



跨透明带突起与多囊卵巢综合征卵泡发育异常*

成迪^{1,2)**} 陈玉华^{2)**} 蒋夏萍²⁾ 李兰玉²⁾ 谭毅³⁾ 李明^{4)***} 莫中成^{1,2)***}

⁽¹⁾ 湖南工程学院医学工程技术学院, 湘潭 411104;

⁽²⁾ 桂林医科大学组织学与胚胎学教研室, 广西糖尿病系统医学重点实验室, 桂林 541199;

⁽³⁾ 广西壮族自治区桂东人民医院妇产科, 梧州 543001; ⁽⁴⁾ 湖南医药学院基础医学院, 怀化 418000)

摘要 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见的内分泌代谢紊乱性疾病, 影响育龄女性的生殖健康及代谢稳态。卵泡局部微环境异常, 尤其是卵母细胞与颗粒细胞之间的物理联系障碍, 是 PCOS 卵泡发育障碍的重要机制之一。跨透明带突起 (transzonal projections, TZPs) 是颗粒细胞穿过透明带与卵母细胞建立连接的重要结构, 介导物质交换与信号转导, 在维持卵母细胞减数分裂静止、促进其发育及维持卵泡结构稳定性中发挥核心作用。近年来研究发现, PCOS 中 TZPs 数量减少、结构紊乱、功能障碍, 可能导致卵母细胞能量供应不足、细胞间信号传递受阻, 从而影响卵泡发育及排卵功能。本文综述了 TZPs 的结构特点、基本功能及变化, 探讨了在 PCOS 中高雄激素、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应及信号通路紊乱等因素对 TZPs 的破坏机制, 并总结了对 TZPs 功能恢复的潜在治疗策略, 如激素调节、代谢干预、小分子药物及信号通路靶向治疗等, 旨在为 PCOS 的发病机制及其治疗策略提供新的研究思路与理论依据。

关键词 多囊卵巢综合征, 跨透明带突起, 颗粒细胞, 卵母细胞, 卵泡发育

中图分类号 R589, R335

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0182

CSTR: 32369.14.pibb.20250182

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见的多因素、系统性的自身免疫性内分泌代谢疾病, 影响着全球约 5%~18% 的育龄女性^[1-2], 是导致女性排卵障碍和不孕的主要原因之一。临床上, PCOS 通常表现为高雄激素血症 (hyperandrogenism, HA)、稀发排卵或无排卵 (oligo-ovulation or anovulation, OA) 以及多囊卵巢形态 (polycystic ovarian morphology, PCOM)。鹿特丹诊断标准仍是共识, 2023 年国际循证指南也表明, 满足上述三项特征中的任意两项即可诊断为 PCOS, 同时, PCOS 患者也应注重代谢管理、心理健康干预和长期健康监测等^[3]。PCOS 常伴有肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 和血脂异常等代谢性并发症, 显著增加远期慢性疾病的发生风险。因此, PCOS 不仅是一种卵巢疾病, 更是一种以代谢紊乱为核心的全身性综合征, 其防治具有重要临床意义和现实紧迫性。

卵泡的形成及发育依赖于卵母细胞与颗粒细胞间密切的双向交流。颗粒细胞环绕卵母细胞, 分泌

营养物质与激素, 支持初级与次级卵泡的生长发育, 为卵母细胞的减数分裂与成熟提供必要的微环境; 与此同时, 卵母细胞也通过反馈调节促进颗粒细胞的增殖与分化^[4-5]。在这一过程中, 跨透明带突起 (transzonal projections, TZPs) 起着关键作用。研究表明, TZPs 在卵母细胞成熟、营养供应及信号转导中具有重要功能, 功能异常可能在 PCOS 的发病机制中发挥关键作用^[6-7], TZPs 结构及功能异常可促进 PCOS 的发生发展。

本文旨在综述 TZPs 的结构与功能, 探讨其在 PCOS 发生发展过程中的潜在机制及作用, 为深入探讨 PCOS 的作用机制及靶向治疗提供新思路。

* 广西研究生教育创新计划 (YCSW2023406, YCSW2024446) 和广西壮族自治区桂东人民医院横向科研项目 (2023GDHX03) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

莫中成 Tel: 0773-3680835, E-mail: zhchmo@hotmail.com

李明 Tel: 0745-2382953, E-mail: liming8311@163.com

收稿日期: 2025-04-25, 接受日期: 2025-08-03

1 PCOS的病因及发病机制

PCOS是一种复杂的内分泌及代谢性疾病，其发病机制尚未完全明确。遗传易感、神经内分泌紊乱、卵巢局部异常等多因素促进PCOS的发生发展，影响卵泡发育。

1.1 高雄激素血症

高雄激素血症是PCOS的主要致病机制之一。过量雄激素通过与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合，直接作用于颗粒细胞，影响颗粒细胞功能及卵母细胞成熟，导致排卵功能障碍，阻碍卵泡发育^[8]。同时，雄激素也可抑制芳香化酶活性，减少雌激素合成，进一步加重内分泌失衡，促进PCOS^[9]。

1.2 胰岛素抵抗与代谢异常

约75%的PCOS患者伴随着不同程度的IR。IR不仅参与PCOS的代谢紊乱，还通过内分泌途径与生殖功能异常密切相关。研究表明，高胰岛素可直接作用于卵巢膜间质细胞，增强其对黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 的反应，促进雄激素合成^[10]，且高胰岛素水平抑制肝脏合成性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG)，从而增加血清中游离睾酮的浓度，加剧高雄激素状态^[11]。因此，IR与代谢异常在PCOS的发生和发展中起着重要作用，调节IR和改善代谢异常是保护卵泡微环境、促进卵泡正常发育的重要途径。

1.3 炎症与氧化应激机制

炎症与氧化应激在PCOS的发生和发展中起着至关重要的作用。研究发现，PCOS患者常伴有低度慢性炎症，表现为促炎细胞因子 (如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL) -6) 的升高，通过激活核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 等信号通路，破坏卵泡微环境，影响卵母细胞和颗粒细胞的功能，阻碍卵泡发育^[12]。PCOS中，活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 水平升高，引起卵巢线粒体功能障碍，进而影响颗粒细胞的能量代谢，最终导致卵泡发育障碍^[13]。同时，炎症与氧化应激相互作用，会加重PCOS的代谢异常，进一步影响了卵巢功能，阻碍卵泡发育。

1.4 神经内分泌机制

PCOS患者常表现为下丘脑-垂体-卵巢 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴功能紊乱，其主要特征是促性腺激素释放激素

(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 脉冲频率增加，LH分泌增加，促卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 分泌降低，使LH/FSH比值升高，进而过度激活卵巢膜间质细胞合成雄激素^[14]。同时，高LH还可能影响卵泡的选择及优势卵泡的形成，导致排卵障碍，阻碍卵泡发育。

1.5 表观遗传与信号调控异常

在PCOS的发病机制中，表观遗传学和信号通路的异常调控发挥着重要作用。PCOS不仅与遗传易感性相关，还与表观遗传密切相关，包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA (如miRNA) 的表达异常等。研究显示，PCOS中，胰岛素受体 (insulin receptor, INSR) 基因甲基化发生变化，导致胰岛素信号转导的紊乱，加剧代谢异常^[15]。此外，PCOS中某些miRNAs的表达异常也影响卵泡发育及代谢通路^[16]。

