

肠道菌群、血液代谢物与女性不孕：一项双样本和中介孟德尔随机化分析

杨梦涵, 张璐, 金馨, 罗小利, 刘振溢

四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院儿少卫生与妇幼保健学系, 四川 成都 610041

摘要:目的 基于孟德尔随机化(MR)方法来探讨肠道菌群与女性不孕之间的潜在因果关系并确定血液代谢物作为潜在介质的作用。方法 使用 MiBioGen 联盟发表的来自 24 个队列 18 340 名参与者的肠道菌群数据,加拿大老龄化纵向研究(CLSA)队列的血液代谢物数据和芬兰 R10 数据库关于女性不孕的 GWAS 汇总数据。采用逆方差加权法、加权中位数法、MR-Egger 回归法来研究 211 种肠道菌群以及 1 091 个血液代谢物与女性不孕之间的因果关系。通过两步孟德尔随机化方法探究血液代谢物在肠道菌群与女性不孕之间发挥的潜在中介作用。结果 IVW 结果显示 2 门、1 纲、2 目、2 科、12 属肠道微生物分类群与女性不孕的发病存在显著的因果关联。其中毛螺菌属(*genus Lachnospira*)($OR = 0.589$, 95% CI : 0.361 ~ 0.961, $P = 0.035$), 瘤胃球菌属(*genus Ruminococcus torques group*)($OR = 0.756$, 95% CI : 0.613 ~ 0.923, $P = 0.007$)等表现出与女性不孕显著的负相关关系。伯克氏菌目(*order Burkholderiales*)($OR = 1.174$, 95% CI : 1.062 ~ 1.284, $P = 0.001$), 粪球菌属 2(*genus Coprococcus 2*)($OR = 1.174$, 95% CI : 1.062 ~ 1.297, $P = 0.002$)等表现出与女性不孕显著的正相关关系。通过中介分析发现 5 种血液代谢物分别能够在 5 种肠道菌群与女性不孕之间发挥中介作用。结论 本研究分析确定部分血液代谢物能够在肠道菌群与女性不孕之间发挥中介作用,有必要进一步调查以探索这些关联的潜在机制。

关键词:肠道菌群;血液代谢物;女性不孕;因果关系;中介分析

中图分类号:R173 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)12-2278-06

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202501213

Gut microbiota, blood metabolites, and female infertility: a two-sample and mediation Mendelian randomization study

YANG Meng-han, ZHANG Lu, JIN Xin, LUO Xiao-li, LIU Zhen-mi

Department of Maternal and Child Health, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To explore the potential causal relationship between gut microbiota and female infertility using the Mendelian randomization (MR) method and to determine the role of blood metabolites as potential mediators. **Methods** Gut microbiota data from 18 340 participants in 24 cohorts published by the MiBioGen Consortium, blood metabolite data from the Canadian Longitudinal Study of Aging (CLSA) cohort and Finnish R10 database on female infertility were used. The inverse variance weighting, weighted median, and MR-Egger regression method were used to investigate the causal relationship between 211 gut microbiota and 1 091 blood metabolites with female infertility. A two-step Mendelian randomization method was used to explore the potential mediating role of blood metabolites between gut microbiota and female infertility. **Results** IVW results showed that 2 phyla, 1 class, 2 orders, 2 families, 12 genera of known gut microbiota were significantly causally associated with the female infertility. Among them, *genus Lachnospira* ($OR = 0.589$, 95% CI : 0.361 - 0.961, $P = 0.035$), *genus Ruminococcus torques group* ($OR = 0.756$, 95% CI : 0.613 - 0.923, $P = 0.007$), etc. showed a significant negative correlation with female infertility. *Order Burkholderiales* ($OR = 1.174$, 95% CI : 1.062 - 1.284, $P = 0.001$), *genus Coprococcus 2* ($OR = 1.174$, 95% CI : 1.062 - 1.297, $P = 0.002$), etc. showed a significant positive correlation with female infertility. Mediation analysis revealed that five blood metabolites could mediate the relationship between five gut microbiota and female infertility. **Conclusion** This study indicates that certain blood metabolites can mediate the relationship between gut microbiota and female infertility. Further investigations are warranted to explore the potential mechanisms underlying these

作者简介:杨梦涵(1997—),女,硕士在读,研究方向:儿少卫生与妇幼保健学

通信作者:刘振溢, E-mail: zhenmiliu@scu.edu.cn

associations.

