

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.02.006

肠道菌群与不孕症相关疾病的研究进展

张婧 徐影 代晓微 张京顺 郑连文

【摘要】 不孕症是一种生殖系统疾病，美国生殖医学协会把不孕症定义为经过12个月甚至更长时间的常规无保护性交后，无法实现临床妊娠。尽管近年来辅助生殖技术在临床广泛开展，但全球仍有超过1.86亿人患有不孕症。随着国内外不孕症患者的逐渐增加，人们越来越关注不孕症相关疾病。肠道菌群是细菌相互作用的复杂群落，肠道菌群与健康之间的关系已成为一个热门话题。近年来，研究者报道肠道菌群在不孕症的发生、发展中起着重要作用。该文对肠道菌群与不孕症相关疾病研究的主要进展进行讨论，为临床诊治及研究提供新的思路。

【关键词】 肠道菌群；多囊卵巢综合征；子宫内膜异位症；复发性自然流产；子宫内膜炎

Research progress on gut microbiota and infertility-related diseases Zhang Qiang, Xu Ying, Dai Xiaowei, Zhang Jingshun, Zheng Lianwen. Reproductive Medicine Center, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

Corresponding author, Zheng Lianwen, E-mail: davezheng@sohu.com

【Abstract】 Infertility is a disease of the reproductive system, defined by the American Society for Reproductive Medicine as the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of routine unprotected intercourse. Despite widespread clinical use of assisted reproductive technology in recent years, more than 186 million individuals worldwide suffer from infertility. With the gradual increase of infertile patients at home and abroad, infertility-related diseases have captivated increasing attention. Gut microbiota is a community with complex bacterial interaction. The relationship between gut microbiota and health has become a hot topic. Recent studies have reported that gut microbiota plays an important role in the occurrence and development of infertility. In this article, research progresses on gut microbiota and infertility-related diseases were reviewed, aiming to provide a novel direction for clinical diagnosis, treatment and research.

【Key words】 Gut microbiota; Polycystic ovary syndrome; Endometriosis; Recurrent spontaneous abortion; Endometritis

近年来，人体肠道菌群的研究受到国内外学者的广泛关注。肠道菌群随着宿主进化而来，人体出生时期获得的菌群随着宿主的发展而发展^[1]。肠道菌群在成年期不会发生显著的波动，然而细菌感染、抗菌药物治疗、生活方式改变、手术和饮食等可能会引起肠道菌群失调，即肠道菌群数量和功能的显著变化^[2]。研究显示，肠道菌群失调与心血管、神经、呼吸和代谢疾病以及恶性肿瘤等的发生相关^[3]。有研究表明肠道菌群在不孕症中也起到重要的作用。多项研究证实肠道菌群与多囊卵巢综合征（PCOS）、子宫内膜异位症、复发性自然流产（RSA）、子宫内膜炎等不孕症相关疾病的发生及进展密切相关。不孕症一直是生殖医学面临的主要挑战，全世界有1.86亿例不孕症患者，其中多达15%被诊断为原因不明的不孕症^[45]。不

孕症已成为临床研究的热点，本文聚焦于肠道菌群与引起不孕症的多种疾病之间的相互作用，为相关研究提供一个新的视角。

一、肠道菌群的组成

近年来，16S核糖体RNA（16S rRNA）测序技术及鸟枪法（shotgun）基因组检测技术广泛用于检测肠道菌群组成及其相对丰度的变化。肠道菌群主要包括4个门类：厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门。厚壁菌门和拟杆菌门占健康成人肠道菌群的绝大部分，且厚壁菌门与拟杆菌门的比值被视作判断机体是否健康的指标^[6]。肠道菌群在肠道内的分布有所不同，其氧气梯度、抗菌肽、pH等变化会影响菌群群落的组成及密度差异。与结肠相比，小肠的酸性更强、氧气和抗

