

肠道菌群介导睾酮对子宫内膜异位症影响的孟德尔随机化分析

李晓颖, 马秀丽, 孙凌逸, 李娜, 阙绮莹, 吴晓婷, 仇梦

北京中医药大学东直门医院妇科, 北京 100700

摘要:目的 基于孟德尔随机化分析探讨睾酮和子宫内膜异位症之间的因果关系,并确定和量化肠道菌群作为潜在介质的作用。方法 使用 IEUGWAS 数据库中的睾酮($n = 199\ 569$)和子宫内膜异位症(病例组 8 288 例,对照组 68 969 例)的汇总数据分别作为暴露和结局,MiBioGen 联盟的肠道菌群汇总数据($n = 18\ 340$)作为中介,进行双向、两步法孟德尔随机化分析。采用逆方差加权法、MR-Egger 回归法、加权中位数法、加权模型法和简单模型法评估因果关系,敏感性分析检验结果是否稳健。结果 逆方差加权法显示睾酮与子宫内膜异位症呈负向因果关系($OR = 0.804, 95\% CI: 0.670 \sim 0.964, P = 0.018$);反向孟德尔随机化显示,子宫内膜异位症对睾酮不呈现因果效应($OR = 0.991, 95\% CI: 0.958 \sim 1.026, P = 0.616$);肠道菌群中的黑色杆菌纲占睾酮(中介占比:17.21%, $95\% CI: 0.090 \sim 0.264, P = 0.035$)相关的子宫内膜异位症风险降低的 17.21%。结论 睾酮是子宫内膜异位症的保护性因素之一,睾酮水平低会增加子宫内膜异位症的患病风险。肠道菌群可能是睾酮对子宫内膜异位症因果关系的中介因素。

关键词:孟德尔随机化;子宫内膜异位症;睾酮;肠道菌群;因果推断

中图分类号:R711.71 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)20-3816-07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202404068

Mendelian randomization analysis of gut microbiota-mediated effects of testosterone on endometriosis

LI Xiao-ying, MA Xiu-li, SUN Ling-yi, LI Na, QUE Qi-ying, WU Xiao-ting, QIU Meng

Obstetrics and Gynecology Department of Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine,

No. 5, Dongcheng District, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To explore the causal relationship between testosterone and endometriosis, and to identify and quantify the role of gut microbiota as a potential mediator through Mendelian randomization analysis. **Methods** Utilizing the summary data from the IEU GWAS database for testosterone ($n = 199\ 569$) and endometriosis (8 288 cases and 68 969 controls) as the exposure and outcome variables, and the aggregated gut microbiota data from the MiBioGen Consortium ($n = 18\ 340$) as the mediator, a bidirectional, two-step Mendelian randomization analysis was conducted. Causal relationships were assessed using inverse variance weighted, MR-Egger, weighted median, weighted model, and simple model to assess causality, while sensitivity analysis was conducted to ensure the robustness of the findings. **Results** Impact of testosterone on endometriosis: Inverse variance weighted estimates suggested that testosterone had negative causal effects on endometriosis ($OR = 0.804, 95\% CI: 0.670 - 0.964, P = 0.018$). Impact of endometriosis on testosterone: Reverse Mendelian randomization showed that endometriosis did not present a causal effect on testosterone ($OR = 0.991, 95\% CI: 0.958 - 1.026, P = 0.616$). The class *Melainabacteria*, one of the gut microbiotas, accounted for a 17.21% reduction in the risk of endometriosis associated with testosterone (mediation proportion: 17.21%, $95\% CI: 0.090 - 0.264, P = 0.035$). **Conclusion** Testosterone is one of the protective factors of endometriosis. Low testosterone levels increase the risk of endometriosis. Gut microbiota may be a mediator of the causal effect of testosterone on endometriosis.

Keywords: Mendelian randomization; Endometriosis; Testosterone; Gut microbiota; Causal inference

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774360);北京中医药大学东

直门医院 2023 科技创新专项(DZMKJCX-2023-006)

作者简介:李晓颖(1999—),女,硕士在读,研究方向:女性盆腔痛症的

中医药治疗、宫颈 HPV 感染的中西医结合治疗

通信作者:马秀丽, E-mail: maxl-2002@126.com

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是一种常见的复杂的妇科疾病,是指当子宫腔内壁含有腺体、间质、血管及淋巴管等组织的粘膜层出现在子宫体以外的部位,并且生长、浸润、反复出血而导致的一系列病症^[1],育龄期女性患病率约为 10%,常表现为不孕

和疼痛^[2]。目前经血逆流种植学说、淋巴及静脉播散学说、体腔上皮化生学说、免疫与炎症因素、遗传与环境因素等是已经提出的可能导致 EMS 的理论和假说,然而 EMS 的发病机制迄今为止尚不明确。

