

## 综述

## 肠道菌群与生殖衰老的相关性

魏守瑞<sup>1</sup>, 张 宁<sup>2\*</sup><sup>1</sup>山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261053; <sup>2</sup>烟台毓璜顶医院生殖医学科, 烟台 264000)

**摘要:** 随着年龄的增长, 卵巢通常是女性机体最早开始衰老的器官。卵巢的功能决定女性的生殖能力。生殖衰老(reproductive aging)是卵巢功能不可逆地下降的状态。有1%~2%的女性会在40岁之前出现卵巢功能不全, 即早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)。POI是一种病因复杂的生殖内分泌疾病, 是造成育龄期女性不孕不育的主要原因之一。肠道菌群是寄生在人类肠道内的微生物群落, 这些微生物在肠道中形成了一个复杂而动态的生态系统, 对人体健康产生深远的影响。近年来, 肠道菌群与生殖衰老之间的关系是备受关注的研究领域, 肠道菌群在维护生殖系统健康和调节生殖衰老过程中扮演着重要角色。肠道菌群的失衡可能与卵细胞的发生、卵泡的闭锁和凋亡等生殖系统衰老现象相关联。特定的菌群可以影响氧化应激、产生炎症介质、影响免疫调节和性激素代谢过程, 从而直接或间接地影响生殖健康。因此, 通过调整肠道菌群的平衡, 有望找到延缓生殖衰老过程新的干预手段, 为维护生殖健康提供新的治疗途径。然而, 这一领域仍需深入研究, 以更全面地了解肠道菌群与生殖衰老之间的复杂关系。本文对肠道菌群与女性生殖衰老相关性以及肠道菌群失调引发生殖衰老可能的机制进行综述。

**关键词:** 肠道菌群; 生殖衰老; 早发性卵巢功能不全; 粪便微生物移植

## The correlation between intestinal flora and reproductive aging

WEI Shourui<sup>1</sup>, ZHANG Ning<sup>2\*</sup><sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China;<sup>2</sup>Department of Reproductive Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China)

**Abstract:** As age increases, the ovaries are usually the earliest organ in the female body to begin aging. The function of the ovaries determines a woman's reproductive ability, and reproductive aging is the irreversible decline in ovarian function. However, 1% to 2% of women will experience premature ovarian insufficiency (POI) before the age of 40. POI is a complex reproductive endocrine disease and one of the main causes of infertility in women of childbearing age. The gut microbiota is a microbial community that parasitizes the human gut, forming a complex and dynamic ecosystem that has a profound impact on human health. In recent years, the relationship between gut microbiota and reproductive aging has been a highly studied area, and gut microbiota plays an important role in maintaining reproductive system health and regulating the process of reproductive aging. Research has shown that the imbalance of gut microbiota may be associated with reproductive system aging phenomena such as the occurrence of oocytes, follicular atresia, and apoptosis. Specific microbial communities can affect oxidative stress, produce inflammatory mediators, impact immune regulation and sex hormone metabolism processes, thereby directly or indirectly affecting reproductive health.

收稿日期: 2025-01-10

第一作者: E-mail: weishourui0520@163.com

\*通信作者: E-mail: yyyzhangning@126.com

Therefore, by adjusting the balance of gut microbiota, it is expected to find new intervention methods to delay the process of reproductive aging and provide new treatment approaches for maintaining reproductive health. However, further research is still needed in this field to gain a more comprehensive understanding of the complex relationship between gut microbiota and reproductive aging. This work reviews the correlation between gut microbiota and female reproductive aging, as well as the possible mechanisms of gut microbiota dysbiosis leading to reproductive aging.

**Key Words:** gut microbiota; reproductive aging; premature ovarian insufficiency; fecal microbiota transplantation

生殖衰老是指随着年龄的增长, 卵巢中的卵母细胞数量减少至耗尽, 女性的生殖功能从成熟状态衰退至无功能状态的连续进展过程, 其重点是卵巢功能的衰退。然而, 有一部分人群不是卵巢发生自然衰老, 而是卵巢功能过早衰退。有1%~2%的育龄女性在40岁之前出现卵巢功能不全, 即早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)。POI的特点是卵巢功能持续下降。虽然自发性排卵经常发生, 但只有5%的患者可能会自发怀孕, 大多数POI患者会导致终生丧失生育能力, POI患者同时会出现神经、代谢、心血管系统及骨质疏松等围绝经期改变。POI已成为育龄妇女生殖健康的最大威胁之一<sup>[1,2]</sup>。人体胃肠道是体内微生物密度和复杂性最高的部位。胃肠道微生物的复杂程度不亚于器官系统。肠道微生物包含多种细菌物种, 构成“微生物库”, 由于人体肠道中蕴藏着大部分微生物, 可以认为它是一个“微生物器官”。过去的几十年已经明确, 肠道菌群在建立和维持健康以及在疾病发病机制中起到关键性作用<sup>[3]</sup>。最近的研究在阐明肠道菌群在卵巢衰老中的作用方面取得了相当大的进展, 该领域的研究为明确POI的发病机制提供了一个新的视角, 在为POI提供新的预防、治疗和管理手段方面具有巨大的研究潜力和应用价值<sup>[4,5]</sup>。本文对肠道菌群失调在女性生殖衰老发生发展中作用的研究进展、潜在作用机制以及未来的干预措施进行综述。