基金项目：吉林省自然科学基金（20210101268JC）

作者单位：130000 长春，吉林大学第二医院妇产科生殖中心

通信作者：郑连文，E-mail: davezheng@sohu.com

菌肽含量更高,因此小肠中的菌群以快速生长的兼性厌氧菌为主,其中乳酸杆菌科和肠杆菌科占主导地位。另外,小肠的细菌密度要低得多,肠腔内容物的菌群群落数为 $10^3\sim 10^5$ CFU/mL。结肠中的菌群密度远大于小肠,且结肠的菌群多样性也比小肠丰富,结肠中肠腔内容物菌落数为 $10^{10}\sim 10^{12}$ CFU/mL,这些细菌包括300~1000个不同的物种;结肠中环境变得更具碱性,氧气和抗菌肽浓度较低,这就有利于更密集的厌氧菌定殖,其中以拟杆菌科、普雷沃菌科、毛螺菌科和瘤胃球菌科为主(图1)^[79]。

二、肠道菌群的功能

人类肠道菌群代表着一个复杂的生态系统,为宿主创造了一个稳定的环境,有效地保护人类的身体健康。研究表明,肠道菌群利用厌氧发酵降解膳食纤维产生短链脂肪酸(SCFA),如乙酸、丙酸和丁酸来分解不可消化的碳水化合物,这些发酵产物是肠上皮细胞重要的能量来源,从而增强黏膜屏障,保护机体防止病原微生物的侵袭^[10]。近年来,多项研究显示肠道菌群发酵产生的SCFA在改善人类健康方面具有重要作用。Yuan等^[11]研究表明,SCFA具有抗肿瘤作用,SCFA中的丁酸盐被认为是肿瘤抑制因子,丁酸盐在结直肠癌中通过调节肿瘤的微RNA(miR)水平降低了MYC癌基因的表达,进而降低miR-17-92簇基因表达,抑制肿瘤细胞的增殖、转移及血管生成来减缓结直肠癌的进展。Yan等^[12]研究表明,肠道菌群通过SCFA影响骨骼的生长和发育。肠道菌群发酵

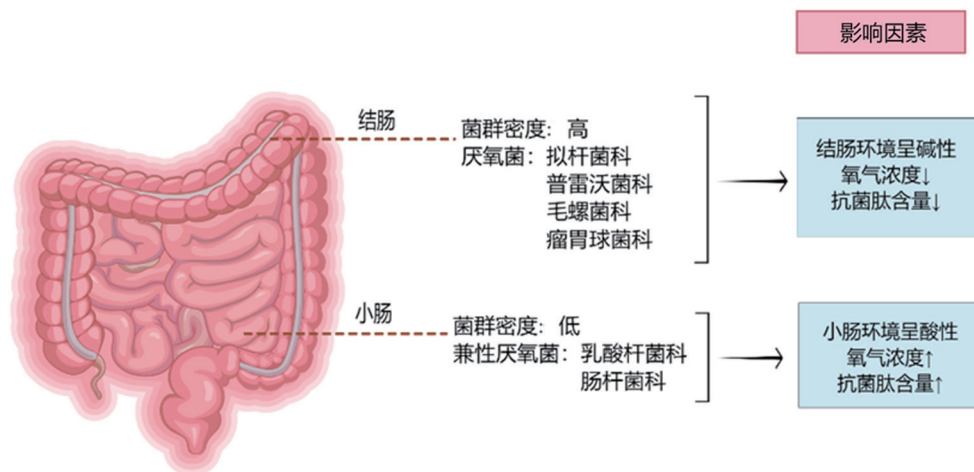
SCFA,促进钙吸收,钙吸收后以羟基磷灰石钙的形式沉积在牙齿和骨骼中,为组织提供强度^[13]。另外,肠道菌群产生循环的SCFA通过增加紧密连接蛋白来影响血脑屏障的完整性。血脑屏障完整性的增加限制了不良代谢物进入脑组织^[14]。上述研究表明,肠道菌群的稳定对机体起着积极的作用,有效保护着人类的健康,若肠道菌群出现紊乱将导致多种疾病的发生。

