

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-04-002

· 专家论坛 ·

· EXPERT FORUM ·

脑-肠轴参与 PCOS 发病的主要影响因素及中医药干预的研究进展^①

吴亚琪^{1a②}, 种超杰^{1a}, 宋家乐^{1b,2,3}, 周燕园^{1a③}

(1.桂林医学院 a.药学院,b.公共卫生学院,广西 桂林 541199;2.桂林医学院第二附属医院临床营养科,广西 桂林 541199;3.桂林医学院附属医院广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室,广西 桂林 541001)

专家简介 周燕园,教授,硕士研究生导师。担任国家自然科学基金委评议人,教育部学位中心专家库专家,广西科技专家库专家,广西药品、民族药评审专家,广西标准化协会专家库专家,中华人民共和国执业中药师,中国民族医药协会彝医药专业委员会常务理事,中国民族医药学会科普分会理事,广西人工智能学会生物医学信息学专业委员会委员。主持国家自然科学基金项目以及省部级项目7项,主持省部级教改项目3项,以第一作者或通信作者发表SCI论文30余篇,获广西壮族自治区教学成果二等奖、三等奖各1项,获广西壮族自治区一流本科课程1项。参编学术专著1部。



摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种育龄期妇女常见的异质性内分泌疾病,多伴有高雄激素血症、性激素紊乱、胰岛素抵抗和肥胖等并发症,且精神疾病的发病率也会升高。研究表明,PCOS与脑-肠轴功能异常存在显著正相关性,通过调节脑-肠轴失衡可改善PCOS患者的性激素紊乱、代谢异常及抑郁焦虑等症状。脑-肠轴是肠内细菌与大脑间的双向通信系统,影响脑-肠轴的主要因素有脑肠肽、肠道菌群、HPA轴以及固有基因。目前现代中医药治疗PCOS效果显著。本文主要对脑-肠轴参与PCOS发病的主要影响因素及中医药干预的研究进展进行综述,为以后开展实验及临床治疗提供参考。

关键词: 多囊卵巢综合征;脑-肠轴;肠道菌群

中图分类号:R711.75

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)04-0013-07

① 基金项目:国家自然科学基金项目(81860767);广西自然科学基金项目(2022GXNSFAA035603)。

② 第一作者简介:吴亚琪,硕士研究生在读,研究方向为天然药物成分分析与药理学活性研究。

③ 通信作者:周燕园,E-mail:zyy@glmc.edu.cn。

Research progress on the main factors of the brain-gut axis involved in the pathogenesis of PCOS and traditional Chinese medicine intervention^①

WU Yaqi^{1a,2}, CHONG Chaojie^{1a}, SONG Jiale^{1b,2,3}, ZHOU Yanyuan^{1a,3}

(1.a. School of Pharmacy, b. School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, 2. Dept. of Clinical Nutrition, the Second Hospital Affiliated to Guilin Medical University, Guilin 541199; 3. Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common heterogeneous endocrine disorder in women of reproductive age, mostly associated with complications such as hyperandrogenemia, sex hormone disorders, insulin resistance and obesity, and with an increased prevalence of psychiatric disorders. Studies have shown that there is a significant positive correlation between the onset of PCOS patients and abnormal brain-gut axis function. The brain-gut axis is a two-way communication system between bacteria in the intestine and the brain. By regulating the brain-gut axis imbalance, the symptoms of sex hormone disorders, metabolic abnormalities and depression in PCOS patients can be improved. The main factors affecting the brain-gut axis are brain-gut peptides, intestinal flora, HPA axis and intrinsic genetic factors. Modern Chinese medicine treatment is remarkably effective in improving the symptoms of PCOS. By exploring the main influencing factors of the brain-gut axis involved in the pathogenesis of PCOS and the related research progress of Chinese medicine intervention, this paper mainly provides a reference for future experimental and clinical treatment.