睾酮 (Testosterone, T) 是雄激素之一,少量存在于女性体内,其受体在月经周期的不同阶段具有差异性表达,对子宫内膜生物学具有重要的调控作用^[3]。EMS 病灶虽然具有雌激素依赖性特征,但即使在循环雌激素水平受抑制的情况下,病灶仍然可能维持生长状态^[4]。有研究表明 T 水平异常低下可能会增加罹患 EMS 的风险或加剧已存在的症状^[5]。而一部分研究却发现高水平的 T 可能通过代谢功能障碍间接导致 EMS 患病风险增加^[6]。因此, T 与 EMS 之间的关系尚未明确,其具体机制还需进一步研究。

人类肠道中栖息着庞大且复杂的生态微生物群落,随着对肠道菌群 (gutmicrobiota, GM) 研究的逐渐深入,越来越多的研究报道了 GM 失衡可以通过多种途径促进异位病灶的血管生成和侵袭生长^[7]。而一项收集了深度 3cm 直肠拭子的研究却发现,EMS 患者和对照组之间的 GM 没有差异^[8]。此外, T 通过肝肠循环被重吸收入血,其变化可能会直接影响 GM 的分布,失调的 GM 可能导致肠粘膜通透性增高,脂多糖进入血液循环,激活免疫细胞,释放炎症因子,影响免疫微环境,引发全身慢性炎症反应,进而导致异位病灶的粘附、侵袭和生长^[9-10]。总之, T、GM 与 EMS 之间密切相关,基于目前的研究我们推测 T 水平可能通过引起 GM 的改变,致使 EMS 的发生与进展。然而, T 诱导疾病发生的机制尚未十分明确,且 GM 自身具有复杂性,是否为 T 与 EMS 之间的潜在中介因子还需更深入地研究与探讨。

孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 以遗传学作为工具变量来评估暴露因素与结局之间的因果关系,而遗传变异与后代无关且随机分配,因此 MR 分析提供了一种不受混杂因素的影响,可以评估因果序列的新方法^[11]。本文采用 MR 分析的目的是确定 T 与 EMS 之间是否存在因果关系,并评估 GM 介导 T 对 EMS 影响的中介效应,以期预防和治疗 EMS 提供新的视角。

1 材料和方法

1.1 研究设计 T 和 EMS 分别作为暴露和结局变量进行双向两样本 MR 分析推断暴露和结局的因果关系。将 GM 作为暴露因素、EMS 作为结局变量, T 作为暴露因素、GM 作为结局变量,进行两步法 MR 分析推断可能存在的中介因素。敏感性分析评估结果的可靠性。具体见图 1。

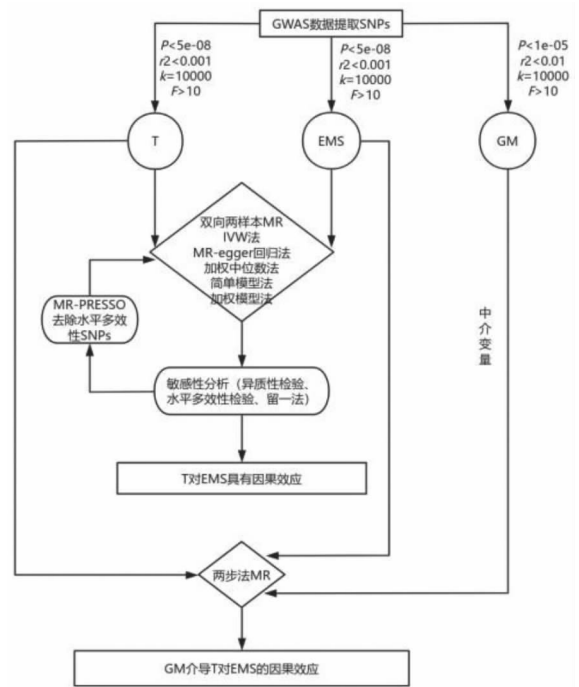


图 1 研究设计流程图

Fig. 1 Flow chart of this study

1.2 数据来源 EMS 和 T 的大规模全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据来源于英国布里斯托尔大学整合流行病学单位开发的 IEUOpenGWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 其中 EMS 的 GWASID 为: finnbn14-ENDOMETRIOSIS^[12], 研究使用了芬兰生物银行国家网络收集的样本, 由欧洲血统的 8 288 例病例和 68 969 例对照组成, 共有 16 377 306 个单核苷酸多态性 (singlenucleotidepolymorphisms, SNPs)。T 的 GWASID 为 ieu-b-4864, 来自一项检测了 199 569 名欧洲女性 T 水平的研究, 包括 12 321 875 个 SNPs。

