

肠道菌群及其代谢产物对复发性流产影响的研究进展

袁雪娇, 张若鹏

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82260309)

作者单位: 昆明市妇幼保健院(大理大学昆明市妇幼保健院研究生培养基地), 云南 671000

第一作者: 袁雪娇, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 妇产科生殖内分泌研究。E-mail: 2241492150@qq.com

通信作者: 张若鹏, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 妇产科生殖内分泌研究。E-mail: zrp263000@163.com

[摘要] 复发性流产(RSA)在育龄期女性中发病率约为5%,严重影响女性身心健康。健康成年人肠道菌群的种类和数量处于动态平衡,肠道菌群紊乱会影响多种生殖内分泌疾病发生、发展,妊娠期母体肠道菌群组成发生显著改变。该文就肠道菌群及其代谢产物对RSA影响的研究进展作一综述。

[关键词] 肠道菌群; 复发性流产; 益生菌; 氧化三甲胺

[中图分类号] R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)02-0222-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.02.19

Research progress in the effects of intestinal floras and their metabolites on recurrent spontaneous abortion

YUAN Xuejiao, ZHANG Ruopeng. Kunming City Maternal and Child Health Hospital (Postgraduate Training Base of Kunming City Maternal and Child Health Hospital of Dali University), Yunnan 671000, China

[Abstract] The incidence rate of recurrent spontaneous abortion(RSA) in women of childbearing age is about 5%, which seriously affects women's physical and mental health. The types and quantity of intestinal floras in healthy adults are in a dynamic balance. The disturbance of intestinal floras may affect the occurrence and development of various reproductive endocrine diseases. The composition of maternal intestinal floras during pregnancy undergoes significant changes. This paper reviews the research progress in the effects of intestinal floras and their metabolites on RSA.

[Key words] Intestinal flora; Recurrent spontaneous abortion(RSA); Probiotics; Trimethylamine N-oxide(TMAO)

女性自然流产发生率约为15%,复发率为20%~25%^[1]。自然流产和复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)由于病因复杂,潜在机制仍不清楚,且缺乏针对性的治疗手段,已成为女性不孕症治疗及辅助生殖领域亟需解决的难题之一。随着肠道-微生物-脑轴相关理论逐渐发展完善,研究发现肠道菌群及其代谢产物是代谢性疾病、神经系统疾病、心血管疾病等发生、发展的关键影响因素和潜在治疗靶点^[2-4]。肠道菌群紊乱可影响多种生殖内分泌疾病发生、发展。在妊娠过程中,母体肠道菌群组成也随之变化,继而导致妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等相关疾病的发生,而这些疾病均与RSA密切相关。目前已有相关研究证明肠道菌群及其代

谢产物与RSA具有相关性^[5],但作用机制尚未完全阐明。本文就肠道菌群及其代谢产物对RSA影响的研究进展进行综述。

1 RSA的定义

RSA是指与同一性伴侣连续发生 ≥ 3 次孕28周前的自然流产,在育龄期女性中发病率约为5%,严重影响女性的身心健康^[6]。RSA的病因包括胚胎染色体异常、解剖因素、内分泌因素、感染因素、免疫因素、环境因素等。除已知病因外,仍有约50%的患者不确定其发病原因,被称为不明原因RSA^[7]。