Keywords: Gut microbiota; Blood metabolites; Female infertility; Causality; Mediation analysis

女性不孕(Female infertility, FI)是生殖领域的一项巨大挑战。在全球范围内有 8-12% 的育龄夫妇遭遇不孕症^[1]。先前的研究发现,肠道菌群和血液代谢物在女性不孕中发挥关键作用。Komiya 等人将 18 名有生育能力的女性与 18 名患有不孕症女性的肠道微生物种类进行对比,发现两组人群在肠道菌群种类与水平之间都存在显著的差异^[2]。具体来说,与具有生育能力的女性组相比,不孕组巴氏菌科和考拉杆菌属水平较高,而链球菌属和罗氏菌属水平较低。另外,一项系统综述总结了大约 70 种与生殖性疾病相关的代谢物^[3],提示代谢物可能与生殖系统的发生发展存在密切的关系。然而关于肠道菌群、血液代谢物和女性不孕之间的相互关联的全面证据仍然有限。此外,观察性研究得出的因果推论会受到混杂因素和反向因果的干扰,存在一定偏倚。

全基因组关联研究和孟德尔随机化方法的发展为解决这些空白提供了新的机会。采用 GWAS 汇总统计数据,双样本 MR 方法可以利用单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量(Instrumental variable, IV)来推断因果关系,从而避免混杂因素和反向因果等相关问题。多变量孟德尔随机化(Multivariate Mendelian randomization, MVMR)和两步孟德尔随机化分析(Two-step Mendelian randomization, TSMR)能够识别这些因果通路中的潜在介质。因此,通过利用肠道菌群、血液代谢物、女性不孕的 GWAS 汇总统计数据,旨在重新探索肠道菌群和血液代谢物与女性不孕的因果关系并进一步的阐明血液代谢物在其中发挥的潜在中介作用,为治疗女性不孕提供潜在的治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 研究设计 首先,利用单变量 MR(UVMR)分析,探究肠道菌群与女性不孕以及血液代谢物与女性不孕之间的潜在因果关系,从而确定与女性不孕存在显著意义的肠道菌群和血液代谢物种类。接着,利用第一步分析结果中与女性不孕存在显著意义的肠道菌群与血液代谢物,通过 UVMR 分析筛选与肠道菌群和女性不孕同时相关的血液代谢物。最后,通过 MVMR 和 TSMR 分析,确定发挥潜在中介作用的血液代谢物。

1.2 数据来源 肠道菌群数据来自 MiBioGen 联盟^[4],包括来自 24 个队列的 18 340 名个体。通过靶向 16S rRNA 基因的三个可变区域来分析微生物组成。通过 $P < 1 \times 10^{-5}$ 的全基因组显著性阈值和去除

连锁不平衡($r^2 < 0.001$, $kb = 10\ 000$)来确定肠道菌群相关 SNP。最终,共鉴定出与 211 个肠道菌群相关的 2 205 个 SNP(见附表 S1)。使用由 Chen 等人进行的样本量最大的血液代谢物 GWAS^[5],来自加拿大老龄化纵向研究(CLSA)队列的 8 299 名欧洲血统参与者被纳入研究,包括 1 091 种血液代谢物和 309 种代谢物比率。1 091 种代谢物中,850 种被确定并归类为 8 个代谢组,包括脂质、氨基酸、核苷酸、辅因子、维生素、碳水化合物、外源性物质、肽和能量。将全基因组显著性阈值 $P < 4.58 \times 10^{-11}$ 和 $P < 1.62 \times 10^{-10}$ 的 SNP 作为血液代谢物和比率的工具变量(见附表 S2)。结局数据来自芬兰 R10 数据库中女性不孕的 GWAS 数据,包括 14 759 例病例和 111 583 例对照的欧洲参与者。