GM 数据来自 MiBioGen 联盟 (<https://mibiogen.gcc.rug.nl/>) 的 GWAS 汇总数据。包括来自 24 个不同队列的 18 340 名个体, 其中欧洲血统的参与者有 13 266 人。本文排除了 3 个未知科与 12 个未知属共 15 个没有特定名称的 GM, 最终纳入 9 门、32 科、20 目、16 纲和 119 属共 196 种细菌进行分析。

文中使用的汇总数据均来源于可免费下载的已获得伦理批准的公共数据, 本研究不需要单独的伦理批准。

1.3 工具变量的筛选 本研究利用 GWAS 数据, 筛选暴露中符合条件的 SNPs 作为工具变量进行 MR 分析, 依赖于 3 个核心假设: ①关联性假设: 最终纳入的工具变量和暴露强相关; ②独立性假设: 工具变量独立于已知的混杂因素; ③排他性假设: 工具变量不能

直接影响结果,只通过暴露因素影响结果。

因此,为了保证研究结果的全面性和准确性,预先根据以下步骤对 T、EMS 及 GM 分别作为暴露数据时进行筛选:(1)选择与暴露具有强相关性($P < 5 \times 10^{-8}$)的 SNPs;(2)为了保证初步筛选的 SNPs 位点之间相互独立,避免连锁不平衡(Linkagedisequilibrium, LD)的产生,进一步设置参数 $r^2 < 0.001$,物理距离 = 10 000 kb;(3)删除缺失等位基因的 SNPs 和回文 SNPs;(4)使用 F 统计量评估工具变量的强度,

公式为:

$$F = \left(\frac{N - k - 1}{k}\right) \left(\frac{R^2}{1 - R^2}\right)$$

$$R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \frac{\beta^2}{SD^2}$$

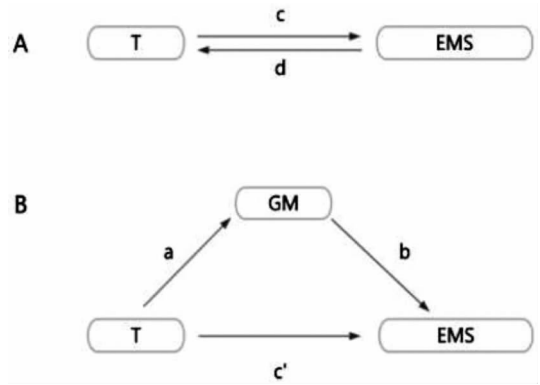
$$SD = s \times \sqrt{N}$$

其中 N 为暴露的总样本数, K 为筛选出的 SNPs 个数, R^2 是 SNPs 解释暴露的程度。 MAF 是最小等位基因频率,在计算 R^2 时可以和效应等位基因频率等价, β 为等位基因效应值, s 是 β 的标准误,剔除 $F < 10$ 的 SNPs 避免弱工具变量偏倚;(5)应用 MR - PRESSO 法用于检验异常值,比较去除异常值前后的因果估计差异,剔除工具变量中离群值,矫正水平多效性后再进行 MR 分析。

由于 GM 样本量较少,根据以上标准预先筛选后的符合 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、 $r^2 < 0.001$,物理距离 = 10 000 kb 的工具变量极少,为了增加统计功效以获得更全面的研究结果,我们将 GM 数据的显著性阈值调整为 $P < 1 \times 10^{-5}$ ^[13],同时以 $r^2 < 0.01$,物理距离 = 10 000 kb^[14] 进行去 LD 分析以获得更具包容性的结果。

1.4 MR 分析 本研究应用逆方差加权(Inverse variance weighted, IVW)法作为主要 MR 分析方法,MR - Egger 回归法、加权中位数法(Weighted median)、加权模型法(Weighted mode)和简单模型法(Simple mode)作为补充方法分析暴露与结局的因果效应。结果用比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI)表示,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。两步法 MR 分析的总体效应可以分解为直接效应(不通过中介)效应和间接效应(通过中介),如图 2 所示,T 对 EMS 的总效应 c 分解为 T 对 EMS 的直接效应($c' = c - a \times b$)和 T 通过中介变量($a \times b$)介导的间接效应。中介效应占比为间接效应除以

总效应,同时用系数乘法计算 95% CI。



注:A 为 T 与 EMS 的双向 MR 分析,c 为 T 对 EMS 的总效应,d 为 EMS 对 T 的总效应。B 为两步法 MR 分析,a 为 T 对 GM 的总效应,b 为 GM 对 EMS 的总效应,c' 为 T 对 EMS 的直接效应。

图 2 本研究中所涉及的双向 MR 分析与两步法 MR 分析
Fig. 2 Two - sample bidirectional MR and two - step MR involved in this study

