

· 综 述 ·

肠道菌群在多囊卵巢综合征代谢异常中的作用

丁志玲¹ 梁瑞宁²

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性最常见的一种生殖功能障碍与代谢异常并存的疾病,患病率约为 5%~10%^[1,2]。本病的危害已远不止于月经失调和不孕等生殖问题,更严重的是还存在远期并发症的风险,如肥胖、2 型糖尿病、抑郁等^[3-5]。然本病的生殖系统问题往往容易及时就诊,而相关代谢疾病常因其发展缓慢等因素易被忽视。近些年,许多生殖内分泌机构也陆续更新本病的诊治共识或建议,均认为应将 PCOS 代谢异常等并发症纳入 PCOS 诊治之内^[6,7],故早期筛查并干预 PCOS 代谢异常显得尤为必要^[8]。有研究表明肠道菌群失调可以引起多种代谢性疾病的发生发展^[9-11]。探讨肠道菌群在 PCOS 代谢异常中的作用,为本病的发病机制研究和相关临床治疗提供新的突破。

1 肠道菌群

1.1 肠道菌群结构与功能 肠道是人体巨大的微生态系统,定植于肠道的微生物集合统称为肠道菌群。人体的肠道菌群种类繁多,其中厚壁菌和杆菌 2 门占 90%,其他则由放线菌门、变形菌门、梭杆菌门等组成。依据和宿主的作用关系将肠道菌群归为 3 大类:有益菌、中间菌与有害菌。有益菌(包括乳酸杆菌、双歧杆菌)主要作用是增强免疫、促进吸收等。有害菌(如葡萄球菌、沙门氏菌等)则导致肠道功能紊乱,引起感染等。中间菌则包括大肠杆菌及拟杆菌等。

1.2 肠道菌群与代谢性疾病 肠道菌群作为人体内环境因素,发挥其正常的生理功能,与人体健康息息相关。目前认为肠道菌群直接参与营养吸收、生物屏障、免疫调节、脂肪代谢、抗肿瘤等诸多生理过程,在调节人体正常健康方面具有很重要的地位^[12],如果失

调或者结构改变,则可以引起机体代谢紊乱^[13]。如肥胖,在人类的大样本研究及 Meta 分析已证明肠道菌群和肥胖两者密切相关^[14,15]。肠道菌群的变化还与肠易激综合征、炎症性肠病、抑郁、糖尿病、心脑血管疾病等多种疾病的发展紧密相连,已经成为一系列代谢性疾病防控的新方向,即肠道菌群在代谢疾病中发挥着重要作用^[16]。

2 PCOS PCOS 临床表现具有高度异质性,其两大主要临床症候群为内分泌异常和代谢异常。流行病学调查显示,大部分 PCOS 存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),而 IR 与肥胖、糖脂代谢紊乱等不良后果密切相关,与健康女性相比,远期出现心血管疾病的患病率增加 3~5 倍^[17]。研究表明伴有肥胖的 PCOS 患者患糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)与 2 型糖尿病风险分别是:31%~35%、7.5%~10%^[18]。高雄激素血症(hyperandrogenism, HA)和高胰岛素血症是 PCOS 和代谢综合征(metabolic syndrome, MS)互相作用的重要危险因素,对于伴有肥胖、IR、HA 及血脂异常等代谢异常均可导致 MS 的发生^[4]。血脂异常在 PCOS 患者中也很常见,有研究表明伴有脂代谢异常的 PCOS,心肌梗死等心脏局部缺血性疾病的发生率是正常人群的 7 倍以上^[17]。脂代谢在某种程度上受 IR 影响,大量游离的脂肪酸不断堆积在肝脏继而形成非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[19],且 NAFLD 与性激素结合球蛋白、肥胖、IR、MS 及 PCOS 关系密切^[20],说明脂代谢紊乱程度对于 PCOS 远期并发症的严重程度具有预测作用^[4]。另外代谢异常的 PCOS 患者不仅增加其它相关疾病发生的风险,且对生殖健康的影响也不容小觑。有研究表明伴有肥胖、糖脂代谢异常的 PCOS,出现无排卵、不孕、先兆流产、孕产期并发症风险增加、不良妊娠结局等^[21-23]。因此,进行代谢指标筛查有助于 PCOS 健康风险评估,指导临床长期管理^[24]。

