

## 普通妇科疾病及相关研究

## ·综述·

### 肠道菌群与多囊卵巢综合征关系的研究进展

张宁, 李菲, 李玲, 高海霞<sup>△</sup>

**【摘要】** 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性常见的内分泌紊乱性疾病,主要特征为稀发排卵或不排卵、高雄激素血症、胰岛素抵抗和(或)高胰岛素血症,是导致育龄期女性不孕症的主要原因之一,其发病机制至今仍不完全清楚。肠道菌群作为“成人的第二大脑”,可通过脑-肠轴途径与大脑实现相互影响,从而整合肠道和大脑之间的神经、激素、免疫学信号等多种元素。因此,肠道菌群的失调与肥胖、高脂血症以及胰岛素抵抗等代谢性疾病有极为重要的关系。肠道菌群谱的改变与 PCOS 的发病及病理过程有关,现综述肠道菌群与 PCOS 可能的发病机制。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征;代谢疾病;胰岛素抗药性;肠杆菌科;肠道菌群

**Research Progresses of the Association between Gut Microbiome and Polycystic Ovary Syndrome** ZHANG Ning, LI Fei, LI Ling, GAO Hai-xia. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China (ZHANG Ning, LI Fei, LI Ling); The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China (GAO Hai-xia)  
Corresponding author: ZHANG Ning, E-mail: ning\_zhang1975@163.com

**【Abstract】** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorders in women of childbearing age characterized by sporadic ovulation or no ovulation, hyperandrogenism, insulin resistance or hyperinsulinemia. It is one of the leading causes of infertility in women of childbearing age and its pathogenesis is still not fully clear. As "the second brain of the adult", gut microbiome can interact with the brain through the brain gut axis pathway, and integrate the nerve, hormones, immune signals and other elements. Therefore, the imbalance of gut microbiome has an important relationship with metabolic diseases such as obesity, hyperlipidemia and insulin resistance. The change of gut microbiome is closely related to the pathological process of PCOS. This paper reviews the research progresses of possible mechanisms of gut microbiome in the occurrence of PCOS.

**【Keywords】** Polycystic ovary syndrome; Metabolic diseases; Insulin resistance; Enterobacteriaceae; Gut microbiome

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:101-105)

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种发病多因性、临床表现多态性的内分泌代谢综合征,是育龄期女性内分泌失调和排卵性不孕的最常见原因之一,全球发病率为6%~10%。PCOS的病因至今尚不完全清楚,主要包括遗传因素、生活方式以及宫内因素,近年来代谢异常成为PCOS的研究热点。研究表明,人体代谢水平与肠道菌群的关系十分密切。肠道菌群通过与外界环境相互作用促进新陈代谢、免疫反应并改善肠道结构。因其数量庞大,生理作用广泛,肠道菌群基因又被看作“人类第二基因组”,与人体基因组一起通过与环境条件的相互作用,影响人体的生理代谢和病理过程。肠道菌群谱的改变与肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等内分泌代谢性疾病有着极为重要的

关系,一旦其结构发生改变,可能引起机体代谢紊乱。本文就肠道菌群在PCOS发生和发展过程中可能的作用机制的相关研究进展进行综述,以期能为PCOS的治疗提供新的帮助。

#### 1 肠道菌群的概述

**1.1 肠道菌群的结构与功能** 人体肠道微生态中定植的细菌超过1 000种,其总质量超过1 kg。肠道菌群种类繁多,其中90%是由厚壁菌和杆菌2个门组成,其次为放线菌门、变形菌门、梭杆菌门等。根据与宿主的作用关系,肠道菌群可分为3大类:有益菌、中间菌和有害菌。有益菌包括乳酸杆菌(嗜酸乳杆菌、唾液乳杆菌等)和双歧杆菌(长双歧杆菌、两歧双歧杆菌等),能抑制有害微生物、增强免疫、促进吸收、合成维生素、降低癌症发生率、减少感染以及缓解过敏反应。有害菌包括葡萄球菌、沙门氏菌和弯曲杆菌等,其可以产生毒素、增加癌症的发生率、导致便秘或者腹泻以及肠道系统紊乱,引起感染。中间菌包括肠杆菌、大肠杆菌和拟杆菌等。