## 1 肠道菌群紊乱影响女性生殖健康

近年来, 肠道菌群与女性生殖系统功能之间的潜在联系正逐步被阐明。肠道菌群在生殖衰老过程中会发生显著的变化, 最终导致肠道菌群的紊

乱, 进一步加剧了生殖衰老。随着微生物基因测序、非靶向/靶向代谢组学及基因芯片等新技术的应用, 研究者对人类肠道菌群、肠道-宿主代谢途径、细胞增殖免疫方面有了更加深入的了解。不孕不育患者的肠道菌群与正常生育能力的女性存在差异。Jiang等<sup>[6]</sup>发现, 与健康女性相比, POI患者肠道菌群中埃格特菌属(*Eggerthella*)和葡萄球菌属(*Staphylococcus*)的丰度显著增加, 丛毛单胞菌属(*Comamonas*)和巴恩斯菌属(*Barnesiella*)的丰度显著降低; 在接受激素替代疗法的POI患者中, 只有*Eggerthella*丰度的增加被逆转。该研究同时采用灌胃法将*Eggerthella*接种给小鼠, 小鼠卵巢组织中转生长因子- $\beta 1$ 、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和I型胶原蛋白的表达显著增加, 尤其是在基质细胞和卵泡膜细胞中, 证明了*Eggerthella*与卵巢纤维化的相关性。Wu等<sup>[7]</sup>通过16S核糖体RNA(16S rRNA)基因测序发现, POI患者肠道菌群中, 拟杆菌门(*Bacteroidetes* hylum)、布氏菌属(*Butyricimonas* genera)、多雷菌属(*Dorea*)、毛杆菌属(*Lachnobacterium*)和萨特氏菌属(*Sutterella*)的丰度显著增加。此外, 这些肠道微生物的变化与性激素水平、FSH/LH比值密切相关。这些研究揭示了肠道菌群紊乱在POI的发生、发展过程中起着重要作用, 为POI的治疗干预提供了新的思路, 具有重要的应用前景。

肠道菌群紊乱是影响生殖衰老女性整体健康的关键因素。生殖衰老女性会出现卵巢功能障碍和生殖内分泌改变, 包括卵母细胞发育障碍、排卵异常和雌激素水平的变化导致的相关影响等。在动物实验中, 改变小鼠或其他模式动物的肠道菌群可以影响其生育能力及生殖相关的其他表现。Elgart等<sup>[8]</sup>在去除了果蝇肠道细菌后, 发现肠道醋酸菌属(*Acetobacter*)的缺失会抑制醛脱氢酶

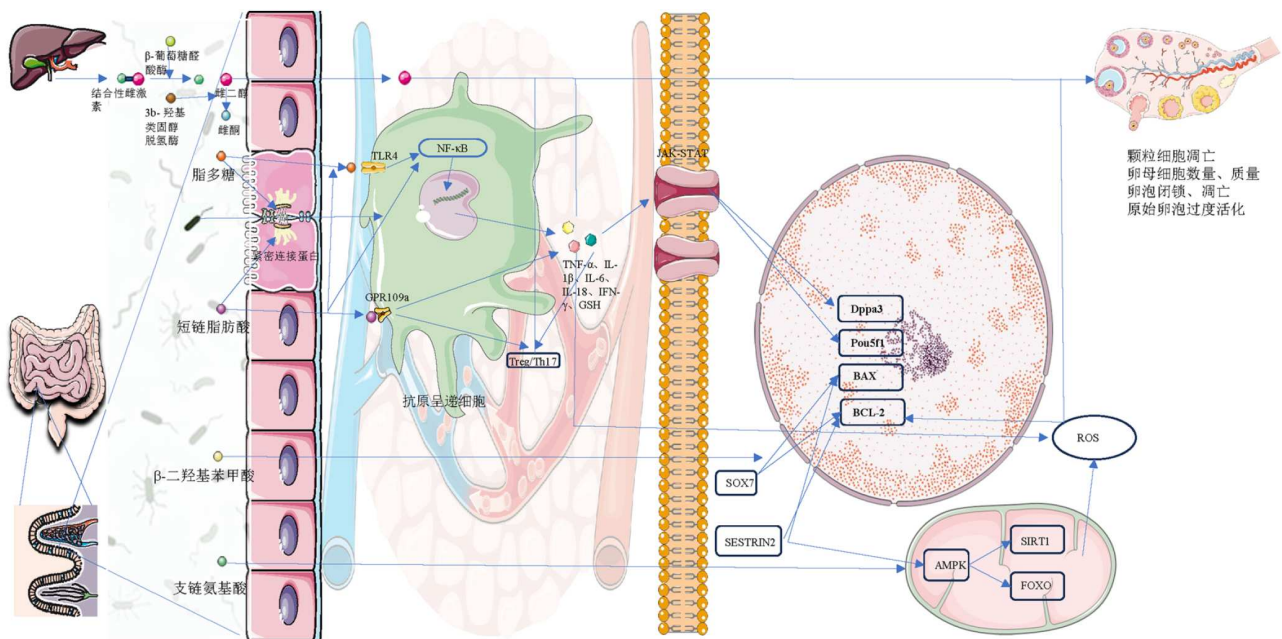
(aldehyde dehydrogenase, Aldh)的功能,进而抑制卵细胞的发生;还观察到卵巢体积减小、每个卵巢的卵母细胞和成熟度降低,为研究肠道菌群与生殖衰老提供了新的思路<sup>[9]</sup>。Xu等<sup>[10]</sup>利用年轻小鼠肠道菌群重塑生殖衰老小鼠的肠道菌群,改变了老龄小鼠血清炎症因子的水平,并通过提高生育能力、减少卵泡闭锁和凋亡、增加颗粒细胞增殖、减少巨噬细胞和巨噬细胞衍生多核细胞的数量分布,改善了生殖衰老小鼠卵巢功能。以上研究发现,肠道菌群影响生殖功能可能是通过影响卵细胞的发生、卵泡闭锁或凋亡来实现的。有研究发现,肠道菌群的组成与母猪断奶后的发情恢复显著相关,肠道菌群变化引起的性激素和激素相关化合物浓度的变化可能是母猪发情恢复的重要因素<sup>[11,12]</sup>。在母猪围产期饲料中添加异麦芽低聚糖和芽孢杆菌(*Bacillus*),改变了母猪的肠道菌群多样性,提高了粪便中肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)浓度,同时影响了断奶后发情的持续时间,肠道菌群在其中发挥着重要作用<sup>[11,12]</sup>。这些研究发现,生殖衰老动物往往伴随着肠道菌群的改变,改善肠道菌群紊乱可能是改善生殖衰老的一个可行的治疗方法。除此之外,肠道菌群在由性激素缺乏引起的生殖衰老女性整体健康中起到了关键作用,包括神经、代谢、心血管系统及骨质疏松等。这些生殖衰老相关病症严重影响了女性健康和生活质量。肠道菌群已被证明通过分泌 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶在影响循环雌激素水平方面发挥重要作用,该酶可以解除结合雌激素,调节自由循环雌激素水平,进而影响相关的生理过程<sup>[13,14]</sup>。在去卵巢(ovariectomy, OVX)小鼠模型中,相较于假手术组,OVX组体重明显增加,骨质丢失,阴道萎缩,同时发现 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的活性增加。同时,添加厚壁菌门(*Firmicutes phylum*)中的益生菌唾液乳杆菌LI01(*Lactobacillus salivarius* LI01)可以预防OVX诱导的小鼠骨质疏松<sup>[15,16]</sup>。这些研究为证明肠道菌群紊乱与生殖衰老之间的关系提供了初步证据,同时证明可以通过纠正肠道菌群紊乱来预防、改善POI患者的生殖衰老表现。但大部分研究样本数量有限,未来需要更大样本的研究来确认肠道菌群与女性生殖功能之间的确切关系。