2 肠道菌群及其代谢产物的作用

一个健康成年人肠道表面积为200~400 m²,肠道中含有肠道菌群约为人细胞总数的10倍,重量1~1.5 kg,种类多于1 000种,其所编码的非冗余基

因是人类基因组编码基因的 150 多倍,故肠道菌群被视为第 9 大系统、人体的另一个“器官”,其编码的基因被看作“人类第二基因组”^[8]。革兰阳性厚壁菌门、放线菌门、革兰阴性拟杆菌门以及变形菌门是肠道菌群的大致分类。健康成人肠道菌群中革兰阳性厚壁菌门和革兰阴性拟杆菌门两类占优势,占比在 90% 以上^[9]。肠道-微生物-脑轴是指联系大脑和肠道微生物的双向交流网络,肠道微生物群通过神经通路、内分泌通路、免疫信号通路等途径与中枢神经系统进行沟通,并对大脑产生作用,进一步在人体健康和疾病中发挥着重要作用^[10]。肠道菌群与机体相互依存,相互作用,健康人群的肠道菌群处于动态平衡,能够防止病原微生物的侵袭,代谢营养物质,肠道菌群代谢产物还可调节免疫功能及神经系统功能。肠道菌群动态平衡被破坏则会损害机体健康,导致免疫性疾病、内分泌疾病以及多种神经系统疾病^[11]。许多妇产科疾病的发生、发展与雌激素关联,肠道菌群与雌激素存在一定联系,雌激素-肠道菌群轴的研究可能成为妇产科疾病诊治研究的新方向^[12]。郭文迪和平毅^[13]认为,肠道菌群可以改善绝经期妇女对激素敏感性,降低激素替代治疗中肿瘤发病风险。从妊娠早期到妊娠晚期,母体肠道菌群发生显著变化,整体肠道菌群的丰度下降。在妊娠早期阶段,肠道菌群组成与非妊娠健康妇女肠道菌群组成十分相似,即以厚壁菌门菌和拟杆菌门菌为主,还有占比较少的变形菌门菌。在妊娠晚期阶段,变形菌门菌为优势菌群,厚壁菌门菌和拟杆菌门菌的比例明显降低。Smid 等^[14]对 20 名孕妇的研究证实,随着孕周的增加,肠道菌群的丰度减少,而多样性与均匀性增加。肠道菌群与食物的消化吸收、生物转化密切相关。进食后,未能被完全消化和吸收的食物残渣进入结肠,这些食物残渣及机体内的部分物质被肠道菌群进一步转化成肠道菌群的代谢产物。其主要包括短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、胆汁酸、乙醇、维生素以及某些含有硫、氢、碳元素的物质。当机体摄入红肉等富含胆碱和左旋肉碱的食物时,在结肠中被肠道菌群分解为三甲胺(trimethylamine, TMA), TMA 在肝脏黄素单加氧酶 1(flavin-containing monooxygenase 1, FMO1)和黄素单加氧酶 3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)作用下转化为 TMAO^[15]。

3 肠道菌群及其代谢产物与 RSA 的相关性

3.1 肠道菌群与 RSA 的相关性 有研究对 70 例 RSA 患者肠道通透性的检查发现, RSA 组患者肠道通

透性异常率以及外周血中脂多糖水平明显高于对照组^[16]。研究证实, RSA 患者子宫内膜 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体的表达与外周血中脂多糖水平密切相关,进一步提示 RSA 与肠道状态之间存在必然联系。夏美艳等^[5]的研究对比了 RSA 组与正常人群组的肠道菌群,认为 RSA 与肠道菌群具有相关性。研究证实,两组间酵母菌、肠球菌、肠杆菌、乳杆菌及双歧杆菌数量差异均有统计学意义($P < 0.05$), RSA 与酵母菌、肠球菌、肠杆菌数量呈正相关,与乳杆菌、双歧杆菌数量呈负相关。Jin 等^[17]研究用基因测序微生物组分析法对比 40 例[20 例免疫抗体(ACA、ANA、GP)阳性, 20 例免疫抗体阴性]不明原因 RSA 患者的肠道菌群组成。结果显示,拟杆菌属在免疫抗体阳性不明原因 RSA 患者组中丰度最高,提示拟杆菌可能与 RSA 有关。同时,免疫抗体阳性不明原因 RSA 患者组的菌群丰度、多样性以及系统发育多样性均远超免疫抗体阴性不明原因 RSA 患者组。Liu 等^[18]的研究结果显示,不明原因 RSA 患者肠道菌群的厚壁菌门菌和变形菌门菌多于对照组,但肠道菌群多样性低于对照组。其中不明原因 RSA 患者的条件致病菌较对照组增多,而在健康机体肠道菌群占优势地位的菌群较对照组明显减少。不明原因 RSA 患者组 Th1/Th17 细胞因子水平与部分肠道菌群代谢物显著相关。Qian 等^[19]认为,肠道菌群与 Treg 和 Th17 免疫平衡密切相关,而 CD4⁺ T 淋巴细胞可以通过平衡 Treg/Th17 细胞的分化为胚胎提供良好的母胎免疫界面,当 Treg/Th17 细胞平衡被打破时,肠道菌群及其代谢物可干扰正常母胎免疫耐受的建立。子宫内膜容受性和胚泡着床与炎症反应密切相关。肠道菌群失调导致炎症反应发生,对胚泡着床过程产生不利影响,进一步导致流产^[20]。因此,肠道菌群的改变与女性生殖疾病有密切关联,肠道菌群动态平衡被打破是 RSA 的重要因素,但仍需深入研究肠道菌群在 RSA 发生、发展中的相关作用机制,为女性不孕疾病的干预和治疗提供新的思路。