三、肠道菌群与疾病的关系

成年人在细菌感染、接受抗菌药物及手术治疗、生活方式和饮食方面改变的情况下,可能会出现肠道菌群失调。其肠道菌群丰度的改变可能是引起PCOS、子宫内膜异位症、RSA、子宫内膜炎等导致不孕疾病的因素。不孕症相关疾病的肠道菌群丰度的变化见表1。

1. 肠道菌群与PCOS

PCOS是绝经前妇女最常见的内分泌和代谢疾病,主要表现为雄激素过多和卵巢功能障碍,常与胰岛素抵抗有关^[15]。有研究表明,肠道菌群与人体代谢紊乱密切相关,而且各种内分泌代谢疾病的发生和发展都受到肠道菌群结构动态的影响^[16]。PCOS作为一种内分泌代谢性疾病,其排卵功能障碍和胰岛素抵抗的机制尚不完全清楚。研究显示,肠道菌群失调与肥胖和胰岛素抵抗等PCOS的临床症状密切相关^[26]。Tremellen等^[27]提出了肠道菌群失调(DOGMA)假说,该假说解释了PCOS发病过程与肥胖或高糖、高脂和低膳食纤维饮食有关,肥胖或高糖、高脂和低膳食纤维饮食可导致肠道



注: 本图使用 Figdraw (www.figdraw.com) 绘制; 绘制人 ID 为 TOPSY4363。

图1 人体肠道菌群组成图

表1 不孕症相关疾病的肠道菌群丰度变化

疾 病	种 属	疾病相关肠道菌群丰度变化		参考文献
		上升	下降	
PCOS	人	普通拟杆菌		Qi 等 ^[16]
	小鼠	厚壁菌门	拟杆菌门	Kelley 等 ^[17]
子宫内膜异位症	人	拟杆菌、大肠埃希菌		Liu 等 ^[18]
	小鼠	放线杆菌、厚壁杆菌、双歧杆菌、伯克氏菌		Yuan 等 ^[19]
	人		纤毛菌、巴氏杆菌、加德纳菌	Ata 等 ^[20]
	小鼠	拟杆菌		Chadchan 等 ^[21]
RSA	人	厚壁菌门、变形杆菌、普雷沃菌科 NK3B31 群、拟杆菌门 S24_7 群、嗜齿真杆菌属		Liu 等 ^[22]
	人	拟杆菌属、粪杆菌属、丹毒丝菌属 UCG-003、普雷沃菌属 -9		Jin 等 ^[23]
子宫内膜炎	小鼠	金黄色葡萄球菌		Hu 等 ^[24]
	小鼠	变形杆菌、密螺旋体	肠杆菌、拟杆菌	Hu 等 ^[25]

菌群失调。因此,研究 PCOS 的机制及该代谢性疾病与肠道菌群的关系显得尤为重要。Qi 等^[28]研究表明,PCOS 患者的肠道菌群中普通拟杆菌升高,结果显示 PCOS 患者粪便菌群移植到小鼠体内以及普通拟杆菌定植到受体小鼠中均出现了卵巢功能紊乱、胰岛素抵抗,同时糖脱氧胆酸和牛磺去氧胆酸水平降低,提示胆汁酸代谢是 PCOS 患者肠道菌群变化的重要代谢途径之一。Kelley 等^[17]证实来曲唑诱导的 PCOS 小鼠模型中肠道菌群发生了变化,拟杆菌门和厚壁菌门之间的比例紊乱,出现拟杆菌门的减少和大量厚壁菌门的增多,厚壁菌门的增多与肥胖、2 型糖尿病 (T2DM) 及代谢综合征的发生、发展密切相关,而肥胖、T2DM 又是导致 PCOS 的间接因素^[29]。Liu 等^[18]观察到 PCOS 患者肠道中革兰阴性杆菌属中的拟杆菌和大肠杆菌明显增多,革兰阴性菌产生脂多糖,脂多糖作为触发因素导致胰岛素抵抗和肥胖,而胰岛素抵抗和肥胖又是 PCOS 的高危因素^[30]。He 等^[31]研究显示,肠道菌群可通过与宿主的一系列分子相互作用,导致宿主胰岛素抵抗、低度炎症和高雄激素血症 (HA),进而间接引起 PCOS。由此可见,肠道菌群参与了 PCOS 的发生与发展进程。

