DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.03.008

微生物群参与子宫内膜异位症发病机制的研究现况

邱天[1],张婷婷[2],庄梦斐[2]
(1.上海中医药大学附属上海市中西医结合医院,上海 200082;2.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437)

摘要:子宫内膜异位症(endometriosis,EM)作为妇科常见病和多发病,是引起女性慢性盆腔疼痛和不孕的重要原因,发病机制至今尚未明确,具有易侵袭和易复发的特点。近年来越来越多的研究证据表明,EM患者的肠道微生物群、女性生殖道微生物群和腹膜微生物群与健康女性存在显著差异,提示EM发病与体内微生物群失调之间存在密切的相关性。研究认为微生物群可能通过免疫炎症途径以及代谢途径(雌激素代谢增强、脂质代谢异常等)影响EM的发生和进展。目前针对EM相关微生物群的研究已发现一些可能的特异性菌种,有望成为早期无创诊断EM的生物标志物;同时通过饮食干预、补充益生菌或益生元以及微生物移植等方法可以有助于预防和缓解EM症状,提供潜在的治疗方法。研究表明中药的寒热性质与其对肠道微生物群的调节作用之间存在潜在关系;活血化瘀类中药及中药复方在改善肠道菌群结构及保护肠道屏障功能方面具有明显作用。就现有微生物群参与EM的发病机制的研究进展做一综述,并展望未来通过微生物途径诊治EM的潜在方法。

关键词:子宫内膜异位症;微生物群;发病机制
中图分类号:R271.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)03-0047-09

Advances of Microbiome Involvement in Pathogenesis of Endometriosis

QIU Tian[1],ZHANG Tingting[2],ZHUANG Mengfei[2]
(1. Shanghai TCM-integrated Hospital,Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200082,China;
2. Yueyang Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine,Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200437,China)

Abstract: As a common and frequently-occurring gynecological disease,endometriosis(EM) is an important cause of chronic pelvic pain and infertility in women,which seriously troubles many women of childbearing age. Because of its unknown etiology,extensive lesions,extremely invasive and easy to relapse characteristics,EM is also an intractable disease. More and more research evidence in recent years has shown that the intestinal microbiota,female reproductive tract microbiota and peritoneal microbiota of EM patients are significantly different from those of healthy women,indicating that there is a close correlation between the etiology of EM and the disorder of the microbiome in vivo. It is suggested that the microbiota may affect the occurrence and progression of EM through immune-inflammatory pathways and metabolic pathways(enhanced estrogen metabolism,abnormal lipid metabolism,etc.). To date,studies on EM-related microbiotm have found some possible specific strains,which are expected to be biomarkers for early non-invasive diagnosis of EM. At the same time,dietary intervention,supplementation with probiotics or prebiotics and microbial transplantation can help to prevent and alleviate EM symptoms and provide potential treatments. Studies showed that there was a potential relationship between the cold-heat nature of TCMs and its modulation effects on gut microbiota. The TCM and its compounds which can promote blood circulation and removing blood stasis have obvious effects on modulating gut microbiota structure and protecting intestinal barrier function. In this paper,it reviewed the current research progress of microbiota involvement in the pathogenesis of EM,and looked forward to the potential treatment of EM through microbial approach in the future.

Keywords: endometriosis; microbiome; pathogenic mechanism

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374499,82074475);国家自然科学基金青年科学基金项目(82104906);海派中医流派传承创新团队建设项目(2021LPTD-002);上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划项目(ZY〔2021-2023〕0302)
作者简介:邱天(1989-),女,湖北十堰人,主治医师,博士在读,研究方向:女性生殖内分泌疾病的临床与基础。
通讯作者:庄梦斐(1989-),女,河南郑州人,副主任医师,博士,研究方向:中医药防治女性生殖内分泌疾病。E-mail:zhuangmengfei628@163.com。