Keywords: polycystic ovary syndrome; brain-gut axis; gut microbiota

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见的妇科内分泌疾病,也是育龄期妇女无排卵性不孕的主要原因。PCOS 的全球发病率为 6%~10%,中国的发病率为 5.6%^[1]。除了是一种生殖疾病外,PCOS 还存在一系列的代谢紊乱。PCOS 患者糖、脂、氨基酸代谢异常,并且与肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、代谢综合征等并发症的发生密切相关。PCOS 临床症状及其并发症如图 1 所示。

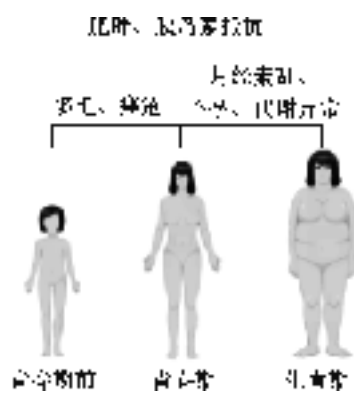


图 1 PCOS 临床症状及其并发症

目前已有的研究提示,PCOS 的发病可能与下丘脑-垂体-卵巢轴 (hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPOA) 功能异常、卵巢功能异常、遗传和环境相关^[2]。迄今为止,没有很好的治疗方法,一般可通过使用一些药物改善部分临床和生化指标。最近的一项研究^[3]表明,益生菌一方面可以对 PCOS 患者肠道菌群起到调节作用;另一方面,在治疗该疾病方面具有潜在的药物治疗作用。以上结果表明,肠道菌群与 PCOS 之间存在着一定的联系。有研究进一步表明,肠道菌群可能在 PCOS 的脑-肠轴中发挥作用。脑-肠轴是大脑和肠道之间的信息交流系统,是由中枢神经系统、肠道神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 和肠道组成的神经内分泌-免疫网络^[4]。肠道菌群通过影响短链脂肪酸和炎症因子的产生、脑肠肽的分泌、肠道黏膜的通透性以及胃肠道的蠕动和排空,从而向下丘脑和大脑中心发送饥饿和饱胀等信号,以及调控大脑中心的其他反馈^[5]。PCOS 患者发病与脑-肠轴功能异常存在显著正相关性,脑-肠轴失衡可促进 PCOS 疾病的发生。PCOS 患者肠道菌群的变化可以

通过 Nod2 受体被下丘脑神经元感知,当 Nod2 受体的神经元与肠道中的细菌接触时,其神经元的电活动会被抑制,经过脑-肠轴调节,使下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元异常激活,促进黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌,从而导致卵巢功能障碍和性类固醇合成异常^[6]。

1 脑-肠轴参与 PCOS 发病的主要因素

改善脑-肠轴失衡可减缓 PCOS 的发病进程,影响脑-肠轴的主要因素有脑肠肽、肠道菌群、HPA 轴以及固有基因等^[7]。

1.1 脑肠肽

脑肠肽作为脑-肠轴中的重要因子,在食欲调控、能量摄入、肥胖以及 PCOS 的形成过程中起着非常重要的作用^[8]。胃肠道通过这些脑肠肽参与到脑-肠互动中,其中主要包括胰高血糖素样肽-1(glucagonlike peptide 1, GLP-1)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和生长激素释放肽(growth hormone releasing peptide, Ghrelin)等。

1.1.1 胰高血糖素样肽-1(GLP-1) GLP-1 是一种由肠道 L 细胞分泌的肽类激素,可以促进胰岛素(insulin, INS)的分泌。GLP-1 最初被发现时主要是作为一种能够增强葡萄糖刺激的 INS 分泌的递增激素。此后不久, GLP-1 也被证明通过中枢和外周机制抑制动物和人类的食欲和食物摄入。GLP-1 很可能能够通过多种潜在机制直接调节 GnRH 神经元的活动。GLP-1 具有一定的生理效应,如改善 INS 敏感性、认知功能、增加饱腹感、延迟胃排空和减轻体重等作用^[9]。目前研究表明,减轻体重是胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)在 PCOS 中的主要作用机制。Pontikis 等^[10]调查了 10 名肥胖型和 10 名瘦型 PCOS 妇女以及 10 名瘦型正常对照组女性,与瘦型正常对照组和瘦型 PCOS 组相比,肥胖型 PCOS 组的基础 GLP-1 浓度较低。现有研究表明, GLP-1RAs 的短期单药治疗或联合(与二甲双胍)治疗可使超重或肥胖的 PCOS 患者体重明显减轻,并产生有利的代谢变化。GLP-1RAs 在中枢和厌食上的作用导致了明显的体重减轻。还有一些研究报道了 GLP-1RAs 对改善 PCOS 患者雄激素和 INS 水平等方面也有一定作

