DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220107

# 多囊卵巢综合征与生殖道及肠道微生物组的相互作用

郭璇颖，刘芬婷，李蓉，周平*

（北京大学第三医院，北京 100191）

【摘要】多囊卵巢综合征（Polycystic Ovary Syndrome, PCOS）是育龄女性最常见的内分泌代谢疾病之一，以高雄激素血症、多囊卵巢、稀发排卵或无排卵为主要临床特征。PCOS发病率高、表型复杂，病因及病理生理学机制尚不明确。近年来，有不少研究聚焦于人体微生物组在PCOS病理生理学机制中的作用。因此，本综述以多囊卵巢综合征与生殖道、肠道微生物组的相互作用为主题，总结探讨了PCOS患者的微生物组特征、PCOS如何影响人体微生物组以及人体微生物组在PCOS发生发展中的作用。

【关键词】多囊卵巢综合征；肠道微生物组；生殖道微生物组；病理生理

**中图分类号**：R711.75，R363.2+1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）01-0052-06

# Interaction of PCOS with the reproductive tract and gut microbiome

Guo Xuanying, Liu Fenting, Li Rong, Zhou Ping*

（Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China）

【**Abstract**】Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine metabolic disorders in women of childbearing age, characterized by hyperandrogenemia, polycystic ovary, sparse ovulation or anovulation. PCOS features high incidence, complex phenotype, and unclear etiology and pathophysiology. In recent years, many studies have focused on the role of the human microbiome in the pathophysiology of PCOS. Therefore, this review focuses on the interaction of PCOS with the reproductive tract microbiome and the gut microbiome, and summarizes the characteristics of the microbiome of PCOS patients, how PCOS affects the human microbiome, and the role of the human microbiome in the development of PCOS.

【**Keywords**】Polycystic ovary syndrome; Gut microbiome; Reproductive tract microbiome; Pathophysiology

## 引言

多囊卵巢综合征（Polycystic Ovary Syndrome，PCOS）是女性最常见的生殖内分泌疾病之一，影响全球约5%~9%的育龄妇女[1]，中国社区育龄女性的患病率约为5.6%[2]。鹿特丹标准是临床最常采纳的诊断标准[3]，诊断需满足以下三个标准中的两个：稀发排卵或无排卵、雄激素过多（生化和/或临床）、多囊卵巢，而2018年版《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》将月经稀发或闭经或不规则子宫出血视为诊断的必要条件。多囊卵巢综合征的临床表现具有异质性，是一种影响女性健康多个方面的复杂疾病。PCOS患者面临较高的不孕症风险、肥胖、代谢功能障碍、多毛、痤疮乃至心理健康问题及远

**收稿日期**：2022-03-22；**修回日期**：2022-03-29

**基金项目**：国家自然科学基金青年项目（82101714）；中国博士后基金面上项目（2021M690259）

**通讯作者**：周　平（1990-），女，山东莱芜人，助理研究员，主要从事生殖内分泌相关疾病及药物干预的研究。E-mail: zhoup0520@163.com

期的癌症、心血管事件风险的上升等[1, 4, 5]。PCOS的激素水平同样也具有异质性，其典型特征为血清睾酮、抗苗勒管激素和促黄体生成素（Luteinizing Hormone，LH）水平升高但血清促卵泡激素通常正常[6]。同时，PCOS虽以育龄期妇女症状和体征较为显著，但是其影响可从儿童期持续至绝经期[7]。

PCOS的病理生理机制较为复杂，多种机制途径间有着错综复杂的相互作用。遗传因素和环境因素共同介导了PCOS的发生。多囊卵巢样改变、高雄激素血症、胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷及母亲患PCOS是可遗传的危险因素。雄激素暴露、胎儿发育不良、获得性肥胖则是主要的环境因素[5, 8]。功能性卵巢雄激素过多症（通常由卵巢内在因素引起）、高胰岛素血症和肥胖、LH过多（下丘脑—垂体—卵巢轴功能紊乱）是PCOS较为主流的病理生理学观点[9, 10]。作为一种极具复杂性的代谢内分泌疾病，人体微生态与PCOS的病理生理学机制的相互作用是研究热点之一。众多研究表明，肠道菌群与性激素水平和代谢都有较为密切的联系，例如，对雄性、雌性小鼠切除性腺，拟杆菌水平的变化趋势相反[11, 12]；代谢紊乱（如肥胖、2型糖尿病）的患者肠道微生物组与健康人群不同[13, 14]。因此，作出PCOS与肠道微生物组存在相互作用的假设是合理的，相关领域的研究也开展较多。与此同时，既往研究指出，生殖道微生物组与性激素水平和代谢也存在相关性[15, 16]。因此，本文将围绕多囊卵巢综合征与肠道、生殖道微生物组相互作用及其可能机制的研究进展，对相关研究进行总结和展望。