3 肠道菌群失调与 PCOS 异常关系

PCOS 易出现代谢系统症状,目前关于肠道菌群与 PCOS 相关性的研究主要在于代谢性因素,如 HA、IR 和 MS 等^[25]。有研究表明,肠道菌群失调和 PCOS

基金资助:国家自然科学基金资助项目(No. 81860865);国家自然科学基金资助项目(No. 81560783);江西省重点研发资助项目(No. 20181ACG70016)

作者单位:1. 江西中医药大学临床医学院(南昌 330006);2. 江西中医药大学附属医院妇科(南昌 330006)

通讯作者:梁瑞宁, Tel: 13367002131, E-mail: jack169@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190621. 119

发病密切相关,有研究者利用来曲唑诱导 PCOS 模型小鼠观察肠道菌群微生物,结果发现 PCOS 模型小鼠肠道菌群发生改变^[26];Guo Y 等^[27]证明来曲唑诱导 PCOS 模型小鼠,给以乳酸杆菌或者移植健康小鼠的粪便微生物治疗,结果发现 PCOS 模型小鼠的生殖功能障碍得到改善。

3.1 糖代谢 IR 与其随后伴发的高胰岛素血症、异常血糖是 PCOS 糖代谢紊乱的主要表现^[8],其中糖尿病是 PCOS 严重并发症之一,然而 IR 却是糖尿病发生的重要因素。流行病学显示,50% 以上 PCOS 患者伴有 IR 及代谢指标异常^[19]。因 PCOS 患者存在 IR,使得血液中葡萄糖无法正常进入细胞,而被分解代谢,同时还影响脂肪及蛋白质的合成代谢,使糖、脂肪与蛋白质代谢紊乱,导致肥胖、高血压、高血脂的发生^[7,25]。有研究证实 IR 和肠道菌群的改变具有一定的关系^[28,29]。Gordon 研究组于 2004 年通过菌群移植实验,首次证明肠道菌群与 IR 有关^[30]。随后 Zhang D 等^[31]也通过研究证实 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。

3.2 脂代谢 在 PCOS 患者中血脂异常的患病率竟高达 70%^[4],然血脂异常与 IR 呈正相关性^[32]。国内大样本表明,PCOS 患者中约 43.27% 为超重或肥胖,肥胖的 PCOS 患者对胰岛素敏感性降低,IR 增强,高胰岛素血症发生,继而使 PCOS 患者糖代谢异常,IR 反过来影响肝脏合成和脂肪代谢继而促使血脂异常^[33]。丹麦的一项研究利用宏基因组学对非肥胖和肥胖个体的肠道菌群进行基因图谱分析发现,肥胖者菌群丰度明显降低,并伴有 IR、血脂异常^[34]。有研究者将肥胖者的肠道菌群移植到低脂饮食喂养的无菌小鼠后,发现小鼠的身体脂肪含量明显增加^[35]。Zhang C 等^[36]通过比较高脂饮食与正常饮食对高密度脂蛋白基因敲除小鼠与同品种的野生型小鼠的肠道菌群及代谢的影响,结果发现肠道菌群总结构微生物的 57% 变异是由饮食改变,然基因突变只占 12%。均上提示肠道菌群的改变可以提高宿主吸收食物能量的能力,并参与调控基因表达调节脂肪代谢,继而影响脂肪在体内的储存。所以说对于 PCOS 肥胖患者,通过改善生活方式,增加低脂膳食摄入及增强相关运动,比仅用促排卵药物更能有利于改善妊娠结局^[37,38]。

3.3 MS 早在 1988,Reaven 首次提出 MS 是一组复杂的代谢紊乱症候群,主要特征为肥胖、高血糖、高血脂及高血压等。研究显示 PCOS 患者的 MS 发生率正在增加,然国籍、种族的差异,这种发病率并不均匀^[39]。多项荟萃分析结果表明,与健康人对照,