用^[11]。

1.1.2 5-羟色胺(5-HT) 单胺类神经递质的改变可能是 GnRH 释放紊乱的一个原因,从而导致 PCOS 的卵巢功能紊乱。5-HT 是中枢神经系统的一种重要的神经递质,是胃肠道感觉和运动功能的关键媒介。Ressler 等^[12]在二氢睾酮诱导的 PCOS 大鼠模型中发现,大鼠显示出抑郁和焦虑样行为,高脂肪饮食(high-fat diet, HFD)的消耗加剧了这些大鼠的抑郁行为。Yu 等^[13]研究了脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)诱导的 PCOS 小鼠的行为,以及在这种情况下添加 HFD 的影响。结果发现, DHEA 和 DHEA+HFD 小鼠中 5-HT 含量显著低于对照组($P < 0.01$)和 HFD 小鼠($P < 0.05$)。Shi 等^[14]报道,患有 PCOS 的不孕不育妇女的抑郁和焦虑分量表显著高于没有 PCOS 的妇女,而血清 5-HT、5-羟吲哚乙酸和多巴胺及其代谢物高香草酸的浓度显著低于没有 PCOS 的妇女,表明抑郁障碍与 PCOS 患者神经递质含量的变化之间存在联系。

1.1.3 生长激素释放肽(Ghrelin) Ghrelin 是一种 28 个氨基酸的多肽,是唯一已知的外周促食欲素分子,主要由胃产生并释放到血液循环中。Ghrelin 具有不同的功能,如调节葡萄糖代谢、食欲、体重、内分泌、胰腺和卵巢功能^[15]。患有 PCOS 的妇女与正常妇女相比, Ghrelin 的水平较低,而且患有 PCOS 的肥胖妇女与正常肥胖妇女相比, Ghrelin 的水平也较低。研究还发现, Ghrelin 与 PCOS 相关参数,如腰围和睾酮呈负相关^[16]。此外,还有研究表明, INS 和 Ghrelin 相互影响。由于 INS 升高, Ghrelin 在肥胖症中表达下调,在摄入葡萄糖后也下调,表明葡萄糖、INS 和 Ghrelin 之间存在负反馈调节关系。IR 是 PCOS 的特征之一,在 PCOS 中观察到 INS 敏感性降低和 Ghrelin 水平降低^[17]。以上这些脑肠肽的相关研究表明,脑-肠轴与 PCOS 之间存在一定的联系。

1.2 肠道菌群

既往研究表明,肠道菌群的改变可能与多种疾病有关,如肥胖症、2 型糖尿病、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝病和心血管疾病,而这些疾病的发病率在 PCOS 中也有所增加^[1],且肠道菌群的变化与 PCOS 患者高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)、性激素紊乱、IR、肥胖等相关并发症密切相关。肠道菌群是人体不可或缺的“微生物器官”,影响宿主的

物质代谢和免疫功能,在内分泌和代谢疾病中发挥重要作用。肠道菌群通过免疫、神经内分泌和迷走神经途径经脑-肠轴与宿主交流。在病理条件下,肠道菌群失调可导致肠道内肽、细胞因子和炎症因子的异常分泌,这些物质将信息传递给大脑,经过大脑的分析和计算后,指令被传送到各个器官以及肠道^[18]。

1.2.1 肠道菌群与高雄激素血症 临床研究和动物研究均报道了PCOS患者和动物模型肠道菌群的改变。Zhou等^[19]发现,PCOS患者肠道显示整体物种丰富度下降,且HA与相对微生物丰度之间存在相关性。另外,血清LH水平与双歧杆菌的丰度呈正相关;而血清E2水平与霍氏真杆菌和纺锤链杆菌的丰度呈负相关。Shermans等^[20]实验结果表明,产前在妊娠晚期暴露于HA的PCOS大鼠,可能导致肠道微生物群和心脏代谢功能的长期改变。肠道菌群由于过剩的雄性激素而发生改变,表现出梭菌属、乳杆菌属和瘤胃球菌的缺乏,普雷沃特菌的含量丰富,而双歧杆菌、肠球菌和拟杆菌的细菌没有观察到差异。