多个信号通路的异常也影响着PCOS的发生发展。PCOS中，抑制PI3K/AKT可改善IR，改善卵巢结构功能及卵泡发育^[17]。此外，MAPK信号通路参与颗粒细胞的增殖和分化，并调控卵泡生长与选择。在PCOS患者中，促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路的过度激活导致了卵泡发育停滞和卵母细胞成熟的受限^[18]。表观遗传和信号通路异常往往是共同作用的，影响着卵泡发育及PCOS的发生发展。

2 PCOS与卵泡发育

卵泡发育需经历原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡、窦状卵泡及成熟卵泡的阶段，最后排卵。在PCOS中，卵泡的发育过程常停滞在初级或次级卵泡阶段，无法发育为成熟卵泡 (18~24 mm) 而排卵，PCOS患者单侧卵巢内通常存在着至少12个直径在2~9 mm的小卵泡，称为“囊性卵泡”，其无法发育为成熟卵泡，导致排卵功能障碍。

生理状况下，卵泡发育的各个阶段受到FSH及LH等激素的精细调控。卵巢中FSH促使卵泡发育，并通过与卵泡内颗粒细胞的相互作用促进卵母细胞的成熟；LH的激增是排卵的关键信号，通过刺激卵泡内卵母细胞成熟而促进卵巢排卵。而PCOS患者常伴随着HA和IR，卵巢内的激素平衡被破坏，LH水平过高，而FSH水平较低，影响卵泡选择，无法形成成熟卵泡。同时，高雄激素水平通过抑制颗粒细胞的功能，影响卵母细胞的成熟，进而阻碍卵泡正常发育^[14]。此外，炎症因子及卵

巢微环境异常等多种因素均会影响卵泡发育, 它们相互作用、共同影响着卵泡发育的过程。

3 TZPs的结构及基本功能

20世纪60年代, Hadek^[19]通过光学显微镜首先观察到TZPs的结构。随后, 利用透射电子显微镜和扫描电子显微镜进一步确认TZPs的来源为颗粒细胞^[20-21]。目前, 通过激光共聚焦显微镜证实, TZPs主要由F-肌动蛋白和微管构成^[22-23], 且其能够彼此接触、连接, 与卵母细胞直接接触^[13]。

3.1 TZPs的结构及形成

TZPs的形成是卵泡发育早期中一个精细调控的动态过程, 标志着卵母细胞与颗粒细胞间建立了物质与信号交流系统。原始卵泡转化为初级卵泡过程中, 颗粒细胞逐步围绕卵母细胞排列, 并分泌形成透明带(zona pellucida, ZP), 同时, 部分颗粒细胞膜向卵母细胞方向延伸出细长突起, 此过程依赖于颗粒细胞内纤丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)骨架的重构与极性延伸。卵母细胞也在TZPs的形成中发挥作用, 卵母细胞分泌的生长分化因子9(growth differentiation factor, GDF9)

和骨形态发生蛋白15(bone morphogenetic protein 15, BMP15)通过与颗粒细胞上的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)受体结合, 刺激颗粒细胞的增殖与连接蛋白(connexins, CX), 促进TZPs的形成, 并向卵母细胞方向延伸, 建立稳定的细胞间连接结构^[24]。TZPs末端与卵母细胞膜之间通过缝隙连接(gap junctions, GJs)和黏附连接(adherens junctions, AJs)进行锚定, 实现了细胞间的信号分子(如cAMP、cGMP)、代谢产物(如丙酮酸、氨基酸)等物质的高效交换。

GJs是由多种CX组成的通道结构, 卵泡中最主要的CX是CX37(connexin 37, 也称GJA4)、CX43(connexin 43, 也称GJA1), 是维持TZPs功能的核心因子^[25]。CX37主要定位在颗粒细胞通过TZPs与卵母细胞相接处, 是颗粒细胞-卵母细胞间形成功能性GJs的关键蛋白质, 可调控卵母细胞的减数分裂维持与恢复; CX43主要分布于颗粒细胞-颗粒细胞间, 对F-actin骨架的稳定性具有调控作用, 是TZPs形成过程中的重要结构支持因子^[26]。它们共同参与促进卵泡发育, 维持卵泡微环境稳定(图1)。

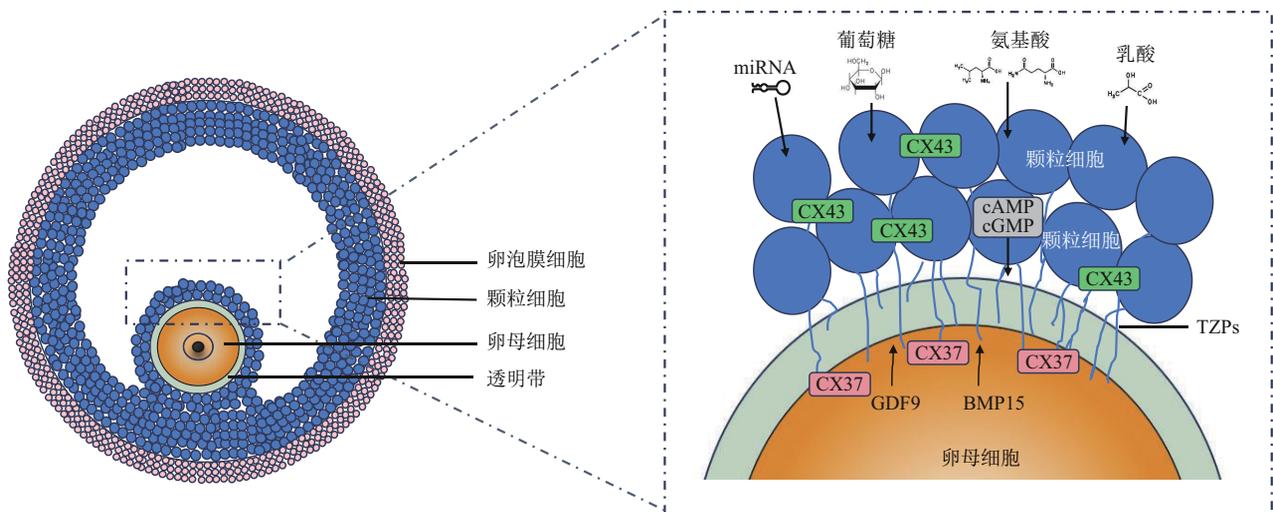


Fig. 1 TZPs serve as a bridge for material exchange between granulosa cells and the oocyte

图1 TZPs是颗粒细胞与卵母细胞物质交换的桥梁

miRNA: 微RNA; CX43: 连接蛋白43 (connexin 43); CX37: 连接蛋白37 (connexin 37); TZPs: 跨透明带突起 (transzonal projections); GDF9: 卵母细胞分泌的生长分化因子9 (growth differentiation factor 9); BMP15: 骨形态发生蛋白15 (bone morphogenetic protein 15); cAMP: 环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate); cGMP: 环鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate)。

在卵泡发育过程中, TZPs的形态发生显著变化(表1)。

3.2 TZPs参与物质交换与信号转导

TZPs通过建立颗粒细胞和卵母细胞之间的桥

Table 1 Changes of TZPs during different stages of oocyte development

表1 TZPs在卵母细胞发育不同时期的变化

卵泡发育阶段	TZPs的变化	参考文献
原始卵泡	无TZPs, 颗粒细胞与卵母细胞直接接触	[7]
初级卵泡	透明带形成, 短小的TZPs出现, 颗粒细胞与卵母细胞建立初步连接	[7, 27]
次级卵泡	TZPs数量增多、长度增加, 促进卵母细胞生长和能量代谢	[27]
窦状卵泡	TZPs数量最多, 维持卵母细胞减数分裂停滞, 促进信号和物质交换	[23]
成熟卵泡	LH刺激后TZPs断裂, 卵母细胞解除减数分裂停滞, 进入GVBD	[27]
排卵后	TZPs完全消失, 颗粒细胞转变为黄体细胞, 不再与卵母细胞相连	[7]