子宫内膜异位症(endometriosis,EM)被定义为子宫内膜细胞在子宫腔外生长,其特征是雌激素依赖以及慢性炎症[1]。它有多种分型和临床表现,从无症状到引起各类疼痛、包块和不孕,甚至恶变,严重影响到育龄期女性的健康和生活质量。EM 是一种复杂又神秘的疾病,虽是良性疾病,却有着恶性肿瘤的易侵袭、易复发的特点,从发现至今 300 多年,确切的发病机制仍然未知。

近年来,随着人类微生物组的知识爆炸性的增长,越来越多的临床试验和动物实验证实,EM 患者及动物模型肠道、生殖道和腹膜的微生物群与健康对照组之间存在明显差异[2-3]。尽管这些微生物群的变化与 EM 的因果关系尚未明确,但是目前研究证据支持两者之间存在双向关系[4-5]。一些研究者提出新的假设,认为可能是由于某些微生物群的变化破坏了整个免疫系统的耐受性,从而导致了亚临床炎症状态,诱导了 EM 的发展[6-10]。

1 微生物群的构成

微生物群,即生活在人体某一环境或特定部位的微生物的集合,通常栖息在人体的口腔、胃肠道、阴道、皮肤和呼吸道中,包括细菌、古菌、真菌、真核生物以及病毒;微生物组则是这些微生物的基因集合[11]。

1.1 肠道微生物群

肠道微生物群作为人体中最大的微生物群,主要由两大显形门构成,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*),在健康群体中两者合并占比约为 95%,厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值升高被广泛认为是肠道微生物失调的一个重要特征[12]。多项研究表明在 EM 患者中该比值升高,说明肠道微生物失调在 EM 患者中普遍存在。一项针对 EM 的微生物特征的系统评价[3]发现在门层面上,放线菌、厚壁菌门、变形菌门和疣微菌门在肠道中显著升高,拟杆菌门显著减少,表明 EM 与变形菌门、肠杆菌科、链球菌属和大肠杆菌在不同微生物群的数量增加有关。WEI 等[13]通过对卵巢子宫内膜异位症(ovarian endometriosis,OE)和深部子宫内膜异位症(deep infiltrating endometriosis,DIE)患者粪便样本发现,对比健康人群 OE 及 DIE 患者肠道中厚壁菌和梭状杆菌的菌群丰度显著降低,而瘤胃球菌科等特定菌属显著增多。SHAN[14]和 SVENSSON[15]的研究也得出了类似的结论。ATA[16]通过Ⅲ/Ⅳ期 EM 患者肠道、宫颈、阴道三个部位的微生物群研究发现,患者肠道微生物多样性减少,志贺氏菌/大肠杆菌的比例增高。该研究同时发现在 EM 组的宫颈微生物群中,增加了加德纳菌、链球菌、埃希氏菌、志贺氏菌和尿原体,这些都是潜在的致病性微生物种类,且阴道和宫颈微生物中均缺失奇异菌属(*Atopobium*),而 *Atopobium* 已被报道与子宫内膜癌的发展有关[17]。HUANG 等[18]研究发现 EM 患者肠道、腹腔液、宫颈的微生物群与健康女性存在明显不同,EM 患者粪便中的保护性微生物耗竭、腹腔液中致病菌丰度增加,鉴定出瘤胃球菌属和假单胞菌属可以分别作为肠道和腹膜中的潜在生物标志物,并认为肠道菌群在诊断 EM 的作用超过了宫颈菌群。