3.2 肠道菌群代谢产物与 RSA 的相关性 研究发现,肠道菌群及其产生的代谢物,可以与宿主的免疫系统进行相互作用。肠道菌群各菌属不仅能通过自身调节 Treg/Th17 细胞的分化,还能通过自身代谢物对 Treg/Th17 细胞的分化平衡进行调节。脆弱类杆菌还可以通过 T 淋巴细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)途径促进 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化,同时可以抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th17

细胞分化^[19]。Blacher 等^[21]认为梭菌簇Ⅳ、Ⅳ a 还可通过 SCFAs 来诱导 Treg 细胞增殖,而 SCFAs 主要经细胞表面的 G 蛋白偶联受体途径对 Treg 细胞的丰度和活性等产生影响。Cheng 等^[22]研究还发现分段丝状菌、双歧杆菌同样也与 Th17 细胞调节密切相关,但具体机制暂不清楚。肠道菌群代谢产物能降低肠黏膜表面吞噬细胞的炎症反应能力及自然杀伤(natural killer,NK)细胞的杀伤能力,使 RSA 患者蜕膜组织局部免疫功能表达存在异常,此时 RSA 患者血液为高凝状态,纤溶系统被损害^[23]。肠道菌群代谢产物(尤其是 SCFAs)与肠道的炎症、结直肠癌、代谢性疾病、神经系统疾病等均密切相关,尤其与糖尿病有很大关联。一项研究显示,TMAO 高水平与 2 型糖尿病的患病风险具有显著相关性^[24]。肠道菌群代谢产物还是诱发高血脂的高危因素,其中 TMAO 被认为是高血脂直接风险因子。研究证实,通过上调胆固醇 7 α -羟化酶和胆汁酸转运体在肝脏中的表达,抑制小鼠 TMAO 的合成,影响胆固醇转运,使胆固醇在机体内积累^[25]。还有研究认为肠道菌群能够促进胆固醇的反向转运,进一步影响血脂水平^[1]。

3.3 肠道菌群代谢产物导致 RSA 发生的相关机制 大多数流产发生在包括胚泡植入、着床、子宫内膜蜕膜化、胎盘血管重塑等重要生物学活动的早期妊娠阶段^[26]。妊娠早期生物学活动的核心结构基础是母胎界面,母胎界面免疫调控是建立免疫耐受、维持妊娠的关键机制。蜕膜巨噬细胞作为母胎界面的第二大类免疫细胞,在母胎界面免疫调控中发挥重要作用^[27-28]。研究显示,蜕膜巨噬细胞可以调节 Th1/Th2 平衡,从而抑制过度炎症反应,建立免疫耐受,促进滋养层细胞侵入和螺旋动脉形成。近年来研究发现,肠道菌群次级代谢产物 TMAO 可诱导 M1 巨噬细胞极化^[29]。若蜕膜巨噬细胞表型和功能发生异常,将会导致早期妊娠失败或中晚期妊娠并发症发生,影响正常妊娠过程^[30]。

