

基于肠道微生态探讨中医药治疗多囊卵巢综合征*

李小燕¹, 刘杨萍², 范红莉¹

1. 英山县人民医院, 湖北 英山 438700; 2. 深圳市中西医结合医院, 广东 深圳 518105

摘要:肠道微生态紊乱是介导多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)发生发展的重要因素。基于肠道微生态, 中医药通过提升益生菌丰度、修复肠道屏障功能、调控肠道代谢产物等方式, 实现了多层次、多靶点治疗 PCOS。但目前对于肠道微生态的研究仍存在以下问题:(1)疾病与菌群的相关性研究仍停留基础阶段, 缺少基于无菌鼠或者粪菌定植研究支持下的因果性结论;(2)在临床诊断中, 没有基于大样本、多中心的临床试验筛选出可以作为 PCOS 疾病诊断的菌群标志物;(3)肠道菌群介导 PCOS 的病理机制仍被认为是对代谢、炎症、免疫等整体系统的影响, 缺乏具体的机制研究;(4)PCOS 的中医证型多样, 尚无统一标准, 限制了基于肠道菌群进行中医规范化诊疗;(5)中医药治疗多以经典复方加味, 缺乏规范化、路径化的治疗方法及药物代谢与动力学相关的研究, 对于复方的多成分调控机制仍不明确。今后, 需通过构建 PCOS 动物模型及收集 PCOS 临床样本, 对肠道菌群、宏基因组学的检测进行深入研究, 同时从宏观证候到微观分子生物学机制的中医药治疗 PCOS 的研究仍需开展, 特别是进行中医药对于肠道菌群单菌调控以及菌群基因组、代谢组、转录组等微观调控的研究, 进一步明确中药复方基于肠道菌群机制治疗 PCOS 的物质基础以及代谢特征, 为中药复方治疗 PCOS 提供可靠的理论依据。

关键词:多囊卵巢综合征; 肠道微生态; 肠道菌群; 中医药疗法; 中药复方; 中药单体; 针灸疗法

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2024.01.0025

中图分类号:R271.911.75 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2024)01-0129-07

Study on TCM in the Treatment Mechanism of Polycystic Ovarian Syndrome Based on Intestinal Microecology

LI Xiaoyan¹, LIU Yangping², FAN Hongli¹

1. Yingshan People's Hospital, Yingshan, Hubei, China, 438700; 2. Shenzhen Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Shenzhen, Guangdong, China, 518105

Abstract: The intestinal microecological disorder is an important factor involved in the occurrence and development of polycystic ovarian syndrome (PCOS). Based on intestinal microecology, TCM has achieved multi-level and multi-target treatment of PCOS by promoting the abundance of probiotics, repairing intestinal barrier function, and regulating intestinal metabolites. However, there are still the following problems in the study of intestinal microecology: (1) The relationship between disease and flora is still limited to the paradigm of correlation research, and there is a lack of causal conclusions based on germ-free mice or fecal microbiota colonization studies. (2) In clinical diagnosis, there is no large-sample multi-center clinical trials to screen out flora markers that can be used as diagnostic markers for PCOS. (3) The pathological mechanism of PCOS mediated by intestinal flora is still considered to be influenced by the overall system of metabolism, inflammation, and immunity, and there is a lack of specific mechanism studies. (4) The various syndromes of PCOS in TCM are lack of unified standards, which limits the standardized diagnosis and treatment of PCOS based on intestinal flora. (5) TCM treatment is mainly in the form of classic compounds with supplement, which lacks standardized pathological treatment methods, as well

as drug metabolism and kinetics research, and the multi-component regulation mechanism of compounds is still unclear. In the future, it is necessary to conduct in-depth research on intestinal flora and metagenomics detection by constructing PCOS animal models and collecting PCOS clinical samples. Meanwhile, TCM treatment of PCOS from macroscopic syndrome to microscopic molecular biological mechanism still needs to be carried out, especially the research on the regulation of single bacteria of intestinal flora and the micro-regulation of flora genome, metabolome and transcriptome, so as to further clarify the material basis and metabolic characteristics of TCM compounds for treating PCOS based on the intestinal flora mechanism, and provide a reliable theoretical basis for TCM compounds for treating PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome; intestinal microecology; intestinal flora; TCM therapy; compound formulas of Chinese medicinals compounds; monomers of Chinese medicinals; acupuncture therapy