文中使用的汇总数据均来源于已获伦理批准的公共数据,因此不需要单独的伦理批准。

1.3 统计学分析

1.3.1 因果关联分析 通过 UVMR 分析^[6],探究肠道菌群和血液代谢物与女性不孕之间的因果关系,并进一步筛选具有潜在中介作用的血液代谢物。在分析之前,使用 F 统计值来评估 IVs 的强度, $F < 10$ 的 IVs 被认为是弱工具变量,被排除在分析之外。 F 值计算公式如下: $F = [(N - K - 1)/K] \times R^2 / (1 - R^2)$ 。 R^2 为 SNP 解释的暴露方差, N 为暴露数据中样本数量, K 为 SNP 的个数。 R^2 计算公式如下: $R^2 = 2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF) / 2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF) + SE^2 \times 2 \times N \times EAF \times (1 - EAF)$ 。其中 EAF 为效应等位基因频率, β 为等位基因效应值, SE 为标准差。本研究对大于 3 个 IVs 的情况,使用逆方差加权(IVW)分析作为主要分析方法,加权中位数法和 MR-Egger 回归作为补充方法^[7-8]。对于具有 2~3 个 IVs 的情况,使用固定效应的逆方差加权分析作为主要分析方法。对于单个 IV 的情况,使用 Wald 比率检验进行分析。 $P < 0.05$ 表明存在统计学意义的因果关系。使用 Cochran's Q 统计量来评估不同 SNP 与表型效应的异质性和 MR-Egger intercept 来检验水平多效性^[9]。MR-Egger 截距项的 P 值和 Q 统计量的 P 值大于 0.05 表明不存在水平多效性和异质性。

1.3.2 中介分析 为了确定特定血液代谢物对女性不孕的独立因果影响,采用 MVMR 分析来估计不受肠道菌群影响的血液代谢物与女性不孕之间的直接作用。使用 IVW 作为主要分析方法,将暴露和中介的遗传变异作为 IV 纳入分析, $P < 0.05$ 认为是显著

的。TSMR 分析用于评估血液代谢物在肠道菌群与女性不孕因果路径中的作用。首先,利用 UVMR 分析的结果估计遗传决定的肠道菌群对每种血液代谢物的因果效应(β_1);然后,利用 MVMR 分析的结果估计不受肠道菌群影响的每种血液代谢物对女性不孕的直接因果效应(β_2)。最后,通过系数乘积法评估中介效应($\beta_1 \times \beta_2$),通过将中介效应除以肠道菌群对女性不孕的总效应(α),计算中介比例($\beta_1 \times \beta_2 / \alpha$),并使用多元 delta 法推导中介效应的标准误差。

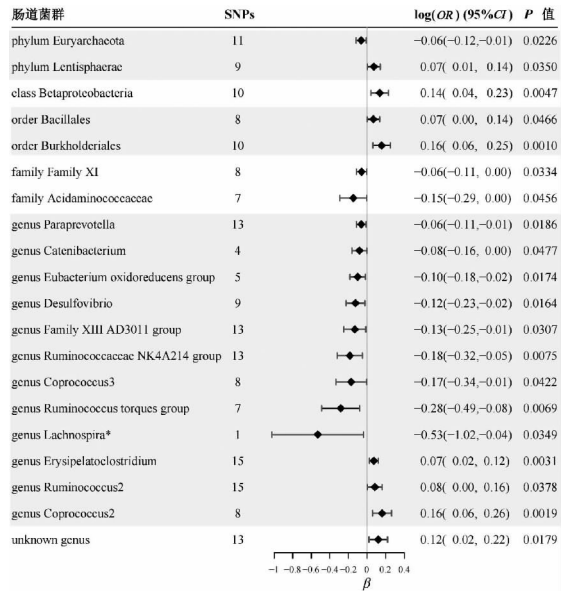
所有的分析均使用 R 4.1.1 中的主要软件包“TwoSampleMR”和“MVMR”进行分析。