基金项目:山东省科技厅重点研发计划项目(2017GSF19107)

作者单位:250011 济南,山东中医药大学(张宁,李菲,李玲);山东中医药大学附属医院(高海霞)

通信作者:张宁, E-mail: ning\_zhang1975@163.com

<sup>△</sup>审校者

**1.2 肠道菌群的检测** 以往对肠道微生物群落的研究主要采用体外分离培养菌株,纯化后分类鉴定微生物种类的方法。然而由于大部分微生物不能人工培养,免培养法在研究微生物群落中表现出许多优势。现阶段通常采用分子指纹图谱,如核糖体 DNA 扩增片段限制性内切酶分析(ARDRA)、变性梯度凝胶电泳(DGGE)和温度梯度凝胶电泳(TGGE)、末端限制性酶切片长度多态性分析(T-RFLP)等方法来研究微生物群落结构。高通量测序技术作为新一代基因测序技术,能够完成包括全基因组、转录组、宏基因组在内的多种测序,从而同时对几百万 DNA 分子进行测序,达到鉴定肠道微生物单一基因或全基因组的目的。其主流技术包括:454 测序法(基于焦磷酸测序法的超高通量测序)、Illumina 测序(以“DNA 簇”及“可逆性末端终结”为核心的高通量测序)技术和 ABI-SOLID(基于寡核苷酸连接的高通量测序)技术。其中以 Illumina 测序技术应用最广泛。代谢组学是另一个迅速发展的肠道微生物群研究领域,该研究评估与宿主-细菌代谢有关的小分子,其涵盖了人体自身基因组及其共生微生物基因组所表达的所有终产物,所得信息与生物的表型更为接近。肠道菌群和代谢组的合成数据有力证明了肠道菌群在健康和患病状态方面有着密切的联系——肠道菌群通过其基因、中间产物和代谢活力等影响着人体的代谢、活动、体质量、免疫等多方面,从而对健康和疾病产生双向影响。代谢组学的发展或许可成为应用于监测宿主健康状态的最佳手段之一。

**1.3 影响肠道菌群形成的因素** ①分娩方式,自然分娩婴儿最初的肠道菌群主要来源于母亲的产道和外周的细菌;而对于剖宫产娩出的婴儿来说,由于无法接触到母体消化道和产道内的微生物,医院环境菌群在其肠道菌群的定植过程中起重要的作用<sup>[1]</sup>。②喂养方式,母乳喂养对早期肠道微生物的菌落形成有重要的作用,对新陈代谢和免疫健康方面存在有利的影响,断奶能促使婴儿肠道微生物向成人肠道菌群结构发展,自然分娩和母乳喂养的婴儿其肠道菌群的构成较丰富且分布均衡,剖宫产和配方奶粉喂养会减少婴儿肠道优势菌群的数量。此外,孕期不恰当饮食及异常心理状态会改变子代肠道菌群的种类和数量。③使用抗生素或抗生素类药物,抗生素使用的一个主要问题是对正常健康肠道微生物群的长期改变,以及可能导致具有多种耐药性基因库的生物体内的耐药性基因水平转移<sup>[2]</sup>。