1.2.2 肠道菌群与性激素紊乱 PCOS大鼠存在动情周期异常,雄激素合成增加,卵巢多囊性改变,卵巢颗粒细胞层数减少等现象。此外,Guo等^[21]发现,PCOS大鼠的肠道显示乳杆菌、瘤胃球菌和梭状芽孢杆菌的丰度减少,而普雷沃氏菌的丰度增加。根据之前的报道^[22],PCOS患者的肠道菌群多样性降低,包括拟杆菌和厚壁菌在内的几种特定细菌在PCOS中的丰度异常,且肠道菌群的这些变化揭示了与PCOS的性激素水平密切相关,包括E2、T、LH和FSH,其中较为明显的是T和LH水平与普雷沃氏菌的丰度呈负相关。

1.2.3 肠道菌群与胰岛素抵抗 IR与肠道微生物群密切相关。通常情况下,肠道微生物组通过增强三酰甘油的合成,抑制脂肪酸的氧化来促进能量吸收,这可能会影响人体的能量平衡导致IR。通过粪便微生物移植可证明肠道菌群与IR之间的相关性。Kootter等^[23]发现,在异体粪便微生物群移植后6周,代谢综合征受体的INS敏感性显著增加,同时微生物群组成改变。而在自体粪便微生物移植后18周,受体代谢未观察到变化。Zhu等^[24]通过来曲唑联合高脂乳剂诱导的PCOS-IR大鼠模型中,拟普雷沃氏菌属的相对丰度显著降低,而毛螺旋菌属UCG-008、毛螺菌NK4A136、乳杆菌、瘤胃梭菌属、瘤胃菌

科UCG-003的相对丰度显著升高。除肠道菌群改变外,血浆中INS、IL-6、HS-CRP、TNF- α 浓度也有所升高。

1.2.4 肠道菌群与肥胖 肥胖是PCOS患者常见的临床表现。肥胖患者过多的脂肪储存会增加血液中INS的浓度,并引发和加重IR,促进PCOS的发展。Tremellen等^[25]提出,高脂肪、高糖饮食诱导的肠道微生物群的生态失调导致了PCOS妇女较高的肠道渗透性。革兰氏阴性菌产生的脂多糖可以通过肠壁转移到血液中,引起长期的低水平炎症。随后的免疫系统破坏了INS受体,导致INS水平上升,最终促进卵巢产生睾酮,导致PCOS。Zhang等^[26]研究发现,在HFD大鼠中,由于HFD,肠道菌群的丰度和多样性显著降低,HFD降低了肠道微生物群的多样性,改变了细菌的组成,表现为拟杆菌门减少,厚壁菌门和变形菌门增加。Zhou等^[27]在属的水平上,鉴定了PCOS肥胖患者和非肥胖患者中的特定细菌。例如患有PCOS肥胖妇女肠中的粪球菌-2、乳酸杆菌和普雷沃氏菌-7,患有PCOS非肥胖妇女肠中的乳球菌、帕拉普氏菌属和拟普雷沃氏菌属,均提示可以通过改变PCOS患者肠道菌群的组成,达到调节体重的目的。

1.3 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)

患有PCOS的女性表现出HPA轴失调,以及对压力源的反应改变,这可能导致精神疾病发病率升高,尤其是抑郁症和焦虑症。HPA轴是体内平衡应激反应、能量代谢和神经功能的核心。这个复杂系统涉及相关腺体(肾上腺、垂体、下丘脑)、激素(促肾上腺皮质醇、促肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素释放激素)以及这些激素的受体。

早在1990年,患有PCOS的妇女在完成定时算术任务150 min后,糖皮质激素(glucocorticoids,CORT)水平高于健康对照组,表明HPA轴对压力源的高反应性在垂体-卵巢障碍中的作用^[28]。与正常人相比,患有卵巢雄激素综合征的女性对心理压力源的焦虑水平更高,皮质醇反应更大。在研究HPA轴反应性和PCOS发病机制之间的关系时,观察到成年雌性Wistar大鼠的长期慢性压力导致了类似于PCOS表型的生理变化,出现高血糖和血清中INS、睾酮(testosterone,T)和雌二醇(estradiol,E2)水平的增加,以及卵巢中的囊性卵泡^[29]。另外还有研究发