1.5 敏感性分析 为了评估 MR 分析因果效应的稳健性,进行敏感性分析揭示可能存在的干扰因素提升结果的可信度和解释力。Cochran Q 检验用于评估选定 SNPs 之间的异质性, $P > 0.05$ 代表不存在异质性,选择固定效应 IVW 模型,否则应用随机效应 IVW 模型。MR - Egger 截距用于检验水平多效性, $P > 0.05$ 表示不存在水平多效性。留一法分析通过移除单个 SNP 来判断是否存在具有强影响的 SNPs,导致 IVW 法估计值被其影响,以检验数据是否稳定。

所有数据分析用 R 语言(4.2.2 版)软件的“TwoSampleMR”(0.5.8 版)、“MR - PRESSO”程序包进行。

2 结果

2.1 双向 MR 分析结果

2.1.1 T 对 EMS 的影响 基于工具变量的筛选标准,剔除 MR - PRESSO 检验提示的两个异常值 rs11031005、rs7521867,共获得 103 个 SNPs,IVW 法显示 T 与 EMS 呈负向因果关系($OR = 0.804, 95\% CI: 0.670 \sim 0.964, P = 0.018$),差异有显著性意义。5 种 MR 分析结果见表 1;散点图见图 3。

表 1 T 与 EMS 的因果关系

Table 1 The causal relationship between T and EMS

暴露	结局	SNPs 数	方法	β	标准误	P 值	OR 值(95% CI)
			IVW	-0.218	0.093	0.018	0.804(0.670 ~ 0.964)
			MREgger	-0.165	0.170	0.334	0.848(0.608 ~ 1.182)

(续表)

暴露	结局	SNPs 数	方法	β	标准误	<i>P</i> 值	OR 值(95% CI)
T	EMS	103	Weightedmedian	-0.134	0.116	0.250	0.875(0.697 ~ 1.098)
			Simplemode	-0.019	0.205	0.925	0.981(0.656 ~ 1.466)
			Weightedmode	-0.117	0.105	0.270	0.890(0.724 ~ 1.094)

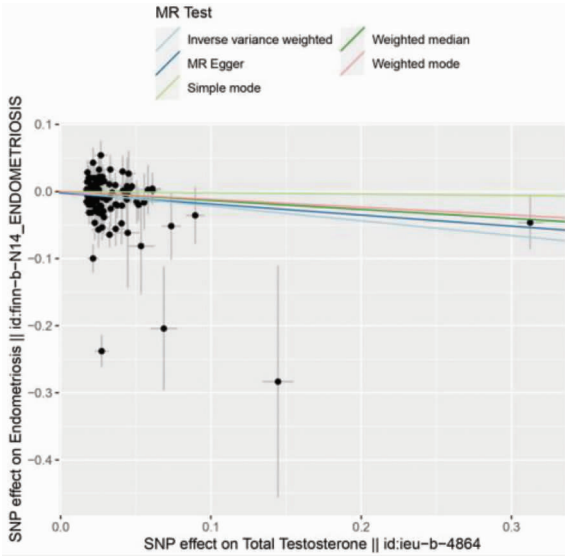


图 3 T 与 EMS 的 MR 分析结果散点图
Fig. 3 Scatter plot of T and EMS

敏感性分析 Cochran *Q* 检验结果表明,工具变量之间不存在明显的异质性;MR - Egger 截距结果未表现出水平多效性,IVW 法可以作为分析因果关系的主要标准,见表 2。留一法分析结果未见明显离群值,

表明研究结果的可靠性。漏斗图中显示的因果效应分布基本对称,进一步说明了上述结果的稳定性,不受潜在因素影响而发生偏倚,见图 4。

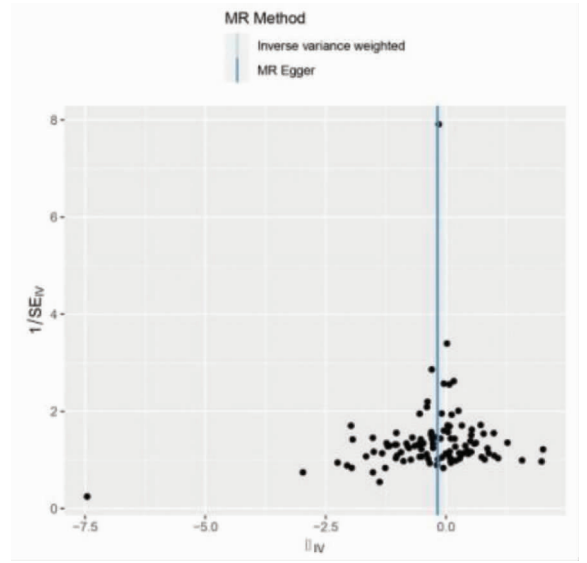


图 4 T 与 EMS 的 MR 分析结果漏斗图
Fig. 4 Funnel plot of T and EMS

表 2 T 与 EMS 的敏感性分析结果

Table 2 The results of sensitivity analysis on the relationship between T and EMS