## 2 PCOS 与肠道菌群的相关性

肠道菌群参与体内多种代谢活动,PCOS 作为一种复杂的内分泌代谢紊乱性疾病,其发病与代谢性因素密切相关。近年研究表明,肠道菌群失调与 PCOS 发病或有密切联系。Guo 等<sup>[3]</sup>通过来曲唑诱导 PCOS 大鼠模型,利用实时定量荧光聚合酶链反应技术及 DGGE 法(PCR-DGGE)测定 PCOS 大鼠及对照大鼠的发情周期、性激素水平、卵巢形态及肠道菌群结构,结果表明 PCOS 大鼠发情周期异常,主要表现为雄激素合成增多,卵巢多囊样改变及卵巢颗粒细胞层减少,同时 PCOS 大鼠肠道内乳酸杆菌、瘤胃球菌及梭状芽胞杆菌减少,普氏菌增多。Liu 等<sup>[4]</sup>研究表明肠道菌群的失调与 PCOS 表型改变密切相关,主要表现为其肠道 AKK 菌及瘤胃球菌丰度与体质量、性激素水平及脑肠肽水平呈负相关。Zhang 等<sup>[5]</sup>进一步证实了 PCOS 患者的 IR、月经失调与其体内肠道通透性增加有密切联系。由此可见,肠道菌群与 PCOS 的发病密切相关,其相互作用机制仍需进一步研究。

## 3 肠道菌群参与 PCOS 发生的可能机制

卵泡发育异常是 PCOS 的核心病理特征,肠道菌群失调会提高肠黏膜通透性,而小肠通透性增加(俗称“漏肠”)会导致肠内炎症及肠道绒毛破坏,进而影响肠壁细胞间的连接,导致脂多糖(LPS)从革兰阴性菌进入体循环的进程加快,引起体内抗原-抗体反应,从而激活免疫系统和慢性炎症,妨碍胰岛素受体功能,使血清中胰岛素水平进一步升高,从而导致卵巢产生更多的雄激素并干扰正常卵泡发育<sup>[6]</sup>。Lindheim 等<sup>[7]</sup>的一项前瞻性研究纳入 24 例 PCOS 患者及 19 例健康女性,通过 QIIME(Quantitative Insights Into Microbial Ecology)软件对进行了 16S rRNA 基因扩增测序的肠道微生物进行处理分析,证实了胃肠渗漏引起的内毒素血症与慢性炎症、IR、脂肪堆积以及高雄激素血症有关。因此,肠黏膜屏障受损、肠道通透性增加导致的内毒素血症可能是诱导 PCOS 的重要因素,其可能直接或间接引起高雄激素血症、IR、慢性炎症以及代谢综合征。

**3.1 高雄激素血症** 雄激素水平升高被认为是 PCOS 患者最重要的临床特征之一,雄激素过高会导致卵泡发育成熟障碍以及卵泡壁过度增生变厚,造成排卵障碍。Kelley 等<sup>[8]</sup>对来曲唑诱导的 PCOS 小鼠模型研究发现,高雄激素血症导致小鼠大肠中细菌的种类及数量减少,主要表现为拟杆菌数量减少,厚

壁杆菌数量增多,体质量、脂肪量及血糖水平较对照组升高,表明高雄激素血症可以显著地改变肠道微生物群。Markle 等<sup>[9]</sup>在对非肥胖型糖尿病小鼠模型改变其肠道菌群的研究中发现,肠道菌群的微生物改变会影响小鼠的性激素水平,将成熟雄性小鼠的肠道菌群移植到未成年雌性小鼠体内,雌性小鼠体内睾酮水平会升高。Poutahidis 等<sup>[10]</sup>对喂养过乳酸杆菌的小鼠血清睾酮水平与未经任何处理的小鼠相比,前者血清睾酮水平升高,证明了肠道菌群改变会影响血清睾酮水平,影响代谢组学的改变,促进胰岛炎症的发生。高雄激素血症和肠道菌群在 PCOS 病理生理过程中可能相互影响,两者之间的关系有待更进一步的研究。