2 结果

2.1 肠道菌群和血液代谢物与女性不孕的因果效应分析

通过肠道菌群与女性不孕之间的 UVMR 分析,IVW 分析结果显示存在 2 门、1 纲、2 目、2 科、12 属(其中一种未知)肠道微生物分类群与女性不孕之间存在显著的因果关系(图 1)。其中 1 门、2 科、9 属表现出与女性不孕的负相关关系,表明其能够降低女性不孕的发病风险。毛螺菌属(*genus Lachnospira*)($\beta_{IVW} = -0.53$, 95% CI: $-1.02 \sim -0.04$, $P = 0.0349$)表现出与女性不孕最显著的负相关关系,其次是瘤胃球菌属(*genus Ruminococcus torques group*)($\beta_{IVW} = -0.28$, 95% CI: $-0.49 \sim -0.08$, $P = 0.0069$)。而其中 1 门、1 纲、2 目、3 属表现出与女性不孕的正相关关系,表明其能够增加女性不孕的发病风险。伯克氏菌目(*order Burkholderiales*)($\beta_{IVW} = 0.16$, 95% CI: $0.06 \sim 0.25$, $P = 0.0010$)和粪球菌属 2(*genus Coprococcus2*)($\beta_{IVW} = 0.16$, 95% CI: $0.06 \sim 0.26$, $P = 0.0019$)表现出最显著的正相关关系。其次是 β -变形菌纲(*class Betaproteobacteria*)($\beta_{IVW} = 0.14$, 95% CI: $0.04 \sim 0.23$, $P = 0.0047$)。加权中位数和 MR-Egger 回归方法的结果显示影响方向一致(见附表 3)。MR-Egger 截距检验未显示显著的水平多效性,Cochran's Q 检验显示 IVW 结果之间没有显著的异质性(P 值大于 0.05)(见附表 4)。

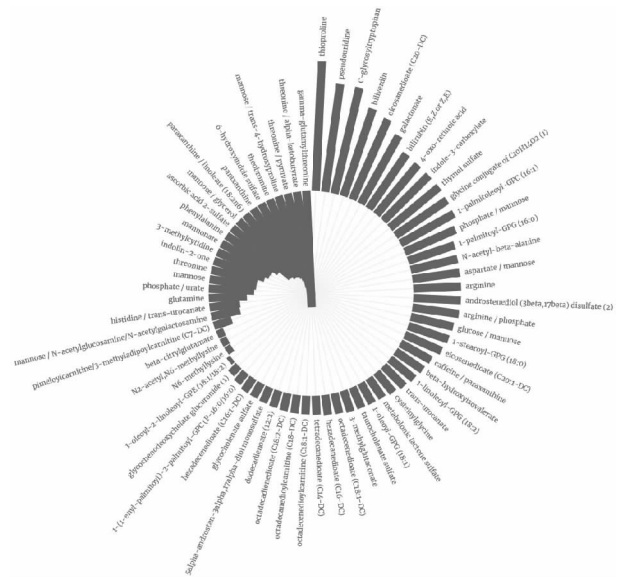
对于血液代谢物与女性不孕之间的 UVMR 分析,IVW 分析结果显示 54 种血液代谢物和 14 种代谢物比率对女性不孕具有显著影响(图 2)。其中 24 种表现出与女性不孕的负相关关系,而其中 44 种表现出与女性不孕的正相关关系。加权中位数和 MR-Egger 回归方法的结果显示影响方向一致(见附表 5)。MR-Egger 截距检验未显示显著的水平多效性(P 值大于 0.05),Cochran's Q 检验显示 IVW 结果之间没有显著的异质性(P 值大于 0.05)(见附表 6 和 7)。



注:MR 估计来自于 UVMR 分析中的 IVW 方法。数据以 β 系数($\log(OR)$)及其 95% CI 表示。CI:置信区间;OR:优势比;SNPs:单核苷酸多态性。

图 1 肠道菌群与女性不孕的因果关系森林图

Fig. 1 Forest plots showed the causal associations between gut microbiota and female infertility