## 1 生殖道微生物群与PCOS

越来越多的证据表明生殖道微环境与生殖健康和后代的长期健康密切相关，因此，女性生殖道微生物群的组分及其在生殖系统相关病理生理机制中的作用近年来备受研究者关注。随着二代测序、基因芯片等新技术的应用，研究者对人类生殖道微生物组的组分有了更深入、全面的认知。女性生殖道微生物组约占女性体内细菌总量的9%[17]，且其组分特点与其他灵长类动物不同，以乳酸杆菌为主要类群[18]。由于取材等原因，生殖道微生物组中以阴道微生物组的相关研究最为丰富，但曾认为是无菌环境的上生殖道也发现了微生物群。健康的阴道微生物组以乳酸杆菌属为主，而上生殖道则含有密度较低但异质性较大的细菌菌株[19, 20]。内源因素（如遗传、激素水平）和外源因素（如性行为、生活习惯）共同影响生殖道微生物组[21]。

### 1.1 PCOS患者的生殖道微生物组

针对PCOS患者生殖道微生物组的相关研究开展较少，且都集中于近两年。一个1996年的动物实验报告[22]，在多囊卵巢小鼠阴道微生物组中未观察到与对照组类似的周期性改变。虽然多囊卵巢小鼠的生殖道细菌组分与发情期大鼠类似，但细菌定植却有所增加，如若利用人绒毛膜促性腺激素诱发其排卵，则能观察到细菌定植减少。这一实验指出，周期性排卵的缺失可能会影响阴道微生物的定植，而这与PCOS患者面临的问题有相似之处。2020年，一个纳入39名PCOS患者和40名健康妇女的病例对照研究显示，尽管PCOS患者的阴道清洁度与对照组并无统计学差异，但PCOS患者阴道炎的病史更为常见[23]。微生物组多样性的相关研究分为两个维度，代表物种数量的α多样性和代表群落间相似性的β多样性。针对阴道微生物α多样性的研究结果存在矛盾，Hong等[24]的研究报告，在校正年龄、BMI、阴道清洁度等条件后，PCOS组的Chao1指数仍高于对照组，Tu等[23]的研究也支持了这一观点，但Lu等[25]的研究为排除阴道炎的影响，将PCOS组和对照组进一步分为乳酸杆菌属为主的LD-组和非乳酸杆菌属为主的NLD-组。结果显示，LD-PCOS组的Chao-1指数低于LD-对照组，但NLD-PCOS组和NLD-对照组间并未观察到显著差异。而β多样性的结果较为统一，PCOS组和对照组无显著差异。与生殖道乳杆菌属水平相关的研究结果显示，PCOS患者的乳杆菌属丰度低于对照组（尤其是卷曲乳杆菌）。而与对照组相比，PCOS患者宫颈管中的加德纳菌、衣原体、普雷沃氏菌等更丰富；阴道的普雷沃氏菌、嗜胨菌属和支原体等物种更丰富[23]。另一研究甚至认为支原体增加可作为PCOS的微生物标记[24]。

### 1.2 生殖道微生物组与PCOS的相互作用

性激素分泌失调和月经周期紊乱导致的PCOS患者生殖道微环境变化可能是其生殖道微生物组变化的原因。一项研究通过KEGG（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes）分析显示，PCOS患者下生殖道存在氧化磷酸化、氨基酸代谢和N-葡聚糖生物合成的上调，而这些变化有益于几种致病菌（如加德纳菌）的定植而对乳杆菌生长无益[23, 26]。同时，在正常的月经周期中，雌激素和孕激素会引起生殖