为了进一步探讨肠道微生物与 EM 的因果关系,研究者建立了 EM 动物模型。YUAN 等[4]通过腹腔注射子宫内膜组织诱导建立 EMs 小鼠模型并监测肠道微生物组成,建模 42 d 后发现 EMs 小鼠分辨中肠道菌明显发生改变,厚壁菌门和放线菌门丰度增加,拟杆菌门降低,表明 EM 诱导了肠道微生物失调。CHADCHAN[5,19]发现经过广谱抗生素或甲硝唑处理后,肠道微生物耗竭的小鼠 EM 病灶明显缩小、炎症缓解,进一步给这些小鼠口服灌胃 EM 小鼠的粪便后,发现它们体内的 EM 病灶和炎症得到了恢复,有趣的是同样给这些小鼠口服灌胃健康小鼠的粪便,却未能发现 EM 病灶恢复。这两项重要研究表明了 EM 与肠道菌群的相互关系,EM 小鼠粪便中的微生物可以诱导 EM 和炎症,且 EM 的生长需要肠道微生物的作用。

肠道微生物组的评估已被用作结直肠癌的潜在非侵入性诊断工具[20],不久的将来还可能成为其他慢性炎症性肠道疾病(如溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征和炎症性肠病)的诊断工具[21]。鉴于相似性的免疫炎症特征,以及相毗邻的解剖学位置,目前肠道微生物群与 EM 的相关研究正在积极开展中。

1.2 女性生殖道微生物群

女性生殖道(Female reproductive tract,FRT)微生物群分为上生殖道微生物群(部位包括子宫内膜、输卵管、卵巢)和下生殖道微生物群(部位包括宫颈、阴道)。大多数妇科疾病相关的微生物研究集中在下生殖道。下生殖道由乳酸杆菌主导,通过产生乳酸建立低 pH 环境,以及产生细菌素和过氧化氢来保护宿主免受病原体的侵害[22]。当乳酸菌失去主导地位则可能导致下生殖道炎症,常见例如细菌性阴道病(bacterial vaginosis,BV)。下生殖道生物群中乳酸杆菌的缺失和机会致病菌(例如加德纳菌、普氏菌和链球菌等)的过度生长是 BV 的特征,BV 增加局部促炎细胞因子水平,破坏上皮和黏膜屏障,导致一些相关的病原微生物(如沙眼衣原体、生殖道支原体和淋球菌等)通过逆行引起上生殖道炎症,增加了包括盆腔炎性疾病(pelvic inflammatory disease,PID)、子宫内膜炎、EM、不孕等其他妇科疾病的患病风险[8,23-24]。不仅如此,这些 FRT 的微生物失调引发的炎症可能产生一些代谢物,如活性氧(reative oxygen species,ROS),能够诱导 DNA 损伤,增加基因组的不稳定性,并可能通过激活某些致癌信号的转录,介导病理过程,影响一些妇科癌症的发生、发展以及预后[25]。

一些相关研究发现,宫颈黏液中可以检测到更明显的微生物定植。AKIYAMA 等[26]通过对 EM 患者宫颈微生物的研究发现,即使乳酸菌占据主导地位,但是 EM 组的冠状杆菌、肠杆菌科、黄杆菌、假单胞菌和链球菌的种群也增加了,其中肠杆菌科和链球菌属的丰度增加具有显著地统计学意义($P<0.05$)。最近一项纳入 28 项临床研究和 6 项动物实验的系统评价也表明[2],在宫颈阴道微生物群中,BV 的致病菌增加以及乳酸杆菌的耗竭与 EM 和不孕症有关。一项台湾地区的研究[27]发现不仅 EM 患者的宫颈微生物群不同于健康女性,而且Ⅰ/Ⅱ期与Ⅲ/Ⅳ期的 EM 患者宫颈微生物种群之间也存在一些差异,表明宫颈微生物群的结构在疾病进展期间可能是动态的,认为这些差异的微生物种群可能作为 EM 分期的潜在生物标志物。这项研究同时发现,宫颈微生物组的丰富度和多样性减少与 EM 的严重程度有关,包括更高的 CA125 水平和伴随更严重的痛经和不孕。YANG 等[28]通过对比 EM 患者与健康妇女宫颈和阴道的微生物群样本,通过随机森林分析方法发现某些属的宫颈/阴道微生物比率与 EM 的严重程度有关,这些属与逆行感染途径有明显关联,研究表明阴道和宫颈部位之间的特定的