## 2 肠道菌群影响女性生殖衰老的作用机制

肠道菌群通过多维度机制影响女性生殖衰老,其作用涉及氧化应激、免疫调节、慢性炎症、性激素稳态及生殖细胞基因调控等多个关键环节。肠道菌群通过代谢产物调节系统性氧化应激水平,其失衡可加剧卵巢微环境中的活性氧积累,加速卵泡闭锁及线粒体功能障碍,从而直接损害卵巢储备功能。其次,菌群代谢产物(如短链脂肪酸)通过调控Treg/Th17免疫平衡,影响卵巢局部免疫微环境。这种慢性低度炎症状态与促炎因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )的持续释放形成正反馈,协同NF- $\kappa$ B通路加速生殖细胞衰老进程。在性激素调控方面,肠道菌群通过 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶介导的雌激素肠肝循环重激活,调控外周性激素水平波动。肠道菌群代谢产物通过表观遗传修饰(如去乙酰化酶活性)等方式调控生殖细胞衰老、凋亡相关基因的表达。这些跨维度机制的交织作用,为理解生殖衰老的分子时序调控提供了新的整合生物学视角(图1)。

### 2.1 氧化应激(oxidative stress, OS)

氧化应激是由于促氧化剂和抗氧化剂失衡引起的,可能通过调节卵泡内的氧化水平来发挥抗卵巢萎缩作用。在母猪衰老卵巢中,可以观察到超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)和过氧化氢酶的表达降低, SOD1负责防御活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的氧化应激,在清除ROS中起着至关重要的作用,敲除SOD1会抑制卵泡发育,导致女性成熟卵泡减少<sup>[17]</sup>。有研究发现,小鼠POI的发生发展涉及多条氧化应激通路,如miR-484降低LINC00958激活并随后降低SESTRIN2表达,通过LINC00958/miR-484/SESTRIN2通路导致线粒体功能障碍并促进颗粒细胞(granulosa cells, GCs)中线粒体相关细胞凋亡;原花青素可以激活SESTRIN2-NRF2介导的小鼠氧化应激,通过增加SESTRIN2-KEAP1-NRF2通路的活性,促进细胞保护基因(*MVH*、*PCNA*、*BCL-2*)的表达,抑制细胞凋亡标志基因(*BAX*、*ROS*)的表达,从而保护卵巢免受氧化应激<sup>[18,19]</sup>。早期研究表明, *BCL-2*基因参与OS诱导的细胞凋亡<sup>[20]</sup>。但是针对肠道菌群通过氧化应激途径影响POI发生与发展的研究较少。另有一项研究表明, POI小鼠在经过



短链脂肪酸维持肠上皮屏障完整性, 拮抗脂多糖诱导的紧密连接蛋白破坏及NF- $\kappa$ B介导的炎症反应, 并通过GPR109a受体调节Treg/Th17平衡; 脂多糖通过TLR4/NF- $\kappa$ B通路增强卵巢局部炎症, 经STAT3信号促进原始卵泡过度激活和颗粒细胞凋亡;  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶与3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶协同调节循环雌激素水平;  $\beta$ -二羟基苯甲酸通过抑制SOX7核积累调控BAX/BCL-2表达平衡抑制颗粒细胞凋亡; SESTRIN2经AMPK-SIRT1-FOXO通路降低卵巢氧化应激; *Pou5f1*转录抑制则通过STAT信号介导原始生殖细胞凋亡。这些机制共同作用于颗粒细胞活力、卵泡动态及卵母细胞质量等关键环节, 最终影响卵巢功能

