

· 综述 ·

## 肠道菌群与多囊卵巢综合征代谢异常关系研究进展

朱许萍,李艳瑜,许 岚\*

南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科,江苏 无锡 214023

**[摘要]** 在育龄期女性中,多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)的患病率已高达5%~10%,临床异质性大,发病机制尚不明确,大多数研究认为PCOS是一种多基因调控、多因素诱导、兼有糖脂代谢异常与类固醇激素代谢异常的疾病。近年来,越来越多的专家提出PCOS可能存在不同分型。肠道菌群作为近年来研究的热点,其与糖脂代谢紊乱、类固醇激素代谢紊乱存在关联,肠道菌群与多囊卵巢综合征发病机制的关系研究显得尤为重要。文章就肠道菌群与多囊卵巢综合征可能存在的关系进行综述。

**[关键词]** 多囊卵巢综合征;肠道菌群;高雄激素血症;糖脂代谢异常;分型

**[中图分类号]** R711.75

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)12-1885-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20201229

### Study on the relationship between gut microbiota and abnormal metabolism of polycystic ovary syndrome

ZHU Xuping, LI Yanyu, XU Lan\*

Department of Endocrinology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

**[Abstract]** At present, the prevalence of polycystic ovary syndrome(PCOS) is as high as 5%~10% among women of childbearing age. PCOS is characterized by high clinical heterogeneity and unclear pathogenesis. Most studies suggest that PCOS is a multi-gene-regulated, multi-factor-induced disease with abnormal metabolism of glucose, lipid and steroid hormone. In recent years, more and more experts have proposed that PCOS may have different types. Gut microbiota, as a hot research topic in recent years, is associated with disorders of glucose, lipid and steroid hormone metabolism. The relationship between gut microbiota and the pathogenesis of polycystic ovary syndrome is particularly important. This article reviews the possible relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome.

**[Key words]** polycystic ovary syndrome; gut microbiota; hyperandrogenism; abnormal glucose and lipid metabolism; typing

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1885-1889]

近年来,在育龄期女性中,多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的患病率已高达5%~10%,占不排卵性不孕症的50%~70%<sup>[1]</sup>。然而,其临床异质性大,发病机制尚不明确。已发现PCOS患者可同时存在糖脂代谢异常与类固醇激素代谢异常的特点,提示存在不同分型。肠道菌群作为近年来研究的热点,其与2型糖尿病、肥胖、冠心病、抑郁、自身免疫性疾病等多种疾病存在密切的联

系<sup>[2-4]</sup>,且与类固醇激素代谢存在关联,本文就肠道菌群与PCOS可能存在的关系进行综述。

#### 1 肠道菌群

人体肠道菌群组成复杂,作用丰富,其基因组超过人类基因组的100倍以上,被赋予“人体新器官”的称号<sup>[5]</sup>。近年来,肠道菌群已成为研究的热点,目前人们已经证实肠道菌群与机体可以相互作用、相互影响,其在食物消化、能量代谢、免疫调控、基因表达等方面都扮演着重要的角色。根据研究发现,人类粪便中可分离出2 172个不同种类的菌,

**[基金项目]** 无锡市卫计委重大项目(Z201807)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xulan126@126.com

可将其分为12个不同的门,其中93.5%属于变形杆菌(*Proteobacteria*)、厚壁杆菌(*Firmicutes*)、放线菌(*Actinobacteria*)和拟杆菌(*Bacteroidetes*)<sup>[6-7]</sup>。近年来,有专家提出“肠道微生物菌型”(enterotype)的新概念:不同的菌型拥有不同的菌群结构和功能基因,介导不同的营养能量代谢网络,并通过该网络发挥与宿主共生协作的作用<sup>[8]</sup>,其丰度、结构的改变可能为多种疾病的潜在致病机制。目前已有多项研究表明,肠道菌群紊乱与2型糖尿病、肥胖、冠心病、抑郁、自身免疫性疾病等多种疾病存在密切的联系<sup>[2-4]</sup>,这为PCOS发病机制的研究提供了新思路。