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是临床常见且复杂难治的生殖内分泌疾病之一^[1]。当前, PCOS 患者占全球育龄期女性群体的 10%, 且呈现逐年增长的趋势, 是世界范围内重要的生殖医疗问题^[2]。PCOS 的临床表现以排卵功能障碍与代谢异常为主, 常并发高雄激素血症 (hyperandrogenism, HA)、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、肥胖、慢性炎症、卵巢多囊样改变等, 严重者会伴发心血管疾病^[3]。此外, PCOS 会加重患者精神心理负担, 增加患者出现抑郁和焦虑的风险。PCOS 病因与病理机制复杂, 与下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴功能失调、肾上腺分泌功能异常、遗传和环境因素等密切相关^[4]。现阶段, PCOS 的治疗以激素和促排卵药物为主, 但不良反应较大, 且停药后易反复^[5]。研究表明, 肠道微生物介导 PCOS 的发生发展, 肠道菌群失衡诱导性激素水平异常、免疫炎症信号通路激活、胰岛素信号通路传导障碍以及代谢功能紊乱^[6]。因此, 基于肠道微生态是预防与治疗 PCOS 的关键靶点之一。

1 PCOS 患者肠道微生物的变化特征概述

宿主与微生物的共生关系是人体内环境稳态的重要组成部分。人体内存在着大量的微生物, 且根据微生物群的多样性特定分布于包括皮肤、口腔、泌尿生殖道等人体各个部分^[7]。肠道微生物是人体微生物系统中最为丰富的微生物群, 被称为人体“第二大脑”, 与人体共生共存, 在抵御病原体侵害、强化肠上皮屏障、增强消化代谢促进营养吸收、指导宿主免疫系统成熟以及正常功能运转中发挥着重要作用^[8]。最新研究揭示了肠道菌群在调控生殖内分泌方面的关键作用, 代谢、免疫、神经等多种机制参与其中。

PCOS 患者存在明显的肠道微生态紊乱, 表现为菌群结构多样性以及特定菌属丰富的变化。诸多研究表明, PCOS 患者肠道微生物的 α 多样性与 β

多样性显著低于健康对照组, 提示 PCOS 患者存在个体内以及个体间的微生物结构性差异^[9-14]。此外, 基础实验也表明, PCOS 模型啮齿动物存在肠道菌群的结构紊乱^[15]。特征性菌属丰度的变化是 PCOS 肠道菌群紊乱的显著特征。通过纳入 21 例 PCOS 患者以及 13 例健康志愿者进行临床研究, 王雪姣等^[16]鉴定出拟杆菌属 (Bacteriodes) 和毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 等菌属是 PCOS 的特征性菌群, 且与促生长激素释放素和神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 等肠脑轴相关激素呈负相关, 提示 PCOS 患者存在肠道菌群结构变化且与 NPY 水平相关。孙瑞莲等^[17]基于 PCOS 患者肠道菌群的 16s RNA 测序结果表明, 在门、科、属水平上共同的优势菌为拟杆菌, 丰度分别为 21.93%、19.34% 和 19.34%。此外, 普雷沃氏菌 (Prevotella), 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、韦荣氏菌科同样也是 PCOS 患者肠道中显著升高的微生物菌属^[18-19]。与条件致病菌相对丰度显著升高的不同, 以双歧杆菌、粪便杆菌为代表的益生菌丰度在 PCOS 患者中显著降低, 表明 PCOS 肠道微生物的变化特征以多样性降低、致病菌增加为主^[20]。