2. 肠道菌群与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是一种慢性雌激素依赖性疾病,由脱落的子宫内膜组织逆行进入下腹腔引起,主要影响包括卵巢在内的盆腔组织。子宫内膜异位症的危险因素较多,包括月经量多、月经周期缩短、痛经、卵巢囊肿病史等^[32-33]。子宫内膜异位症导致慢性盆腔疼痛、痛经、性交困难和不孕症等的发生,近半数育龄期不孕症妇女受其影响^[32,34]。因此,研究子宫内膜异位症的发病机制从

而进行针对性预防和治疗是解决不孕症的关键之一。近年多项研究显示,子宫内膜异位症与肠道菌群密切相关。Yuan 等^[19]研究显示,腹腔注射子宫内膜组织的小鼠在造模后 42 d 肠道中放线杆菌和厚壁杆菌异常丰富,双歧杆菌和伯克氏菌的丰度也较高,表明肠道菌群调节可作为预防和治疗子宫内膜异位症的有效指标。Ata 等^[20]比较了子宫内膜异位症患者和健康对照者,发现子宫内膜异位症患者粪便标本中纤毛菌、巴氏杆菌和加德纳菌减少,故肠道菌群失调可能与子宫内膜异位症的有关。Chadchan 等^[21]对有子宫内膜异位症的小鼠和无子宫内膜异位症的小鼠作对比观察,子宫内膜异位症小鼠的肠道中拟杆菌增多,拟杆菌对甲硝唑高度敏感,遂予子宫内膜异位症小鼠应用甲硝唑,用药后小鼠子宫内膜异位症病灶缩小,对小鼠重新予用药前粪便灌胃后子宫内膜异位症病变复发,研究表明甲硝唑可通过减少肠道菌群中拟杆菌的生长来抑制小鼠子宫内膜异位症的病变。因此,肠道菌群与子宫内膜异位症有着密切的联系。

3. 肠道菌群与 RSA

欧洲人类胚胎与生殖学学会将 RSA 定义为与同一配偶发生 2 次或 2 次以上流产^[35]。RSA 在排除染色体、内分泌、感染、解剖和自身免疫因素后,仍有高达 50% 的流产病例无法解释,这就大大增加了患者的心理压力,也限制了临床有效的干预和治疗^[36]。因此,研究流产发生、发展的原因显得至关重要。最近的调查也证实,肠道菌群参与了流产发生、发展的进程。Liu 等^[22]研究显示不明原因反复流产患者的厚壁菌门和变形杆菌比对照组增多。此外,流产患者粪便中普雷沃菌科

NK3B31群、拟杆菌属S24_7群、啮齿真杆菌属等条件致病菌增多。这些结果表明,肠道菌群失调是引发流产的重要因素,可能是肠道菌群失调导致机体炎症反应发生,炎症会对子宫内腔容受性和着床产生负面影响,进而导致流产^[37]。Jin等^[23]用16S rRNA基因测序微生物组分析法,对20例免疫抗体阳性和20例免疫抗体阴性的原因不明RSA妇女的粪便样品进行肠道微生物组分析,结果显示拟杆菌属在免疫抗体阳性流产组中丰度最高;在免疫抗体阴性流产组中拟杆菌属、丹毒丝菌属UCG-003、粪杆菌属、普雷沃菌属-9相对丰度较高。此外,拟杆菌又与羊膜腔内感染的发生密切相关,进而导致不良的妊娠结局^[38]。以上均说明RSA的发生与肠道菌群的紊乱密不可分。