TZPs: 跨透明带突起 (transzonal projections); GVBD: 生发泡破裂 (germinal vesicle breakdown); LH: 黄体生成素 (luteinizing hormone)。

梁, 促进营养物质、能量代谢产物以及分子信号的交换。卵母细胞的糖酵解活性较低, 无法直接利用葡萄糖, 需要依赖颗粒细胞进行葡萄糖代谢。颗粒细胞将葡萄糖代谢为丙酮酸和乳酸, 丙酮酸进入卵母细胞的线粒体, 经过三羧酸循环和氧化磷酸化生成ATP, 为卵母细胞提供发育成熟所需的能量。TZPs的减少或功能障碍可能导致卵母细胞能量供应不足, 从而影响其正常发育^[28-29]。此外, TZPs还促进氨基酸 (如谷氨酰胺、亮氨酸) 的交换, 为卵母细胞提供必要的营养。同时, 颗粒细胞通过TZPs向卵母细胞传递mRNA、蛋白质和微RNA (miRNA), 帮助调控卵母细胞的基因表达和功能^[30-31]。

此外, TZPs在传递卵母细胞分泌的GDF9和BMP15的过程中发挥重要作用。GDF9和BMP15作用于颗粒细胞表面的受体, 可调节颗粒细胞增殖, 并促进卵泡的有序发育^[32]。随着卵泡的发育, GDF9和BMP15的表达上调, 它们参与调控卵泡的初期发育、卵母细胞的成熟过程及卵泡液的生理环境, 进而影响卵母细胞的营养供给与信号传递^[33-34]。同时, 颗粒细胞还向卵母细胞传递表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 激活卵母细胞的信号通路, 如AMP活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、MAPK等, 进而促进卵母细胞的成熟^[35-36]。

3.3 TZPs调节卵母细胞的发育进程

颗粒细胞通过TZPs与卵母细胞形成的GJs, 使信号分子得以自由扩散, 从而调节卵母细胞的减

数分裂, 直接影响卵母细胞的发育进程。颗粒细胞分泌的cAMP和cGMP通过TZPs传递到卵母细胞, 维持卵母细胞在第一次减数分裂前期——生发泡 (germinal vesicle, GV) 期处于静止状态, 确保卵母细胞在适当的发育阶段, 直到排卵时激素变化触发其进入成熟阶段。当LH水平激增时, TZPs断裂, cAMP/cGMP水平下降, 卵母细胞恢复减数分裂并进入生发泡破裂 (germinal vesicle breakdown, GVBD) 期^[37-39]。TZPs的异常断裂可能导致卵母细胞发育成熟受损, 降低排卵和受精能力, 甚至影响胚胎发育^[40]。

3.4 TZPs维持卵泡结构

通过TZPs, 颗粒细胞和卵母细胞之间形成紧密的GJs和AJs, 增强卵泡的机械稳定性, 确保卵母细胞在卵泡中的定位, 防止其因外部机械力量而移位或损伤^[32]。此外, TZPs的动态变化还能够影响ZP的形态, 维持其弹性和结构的完整性, 以适应卵泡发育过程中卵母细胞的体积增大, 同时, TZPs的存在有助于颗粒细胞维持层状排列, 并形成放射冠, 支持卵母细胞的营养供应和信号传递^[27]。排卵时TZPs会迅速断裂, 颗粒细胞与卵母细胞的直接物理联系被切断, 颗粒细胞逐渐松散, 与卵母细胞分离, 为排卵后精子穿透透明带做准备^[7]。

综上所述, TZPs作为卵泡发育过程中的关键结构, 促进了卵母细胞和颗粒细胞间的物质交换与信号转导, 对卵母细胞的发育和成熟至关重要 (图2)。

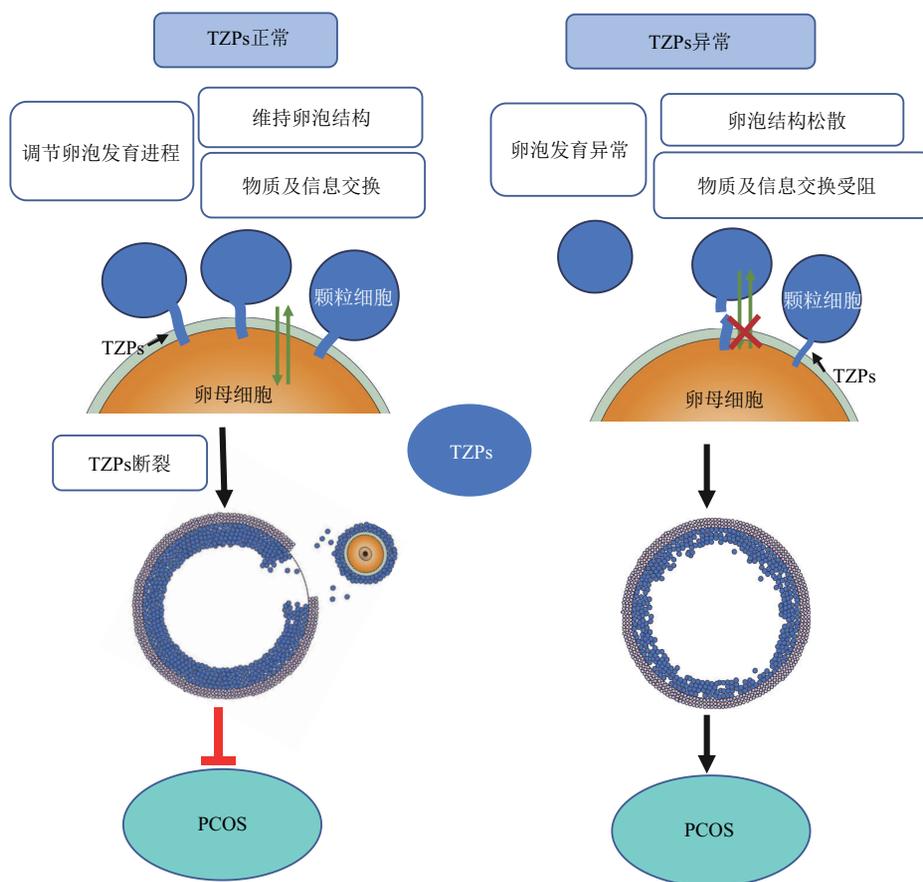


Fig. 2 TZPs regulate the follicular development process

图2 TZPs调控卵泡发育进程

CX43: 连接蛋白43 (connexin 43); CX37: 连接蛋白37 (connexin 37); TZPs: 跨透明带突起 (transzonal projections); PCOS: 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome)。

4 PCOS与TZPs异常的潜在机制

排卵功能障碍是PCOS患者的核心临床表现之一, 而卵泡的正常发育则依赖于颗粒细胞与卵母细胞之间的紧密沟通。TZPs作为二者之间的重要连接桥梁, 在卵泡发育过程中发挥关键作用。已有研究表明, 在PCOS中, TZPs出现CX表达异常, 形成数量减少, 稳定性下降等, 导致卵母细胞营养供应不足、信号转导受阻, 从而干扰卵泡成熟与排卵^[40-41], 但其具体作用机制尚不明确。