PCOS 患者更易发生 MS^[40,41]。然而微生物种群改变与多种 MS 疾病的发生密切相关^[10,11]。为了验证肠道菌群失调在 MS 的作用及 MS 借助微生物群进行传播,有研究者对 TLR-5 缺陷型小鼠进行研究,发现其代谢状态的改变和肠道菌群结构的变化直接相关,此外将其菌群移植到野生型无菌小鼠后,结果表明无菌鼠同样出现代谢综合征的相关临床表现^[42]。

3.4 肠道菌群对代谢异常的 PCOS 患者生殖影响 IR 是 PCOS 生殖功能障碍及糖脂代谢异常的病理基础,是本病发生发展过程中的重要机制。有研究者认为 PCOS IR 作用十分复杂,在胰岛素参与代谢的过程中,每个程序的差错均可导致胰岛素的增多,升高的胰岛素刺激卵泡膜细胞产生过多的雄素,阻碍性激素结合球蛋白的合成,使游离睾酮产生增多,从而干扰卵泡发育,最终导致 PCOS 患者生殖障碍^[43]。PCOS 为高雄激素和低雌激素水平状态。与健康女性比较,PCOS 女性的肠道细菌数量往往较少^[44,45],并且肠道菌群数量的改变和性激素密切相关^[46],且睾酮的产生与肠道内梭状芽胞菌有关^[47]。加州大学圣地亚哥医学院的研究人员进一步研究发现 PCOS 患者的确比健康人拥有更少的肠道细菌,似乎与睾丸激素水平升高有关^[48]。

4 肠道菌群及中医药的治疗 中医学尚无 PCOS 病名,据其临床表现,可将其归属于中医学“闭经”、“不孕”、“月经后期”或“癥瘕”等范畴。由于本病证型尚未统一,病机及治法各异,但众多医家对 PCOS 病因病机的认识,依旧遵循“肾主生殖”理论,认为肾虚是根本,肝、脾、肾三脏功能失常导致湿热、痰浊、瘀血为标^[49]。有研究统计表明,PCOS 湿热兼证居多^[50]。江月斐等^[51]发现,清热化湿复方治疗脾胃湿热型肠易激综合征的机制,可能是通过调节肠道细菌比例、抑制需氧菌的过度生长、促进厌氧菌的生长而发挥作用。冯新格等^[52]研究发现清热利湿中药通过干预肠道菌群继而发挥治疗 2 型糖尿病的作用。小檗碱是黄连的有效成分,有研究者将小檗碱用于 PCOS 患者治疗,结果表明患者的整体 IR 水平得到改善,其它相应的代谢指标也有所下降。

PCOS 早期以生殖紊乱为主,后期则以代谢系统紊乱为主。肠道菌群作为一个多元化的生态系统,可通过多环节、多途径参与 PCOS 的发生发展。清热利湿药可通过调节肠道菌群,恢复正常的肠道微生态,然具体作用途径和机制如何? 肠道菌群又是通过怎样的途径影响 PCOS 的代谢,乃至生殖功能,均未知晓。故借助现代技术手段,对肠道菌群的深入研究,有望成

