

肠道菌群及其代谢产物与卵巢子宫内膜异位症关系的研究进展

刘亚南¹, 索静^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月26日

摘要

子宫内膜异位症(EMT)是妇科中一种常见的激素依赖性疾病, 主要影响育龄期女性。此病具有与恶性肿瘤相似的特性, 如黏附、侵袭和转移, 并且容易反复发作, 对女性患者的身心健康和生活质量产生严重影响。尽管目前EMT的发病机制尚未完全明确, 但已有研究指出肠道菌群失衡在其发病过程中起到了关键作用。肠道菌群失衡可能导致EMT的发生和发展, 这可能与脂多糖生成、炎症因子及血管生成素的释放、雌激素水平等机制有关。因此, 通过检测肠道菌群来实现EMT的早期诊断, 并尝试通过调整肠道菌群、改善肠道微环境, 来预防疾病的发生和进展, 这可能是一种有效的策略。

关键词

子宫内膜异位症, 肠道菌群, 肠道菌群代谢产物, 脂多糖, 治疗

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Its Metabolites and Ovarian Endometriosis

Yanan Liu¹, Jing Suo^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 26th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘亚南, 索静. 肠道菌群及其代谢产物与卵巢子宫内膜异位症关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1335-1339. DOI: 10.12677/acm.2024.143847

Abstract

Endometriosis (EMT) is a common hormone dependent disease in gynecology, mainly affecting women of childbearing age. This disease has characteristics similar to malignant tumors, such as adhesion, invasion, and metastasis, and is prone to recurrence, which seriously affects the physical and mental health and quality of life of female patients. Although the pathogenesis of EMT is not yet fully understood, studies have shown that gut microbiota imbalance plays a crucial role in its pathogenesis. Imbalance of gut microbiota may lead to the occurrence and development of EMT, which may be related to mechanisms such as lipopolysaccharide production, release of inflammatory factors and angiotensin, and estrogen levels. Therefore, early diagnosis of EMT can be achieved by detecting gut microbiota, and attempting to prevent disease occurrence and progression by adjusting gut microbiota and improving gut microenvironment may be an effective strategy.

Keywords

Endometriosis, Intestinal Microbiota, Metabolites of Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜异位症(EMT)是指子宫内膜在宫腔以外的部位生长,同时伴有出血、周期性疼痛、不孕等临床症状的局部和全身免疫反应相关的慢性炎症性疾病,多发生在育龄期女性。目前 EMT 发病机制尚未得到完全阐明,1920 年 Sampson 提出的经血逆流理论已经不能完整地解释其发病机制。EMT 缺乏高特异性和敏感性的早期诊断方法,导致诊断延迟,许多患者就诊时往往已经出现明显的临床症状,只能通过手术治疗,且其具有复发性,严重影响了女性特别是育龄女性的生命质量[1]。EMT 是一个由异常的子宫内膜组织随经血逆流至盆腹腔并在异地形成粘附、侵袭和血管化的过程。针对这一过程郎景和[2]提出了“在位内膜决定论”,即不同个体经血中逆流的内膜碎片是否能在子宫外的器官或组织中粘附、侵袭和生长,取决于子宫内膜本身的特性。在位内膜是种子,异位是土壤,盆腔、腹腔微环境的改变等都可能是病变形成的条件。有报道称[3],子宫内膜异位症患者的腹腔内抗炎细胞因子 IL-10 水平升高。为了验证这一发现,在手术诱导的子宫内膜异位症小鼠模型中进行了实验,结果显示 IL-10 的耗竭可以显著减小子宫内膜病变的大小。因此,可以认为子宫内膜异位症患者的抗炎细胞因子 IL-10 水平升高可能与其病情发展有关[4]。上述研究均表明腹腔微环境的改变会在一定程度上促使内异症的发生,近来有学者指出肠道菌群及其代谢产物也参与内异症病灶的形成,但具体的作用机制尚未明确。本文就肠道菌群失衡与 EMT 发病间关系的最新研究进展进行综述,以期为该病的治疗提供理论依据与临床治疗思路。