2 肠道微生物介导 PCOS 的发病机制

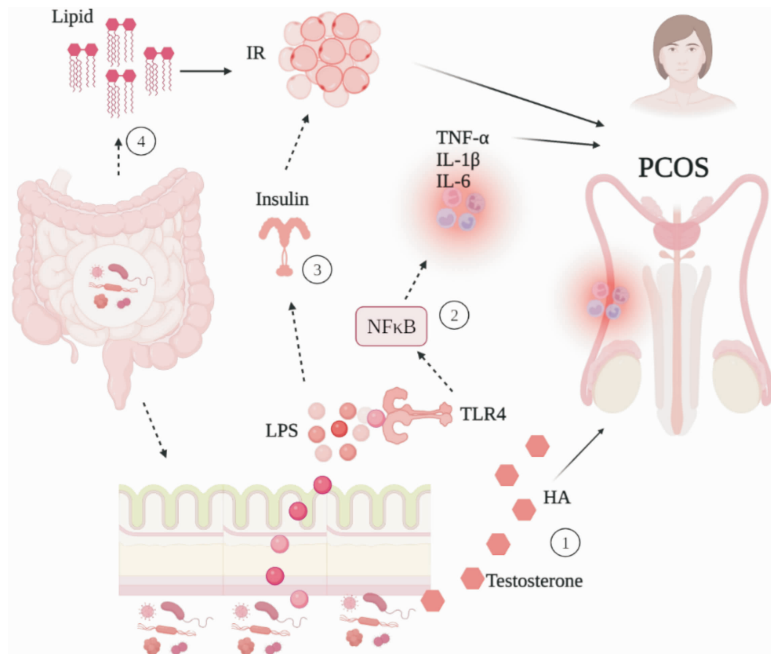
肠道微生物介导 PCOS 发病机制的研究溯源于“饮食 - 菌群失调 - 炎症 - 胰岛功能受损 - 卵巢雄激素”假说的提出^[21], 之后随着肠道菌群与 PCOS 领域专家的不断探索而完善。研究表明, 多种途径介导了肠道微生态驱动 PCOS 发生发展的病理过程, 涉及 HA、IR、免疫炎症与糖脂代谢等, 见图 1。

2.1 肠道菌群介导 PCOS 核心病理 HA HA 是 PCOS 的核心病理表现, 也是 PCOS 诊断的关键依据。PCOS 患者存在多毛、痤疮、卵泡壁增生、卵泡发育障碍、卵细胞凋亡或无排卵性月经稀发等典型病理症状均与高水平的雄激素相关^[22]。肠道微生物的紊乱是血清睾酮水平变化的重要原因, 特别是厚壁

菌门/拟杆菌门的比值与游离睾酮水平呈现显著的相关性^[23]。研究表明, Bacteroidaceae、Raoultella、Prevotella、Parasutterella 相对丰度的升高可以提升血清中睾酮水平^[24]。在卵巢多囊样改变的 SD 大鼠中 Parasutterella 菌丰度显著增加, 与血清睾酮水平呈正相关, 表明 PCOS 的 HA 与 Parasutterella 细菌丰度密切相关^[25]。此外, 依赖于粪菌移植技术, 通过将健康大鼠粪菌及乳杆菌属 (Lactobacillus) 分别定植于具有 PCOS 表型的大鼠体内, 结果发现, 粪菌定植可以显著降低 PCOS 大鼠的雄激素水平、调节大鼠动情周期, 改善卵巢多囊样改变, 证实肠道微生物对于宿主雄激素水平的直接调控作用, 进一步揭示了 PCOS 的代谢和 HA 紊乱与肠道菌群的变化密切相关^[26]。

2.2 肠道菌群诱导 IR 发生发展 IR 是 PCOS 患者普遍存在的病理表现, 在 PCOS 进展过程中起到重要作用^[27]。依赖于诱导细胞色素 P450、20、22 裂解酶和羟化酶功能的活化与 P450c17 α 酶活性的增强, IR 会介导卵巢源雄激素合成增加、性激素结合