图1 肠道菌群通过其代谢产物多途径调控卵巢功能

4个周的电针治疗后成熟卵泡数增加, 性激素水平升高<sup>[21]</sup>。检测小鼠卵巢组织中谷胱甘肽(glutathione, GSH)、抗过氧化活性和SOD水平显著降低, 这种降低的趋势与小鼠肠道微生物, 如另枝菌属(*Alistipes*)、厌氧原体属(*Anaeroplasm*)、厌氧棍状菌属(*Anaerotruncus*)、狭义梭菌属(*Clostridium sensu stricto* 1)、泛菌属(*Pantoea*)、理研菌属(*Rikenella*)、理研菌科RC9肠道菌属(*Rikenellaceae\_RC9\_gut\_group*)呈负相关。同时, 经相关性分析表明, 肠道菌群与这些卵巢组织氧化应激相关指标之间存在潜在联系。这可能是由于肠道微生物产生的代谢产物影响了氧化应激<sup>[21]</sup>。氧化应激增加会导致氧化损伤和相应信号通路的紊乱, 从而对卵巢功能造成损伤。有研究发现, 补充支链氨基酸可以通过神经酰胺活性氧轴对卵巢颗粒细胞的影响来调节卵巢功能和生育能力, 膳食中补充支链氨基酸可保护小鼠卵巢免受ROS诱导的POI的影响<sup>[15,22]</sup>。肠道菌群紊乱通过其代谢产物增加了卵巢内氧化应激的积累, 进而对生殖功能产生不利影响。

## 2.2 免疫

卵巢是自身免疫攻击的常见靶点, 大约20%的POI患者既往被诊断患有其他伴随的自身免疫性疾病。有研究发现, 辅助性T细胞17(T-helper cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)之间的动态相互作用密切参与女性POI的发展, 增加Th17的产生可以降低Treg。因此, Th17与Treg比值的增加会导致体内炎症的增加, 进而增加POI的风险<sup>[23]</sup>。相反, 在一项有关小鼠的研究中, 通过基因工程手段使Treg细胞过表达E3泛素化连接酶Pellino 1(E3 ubiquitinated ligase Pellino 1, Peli1), 并将其转移至透明带蛋白3肽(peptide of zona pellucida 3, pZP3)诱导的POI小鼠模型中, 发现过表达Peli1的Treg细胞在改善自身免疫性POI的疗效中更为显著。有研究对POI小鼠使用羟氯喹后发现, 通过抑制TLR7信号通路的激活, 羟氯喹减弱了炎症细胞的浸润, 并阻止了活化的幼稚CD4<sup>+</sup> T细胞发育成Th17细胞, 通过改变POI小鼠的Treg/Th17细胞比例有效恢复卵巢功能。以上研究通过各种手段来调节动物模型的免疫细胞功能, 进而

实现了动物模型生育能力的改变,证明免疫调节是POI的重要发病机制<sup>[23-25]</sup>。有研究者通过整合多个公共数据库的数据发现,POI与健康对照样本在线粒体功能与免疫反应之间的复杂交互,揭示了免疫微环境在POI发病机制中的重要作用,为治疗策略提供了新思路<sup>[26]</sup>。肠道菌群紊乱及其代谢产物以复杂、动态的方式参与预防促炎免疫反应和免疫诱导耐受。有研究发现,肠道菌群紊乱可以诱导免疫细胞产生自身反应和免疫激活,某些Treg调节因子[乳杆菌(*Lactobacillaceae*)、肠球菌(*Enterococcus*)、梭菌属Ⅳ和Ⅳa(*Clostridium cluster Ⅳ and Ⅳa*)、双歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)和脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)]和某些Th17促进因子[青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)和嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)]的失调可以改变Treg/Th17失衡;还会导致B淋巴细胞的过度激活和自身抗体的过度产生,从而诱导促炎因子的上调,并导致卵巢炎症反应<sup>[27]</sup>。肠道菌群的失调会导致肠上皮屏障的损伤,从而允许病原体穿透并激活免疫反应,SCFAs和脂多糖在其中发挥了重要作用。SCFAs通过抑制自噬和NLRP3激活发挥作用,同时逆转脂多糖诱导的上皮细胞旁通透能力增加和紧密连接蛋白的形态破坏<sup>[28]</sup>。此外,肠道菌群可能通过分子模拟的机制影响免疫系统,引发针对自身抗原的免疫反应,肠道内的免疫细胞特别是被细菌相互作用激活的T细胞,通过运动到目标位置,在胃肠道外自身免疫性疾病的发生和缓解中起着至关重要的作用<sup>[29]</sup>。在POI相关自身免疫性疾病中肠道菌群也发挥着关键作用。有研究发现,先天免疫、能量代谢基因的多态性与失调都和肠道菌群组成有关,将患有自身免疫性疾病患者的粪便微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)到健康小鼠体内,可以诱导自身免疫的发生<sup>[30,31]</sup>。以上研究表明,肠道微生物的紊乱可能通过诱导免疫细胞的产生和激活来影响POI相关疾病,改变卵巢免疫微环境,进而诱导促炎因子的上调,导致卵巢炎症反应,最终影响卵巢的功能。

