, Liao L, et al. Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 283(1-2): 12-18
- [4] Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol a in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): E480-E484
- [5] Li Y, Fang L, Yan Y, et al. Association between human SHBG gene polymorphisms and risk of PCOS: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(1): 227-236
- [6] Zhao H, Zhang J, Cheng X, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 9
- [7] Watanabe M, Ohno S, Nakajin S. Effects of bisphenol A on the expression of cytochrome P450 aromatase (CYP19) in human fetal osteoblastic and granulosa cell-like cell lines. *Toxicol Lett*, 2012, 210(1): 95-99
- [8] Risalde MA, Molina AM, Lora AJ, et al. Immunohistochemical expression of aromatase cyp19a1a and cyp19a1b in the ovary and brain of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to different concentrations of bisphenol A. *Aquat Toxicol*, 2021, 237: 105876
- [9] Lee SG, Kim JY, Chung JY, et al. Bisphenol A exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by decreasing 17 β -estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(6): 663-669
- [10] Shoorei H, Seify M, Talebi SF, et al. Different types of bisphenols alter ovarian steroidogenesis: special attention to BPA. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16848
- [11] Qiu W, Liu S, Chen H, et al. The comparative toxicities of BPA, BPB, BPS, BPF, and BPAF on the reproductive neuroendocrine system of zebrafish embryos and its mechanisms. *J Hazard Mater*, 2020, 406: 124303
- [12] Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, et al. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocr J*, 2006, 53(4): 485-491
- [13] Luo Y, Nie Y, Tang L, et al. The correlation between UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms and environmental endocrine disruptors levels in polycystic ovary syndrome patients. *Medicine*, 2020, 99(11): e19444
- [14] LaVoie HA, King SR. Transcriptional regulation of steroidogenic genes: STARD1, CYP11A1 and HSD3B. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234(8): 880-907
- [15] Mansur A, Adir M, Yerushalmi G, et al. Does BPA alter steroid hormone synthesis in human granulosa cells *in vitro*? *Hum Reprod*, 2016, 31(7): 1562-1569
- [16] Shi J, Liu C, Chen M, et al. The interference effects of bisphenol A on the synthesis of steroid hormones in human ovarian granulosa cells. *Environ Toxicol*, 2021, 36(4): 665-674
- [17] Peretz J, Flaws JA. Bisphenol A down-regulates rate-limiting Cyp11a1 to acutely inhibit steroidogenesis in cultured mouse antral follicles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 271(2): 249-256
- [18] Minge CE, Robker RL, Norman RJ. PPAR gamma: coordinating metabolic and immune contributions to female fertility. *PPAR Res*, 2008, 2008: 1-19
- [19] Kwintkiewicz J, Nishi Y, Yanase T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ mediates bisphenol A inhibition of FSH-stimulated IGF-1, aromatase, and estradiol in human granulosa cells. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(3): 400-406
- [20] Pogrmic-Majkic K, Samardzija Nenadov D, Fa S, et al. BPA activates EGFR and ERK1/2 through PPAR γ to increase expression of steroidogenic acute regulatory protein in human cumulus granulosa cells. *Chemosphere*, 2019, 229: 60-67
- [21] Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, et al. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5761
- [22] Sheng Z, Wang C, Ren F, et al. Molecular mechanism of endocrine-disruptive effects induced by bisphenol A: the role of transmembrane G-protein estrogen receptor 1 and integrin $\alpha\beta 3$. *J Environ Sci*, 2019, 75: 1-13
- [23] Ye W, Xie T, Song Y, et al. The role of androgen and its related signals in PCOS. *J Cell Mol Medi*, 2021, 25(4): 1825-1837
- [24] Wu B, Shi Y, Gong X, et al. Evaluation of follicular

- synchronization caused by estrogen administration and its reproductive outcome. *PLoS One*, 2015, 10(5): e127595
- [25] Lazúrová Z, Figurová J, Hubková B, et al. Urinary bisphenol A in women with polycystic ovary syndrome – a possible suppressive effect on steroidogenesis? *Hormone Mol Biol Clin Invest*, 2021, 42(3): 303-309
- [26] Haq ME, Akash MSH, Rehman K, et al. Chronic exposure of bisphenol A impairs carbohydrate and lipid metabolism by altering corresponding enzymatic and metabolic pathways. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 78: 103387
- [27] Milanović M, Milošević N, Sudji J, et al. Can environmental pollutant bisphenol A increase metabolic risk in polycystic ovary syndrome? *Clinica Chim Acta*, 2020, 507: 257-263
- [28] Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, et al. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function *in vivo* and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(1): 106-112
- [29] Boronat-Belda T, Ferrero H, Al-Abdulla R, et al. Bisphenol-A exposure during pregnancy alters pancreatic β -cell division and mass in male mice offspring: a role for ER β . *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111681