为 PCOS 的治疗新思路,为中医药治疗提供新方向。

参 考 文 献

- [1] Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence and phenotypes of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(1): 6–15.
- [2] McCartney CR, Marshall JC. Clinical practice. Polycystic ovary syndrome[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(1): 54–64.
- [3] Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology and molecular genetics of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(5): 487–525.
- [4] 刘佳, 俞楚仪, 马红霞, 等. 多囊卵巢综合征远期并发症及防治的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 37(2): 172–174.
- [5] Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(10): 2396–2403.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1): 2–6.
- [7] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2013, 98(12): 4565–4592.
- [8] 陈丽娜, 官文征, 王秀霞. 多囊卵巢综合征糖脂代谢异常筛查及管理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(3): 283–286.
- [9] Sohail M, Althani A, Anwar H, et al. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus[J]. *Exp Diabetes Res*, 2017(9): 1–9.
- [10] Aronwisnewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery[J]. *Gut*, 2019, 68(1): 70–82.
- [11] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiology*, 2017, 5(1): 12–14.
- [12] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369–2379.
- [13] Sonnenburg JL, Backhed F. Diet microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 56–64.
- [14] Sze MA, Schloss PD. Looking for a signal in the noise: Revisiting obesity and the microbiome[J]. *Microbiology*, 2016, 7(4): 1–7.
- [15] Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1031–1038.
- [16] Tran CD, Grice DM, Wade B, et al. Gut permeability, its interaction with gut microflora and effects on metabolic health are mediated by the lymphatics system, liver and bile acid[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(8): 1339–1353.
- [17] Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms[J]. *J Med Life*, 2015, 8(2): 142–145.
- [18] Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—part 2[J]. *Endocrine Pract*, 2015, 21(11): 1291–1300.
- [19] Hua X, Sun Y, Zhong Y, et al. Low serum sex hormone-binding globulin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(6): 877–883.
- [20] Morandi A, Maffei C. Predictors of metabolic risk in childhood obesity[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 82(1): 3–11.
- [21] Neven ACH, Laven J, Teede HJ, et al. A summary on polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines[J]. *Semin Reprod Med*, 2018, 36(1): 5–12.
- [22] 李宣, 丁卫, 刘嘉茵, 等. 血脂异常对多囊卵巢综合征患者 IVF/CSI 妊娠结局的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(6): 402–408.
- [23] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(1): 1–7.
- [24] 钱易, 马翔. 多囊卵巢综合征诊断标准解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(3): 265–267.
- [25] 徐洁颖, 陈子江, 杜艳芝. 肠道菌群与多囊卵巢综合征发病关系的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(8): 1250–1255.
- [26] 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): 1–17.
- [27] Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): 1–15.

- [28] Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance[J]. *Physiology*, 2016, 31(4): 283–293.
- [29] Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(1): 39–58.
- [30] Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44): 15718–15723.
- [31] 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*, 2014, 172(1): 29–36.
- [32] 胡伟, 王瑜. 多囊卵巢综合征患者血脂代谢异常及与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(13): 93–95.
- [33] Shi Y, Guo M, Yan J, et al. Analysis of clinical characteristics in large-scale Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Neuroendocrinol Lett*, 2007, 28(6): 807–810.
- [34] le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 541–546.
- [35] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. *Science*, 2013, 341(6150): 1079–U49.
- [36] 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.
- [37] Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline[J]. *Med J Aust*, 2011, 195(6): S65–S112.
- [38] Witchel SF, Recabarren SE, Gonzalez F, et al. Emerging concepts about prenatal genesis, aberrant metabolism and treatment paradigms in polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrine*, 2012, 42(3): 526–534.
- [39] Chan JL, Kar S, Vanky E, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(2): 189.e1–189.e8.
- [40] Behboudi-Gandevani S, Tehrani FR, Dovom MR, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 32(5): 343–353.
- [41] Hallajzadeh J, Khoramdad M, Karamzad N, et al. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2018, 10(2): 56–69.
- [42] Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5[J]. *Science*, 2010, 328(5975): 228–231.
- [43] 刘桢, 梁瑞宁, 李佩双. 多囊卵巢综合征代谢异常特点及中医认识[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(5): 654–656.
- [44] Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility[J]. *Eur J Obstet Gynec*, 2016: 220–226.
- [45] 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.
- [46] Rui L, Chenhong Z, Yu S, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8(2): 1–10.
- [47] Ridlon JM, Ikegawa S, Alves JMP, et al. *Clostridium scindens*: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2437–2449.
- [48] Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism[J]. *JCEM*, 2018, 103(4): 1502–1511.
- [49] 王鑫, 侯丽辉. 多囊卵巢综合征中医证型相关研究进展[J]. *中医临床研究*, 2013, 5(5): 117–118.
- [50] 余玲玲, 梁瑞宁, 魏俊英. 多囊卵巢综合征的中医证候研究[J]. *河南中医*, 2013, 33(7): 1171–1172.
- [51] 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 清热化湿复方对腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证肠道微生物生态影响的初步研究[J]. *福建中医学院学报*, 2008, 18(4): 1–4.
- [52] 冯新格, 严育忠, 曾艺鹏, 等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病湿热证肠道菌的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(8): 1110–1112.

(收稿: 2019-03-11 在线: 2019-07-23)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