暴露	结局	异质性检验		水平多效性检验	
		IVW 法 QP 值	MREgger QP 值	MREgger intercept <i>t</i> 值	MREgger intercept <i>P</i> 值
T	EMS	0.220	0.201	0.001	0.854
EMS	T	<0.001	<0.001	0.009	0.314

注:*Q* 为 Cochran *Q* 值;intercept 为截距。

2.1.2 反向 MR 分析结果 五种方法均提示 EMS 对 T 无因果关系 ($P > 0.05$),详见表 3。MR - PRESSO 方法没有检测到潜在的异常值。敏感性分析 Cochran

Q 检验 $P < 0.05$,表明存在异质性,采用随机效应模型进行分析。MR - Egger 截距的 *P* 值 > 0.05 ,证明水平多效性不显著。

表 3 EMS 与 T 反向 MR 分析结果

Table 3 Results of reverse MR analysis between EMS and T

暴露	结局	SNPs 数	方法	β	标准误	<i>P</i> 值	OR 值(95% CI)
EMS	T	11	IVW	-0.009	0.017	0.616	0.991(0.958 ~ 1.026)
			MREgger	-0.066	0.057	0.272	0.936(0.838 ~ 1.046)
			Weighted median	-0.007	0.012	0.561	0.993(0.970 ~ 1.017)
			Simple mode	-0.017	0.021	0.447	0.983(0.944 ~ 1.025)
			Weighted mode	-0.015	0.019	0.440	0.985(0.948 ~ 1.022)

2.2 两步法 MR 分析结果

2.2.1 GM 对 EMS 的影响 为了探索 T 对 EMS 的因果效应机制,以 GM 为中介进行两步法 MR 分析。将 GM 作为暴露,EMS 作为结局,196 个 GM 共获得了 2151 个 SNPs,9 门(106 个 SNPs)、16 纲(191 个 SNPs)、20 目(234 个 SNPs)、32 科(370 个 SNPs)和 119 属(1250 个 SNPs)。共得到 7 个细菌类群的 84 个 SNPs 可能与 EMS 有关,包括 1 纲(10 个 SNPs)、1 目(9 个 SNPs)、1 科(16 个 SNPs)和 4 属(49 个 SNPs)。分别是黑色杆菌纲(class Melainabacteria)、芽孢杆菌目(order Bacillales)、普氏菌科(family Prevotellaceae)、厌氧菌属(genus Anaerotruncus)、反刍真杆菌属(genus Eubacterium ruminantium group)、欧陆森氏菌属(genus Olsenella)、颤螺菌属(genus Oscillospira)。

IVW 法显示芽孢杆菌目($OR = 1.106, 95\% CI: 1.004 \sim 1.218, P = 0.042$)、普氏菌科($OR = 1.194, 95\% CI: 1.021 \sim 1.397, P = 0.026$)、厌氧菌属($OR =$

$1.252, 95\% CI: 1.028 \sim 1.525, P = 0.025$)、欧陆森氏菌属($OR = 1.110, 95\% CI: 1.007 \sim 1.223, P = 0.036$)、颤螺菌属($OR = 1.215, 95\% CI: 1.014 \sim 1.456, P = 0.035$)与 EMS 呈正相关;黑色杆菌纲($OR = 0.863, 95\% CI: 0.752 \sim 0.991, P = 0.037$)、反刍真杆菌属($OR = 0.881, 95\% CI: 0.795 \sim 0.976, P = 0.015$)与 EMS 呈负相关,MR 分析结果见图 5,散点图见图 6。敏感性分析未表现出明显的异质性和水平多效性。