道表皮细胞的周期性变化，这在维持下生殖道微环境稳态中可能起关键作用，且可以改变下生殖道的微生物组成。这也提示PCOS患者的月经不调对下生殖道菌群可能存在影响[21, 26]。另一方面，下生殖道菌群失调及其可能导致的炎症和感染也有可能是PCOS患者不孕症的不利因素。已有不少研究表明，生殖道菌群多样性和不孕症、妊娠不良事件、辅助生殖结局不良相关[27, 28]。同时，菌群失调可能继发细菌性阴道炎，已有研究报告这也与不孕症相关[29]。但是生殖道菌群和PCOS的发生发展之间的联系还尚不明确，PCOS引起的菌群失调是否会使PCOS患者患生殖道感染性疾病的风险上升也缺乏研究。

## 2 肠道微生物组与PCOS

肠道微生物组是一个复杂的微生物群落，是人体微生物含量最多、物种最丰富的微生物组，由大约$10^{13}$~$10^{14}$微生物（超1 490个物种）组成。肠道微生物约90%为厌氧菌，主要的细菌门类为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门[30]。肠道微生物承载着重要的生理功能，如辅助消化、合成必需维生素、去除有毒化合物、与病原体的竞争、维护肠道屏障、对免疫系统的刺激和调节等[31]。同时，肠道微生物不仅对肠道内的微生态起关键性作用，也对肠道外器官有重要影响，如通过脑肠轴影响宿主的精神状态和神经功能、影响胰岛素分泌和胰岛素抵抗等，并参与抑郁症、自身免疫疾病、心血管疾病等疾病的进程[32, 33]。在生殖内分泌系统中，肠道微生物组与胰岛素、雌激素、雄激素等激素有着复杂的相互作用，发挥重要的生理功能[34]。不同个体的肠道微生物组具有较大异质性，这也可能是影响疾病易感性的重要因素。肠道菌群受各种遗传、营养和环境方式影响，同时也是一个可能对疾病进程产生重要作用的治疗靶点[35]。

### 2.1 PCOS患者的肠道微生物组

2012年，Tremellen等[32]提出了肠道菌群失调与PCOS的发生发展有关的假说，并构建起了不良饮食—菌群失调—肠道屏障受损—脂多糖入血—慢性低度炎症—胰岛功能受损—胰岛素抵抗—高胰岛素血症—刺激卵巢theca细胞产生雄激素的假设。已有不少研究表明，PCOS患者的肠道菌群与健康对照组存在差异，啮齿动物模型的有关实验也验证了这一点[35, 36]。由于微生物多样性常常是群落健康状态的重要指标，因此很多研究考察了PCOS患者肠道微生物多样性与健康对照组的差异，但结论是不太明确的。数项研究表明，PCOS患者肠道微生物的α多样性显著低于健康对照组[35, 37–42]，但是另外几项实验却报告没有显著差异（可能与样本量较小和实验方法有关）[43, 44]。而β多样性的结果同样也是混杂的，多数研究报告PCOS患者β多样性降低[36, 37, 41]，但是仍有研究报告未见显著差异[43]。总体来讲，PCOS患者肠道微生物组多样性趋向于下降。除却整体的生态特征发生变化外，PCOS患者肠道微生物的组分同样也有所改变。在PCOS患者菌群组成变化中，多数研究报道拟杆菌科拟杆菌属增加[36, 38]，与啮齿动物PCOS模型研究结果一致[45]，不过仍有几项研究得出了相反的结论[37, 42]。拟杆菌门的普雷沃氏菌，变形杆菌门的志贺杆菌属、大肠杆菌属，以及厚壁菌门的梭状芽胞杆菌科、韦荣氏菌科同样在PCOS患者体内有所增加[41, 42, 46]。而PCOS患者的肠道微生物组双歧杆菌属、粪便杆菌属含量则少于对照组[47]。