4 肠道菌群对内分泌疾病合并妊娠者发生 RSA 的影响

4.1 肠道菌群与糖尿病 研究认为,糖尿病合并妊娠者的肠道微生物菌群变化更为显著。有研究证明,GDM 患者肠道益生菌减少,致病菌增加,GDM 患者与非 GDM 患者流产率相差 2 倍以上^[31]。梁惠霞等^[32]研究表明,乳杆菌和双歧杆菌的数量在 GDM 患者中低于正常水平,提示乳杆菌和双歧杆菌可能对 GDM 的发生、发展产生影响。徐广立等^[33]研究证实,在 RSA 中,酵母菌、肠球菌、肠杆菌的数量明显增加,乳

杆菌、双歧杆菌数量明显减少。

4.2 肠道菌群与肥胖 肥胖是导致肠道菌群紊乱的重要因素,肥胖症会使肠道菌群的丰度和多样性降低,且菌群种类变化会进一步引起菌群代谢产物水平的变化。肥胖相关肠道菌群代谢产物中,胆碱类物质代谢生成的 TMAO 是重要的一环。妊娠中晚期 GDM 并发症的发生与孕妇外周血 TMAO 水平具有相关性^[34]。Wang 等^[35]研究显示,肠道菌群紊乱与肥胖发生有关联,肠道菌群紊乱产生的脂多糖会改变肠道渗透性,进而引起慢性系统性炎症,最终导致肥胖。肠道菌群可以参与调节多种抑制食欲蛋白激素,产生饱腹感,抑制摄食欲望,如这些激素分泌不足,则易导致肥胖^[36]。

4.3 肠道菌群与 PCOS PCOS 是育龄期女性最常见内分泌紊乱性疾病,发病率为 5% ~ 10%,其特征是月经紊乱,促黄体激素与卵泡刺激素比值升高 2 倍以上,高雄激素相关症状及高雄激素血症等。肠道菌群失调假说解释了 PCOS 发病过程与肥胖症或高血糖、高血脂有关。在 PCOS 的发生、发展过程中,肠道菌群及其代谢产物可能通过多种途径参与其中,如肠道菌群种类紊乱导致血清睾酮水平升高,出现高雄激素血症、胰岛素抵抗等;肠道通透性增加,肠道脂多糖产生慢性系统性炎症反应等^[37]。

5 肠道菌群及其代谢产物对 RSA 的干预性治疗

5.1 饮食干预治疗 机体摄入红肉等富含胆碱和左旋肉碱的食物可被肠道菌分解成 TMA,进而产生大量的 TMAO^[38]。近年来“地中海式饮食”受到较多关注,它是一种以鱼类、豆类等优质蛋白、蔬果以及坚果、橄榄油为主的不饱和脂肪酸,搭配适量红酒的饮食方案。国外一项研究显示,1 年“地中海式饮食”可增加人体肠道菌群多样性,明显缓解胰岛素抵抗,减少炎症因子^[39]。通过“地中海式饮食”进行膳食干预,从而纠正肠道菌群失调可能成为 RSA 治疗的可行方案。

5.2 中医中药干预治疗 徐广立等^[33]研究证明,经过中药治疗后 RSA 患者的肠道菌群结构发生改变。加用补肾活血汤的试验组酵母菌、肠球菌和肠杆菌数量明显减少,双歧杆菌和乳杆菌数量明显增加。

5.3 外源性肠道菌群干预治疗 益生菌具有调节血脂和血压、免疫调控、促进消化吸收等作用。国外有学者阐述了益生菌对调节血脂的作用。从食物来源进入肠道的益生菌(如双歧杆菌、乳杆菌和丙酸杆菌等)会促进 SCFAs 和丁酸盐的合成,减少蛋白质的合成,导致碳水化合物代谢发生变化。益生菌调节血

