

· 专家论坛 ·

肠道微生物群——内分泌代谢性疾病的晴雨表

郭妍¹ 邹大进²¹海军军医大学第一附属医院内分泌科,上海 200433; ²同济大学附属第十人民医院甲状腺疾病研究中心,上海 200072

通信作者:邹大进,Email: zoudajin@hotmail.com

基金项目:上海市自然科学基金面上项目(20ZR1456600)

Gut microbiota—a barometer of endocrine-metabolic diseases Guo Yan¹, Zou Dajin². ¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; ²Thyroid Disease Research Center, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China
Corresponding author: Zou Dajin, Email: zoudajin@hotmail.com

Fund program: Natural Science Foundation of Shanghai(20ZR1456600)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20221229-12050

肠道微生物群,这一人体第二大“内分泌器官”,既是反映人体内分泌及代谢健康的晴雨表,也为我们在治疗靶点方面提供了新的广阔前景,这些治疗靶点可能会使肠道微生物群恢复到健康状态,并有助于预防和治疗内分泌代谢疾病。以下分别对肥胖、糖尿病、甲状腺疾病和多囊卵巢综合征(PCOS)等常见的内分泌代谢疾病的肠道菌群相关病理生理学进展,和近年来新兴的靶向肠道菌群的治疗策略作一综述。

1 肥胖

肥胖是一种复杂的代谢性疾病,部分原因是个体的遗传、新陈代谢和环境之间的相互作用。越来越多证据支持肠道微生物群在调节宿主与环境之间的关键作用,它从宿主无法消化的食物中提取能量,并产生影响宿主新陈代谢的代谢物和细胞因子。此外,肥胖的个体也显示出肠道微生物失衡,最近的研究开始揭开其中的机制:通过肠道屏障完整性、影响饱腹感和胰岛素抵抗的代谢物的产生、表观遗传因素、胆汁酸的代谢和随后代谢信号的变化等几条途径影响宿主代谢和肥胖^[1]。

拟杆菌门和厚壁菌门是人体肠道内两个最主要的门^[2]。早期认为人类肠道中厚壁菌门/拟杆菌门的丰度比率与宿主肥胖表型有正向关联^[3]。然而

也有研究出现了相反的结果^[4]。另有研究则发现肥胖和非肥胖个体的拟杆菌比例没有差异。对厚壁菌门/拟杆菌比例与肥胖之间关系的矛盾结果,可能是由于宏基因组测序的方法不同,差异样本微生物负荷,以及在门水平上观察细菌不足以充分了解导致宿主肥胖的关键细菌成员等原因。肥胖成人的体重减轻与肠道微生物多样性和丁酸盐生产菌(如 *Fecalibacterium prausnitzii*)、古细菌和 *Akkermansia* 的增加有关^[5]。研究肠道微生物群的细菌基因计数(丰度)和细菌代谢产物,有助于加深我们对肠道微生物群与肥胖之间的联系的理解。例如,一项研究对 49 例肥胖成年人的肠道微生物组进行了全基因组测序发现,与细菌基因数高的人相比,细菌基因数低与不健康的表型有关,包括更高的胰岛素抵抗、血脂异常和炎症^[6]。另一项针对肥胖症成年人的饮食干预试验报告称,血浆中肠道微生物组-相关代谢物,如胆碱的下降幅度越大,6 个月后胰岛素抵抗的改善程度就越大^[7]。

在将肠道微生物群与肥胖联系起来证据的基础上,研究开始探索了通过调控肠道微生物群对肥胖的影响。例如,将瘦捐赠者的肠道微生物群移植到患有代谢综合征的受试者体内,可以改善胰岛素敏感性^[8],以及将腹型肥胖或血脂异常的参与者在接

受了减重干预后收集到的肠道微生物,作自体菌群移植,使其减重和血糖控制的正向效益得以一定程度保持等^[9]。另一项研究,使用 7 d 疗程的抗生素(万古霉素或阿莫西林)来调控肠道微生物群对患有肥胖症和糖尿病前期的成年人代谢干预,发现宿主代谢参数没有改善,如胰岛素敏感性、肠道能量获取或肠道通透性^[10]。短期抗生素干预给研究带来了额外的问题,如抗生素的选择和持续时间,以及是否应该在肥胖开始时更早地实施这种干预。