**3.2 IR** IR 是 PCOS 发生发展过程中的重要特征之一,高胰岛素可刺激卵泡膜细胞产生过多的雄激素,抑制肝脏合成性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG),使游离睾酮产生增多,从而干扰卵泡发育。PCOS 患者中约 50%~70%存在 IR,这类患者更容易并发代谢性疾病,IR 是高血压、心血管疾病及糖尿病的主要危险因素。越来越多的研究表明,炎症、脂代谢紊乱、肠道菌群三者机制相互作用,共同影响机体的内环境。早在 2004 年,美国的 Gordon 研究组将普通的小鼠肠道菌群移植到无菌小鼠体内,经过相同的饲养,无菌小鼠的体脂增加,并且出现 IR,这是第一次证明肠道菌群与 IR 有关<sup>[11]</sup>。Qin 等<sup>[12]</sup>通过对 2 型糖尿病的宏基因组测序发现,IR 与肠道菌群有一定的关联。张伊祎等<sup>[13]</sup>指出,肠道菌群紊乱产生的内毒素可能通过核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)炎症信号通路诱发 IR。另有研究指出血浆内毒素的水平与 IR 呈正相关。Org 等<sup>[14]</sup>运用 16S rRNA 基因测序法对 531 例患有代谢综合症的男性进行了肠道菌群的测序分析发现,肠道菌群与空腹血清中大量代谢产物密切相关,包括脂肪酸、氨基酸、脂质和葡萄糖。这确定了肠道菌群的组成和循环代谢产物之间的新关系,并为未来的研究提供了一种新资源。

**3.3 慢性炎症** 慢性炎症在 PCOS 的发病中起着重要的作用,同时也是 PCOS 的重要临床表现之一。有研究发现 PCOS 患者卵巢组织中的淋巴细胞和巨噬细胞数目异常增加,提示卵巢组织局部存在异常的慢性炎症反应。可能机制为巨噬细胞和淋巴细胞通过产生肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(IL-6),激活 NF- $\kappa$ B,引起粒细胞过早凋亡,影响

PCOS 患者体内主导卵泡的形成<sup>[15]</sup>。IR 是 PCOS 重要的病理生理学基础,胰岛素受体后的信号通路与慢性亚临床炎症信号传导存在交叉作用<sup>[16]</sup>,故慢性炎症介导 IR 对 PCOS 的发病十分重要。然而引起慢性炎症反应的源头至今尚不十分明确,Burcelin 等<sup>[17]</sup>首次提出了由肠道菌群产生的“内毒素血症”可能是启动炎症活动导致肥胖和 IR 发生的重要因素。肠道菌群产生的 LPS 是参与炎症和代谢性疾病早期发展的一个关键分子,具有内毒素作用。其可通过结合固有免疫细胞表面的 CD14-Toll 样受体 4 复合物,刺激多种炎症因子的产生,产生系统性慢性炎症;同时通过 NF- $\kappa$ B 等信号通路促进胰岛素信号通路胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)磷酸化,进一步促进了 IR。此外,有学者认为在 PCOS 患者中,高糖饮食亦可引发免疫反应和氧化应激,产生炎症介质,刺激多囊形态的卵巢产生雄激素。

### 3.4 肠道菌群与代谢综合征

**3.4.1 肠道菌群与肥胖** PCOS 患者中约有 50%伴有超重或肥胖。肥胖可减低 PCOS 患者对胰岛素的敏感性,加重 IR,导致高胰岛素血症,促进 PCOS 患者糖代谢异常的发生。陶云等<sup>[18]</sup>通过比较肥胖与非肥胖组 PCOS 患者之间的超声参数及内分泌指征的差异,得出肥胖组 PCOS 患者总胆固醇(TC)、空腹胰岛素(Ins)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均高于非肥胖组;肥胖组 PCOS 患者卵巢体积增加,血流指数及血管化血流指数升高( $P < 0.05$ ),且与 HOMA-IR 呈正相关。肠道菌群组成的改变与肥胖、2 型糖尿病、血脂异常等疾病相关。肠道菌群可通过编码大量的糖苷水解酶以增加吸收食物中能量的能力以及调控基因表达来调节脂肪代谢,从而影响脂肪在体内的储存。研究发现,肠道菌群产生的 LPS 会改变肠道通透性,进而引起系统性慢性炎症,并最终导致肥胖的发生。Zhang 等<sup>[19]</sup>比较了高脂饮食与正常饮食对高密度脂蛋白基因(Apoa-1<sup>-/-</sup>)敲除小鼠(葡萄糖耐受量受损)与同一品系的野生型小鼠的肠道菌群以及代谢的影响,采用 DNA 指纹图谱和 16S rRNA 基因测序分析肠道菌群结构,结果显示饮食改变占肠道微生物组总结构变异的 57%,而基因突变只占 12%。高脂饮食可以使有益菌减少甚至消失,使致病菌增加,从而促进代谢综合征的发生发展。提示饮食结构在肠道微生物群的形成中起着主导作用。Fei 等<sup>[20]</sup>研究发现,肠杆菌诱导的肥胖小鼠的血清内毒素负荷增加,炎症水平加重。