球蛋白合成减少从而提高雄激素水平, 诱导卵巢功能障碍与代谢性疾病^[28]。肠道菌群紊乱、肠道屏障功能受损、内毒素异位、微生物代谢产物失调等是诱导 IR 的重要原因^[29]。研究表明, 肠道菌群紊乱会导致黏膜屏障的损伤、细菌内毒素脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的大量产生以及向外周循环的扩散。一方面, LPS 可以通过核因子 κ B 和促分裂原活化的蛋白激酶等信号通路激活 c-Jun 氨基端激酶通路, 介导胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化增加与酪氨酸磷酸化减弱, 介导胰岛素代谢通路障碍与 IR 的产生; 另一方面, LPS 会通过 Toll 样受体 4 (toll-like receptors 4, TLR4) 结合从而参与多种炎症通路, 提升外周炎症与胰岛素水平^[30-31]。短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 作为微生物主要的代谢产物, 在平衡葡萄糖稳态、调节胰岛素敏感性方面发挥关键作用。作为特定的 G 蛋白偶联受体配体, 短链脂肪酸与 G 蛋白偶联的降低以及与 FFA2、FFA3 等受体结合后可显著抑制胰岛素分泌, 诱发 IR 介导 PCOS 的产生^[32-33]。



注:①肠道微生物紊乱驱动雄激素水平升高, 诱导 HA;②肠道屏障破坏, LPS 与 TLR4 结合诱导炎症通路激活, 造成体内慢性炎症以及卵巢免疫失衡;③肠道微生态代谢产物 LPS 诱导胰岛素抵抗, 促进 IR;④肠道微生态失衡诱导高脂血、高血糖等代谢紊乱。

图 1 肠道微生物介导 PCOS 的发病机制

2.3 肠道菌群驱动免疫炎症失衡 慢性炎症状态是驱动 PCOS 发生的重要机制与疾病主要的临床表现。PCOS 患者卵巢组织与外周血中存在巨噬细胞的炎症浸润、T 细胞的失衡以及肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)、白细胞介素

(interleukin, IL) - 18、IL - 1 β 、IL - 6 等促炎性因子水平的升高^[34-35]。研究表明, 肠道微生物中拟杆菌可以通过代谢产物抑制胆汁酸牛磺熊去氧胆酸、甘氨酸脱氧胆酸水平与肠道免疫因子 IL - 22 的水平影响 PCOS 的病理过程, 提示肠道菌群与免疫失衡的

密切联系。此外,菌群紊乱诱发的屏障功能失调导致 LPS 入血与炎性小体、核因子 κB 等结合促进 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 等炎性因子的升高,进而参与 PCOS 病理机制,抑制卵巢功能^[36]。

2.4 肠道菌群诱导代谢紊乱 糖尿病、高血压、高脂血症等代谢类疾病是 PCOS 患者常见的合并症,多与肠道菌群介导的糖脂代谢、蛋白质代谢紊乱相关^[37]。作为人体营养吸收的主要场所,肠道中微生物的结构对于饮食营养的吸收代谢具有重要影响。肠道菌群紊乱会导致人体营养吸收代谢的异常,促进糖脂类物质在体内的蓄积,诱发肥胖等代谢性疾病,进而促进 PCOS 的恶化^[38]。值得注意的是,肠道菌群所介导的 HA、IR、炎症与代谢紊乱之间是相互联系、相互影响的。肠道菌群失衡不仅诱导以雄激素为主的性激素水平异常,同时还导致屏障功能破坏,细菌内毒素异位,引起胰岛素信号通路传导障碍与固有免疫炎症信号通路激活,诱发慢性炎症与代谢紊乱。多种致病因子均与菌群失调相关,并且在紊乱微生物驱动下诱导 PCOS 的发生与发展。

3 基于肠道微生物介导的中医药治疗PCOS

PCOS 属中医学“闭经”“不孕”等范畴,以肾虚脾弱、肝郁挟痰、痰瘀气塞为本,以理气健脾、活血化瘀为要^[39],中医治疗 PCOS 疗效显著且具有不良反应少的优势,深受患者青睐^[40]。临床与基础研究均表明,中医药可以通过多途径、多靶点调节肠道微生物群及其代谢产物从而改善 PCOS 症状。