脂功能已经被证实,但其作用机制至今尚未有定论,目前研究主要认为益生菌可通过直接吸收胆固醇、促进胆固醇的分解代谢等途径调节血脂^[40]。此外,乳杆菌的降血脂作用还与调控胆固醇合成限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰 CoA 还原酶表达有关^[41]。多项临床研究证实,补充益生菌可有效改善 GDM 孕妇的胰岛素抵抗。Zheng 等^[42]的动物对照实验同样证实了补充益生菌可明显改善大鼠的空腹血糖水平。由此推测采用降低 TMAO 水平的药物来干扰肠道菌代谢活性有一定可行性。研究证明可采用降低 TMAO 水平的药物防治心血管疾病,但对 RSA 应用仍缺乏相关实验研究。因此,应用益生菌调整肠道菌群及其代谢产物在 RSA 治疗中具有潜力。

6 结语

由于 TMAO 的致病机制(如促进炎症、调节免疫、诱导氧化应激等)均与早期妊娠过程密切相关,进一步探索 TMAO 调节巨噬细胞极化,影响母胎界面免疫稳态及女性生殖健康的作用机制具有重要意义。未来需要更多研究明确 TMAO 是否会破坏母胎界面免疫细胞平衡干扰早期妊娠。通过干预肠道菌群来改善子宫内膜微环境免疫稳态,有望为临床上预防 RSA、改善妊娠结局提供重要的靶点以及新的治疗思路。

参考文献

- [1] Tsonis O, Balogun S, Adjei JO, et al. Management of recurrent miscarriages: an overview of current evidence[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2021,33(5):370-377.
- [2] Zhou Z, Sun B, Yu D, et al. Gut microbiota: an important player in type 2 diabetes mellitus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,12:834485.
- [3] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. Gut, 2021,70(6):1174-1182.
- [4] Zhang WQ, Wang YJ, Zhang A, et al. TMA/TMAO in hypertension: novel horizons and potential therapies[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021,14(6):1117-1124.
- [5] 夏艳艳,朱敏,黄亚雄. 子宫内膜微生物群及肠道菌群与复发性流产的相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究,2021,32(10):1519-1523.
- [6] 夏琰. ESR2 基因多态性与复发性流产的相关性[J]. 中国妇幼保健,2021,36(10):2322-2324.
- [7] Deng T, Liao X, Zhu S. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion[J]. Obstet Gynecol Surv, 2022,77(6):355-366.
- [8] 王慕华,彭晓光,麻杰,等. 基于 16S rRNA 基因高通量测序的太原地区健康成年人肠道菌群结构分析[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(7):745-751.
- [9] Yañez CM, Hernández AM, Sandoval AM, et al. Prevalence of *Blas-tocystis* and its association with *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio in clinically healthy and metabolically ill subjects[J]. BMC Microbiol, 2021,21(1):339.
- [10] 王逸云,王南萍,唐也,等. 肠道微生物与脑-肠轴的相互作用机制研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生,2017,17(11):834-836.
- [11] 王萍,王颖,万红,等. 肠道菌群在代谢综合征发病机制中的作用[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(2):147-149.
- [12] 田琦,易晓芳. 菌群失调在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2022,31(2):154-157.
- [13] 郭文迪,平毅. 女性生殖道和肠道微生物在卵巢癌中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2022,49(1):29-33.
- [14] Smid MC, Ricks NM, Panzer A, et al. Maternal gut microbiome biodiversity in pregnancy[J]. Am J Perinatol, 2018,35(1):24-30.
- [15] 王冉,包红霞. 肠道菌群代谢产物与宿主疾病[J]. 中国现代应用药学,2020,37(23):2936-2944.
- [16] Tersigni C, D'Ippolito S, Di Nicuolo F, et al. Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation? [J]. J Transl Med, 2018,16(1):102.
- [17] Jin M, Li D, Ji R, et al. Changes in gut microorganism in patients with positive immune antibody-associated recurrent abortion[J]. Biomed Res Int, 2020,2020:4673250.
- [18] Liu Y, Chen H, Feng L, et al. Interactions between gut microbiota and metabolites modulate cytokine network imbalances in women with unexplained miscarriage[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2021,7(1):24.
- [19] Qian J, Zhang N, Lin J, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Biosci Trends, 2018,12(2):157-167.
- [20] Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, et al. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study[J]. BJOG, 2020,127(2):264-274.
- [21] Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, et al. Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity[J]. J Immunol, 2017,198(2):572-580.
- [22] Cheng H, Guan X, Chen D, et al. The Th17/Treg cell balance: a gut microbiota-modulated story[J]. Microorganisms, 2019,7(12):583.
- [23] Shan Z, Sun T, Huang H, et al. Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes[J]. Am J Clin Nutr, 2017,106(3):888-894.
- [24] 邢英,闫军,郑嵘灵,等. 利拉鲁肽与二甲双胍对超重 2 型糖尿病患者肠道菌群的影响[J]. 中国医药,2020,15(11):1732-1736.
- [25] Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-Oxide(TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. mBio, 2016,7(2):e02210-e02215.
- [26] Tang J, Qin M, Tang L, et al. *Enterobacter aerogenes* ZDY01 inhibits