**3.4.2 肠道菌群与糖尿病** 研究发现肠道菌群的拟

杆菌可以调节宿主体内过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 的转运和活性,与 2 型糖尿病的发生有关。如乳酸杆菌可降低高血糖模型小鼠血糖水平和胰高血糖素水平,能够抑制肾上腺交感神经活性,减少肾上腺素的分泌,进而发挥降血糖功效。曾艺鹏等<sup>[21]</sup>对 21 例患 2 型糖尿病的肥胖者作为研究组,21 名血糖正常的肥胖志愿者作为对照组,取研究组和对照组新鲜粪便,采用 Illumina Miseq 高通量测序平台对粪便样本中所有细菌的 16S rRNA-V3 区进行 DNA 测序,分析肠道菌群物种的丰度和分布,并进行聚类分析,得出患 2 型糖尿病的肥胖人群肠道菌群的丰度和多样性下降。

#### 4 肠道菌群对代谢综合征的干预研究

**4.1 益生菌 (probiotics)** 特定的益生菌菌株可以影响胃肠道屏障的完整性,所以益生菌在改变肠道菌群及减少胃肠道疾病方面提供了有益的帮助。Wen 等<sup>[22]</sup>在研究中发现,酸奶和其他发酵乳制品中发现的益生菌可以有效地改变肠道菌群的组成,而肠道菌群反过来又会改变宿主的新陈代谢。发酵乳制品,如酸奶,可将大量乳酸杆菌输送到胃肠道。它们可能会改变肠道环境,包括抑制 LPS 产生,增加肠道上皮细胞的紧密连接。目前常用的益生菌有双歧杆菌、乳酸杆菌。Miyoshi 等<sup>[23]</sup>研究表明加氏乳杆菌 (LG2055) 具有抗肥胖的作用,并能够显著抑制脂肪积累和促炎基因的表达。与高脂饮食诱导的大鼠相比,在 LG2055 干预的大鼠肝脏中观察到三酰甘油水平降低以及脂肪合成基因表达减少,提示脂肪组织炎症状态的改善可能是 LG2055 抗肥胖作用的一种机制。在 DNA 微阵列分析显示, LG2055 在附睾脂肪组织中一般抑制促炎基因的上调,包括趋化因子 2 (CCL2) 和趋化因子受体 2 (CCR2)。

**4.2 益生元** 益生元能够选择性地促进宿主肠道内有益菌的生长繁殖,通过增加短链脂肪酸的形成改变肠道微生态的结构,从而达到促进机体健康的目的。谢晓平等<sup>[24]</sup>对 140 例健康足月儿分别接受含有与不含有低聚半乳糖/多聚果糖 (GOS/LCFOS) 的标准配方奶,观察他们在实验结束时的生长情况及大便特征,以及试验第 4 周时大便菌群的情况,研究发现 GOS/LCFOS 不影响婴儿的正常生长,并可抑制肠道梭菌属的生长。易安妮等<sup>[25]</sup>对 Balb/c 小鼠运用益生元菊糖和大蒜多糖灌胃治疗后发现,菊糖和大蒜多糖高剂量灌胃能加速恢复抗生素导致的小鼠肠道菌群失调,这 2 种益生元对内毒素的清理、免疫力