## 2 多囊卵巢综合征

### 2.1 PCOS 流行病学

PCOS是一种常见的内分泌疾病,在我国育龄期妇女中,PCOS患病率高达5%~10%,占不排卵性不孕症的50%~70%<sup>[1]</sup>。PCOS的主要特征表现为雄激素分泌过多、排卵障碍和卵巢多囊样改变,同时可伴有腹型肥胖、胰岛素抵抗、糖代谢受损和血脂异常等糖脂代谢异常<sup>[9]</sup>。其近期并发症包括不孕、流产、早产等妊娠不良结局,远期可增加糖尿病、冠心病、子宫内膜癌等多种疾病的风险<sup>[4]</sup>。目前大多数学者认为PCOS是一种多基因调控、多因素诱导的疾病,其发病机制尚不明确,许多患者临床治疗效果欠佳。

### 2.2 PCOS 分型

研究表明,较多PCOS患者同时存在糖脂代谢异常和类固醇代谢异常,且不论胖瘦,PCOS患者中约有70%存在胰岛素抵抗<sup>[10-12]</sup>。Kansra等<sup>[1]</sup>发现PCOS患者血清游离睾酮浓度、总睾酮浓度较正常女性高,性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)水平较正常人低,且较多患者存在肥胖、胰岛素抵抗等糖脂代谢紊乱问题。吴京等<sup>[13]</sup>研究发现,临床使用达英-35联合二甲双胍治疗较单用达英-35对患者治疗总有效率有显著提高,提示临床上多数PCOS患者同时存在多种代谢异常。

然而,10%~20%的PCOS患者仅存在糖脂代谢异常、胰岛素抵抗,雄激素水平未见明显升高<sup>[14]</sup>;而部分消瘦、胰岛素水平正常的PCOS患者仅存在高雄激素血症。Zhao等<sup>[15]</sup>对647例PCOS患者进行分组研究发现,无高雄激素血症的患者代谢异常情况与高雄激素组别存在差异。与根据NIH分型的PCOS组肥胖女性相比,无雄激素过量的肥胖女性尽管有着相似的体重分布,但却有不同的代谢特征<sup>[16]</sup>。

2018年《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》<sup>[17]</sup>、《多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识》<sup>[18]</sup>,首次提出PCOS可分为“生殖异常表型”与“代谢异常表型”,提示糖脂代谢异常、类固醇激素代谢异常可能是PCOS的两种不同发病机制。

## 3 肠道菌群与两种不同代谢异常特征的关系

### 3.1 肠道菌群与糖脂代谢异常

#### 3.1.1 糖脂代谢异常伴随肠道菌群变化

在肥胖小鼠和肥胖人群中,肠道菌群丰度较正常人降低, $\alpha$ 多样性、 $\beta$ 多样性下降,拟杆菌/厚壁杆菌比例降低<sup>[19-20]</sup>,而在正常小鼠或人体内,拟杆菌的优势高于厚壁杆菌<sup>[21-22]</sup>。Karlsson等<sup>[23]</sup>通过宏基因组测序发现,糖耐量异常和2型糖尿病患者与对照组间存在肠道菌群谱差异。Turnbaugh等<sup>[24]</sup>对胖瘦不同的双胞胎及其母亲的肠道菌群进行研究发现,肥胖人群肠道菌群多样性明显降低,拟杆菌门所占比例较低而放线菌门所占比例较高。对于肠道菌群在门级以下水平的研究差异性大,考虑可能与研究人群、饮食、实验方法等多种因素有关。Delzenne等<sup>[25]</sup>证明了在肥胖患者中,嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)的比例有所降低。沙继斌等<sup>[26]</sup>发现,有氧运动改善糖脂代谢干预使大鼠肠道中可有效改善宿主胰岛素作用和葡萄糖耐受性的嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)、可调节宿主糖代谢的粪便普雷沃氏菌(*Prevotella copri*)数量显著增加。Karlsson等<sup>[27]</sup>进行的大样本量研究发现与健康受试者相比,2型糖尿病患者肠道微生物群中罗斯氏菌(*Roseburia*)和粪杆菌普拉梭菌(*Faecalibacterium prauznitzii*)的百分比有所下降,该类产丁酸盐菌可调节炎性介质、降低肠道通透性,改善胰岛素抵抗<sup>[28]</sup>。另一项研究发现,紫单胞菌(*Porphyromonadaceae*)为厌氧杆菌,归属于拟杆菌门,其与体重和白色脂肪量等存在较强的正相关<sup>[26]</sup>。