现,肥胖与HPA轴失衡存在一定联系,瘦型PCOS患者与正常瘦型妇女和正常肥胖型妇女对照组相比,促肾上腺皮质激素和皮质醇对阿片类药物阻断的反应无显著差异。相反,肥胖型PCOS患者对阿片类药物的促肾上腺皮质激素和皮质醇反应高于其他所有组,而腹部肥胖似乎对给予阿片类药物的PCOS妇女HPA轴过度活跃起了关键作用^[30],但具体的机制还有待进一步阐明。

综上所述,脑肠肽、肠道菌群和HPA轴及其之间的相互作用关系对PCOS发病是非常重要的。胃肠道产生的脑肠肽通过周围神经系统实现脑-肠的相互调节,肠道菌群通过免疫、神经内分泌和迷走神经途径经脑-肠轴与宿主交流,与压力源密切相关的HPA轴是体内平衡应激反应、能量代谢和神经功能的核心。脑-肠轴参与PCOS发病的主要影响因素如图2所示。

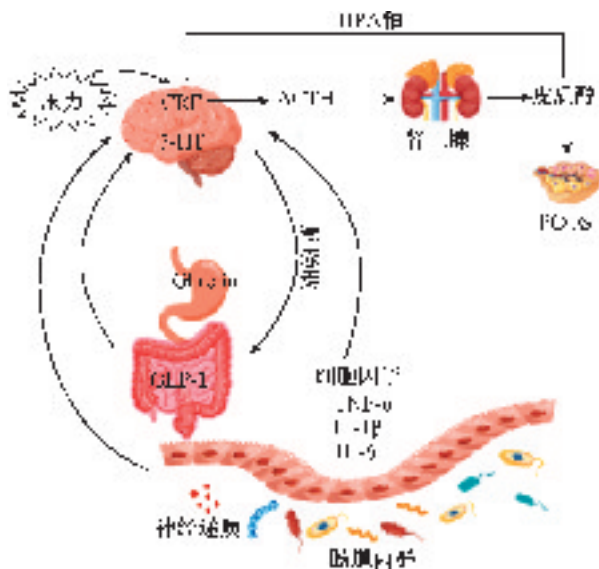


图2 脑-肠轴参与PCOS发病的主要影响因素

2 中医药干预脑-肠轴失衡治疗PCOS的研究进展

现代研究表明,中医药治疗在改善脑肠轴失衡及性激素紊乱方面也发挥显著作用。一些单味药或中药复方有助于维持肠道微生态平衡,因此通过中医药改善脑-肠轴失衡来治疗PCOS越来越引起人们的重视。

2.1 芍药甘草汤

芍药甘草汤是一种传统的中药方剂,被广泛用

于治疗痛经、子宫腺肌病和PCOS等多种妇科疾病。Chang等^[31]在之前的研究中发现,芍药甘草汤可以剂量依赖性地减轻体重,缓解慢性炎症,并重新平衡大鼠的血清激素水平。最近的研究表明,芍药和甘草的活性成分可以有效地改善肠道微生物的生态平衡。他们在近期研究中观察到芍药甘草汤治疗,可以改善PCOS大鼠体重增加和动情周期紊乱,以及可以有效减少PCOS大鼠的囊性扩张卵泡数,调节异常的类型固醇激素水平。通过对粪便样本的检测,乳酸杆菌在模型组中略有减少。与此同时,PCOS组大鼠体内肠杆菌数量增加,而芍药甘草汤组显著下降。综上所述,芍药甘草汤可以重塑肠道微生物组结构,保护肠道屏障来改善PCOS大鼠的炎症反应。

2.2 补中益气方

正如之前报道的,补中益气方可以改善腹泻症状,并通过恢复肠道微生物群(如乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌和枯草芽孢杆菌)间接恢复宿主体内平衡^[32]。补中益气方可以显著降低血清LH、T、FBG和FINS水平以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并改善患有PCOS肥胖患者的卵巢功能和妊娠率。Ni等^[33]发现,补中益气方可改善患者血清DHEAS和T水平,并对肠道菌群和代谢产物产生影响。肠道微生物群、粪便代谢物和HA之间存在联系。补中益气方可通过调节拟杆菌、凸腹真杆菌属的丰度及其差异性来改善高雄激素和内分泌的紊乱,亦可使PCOS肥胖患者的鞘氨醇丰度降低,炎症反应减少。

