

综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003434

卵巢储备功能减退与肠道及生殖道微生物相关性研究进展

王凤笛¹,陈月璐¹,张 越¹,马婧淼²,罗晓芳¹,王炼炼¹

(1.重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心,重庆 400016;2.重庆市巴南区第二人民医院妇产科,重庆 400054)

【摘要】卵巢储备功能减退是女性生育力降低的重要原因之一,病因复杂、具体机制尚不明确,是生殖领域的难题之一。近年研究发现肠道和生殖道微生物对卵巢储备功能减退的发病机制起到关键性作用。因此本文将聚焦于卵巢储备功能减退与肠道、生殖道微生物相关研究的新进展,为卵巢储备功能减退的机制研究提供新思路。

【关键词】卵巢储备功能减退;肠道微生物;生殖道微生物;研究进展

【中图分类号】R715

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-10-12

Research advances in the association of diminished ovarian reserve with gut and genital tract microbiota

Wang Fengdi¹,Chen Yuelu¹,Zhang Yue¹,Ma Jingmiao²,Luo Xiaofang¹,Wang Lianlian¹

(1. Center for Reproductive Medicine ,The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Obstetrics and Gynecology ,The Second People's Hospital of Banan District)

【Abstract】Diminished ovarian reserve (DOR) is one of the important causes of reduced fertility in women, with a complex etiology and unclear specific mechanisms, making it one of the challenges in the field of reproduction. Recent studies have shown that gut and genital tract microbiota play a critical role in the pathogenesis of DOR. Therefore, this article focuses on the new research advances in DOR and gut and genital tract microbiota, so as to provide new ideas for the research on the mechanism of DOR.

【Key words】diminished ovarian reserve;gut microbiota;genital tract microbiota;research advances

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是指由于卵母细胞数量减少和(或)质量下降,导致卵巢储备功能不足,从而引起生育能力下降^[1],临床超声显示窦卵泡数(antral follicle count, AFC)减少、生化指标抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平降低、基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平升高^[2]。DOR分为高龄相关的生理性DOR和与年龄不相符的病理性DOR两类^[1]。病理性DOR是育龄期女性生育力减低的重要原因之一,每月妊娠概率由正常女性的20%~25%下降为5%~10%^[1],主要症状表现为月经周期紊乱、不孕不育、复发性流产、卵巢低反应、试管婴儿超促排卵获卵数少、周期取消率高及反复胚胎种植失败等。除此还导致其他系统一系列疾病,如泌尿生殖道萎缩、骨密度降低、自身免疫、认知功能障碍、

作者介绍:王凤笛,Email:1339056039@qq.com,

研究方向:生殖内分泌相关疾病(卵巢储备功能减退方向)。

通信作者:王炼炼,Email:343650062@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:82001581)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240206.1106.032>

(2024-02-09)

预期寿命缩短和心血管、甲状腺疾病风险增加^[3]。女性中DOR的患病率约为10%~35%^[1]。目前关于DOR的诊断标准国内专家共识推荐,综合患者年龄及AMH、AFC、基础FSH水平诊断,具体指标包括:①AMH<0.5~1.1 ng/m L作为卵巢储备试验异常的特征;②2侧AFC数<5~7个;③连续2个月经周期的基础FSH≥10 U/L;④35岁以上试孕超过6个月未成功妊娠的女性,需要进行卵巢储备功能评估检测^[1]。卵巢功能衰减是渐进的过程,若不及时干预,可发展为早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI),甚至卵巢早衰(premature ovarian failure, POF),导致女性生育功能丧失,是生殖领域重大难题之一,因此引起全球临床医师及学者们的高度关注。

DOR病因较为复杂,已知的研究可能与遗传缺陷、高龄状态、免疫、环境、心理、代谢以及医源性等因素相关。目前关于DOR遗传因素的最新研究发现,基因突变(FMRI)、基因多态性(如GDF9和FSHR等)、表观遗传等因素可能与病理性DOR的发生发展有关^[1,4]。还有研究发现在育龄期DOR患者颗粒细胞中,microRNAs通过WNT和MAPK信号通路调节与卵巢卵泡成熟和分化相关的类固醇及类固醇调节蛋白的产生,通过P13K-Akt途径调节转录因子SREBP-1