3.1 中药复方 目前,临床治疗 PCOS 常用的中药复方以芍药甘草汤、黄连温胆汤、苍附导痰丸等为主,取得了显著的临床疗效。芍药甘草汤出自《伤寒论》,由芍药和甘草两味草药组成,具有理气健脾、滋阴养肝、缓急止痛、活血化瘀的功效,是临床治疗 PCOS 的经典复方。邓贵凤等^[41]研究证实,芍药甘草汤可以显著改善 PCOS 临床症状,降低睾酮水平,恢复动情周期呈现规律,且甘草芍药汤的治疗作用与降低厚壁菌门与拟杆菌门的比值,抑制与 PCOS 相关 *Odoribacter* 菌的相对丰度以及肠道菌群代谢物二甲胺的水平。此外,对于菌群相关的炎性因子的调节也是芍药甘草汤改善 PCOS 临床症状的重要机制。研究表明,芍药甘草汤可通过重塑肠道菌群,保护肠道屏障功能减少 LPS 移位、抑制 TLR4/NF- κB 炎性通路从而改善 PCOS 及慢性低度炎症状态^[42]。

黄连温胆汤出自《六因条辨》,具有清热燥湿、理气化痰的功效,可通过干预胰岛素信号转导、减轻炎症反应、抗氧化应激等途径增强胰岛素的敏感性,改善 PCOS 患者临床症状。周雨禾等^[43]研究表明,加味黄连温胆汤联合西药可显著改善 PCOS 痰湿证患者的临床症状,包括糖代谢和 IR 的改善,并可促进月经周期和排卵恢复正常。黄连温胆汤主要的药效机制依赖于改善肠道菌群紊乱以及抑制菌群介导 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 的水平变化。特别是通过抑制大肠埃希菌和拟杆菌的丰度,加味黄连温胆汤可以调节 IR。张丽等^[44]探究了苍附导痰丸对于 PCOS 患者症状改善及肠道菌群的调节作用,结果表明,苍附导痰丸可以提升双歧杆菌、乳杆菌比例,降低肠杆菌相对丰度,同时提升排卵率和周期妊娠率,改善激素异常,提示苍附导痰丸对 PCOS 的治疗作用可能是通过调控肠道菌群的结构、促进有益菌生长及抑制致病菌而实现。肖慧等^[45]通过补肾化浊方联合粪菌移植的方式探究了 PCOS 治疗的潜在机制,结果表明,中药联合粪菌移植可以显著改善生殖功能,提高黄体生成素/促卵泡激素,降低炎性因子,提示,通过调节菌群改善生殖和代谢功能与慢性炎症状态是中医药抗 PCOS 的重要机制。赵红玉^[46]则发现改善生殖内分泌、糖代谢紊乱情况、促进卵泡发育、调整肠道菌群、改善炎症状态是半夏泻心汤加味发挥抗 PCOS 作用的途径之一。也有研究表明,中药药对主要通过调节肠道菌群抑制 PCOS 的疾病进展,例如黄芩-黄连药对能促进肠道有益菌生长,抑制有害菌生长,起到显著改善 IR,治疗 PCOS 的作用^[47]。

3.2 中药单体 中药单体是中药主要的药效活性成分与药效机制研究的基础。黄连素是来自于中药黄连的重要活性成分,被证实可以改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗,提高雌激素水平及妊娠率^[48]。王婷等^[49]研究表明,黄连素抗 PCOS 的机制主要是抑制肠道菌群中具有降解多糖功能的菌的丰度、增加菌群代谢物 SCFAs 与降低 LPS 水平。赵粉琴等^[50]探索了黄连素对于 PCOS 模型大鼠肠道菌群及菌群失衡相关炎症的作用机制。研究发现,黄连素可明显减低 PCOS 模型大鼠体质量、LH、睾酮水平、LPS 和炎性因子水平表达,增加肠道菌群数量和多样性,降低颤螺菌属 (*Oscillospira*) 和厌氧菌属 (*Anaeroplasm*) 相对丰度,提示黄连素降低 PCOS 模型大鼠高雄激素和高胰岛素血症作用机制可能与通过抑制 LPS、NF- κB 信号通路,提高肠道有益菌相对丰度,