### 2.3 炎症

随着年龄的增长,炎性细胞因子有逐渐向促炎表型转变的趋势,衰老诱导的慢性低度炎症会损

害卵泡发育和卵母细胞成熟。Feng等<sup>[32]</sup>研究发现,利用丝瓜发酵液可以降低环磷酰胺诱导的POI小鼠卵巢中TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中的关键基因和蛋白质的表达,缓解了小鼠卵巢的氧化应激、慢性炎症。TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路是经典的炎症信号通路,TLR4的激活触发了NF- $\kappa$ B的激活,导致促炎细胞因子和趋化因子的转录,通过在卵巢中提供促炎环境而导致排卵中断<sup>[33]</sup>。肠道菌群在慢性炎症的发生过程起重要作用。韶药干草汤是一种中药方剂,一直被用于治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)。有研究发现,韶药干草汤可以通过重塑肠道菌群和减少内毒素易位来改善PCOS大鼠的慢性低度炎症状态,潜在机制可能与保护肠道屏障功能和抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路有关<sup>[34]</sup>。在接受了幼龄小鼠肠道微生物的老年小鼠体内出现抗炎细胞因子如IL-4的增加和促炎因子如干扰素- $\gamma$ 的降低。此外,经FMT处理的小鼠肠道菌群呈现出年轻小鼠表型,小鼠的卵巢功能同时得到改善,表现为卵巢中的卵泡闭锁和细胞凋亡显著减少、细胞增殖增加。以上的研究证明,卵巢功能的改善可能是通过增加卵巢局部炎症介导的。虽然两项研究针对的是POI小鼠和PCOS小鼠两种不同研究模型,但是通过相似的通路来调节慢性炎症,更加证明了肠道菌群在炎症调控中发挥的重要作用。经过分析发现,IL-4水平与许多分类群的相对丰度呈正相关,如脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、莱氏杆菌属(*Ileibacterium*)、红蜡菌(*Coriobacteraceae*)、肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)和苏黎世杆菌属(*Turicibacter*)<sup>[10]</sup>。此外,肠道菌群代谢产物可能也在调节免疫和炎症方面发挥重要作用,如*Bifidobacterium*、直肠真杆菌(*Eubacterium rectale*)和罗斯氏菌属菌(*Roseburia spp*)均可产生SCFAs。SCFAs可以调节Treg/Th17细胞平衡,对Th1、Th2和Th17 T细胞的极化和活化产生影响,具有抗炎和免疫调节作用<sup>[35]</sup>。同时,SCFAs可以抑制脂多糖诱导的NF- $\kappa$ B活化和基因转录<sup>[35]</sup>。FMT小鼠可以抑制OVX诱导的肠道菌群紊乱,增加了粪便中SCFAs的水平,肠道通透性降低,最终防止了OVX诱导的骨丢失,减轻了阴道上皮萎缩<sup>[15]</sup>。该研究通过改善肠道菌群进而调节SCFAs等代谢产物水平,最终实现了减

轻生殖衰老的相关表现。肠道菌群及其代谢产物通过调节炎症因子, 进而影响卵巢的局部炎症, 最后对卵巢功能产生影响。饮食结构的差异近年来被认为是机体慢性炎症的诱发因素, 高脂肪饮食(high-fat diet, HFD)可以诱导小鼠肠道菌群中革兰氏阴性菌的上调, 导致血液内毒素升高, 促进M1巨噬细胞向卵巢浸润, 诱导M1巨噬细胞分泌细胞因子IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 。这些细胞因子通过激活卵母细胞中的STAT3信号来促进原始卵泡(primordial follicles, PFs)的过度激活, 从而减少卵巢卵泡储备。同时, 该研究从HFD小鼠中移植粪便到正常饮食(normal diet, ND)小鼠体内, 导致受体小鼠呈现出与供体相似的表型, 如血清内毒素、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平显著上升, 卵巢中的M1型巨噬细胞数量增加, 并伴随STAT3的激活。相反, 将ND小鼠移植粪便到HFD小鼠体内则可以减轻HFD小鼠的卵巢炎症和卵泡过度激活, 表现为受体小鼠的血清内毒素、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平下降, 卵巢中的M1型巨噬细胞数量减少, 并且STAT3的磷酸化显著下调<sup>[36]</sup>。研究发现, 地中海饮食富含纤维和不饱和脂肪酸, 具有抗炎特性。这种饮食能增加Bacteroidetes和粪便中SCFAs的含量, 减少Firmicutes、毛螺菌(*Lachnospiraceae*)、普雷沃菌(*Prevotella copri*)的含量<sup>[37]</sup>。以上的研究表明, 持续的慢性炎症会导致卵巢功能受损, 是女性发生POI的重要机制, 而肠道菌群及其代谢产物在诱导慢性炎症过程中发挥着重要的作用。

## 2.4 性激素

POI通常伴有雌激素缺乏引起的高促性腺激素性闭经。许多与POI相关的健康并发症与卵巢激素缺乏症直接相关, 主要是雌激素缺乏导致的。这些健康并发症包括更年期症状、骨密度降低、不孕症、心血管疾病等。近年来, 越来越多的研究证明, 肠道菌群可以通过分泌 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶在影响雌激素水平方面发挥重要作用, 该酶可以解除结合雌激素, 调节自由循环雌激素水平, 进而影响相关的生理过程<sup>[13]</sup>。然而, 一项有关类固醇分解的研究发现, 绝经前女性粪便中的产气克雷伯菌(*Klebsiella aerogenes*)可以产生 $3\beta$ -羟基类固醇脱氢酶, 降解雌二醇, 导致雌激素系统性下降<sup>[38]</sup>。以上研究证明了肠道菌群在维持激素平衡中的关

键作用。未来可以通过改变编码 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的肠道菌群的组成和多样性来实现雌激素水平的双向调节。