及与脂肪合成相关基因的表达来调控脂质合成,参与调节卵母细胞数量及质量^[5-6]。DOR 的发生还与多种生物学通路有关,主要包括氧化应激反应、异常炎症反应、免疫调节以及线粒体功能障碍等。除此,随着年龄增长、不良生活习惯、长期处于紧张焦虑状态下、生殖系统相关手术以及放化疗等,均可导致 DOR^[7]。但具体机制不详,仍不足以解释 DOR 确切的发病机制(图 1)。

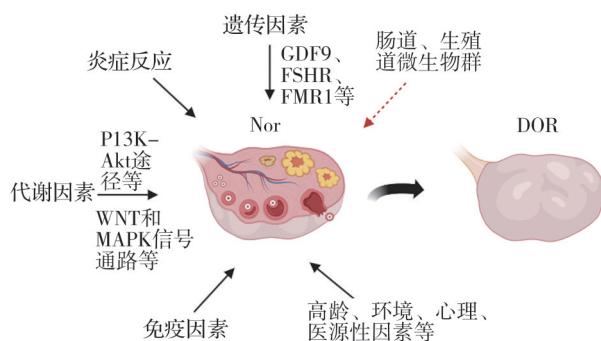


图 1 卵巢储备功能减退的相关病因及发病机制示意图

目前,肠道及生殖道菌群方向的研究在生殖领域越来越多,逐渐引起学者们的高度重视。一项研究显示,多囊卵巢综合征患者可能通过氧化磷酸化、氨基酸代谢和 N- 葡聚糖合成途径的上调促使下生殖道致病菌(如加德纳菌)的定植而致病^[8]。在复发性流产的患者中,生殖道相关致病菌的增加可能会影响机体免疫平衡和参与多种氨基酸(如色氨酸等)的代谢导致流产的发生^[9]。此外,研究发现子宫内膜异位症患者体内肠道生态失衡从而导致雌激素水平异常升高,刺激子宫内膜异位病害的发展和周期性出血^[10-11]。这些研究均提示肠道、生殖道菌群与生殖内分泌疾病的发生发展密切相关,但具体机制还待进一步研究。

近年来,学者们逐步展开 DOR 与人体微生态的相关研究。文献表明,肠道、生殖道微生物及其代谢物与性激素水平有着较为密切的联系^[12-13],如 2022 年一篇文献显示 POI 患者的肠道微生物代谢产物脂多糖表达水平上调,多氨基酸和色氨酸表达水平下调,导致体内炎症反应和氧化应激,影响卵巢功能导致不孕^[14]。随着有生育需求高龄女性的比例进一步升高,DOR 作为一种复杂的生殖内分泌疾病,是生殖领域的重要难题。因此,本文将围绕 DOR 分别与肠道、生殖道微生物相互作用及其可能机制的研究进展进行总结。

1 人体肠道、生殖道微生物

人体中数量最多的成分是细菌,广泛分布在人体皮肤、口腔、呼吸道、胃肠道及生殖道等,以胃肠道菌群最为复杂多样。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^[15],易受种族、性别、年龄、宿主激素水平、体内免疫反应和环境影响而改变。肠道微生物能助人体消化、吸收和代谢各类营养物质,其自身屏

障作用能抑制病菌入侵以及在体内繁殖。另外,学者们也逐渐认识到肠道微生物与多种疾病的发生密切相关,如动脉粥样硬化、帕金森、糖尿病以及 DOR 等。

除肠道菌群外,生殖道菌群是女性另一个重要微生态系统,是女性生殖道的重要组成部分。正常女性的生殖道菌群处于以乳酸杆菌属为优势菌的动态平衡状态,且复杂多变,受月经周期、年龄、妊娠、生活习惯、基因、种族和环境等多种因素影响。乳酸杆菌通过产生乳酸、细菌素和过氧化氢等减少病原菌的定植,维持生殖道的平衡。生殖道微生态环境紊乱引起生殖道相关疾病,如细菌性阴道炎、慢性盆腔炎、子宫颈炎、子宫内膜炎、输卵管堵塞、卵巢功能减退等,进而导致不孕^[16]。

肠道菌群与生殖道菌群作为女性中最重要的 2 大微生态系统,2 者之间可以通过神经内分泌免疫系统相互调节、相互影响,与生殖系统多种疾病发生发展密切相关,成为目前研究热点之一。