降低致病菌相对丰度等有关^[50]。此外,临床试验也表明,黄连素与中药复方的联用可以通过调节 PCOS 患者的肠道菌群有效改善临床症状。张莉等^[51]通过肠道菌群新靶点疗法(口服盐酸小檗碱片联合葛根、白术、五味子)对 PCOS 患者进行 3 个月的治疗,结果发现,治疗组血清性激素(卵泡刺激素、雌二醇、睾酮及黄体生成素)水平、彩超卵巢指标(卵巢切面总面积、卵巢总体积及间质面积)及不良反应(月经不调、不孕、痤疮、多毛及肥胖)发生率等各项指标改善情况均优于对照组,提示基于肠道菌群的治疗方法对于 PCOS 有较好的效果。

3.3 针灸治疗 除中药复方与中药单体治疗之外,针灸也是中医治疗 PCOS 的重要方法。李东海等^[52]基于针刺联合中药对 PCOS 患者肠道菌群、糖脂代谢及炎症因子水平的研究发现,针刺联合中药对肥胖型 PCOS 患者有良好的治疗作用,其作用机制主要与调节肠道菌群紊乱(增加双歧杆菌、乳杆菌丰度,降低肠杆菌丰度)、恢复肠道屏障功能、调整糖脂代谢、降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平相关。

4 讨论

PCOS 的致病机制研究是当前研究的热点,对于指导 PCOS 临床治疗具有重要意义,但关于其作用机制的研究仍不明确^[53]。最新研究表明,肠道菌群与 PCOS 的发生、发展密不可分^[54]。目前,已经鉴定出如 Bacteriodes、Lachnospiraceae 等菌属可以作为 PCOS 的特征性菌属,但疾病与菌群相关性研究仍停留在基础阶段,缺少基于无菌鼠或者粪菌定植研究支持下的因果性结论^[55]。其次,在临床诊断中,没有基于大样本、多中心的临床试验筛选出可以作为 PCOS 疾病诊断的菌群标志物。此外,肠道菌群介导 PCOS 的病理机制仍被认为是对代谢、炎症、免疫等整体系统的影响,缺乏具体的机制研究,仍需进一步探索。这需要通过构建 PCOS 动物模型以及收集 PCOS 临床样本对肠道菌群、宏基因组学的检测进行深入研究。

近年来,基于肠道微生态的中医药 PCOS 治疗取得较大进展,通过对于益生菌丰度的提升、肠道屏障功能的修复、肠道代谢产物的调控,中医药实现了多层次多靶点的 PCOS 治疗^[56-57]。但是不可否认的是当前的中医药研究仍具有局限性。首先,PCOS 的中医证型多样,尚无统一标准,局限了基于肠道菌群进行中医规范化诊疗^[58],需要在多中心、大样本

的基础上开展基于 PCOS 特定肠菌的疾病诊断生物标志物研究。此外,治疗方法多以经典复方加味为主,缺乏规范化、路径化的治疗方法及药物代谢与动力学相关的研究,对于复方的多成分调控机制仍不明确^[59-60]。基于此,从宏观证候到微观分子生物学机制的中医药抗 PCOS 研究仍需开展,特别是进行中医药对于肠道菌群单菌调控以及菌群基因组、代谢组、转录组等微观调控的研究,明确中药复方基于肠道菌群机制治疗 PCOS 的物质基础以及代谢特征,对于中药复方适应证扩大,中药新药研发以及临床 PCOS 的治疗具有积极意义。

参考文献:

[1] RAO P,BHIDE P. Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome [J]. Ther Adv Reprod Health, 2020,14:2633494120913032.

[2] 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.

[3] SIRISTATIDIS C,SERGEANTANIS T N,VOGIATZI P, et al. In vitro maturation in women with vs. without polycystic ovarian syndrome:a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2015,10(8):e0134696.

[4] IERVOLINO M,LEPORE E,FORTE G, et al. Natural molecules in the management of polycystic ovary syndrome (PCOS): an analytical review [J]. Nutrients, 2021, 13 (5):1677.

[5] 李慧祯,孙文萍,陈秀萍,等. 多囊卵巢综合征的中西医研究现状[J]. 河南中医,2021,41(4):628-631.