## 2.5 生殖细胞基因调控

肠道菌群通过调节生殖细胞基因表达影响POI的研究已成为生殖医学和微生物学交叉领域的热点。肠道菌群通过代谢产物、免疫调节及激素代谢等途径影响生殖细胞基因表达, 进而参与POI的发病机制。一项早期研究利用HFD诱导的肥胖小鼠模型发现, 盲肠内容物中*Lachnospiraceae*丰度与卵巢转录有显著正相关性, 卵母细胞特异性*Dppa3*、*Pou5f1*和*Bnc1*转录本及卵巢TNF- $\alpha$ 与*Lachnospiraceae*丰度呈显著正相关, 提示肠道菌群组成变化可能间接影响卵巢炎症, 改变卵巢基因表达, 导致卵母细胞质量下降, 但具体机制尚未证实<sup>[39]</sup>。近期, Feng等<sup>[4]</sup>研究发现, 罗伊氏乳杆菌(*Limosilactobacillus reuteri*)产生的 $\beta$ -间苯二酸可以通过抑制颗粒细胞中SOX7的核内聚集, 减少促凋亡因子BAX的激活, 从而保护卵母细胞免受顺铂化疗损伤, 改善卵巢功能和生育力。罗伊氏乳杆菌也是首个被证实的可通过“肠-卵巢轴”治疗化疗相关的POI菌株。另有其他研究指出, SCFAs可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性, 调控卵巢细胞中关键基因(如维持卵泡发育的*Oct4*和*Nanog*)的表达<sup>[7,40]</sup>。当前研究已初步揭示, 肠道菌群通过代谢产物、免疫调节及激素代谢等途径影响生殖细胞基因表达, 进而参与POI的发病机制。靶向菌群的治疗策略展现出临床转化潜力, 但需进一步验证其安全性和长期效果。未来需整合多组学数据, 明确关键菌种及其作用通路, 推动个性化微生态制剂的开发。

## 3 肠道菌群学说或为生殖衰老相关疾病患者干预性治疗提供新靶点

早发性卵巢功能不全受限于病因复杂性和卵巢功能衰退的不可逆性, 目前尚无根治性方案。肠道菌群学说的突破性进展为生殖衰老相关疾病的干预策略开辟了微生物靶向治疗新路径。基于肠道-生殖轴的双向调控机制, 靶向菌群重塑的干预手段如FMT展现出调控卵巢微环境的潜力。在饮食干预层面, 特定膳食模式(如地中海饮食)调控特

定菌群丰度,促进短链脂肪酸产生菌增殖,增强肠道屏障功能并减少系统性炎症。未来研究需深入解析生殖衰老相关菌群特征图谱,开发基于个体化菌群检测的精准FMT和膳食方案,为抗衰老治疗开辟微生物组靶向的新维度。

### 3.1 FMT

FMT是指将健康捐赠者的预筛选粪便转移到患者的胃肠道中,从而将患者的肠道菌群恢复到病前状态的一种新型治疗方法。在治疗和预防复发性的艰难梭菌感染方面,有临床研究发现,FMT是一种可行的治疗方案,FMT在治疗和预防复发性艰难梭菌感染方面有很高的有效率,已被证明是万古霉素的可靠治疗替代品<sup>[41]</sup>。但是在生殖方面有关FMT的研究大部分都是在动物实验中展开的。使用FMT将幼龄小鼠的肠道菌群移植到老年小鼠体内,接受FMT的小鼠表现出抗炎因子的增加和促炎因子的减少,免疫微环境得到改善,最终发现接受了FMT治疗的小鼠在不同阶段的闭锁卵泡数少于未接受FMT治疗的小鼠,卵泡数增多;同时FMT组的第一胎数显著高于非FMT组,FMT改善了生殖衰老小鼠的生育功能,提示FMT可能是延缓卵巢衰老的一个很好的选择。在去卵巢(OVX)小鼠模型中,观察到OVX组与假手术组肠道菌群在 $\beta$ 多样性和 $\alpha$ 多样性方面存在差异,同时发现,假手术组优势属的丰度在OVX组显著降低;假手术组低丰度属在OVX组显著丰富,提示卵巢功能在很大程度上影响着肠道菌群。最后,研究人员对OVX组和假手术组分别进行了FMT和生理盐水(normal saline, NS)处理,发现OVX+FMT组、假手术+FMT组和假手术+NS组的相对丰度几乎相同。FMT改善了OVX组的肠道菌群,进而显著减轻了OVX小鼠的阴道上皮萎缩,同时抑制了破骨细胞因子的释放,防止了OVX诱导的骨丢失<sup>[15,42,43]</sup>。以上研究证明,FMT可能对改善女性生殖衰老以及生殖衰老相关表现产生有益影响,有望成为治疗和预防POI的一个新的靶点。但大多数相关研究是在动物模型中进行的,仍需要更多临床研究来证实FMT治疗生殖疾病的长期疗效和安全性。

随着科学技术的进步,靶向特定肠道菌群的精准疗法被提出,以其突出的优势(如减少副作用、

提高针对性)或将逐步替代传统FMT<sup>[44]</sup>。根据目前的研究,其研究方向可能涉及:补充特定肠道菌群(丁酸菌)改善雌激素肝肠循环;工程菌递送卵巢保护因子(如抗炎细胞因子);噬菌体清除促炎菌(如具核梭杆菌)减轻卵巢氧化损伤等。但目前菌群-卵巢轴机制尚未明晰,缺乏POI特异性菌群标志物等挑战仍然存在。未来研究可以结合多组学解析菌群与POI的关联,开发菌群代谢物补充剂或定制化益生菌,或联合免疫调节策略,为POI的非激素治疗开辟新路径。同时,将来的突破可能依赖于合成生物学、人工智能与临床医学的深度交叉,最终实现“以菌为药”的个性化治疗新时代。

FMT在临床应用中面临许多挑战。(1)技术瓶颈:大于80%的肠道菌群难以体外培养,限制了其功能研究。(2)个体差异:宿主的饮食习惯、遗传、免疫状态等会影响肠道菌群响应,在菌群干预后可能被宿主原居住菌群排斥或恢复原态。(3)安全与伦理:工程菌可能发生基因水平转移或失控增殖,靶向干预可能打破菌群平衡,诱发慢性炎症或代谢紊乱。