减重手术是目前缓解肥胖最有效的治疗方法,目前越来越多的研究表明对肠道菌群的调控就是减重手术缓解肥胖的重要作用机制之一。从 2009 年首次报道了减重手术后人体肠道微生物群的研究开始^[11],研究者注意到这些群体之间存在明显差异,产氢细菌群的相对丰度较高,例如普雷沃菌科和厚壁菌门。后继研究也表明肥胖者手术前 *Bacteroides/Prevotella* 的比例较低,手术后这一比例增加^[12]。随后的研究除了关注减重手术前后肠道微生物群相对丰度变化外,开始评估如微生物多样性以及各种代谢产物的变化关联。笔者先前的研究表明,胃旁路术(RYGB)和袖状胃切除术(SG)术对糖脂代谢、胰岛素抵抗状态及全身炎症水平的改善,与菌群多样性提高有关,且 RYGB 术后变形菌门、 γ -变形菌等革兰氏阴性菌丰度明显增加^[13];但宿主炎症水平却不增加,得益于术后肠道上皮紧密连接的增加,肠道通透性的改善,从而有效抑制内毒素血症和炎症反应^[14],提示我们菌群结构的改变可能只是一个表象,应该着眼于手术对整个肠道微生态的改变。继续对肠道菌群及其代谢产物与宿主的关系作深入研究,我们的荟萃分析发现肠道菌群及其代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)、氧化三甲胺(TMAO)等的变化仍存有争议^[15],进一步设计实验发现,SG 可能通过改变产生短 SCFAs 的细菌和 G 蛋白偶联受体 43 来改善肥胖和糖尿病^[16]。于是有研究试图通过在小鼠身上进行微生物组移植实验来探索人类肠道微生物组的功能作用。将 RYGB 相关的肠道微生物群移植到无菌小鼠中,与假手术后接受微生物群的小鼠相比,这些小鼠的体重随后下降^[17]。

总之,这些研究为未来的研究提供了基础,以检验肠道微生物组作为肥胖成年人手术相关代谢益处的潜在中介作用。

2 糖尿病

糖尿病的进展与肠道微生物群组成的变化密切相关^[18]。饮食是肠道微生物群组成的关键决定因素之一,也是糖尿病发展的一个重要原因^[19]。在过去的几十年里,人类的饮食模式发生了变化,人们更喜欢脂肪而不是纤维;为了适应最近的饮食习惯,肠道微生物群也发生了变化。因此,有人认为糖尿病可能与肠道微生物群的系统性变化有关^[20]。新发的 1 型糖尿病(T1DM)患者具有不同的肠道微生物群组成,研究发现, *Akkermansia muciniphila* 的增加与患 T1DM 的可能性呈负相关^[21],它可能是治疗 T1DM 的潜在益生菌。许多其他研究也报道了 T1DM 和他们匹配的健康对照组之间肠道微生物群组成的差异,未来仍然需要更多研究来阐明这些细菌在 T1DM 发展中所起的具体作用^[22]。

已有研究表明,微生物群对 2 型糖尿病(T2DM)的影响可以通过丁酸和胰岛素分泌的变化等机制来调节。在 T2DM 患者中,肠道微生物中度失调,产生丁酸盐细菌的减少,机会致病菌增加^[23]。其他研究也表明肠道微生物群对 T2DM 病理生理途径的重大影响,包括胰岛素信号、炎症和葡萄糖稳态^[24]。需要更多的研究来深入了解肠道微生物群在 T2DM 发展中的机制和影响作用。

随着人们对肠道微生物群在糖尿病中作用的认识日益加深,越来越多的研究人员正在尝试使用微生物疗法来治疗糖尿病。这些疗法直接或间接地改变肠道微生物群组成以发挥作用。菌群移植指的是将健康的微生物群转移到肠道微生物群调节失调的受体,以恢复正常的细菌群落的一种疗法。值得注意的是,这些健康的微生物群不仅可以是同种异体的(Allo-FMT),也可以是自体的(Auto-FMT)。Auto-FMT 通常是在某人健康时收集他们的微生物群,并在他们的肠道微生物群不正常时将其移植回来。在最近被诊断为 T1DM 的患者中,Auto-FMT 可以在发病后 12 个月内阻止内源性胰岛素分泌的下