4.1 高雄激素血症对TZPs的影响

HA在PCOS的发生与发展中起着重要作用。研究表明, HA可导致卵巢颗粒细胞功能障碍, 进而影响卵母细胞的成熟及排卵^[42-44]。研究发现, AR可调控CX37与CX43的表达, 高雄激素水平会下调CX43的表达^[45-47], 而CX37和CX43的水平失

衡会破坏TZPs的结构和功能, 进而影响卵母细胞的质量及卵泡的发育^[48-50]。因此, 雄激素调控调节CX的表达而影响TZPs的结构、功能, 可能是PCOS发生发展的潜在机制之一, 值得进一步深入研究。

4.2 代谢异常对TZPs的影响

PCOS患者常伴随着代谢异常, 如IR、脂质代谢紊乱、氧化应激增强及慢性低度炎症等。IR会抑制颗粒细胞中肌动蛋白细胞骨架的形成和重塑, 阻碍TZPs的生成与延伸, 而补充胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)可改善TZPs的损伤, 进而促进卵泡发育^[51-53]。此外, PCOS相关的脂质代谢紊乱会导致卵母细胞内脂质异常积聚, 可能破坏TZPs的结构与数量, 影响卵泡发育^[54-55]。过度氧化应激也会损伤颗粒细胞的蛋白质和脂质结构, 加剧其功能障碍, 伴随的慢性

低度炎症则进一步抑制GJs相关CX（如CX37和CX43）的表达，损伤TZPs从而干扰颗粒细胞与卵母细胞间的物质交换与信号通信，最终影响卵母细胞的成熟和卵泡的正常发育^[56-58]。

4.3 信号通路异常干扰TZP形成

TZPs的形成及重塑受多种信号通路的调控。PCOS患者常伴多种信号通路功能紊乱，细胞骨架系统及细胞间连接障碍，导致TZPs数量减少、稳定性下降，影响卵泡发育。研究显示，Wnt4信号通路在颗粒细胞中表达，对卵泡成熟与类固醇的合成至关重要，其缺失会导致卵巢功能损害^[59]。环境污染物全氟辛酸（perfluorooctanoic acid, PFOA）可抑制Wnt4表达，破坏卵泡基底膜结构，降低 β 联蛋白（ β -catenin）和神经钙黏素（N-cadherin）的表达，从而减少TZPs的形成，影响卵泡发育^[28]。

此外，ERK1/2信号通路作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员，参与调节细胞增殖、存活、黏附及迁移等多种生物学过程。雌激素通过G蛋白偶联雌激素受体（G-protein coupled estrogen receptor, GPER）调控ERK1/2通路，影响TZPs的形成及卵泡发育^[60-61]。ZP由3~4种透明带糖蛋白（zona pellucida glycoproteins, ZPG）形成，如ZP1~4，其中，ZP2的缺失，会引起卵母细胞凋亡增加、ROS水平升高、TZPs数量减少^[62]。还有研究发现，Ca²⁺-钙调素依赖性蛋白激酶II β （calcium/calmodulin-dependent protein kinase II β , CaMKII β ）在TZPs的形成中发挥关键作用，其过度表达会抑制TZPs形成，并可能通过PI3K/AKT/mTOR信号通路参与PCOS的病理过程^[6]。综上所述，信号通路的紊乱影响着TZPs的结构及功能。深入探讨其分子机制，有助于揭示PCOS的作用机制，为临床干预提供潜在靶点和新的治疗思路。

4.4 多因素交互机制

PCOS中，多种病理因素常协同作用影响TZPs的结构和功能。IR引发的高胰岛素血症会进一步激活卵巢间质细胞的雄激素合成，形成“高雄-高胰岛素”正反馈回路，加剧雄激素的分泌，并进一步抑制卵泡发育^[63]。IR也可影响CX43的表达^[64]，因此推测，HA与IR可共同影响CX37和CX43的表达，损伤颗粒细胞与卵母细胞之间的缝隙连接，破坏TZPs的形成和稳定。氧化应激和慢性低度炎症也会通过激活NF- κ B、c-Jun氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）等炎症相关通路，促进颗

粒细胞凋亡，干扰细胞骨架的完整性，炎症因子IL-6、TNF- α 等的升高也与CX表达下调密切相关，进一步损害TZPs的结构和功能。此外，信号通路紊乱与代谢异常之间也存在交互作用，Wnt4表达下调会影响TZPs形成，降低FSH信号的敏感性，加剧颗粒细胞功能紊乱^[28]。PI3K/AKT和MAPK等通路在胰岛素信号与卵泡发育中具有双重调控作用^[65]，其紊乱加剧代谢异常对TZPs的影响。综上所述，PCOS中的多因素交互作用不仅复杂多样，而且彼此之间相互作用，形成了一种恶性循环，使得卵泡发育和排卵功能严重受损。

5 TZPs作为PCOS潜在治疗靶点

随着对PCOS发生发展中TZPs作用的不断深入认识，越来越多的研究提出，恢复或保护TZPs的结构与功能可能成为PCOS治疗的新策略^[6, 52, 66]。现有研究表明，调节颗粒细胞功能、提高卵母细胞代谢状态及质量，有助于恢复TZPs的完整性，进而促进卵泡的正常发育与排卵功能的恢复，改善PCOS^[29, 40, 67]。

5.1 调节激素水平

PCOS常伴随着激素水平紊乱，调节激素水平可以改善TZPs的结构与数量。通过（如螺内酯、氟他胺等）可降低血清雄激素水平，间接改善颗粒细胞及TZPs的结构和功能。研究发现，低剂量螺内酯可通过降低雄激素水平，改善内分泌紊乱及炎症水平，进而缓解PCOS症状^[68]，氟他胺同样可通过降低雄激素水平及炎症反应，促进卵巢排卵，改善PCOS^[69]。雄激素可在颗粒细胞和卵母细胞中与AR结合形成复合物，并进一步与CX37或CX43基因启动子区的雄激素反应元件（androgen response element, ARE）结合，调控CX的基因转录^[47, 70-71]。PCOS中，雄激素过高会下调CX43的表达，MII期卵母细胞数量减少，颗粒细胞间通讯减弱，影响TZPs生物维持及稳定性，导致卵泡发育障碍、排卵功能异常^[45-46, 72]。相反，在雄激素水平不足的情况下，适当补充雄激素可上调CX37的表达，增加TZPs数量及稳定性，促进卵母细胞发育及物质和信号传递^[47-48]，然而，在高雄激素状态下CX37的表达变化尚未被明确阐明，仍需进一步研究。因此提出，抗雄激素药物可间接改善TZPs的结构和功能。同时，雄激素过量会导致LH分泌增加，FSH分泌降低，使LH/FSH比值升高，进而过度激活卵巢膜间质细胞合成雄激素^[14]，进

一步破坏 TZPs 的结构功能。还有研究发现, 核心岩藻糖基化通过调节 FSH 影响 TZPs 结构, 增强卵母细胞与颗粒细胞间通信, 改善卵泡发育^[73]; 同时, 研究表明, FSH 可上调 CX 的表达, 增加 TZPs 的数量, 促进卵泡发育^[74], 且 FSH 联合双丁酰环腺苷酸 (dibutyryl cyclic AMP, dbcAMP) 可维持卵母细胞 GV 期的减数分裂静止状态, 增强 TZPs 的稳定性, 提高卵母细胞质量^[75]。因此, 通过调节激素水平, 尤其是降低雄激素和激活 FSH 信号, 可恢复颗粒细胞功能, 间接或直接增强 TZPs 的结构与功能。