### 2.2 PCOS与肠道菌群的相互作用

PCOS患者肠道微生物组的一系列变化可能与高雄激素血症相关。与男性相比，女性肠道菌群的特征是α多样性更高，拟杆菌属比例更低，这和前述PCOS患者肠道菌群发生的变化恰好相反[48]。有证据显示，肠道菌群的α多样性与睾酮浓度呈负相关，并且与雌二醇浓度呈正相关，这表明性激素可能对肠道微生态起调节作用[37, 40]。PCOS患者的代谢特征也有可能影响着肠道微生物组，Zeng等[43]的研究显示，存在胰岛素抵抗的PCOS患者较不具有这一表型的PCOS患者其肠道菌群种属组成变化更大。Chu等[46]的研究发现，3个宏基因组物种的含量与PCOS患者糖代谢指标相关，脆弱拟杆菌的含量随PCOS组体重指数的增加而增加。不过，尽管有不少证据表明PCOS患者肠道菌群的改变可能与性激素水平、代谢特征有关，但其因果关系尚待进一步探索。

另一方面，虽然肠道菌群在PCOS发生发展中的作用尚不明确，但已有许多关于可能作用和潜在机制的报道。据报道，与对照组相比，灌胃移植PCOS女性粪便菌群的小鼠发生胰岛素抵抗、卵巢多囊样改变、黄体数目减少、睾酮和促黄体生成素增加、繁育后代减少[36]。而PCOS患者体内能维持肠道健康生态的有益菌的减少（如粪便杆菌、双歧

杆菌），则可能会使肠道屏障受损，或通过短链脂肪酸合成减少等途径影响PCOS的发生发展[47]。众多研究报告，肠道微生物组对PCOS的发生发展可能存在重大影响，研究者也提出了可能的机制，以下列举几种：

（1）短链脂肪酸途径

短链脂肪酸以丁酸、丙酸和乙酸酯为主，是厌氧杆菌、双歧杆菌等的代谢产物，在维持肠道健康和免疫稳态等方面有重要作用。同时，短链氨基酸可缓解胰岛素抵抗、减轻体重。此外，短链脂肪酸还能刺激脑肠轴中的关键激素PYY（Peptide YY）和生长激素释放肽的释放，影响下丘脑和垂体的性激素相关功能。有证据表明，PCOS患者的粪便样本中短链脂肪酸和脑肠肽的含量下降，有益菌减少可能是原因之一，施用乳酸双歧杆菌V9可使PCOS患者粪便杆菌、双歧杆菌等相关有益菌丰度增加，短链脂肪酸含量上升[42, 49]。也有研究指出，生长激素释放肽与拟杆菌呈负相关，PCOS引起的生长激素释放肽减少可能也与拟杆菌属的增加有关[50]。

（2）支链氨基酸途径

胰岛素抵抗的个体血清支链氨基酸水平上升，这同样也是肥胖者的代谢组特征之一。而普雷沃氏菌是肠道微生物组中诱导血清支链氨基酸水平上升和胰岛素抵抗的最有效因素。有证据表明，PCOS患者的支链氨基酸代谢谱与肥胖者相似，且PCOS患者肠道菌群中普雷沃氏菌的含量较对照组上升。因此，肠道菌群的支链氨基酸途径很有可能在PCOS患者胰岛素抵抗表型的发生发展中发挥作用，但缺乏明确这一因果关系的研究[51]。

（3）胆汁酸途径

PCOS患者肠道微生物组中普通拟杆菌的含量增加，且编码胆汁酸盐水解酶的基因在其体内的普通拟杆菌中丰度上升且高表达。在胆汁盐水解酶的作用下，PCOS患者体内甘氨脱氧胆酸（Glycodeoxycholic Acid，GDCA）和牛磺酸脱氧胆酸（Tauroursodeoxycholic Acid，TUDCA）的水平降低。又因为GDCA可上调血清中的白细胞介素-22（IL-22），GDCA水平降低导致血清IL-22水平降低。在动物实验中，用口服强饲普通拟杆菌或用PCOS患者的粪便处理后，小鼠编码IL-22的mRNA水平显著降低。而IL-22和GDCA的使用则可以减轻胰岛素抵抗，调节破坏的卵巢周期，逆转卵巢形态变化和改善不孕症。关于机制有两个推论，第一，IL-22上调了棕色脂肪相关基因的表达；第二，IL-22可能靶向卵巢颗粒细胞以改善炎症[36]。