微生物易位在 EM 中起作用。PERROTTA 等[29]通过分析了来自不同分期的 EM 和对照组患者的肠道和阴道微生物组,建立一个基于随机森林的分类模型,使用机器学习方法构建了微生物群组成分类模型,获得了高度预测的分类单元——阴道微生物组中的 *Anaerococcus* 属——可用于预测 Ⅰ/Ⅱ 期或 Ⅲ/Ⅳ 期的 EM。

1.3 腹膜微生物群

LEE 等[30]研究发现 EM 患者的腹腔冲洗液中的不动杆菌属、假单胞菌属、链球菌属和水栖菌属的丰度显著增加,而丙酸杆菌属、放线菌属和罗氏菌属的丰度显著下降,表明 EM 患者的腹膜环境中的微生物组成发生了变化。腹腔中的微生物群的来源尚无确切证据,但多数学者猜测主要途径为下 FRT 微生物逆行以及肠内菌群移位。

盆腹腔是 EM 的主要发病部位,女性盆腹腔与子宫腔相通,子宫腔内的微生物很可能在子宫蠕动和收缩的过程中播散至盆腹腔中。近一个世纪以来,人们一直认为健康的子宫腔是无菌环境,由于宫颈管中的黏液栓所含的抗体、抗菌蛋白以及抗菌肽,犹如一道物理化学免疫屏障阻碍着微生物进入子宫。然而这种认知被越来越多的证据推翻,研究发现宫颈黏液栓并不能完全抑制阴道中的微生物逆行[31],在宫腔镜检查或动物实验中从子宫内膜里分离出细菌证实子宫环境也并非无菌[32],事实上,95% 的子宫切除样本中含有细菌 DNA[33]。CHEN 等[34]通过研究,在宫颈管、子宫、输卵管和腹腔液中发现了与阴道不同的微生物群落,反映了 FRT 是一个微生物连续体,上 FRT 及腹腔内并非无菌环境,同时某些微生物在子宫腺肌病或子宫内膜异位症引起的不孕患者中过度表达。HERNANDES 等[35]发现腹腔深部 EM 病变呈现不同的细菌组成,乳酸杆菌较少,而 *Alishewanella* 菌、肠球菌和假单胞菌更丰富。

另外,由于 EM 引起的肠道微生物群组成的改变,导致肠道细胞凋亡、黏液降解和紧密连接的蛋白复合物结构破坏,肠壁的通透性增加,也会导致大量革兰氏阴性细菌出现移位并渗透到肠腔外,作为腹膜微生物群的又一可能的来源[36-37]。