2.3 小檗碱

小檗碱是从中药黄连和黄柏中分离得到的异喹啉类生物碱,具有降糖、降脂等有益作用,已被用于治疗腹泻、代谢紊乱和不孕症。Shen等^[34]的研究中采用小檗碱治疗改变了PCOS大鼠的IR相关指标和T水平,并且在门水平上,减少了厚壁菌门,增加了拟杆菌门,说明小檗碱改善了肠道菌群的结构。谷氨酰胺是维持肠壁屏障完整性的重要代谢物,在此研究中,小檗碱治疗后谷氨酰胺增加。因此,小檗碱作用的一个可能机制是通过调节肠壁屏障的完整性来阻止肠道微生物内毒素进入体循环,可有效改善PCOS的病理状态。

2.4 其他

此外,在体外治疗方面,中医药对于PCOS患者易存在的抑郁症、焦虑症和睡眠障碍等也显示出了

较好的治疗效果。PCOS 患者表现出很高的精神病学发生率,其中 52.7% 患有并发精神疾病,15.5% 患有广泛性焦虑症。Wang 等^[35] 通过电针治疗后,PCOS 女性的焦虑和抑郁症状得到显著改善,血清 NE 浓度升高,5-HT 浓度降低。这些证据表明,中医药可通过脑-肠轴对 PCOS 表现出良好的治疗作用。

3 结语

PCOS 是影响女性健康的常见疾病之一,与内分泌、遗传、环境、生活方式等多种因素都有着密切联系。目前,药物是 PCOS 的主要治疗手段,抗雄激素药物、胰岛素敏感药物、抗高血压药物和他汀类药物都是临床上的可选疗法。调整生活方式,控制饮食和体重也是必须的。在研究其发病机制及治疗方法时,发现脑-肠轴与 PCOS 发病有显著相关性,通过影响 HPA 轴、脑肠肽、肠道菌群等相关介质可有效改善 PCOS 的疾病状况,但有关研究甚少,相关靶点及通路尚不明确。今后可开展更多的脑-肠轴与 PCOS 发病机制之间的临床或基础研究,明确两者之间的关系,为预防和治疗 PCOS 提供更多可能性。

参考文献:

- [1] SHAN H Y, LUO R X, GUO X Y, et al. Abnormal endometrial receptivity and oxidative stress in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:904942.
- [2] RANA S B, HUSSAIN L, SALEEM U, et al. Dose dependent effects of aqueous extract of *garcinia cambogia* desr. against letrozole induced polycystic ovarian syndrome in female adult rats with possible mechanisms exploration[J]. *Dose Response*, 2023,21(2):15593258231169381.
- [3] SCHIATTARELLA A, RIEMMA G, LA VERDE M, et al. Polycystic ovary syndrome and probiotics;a natural approach to an inflammatory disease[J]. *Curr Women's Health Rev*, 2021,17(1):14-20.
- [4] MAYER E A. Gut feelings;the emerging biology of gut-brain communication[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011,12(8):453-466.
- [5] 陈志静,欧燕兰,杨滢,等.肠道菌群经肠-脑轴参与多囊卵巢综合征发病机制的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2020,36(11):1542-1546.
- [6] GABANYI I, LEPOUSEZ G, WHEELER R, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature[J]. *Science*, 2022,376(6590):eabj3986.
- [7] 栾思宇,闫宫花,殷玉婷.中医药调控脑肠轴的有效途径与价值评估[J]. *时珍国医国药*, 2021,32(6):1457-1460.
- [8] 温麒麟,黄诗雅,李娟,等.脑-肠轴与多囊卵巢综合征发病关系的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018,37(4):307-311.
- [9] ANDERSEN A, LUND A, KNOP F K, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018,14(7):390-403.
- [10] PONTIKIS C, YAVROPOULOU M P, TOULIS K A, et al. The incretin effect and secretion in obese and lean women with polycystic ovary syndrome;a pilot study[J]. *J Womens Health(Larchmt)*, 2011,20(6):971-976.
- [11] RASMUSSEN C B, LINDENBERG S. The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome; an observational study[J]. *Front Endocrinol*, 2014,5:140.
- [12] RESSLER I B, GRAYSON B E, ULRICH-LAI Y M, et al. Diet-induced obesity exacerbates metabolic and behavioral effects of polycystic ovary syndrome in a rodent model[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015,308(12):E1076-E1084.
- [13] YU Q X, HAO S X, WANG H M, et al. Depression-like behavior in a dehydroepiandrosterone-induced mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. *Biol Reprod*, 2016, 95(4):79.
- [14] SHI X B, ZHANG L Y, FU S X, et al. Co-involvement of psychological and neurological abnormalities in infertility with polycystic ovarian syndrome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011,284(3):773-778.
- [15] VAN DER LELY A J, TSCHÖP M, HEIMAN M L, et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(3):426-457.
- [16] 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.
- [17] MICIC D, SUMARAC-DUMANOVIC M, KENDERESKI A, et al. Total ghrelin levels during acute insulin infusion in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007,30(10):820-827.
- [18] GIL-CARDOSO K, GINÉS I, PINENT M, et al. Effects of flavonoids on intestinal inflammation, barrier integrity and changes in gut microbiota during diet-induced obesity[J]. *Nutr Res Rev*, 2016,29(2):234-248.
- [19] ZHOU L, NI Z X, YU J, et al. Correlation between fecal