- choline-induced atherosclerosis through CDCA-FXR-FGF15 axis[J]. Food Funct, 2021,12(20):9932-9946.
- [27] Ding J, Zhang Y, Cai X, et al. Crosstalk between trophoblast and macrophage at the maternal-fetal interface; current status and future perspectives[J]. Front Immunol, 2021,12:758281.
- [28] Parasar P, Guru N, Nayak NR. Contribution of macrophages to feto-maternal immunological tolerance[J]. Hum Immunol, 2021,82(5):325-331.
- [29] Wu K, Yuan Y, Yu H, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide aggravates GVHD by inducing M1 macrophage polarization in mice[J]. Blood, 2020,136(4):501-515.
- [30] Rong M, Yan X, Zhang H, et al. Dysfunction of decidual macrophages is a potential risk factor in the occurrence of preeclampsia[J]. Front Immunol, 2021,12:655655.
- [31] Darbandi M, Rezaeian S, Dianatinasab M, et al. Prevalence of gestational diabetes and its association with stillbirth, preterm birth, macrosomia, abortion and cesarean delivery: a national prevalence study of 11 provinces in Iran[J]. J Prev Med Hyg, 2022,62(4):E885-E891.
- [32] 梁惠霞,胡森安,艾红红,等. 妊娠糖尿病患者肠道菌群与血糖水平的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(23):3427-3429.
- [33] 徐广立,赵纪华,孙 艳,等. 补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证的疗效及对肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(4):102-108.
- [34] 张继薇,贾思慧,乔 晶,等. 肠道菌群与子痫前期的相关性研究[J]. 中国医药导报,2023,20(13):58-62.
- [35] Wang M, Zhang Y, Miller D, et al. Microbial reconstitution reverses early female puberty induced by maternal high-fat diet during lactation[J]. Endocrinology, 2020,161(2):bqz041.
- [36] Gulan T, Yeermuer T, Sui S, et al. A rat model of maternal polycystic ovary syndrome shows that exposure to androgens in utero results in dysbiosis of the intestinal microbiota and metabolic disorders of the newborn rat[J]. Med Sci Monit, 2019,25:9377-9391.
- [37] Thackray VG. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019,30(1):54-65.
- [38] Abbasi J. TMAO and heart disease: the new red meat risk? [J]. JAMA, 2019,321(22):2149-2151.
- [39] Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries[J]. Gut, 2020,69(7):1218-1228.
- [40] 李 娜,王牧婷,王 乐,等. 益生菌联合双环醇治疗非酒精性脂肪性肝病临床观察[J]. 中国药业,2023,32(9):91-94.
- [41] Qian Y, Li M, Wang W, et al. Effects of *Lactobacillus casei* YBJ02 on lipid metabolism in hyperlipidemic mice[J]. J Food Sci, 2019,84(12):3793-3803.
- [42] Zheng QX, Jiang XM, Wang HW, et al. Probiotic supplements alleviate gestational diabetes mellitus by restoring the diversity of gut microbiota: a study based on 16S rRNA sequencing[J]. J Microbiol, 2021,59(9):827-839.

[收稿日期 2023-09-25][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

袁雪娇,张若鹏. 肠道菌群及其代谢产物对复发性流产影响的研究进展[J]. 中国临床新医学,2024,17(2):222-226.