#### 3.1.2 肠道菌群变化可影响糖脂代谢

大多数研究予小鼠喂食致病菌或益生菌,通过改变肠道菌群观察临床症状的改善情况,而肠道菌群移植技术的兴起与发展使得研究肠道菌群作为疾病发病机制更为精确。马臣臣等<sup>[29]</sup>在对使用益生菌*Bifidobacterium lactis* V9治疗PCOS研究中发现,该菌定殖能力稳定,经过4周干预后,患者肠道菌群结构和代谢均发生显著变化,糖皮质激素代谢水平显著降低,乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸和琥珀酸的代谢水平显著提高。宁光等<sup>[30]</sup>在研究糖

尿病患者肠道微生物群和血浆胆汁酸关系时发现,使用阿卡波糖治疗组患者的血浆胆汁酸组成完全改变,二级胆汁酸、熊去氧胆酸、甘氨酸-古索去氧胆酸、石胆酸和结合脱氧胆酸的血浆水平与肠道微生物群组成的变化相关,结合脱氧胆酸水平升高和非结合胆汁酸/结合胆汁酸比率升高导致肠道脂肪吸收减少和高血糖降低。Lozupone等<sup>[31]</sup>将ob/ob小鼠肠道菌群移植到无菌野生型小鼠肠道中,导致了无菌野生型小鼠平均体脂的增加、肠道菌群内拟杆菌/厚壁杆菌比例下降,提示微生物群的改变可能引起疾病的发生。

目前已有大量研究表明,肠道菌群改变可通过较多机制导致糖脂代谢紊乱:①通过破坏肠道紧密连接功能、增加肠道通透性,导致血浆脂多糖水平升高,介导糖脂代谢紊乱<sup>[32]</sup>;②短链脂肪酸水平的下降可增加脂肪组织中巨噬细胞的浸润,并通过减少黏液的产生,破坏肠道紧密连接功能,增加肠道通透性,引起胰岛素抵抗<sup>[28]</sup>;③改变肠道内胆胆汁酸可引起肠内L细胞分泌的肠胰高血糖素样肽-1减少,引起胰岛素抵抗<sup>[33]</sup>;④通过增加支链氨基酸浓度,增加胰岛素抵抗的发生、介导糖脂代谢紊乱<sup>[34]</sup>。

### 3.2 肠道菌群与类固醇激素代谢异常

#### 3.2.1 类固醇激素代谢异常伴随肠道菌群变化

类固醇激素对肠道菌群存在着不可忽视的影响,但目前这方面的研究结果仍较局限。研究发现,雄性和雌性小鼠的肠道微生物群不同,而雄性阉割后的小鼠肠道菌群与雌性小鼠接近,证实了雄激素影响肠道微生物群<sup>[35]</sup>。Torres等<sup>[36]</sup>证明肠道菌群 $\alpha$ 多样性的降低与总睾酮水平和多毛症呈负相关。此外,高雄激素血症与肠道细菌群落组成的 $\beta$ 多样性密切相关。当然这也不是绝对的,另一项研究发现肠道菌群 $\alpha$ 多样性和睾酮水平之间存在正相关<sup>[37]</sup>,这可能与实验样本量、人群取样等有关。在门级以下水平的有关研究发现,在高雄激素血症的PCOS患者中,拟杆菌和厚壁杆菌发生变化,拟杆菌中拟杆菌科(*Bacteroidaceae*)、紫单孢菌科(*Porphyromonadaceae*)、S24-7科以及厚壁杆菌门中的梭菌科(*Clostridiaceae*)、丹毒丝菌科(*Erysipelotrichidae*)、毛螺科菌(*Lachnospiraceae*)、乳杆菌科(*Lactobacillaceae*)、瘤胃菌科(*Ruminococcaceae*)较正常人发生改变<sup>[38]</sup>。由于这些菌群变化使产生的丁酸和丙酸盐下降,影响PCOS患者肠屏障完整性和免疫力<sup>[39]</sup>。Sherma等<sup>[40]</sup>发现PCOS患者中阿克曼菌(*Akkermansia*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、乳酸菌(*Lactobacillus*)、