2 微生物群影响 EM 发展的可能机制

2.1 微生物通过免疫炎症途径影响 EM

EM 是一种慢性的免疫炎性疾病[38],其发病与发展离不开腹腔内的慢性炎症微环境。越来越多的证据支持微生物群通过炎症途径影响 EM 的形成和进展。

BAILEY 等[39]最早在自然发病的 EM 恒河猴粪便中发现乳酸杆菌数量较健康对照组显著减少,而革兰氏阴性需氧菌和兼性厌氧菌数量一致升高;且患有 EM 恒河猴合并肠道炎症的发生率亦显著高于对照组,推测患病恒河猴肠道微生物的改变可能受到 EM 相关的肠道炎症的影响。众多研究表明 EM 的微生物变化是以有益菌的减少和致病菌的增加为特征的,革兰氏阴性菌作为常见的致病菌,其外膜中的大分子物质脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)是一种细菌内毒素和炎症标志物。KHAN[9,40]等通过研究发现相比健康女性,EM 患者逆流的经血和腹腔液中含有更多的大肠杆菌,所携带的内毒素/LPS 作为初级炎症介质,被巨噬细胞和其他免疫细胞上存在的先天性免疫受体——Toll 样受体 4(Toll - like recepter 4,TLR - 4)识别并结合后,触发 TLR - 4 信号并通过髓样分化蛋白 88(myeloid differentiation factor 88, Myd - 88)依赖的信号通路激活核因子活化 B 细胞 κ 轻链(nuclear factor kappa B,NF - κB),激发一系列次级炎症介质迅速分泌和释放,如肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor - α,TNF - α)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、白细胞介素 1、6、8(interleukin,IL - 1、IL - 6、IL - 8)等,造成了盆腔炎性环境,促进 EM 的炎性浸润、增生和血管新生[9,41]。他们随后提出了“细菌污染”假说来阐释了 EM 的感染性来源,认为逆流的经血中的大肠杆菌污染是导致盆腔中细菌内毒素/LPS 升高的恒定来源,从而诱导了盆腔炎症,加剧了 EM 病灶的发展。该假说得到了其他研究的证据支持[42-44]。一项台湾省内涉及 141 460 例患者的回顾性队列研究[10]发现 PID 患者罹患 EM 的风险较没有 PID 的女性增加了 3 倍,表明了 EM 可能具有感染性病因,与致病性微生物逆行导致 PID 的途径有关。最近的一项研究[45]通过检索 EM 与 PID 相关文献发现,患有 EM 的女性共患 PID 的风险增加,反之亦然,提出现有证据支持 EM 与 PID 很可能存在双向关系。该研究指出 EM 与 PID 在发病机制上有共同的生物学基础,即宿主与共生微生物之间的互利共生关系被破坏和对入侵的病原微生物的不完全防御。同时,两者相似的盆腔黏连环境有利于病原微生物的增殖和传播,而 EM 病灶周期性的出血更为微生物提供了营养丰富的培养基,导致盆腔炎症环境不断恶化,病情不断加深。

研究发现 LPS 能以剂量依赖的方式刺激腹腔中的子宫内膜基质细胞来产生大量的 TNF - α 和 IL - 8,同时上调环氧化酶 - 2(cyclooxygenase - 2,COX - 2)以及前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)的表达,通过激活 NF - κB 通路来刺激子宫内膜基质细胞的增殖和侵袭[42,44]。PGE2 浓度增加引起子宫收缩,导致不同程度的盆腔疼痛和痛经,研究[46]发现经血中 PGE2 能够刺激大肠杆菌的生长,LPS 的增加进而刺激更多的 PGE2 的产生,因此可以推测,肠道微生物紊乱可能通过增加 LPS/PGE2 来加剧 EM 伴随的各种疼痛症状。

LPS 所诱导的盆腔炎性微环境进一步影响免疫功能,通过多种途径抑制免疫反应来避免内异病灶被清除,促进了 EM 的进展[47-48]。正常情况下,程序性死亡蛋白(programmed death - 1,PD - 1)/程序性死亡蛋白配体(programmed death - ligand 1,PD - L1)通路负责维持组织中外周 T 细胞的耐受性,通过抑制自反应 T 细胞的激活来保护机体免受自身免疫的攻击,确保免疫稳态,但也是限制肿瘤免疫的重要通路。当肠道菌群失调时,革兰氏阴性菌大量繁殖,所释放的 LPS 持续激活 PD - 1 通路,刺激 PD - 1 和 PD - L1 表达增加,PD - 1 与 PD - L1 结合后产生抑制信号,减弱 T 细胞的活化和增殖,诱导了腹腔环境中的免疫耐受和免疫抑制,为异位内膜细胞的植入和生长提供了条件[49]。