[6] 贾凡,刘新敏. 肠道菌群失调与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(19):3901-3907.

[7] SENDER R,FUCHS S,MILO R. Are we really vastly outnumbered revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. Cell,2016,164(3):337-340.

[8] RIEDER R,WISNIEWSKI P J,ALDERMAN B L, et al. Microbes and mental health: a review [J]. Brain Behav Immun,2017,66:9-17.

[9] 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.

[10] 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.

[11] TORRES P J,SIKOWSKA 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] QI X Y, YUN C Y, SUN L L, et al. Publisher Correction: gut microbiota – bile acid – interleukin – 22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome[J]. Nat Med,2019,25(9):1459.

[15] 祁亚劲, 贺禹丰, 杨羽倩, 等. 植物乳杆菌发酵豆乳对多囊卵巢综合征大鼠肠道菌群紊乱的改善作用[J]. 食品与发酵工业,2022,48(8):90 – 97.

[16] 王雪姣, 刘蕊, 胥婷, 等. 多囊卵巢综合征患者肠道菌群结构变化与神经肽 Y 的相关性分析[J]. 上海医学,2021,44(10):733 – 738.

[17] 孙瑞莲, 赵敏. 基于 16S rDNA 测序的多囊卵巢综合征患者肠道菌群特征[J]. 中国临床研究,2021,34(9):1181 – 1184,1189.

[18] 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.

[19] 郭璇颖, 刘芬婷, 李蓉, 等. 多囊卵巢综合征与生殖道及肠道微生物组的相互作用[J]. 生物医学转化,2022,3(1):52 – 57,66.

[20] 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 – e00019.

[21] 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.

[22] AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab,2006,91(11):4237 – 4245.

[23] 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 – P-

COS): a pilot study [J]. Res Microbiol,2019,170(1):43 – 52.

[24] INSENER M, MURRI M, DEL CAMPO R, et al. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity [J]. J Clin Endocrinol Metab,2018,103(7):2552 – 2562.

[25] CHU W W, ZHAI J Y, XU J Y, et al. Continuous light – induced PCOS – like changes in reproduction, metabolism, and gut microbiota in sprague – dawley rats [J]. Front Microbiol,2020,10:3145.

[26] GUO Y J, QI Y E, YANG X F, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota [J]. PLoS One,2016,11(4):e0153196.

[27] HACKBART K S, CUNHA P M, MEYER R K, et al. Effect of glucocorticoid – induced insulin resistance on follicle development and ovulation [J]. Biol Reprod,2013,88(6):153.

[28] POLAK K, CZYZYK A, SIMONCINI T, et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. J Endocrinol Invest,2017,40(1):1 – 8.

[29] 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.

[30] 马文聪, 刘建新, 陈东思. PCOS 病人胰岛素抵抗两条主要信号通路机制的研究进展[J]. 青岛大学医学院学报,2015,51(6):745 – 747.

[31] COPPS K D, WHITE M F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 [J]. Diabetologia,2012,55(10):2565 – 2582.

[32] GUO J B, SHAO J, YANG Y, et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review [J]. Reprod Sci,2022,29(1):69 – 83.

[33] DANG A T, MARSLAND B J. Microbes, metabolites, and the gut – lung axis [J]. Mucosal Immunol,2019,12(4):843 – 850.

[34] 张玲, 张展, 贾莉婷, 等. 巨噬细胞在 PCOS 发病机制中的作用[J]. 中国妇幼保健,2009,24(23):3294 – 3296.

[35] MOULANA M. Immunophenotypic profile of leukocytes in hyperandrogenemic female rat an animal model of polycystic ovary syndrome [J]. Life Sci,2019,220:44 – 49.

[36] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes,2007,56(7):1761 – 1772.