2. 肠道菌群及其代谢物概述

肠道与外部环境相连接,并且含有极其丰富的微生物群落。在细菌门水平上,这些微生物包括厚壁门、放线菌门、拟杆菌门、变形杆菌门等。在属水平上,主要的微生物包括梭状芽孢杆菌属、双歧杆菌属、乳酸杆菌属、拟杆菌属和克雷伯菌属等。这些微生物会产生无数的代谢物,包括激素和多肽。其中,

具有免疫调节特性的最知名肠道菌群相关代谢物是短链脂肪酸(SCFAs), 包括丙酸盐、丁酸盐和乙酸盐。这些短链脂肪酸在肠道健康和免疫调节方面发挥着重要作用[5]。

肠道菌群在人体内直接或间接参与了免疫调节、物质代谢和消化吸收等过程, 其在维持肠道动态稳态、机体正常功能以及抵抗疾病等方面具有重要作用[6]。研究表明[7]在慢性肝炎疾病及肝癌的发生与发展中, 革兰氏阴性细菌产生的内毒素(LPS)与其密切相关, 而肠道菌群移位则导致内毒素水平升高。LPS经门静脉系统进入肝脏后与免疫细胞上的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)结合表达, 通过激活 NF- κ B 炎症通道, 释放 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子, 加剧胃肠道损伤, 导致全身炎症反应, 引发脂肪变性和坏死性炎症, 促进肝硬化, 最终走向肝癌。而且肠道菌群失调可能使其微生物代谢物数量变化, 主要表现在胆汁酸的增加和短链脂肪酸的减少。胆汁酸排入肠道后在肠道菌群作用下转化为次级胆汁酸, 主要包括脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)等。DCA 产生活性氧引发 DNA 损伤, 此外, DCA 的升高还促进各种炎症因子、促癌因子的分泌, 进一步促进肝癌的发生[8]。研究发现[9]结肠癌患者及结肠腺瘤组粪便及血液中的具核梭杆菌(Fn)、产肠毒性脆弱拟杆菌(ETBF)显著高于正常组, 且在进一步实验中发现, 联合粪便及血液中 Fn 及 ETBF 作为结肠癌的诊断指标, 较单独利用血液中 Fn 作为结肠癌的诊断指标更加灵敏准确。内异症同样作为一种上皮来源性疾病, 其具有粘附、侵袭、生长的恶性肿瘤生长特性, 肠道菌群的失衡可能也会对异位病灶的形成发挥作用。

3. 肠道菌群及其代谢物可能参与内异症的机制

3.1. 肠道菌群及其代谢物通过脂多糖(LPS)参与内异症的发生

韦雅婧[10]等对卵巢子宫内膜异位症和深部浸润型子宫内膜异位症(DIE)患者与健康女性肠道菌群的差异进行了研究, 并进行了功能预测分析, 她们发现 OE 组及 DIE 组中丰度显著增高的菌群多为革兰阴性菌, 并且这些菌群的代谢可能与氨基酸代谢和转运蛋白基因有关。革兰阴性菌的异常增高可能通过脂多糖[11]影响异位病灶的免疫微环境, 进而疾病的发展及相关症状的发生。研究显示, 子宫内膜异位症患者的腹腔液中脂多糖(LPS)含量明显高于对照组[12]。此外, LPS 能够促进内异症模型小鼠的病灶发展[13]。这些结果表明, LPS 在内异症的发生发展中起着重要作用。月经期间, 女性阴道内稳态发生变化, 肠道菌群可随经血回流至腹腔, 导致 EMT 病人腹腔内 LPS 浓度显著增高, 并诱发腹腔炎性介质等分泌, 并将子宫内膜碎屑回流至腹腔内, 形成病变。TLR4 作为一类 I 类跨膜蛋白, 在天然免疫反应中发挥关键作用。TLR4 是固有免疫受体, 可被革兰阴性细菌表面的 LPS 受体所识别, 并与其相互作用, 启动炎症瀑布式反应, 释放大量炎症介质, 造成消化道损害。研究发现, 肠道菌群中 LPS-TLR4 信号途径是致病菌(mutans)最主要的致病因素, 而肠道微生态失衡则伴随着外周血单核细胞 TLR4 及外周炎症因子的增加[14]。肠道微生态失调可导致肠上皮细胞间紧密连接和闭合素减少, 导致肠粘膜通透性增高, 进而肠道微生物将 LPS 转运至血中, 与脂多糖结合蛋白(LBP)结合, 活化其受体 CD14; CD14 辅助 LPS 识别并活化 TLR4, 活化 MyD88/NF- κ B 通路, 促进 IL-1、IL-6、TNF- α 等释放, 启动全身炎症瀑布, 诱导 EMT 的发生发展[15]。