梭菌属(*Clostridium*)减少,给予阿克曼菌(*Akkermansia*),可改善肠道屏障功能。

#### 3.2.2 肠道菌群变化可影响类固醇激素代谢

Yurkovetskiy等<sup>[35]</sup>证实肠道微生物群也能负性调节血浆睾酮水平。Poutahidis等<sup>[41]</sup>给小鼠喂食罗伊氏乳杆菌(*L.reuteri*)后发现小鼠循环血液中的睾酮水平较前升高。该团队进一步将成年雄性小鼠的肠道菌群移植到幼年雌性小鼠肠道内,发现后者的睾酮水平升高<sup>[41]</sup>,这提示肠道菌群可以改变睾酮水平。另一项研究采用对PCOS患者12周的益生菌补充,最终多毛症、总睾酮和性激素结合球蛋白值显著改善<sup>[42]</sup>,提示肠道菌群改变可能为类固醇激素代谢异常的一大病因,并有望成为一大有效的治疗手段。

肠道菌群改变对于类固醇激素代谢变化的机制研究目前较少,Ridlon等<sup>[43]</sup>发现一种肠道梭菌可以切割糖皮质激素的侧链,合成雄激素,从而升高循环血液中雄激素水平,其余可能机制有待进一步探索。

#### 3.3 肠道菌群在两种代谢异常中的比较

糖脂代谢异常或类固醇激素代谢异常的患者或动物,都存在肠道菌群丰度下降、多样性减少。由于研究单纯高雄激素血症对于肠道菌群的影响较少<sup>[44]</sup>,大多数研究都是选取PCOS模型中的高雄激素血症作为研究条件,并未排除其肠道菌群变化与胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱通路相关因素,故虽然也有研究发现,如阿克曼菌、紫单孢菌等菌群在两分型中改变类似,但也不能说明这是由同样的通路引起。比较不同分型PCOS患者肠道菌群的不同,可为研究肠道菌群不同的发病机制奠定基础。

## 4 小 结

PCOS患者肠道菌群变化的研究已逐渐成为热点,目前主要聚焦于PCOS患者肠道菌群与胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、肥胖等相关因素的相互关系上。已有研究表明类固醇激素异常患者可伴有肠道菌群变化,并且高雄激素血症患者肠道菌群失调机制可能不同于糖脂代谢异常患者,但其作用机制尚不清晰明确。近年来,对于将PCOS分为糖脂代谢异常为主、类固醇激素代谢异常为主的呼声越来越高,这将有效指导临床诊治,提高治疗效果,也进一步提示肠道菌群可能在两种代谢异常的发病机制方面存在不同。比较糖脂代谢异常与类固醇激素代谢异常的PCOS患者肠道菌群变化、两者作用于