的恢复也有积极的效果。

**4.3 粪便移植 (fecal microbiota transplantation, FTM)** FTM 是从健康捐赠者的粪便中采集微生物,并将它们通过鼻胃管或胃瘘开口导入患者小肠中,帮助患者建立健康的肠道菌群环境,目前已经成功治愈了多种与肠道菌群紊乱相关的疾病。Guo 等<sup>[26]</sup>将从健康大鼠盲肠内容物中分离的的乳酸杆菌和粪便微生物移植治疗 PCOS 大鼠后,发现 FMT 组 8 只大鼠的发情周期均得到改善;在接受乳酸杆菌移植的 8 只大鼠中,其中 6 只大鼠的雄激素水平降低,2 组大鼠的卵巢形态均得到恢复。另外, FMT 组和乳酸杆菌移植组大鼠的肠道菌群结构均随着乳酸杆菌和梭菌的增多以及普氏菌属的减少而恢复。表明通过 FTM 的微生物干预对 PCOS 大鼠的治疗有一定益处。

**4.4 中医药** PCOS 的发病主要与肝、脾、肾三脏密切相关。肾精不足、冲任缺乏,脾肾亏虚、痰湿内生,或肝气郁结、化火化热,则发为此病。临床可见众多 PCOS 患者以体形肥胖、神疲乏力、食欲不振、大便不畅等脾气虚弱的证候为多见,脾虚则运化失常,脾不散精,水谷不能转化为精微物质则化饮化痰,阻滞胞宫,发为此病。正如《女科经纶》所载:“妇人经水与乳,俱由脾胃所生”。中医理论脾的功能类似于西医系统的消化系统,医学微生物学研究证明,正常菌群会产生各种消化酶,影响机体营养物质的吸收,如果肠道菌群紊乱,会导致消化系统的功能障碍,类似于中医的“脾虚证”。故临症治疗主要以健脾祛湿为主。早期研究表明四君子汤具有扶植肠道优势菌群的重要作用。此外,健脾之余佐以清热利湿、健胃消食、补益肝肾之法,对恢复 PCOS 患者正常肠道菌群结构均有帮助。研究表明脾胃湿热型慢性胃病与胃黏膜中幽门螺杆菌与乳酸杆菌数量改变有关<sup>[26]</sup>。白头翁汤具有明显的抗大肠杆菌内毒素作用,在治疗急性痢疾方面有很好的疗效<sup>[27]</sup>。谭俊青等<sup>[28]</sup>发现大剂量的黄连解毒汤对小鼠的肠道益生菌有抑制作用,降低肠道的免疫功能。赵敏<sup>[29]</sup>在山茱萸、熟地黄提取物对 4 种代表性人肠道细菌的调控实验中发现,山茱萸、熟地黄煎液与合煎液均能促进有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌的生长,同时对肠杆菌和肠球菌等有害菌的生长具有抑制作用。

#### 5 结语与展望

近年来对肠道菌群的研究涉及学科众多,还有“菌心说”、“肠脑轴”、“脑肠轴”等理论,肠道菌群刺激肠嗜铬细胞信号传导,通过迷走神经入脑,而大脑

通过影响胃肠运动的变化间接影响肠道菌群。另外还有“肠肝轴”理论,肝脏通过胆汁分泌等方式调节肠道微生态,肠道菌群的各种产物通过门静脉回流到肝脏<sup>[30]</sup>,肠道菌群影响胆碱代谢途径,降低胆碱多糖的生物利用度、胆碱合成减少,导致肝脏分泌的极低密度脂蛋白(VLDL)减少,从而引起脂肪肝。