3.2. 肠道菌群及其代谢物失衡影响炎症因子和血管生成素(ANG)释放

EMT 患者的机体处于低炎症状态, 当患者白细胞上的 G 蛋白耦联胆汁酸受体 1 被激活后, 白细胞的吞噬能力会减弱。此外, 它还能抑制 LPS 诱导的促炎因子, 如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-6 等。随着 LPS 诱导的 TNF- α 表达下降, 巨噬细胞的炎症反应也得到了抑制[16]。异位病灶周边有丰富的新生血管, 异位内膜通过粘附 - 浸润 - 血管新生等途径在腹腔内定殖并生长。在调节肠道菌群平衡和抑制炎症方面 ANG 起着重要作用, 研究表明肠道中存在 ANG-微生物群轴, ANG 可以抗菌肽的形式调控肠道菌群, 肠

道微生物群失衡的小鼠缺乏 ANG 导致毛螺菌科菌株减少, 但在结肠生成的 α -变形杆菌菌株增加诱导炎症反应[17]。

3.3. 肠道菌群及其代谢物影响雌激素水平

EMT 是一种激素依赖的疾病, 其进展与雌激素的分泌密切相关。雌激素对雌性动物生殖系统的正常发育起着非常重要的作用, 它可以增加阴道上皮细胞的厚度, 增加糖原含量, 促进粘液分泌, 从而改善阴道的酸碱度。肠道菌群是雌激素分泌的重要调节因子, 是雌激素 - 肠道菌群的重要组成部分。Baker [18] 等人发现, 肠道菌群产生的 β -葡糖醛酸转移酶(*glucosyltransferase*)能够调节雌激素的代谢, 进而在激素依赖的肿瘤中发挥重要作用。前期研究发现, EMT 病人血清中雌激素(E2)、雌二醇(E2)、雌二醇(E2)、2-羟基雌酮(E2)等(2-羟基雌酮)的表达均显著不同, 且 EMT 病人的肠道微生物与其尿液中的雌激素水平显著正相关[19]。

4. 总结与展望

EMT 虽为良性疾病, 但其具有黏附、侵袭生长、易复发的特点, 严重影响育龄期女性患者的身心健康。目前研究显示, 肠道微生物及代谢产物的平衡与 EMT 的发生发展关系密切, 肠道菌群失衡可能通过参与脂多糖的生成、影响炎症因子及血管生成素的释放、影响雌激素的水平等机制, 进而引发 EMT 的发生与发展。因此, 临床上可以通过针对性应用肠道菌群抑制剂来延缓该病的发生与进展, 为疾病的预防及诊治提供新思路。由于肠道菌群数目庞大、种类多样且其在人体各个系统都发挥着重要作用, 且其代谢物也产生着密切相关的作用, 目前, 肠道微生物及代谢物在 EMT 发生中的作用和作用机制尚未阐明, 亟待深入探讨。