- [30] Wang H, Wang X, Zhu Y, et al. Increased androgen levels in rats impair glucose-stimulated insulin secretion through disruption of pancreatic beta cell mitochondrial function. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 154: 254-266
- [31] Wei J, Ding D, Wang T, et al. MiR-338 controls BPA-triggered pancreatic islet insulin secretory dysfunction from compensation to decompensation by targeting Pdx-1. *FASEB Journal*, 2017, 31(12): 5184-5195
- [32] Filios SR, Shalev A. β -cell microRNAs: small but powerful. *Diabetes*, 2015, 64(11): 3631-3644
- [33] García-Arévalo M, Alonso-Magdalena P, Servitja JM, et al. Maternal exposure to bisphenol-A during pregnancy increases pancreatic β -cell growth during early life in male mice offspring. *Endocrinology*, 2016, 157(11): 4158-4171
- [34] Martínez-Pinna J, Marroqui L, Hmadcha A, et al. Oestrogen receptor β mediates the actions of bisphenol-A on ion channel expression in mouse pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 2019, 62(9): 1667-1680
- [35] James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(11): 751-771
- [36] Fang F, Chen D, Yu P, et al. Effects of Bisphenol A on glucose homeostasis and brain insulin signaling pathways in male mice. *Gen Comp Endocrinol*, 2015, 212: 44-50
- [37] Herman R, Sikojia J, Jensterle M, et al. Insulin metabolism in polycystic ovary syndrome: secretion, signaling, and clearance. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3140
- [38] Ariemma F, Esposito V, Liguoro D, et al. Low-dose bisphenol-A impairs adipogenesis and generates dysfunctional 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*, 2016, 11(3): e150762
- [39] Valentino R, D'Esposito V, Passaretti F, et al. Correction: bisphenol-A impairs insulin action and up-regulates inflammatory pathways in human subcutaneous adipocytes and 3T3-L1 cells. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0264656
- [40] Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 216
- [41] Johnson JD. On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2021, 64(10): 2138-2146
- [42] Moghetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2): 233-244
- [43] Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1031-1063
- [44] Jacobson MH, Woodward M, Bao W, et al. Urinary bisphenols and obesity prevalence among U.S. children and adolescents. *J Endocrine Soc*, 2019, 3(9): 1715-1726
- [45] Menale C, Grandone A, Nicolucci C, et al. Bisphenol A is associated with insulin resistance and modulates adiponectin and resistin gene expression in obese children. *Pediatr Obesity*, 2017, 12(5): 380-387
- [46] Phrakonkham P, Viengchareun S, Belloir C, et al. Dietary xenoestrogens differentially impair 3T3-L1 preadipocyte differentiation and persistently affect leptin synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 110(1-2): 95-103
- [47] Menale C, Piccolo MT, Cirillo G, et al. Bisphenol A effects on gene expression in adipocytes from children: association with metabolic disorders. *J Mol Endocrinol*, 2015, 54(3): 289-303
- [48] Cohen IC, Cohenour ER, Harnett KG, et al. BPA, BPAF and TMBPF alter adipogenesis and fat accumulation in human mesenchymal stem cells, with implications for obesity. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5363
- [49] Chighizola C, Meroni PL. The role of environmental estrogens and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(6-7): A493-A501
- [50] Gao L, Dong Y, Lin R, et al. The imbalance of Treg/Th17 cells induced by perinatal bisphenol A exposure is associated with activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in male offspring mice. *Food Chem Toxicol*, 2020, 137: 111177
- [51] Meng Y, Yannan Z, Ren L, et al. Adverse reproductive function induced by maternal BPA exposure is associated with abnormal autophagy and activating inflammation via mTOR and TLR4/NF- κ B signaling pathways in female offspring rats. *Reproductive Toxicol*, 2020, 96: 185-194
- [52] Uemura Y, Liu TY, Narita Y, et al. 17 β -Estradiol (E2)

- plus tumor necrosis factor- α induces a distorted maturation of human monocyte-derived dendritic cells and promotes their capacity to initiate T-helper 2 responses. [Hum Immunol](#), 2008, 69(3): 149-157
- [53] Guo H, Liu T, Uemura Y, et al. Bisphenol A in combination with TNF- α selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells *in vitro* with an estrogen-like activity. [Cell Mol Immunol](#), 2010, 7(3): 227-234
- [54] Gao L, Gu Y, Yin X. High serum tumor necrosis factor- α levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. [PLoS One](#), 2016, 11(10): e164021
- [55] Peng Z, Sun Y, Lv X, et al. Interleukin-6 levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. [PLoS One](#), 2016, 11(2): e148531
- [56] Cimmino I, Oriente F, D'Esposito V, et al. Low-dose bisphenol-A regulates inflammatory cytokines through GPR30 in mammary adipose cells. [J Mol Endocrinol](#), 2019, 63(4): 273-283