### 3.2 饮食

通过调节饮食结构来改善患者的肠道菌群的构成进而预防或治疗疾病是一种极为便捷且成本较低的治疗方法。不同地区有着不同的饮食文化,不同饮食文化人群的肠道菌群存在一定的差异。例如,健康的地中海饮食人群相较于西方的高脂饮食人群,其肠道菌群有更高的生物多样性,同时地中海饮食人群的代谢性疾病的发病率也更低<sup>[45,46]</sup>。由此可见,健康的饮食可以调节肠道菌群,目前已有通过饮食来治疗疾病的方案应用于临床,如用于治疗炎症性肠病的全肠内营养(一种完全流质饮食)和用于治疗乳糜泻的无麸质饮食,肠道菌群在其中发挥着潜在作用<sup>[47]</sup>。研究发现,植物性饮食特别是地中海饮食模式,对促进生育具有积极作用;低碳水化合物饮食可以提高怀孕率和减少流产风险;抗氧化剂对卵子和精子质量具有积极影响;而高糖、高脂饮食和高BMI会对生育能力产生负面影响<sup>[48]</sup>。Men等<sup>[49]</sup>的研究发现,增加膳食纤维能够显著促进母猪的卵细胞成熟和子宫发育,同时发现这一过程可能是通过改变肠道

菌群及其代谢产物(血清素)的水平实现的。由此看来, 通过控制饮食来调节肠道菌群进而实现生殖功能的改善是有可能实现的。但是目前还需要更多的实验, 尤其是大型随机实验来证明特定的饮食模式对女性生育能力的潜在作用。

#### 4 结语与展望

目前, 有关肠道菌群与生殖衰老相关性的研究所得出的结论主要基于较小样本的研究和异质性研究结果的推测, 容易受到随机因素的影响, 需要更多的大规模研究来揭示和证明两者间的联系。同时, 有必要对生殖衰老过程期间肠道微生物的纵向个人趋势进行相应的研究, 以验证之前的研究和对健康的影响。综上所述, 全面深入地研究肠道菌群与生殖衰老的相关性, 并找出两者间相互影响的具体机制, 发现能够缓解生殖衰老期间雌激素耗竭的优势菌株, 有望为调节肠道菌群以及制定药物治疗方案提供新的途径。虽然卵巢衰老是不可避免的, 但维持平衡的肠道菌群是延缓卵巢衰老和随后的不良后果的潜在方法。

#### 作者贡献声明:

魏守瑞: 设计论文框架, 起草论文, 论文修改;

张 宁: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Federici S, Rossetti R, Moleri S, et al. Primary ovarian insufficiency: update on clinical and genetic findings. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1464803
- [2] Solomon CG, Williams WW, Stuenkel CA, et al. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 154-163
- [3] Wang M, Zheng LW, Ma S, et al. The gut microbiota: emerging biomarkers and potential treatments for infertility-related diseases. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1450310
- [4] Feng Y, Zheng H, Yin C, et al.  $\beta$ -resorcylic acid released by *Limosilactobacillus reuteri* protects against cisplatin-induced ovarian toxicity and infertility. *Cell Rep Med*, 2024, 5(8): 101678
- [5] Yan J, Zhang X, Zhu K, et al. Sleep deprivation causes gut dysbiosis impacting on systemic metabolomics leading to premature ovarian insufficiency in adolescent mice. *Theranostics*, 2024, 14(9): 3760-3776
- [6] Jiang L, Fei H, Tong J, et al. Hormone replacement therapy reverses gut microbiome and serum metabolome alterations in premature ovarian insufficiency. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 794496
- [7] Wu J, Zhuo Y, Liu Y, et al. Association between premature ovarian insufficiency and gut microbiota. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 418
- [8] Elgart M, Stern S, Salton O, et al. Impact of gut microbiota on the fly's germ line. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11280
- [9] 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): 1-21
- [10] Xu L, Zhang Q, Dou X, et al. Fecal microbiota transplantation from young donor mice improves ovarian function in aged mice. *J Genet Genomics*, 2022, 49(11): 1042-1052
- [11] Liu M, Zhang J, Zhou Y, et al. Gut microbiota affects the estrus return of sows by regulating the metabolism of sex steroid hormones. *J Anim Sci Biotechnol*, 2023, 14(1): 155
- [12] Gu X, Chen J, Li H, et al. Isomaltooligosaccharide and *Bacillus* regulate the duration of farrowing and weaning-estrous interval in sows during the perinatal period by changing the gut microbiota of sows. *Anim Nutr*, 2021, 7(1): 72-83
- [13] Peters B, Santoro N, Kaplan R, et al. Spotlight on the gut microbiome in menopause: current insights. *Int J Womens Health*, 2022, Volume 14: 1059-1072
- [14] Hu S, Ding Q, Zhang W, et al. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2236749
- [15] Huang F, Cao Y, Liang J, et al. The influence of the gut microbiome on ovarian aging. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2295394
- [16] Cross TWL, Simpson AMR, Lin CY, et al. Gut microbiome responds to alteration in female sex hormone status and exacerbates metabolic dysfunction. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2295429
- [17] Quan H, Guo Y, Li S, et al. Phospholipid phosphatase 3 (PLPP3) induces oxidative stress to accelerate ovarian aging in pigs. *Cells*, 2024, 13(17): 1421
- [18] Huang Y, Cui Y, Huang J, et al. Proanthocyanidins protects 3-NPA-induced ovarian function decline by activating Sestrin2-NRF2-mediated oxidative stress in mice. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25643
- [19] Wang X, Yang J, Li H, et al. miR-484 mediates oxidative stress-induced ovarian dysfunction and promotes granulosa cell apoptosis via SESN2 downregulation. *Redox Biol*, 2023, 62: 102684