参考文献

- [1] 张海霞, 冯晓玲. 子宫内膜异位症与肠道菌群失衡关系的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2023, 42(1): 66-71.
- [2] 郎景和. 关于子宫内膜异位症的再认识及其意义[J]. 中国工程科学, 2009, 11(10): 137-142.
- [3] Smycz-Kubańska, M., Mielczarek-Palacz, A., Bednarek, I. and Kondera-Anasz, Z. (2018) The Involvement of Multi-functional TGF- β and Related Cytokines in Pathogenesis of Endometriosis. *Immunology Letters*, **201**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.011>
- [4] Suen, J.L., Chang, Y., Chiu, P.R., et al. (2014) Serum Level of IL-10 Is Increased in Patients with Endometriosis, and IL-10 Promotes the Growth of Lesions in a Murine Model. *The American Journal of Pathology*, **184**, 464-471. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.023>
- [5] Yang, P., Zhou, W., Li, C., et al. (2016) Kupffer-Cell-Expressed Transmembrane TNF- α Is a Major Contributor to Lipopolysaccharide and D-Galactosamine-Induced Liver Injury. *Cell and Tissue Research*, **363**, 371-383. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2252-2>
- [6] 李亚桐, 赵中华, 张润南, 等. 肠道菌群对肝癌治疗效果的影响研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(35): 92-95.
- [7] Ponziani, F.R., Nicoletti, A., Gasbarrini, A. and Pompili, M. (2019) Diagnostic and Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in Patients with Early Hepatocellular Carcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **11**. <https://doi.org/10.1177/1758835919848184>
- [8] Yoshimoto, S., Loo, T.M., Atarashi, K., et al. (2013) Obesity-Induced Gut Microbial Metabolite Promotes Liver Cancer through Senescence Secretome. *Nature*, **499**, 97-101. <https://doi.org/10.1038/nature12347>
- [9] 陈春勇, 赵国光, 代志峰. 结直肠腺瘤及结直肠癌患者肠道梭杆菌属与产丁酸菌的相关性[J]. 中国肛肠病杂志, 2020, 40(3): 8-9.
- [10] 韦雅婧, 梁炎春, 杨如玉, 等. 健康女性与子宫内膜异位症患者肠道菌群微生物组学研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(10): 1279-1283.
- [11] 孔文文, 王朝霞. 粪便代谢产物及与肠道微生态相关性研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(5): 391-395. <https://doi.org/10.19538/j.ek2018050617>

-
- [12] Kulkoyluoglu-Cotul, E., Arca, A. and Madak-Erdogan, Z. (2019) Crosstalk between Estrogen Signaling and Breast Cancer Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **30**, 25-38. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.10.006>
- [13] Ni, Z., Sun, S., Bi, Y., *et al.* (2020) Correlation of Fecal Metabolomics and Gut Microbiota in Mice with Endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, **84**, e13307. <https://doi.org/10.1111/aji.13307>
- [14] 倪喆鑫, 孙帅, 程雯, 等. 腹腔内脂多糖污染在子宫内膜异位症发生发展过程中的作用[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 968-971.
- [15] 杨秀芳, 简伟华, 丁俊彩, 等. 肠道微生态-LPS-TLR4 通路与新生儿坏死性小肠结肠炎炎症损伤的研究[J]. 广州医药, 2022, 53(3): 49-52.
- [16] 方圆圆, 吴亚, 陈彦辉, 等. 不同益生菌干预对高脂饮食诱导肥胖小鼠脂代谢及脂多糖影响的研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(4): 692-695.
- [17] Sun, D., Bai, R., Zhou, W., *et al.* (2021) Angiogenin Maintains Gut Microbe Homeostasis by Balancing α -Proteobacteria and Lachnospiraceae. *Gut*, **70**, 666-676. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320135>
- [18] Baker, J.M., Al-Nakkash, L. and Herbst-Kralovetz, M.M. (2017) Estrogen-Gut Microbiome Axis: Physiological and Clinical Implications. *Maturitas*, **103**, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>
- [19] Le, N., Cregger, M., Brown, V., *et al.* (2021) Association of Microbial Dynamics with Urinary Estrogens and Estrogen Metabolites in Patients with Endometriosis. *PLOS ONE*, **16**, e0261362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261362>