5.2 改善代谢异常

改善 IR 和代谢紊乱是保护 TZPs 结果和功能的重要途径。二甲双胍是一种胰岛素增敏剂, 可降低胰岛素水平、改善卵泡微环境, 有助于恢复颗粒细胞与卵母细胞之间的双向交流。研究证实, CaMKII β 的上调会阻断肌动蛋白聚合到 TZPs 骨架中, 破坏 PCOS 大鼠 TZPs 的稳定性, 二甲双胍能调节 CaMKII β 的异常表达, 维持 TZPs 的稳定性及促进 TZPs 的形成^[41]。褪黑素通过抗氧化、抗炎和改善 IR 等优化卵巢微环境, 改善 PCOS^[76]。研究表明, 褪黑素通过上调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平, 改善氧化应激, 维持 TZPs 的结构功能及抗氧化代谢产物的供应, 促进卵巢排卵^[77]。此外, 新兴的胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂 (如利拉鲁肽) 可有效缓解 PCOS 患者糖耐量、IR 及 HA 等, 且联合二甲双胍使用后效果更加, 在改善 PCOS 的代谢异常及生殖功能方面受到关注, 未来有望成为新型治疗靶点^[78-79]。研究显示, 利拉鲁肽可影响 CX43 的表达^[80], 且利拉鲁肽还可通过抑制 CXCL10 影响 GJA1 (CX43) 的水平, 促进 TZPs 的形成, 抑制卵巢局部炎症, 改善卵巢微环境及排卵功能障碍^[81]。这些研究结果表明, 改善机体代谢异常可增强 TZPs 的稳定性和形成, 增强 PCOS 患者卵泡发育微环境与排卵功能。

5.3 小分子和信号通路

多种小分子药物及蛋白质等可通过调控卵母细胞与颗粒细胞的关键信号通路, 影响 TZPs 的形成与稳定。AMPK 激活剂阿卡地新 (AICAR, Acadesine) 能够提高卵母细胞质量, 促进 TZPs 的形成, 进而改善卵泡发育与排卵率^[82]; 牛卵母细

胞体外培养基中添加 CX37 可通过促进 TZPs 形成, 改善线粒体功能和 GSH 水平, 提高卵母细胞质量和发育成熟度^[36]; 17 β -雌二醇 (17 β -estradiol) 可通过激活 MEK/ERK 信号通路促进 CX43 磷酸化, 增强颗粒细胞与卵母细胞间的缝隙连接通讯, 维持 TZPs 结构和功能, 并促进卵母细胞减数分裂的恢复^[50]; 卵母细胞分泌因子 GDF9 和 BMP15 是 TZPs 形成和维持的关键调控分子, 研究表明 GDF9、BMP15 缺失的小鼠卵巢 TZPs 的数量减少且结构紊乱^[32, 83]。因此, 多种蛋白质和信号通路调节因子可影响卵母细胞与颗粒细胞间的通讯, 调控 TZPs 的形成与稳定, 改善 PCOS 症状。

综上所述, TZPs 是卵泡发育过程中不可或缺的桥梁结构, 其功能障碍与 PCOS 的发生发展密切相关, TZPs 的干预有望为 PCOS 的治疗开辟新路径。

6 总结与展望

PCOS 是一种复杂的内分泌代谢疾病, 严重影响女性的生殖健康。近年来, 卵泡局部微环境异常, 尤其是卵母细胞与颗粒细胞之间的通讯障碍, 被认为是 PCOS 发生发展的重要机制之一。卵母细胞与颗粒细胞通过 TZPs 实现直接的物质和信号交换, 从而维持卵泡的正常发育。大量研究证实, PCOS 患者中 TZPs 的数量减少、结构紊乱及功能受损, 与卵泡发育障碍和卵母细胞成熟率下降密切相关^[6, 41, 67]。

PCOS 中, TGF- β 信号通路、CX 等表达异常, 会导致颗粒细胞功能失调, 进而影响 TZPs 的形成与稳定。此外, 氧化应激、炎症反应和代谢紊乱等系统性因素也可间接破坏 TZPs 的微结构, 加剧卵泡发育异常。小分子药物, 如 AMPK 激动剂和 GLP-1 受体激动剂, 可通过改善颗粒细胞代谢状态、增强细胞间通讯, 促进 TZPs 修复, 并提升卵母细胞质量, 改善 PCOS。干细胞治疗、外泌体介导的信号调控等新兴策略也备受关注, 有望成为治疗 PCOS 的新方向^[84-85]。

然而, 目前关于 TZPs 在 PCOS 发生发展中的机制研究仍存在诸多不足。TZPs 的动态变化过程缺乏实时、定量监测技术, 限制了机制研究的深入。此外, 现有干预策略大多侧重于整体改善卵泡微环境, 尚缺乏针对 TZPs 结构与功能的靶向治疗手段。

实时成像技术, 如激光共聚焦显微镜和活体成

像技术, 可成为研究卵泡发育过程、特别是TZPs动态变化观察的重要工具, 有助于实时观察卵泡发育和TZPs的形成、稳定性及其动态变化, 为理解PCOS中卵泡发育异常与TZPs的药物开发可能是未来PCOS治疗的一个重要方向。通过调控CX37、CX43及F-actin的聚合, 可以恢复TZPs的功能, 改善卵泡发育和排卵功能。随着药物筛选技术的进步, 可能出现更多针对TZPs的特异性药物, 为PCOS患者带来新的治疗选择, 为早期诊断和个性化治疗提供强有力的支持。同时, 类器官模型作为一种模拟生理状态的三维细胞培养系统, 近年来在生物医学研究中得到广泛的应用。利用类器官技术, 研究人员能够在体外重建具有组织结构的卵泡模型, 模拟卵母细胞与颗粒细胞之间的相互作用, 还可以深入探索TZPs在卵泡发育过程中的作用, 以及PCOS中卵泡发育的异常机制。类器官模型不仅为药物筛选提供了新的平台, 还能够提供更加精准的卵泡发育模拟, 有助于筛选出针对TZPs的靶向治疗药物, 用来研究卵巢微环境对卵泡发育的影响, 从而为PCOS的治疗提供新的治疗靶点。此外, CRISPR-Cas9等基因编辑技术为PCOS的研究和治疗提供了强大的工具。通过基因编辑修复与卵泡发育、激素合成、代谢调控相关的基因突变或异常, 未来可以实现对PCOS的精准干预。尤其是针对FSH受体基因、AMH基因等特定基因的编辑, 可为PCOS患者提供更为有效的治疗方案。

综上所述, TZPs作为卵母细胞与颗粒细胞之间的关键连接结构, 其异常在PCOS的发病机制中扮演重要角色。进一步深入探讨TZPs的结构、功能及调控机制, 有望为PCOS的诊疗提供新的思路与靶点。