- metabolomics and gut microbiota in obesity and polycystic ovary syndrome[J]. *Front Endocrinol*, 2020,11:628.
- [20] SHERMANS B, SARSOUR N, SALEHI M, et al. Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis[J]. *Gut Microbes*, 2018,9(5):400-421.
- [21] 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.
- [22] DONG S T, JIAO J, JIA S S, et al. 16S rDNA full-length assembly sequencing technology analysis of intestinal microbiome in polycystic ovary syndrome[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021,11:634981.
- [23] KOOTTER S, LEVIN E, SALOJÄRVI J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition[J]. *Cell Metab*, 2017,26(4):611-619.
- [24] ZHU Y, LI Y, LIU M, et al. Guizhi Fuling Wan, Chinese herbal medicine, ameliorates insulin sensitivity in PCOS model rats with insulin resistance via remodeling intestinal homeostasis[J]. *Front Endocrinol*, 2020,11:575.
- [25] 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.
- [26] ZHANG F F, MA T, CUI P, et al. Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone-induced PCOS rats and the pharmacologic effects of diene-35, probiotics, and berberine[J]. *Front Microbiol*, 2019,10:175.
- [27] ZHOU L, NI Z X, CHENG W, et al. Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS[J]. *Endocr Connect*, 2020,9(1):63-73.
- [28] MODELL E, GOLDSTEIN D, REYES F I. Endocrine and behavioral responses to psychological stress in hyperandrogenic women[J]. *Fertil Steril*, 1990,53(3):454-459.
- [29] DIVYASHREE S, YAJURVEDI H N. Long-term chronic stress exposure induces PCOS phenotype in rat[J]. *Reproduction*, 2016,152(6):765-774.
- [30] GUIDO M, CIAMPELLI M, FULGHESU A M, et al. Influence of body mass on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis response to naloxone in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 1999,71(3):462-467.
- [31] CHANG Z P, DENG G F, SHAO Y Y, et al. Shaoyao-Gancao decoction ameliorates the inflammation state in polycystic ovary syndrome rats via remodeling gut microbiota and suppressing the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:670054.
- [32] 赵献敏,李南,杜彩霞,等.加味补中益气汤对肝郁脾虚型大鼠干预作用的机制[J].*中医学报*,2017,32(8):1475-1478.
- [33] NI Z X, CHENG W, DING J, et al. Impact of Buzhong Yiqi prescription on the gut microbiota of patients with obesity manifesting polycystic ovarian syndrome[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021,2021:6671367.
- [34] SHEN H R, XU X, YE D, et al. Berberine improves the symptoms of DHEA-induced PCOS rats by regulating gut microbiotas and metabolites[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021,86(4):388-397.
- [35] WANG Z, DONG H X, WANG Q, et al. Effects of electroacupuncture on anxiety and depression in unmarried patients with polycystic ovarian syndrome:secondary analysis of a pilot randomised controlled trial[J]. *Acupunct Med*, 2019,37(1):40-46.

[收稿日期:2023-05-04]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:覃涛]