• 134 •

- [37] FAZLEEN N E, WHITTAKER M, MAMUN A. Risk of metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta - analysis [J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(6): 1083 - 1090.
- [38] 俞晖媛, 陈洁. 肠道菌群在代谢综合征发病中的作用及机制研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(1): 19 - 23.
- [39] 王浩, 程玲, 丁永芬, 等. 中医中药治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. 吉林中医药, 2018, 38(12): 1483 - 1487.
- [40] 刘宾, 牛乐. 对芍药甘草汤作用的认识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6): 812 - 813.
- [41] 邓贵凤, 刘俊瑾, 常壮鹏, 等. 芍药甘草汤对多囊卵巢综合征大鼠整体代谢及肠道菌群紊乱的调节作用[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(9): 769 - 775.
- [42] 邓贵凤. 芍药甘草汤通过重塑肠道菌群调节 TLR4/NF - κ B 信号通路改善多囊卵巢综合征的作用机制研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [43] 周雨禾, 马宏博, 李克明, 等. 加味黄连温胆汤联合西药治疗 PCOS 伴 IR 痰湿证的疗效及对肠道菌群的影响研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1543 - 1548.
- [44] 张丽, 姜晓琳. 苍附导痰丸联合穴位埋线对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症患者妊娠率及肠道菌群的影响[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(3): 211 - 213.
- [45] 肖慧, 刘艳霞, 仰艳, 等. 补肾化浊方联合粪菌移植对来曲唑诱导的多囊卵巢综合征大鼠生殖、代谢功能及相关炎症因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 33 - 37.
- [46] 赵红玉. 半夏泻心汤加味通过调节肠道菌群 - 改善 IR 干预 PCOS 的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [47] 王文晓, 乐世俊, 刘娟, 等. 基于肠道菌群的中药改善胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(1): 216 - 228.
- [48] 李慕白, 高敬书, 寇丽辉, 等. 小檗碱对胰岛素抵抗多囊卵巢综合征患者激素水平的调节作用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(11): 1718 - 1720.
- [49] 王婷, 赵志梅, 周瑶, 等. 多囊卵巢综合征与肠道菌群的关系和小檗碱的干预作用研究进展[J]. 天津中医药, 2017, 34(12): 860 - 864.
- [50] 赵粉琴, 丁晓楠, 安明霞, 等. 黄连素对 PCOS 大鼠肠道菌群以及 LPS/NF - κ B 信号通路的影响[J]. 甘肃农业大学学报, 2022, 57(3): 1 - 11.
- [51] 张莉, 张志强, 孙良佐, 等. 肠道菌群新靶点和中医药调周法治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(12): 2223 - 2225.
- [52] 李东海, 李永攀, 王雪. 针刺联合中药对肥胖型多囊卵巢综合征患者肠道菌群、糖脂代谢及炎症因子水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(10): 1280 - 1285.
- [53] 苏日亮, 李翠, 杨楠, 等. 针灸治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. 河南中医, 2022, 42(7): 1114 - 1118.
- [54] 安洁, 周琴, 薛毅芳. 肠道微生态与多囊卵巢综合征发病机制的相关性[J]. 河南中医, 2021, 41(1): 153 - 158.
- [55] 林倍倍, 黄宏丽, 夏艳秋, 等. 基于肠道菌群探讨中医药干预多囊卵巢综合征[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 89 - 93.
- [56] 赵少英, 许二平. 中医药防治多囊卵巢综合征研究述评[J]. 中医学报, 2016, 31(3): 419 - 422.
- [57] 张丽丽, 于迎新, 白珍珍, 等. 加味五苓散联合二甲双胍治疗肾虚痰瘀型多囊卵巢综合征[J]. 中医学报, 2020, 35(7): 1538 - 1542.
- [58] 许甜甜, 卢敏, 董莉. 多囊卵巢综合征的中医证型研究[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 86 - 89.
- [59] 于莹, 张功, 韩涛, 等. 基于网络药理学和生物信息学分析桂枝茯苓丸治疗多囊卵巢综合征的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 832 - 833.
- [60] 程瑶. 芍药甘草汤在正常及多囊卵巢综合征大鼠体内的药代动力学比较及药物代谢研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2019.

收稿日期: 2023 - 08 - 13

作者简介: 李小燕(1987 -), 女, 湖北黄冈人, 医学学士, 主治医师。

通信作者: 范红莉, E - mail: 2215925048@ qq. com

(编辑: 倪婷婷)