降,这表明 FMT 可能可以防止 T1DM 患者正在进行的 β 细胞损伤^[25]。此外,将人肠道微生物群非选择性移植到无菌小鼠体内也显著延缓了 T1DM 的发展^[26]。近年来,FMT 在 T2DM 治疗中的应用也取得了很大进展。一项对 T2DM 小鼠的研究发现,FMT 可以降低高血糖,改善胰岛素抵抗,抑制胰腺的慢性炎症水平,并减少 β 细胞凋亡^[27]。一项随机临床试验表明,在将健康消瘦捐赠者的微生物群转移到 T2DM 患者体内时,生产丁酸的微生物群增加^[28]。此外,最近的研究开始尝试将 FMT 与饮食或生活方式干预相结合来治疗 T2DM,并取得了比单一 FMT 更好的结果^[29]。已经观察到,FMT 可以增加大量有益的微生物群,如双歧杆菌,并降低硫酸盐还原细菌、硫酸盐弧菌和嗜胆菌属的水平^[28-29]。与益生菌类似,FMT 也难以在肠道中定植,但重复 FMT 可以显著增加瘦型相关微生物群的植入^[28]。

3 甲状腺疾病

肠道是甲状腺激素的靶器官,通过在肠道上皮细胞表达的核甲状腺激素受体 A1 (TRa1) 发挥作用^[30]。所以肠道微生物群在甲状腺疾病中起着重要作用,特别是与自身免疫性甲状腺疾病(AITD)之间关系密切,包括桥本甲状腺炎(HT)、格雷夫斯病(GD)和格雷夫斯眼病(GO)等。通过将 AITD 患者的粪便样本与健康对照组进行比较,两组微生物菌株的多样性和组成存在显著差异^[31]: *Bacteroides*、*Dorea*、*Faecalibacterium* 和 *Coprococcus* 属与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)或促甲状腺素受体抗体(TRAb)呈显著负相关,而 *Blautia*、*Lactobacillus*、*Alistipes*、*Ruminococcaceae* 和 *Enterobacteriaceae* 与 TPOAb 的存在呈正相关,这可能是由于来自自体表位的分子模拟这些细菌菌株驱动针对甲状腺组织的 T 细胞和 B 细胞介导的自身免疫反应^[32]。这些数据表明肠道微生物群组成与自身免疫性甲状腺疾病之间存在关联,但并不意味着存在因果关系。证明其因果关系仍然具有挑战性,因为肠道微生物群的组成受到许多因素的影响,包括宿主分娩方式(阴道分娩与剖腹产)、药物使用(尤其是抗生素)、生活方式和行为特征、遗传和营养等。

尽管肠道微生物失调在自身免疫性甲状腺疾病中的因果作用尚未确定,粪便微生物群移植可能是未来治疗 AITD 患者的一种有前途的工具。最近的研究调查了用健康人类粪便进行 FMT 治疗的小鼠与来自 AITD 患者的 FMT 相比的效果。AITD 患者的 FMT 导致疾病发病率和严重程度增加^[33-34],同时血清细菌脂多糖(LPS)水平增加和肠道通透性以及粪便 SCFA 浓度降低。有趣的是,用万古霉素治疗的小鼠显示 GO 和 GD 的发病率和严重程度降低,同时微生物群多样性较低,而用 GO 患者的 FMT 治疗的小鼠继承了 GO 供体的微生物群,导致 GO 发病率增加^[35]。这表明这些小鼠模型中肠道微生物群组成的变化与 GD 异质性相关。未来的研究应包括评估肠道菌群组成和功能以及甲状腺功能的前瞻性研究,以及确定改变肠道菌群组成对 AITD 患者疾病进展影响的随机临床试验。