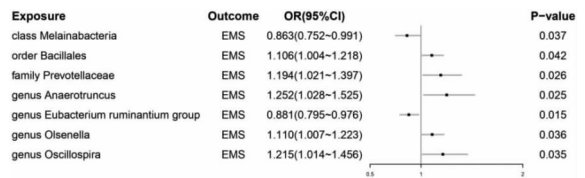
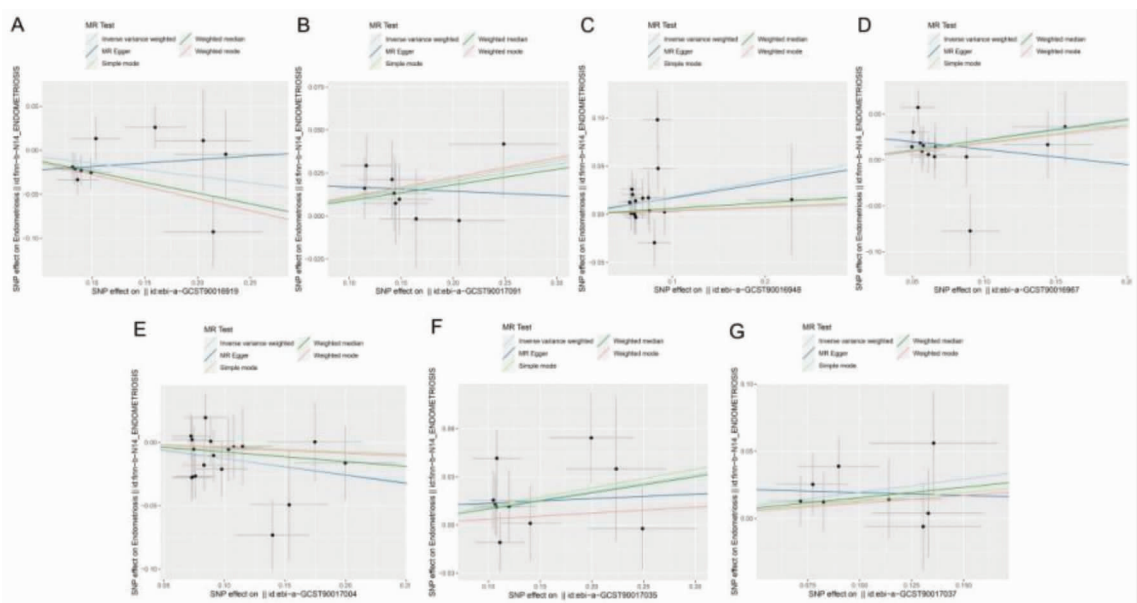


图 5 基于 IVW 法的 GM 与 EMS 的 MR 分析森林图
Fig. 5 Forest plot of GM and EMS based on IVW



注:图 A 为黑色杆菌纲;B 为芽孢杆菌目;C 为普氏菌科;D 为厌氧菌属;E 为反刍真杆菌属;F 为欧陆森氏菌属;G 为颤螺菌属。

图 6 GM 与 EMS 因果关系散点图

Fig. 6 Scatter plot of GM and EMS

2.2.2 T 对 GM 的影响 以 T 为暴露,与 EMS 相关的 7 种 GM 为结局的 MR 分析结果见图 7。IVW 法显示 T 与黑色杆菌纲($OR = 1.290, 95\% CI: 1.101 \sim 1.512, P = 0.002$)呈显著正相关。敏感性分析没有表现明显的异质性与水平多效性。

2.2.3 GM 介导的 T 与 EMS 之间的关联比例 两步法 MR 分析揭示了 T 对黑色杆菌纲($P < 0.05; \beta > 0$)的正因果效应和黑色杆菌纲对 EMS($P < 0.05; \beta < 0$)

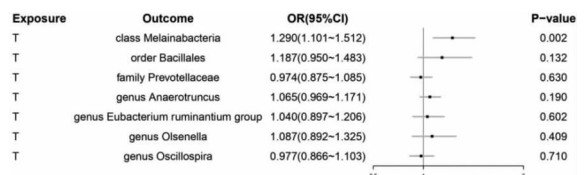


图 7 基于 IVW 法的 T 与 GM 的 MR 分析森林图
Fig. 7 Forest plot of T and GM based on IVW

的负因果效应,提示 GM 中的黑色杆菌纲是连接 T 与 EMS 的一个重要中介变量,占 T (间接效应 $\beta = -0.038$, 中介占比: 17.21%, 95% CI = 0.090 ~ 0.264, $P = 0.035$) 相关的 EMS 风险降低的 17.21%。

3 讨论

本研究借助 MR 分析从遗传角度预测 T 与 EMS 的因果关系及可能存在的中介因素,结果显示 T 与 EMS 之间存在负向因果关系,表明 T 低水平可能与 EMS 的患病风险增加有关,T 可能是 EMS 的保护性因素之一。反向 MR 结果显示,EMS 对 T 无因果关系,没有强有力的证据表明 EMS 对 T 有影响。两步法 MR 分析提示,GM 中的黑色杆菌纲可能是 T 和 EMS 因果关系中的重要中介因素。此外,芽孢杆菌目、普氏菌科、厌氧菌属、欧陆森氏菌属、颤螺菌属与 EMS 呈正向因果关系;黑色杆菌纲、反刍真杆菌属与 EMS 呈负向因果关系。