2 DOR 与肠道微生物新进展

近年来研究发现肠道菌群失衡对卵巢功能减退的发生发展起到关键性的作用。2021 年 Wu JM 等^[3]研究表明,在 POI 组和正常组之间肠道微生物菌落组成存在明显差异,通过 Wilcoxon 秩和检验表明,POI 组中拟杆菌门、丁酸单胞菌属、加德纳菌(属放线菌门)、乳酸杆菌和萨特氏菌属(属拟杆菌门)明显增加,厚壁菌门、大孢菌属和粪杆菌属明显减少。同时肠道微生物群在 DOR(POI、POF) 相关症状中也起着重要作用,如在自身免疫功能障碍和骨骼密度降低。研究表明,肠道微生物缺乏组的小鼠可以通过肠道菌群再定植逆转骨量改变,但肠道微生物对骨密度的影响涉及调节 CD4T 细胞活化、破骨细胞因子的产生和激素水平变化等复杂的机制,确切机制仍未知^[17]。肠道菌群也可产生 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, γ -GABA)、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、多巴胺、去甲肾上腺素及乙酰胆碱等多种神经递质,肠道菌群紊乱可影响机体中枢神经化学物质和行为^[18]。此外,肠道微生物群及其代谢物还与调节炎症途径激活、脑肠肽分泌和胰岛 β 细胞破坏等相关^[3]。

虽然目前尚不明确肠道菌群与 DOR 的内在联系,但已有一些报道指出二者之间可能存在相互作用及潜在机制的影响。有报道显示,自身免疫性 POI(DOR) 可通过改变 T 细胞亚群、诱导 T 细胞介导的损伤、增加 B 细胞数量、减少细胞毒性、淋巴细胞以及自然杀伤细胞而受到自身免疫的损害^[19],常伴其他自身免疫性疾病发生,如甲状腺功能减退症、Addison's 病等。另有研究表明,肠道微生物群产生的肠肽可以诱导免疫细胞发生自身反应和交叉激活,肠道菌群失调会引起 B 细胞的激活、自身抗体的产生,以及先天免疫细胞的异常激活,导致炎症反应发生^[20]。肠道菌群及其代谢物可以影响调节性 T(Treg) 细胞的表达与分化,介导 Treg 细胞参

与抗炎反应,影响机体免疫和代谢稳态^[21]。临床研究发现治疗后 POF 患者体内的 Th-17/Tc-17 和 Th-17/Treg 细胞的比例达到平衡^[21-22],免疫调节作用得到改善。肠道菌群改变还可以通过影响血清干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)的水平,来影响颗粒细胞主要组织相容性复合体Ⅱ类抗原的表达,引起自身免疫应答,导致卵泡闭锁,发生 POR^[21]。

此外,雌激素水平与肠道微生物之间的关系也已得到证实,非瑟酮通过调节肠道微生物群的多样性,降低 CCR9⁺/CXCR3⁺/CD4⁺T 淋巴细胞计数和外周血中白细胞介素(interleukin, IL)-12 的分泌,调节卵巢微环境,减少炎症反应,从而在卵巢早衰中发挥治疗作用^[12]。研究发现肠道菌群失衡和多样性的减少会降低 β-葡萄糖醛酸酶活性,这是一种能将雌激素解离成活性形式的酶,酶活性的降低导致雌激素活性形式的减少,可能进一步导致各种生殖内分泌疾病,如卵巢功能减退、代谢综合征等^[23,11]。

3 DOR 与生殖道微生物组相关新进展

目前关于生殖道微生物与 DOR 的机制研究较少,但学者们逐步认识和关注到该领域研究的无限潜力。2021 年一篇研究表明^[24],在 POI 女性中链球菌属、加德纳菌的细菌数量在微生物组中增加,乳酸杆菌属、臭杆菌属、短单胞菌属显著减少,乳酸杆菌可促进 IL-22 分泌,通过刺激抗菌肽的产生来预防自身免疫性疾病,还可抑制阴道支原菌诱导的炎症反应;而加德纳菌可激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB),促进肿瘤坏死因子α 分泌导致自身免疫,从而使卵巢功能受损。Wen JY 等^[25]研究也证明了与健康人阴道菌群结构相比,POI 患者阴道菌群中放线菌门、奇异菌属(属放线菌门)和加德纳菌升高,与血清中 AMH 和抑制素 B 水平呈负相关,与 FSH 和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平呈正相关;而乳酸杆菌、双歧杆菌在 POI 患者中明显减少,与 AMH 呈正相关,与 FSH 和 LH 呈负相关,POI 患者阴道微生物群的明显改变与卵巢储备减少、内分泌紊乱和围绝经期综合征症状相关。在 POF 相关研究中表明,POF 女性的生殖道菌群存在差异,其中以乳酸杆菌明显降低,可能通过炎症和线粒体功能障碍影响女性的卵巢功能^[26]。这些研究均说明生殖道菌群与卵巢功能减退之间存在相互影响,但其与卵巢功能减退发生的关系仍缺乏直接的证据。此外,Ratten LK 等^[13]研究表明,含雌激素的化合物可以促进最佳的阴道微生物群,尤其对乳酸杆菌丰度增加;但纯孕激素避孕药对阴道微生物群的影响尚不清楚,说明生殖道微生物组与性激素水平和代谢存在一定相关性,但具体机制还待进一步研究。