肠道菌群是一个多元化的生态系统,参与机体的物质代谢、营养物质的吸收,与宿主相互作用,影响 PCOS 的发生与发展过程,对于 PCOS 的治疗,益生菌在肠道菌群改变方面有一定的改善作用,但研究尚少,需要后续的研究来完善肠道菌群对其的治疗。近年来中医药对肠道菌群的研究越来越多,肠道菌群与脾虚证密切相关,并且中药对改善证候方面有较好的疗效,随着实验及研究技术的进步,有关 PCOS 在肠道菌群的研究更将深入,这对对新领域干预与指导 PCOS 的治疗提供了新思路,也为中医药改善肠道菌群提供了新方法。

#### 参 考 文 献

- [1] Rautava S, Luoto R, Salminen S, et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10): 565–576.
- [2] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787–8803.
- [3] Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153196.
- [4] Liu R, Zhang C, Shi Y, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 324.
- [5] Zhang D, Zhang L, Yue F, et al. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(1): 29–36.
- [6] Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(1): 104–112.
- [7] Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168390.
- [8] Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The Gut Microbiome Is Altered in a Letrozole-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146509.
- [9] Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity [J]. *Science*, 2013, 339(6123): 1084–1088.
- [10] Poutahidis T, Springer A, Levkovich T, et al. Probiotic microbes sustain youthful serum testosterone levels and testicular size in aging mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84877.
- [11] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(44): 15718–15723.
- [12] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55–60.
- [13] 张伊祎, 赵铁耘. 内毒素诱发胰岛素抵抗机制的研究进展 [J]. *华西医学*, 2017, 32(11): 1805–1809.
- [14] Org E, Blum Y, Kasela S, et al. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 70.
- [15] 陈慧玲, 郑连文, 路英丽, 等. PCOS 中低度慢性炎症相关因子的研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(9): 2007–2011.
- [16] Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, et al. Steroidogenic pathways involved in androgen biosynthesis in eumenorrhoeic women and patients with polycystic ovary syndrome [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 158: 31–37.
- [17] Burcelin R, Serino M, Chabo C, et al. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective [J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(4): 257–273.
- [18] 陶云, 张芳, 王政强. 肥胖型与非肥胖型多囊卵巢综合征患者超声参数与内分泌指标特征比较 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(16): 3774–3776.
- [19] Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice [J]. *ISME J*, 2010, 4(2): 232–241.
- [20] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice [J]. *ISME J*, 2013, 7(4): 880–884.
- [21] 曾艺鹏, 胡燕, 吴萍, 等. 患 2 型糖尿病的肥胖人群肠道菌群分析 [J]. *检验医学*, 2016, 31(10): 848–853.
- [22] Wen L, Duffy A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes [J]. *J Nutr*, 2017, 147(7): 1468S–1475S.
- [23] Miyoshi M, Ogawa A, Higurashi S, et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice [J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(2): 599–606.
- [24] 谢晓平, 曾继凤, 徐开渝, 等. 益生元对婴儿生长及肠道菌群的影响 [J]. *四川生理科学杂志*, 2011, 33(4): 159–161.
- [25] 易安妮, 张慧晔, 刘宾, 等. 益生元对抗生素引起的肠道菌群失调的作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(4): 318–320.
- [26] 程明, 胡玲, 劳绍贤. 幽门螺杆菌和乳酸杆菌菌群失调与慢性胃病脾胃湿热证发病的关系 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(9): 1273–1275.
- [27] 胡屹屹, 穆祥, 胡元亮. 中药方剂白头翁汤抗细菌内毒素的作用研究 [J]. *中国农业大学学报*, 2011, 16(6): 132–136.
- [28] 谭俊青, 潘慧娟, 钟力, 等. 黄连解毒组方颗粒剂对小鼠肠道菌群的影响 [J]. *江西中医药大学学报*, 2012, 24(3): 69–73.
- [29] 赵敏. 山茱萸-熟地黄药对与肠道菌群的相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [30] Quigley EM. Gut bacteria in health and disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2013, 9(9): 560–569.

(收稿日期: 2017-10-20)

[本文编辑 王琳]