（4）其他途径

有研究指出，生长激素释放肽与拟杆菌及大肠杆菌、志贺菌呈负相关，因此PCOS引起的生长激素释放肽减少可能也与拟杆菌属和志贺菌的增加有关[52]。同时上述革兰氏阴性菌增加会引起内毒素产生增加，有益菌的减少又会令肠道屏障受损，可能会引起慢性低度炎症，干扰胰岛素受体功能，参与PCOS代谢紊乱的进程[53]。

## 3 总结与展望

综上所述，人体微生物组在PCOS的发生发展中扮演重要角色，PCOS也对人体微生物组有重大影响。本综述通过纳入并讨论了以往综述较少涉及的生殖道微生物组与PCOS的相互作用，总结了在PCOS病理状态下生殖道和消化道微生物组发生的改变，探讨了PCOS如何改变人体微生物组及人体微生物组在PCOS的发生发展中的作用。目前，由于多囊卵巢综合征和人体微生物组本身的复杂性和异质性，许多机制仍然停留于推论而缺乏试验证据，复杂相互作用间的因果关系尚不明确，但探寻微生物组与PCOS的相互作用为我们研究疾病提供了新视角，也为治疗提供了新思路和新窗口。已有不少与肠道菌群相关的治疗手段被证明能在PCOS的疾病进程中起积极作用，如文中所述的IL-22、GDCA、乳酸双歧杆菌V9等，以及未提到的异黄酮、改善饮食等[38, 52]。总而言之，人体微生物组与PCOS的相互作用是一个极具潜力的研究领域，众多作用通路和途径尚待明确，不少问题亟需解答，研究视野也有望进一步拓宽。

## 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] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. Hum Reprod, 2013, 28(9): 2562-2569.

[3] TEEDE H J, MISSO M L, COSTELLO M F, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of

polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2019, 34(2): 388

[4] HOEGER K M, DOKRAS A, PILTONEN T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment [J]. J Clinical Endocrinol Metab, 2021, 106(3): e1071-e1083.

[5] ROSENFIELD R L, EHRMANN D A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited [J]. Endocrine Reviews, 2016, 37(5): 467-520.

[6] PHYLACTOU M, CLARKE S A, PATEL B, et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Clinical Endocrinology, 2021, 95 (2): 239-252.

[7] DIAMANTI-KANDARAKIS E, SPRITZER P M, SIR-PETERMANN T, et al. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18 (34): 5569-5576.

[8] HACHEY L M, KROGER-JARVIS M, PAVLIK-MAUS T, et al. Clinical implications of polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. Nurs Womens Health, 2020, 24(2): 115-126.

[9] PATEL S. Polycystic ovary syndrome(PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 182: 27-36.

[10] MOGHETTI P, TOSI F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg?[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(2): 233-244.

[11] COX-YORK K A, SHEFLIN A M, FOSTER M T, et al. Ovariectomy results in differential shifts in gut microbiota in low versus high aerobic capacity rats[J]. Physiol Rep, 2015, 3(8): e12488.

[12] HARADA N, HANAOKA R, HORIUCHI H, et al. Castration influences intestinal microflora and induces abdominal obesity in high-fat diet-fed mice[J]. Sci Rep, 2016, 6: 23001.

[13] GE X C, ZHANG A M, LI L H, et al. Application of machine learning tools: potential and useful approach for the prediction of type 2 diabetes mellitus based on the gut microbiome profile[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2022, 23(4): 305.

[14] SONG X R, WANG L Y, LIU Y N, et al. The gut microbiota-brain axis: role of the gut microbial metabolites of dietary food in obesity[J]. Food Res Int, 2022, 153: 110971.

[15] ALLEN N G, EDUPUGANTI L, EDWARDS D J, et al. The vaginal microbiome in women of reproductive age with healthy weight versus overweight/obesity[J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(1): 142-152.

[16] RATTEN L K, PLUMMER E L, BRADSHAW C S, et al. The effect of exogenous sex steroids on the vaginal microbiota: a systematic review[J]. Front Cellular Infect Microbiol, 2021, 11: 732423.

[17] MORENO I, SIMON C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction[J]. Reprod Med Biol, 2019, 18(1): 40-50.

[18] MILLER E A, BEASLEY D E, DUNN R R, et al. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique?[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1936.