注:MR 估计来自于 UVMR 分析中的 IVW 方法。每一列的高度表示 β 系数($\log(OR)$)的绝对值。

图 2 血液代谢物与女性不孕的因果关系

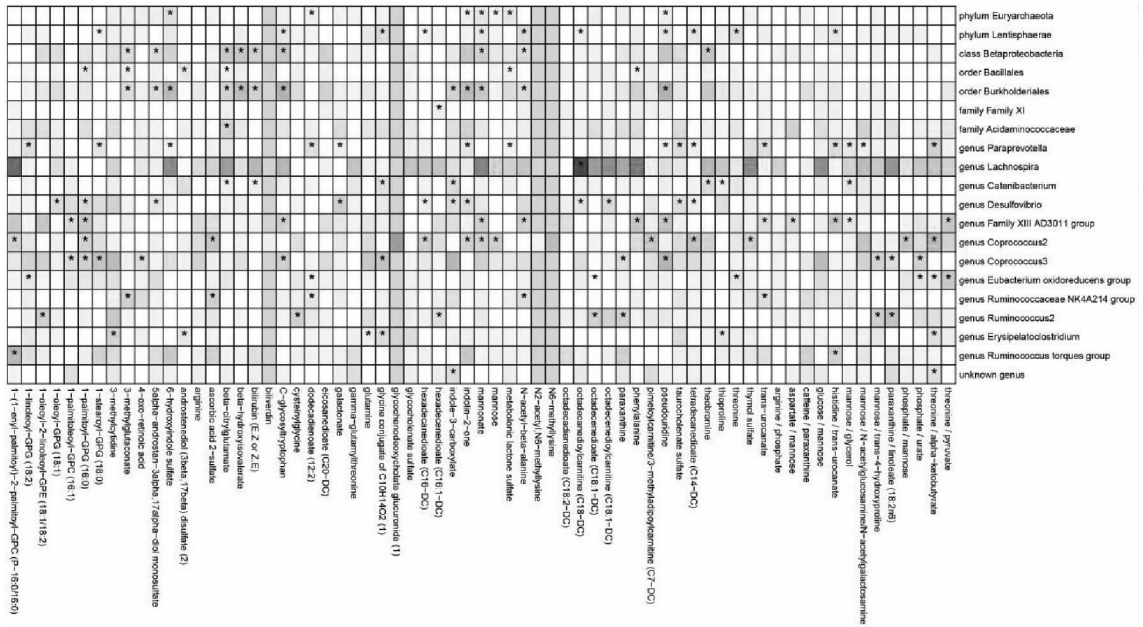
Fig. 2 The causal relationship between blood metabolites and female infertility

2.2 具有潜在中介作用的血液代谢物筛选结果 将具有显著意义的 20 种肠道菌群和 68 种血液代谢物进行 UVMR 分析,从而进一步筛选出具有潜在中介作用的血液代谢物,IVW 结果显示,与 20 种肠道菌群相关的候选血液代谢物介质的数量分别从 1 到 15 个

不等(图 3)。其中候选介质最多的是普雷沃氏菌属(*genus Paraprevotella*),有 15 种血液代谢与其存在相关关系。其余的介于 1 到 12 个候选介质之间。

2.3 中介分析结果 通过 MVMR 分析来验证 UVMR 分析中发现的血液代谢物的中介作用,并计算

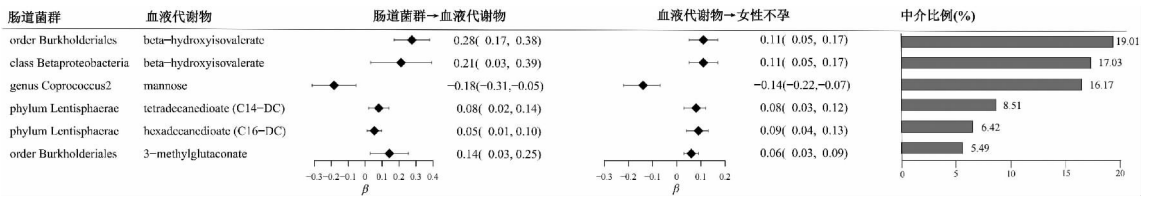
中介作用的间接效应($\beta_1 \times \beta_2$)和中介作用比例($\beta_1 \times \beta_2 / \alpha$)。结果表明,5 种血液代谢物在肠道微生物群与女性不孕的关联中发挥了重要的中介作用(图 4)。其中发挥中介作用比例从高到低分别为 19.01%, 17.03%, 8.51%, 6.42%, 5.49%。



注:MR 估计值来自于 UVMR 中的 IVW 方法。* 表示 $P < 0.05$,无 * 表示说明不存在因果关系,方块颜色深浅表示 β 效应值绝对值的大小, β 效应值的绝对值越接近 0,颜色越接近白色。