参 考 文 献

- [1] Stańczak N A, Grywalska E, Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann Med*, 2024, **56**(1): 2357737
- [2] Ulu I, Jafarzade A. Prokineticin 1 - Is it a reliable biomarker in polycystic ovarian syndrome?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, **27**(5): 1980-1984
- [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
- [4] Turathum B, Gao E M, Chian R C. The function of cumulus cells in oocyte growth and maturation and in subsequent ovulation and fertilization. *Cells*, 2021, **10**(9): 2292
- [5] Morimoto A, Rose R D, Smith K M, *et al*. Granulosa cell metabolism at ovulation correlates with oocyte competence and is disrupted by obesity and aging. *Hum Reprod*, 2024, **39**(9): 2053-2066
- [6] Chen M, He C, Zhu K, *et al*. Resveratrol ameliorates polycystic ovary syndrome *via* transzonal projections within oocyte-granulosa cell communication. *Theranostics*, 2022, **12**(2): 782-795
- [7] Clarke H J. Transzonal projections: essential structures mediating intercellular communication in the mammalian ovarian follicle. *Mol Reprod Dev*, 2022, **89**(11): 509-525
- [8] Liao B, Qi X, Yun C, *et al*. Effects of androgen excess-related metabolic disturbances on granulosa cell function and follicular development. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, **13**: 815968
- [9] Wen X, Wang L, Lv S. Follicular development and endometrial receptivity of different androgen phenotypes in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*, 2024, **15**: 1400880
- [10] Nestler J E. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod*, 1997, **12**(Suppl 1): 53-62
- [11] 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
- [12] Li J, Liu D, Zhao H, *et al*. Chinese medicine compound prescription HeQi San ameliorates chronic inflammatory states and modulates gut flora in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome mouse model. *Int Immunopharmacol*, 2024, **137**: 112491
- [13] Yan H, Wang L, Zhang G, *et al*. Oxidative stress and energy metabolism abnormalities in polycystic ovary syndrome: from mechanisms to therapeutic strategies. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, **22**(1): 159
- [14] Aasif A, Alam R, Ahsan H, *et al*. The role of kisspeptin in the pathogenesis of a polycystic ovary syndrome. *Endocr Regul*, 2023, **57**(1): 292-303
- [15] Zhong X, Jin F, Huang C, *et al*. DNA methylation of *AMHR11* and *INSR* gene is associated with the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Technol Health Care*, 2021, **29**(S1): 11-25
- [16] Cao J, Huo P, Cui K, *et al*. Follicular fluid-derived exosomal miR-143-3p/miR-155-5p regulate follicular dysplasia by modulating glycolysis in granulosa cells in polycystic ovary syndrome. *Cell Commun Signal*, 2022, **20**(1): 61
- [17] An J, Lin T, Guo X, *et al*. Regulation of the EGFR/PI3K/AKT signaling cascade using the Shengui Yangrong Decoction improves ovulation dysfunction and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fitoterapia*, 2025, **182**: 106407
- [18] Guo X, Cao Y, He Q, *et al*. Modulation of the RAC1/MAPK/ERK signalling pathway by farnesyl diphosphate synthase regulates granulosa cells proliferation in polycystic ovary syndrome. *Hum Cell*, 2024, **37**(3): 689-703
- [19] Hadek R. The structure of the mammalian egg. *Int Rev Cytol*, 1965, **18**: 29-71
- [20] Anderson E, Albertini D F. Gap junctions between the oocyte and companion follicle cells in the mammalian ovary. *J Cell Biol*,

- 1976, **71**(2): 680-686
- [21] Zamboni L. Fine morphology of the follicle wall and follicle cell-oocyte association. *Biol Reprod*, 1974, **10**(2): 125-149
- [22] Albertini D F, Rider V. Patterns of intercellular connectivity in the mammalian cumulus-oocyte complex. *Microsc Res Tech*, 1994, **27**(2): 125-133
- [23] Albertini D F, Combelles C M, Benecchi E, *et al*. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction*, 2001, **121**(5): 647-653
- [24] El-Hayek S, Yang Q, Abbassi L, *et al*. Mammalian oocytes locally remodel follicular architecture to provide the foundation for germline-soma communication. *Curr Biol*, 2018, **28**(7): 1124-1131.e3
- [25] Kidder G M, Vanderhyden B C. Bidirectional communication between oocytes and follicle cells: ensuring oocyte developmental competence. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, **88**(4): 399-413
- [26] Lowther K M, Favero F, Yang C R, *et al*. Embryonic poly(A)-binding protein is required at the preantral stage of mouse folliculogenesis for oocyte-somatic communication. *Biol Reprod*, 2017, **96**(2): 341-351
- [27] Marchais M, Gilbert I, Bastien A, *et al*. Mammalian cumulus-oocyte complex communication: a dialog through long and short distance messaging. *J Assist Reprod Genet*, 2022, **39**(5): 1011-1025
- [28] Du H, Song L, Zhao M, *et al*. Prenatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure causes reproductive toxicity by disrupting the formation of transzonal projections (TZPs) and down-regulating Wnt4/ β -catenin signaling pathway in progeny. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, **291**: 117816
- [29] Xu R, Pan M, Yin L, *et al*. C-type natriuretic peptide pre-treatment improves maturation rate of goat oocytes by maintaining transzonal projections, spindle morphology, and mitochondrial function. *Animals*, 2023, **13**(24): 3880
- [30] Fushii M, Kyogoku H, Lee J, *et al*. Change in the ability of bovine granulosa cells to elongate transzonal projections and their transcriptome changes during follicle development. *J Reprod Dev*, 2024, **70**(6): 362-371
- [31] Macaulay A D, Gilbert I, Caballero J, *et al*. The gametic synapse: RNA transfer to the bovine oocyte. *Biol Reprod*, 2014, **91**(4): 90
- [32] Clarke H J. Regulation of germ cell development by intercellular signaling in the mammalian ovarian follicle. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2018, **7**(1): e294
- [33] Gong Y, Li-Ling J, Xiong D, *et al*. Age-related decline in the expression of *GDF9* and *BMP15* genes in follicle fluid and granulosa cells derived from poor ovarian responders. *J Ovarian Res*, 2021, **14**(1): 1
- [34] Sanfins A, Rodrigues P, Albertini D F. GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony. *J Assist Reprod Genet*, 2018, **35**(10): 1741-1750
- [35] 张植, 田霄峰, 陈杰, 等. 表皮生长因子通过间隙连接蛋白调控小鼠卵母细胞成熟的研究. *生殖医学杂志*, 2024, **33**(5): 618-626
- Zhang Z, Tian X F, Chen J, *et al*. *J Reprod Med*, 2024, **33**(5): 618-626
- [36] Li Y, Chang H M, Zhu H, *et al*. EGF-like growth factors upregulate pentraxin 3 expression in human granulosa-lutein cells. *J Ovarian Res*, 2024, **17**(1): 97
- [37] Gilchrist R B, Luciano A M, Richani D, *et al*. Oocyte maturation and quality: role of cyclic nucleotides. *Reproduction*, 2016, **152**(5): R143-R157
- [38] Pan B, Li J. The art of oocyte meiotic arrest regulation. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, **17**(1): 8
- [39] Pei Z, Deng K, Xu C, *et al*. The molecular regulatory mechanisms of meiotic arrest and resumption in oocyte development and maturation. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, **21**(1): 90
- [40] Fushii M, Yamada R, Lee J, *et al*. Reestablishment of transzonal projections and growth of bovine oocytes *in vitro*. *J Reprod Dev*, 2021, **67**(5): 300-306
- [41] Hu R, Huang Y, Geng Y, *et al*. Jiawei Buzhong Yiqi decoction ameliorates polycystic ovary syndrome *via* oocyte-granulosa cell communication. *J Ethnopharmacol*, 2024, **323**: 117654
- [42] Li X, Lin Y, Cheng X, *et al*. Ovarian ferroptosis induced by androgen is involved in pathogenesis of PCOS. *Hum Reprod Open*, 2024(2): hoae013
- [43] Weng Y, Zhang Y, Wang D, *et al*. Exercise-induced irisin improves follicular dysfunction by inhibiting IRE1 α -TXNIP/ROS-NLRP3 pathway in PCOS. *J Ovarian Res*, 2023, **16**(1): 151
- [44] Zeng X, Zhong Q, Li M, *et al*. Androgen increases klotho expression *via* the androgen receptor-mediated pathway to induce GCs apoptosis. *J Ovarian Res*, 2023, **16**(1): 10
- [45] Xu G, Zhang A, Liu J, *et al*. Effects of electroacupuncture on ovarian expression of the androgen receptor and connexin 43 in rats with letrozole-induced polycystic ovaries. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, **2020**: 3608062
- [46] Wu C H, Yang J G, Yang J J, *et al*. Androgen excess down-regulates connexin43 in a human granulosa cell line. *Fertil Steril*, 2010, **94**(7): 2938-2941
- [47] Zhang Y, Xu Y, Kuai Y, *et al*. Effect of testosterone on the Connexin37 of sexual mature mouse cumulus oocyte complex. *J Ovarian Res*, 2016, **9**(1): 82
- [48] Yang S, Yang Y, Hao H, *et al*. Supplementation of EGF, IGF-1, and connexin 37 in IVM medium significantly improved the maturation of bovine oocytes and vitrification of their IVF blastocysts. *Genes (Basel)*, 2022, **13**(5): 805
- [49] Bus A, Szymanska K, Pintelon I, *et al*. Preservation of connexin 43 and transzonal projections in isolated bovine pre-antral follicles before and following vitrification. *J Assist Reprod Genet*, 2021, **38**(2): 479-492
- [50] Duan J, Chen H, Li Y, *et al*. 17 β -estradiol enhances porcine meiosis resumption from autophagy-induced gap junction intercellular communications and connexin 43 phosphorylation *via* the MEK/ERK signaling pathway. *J Agric Food Chem*, 2021, **69**(40): 11847-11855
- [51] Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the

- polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*, 2012, **33**(6): 981-1030
- [52] Amargant F, Zhou L T, Yuan Y, *et al.* FGF2, LIF, and IGF1 (FLI) supplementation during human *in vitro* maturation enhances markers of gamete competence. *Hum Reprod*, 2023, **38**(10): 1938-1951
- [53] Li Q, Yin W, Cai M, *et al.* NO-1886 suppresses diet-induced insulin resistance and cholesterol accumulation through STAT5-dependent upregulation of IGF1 and CYP7A1. *J Endocrinol*, 2010, **204**(1): 47-56
- [54] Del Collado M, da Silveira J C, Sangalli J R, *et al.* Fatty acid binding protein 3 and transzonal projections are involved in lipid accumulation during *in vitro* maturation of bovine oocytes. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 2645
- [55] He X, Wang D, Zhu F, *et al.* Astaxanthin alleviates palmitic acid-induced hindrance of porcine oocyte maturation. *Reprod Domest Anim*, 2022, **57**(11): 1440-1449
- [56] Yin C, Liu J, He B, *et al.* Heat stress induces distinct responses in porcine cumulus cells and oocytes associated with disrupted gap junction and trans-zonal projection colocalization. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(4): 4787-4798
- [57] Barrozo L G, Silva B R, Paulino L R F M, *et al.* *N*-Acetyl cysteine reduces the levels of reactive oxygen species and improves *in vitro* maturation of oocytes from medium-sized bovine antral follicles. *Zygote*, 2022, **30**(6): 882-890
- [58] Zhang P, Yang B, Xu X, *et al.* Combination of CNP, MT and FLI during IVM significantly improved the quality and development abilities of bovine oocytes and IVF-derived embryos. *Antioxidants*, 2023, **12**(4): 897
- [59] Boyer A, Lapointe E, Zheng X, *et al.* WNT4 is required for normal ovarian follicle development and female fertility. *FASEB J*, 2010, **24**(8): 3010-3025
- [60] Roskoski R. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacol Res*, 2012, **66**(2): 105-143
- [61] Xu R, Wen D, Yin L, *et al.* Estrogen influences the transzonal projection assembly of cumulus-oocyte complexes through G protein-coupled estrogen receptor during goat follicle development. *Mol Reprod Dev*, 2024, **91**(6): e23763
- [62] Wang Y, Huang H, Zeng M, *et al.* Mutation of rat Zp2 causes ROS-mediated oocyte apoptosis. *Reproduction*, 2020, **160**(3): 353-365
- [63] 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
- [64] Zhu Y, Zhu H, Wu P. Gap junctions in polycystic ovary syndrome: implications for follicular arrest. *Dev Dyn*, 2024, **253**(10): 882-894
- [65] Zhang N, Liu X, Zhuang L, *et al.* Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, **110**: 104544
- [66] Sánchez F, Lolicato F, Romero S, *et al.* An improved IVM method for cumulus-oocyte complexes from small follicles in polycystic ovary syndrome patients enhances oocyte competence and embryo yield. *Hum Reprod*, 2017, **32**(10): 2056-2068
- [67] Herta A C, Akin N, Billooye K, *et al.* Reversing complete mechanical transzonal projections disruption during mouse *in vitro* follicle culture with unaltered oocyte competence. *Biol Reprod*, 2021, **104**(6): 1373-1385
- [68] Olaniyi K S, Oniyide A A, Adeyanju O A, *et al.* Low dose spironolactone-mediated androgen-adiponectin modulation alleviates endocrine-metabolic disturbances in letrozole-induced PCOS. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, **411**: 115381
- [69] Rezaei-Golmishah A, Sadrkhanlou R, Ahmadi A, *et al.* Effects of lupeol and flutamide on experimentally-induced polycystic ovary syndrome in mice. *Iran J Basic Med Sci*, 2024, **27**(8): 1067-1076
- [70] Mohd Kamal DA, Ibrahim S F, Mokhtar M H. Androgen effect on connexin expression in the mammalian female reproductive system: a systematic review. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, **20**(3): 293-302
- [71] Firestone G L, Kapadia B J. Minireview: regulation of gap junction dynamics by nuclear hormone receptors and their ligands. *Mol Endocrinol*, 2012, **26**(11): 1798-1807
- [72] Yang M, Li J, An Y, *et al.* Effects of androgen on immunohistochemical localization of androgen receptor and Connexin 43 in mouse ovary. *Tissue Cell*, 2015, **47**(5): 526-532
- [73] Wang T, Zhang Z, Qu C, *et al.* Core fucosylation regulates the ovarian response *via* FSH receptor during follicular development. *J Adv Res*, 2025, **67**: 105-120
- [74] El-Hayek S, Clarke H J. Follicle-stimulating hormone increases gap junctional communication between somatic and germ-line follicular compartments during murine oogenesis. *Biol Reprod*, 2015, **93**(2): 47
- [75] Cayo-Colca I S, Yamagami Y, Phan T C, *et al.* A combination of FSH and dibutyryl cyclic AMP promote growth and acquisition of meiotic competence of oocytes from early porcine antral follicles. *Theriogenology*, 2011, **75**(9): 1602-1612
- [76] Ziaei S, Hasani M, Malekhamdi M, *et al.* Effect of melatonin supplementation on cardiometabolic risk factors, oxidative stress and hormonal profile in PCOS patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Ovarian Res*, 2024, **17**(1): 138
- [77] Zhang H, Li C, Wen D, *et al.* Melatonin improves the quality of maternally aged oocytes by maintaining intercellular communication and antioxidant metabolite supply. *Redox Biol*, 2022, **49**: 102215
- [78] Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, *et al.* Do GLP-1 analogs have a place in the treatment of PCOS? New insights and promising therapies. *J Clin Med*, 2023, **12**(18): 5915
- [79] Pugliese G, de Alteriis G, Muscogiuri G, *et al.* Liraglutide and polycystic ovary syndrome: is it only a matter of body weight?. *J Endocrinol Invest*, 2023, **46**(9): 1761-1774
- [80] Ramadan N M, Malek H A, Rahman K A, *et al.* Liraglutide effect on ventricular transient outward K⁺ channel and connexin-43 protein expression. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, **129**(12):