4. 肠道菌群与子宫内膜炎

子宫内膜炎是子宫内膜的感染性和炎症性疾病,可由于宫内环境不佳而引发不孕症,由此得到越来越多的关注。研究显示肠道菌群和炎症之间存在着重要的相互作用,肠道上皮组织内的细胞向免疫细胞传递细菌代谢物,促发局部和全身炎症^[39]。由此可见,肠道菌群通过引起炎症改变进而导致子宫内膜炎的发生。Hu等^[25]研究发现,小鼠给予金黄色葡萄球菌灌胃后,出现肠道菌群失调并引起子宫内膜炎,粪便微生物群移植后减轻了肠道菌群失调小鼠子宫内膜的炎症反应。此外,气相色谱-质谱法分析显示,肠道菌群失调小鼠粪便中SCFA含量降低,SCFA具有抑制炎症的作用,说明SCFA含量的降低是肠道菌群失调引发子宫内膜炎的危险因素^[37]。Hu等^[24]研究了肠道菌群与子宫内膜炎的关系,借助与炎症有关的中间物质桦褐孔菌多糖(IOP)可以调节肠道菌群来减轻急性子宫内膜炎,此外用脂多糖链球菌诱导小鼠发生子宫内膜炎,进一步用16S rRNA高通量测序法分析子宫内膜炎小鼠肠道菌群的组成变化。与对照组相比,脂多糖链球菌诱导子宫内膜炎的小鼠肠杆菌和拟杆菌减少,变形杆菌和密螺旋体增多,IOP干预后增多的变形杆菌减少了。以上研究均说明肠道菌群参与了子宫内膜炎的发生、发展。

四、结 语

肠道菌群对维持机体的正常功能很重要,多种因素影响了肠道菌群的组成和功能,包括患者年龄、饮食、BMI、抗菌药物和激素的应用以及宿主遗传和地域环境等^[40]。肠道菌群的组成和功能的

变化影响了肠道的通透性、消化和代谢功能以及免疫反应的发生,出现肠道菌群的紊乱,进而间接导致不孕相关疾病的发生,增加育龄期女性不孕症的发生率。随着现代医学的发展,通过补充益生元和益生菌以及应用粪便菌群移植技术可以调节肠道菌群的组成和功能,对因肠道菌群失调而引起的这些不孕疾病起到有利的治疗作用^[1]。因此,纠正肠道菌群紊乱可降低不孕症相关疾病的发生,虽然确切的机制尚未明确,但其有望成预防和治疗人类疾病的一个可行方法。

参 考 文 献

- [1] Adak A, Khan M R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (3): 473-493.
- [2] Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J*, 2020, 287 (5): 833-855.
- [3] McQuade J L, Daniel C R, Helmink B A, et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (2): e77-e91.
- [4] Inhorn M C, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*, 2015, 21 (4): 411-426.
- [5] Carson S A, Kallen A N. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*, 2021, 326 (1): 65-76.
- [6] Yañez C M, Hernández A M, Sandoval A M, et al. Prevalence of Blastocystis and its association with Firmicutes/Bacteroidetes ratio in clinically healthy and metabolically ill subjects. *BMC Microbiol*, 2021, 21 (1): 339.
- [7] Donaldson G P, Lee S M, Mazmanian S K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14 (1): 20-32.
- [8] Martinez-Guryn K, Leone V, Chang E B. Regional diversity of the gastrointestinal microbiome. *Cell Host Microbe*, 2019, 26 (3): 314-324.
- [9] Gomaa E Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2020, 113 (12): 2019-2040.
- [10] Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière H M, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80 (1): 37-49.
- [11] Yuan C, Subramanian S. MicroRNA-mediated tumor-microbiota metabolic interactions in colorectal cancer. *DNA Cell Biol*, 2019, 38 (4): 281-285.
- [12] Yan J, Herzog J W, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (47): E7554-E7563.
- [13] Zemel B S. Dietary calcium intake recommendations for