既往有研究探讨了 T 和 EMS 之间的关系,提示 T 水平低可能对 EMS 产生影响。一项基于英国生物银行进行的多基因风险评分研究指出,性别特异性在 EMS 的遗传倾向性中占据了核心地位,而这种差异可能是由 T 决定的^[15]。有学者提出了 EMS 可能由产前 T 低水平引起的假说。胎儿期较低的 T 暴露水平还表现在女性较短的肛门与外生殖器之间的距离^[16],并且临床和超声检查证据也表明这与 EMS 的患病风险增加有关^[17]。我们的研究进一步证实了 T 水平低会增加 EMS 的患病风险。T 在体内主要由肝脏代谢,其代谢产物通过胆汁排入肠道,如果仍然具有生物活性,可能会通过肠壁再次被重新吸收回血液,最终通过粪便或尿液排出体外,因此 T 与 GM 存在着密切的关系^[18]。GM 的多样性和组成同样受到性别的影响,并且与性激素的差异有关。T 水平低可以改变 GM 的分布。分析雄激素剥夺法治疗前列腺癌患者的 GM 发现,其体内的棒状杆菌属减少,嗜黏蛋白阿克曼氏菌增加^[19]。一项动物实验对去势公猪与母猪的 GM 组成和功能进行测序,在两组内均观察到厚壁菌门/拟杆菌门比例增加^[20]。同时,越来越多的观察性研究和实验认为 GM 的生态平衡失调会促进 EMS 的进展。Shan 等^[9]发现 EMS 患者的 GM 多样性降低,厚壁菌门/拟杆菌门比率升高,普氏菌 7 号是最丰富的分类单元。Huang 等^[21]发现 EMS 患者粪便和腹腔液中的微生物群落特征显著,具有分泌脂多糖潜能的革兰阴性菌,如假单胞菌科和普氏菌科丰度明显增加。脂多糖是一种由革兰阴性菌产生的内毒素,研究显示 EMS 小鼠的 GM 失衡可以损伤肠壁屏障,显著增加腹腔内的脂多糖水平,通过门静脉系统

与免疫细胞上的 Toll 样受体 4 结合,激活 NF- κ B 炎症通道,释放炎症因子,导致局部甚至全身的免疫炎症反应^[22]。GM 还可以影响 T 淋巴细胞分化,从而引起机体免疫反应的变化,其中 Th17 细胞在 EMS 患者的腹腔液中显著增加,影响异位病灶的免疫微环境,进而影响疾病的发生和发展^[23]。

本文的优势在于目前尚未有关于 GM 介导 T 对 EMS 影响的报道。首次利用双向两样本 MR 分析和两步法 MR 分析探索 GM 是否介导了两者的因果关系;其次,利用公开数据库进行两样本 MR 分析,从基因层面探讨 T 和 EMS 之间的因果关系,不受反向因果和潜在混杂因素的影响,同时避免了人力物力财力的浪费等。

本研究存在以下几个方面的局限性。本文使用的 GWAS 数据绝大多数为欧洲人群,可能产生由于人口分层导致的工具变量偏差,不适用于其他人群;其次,GM 的 GWAS 数据集中样本数较少,阈值调低后可能存在混杂因素,增加假阳性结果和多效性问题的风险,希望将来有更大的 GWAS 数据可供验证;第三,结果提示 GM 介导的中介占比较低,需要进行更多的研究探索其他潜在的危险因素可能作为中介。

综上所述,MR 分析发现 T 是 EMS 的保护因素,T 水平低会增加 EMS 的患病风险,此外,GM 可能是 T 和 EMS 因果关系中的中介因素。EMS 的发生和发展是一个复杂的病理过程,涉及遗传、免疫、内分泌、生活方式和环境因素等诸多方面的相互作用,本研究为后续深入探索 EMS 的发病机制、优化诊断方式及治疗方法提供了新的思路和方向。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] ruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility [J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2021, 10 (6): 1381.
- [2] Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839-852.
- [3] Lissaman AC, Girling JE, Cree LM, et al. Androgen signalling in the ovaries and endometrium [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2023, 29(6): gaad017.
- [4] Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, et al. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology [J]. *Journal of Endocrinology*, 2020, 246(3): R75-R93.
- [5] Evans SF, Hull ML, Hutchinson MR, et al. Androgens, endometriosis and pain [J]. *Frontiers in Reproductive Health*, 2021, 3: 792920.
- [6] Bishop CV, Takahashi DL, Luo FZ, et al. The combined impact of testosterone and western-style diet on endometriosis severity and