- 899-907
- [81] Zhao M, Liao B, Yun C, *et al.* Liraglutide improves follicle development in polycystic ovary syndrome by inhibiting CXCL10 secretion. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, **22**(1): 98
- [82] Liu X, Hao Y, Li Z, *et al.* Maternal cytokines CXCL12, VEGFA, and WNT5A promote porcine oocyte maturation *via* MAPK activation and canonical WNT inhibition. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 578
- [83] Carabatsos M J, Elvin J, Matzuk M M, *et al.* Characterization of oocyte and follicle development in growth differentiation factor-9-deficient mice. *Dev Biol*, 1998, **204**(2): 373-384
- [84] Hadidi M, Karimabadi K, Ghanbari E, *et al.* Stem cells and exosomes: as biological agents in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Front Endocrinol*, 2023, **14**: 1269266
- [85] Mansoori M, Solhjoo S, Palmerini M G, *et al.* Granulosa cell insight: unraveling the potential of menstrual blood-derived stem cells and their exosomes on mitochondrial mechanisms in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Ovarian Res*, 2024, **17**(1): 167

Transzonal Projections and Follicular Development Abnormalities in Polycystic Ovary Syndrome*

CHENG Di^{1,2)**}, CHEN Yu-Hua^{2)**}, JIANG Xia-Ping²⁾, LI Lan-Yu²⁾, TAN Yi³⁾,
LI Ming^{4)***}, MO Zhong-Cheng^{1,2)***}

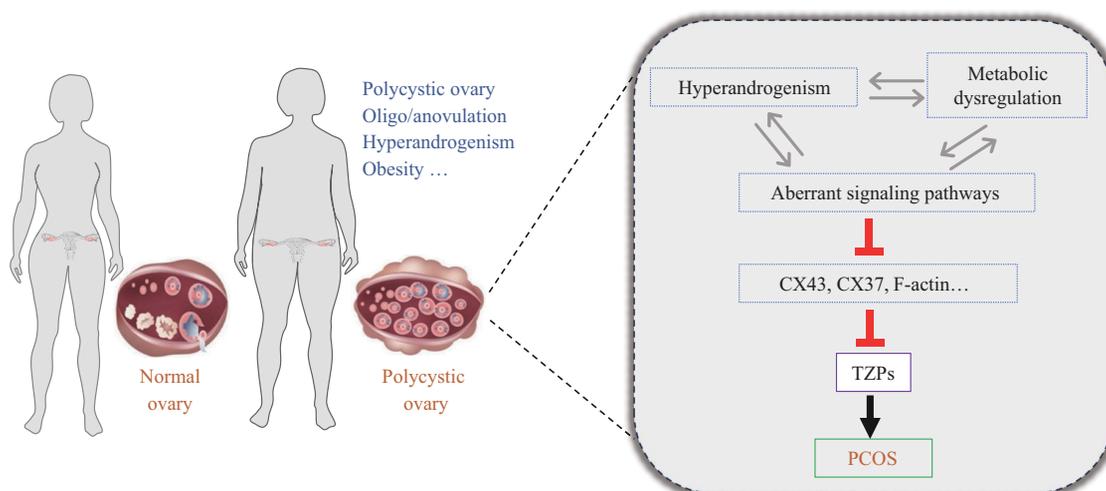
¹⁾College of Medical Engineering and Technology, Hunan Engineering University, Xiangtan 411104, China;

²⁾Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Department of Histology and Embryology, Guilin Medical University, Guilin 541199, China;

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Wuzhou 543001, China;

⁴⁾School of Basic Medical Sciences, Hunan University of Medicine, Huaihua 418000, China)

Graphical abstract



Abstract Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine and metabolic disorder affecting a substantial proportion of women of reproductive age. It is frequently associated with ovulatory dysfunction, infertility, and an increased risk of chronic metabolic diseases. A hallmark pathological feature of PCOS is the arrest of follicular development, closely linked to impaired intercellular communication between the oocyte and surrounding granulosa cells. Transzonal projections (TZPs) are specialized cytoplasmic extensions derived from granulosa cells that penetrate the zona pellucida to establish direct contact with the oocyte. These structures serve as essential conduits for the transfer of metabolites, signaling molecules (*e. g.*, cAMP, cGMP), and regulatory factors (*e. g.*, microRNAs, growth differentiation factors), thereby maintaining meiotic arrest, facilitating

* This work was supported by grants from the Innovation Project of Guangxi Graduate Education (YCSW2023406, YCSW2024446) and the Horizontal Co-operation Project of Guidong People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (2023GDHX03).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

MO Zhong-Cheng. Tel: 86-773-3680835, E-mail: zhchmo@hotmail.com

LI Ming. Tel: 86-745-2382953, E-mail: liming8311@163.com

Received: April 25, 2025 Accepted: August 3, 2025

metabolic cooperation, and supporting gene expression regulation in the oocyte. The proper formation and maintenance of TZPs depend on the cytoskeletal integrity of granulosa cells and the regulated expression of key connexins, particularly CX37 and CX43. Recent studies have revealed that in PCOS, TZPs exhibit significant structural and functional abnormalities. Contributing factors—such as hyperandrogenism, insulin resistance, oxidative stress, chronic inflammation, and dysregulation of critical signaling pathways (including PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, and MAPK/ERK)—collectively impair TZP integrity and reduce their formation. This disruption in granulosa-oocyte communication compromises oocyte quality and contributes to follicular arrest and anovulation. This review provides a comprehensive overview of TZP biology, including their formation mechanisms, molecular composition, and stage-specific dynamics during folliculogenesis. We highlight the pathological alterations in TZPs observed in PCOS and elucidate how endocrine and metabolic disturbances—particularly androgen excess and hyperinsulinemia—downregulate CX43 expression and impair gap junction function, thereby exacerbating ovarian microenvironmental dysfunction. Furthermore, we explore emerging therapeutic strategies aimed at preserving or restoring TZP integrity. Anti-androgen therapies (*e. g.*, spironolactone, flutamide), insulin sensitizers (*e. g.*, metformin), and GLP-1 receptor agonists (*e. g.*, liraglutide) have shown potential in modulating connexin expression and enhancing granulosa-oocyte communication. In addition, agents such as melatonin, AMPK activators, and GDF9/BMP15 analogs may promote TZP formation and improve oocyte competence. Advanced technologies, including ovarian organoid models and CRISPR-based gene editing, offer promising platforms for studying TZP regulation and developing targeted interventions. In summary, TZPs are indispensable for maintaining follicular homeostasis, and their disruption plays a pivotal role in the pathogenesis of PCOS-related folliculogenesis failure. Targeting TZP integrity represents a promising therapeutic avenue in PCOS management and warrants further mechanistic and translational investigation.

Key words polycystic ovary syndrome, transzonal projections, granulosa cells, oocyte, follicular development

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0182

CSTR: 32369.14.pibb.20250182