4 PCOS

PCOS 是最常见的生殖内分泌和代谢紊乱疾病的一种,由于其复杂的病因和异质性,PCOS 的原因尚不清楚,可能是一种复杂的多基因疾病,具有强烈的表观遗传和环境影响,包括饮食和其他生活方式问题。肠道微生物在 PCOS 的病因学中起着重要作用^[36]。与对照小鼠相比,PCOS 小鼠肠道微生物群落物种丰度和系统发育多样性降低^[37]。在 PCOS 女性中, *Akkermensia* 和 *Ruminococcaceae* 减少, *Bacteroides* 属和 *Escherichia/Shigella* 属的革兰氏阴性菌显著增加,尤其是肥胖女性。在此条件下,革兰氏阴性菌产生的 LPS 被证明可在 LPS 输注小鼠中诱导慢性炎症、肥胖和胰岛素抵抗。与对照组相比,PCOS 患者的血清素、生长激素释放肽和胰多肽 YY (PYY) 水平显著降低,表明脑-肠轴的介质与 PCOS 相关^[38]。

用乳杆菌属和来自健康大鼠的 FMT 治疗 PCOS 大鼠可以改善动情周期和卵巢形态,减少雄激素的生物合成,表明改善肠道菌群结构可以缓解 PCOS 的症状^[39]。在两项随机、双盲、安慰剂对照试验中,PCOS 女性补充益生菌对减轻体重、胰岛素抵抗、甘油三酯和极低密度脂蛋白-胆固醇浓度有有利影

响^[40-41],益生菌还有助于改善总睾酮、性激素结合性蛋白和促炎细胞因子生产^[41]。另一项临床试验发现,在患有 PCOS 的女性中,益生菌和硒的共同给药对心理健康参数、血清总睾酮水平、多毛症以及炎症和氧化应激的生物标志物(例如超敏 C 反应蛋白、总抗氧化能力和总谷胱甘肽)具有有益影响,表明益生菌可以调节 PCOS 女性的炎症水平^[42]。

5 结语

肠道微生物群稳态在内分泌代谢功能中起着重要作用,包括调节糖脂平衡、调节饱腹感、产生能量和维生素、甲状腺及性激素稳态等。这些微生物群组成的失调会导致胰岛素抵抗、炎症、血管和代谢紊乱,从而引起包括代谢性疾病,如肥胖、糖尿病,和甲状腺疾病、PCOS 等内分泌疾病。如今,通过适当调节肠道微生物群来实现有效预防和治疗这些疾病成为可能,尽管策略仍然极其困难,但越来越多的研究已开始对以微生物群作为治疗靶点的潜在新兴疗法进行尝试,并展现了一定成效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461(1): 37-52. DOI: 10.1111/nyas.14107.
- [2] Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome[J]. *Science*, 2010, 328(5981): 994-999. DOI: 10.1126/science.1183605.
- [3] Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, et al. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice[J]. *Science*, 2011, 333(6038): 101-104. DOI: 10.1126/science.1206025.
- [4] Angelakis E, Armougom F, Million M, et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(1): 91-109. DOI: 10.2217/fmb.11.142.
- [5] Remely M, Tesar I, Hippe B, et al. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss[J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(4): 431-439. DOI: 10.3920/BM2014.0104.
- [6] Aron-Wisniewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery[J]. *Gut*, 2019, 68(1): 70-82. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316103.
- [7] Heianza Y, Sun D, Li X, et al. Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 263-270. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316155.
- [8] Kootte RS, 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. e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.008.
- [9] Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, et al. Effects of diet-modulated autologous fecal microbiota transplantation on weight regain[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 158-173. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.041.
- [10] Reijnders D, Goossens GH, Hermes GD, et al. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 341. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.008.
- [11] Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7): 2365-2370. DOI: 10.1073/pnas.0812600106.
- [12] Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers[J]. *Diabetes*, 2010, 59(12): 3049-3057. DOI: 10.2337/db10-0253.
- [13] Guo Y, Liu CQ, Shan CX, et al. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(3). DOI: 10.1002/dmrr.2857.
- [14] Guo Y, Liu CQ, Liu GP, et al. Roux-en-Y gastric bypass decreases endotoxemia and inflammatory stress in association with improvements in gut permeability in obese diabetic rats[J]. *J Diabetes*, 2019, 11(10): 786-793. DOI: 10.1111/1753-0407.12906.
- [15] Guo Y, Huang ZP, Liu CQ, et al. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(1): 43-56. DOI: 10.1530/EJE-17-0403.
- [16] Guo Y, Liu C, Zhao X, et al. Changes in gut microbiota, metabolite SCFAs, and GPR43 expression in obese diabetic mice after sleeve gastrectomy[J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 133(2): 555-568. DOI: 10.1111/jam.15583.
- [17] Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(2): 228-238. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.009.
- [18] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102590.

- DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
- [19] Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, et al. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39 (2): 133-153. DOI: 10.1210/er.2017-00192.
 - [20] Sircana A, Framarin L, Leone N, et al. Altered gut microbiota in type 2 diabetes: just a coincidence? [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(10): 98. DOI: 10.1007/s11892-018-1057-6.
 - [21] Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2285-2294. DOI: 10.1007/s00125-012-2564-7.
 - [22] Fenneman AC, Rampanelli E, Yin YS, et al. Gut microbiota and metabolites in the pathogenesis of endocrine disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(3): 915-931. DOI: 10.1042/BST20190686.
 - [23] Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 108. DOI: 10.1186/s12944-016-0278-4.
 - [24] Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises [J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1716-1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
 - [25] de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2021, 70(1): 92-105. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322630.
 - [26] Neuman V, Cinek O, Funda DP, et al. Human gut microbiota transferred to germ-free NOD mice modulate the progression towards type 1 diabetes regardless of the pace of beta cell function loss in the donor [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1291-1296. DOI: 10.1007/s00125-019-4869-2.
 - [27] Wang H, Lu Y, Yan Y, et al. Promising treatment for type 2 diabetes: fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance and impaired islets [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 9: 455. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00455.
 - [28] Ng SC, Xu Z, Mak JWY, et al. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2022, 71(4): 716-723. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323617.
 - [29] Su L, Hong Z, Zhou T, et al. Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1152. DOI: 10.1038/s41598-022-05127-9.
 - [30] Fenneman AC, Bruinstroop E, Nieuwdorp M, et al. A comprehensive review of thyroid hormone metabolism in the gut and its clinical implications [J]. *Thyroid*, 2022, DOI: 10.1089/thy.2022.0491.
 - [31] Gong B, Wang C, Meng F, et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic review and Meta-Analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 774362. DOI: 10.3389/fendo.2021.774362.
 - [32] Jiang W, Yu X, Kosik RO, et al. Gut microbiota may play a significant role in the pathogenesis of Graves' disease [J]. *Thyroid*, 2021, 31(5): 810-820. DOI: 10.1089/thy.2020.0193.
 - [33] Su X, Zhao Y, Li Y, et al. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(12): 1521-1535. DOI: 10.1042/CS20200475.
 - [34] Su X, Yin X, Liu Y, et al. Gut dysbiosis contributes to the imbalance of Treg and Th17 cells in Graves' disease patients by propionic acid [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11). DOI: 10.1210/clinem/dgaa511.
 - [35] Moshkelgosha S, Verhasselt HL, Masetti G, et al. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 45. DOI: 10.1186/s40168-020-00952-4.
 - [36] Qi X, Yun C, Pang Y, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-21. DOI: 10.1080/19490976.2021.1894070.
 - [37] Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The gut microbiome is altered in a Letrozole-Induced mouse model of polycystic ovary syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146509. DOI: 10.1371/journal.pone.0146509.
 - [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. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00324.
 - [39] Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153196. DOI: 10.1371/journal.pone.0153196.
 - [40] Ahmadi S, Jamilian M, Karamali M, et al. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2017, 20(4): 254-261. DOI: 10.1080/14647273.2017.1283446.
 - [41] Shoaie T, Heidari-Beni M, Tehrani HG, et al. Effects of probiotic supplementation on pancreatic β -cell function and C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *Int J Prev Med*, 2015, 6: 27. DOI: 10.4103/2008-7802.153866.
 - [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. DOI: 10.1186/s13048-018-0457-1.