- children: are they too high? *Am J Clin Nutr*, 2017, 105 (5): 1025-1026.
- [14] Mohajeri M H, La Fata G, Steinert R E, et al. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev*, 2018, 76 (7): 481-496.
- [15] Escobar-Morreale H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 (5): 270-284.
- [16] Qi X, Yun C, Pang Y, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1894070.
- [17] Kelley S T, Skarra D V, Rivera A J, et al. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0146509.
- [18] Liu R, Zhang C, Shi Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol*, 2017, 8 : 324.
- [19] Yuan M, Li D, Zhang Z, et al. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod*, 2018, 33 (4): 607-616.
- [20] Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 2204.
- [21] Chadchan S B, Cheng M, Parnell L A, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod*, 2019, 34 (6): 1106-1116.
- [22] Liu Y, Chen H, Feng L, et al. Interactions between gut microbiota and metabolites modulate cytokine network imbalances in women with unexplained miscarriage. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7 (1): 24.
- [23] Jin M, Li D, Ji R, et al. Changes in gut microorganism in patients with positive immune antibody-associated recurrent abortion. *Biomed Res Int*, 2020, 2020 : 4673250.
- [24] Hu B, Dong Y, Zhou W, et al. Effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on composition of the intestinal flora in mice with acute endometritis. *PLoS One*, 2021, 16 (11): e0259570.
- [25] Hu X, Mu R, Xu M, et al. Gut microbiota mediate the protective effects on endometritis induced by *Staphylococcus aureus* in mice. *Food Funct*, 2020, 11 (4): 3695-3705.
- [26] Zeng B, Lai Z, Sun L, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Res Microbiol*, 2019, 170 (1): 43-52.
- [27] Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA): a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Hypotheses*, 2012, 79 (1): 104-112.
- [28] Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med*, 2019, 25 (8): 1225-1233.
- [29] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (44): 15718-15723.
- [30] Grunewald Z I, Lee S, Kirkland R, et al. Cannabinoid receptor type-1 partially mediates metabolic endotoxemia-induced inflammation and insulin resistance. *Physiol Behav*, 2019, 199 : 282-291.
- [31] He F F, Li Y M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res*, 2020, 13 (1): 73.
- [32] Bulun S E, Yilmaz B D, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*, 2019, 40 (4): 1048-1079.
- [33] 朱静妍, 朱秀君, 黄黛苑, 等. 子宫内膜异位症的发病相关因素研究. *新医学*, 2014, 45 (11): 724-728.
- [34] de Ziegler D, Pirtea P, Carbone M, et al. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33 (1): 47-59.
- [35] ESHRE Guideline Group on RPL, Atik R B, Christiansen O B, et al. ESHRE Guideline: Recurrent Pregnancy Loss. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018 (2): hoy004.
- [36] 王晶, 曹文丽, 朱军, 等. 母胎免疫耐受与原因不明复发性流产病因的研究进展. *中华妇产科杂志*, 2021, 56 (9): 652-655.
- [37] Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. *BJOG*, 2020, 127 (2): 264-274.
- [38] You Y A, Yoo J Y, Kwon E J, et al. Blood microbial communities during pregnancy are associated with preterm birth. *Front Microbiol*, 2019, 10 : 1122.
- [39] Al Bander Z, Nitert M D, Mousa, et al. The gut microbiota and inflammation: an overview. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (20): 7618.
- [40] Schmidt T S B, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell*, 2018, 172 (6): 1198-1215.

(收稿日期: 2022-05-07)

(本文编辑: 林燕薇)