4 DOR 肠道菌群与生殖道菌群差异和联系

目前研究者们认识到 DOR 与健康人的肠道、生殖道菌

群之间可能存在差异,但由于肠道、生殖道菌群的正常优势菌属不同,且肠道菌群多样性更复杂,表现在 DOR 患者肠道及生殖道微生物谱多样性存在差异,但关于 DOR(POI)患者肠道及生殖道菌群之间差异的研究目前甚少,二者作为女性最重要的两大微生态系统,可以相互调节、相互影响。有研究报道,细菌性阴道炎使生殖道菌群结构改变,致病菌群可通过黏膜屏障或局部免疫反应,引起肠道特异性免疫反应,使肠道中菌群丰度发生改变,导致肠道菌群紊乱^[27]。研究也表明,口服益生菌合剂(如乳杆菌 HN001 和嗜酸乳杆菌 La-14)可以调节肠道菌群结构,进而调节阴道菌群和全身和局部免疫反应来增加乳酸杆菌、减弱加德纳菌定植治疗细菌性阴道炎^[27-28],说明肠道菌群与生殖道菌群之间存在某种内在联系,为治疗疾病的机制研究提供了方向,但具体研究机制仍需进一步探究。

5 结语

目前研究初步探明了肠道菌群、生殖道菌群与 DOR (POI, POF) 之间可能存在某些特殊的互作机制影响,但许多关于分子机制的具体研究仍停留于表浅而缺乏足够的循证医学证据,值得进一步探索。微生物菌群与 DOR 的相互作用机制为诊疗疾病提供了新视角和新思路。随着国家政策对生育的支持,对高龄不孕人群研究的深入,人体微生物菌群与 DOR 的相互作用研究极具潜力,有待深入探明卵巢储备功能减退与肠道、生殖道微生物菌群之间的相互作用机制。

参 考 文 献

- [1] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组,中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(4):425-434.
- [2] Expert Group of Consensus on Clinical Diagnosis & Management of Diminished Ovarian Reserve, and Reproductive Endocrinology & Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation under Chinese Preventive Medicine Association. Consensus on clinical diagnosis and management of diminished ovarian reserve[J]. J Reprod Med, 2022, 31(4):425-434.
- [3] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2020, 114(6):1151-1157.
- [4] Wu JM, Zhuo YY, Liu YL, et al. Association between premature ovarian insufficiency and gut microbiota[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1):418.
- [5] Omrizadeh M, Mokhtari P, Eftekhari-Yazdi P, et al. Altered expression of GDF9 and BMP15 genes in granulosa cells of diminished ovarian reserve patients: a case-control study[J]. Cell J, 2022, 24(9): 540-545.
- [6] 张婉玉,李 静,张凌寒,等. 卵巢储备功能下降的不孕症女性