[19] LI F, CHEN C, WEI W X, et al. The metagenome of the female upper reproductive tract[J]. Gigascience, 2018, 7 (10): giy107.

[20] PUNZÓN-JIMÉNEZ P, LABARTA E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38 (10): 2519-2541.

[21] STUMPF R M, WILSON B A, RIVERA A, et al. The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease[J]. American Journal of Physical Anthropology, 2013, 152(S57): 119-134.

[22] SINGH K B, MAHAJAN D K, TEWARI R P. Hormonal modulation of the vaginal bacterial flora in experimental polycystic ovarian disease[J]. J Clin Lab Anal, 1996, 10 (5): 233-238.

[23] TU Y Y, ZHENG G Y, DING G L, et al. Comparative analysis of lower genital tract microbiome between PCOS and healthy women[J]. Front Physiol, 2020, 11: 1108.

[24] HONG X, QIN P F, HUANG K P, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the vaginal microbiome: a case-control study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 93(1): 52-60.

[25] LU C Y, WANG H, YANG J H, et al. Changes in vaginal microbiome diversity in women with polycystic ovary syndrome[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 755741.

[26] CHEN C, SONG X L, WEI W X, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases[J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 875.

[27] HAO X Y, LI P P, WU S S, et al. Association of the cervical microbiota with pregnancy outcome in a

subfertile population undergoing in vitro fertilization: a case-control study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 654202.

[28] TSONIS O, GKROZOU F, HARRISON E, et al. Female genital tract microbiota affecting the risk of preterm birth: What do we know so far? A review[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 245: 168-173.

[29] SALAH R M, ALLAM A M, MAGDY A M, et al. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 167(1): 59-63.

[30] QIN J J, LI R Q, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.

[31] HEINTZ-BUSCHART A, WILMES P. Human gut microbiome: function matters[J]. Trends Microbiol, 2018, 26(7): 563-574.

[32] 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.

[33] ZHENG P, ZENG B H, LIU M L, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice[J]. Science Advances, 2019, 5 (2): eaau8317.

[34] QI X Y, YUN C Y, PANG Y L, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): e1894070.

[35] 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.

[36] QI X Y, YUN C Y, SUN L L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome[J]. Nat Med, 2019, 25(8): 1225-1233.

[37] JOBIRA B, FRANK D N, PYLE L, et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(6): e2134-e2144.

[38] HAUDUM C, LINDHEIM L, ASCANI A, et al. Impact of short-term isoflavone intervention in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients on microbiota composition and metagenomics[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1622.

[39] ZHOU L, NI Z X, CHENG W, et al. Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS[J]. Endocr Connect, 2020, 9(1): 63-73.

[40] TORRES P J, SIAKOWSKA M, BANASZEWSKA B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(4): 1502-1511.

[41] LIANG Y J, MING Q, LIANG J L, et al. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: association with obesity-a preliminary report[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2020, 98(11): 803-809.

[42] LIU R, ZHANG C H, SHI Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 324.

[43] ZENG B, LAI Z W, SUN L J, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study[J]. Research in Microbiology, 2019, 170(1): 43-52.

[44] EYUPOGLU N D, ERGUNAY K, ACIKGOZ A, et al. Gut microbiota and oral contraceptive use in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): dgaa600.

[45] ZHENG Y H, YU J W, LIANG C J, et al. Characterization on gut microbiome of PCOS rats and its further design by shifts in high-fat diet and dihydrotestosterone induction in PCOS rats[J]. Bioprocess and Biosystems Engineering, 2021, 44(5): 953-964.

[46] CHU W W, HAN Q X, XU J Y, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2020, 113(6): 1286-1298.e4.

[47] ZHANG J C, SUN Z H, JIANG S M, et al. Probiotic bifidobacterium lactis V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis[J]. mSystems, 2019, 4(2): e00017-19.

[48] DOMINIANNI C, SINHA R, GOEDERT J J, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome[J]. PloS One, 2015, 10(4): e0124599.

[49] RATAJCZAK W, RYŁ A, MIZERSKI A, et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids(SCFAs) [J]. Acta Biochimica Polonica, 2019, 66(1): 1-12.

[50] WANG L, ZHOU J, GOBER H J, et al. Alterations in the

（下转第66页）