图 3 肠道菌群与血液代谢物的因果关系

Fig. 3 Causal relationships between gut microbiota and blood metabolites



注:MR 估计值分别来自 UVMR 和 MVMR 分析中 IVW 方法。效应值以 β 值及其 95% 置信区间表示。菱形方块表示 β 值,条形表示中介比例。

图 4 血液代谢物在肠道菌群与女性不孕之间的中介作用

Fig. 4 Mediating role of blood metabolites between gut microbiota and female infertility

3 讨论

本研究广泛探索了肠道菌群、血液代谢物与女性不孕之间的相互作用,确定了 2 门、1 纲、2 目、2 科、12 属肠道微生物分类群与女性不孕存在因果关系。进一步的中介分析揭示了 5 种血液代谢物在肠道菌群与女性不孕中发挥潜在的中介作用。这是首次调查血液代谢物是否可能作为肠道菌群与女性不孕之间潜在介质的研究,为女性不孕疾病的机制研究指明了方向。

女性不孕症的原因,包括卵巢早衰、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征等。多项研究表明肠道菌群失调与这几种造成女性不孕疾病的发生发展密切相关。其中,卵巢早衰是指女性在 40 岁之前卵巢功能提前衰退,会导致闭经和不孕等症状。蒋玲玲等人的研究发现特发性卵巢早衰与较高的拟杆菌门和较低的厚壁菌门丰度有关^[10]。子宫内膜异位症(EMS)是导致育龄期女性不孕的常见疾病之一,在先前的研究中发现,患有子宫内膜异位症的雌性动物模型中肠道菌群的丰度发生了变化。Ni 等人通过观察腹膜内注射子

宫碎片的 EMS 小鼠模型发现,EMS 小鼠肠道菌群的多样性和丰度降低^[11]。另外,多囊卵巢综合征(PCOS)因会引起女性月经不规律而通常伴有排卵障碍,使其成为导致无排卵性不孕最常见的内分泌疾病。PCOS 与肠道菌群的关系也被广泛研究,有研究指出肠道微生物群的结构紊乱会损害肠粘膜的完整性,降低肠道屏障功能并引发全身慢性炎症,进而导致内分泌和代谢紊乱,从而诱发 PCOS 的发生并影响生育能力^[12]。

先前多项研究通过孟德尔随机化方法探讨了肠道菌群与女性不孕之间的因果关联^[13-16]。除了与前期研究结果一致,证实了瘤胃球菌属,十三家族 AD3011 群,和瘤胃球菌科 NK4A214 群对女性不孕具有保护作用,而黏胶球形菌门, β -变形菌纲,伯克氏菌目,粪球菌属 2 型,脱硫弧菌属对女性不孕具有不利作用之外,本研究还发现另外 1 纲、2 科、5 属能够降低女性不孕的发病风险和 1 目、2 属能够增加女性不孕的风险。究其原因可能是本研究使用来自 FinnGen 联盟关于女性不孕结局最新版本的 GWAS 数据,样本量更大,分析的遗传变异和疾病终点(表型)的数量更多的缘故。

本研究通过中介分析发现,血液代谢物如十四烷二脂酸、十六烷二脂酸、 β -羟基异戊酸和 3-甲基谷氨酰胺在肠道菌群与女性不孕症之间可能发挥中介作用。肠道菌群能够参与十四烷二脂酸、十六烷二脂酸代谢产生丙酮酸,丙酮酸作为能量代谢的关键中间产物可能通过影响卵母细胞的能量供应或线粒体功能,进而影响女性生育能力^[17-18]。另外,肠道菌群能够通过代谢支链氨基酸(如亮氨酸)参与宿主的氨基酸代谢过程^[19]。 β -羟基异戊酸和 3-甲基谷氨酰胺作为氨基酸代谢的产物则可能通过调节炎症反应或氧化应激水平,间接影响子宫内膜环境或卵泡发育^[20-22]。这些发现提示,肠道菌群可能通过代谢产物影响血液代谢物水平,进而对女性生殖健康产生不利影响。未来的研究可以通过细胞代谢组学和动物实验进一步验证这些代谢物的具体作用机制。此外,这些代谢物可能作为女性不孕症的潜在生物标志物,用于临床诊断和个性化治疗。例如,通过调节肠道菌群(如益生菌或益生元的使用)来改善血液代谢物水平,从而改善女性生育能力。