- progression in rhesus macaques† [J]. *Biology of Reproduction*, 2023, 108(1): 72–80.
- [7] Tang F, Deng MQ, Xu CY, et al. Unraveling the microbial puzzle: exploring the intricate role of gut microbiota in endometriosis pathogenesis[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024, 14: 1328419.
- [8] Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, et al. The vaginal microbiome as a Tool to predict rASRM stage of disease in endometriosis: a pilot study[J]. *Reproductive Sciences*, 2020, 27(4): 1064–1073.
- [9] Shan J, Ni ZX, Cheng W, et al. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2021, 304(5): 1363–1373.
- [10] 李应雯,刘敏,袁浩,等. 睾酮与肠道菌群关系的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*,2023,35(4):473–476.
Li YW, Liu M, Yuan H, et al. Relationship between testosterone and intestinal flora; research progress [J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2023, 35(4): 473–476. (In Chinese)
- [11] Shapland CY, Zhao QY, Bowden J. Profile – likelihood Bayesian model averaging for two – sample summary data Mendelian randomization in the presence of horizontal pleiotropy[J]. *Medicine Statistics*, 2022, 41(6): 1100–1119.
- [12] Garitazelaia A, Rueda – Martínez A, Arauzo R, et al. A systematic two – sample mendelian randomization analysis identifies shared genetic origin of endometriosis and associated phenotypes[J]. *Life*, 2021, 11(1): 24.
- [13] Liu XM, Tong X, Zou YA, et al. Mendelian randomization analyses support causal relationships between blood metabolites and the gut microbiome[J]. *Nature Genetics*, 2022, 54(1): 52–61.
- [14] Zhai QL, Wu HY, Zheng SY, et al. Association between gut microbiota and NAFLD/NASH: a bidirectional two – sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1294826.
- [15] Mcgrath IM, Montgomery GW, Mortlock S, et al. Polygenic risk score phenome – wide association study reveals an association between endometriosis and testosterone[J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1): 482.
- [16] Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis[J]. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2021, 9(1): 174–191.
- [17] Crestani A, Arfi A, Ploteau S, et al. Anogenital distance in adult women is a strong marker of endometriosis; results of a prospective study with laparoscopic and histological findings [J]. *Human Reproduction Open*, 2020, 2020(3): hoaa023.
- [18] Li D, Liu R, Wang M, et al. 3β – Hydroxysteroid dehydrogenase expressed by gut microbes degrades testosterone and is linked to depression in males[J]. *Cell Host & Microbe*, 2022, 30(3): 329–339. e5.
- [19] Daisley BA, Chanyi RM, Abdur – Rashid K, et al. Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal *Akkermansia muciniphila* in castrate – resistant prostate cancer patients [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4822.
- [20] Yao G, Wu SG, Zeng XC, et al. Different gut microbiome composition in obese Guizhou minipigs between female and castrated male[J]. *Folia Microbiologica*, 2019, 64(6): 889–898.
- [21] Huang LJ, Liu BD, Liu ZH, et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 788836.
- [22] Ni ZX, Ding J, Zhao QQ, et al. Alpha – linolenic acid regulates the gut microbiota and the inflammatory environment in a mouse model of endometriosis [J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2021, 86(4): e13471.
- [23] Guo CS, Zhang CY. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1363455.

收稿日期:2024-04-03

(上接第 3809 页)

- Huang SY, Song JH, Xing LY. Investigation on the willingness of herpes zoster vaccination and its influencing factors among residents aged ≥ 50 years inZhengzhou city [J]. *South China Journal of Preventive Medicine*, 2022, 48(6): 752–755. (In Chinese)
- [17] 张淑华,杨猛,王士洪,等. 滕州市 ≥ 40 岁居民带状疱疹疫苗接种意愿及影响因素分析[J]. *中国公共卫生*,2024,40(4):471–476.
Zhang SH, Yang M, Wang SH, et al. Prevalence and influencing factors of willingness to receive herpes zoster vaccination among residents aged ≥ 40 years inTengzhou city;a cross – sectional survey in 2023[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2024, 40(4): 471–476. (In Chinese)
- [18] 陆佳,陆昕悦,沈钰涛,等. 上海市闵行区 50 岁以上人群流感、肺炎、带状疱疹疫苗接种意愿及其相关因素分析[J]. *中华预防医学杂志*,2022,56(2):125–131.
Lu J, Lu XY, Shen YT, et al. Analysis on vaccination willingness and related factors of influenza, pneumonia, and herpes zoster vaccine among People over 50 years old in Minhang district of Shanghai[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2022, 56(2): 125–131. (In Chinese)
- [19] 王迪,孙昊,陈娅妮,等. 2023 年北京市东城区 ≥ 50 岁居民流感疫苗、23 价肺炎球菌多糖疫苗和带状疱疹疫苗接种意愿调查 [J]. *中国疫苗和免疫*,2024,30(2):141–148.
Wang D, Sun H, Chen YN, et al. Willingness to receive influenza vaccine, 23 – valent pneumococcal polysaccharidevaccine, and herpes zoster vaccine among residents over 50 years old;a cross – sectional study in Dongcheng district of Beijing in 2023 [J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2024, 30(2): 141–148. (In Chinese)

收稿日期:2024-07-22