肠道菌群通路的异同点,对于今后能否将肠道菌群作为分型诊治的靶点至关重要,有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] KANSRA A R. Polycystic ovary syndrome in adolescents [J]. *Clin Outcomes Manag*, 2016, 23(5): 233-239
- [2] FUJISAKA S, USSAR S, CLISH C, et al. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent [J]. *Clin Invest*, 2016, 126(12): 4430-4443
- [3] PEDERSEN H K, GUDMUNSDOTTIR V, NIELSEN H B, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376-381
- [4] 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
- [5] 徐海燕, 马慧敏, 王彦杰, 等. 肥胖人群肠道细菌多样性研究 [J]. *中国食品学报*, 2018, 18(1): 1-11
- [6] LI J, JIA H, CAI X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 834-841
- [7] HUGON P, DUFOUR J, COLSON P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(10): 1211-1219
- [8] ARUMUGAM M, RAES J, PELLETIER E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2011, 473(7346): 174-180
- [9] ZHANG F, MA T, CUI P, et al. Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone-induced PCOS rats and the pharmacologic effects of Diane-35, probiotics, and berberine [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10(February): 1-14
- [10] ECHIBURÚ B, CRISOSTO N, MALIQUEO M, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life [J]. *Metabolism*, 2016, 65(5): 776-782
- [11] DAHAN M H, REAVEN G. Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrine*, 2019, 64(3): 685-689
- [12] DAHAN M H, ABBASI F, REAVEN G. Relationship between surrogate estimates and direct measurement of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinol Invest*, 2019, 42(8): 987-993
- [13] 吴京. 达英-35和二甲双胍治疗多囊卵巢综合症的疗效及其对患者内分泌和代谢水平的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(21): 20-22
- [14] CONWAY G, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European society of endocrinology [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(4): P1-P29
- [15] SCHMIDT T H, OKHOVAT J P, KHANIJOW K, et al. Rotterdam criteria-based diagnostic subtype is not a strong predictor of cutaneous phenotype in patients with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1): 174-176
- [16] DEWAILLY D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 37(1): 5-11
- [17] 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
- [18] 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
- [19] WEN L, DUFFY A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes [J]. *J Nutr*, 2017, 147(7): 1468S-1475S
- [20] LI L, GUO W L, ZHANG W, et al. *Grifola frondosa* polysaccharides ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in high-fat diet fed rats [J]. *Food Funct*, 2019, 10(5): 2560-2572
- [21] LI S, QI C, ZHU H, et al. *Lactobacillus reuteri* improves gut barrier function and affects diurnal variation of the gut microbiota in mice fed a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2019, 10(8): 4705-4715
- [22] PETROV P D, GARCÍA-MEDIAVILLA M V, GUZMÁN C, et al. A network involving gut microbiota, circulating bile acids, and hepatic metabolism genes that protects against non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(20): e1900487
- [23] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103
- [24] TURNBAUGH P J, HAMADY M, YATSUNENKO T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484
- [25] EVERARD A, BELZER C, GEURTS L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2013, 110(22): 9066-9071
- [26] 沙继斌, 张成岗, 张静, 等. 有氧运动与复合多糖干预对高脂膳食诱导肥胖大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2018, 37(4): 328-336
- [27] JUMPERTZ R, LE D S, TURNBAUGH P J, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(1): 58-65

- [28] PENG L, HE Z, CHEN W, et al. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(1): 37-41
- [29] 马臣臣, 彭倩楠, 姜帅铭, 等. 益生菌 *Bifidobacterium lactis* V9 对多囊卵巢综合征患者肠道微生物组的调节作用[J]. *科学通报*, 2018, 63(1): 1-9
- [30] SAAD M J A, SANTOS A, PRADA P O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance [J]. *Physiology*, 2016, 31(4): 283-293
- [31] LOZUPONE C, KNIGHT R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71(12): 8228-8235
- [32] ZHU W, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124
- [33] FIORUCCI S, DISTRUTTI E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(11): 702-714
- [34] YANG Z, HUANG S, ZOU D, et al. Metabolic shifts and structural changes in the gut microbiota upon branched-chain amino acid supplementation in middle-aged mice [J]. *Amino Acids*, 2016, 48(12): 2731-2745
- [35] YURKOVETSKIY L, BURROWS M, KHAN A A, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota [J]. *Immunity*, 2013, 39(2): 400-412
- [36] 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
- [37] 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
- [38] 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
- [39] SU C, CHEN M, HUANG H, et al. Testosterone enhances lipopolysaccharide-induced interleukin-6 and macrophage chemotactic protein-1 expression by activating the extracellular signal-regulated kinase 1/2/nuclear factor- $\kappa$ B signalling pathways in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 696-704
- [40] SHERMAN S B, SARSOOR N, SALEHI M, et al. Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(5): 400-421
- [41] 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
- [42] JAMILIAN M, MANSURY S, BAHMANI F, et al. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 80
- [43] 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 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146509
- [44] 朱 青, 刁飞扬, 马 翔, 等. 雄激素对颗粒细胞乳酸生成的抑制作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(7): 962-965

[收稿日期] 2020-03-13