本研究存在一定的局限性。首先,为了减少由于种族多样性而产生偏见的可能性,研究仅限于欧洲血统的参与者,需要通过纳入更多样化的人群以提高研究结果对其他种族群体的普遍性。其次,由于肠道菌群的数据是来自不同国家的 24 个队列数据集,不同队列之间的环境因素可能会产生异质性,SNP 的异质

性和水平多效性的存在可能会导致潜在的偏倚,影响结果的稳健性。同时,尽管初步研究发现了 20 种显著的肠道菌群,但经过 Bonferroni 和 FDR 校正后,显著性结果都不再显著。这表明在多重比较的背景下,这些初步显著的结果可能包含较多的假阳性,提示应该更加谨慎地进行结果的解释。最后,本研究关于血液代谢物的一些发现在之前的研究中没有报道过,需要更多其他研究的验证。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Vander borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology[J]. *Clinical Biochemistry*, 2018, 62: 2-10.
- [2] Komiya S, Naito Y, Okada H, et al. Characterizing the gut microbiota in females with infertility and preliminary results of a water-soluble dietary fiber intervention study[J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2020, 67(1): 105-111.
- [3] Li J, Wang L, Ding J, et al. Multiomics studies investigating recurrent pregnancy loss: An effective tool for mechanism exploration[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 826198.
- [4] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(2): 156-165.
- [5] Chen YH, Lu TA, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic Atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases[J]. *Nature Genetics*, 2023, 55(1): 44-53.
- [6] Burgess S, Daniel RM, Butterworth AS, et al. Network Mendelian randomization: using genetic variants as instrumental variables to investigate mediation in causal pathways[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 484-495.
- [7] Bowden J, Davey smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(4): 304-314.
- [8] Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512-525.
- [9] Burgess S, Zuber V, Valdes-Marquez E, et al. Mendelian randomization with fine-mapped genetic data: Choosing from large numbers of correlated instrumental variables [J]. *Genetic Epidemiology*, 2017, 41(8): 714-725.
- [10] Jiang LL, Fei HY, Tong JF, et al. Hormone replacement therapy reverses gut microbiome and serum metabolome alterations in premature ovarian insufficiency [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 794496.
- [11] Ni ZX, Sun S, Bi YL, et al. Correlation of fecal metabolomics and gut microbiota in mice with endometriosis[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2020, 84(6): e13307.
- [12] Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA) - a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome [J]. *Medical Hypotheses*, 2012, 79(1): 104-112.

- [13] Zhang FX, Xiong Y, Wu K, et al. Genetic insights into intestinal microbiota and risk of infertility: a mendelian randomization study [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2319.
- [14] Xi YJ, Zhang CW, Feng YQ, et al. Genetically predicted the causal relationship between gut microbiota and infertility: bidirectional Mendelian randomization analysis in the framework of predictive, preventive, and personalized medicine[J]. *The EPMA Journal*, 2023, 14(3): 405–416.
- [15] Liang Y, Zeng W, Hou T, et al. Gut microbiome and reproductive endocrine diseases: a Mendelian randomization study[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1164186.
- [16] Li TZ, Shao WB, Wang YK, et al. A two-sample mendelian randomization analysis investigates associations between gut microbiota and infertility [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 11426.
- [17] Van blerkom J. Mitochondrial function in the human oocyte and embryo and their role in developmental competence [J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(5): 797–813.
- [18] May – Panloup P, Boucret L, Chao de la barca JM, et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles [J]. *Human Reproduction Update*, 2016, 22(6): 725–743.
- [19] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376–381.
- [20] Neis EPJG, Dejong CHC, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism [J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2930–2946.
- [21] Cruzat V, Macedo rogero M, Noel keane K, et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1564.
- [22] Liang CC, Zhang XL, Qi C, et al. UHPLC – MS – MS analysis of oxylipins metabolomics components of follicular fluid in infertile individuals with diminished ovarian reserve [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2021, 19(1): 143.