- 抗苗勒管激素与体重指数的相关性研究[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(4):441-446.
- Zhang WY, Li J, Zhang LH, et al. Correlation between anti-Müllerian hormone and body mass index in infertile women with decreased ovarian reserve[J]. J Reprod Med, 2021, 30(4):441-446.
- [6] Woo I, Christenson LK, Gunewardena S, et al. Micro-RNAs involved in cellular proliferation have altered expression profiles in granulosa of young women with diminished ovarian reserve[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(10):1777-1786.
- [7] 陈 庆,赵金燕,李向红,等.卵巢储备功能减退的社会-心理因素分析[J].中国生育健康杂志,2022,33(3):259-261.
- Chen Q, Zhao JY, Li XH, et al. Socio-psychological factors of ovarian reserve dysfunction[J]. Chin J Reprod Health, 2022, 33(3):259-261.
- [8] 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.
- Guo XY, Liu FT, Li R, et al. Interaction of PCOS with the reproductive tract and gut microbiome[J]. Biomed Transform, 2022, 3(1):52-57,66.
- [9] 蔺凯丽,郭 洁,任姝晴,等.复发性流产患者生殖道菌群特征的初步研究[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2022, 41 (3) : 177-183.
- Lin KL, Guo J, Ren SQ, et al. A preliminary study on the characteristics of reproductive tract flora in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. J Int Reprod Health/family Plan, 2022, 41(3):177-183.
- [10] Yuan M, Li D, Zhang Z, et al. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice[J]. Hum Reprod, 2018, 33(4):607-616.
- [11] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications[J]. Maturitas, 2017, 103:45-53.
- [12] Lin JJ, Nie XL, Xiong Y, et al. Fisetin regulates gut microbiota to decrease CCR9⁺/CXCR3⁺/CD4⁺ T-lymphocyte count and IL-12 secretion to alleviate premature ovarian failure in mice[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(1):203-247.
- [13] Ratten LK, Plummer EL, Bradshaw CS, et al. The effect of exogenous sex steroids on the vaginal microbiota: a systematic review[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:732423.
- [14] 何凤屏,刘彦慧,马秋林,等.早发性卵巢功能不全患者肠道微生物代谢产物的变化及其对不孕情况的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(14):1537-1541.
- He FP, Liu YH, Ma QL, et al. Changes of intestinal microbial metabolites in patients with premature ovarian insufficiency and their effects on infertility[J]. J Clin Exp Med, 2022, 21(14):1537-1541.
- [15] Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464 (7285):59-65.
- [16] Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(3):251-257.
- [17] Ibáñez L, Rouleau M, Wakkach A, et al. Gut microbiome and bone[J]. Jt Bone Spine, 2019, 86(1):43-47.
- [18] 张碧云,肖小敏,钟兴明,等.肠道菌群紊乱与女性生殖内分泌疾病相关性研究现状[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2021,17(4):488-491.
- Zhang BY, Xiao XM, Zhong XM, et al. Relationship between gut microbiota and female reproductive endocrine diseases[J]. Chin J Obstet Gynecol Pediatr Electron Ed, 2021, 17(4):488-491.
- [19] Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 60: 42-55.
- [20] Zhang X, Chen BD, Zhao LD, et al. The gut microbiota: emerging evidence in autoimmune diseases[J]. Trends Mol Med, 2020, 26 (9) : 862-873.
- [21] 赵婷婷,裴丽霞,胡荣魁,等.卵巢早衰与肠道菌群关系研究思路探讨[J].中国微生态学杂志,2021,33(4):469-473.
- Zhao TT, Pei LX, Hu RK, et al. The relationship between premature ovarian failure and intestinal flora[J]. Chin J Microecol, 2021, 33 (4) : 469-473.
- [22] 何 玲,刘慧萍,张国民,等.Th17/Treg 细胞与卵巢早衰的关系[J].中华中医药学刊,2017,35(4):897-899.
- He L, Liu HP, Zhang GM, et al. Relationship of Th17/treg cells with premature ovarian failure[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35 (4) : 897-899.
- [23] 刘映雪,韩 璐.肠道菌群与早发性卵巢功能不全相关性研究进展[J].中医临床研究,2023,15(14):99-102.
- Liu YX, Han L. Research progress on the correlation between intestinal flora and premature ovarian insufficiency[J]. Clin J Chin Med, 2023, 15 (14):99-102.
- [24] Wu JM, Ning Y, Tan LY, et al. Characteristics of the vaginal microbiome in women with premature ovarian insufficiency[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1):172.
- [25] Wen JY, Feng YZ, Yan W, et al. Vaginal microbiota changes in patients with premature ovarian insufficiency and its correlation with ovarian function[J]. Front Endocrinol, 2022, 13:824282.
- [26] Wang J, Xu JY, Han QX, et al. Changes in the vaginal microbiota associated with primary ovarian failure[J]. BMC Microbiol, 2020, 20 (1):230.
- [27] 张璐瑶,吴林玲,毕富玺,等.细菌性阴道病肠道菌群与阴道菌群 16S rDNA 测序分析[J].中国微生态学杂志,2021,33(12):1385-1390,1397.
- Zhang LY, Wu LL, Bi FX, et al. 16S rDNA sequencing analysis of intestinal flora and vaginal flora in bacterial vaginosis[J]. Chin J Microecol, 2021, 33(12):1385-1390,1397.
- [28] Jang SE, Jeong JJ, Choi SY, et al. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* La-14 attenuate *Gardnerella vaginalis*-infected bacterial vaginosis in mice[J]. Nutrients, 2017, 9 (6):531.

(责任编辑:周一青)