- [20] Liang J, Cao R, Wang X, et al. Mitochondrial PKM2 regulates oxidative stress-induced apoptosis by stabilizing Bcl2. *Cell Res*, 2017, 27(3): 329-351
- [21] Geng Z, Nie X, Ling L, et al. Electroacupuncture may inhibit oxidative stress of premature ovarian failure mice by regulating intestinal microbiota. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4362317
- [22] Guo X, Zhu Y, Guo L, et al. BCAA insufficiency leads to premature ovarian insufficiency via ceramide-induced elevation of ROS. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(4): e17450
- [23] Nouri N, Aghebati-Maleki L, Soltani-Zangbar MS, et al. Analysis of Th17 cell population and expression of microRNA and factors related to Th17 in patients with premature ovarian failure. *J Reproductive Immunol*, 2024, 165: 104290
- [24] Wang Y, Zhuo A, Yang Y, et al. Regulatory T cells overexpressing peli1 show better efficacy in repairing ovarian endocrine function in autoimmune premature ovarian insufficiency. *Lab Invest*, 2023, 103(2): 100005
- [25] Shuai L, She J, Diao R, et al. Hydroxychloroquine protects against autoimmune premature ovarian insufficiency by modulating the Treg/Th17 cell ratio in BALB/c mice. *Am J Rep Immunol*, 2023, 89(4): e13686
- [26] Lu M, Li W, Zhou J, et al. Integrative bioinformatics analysis for identifying the mitochondrial-related gene signature associated with immune infiltration in premature ovarian insufficiency. *BMC Med*, 2024, 22(1): 444
- [27] Wang M, Liu Y, Zhao L, et al. Modulating gut microbiota in autoimmune diseases: a cutting-edge strategy from prophylaxis to therapeutics. *Sci Bull*, 2022, 67(8): 771-773
- [28] Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577-595
- [29] Wang H, Cai Y, Wu W, et al. Exploring the role of gut microbiome in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(12): 103654
- [30] Shim JA, Ryu JH, Jo Y, et al. The role of gut microbiota in T cell immunity and immune mediated disorders. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1178-1191
- [31] Christovich A, Luo XM. Gut microbiota, leaky gut, and autoimmune diseases. *Front Immunol*, 2022, 13: 946248
- [32] Feng Y, Zhang W, Xu X, et al. Protective effect of *Luffa cylindrica* fermentation liquid on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in female mice by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 24
- [33] Deniz E, Topcu A, Ozturk A, et al. The effects of vitamin B12 on the TLR-4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in ovarian ischemia-reperfusion injury-related inflammation. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108676
- [34] Chang Z, Deng G, Shao Y, et al. Shaoyao-gancao decoction ameliorates the inflammation state in polycystic ovary syndrome rats via remodeling gut microbiota and suppressing the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 670054
- [35] Hays KE, Pfaffinger JM, Ryznar R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2393270
- [36] Fan Z, Zhang X, Shang Y, et al. Intestinal flora changes induced by a high-fat diet promote activation of primordial follicles through macrophage infiltration and inflammatory factor secretion in mouse ovaries. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4797
- [37] Wolter M, Grant ET, Boudaud M, et al. Leveraging diet to engineer the gut microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(12): 885-902
- [38] Li D, Sun T, Tong Y, et al. Gut-microbiome-expressed 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase degrades estradiol and is linked to depression in premenopausal females. *Cell Metab*, 2023, 35(4): 685-694
- [39] Xie F, Anderson CL, Timme KR, et al. Obesity-dependent increases in oocyte mRNAs are associated with increases in proinflammatory signaling and gut microbial abundance of lachnospiraceae in female mice. *Endocrinology*, 2016, 157(4): 1630-1643
- [40] Luo X. Microbial harmony in female reproductive health: exploring the impact of intestinal flora on ovarian function and disease pathogenesis. *Am J Transl Res*, 2024, 16(11): 6274-6288
- [41] Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, et al. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: from microbiome to clinic. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(5): 712-733
- [42] Huang J, Shan W, Li F, et al. Fecal microbiota transplantation mitigates vaginal atrophy in ovariectomized mice. *Aging*, 2021, 13(5): 7589-7607
- [43] Zhang YW, Cao MM, Li YJ, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates bone loss in mice with ovariectomy-induced osteoporosis via modulating gut microbiota and metabolic function. *J Orthopaedic Translation*, 2022, 37: 46-60
- [44] 乔杰. 微生态与健康生育. 中华生殖与避孕杂志, 2024, 44(1): 1-7
- [45] Zhang L, Liu Y, Wang X, et al. Physical exercise and diet: regulation of gut microbiota to prevent and treat metabolic disorders to maintain health. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1539
- [46] Florkowski M, Abiona E, Frank KM, et al. Obesity-associated inflammation countered by a Mediterranean

- diet: the role of gut-derived metabolites. [Front Nutr](#), 2024, 11: 1392666
- [47] Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The role of the gut microbiota in the relationship between diet and human health. [Annu Rev Physiol](#), 2023, 85(1): 449-468
- [48] Łakoma K, Kukharuk O, Śliż D. The influence of metabolic factors and diet on fertility. [Nutrients](#), 2023, 15(5): 1180
- [49] Men Z, Cao M, Gong Y, et al. Microbial and metabolomic mechanisms mediating the effects of dietary inulin and cellulose supplementation on porcine oocyte and uterine development. [J Anim Sci Biotechnol](#), 2022, 13(1): 14