收稿日期:2025-01-13

(上接第 2197 页)

- [7] Dennis CL, Ross L. Relationships among infant sleep patterns, maternal fatigue, and development of depressive symptomatology [J]. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 2005, 32(3): 187–193.
- [8] Goyal D, Gay C, Lee K. Fragmented maternal sleep is more strongly correlated with depressive symptoms than infant temperament at three months postpartum[J]. *Archives of Womens Mental Health*, 2009, 12(4): 229–237.
- [9] 王晓瑞,唐颖,李梦蝶,等. 育龄新婚夫妇日间嗜睡与抑郁症状的关联的主客体互倚模型分析[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(2): 323–327, 347.
Wang XR, Tang Y, Li MD, et al. Association between daytime sleepiness and depressive symptoms of child – bearing couples in Anhui Province: the actor – partner interdependence model [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2023, 50(2): 323–327, 347. (In Chinese)
- [10] 潘发达,陈凯俊,张丽. 亲子教育期望、学业评价与抑郁的关系: 基于主客体互倚模型[J]. *心理科学*, 2024, 47(6): 1433–1443.
Pan FD, Chen KJ, Zhang L. The associations of child and parent educational expectations, academic evaluation, and depression: an Actor – Partner interdependence model [J]. *Journal of Psychological Science*, 2024, 47(6): 1433–1443. (In Chinese)
- [11] Wang H, Yue H, Ren M, et al. Dyadic effects of family – functioning and resilience on quality of life in advanced lung cancer patients and caregivers: an actor – partner interdependence mediation model [J]. *European Journal of Oncology Nursing*, 2021, 52: 101963.
- [12] Chen C, Okubo R, Okawa SMO, et al. The prevalence and risk factors of suicidal ideation in women with and without postpartum depression[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 340: 427–434.
- [13] Wells MB, Jeon L. Paternal postpartum depression, coparenting, and father – infant bonding: Testing two mediated models using structural equation modeling[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 325: 437–443.
- [14] Yamakawa Y, Maruta MC, Higuchi Y, et al. Factors influencing postpartum depression among Japanese parents: A prospective longitudinal study [J]. *Neuropsychopharmacology Reports*, 2023, 43(2): 213–221.
- [15] 余敏,徐东,蔡毅媛,等. 围产期女性不同时点抑郁症状检出率及影响因素[J]. *中国心理卫生杂志*, 2021, 35(1): 19–25.
- Yu M, Xu D, Cai YY, et al. Point detection rates of depression symptoms and related factors in perinatal women [J]. *ChineseMental Health Journal*, 2021, 35(1): 19–25. (In Chinese)
- [16] 杨业环,黄星,孙梦云,等. 中国孕产妇不同时点抑郁状态转归及持续抑郁状态影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(1): 58–64.
Yang YH, Huang X, Sun MY, et al. Analysis on depression state outcomes and influencing factors of persistent depression in pregnant and perinatal women in China [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2022, 43(1): 58–64. (In Chinese)
- [17] Paulson JF, Bazemore SD. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta – analysis [J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2010, 303(19): 1961–1969.
- [18] Genesoni L, Tallandini MA. Men’s psychological transition to fatherhood: an analysis of the literature, 1989–2008 [J]. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 2009, 36(4): 305–318.
- [19] Takehara K, Suto M, Kato T. Parental psychological distress in the postnatal period in Japan: a population – based analysis of a National cross – sectional survey [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 13770.
- [20] 汪玥杉,龙文成,彭介人,等. 中国社区中老年人夜间睡眠时长与抑郁的相关性研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(11): 2061–2065.
Wang YS, Long WC, Peng JR, et al. Study on the relationship between nocturnal sleep time and depression in the middle – aged and elderly in Chinese community [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(11): 2061–2065. (In Chinese)
- [21] Aron A, AronEN, Tudor M, et al. Close relationships as including other in the self[J]. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1991, 60(2): 241–253.
- [22] Paz LV, Viola TW, Milanesi BB, et al. Contagious depression: Automatic mimicry and the Mirror neuron system – A review [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2022, 134: 104509.
- [23] Arden – Close E, Mcgrath N. Health behaviour change interventions for couples: A systematic review [J]. *British Journal of Health Psychology*, 2017, 22(2): 215–237.

收稿日期:2024-11-23