一些研究还表明,LPS 通过 TLR - 4 信号传导是导致上皮 - 间质转化(epithelial - mesenchymal transition,EMT)的一个重要因素[50]。EMT 是在特定条件下上皮细胞向具有干细胞样特性、运动性和强侵袭性、对多种治疗策略耐药以及具有免疫逃逸和免疫抑制特性的准间充质细胞转化的高度动态过程,在多种肿瘤启动和转移的病理过程中起着重要作用[51]。研究发现,EMT 在 EM 的发病过程中也扮演了重要角色[52],而异位内膜能够成功侵袭宫腔外器官组织,可能与 EMT 减弱机体免

疫清除能力相关[53]。

2.2 微生物组通过代谢途径影响 EM

2.2.1 雌激素代谢增强 EM 是雌激素依赖性疾病,高雌激素水平促进 EM 病灶的形成和炎症反应[54],同时研究证实 EM 患者对雌二醇的促炎和抗凋亡作用的敏感性增加[55]。肠道微生物群被认为是一个成熟的内分泌器官,是循环雌激素的关键调节者。肠道中能够代谢雌激素的微生物的基因集合称为“*Estrobolomes*”,主要包括拟杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌和乳酸杆菌[56-57]。体内的雌激素通过首次代谢被肝脏吸收,并通过甲基化、羟基化和偶联转化为具有不同效力的雌激素受体(estrogen receptor,ERs)代谢物。*Estrobolomes* 通过分泌 β-葡萄糖苷酶,将共轭雌激素解偶联成具有活性的游离形式,经肠黏膜重新吸收进入循环系统,随后与远端黏膜部位的雌激素受体结合发挥作用,影响包括 EM 在内的雌激素依赖性疾病和代谢性疾病的发展[58-59]。肠道微生物群失调时,*Estrobolomes* 的增加促进了雌激素的重吸收,导致循环中游离的雌激素水平升高,从而刺激 EM 发生发展[58]。研究报道[14] EM 患者血清雌二醇水平与粪便中 *Blautia* 和 *Dorea* 菌属丰度呈正相关。

同时,肠道微生物通过“肠-脑轴”改变免疫、内分泌、生殖和神经信号通路来调节神经生理过程[60]。例如,肠道菌群失调会引起某些神经活性代谢物异常(如谷氨酸水平升高、氨基丁酸降低等),通过刺激大脑中促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone,GnRH)神经元,影响下丘脑-垂体-卵巢轴分泌更多的雌激素[61];而雌激素又可以刺激神经生长和分化,通过多方面的机制影响疼痛感受[62]。肠道微生物失调和肠-脑轴的紊乱在不同类型的疼痛中发挥作用,研究发现[63]肠道微生物可能通过调节小胶质细胞、星形胶质细胞和免疫细胞的活动来增加 EM 相关的慢性疼痛的中枢敏化,锐化患者的疼痛感受。

不仅如此,新的证据[64-65]表明雌激素和肠道微生物群之间还存在相互作用,即雌激素水平也会促进某些微生物的增殖,对肠道微生物群造成影响。例如,豆制品中富含异黄酮的大豆素,被肠道微生物代谢后的产物在结构上与雌激素相似,因此可以激活雌激素受体 ERα 和 ERβ;而大豆异黄酮可以通过增加有益菌双歧杆菌的数量,从而抑制一些疾病的发生[66]。LE 等[67]研究发现,抗雌激素治疗后 EM 患者肠道微生物群的多样性增加,影响的菌群与尿雌激素及其代谢物浓度之间具有很强的正相关性。

2.2.2 脂质代谢异常 饮食结构的不同会导致肠道内微生物群的组成变化,不同种类的肠道微生物又提供不同的代谢途径,间接改变下游多种代谢物的产生和浓度,而这些代谢产物在炎症和免疫介导的疾病中发挥重要作用[68]。目前的研究陆续证实肠道微生物的一些代谢产物如短链脂肪酸(short-chain fatty acid,SCFAs)、次级胆汁酸(secondary bile acid,SBA)和氧化三甲胺(trimethylamine oxide,TMAO)等能够参与调节宿主的多条代谢通路,保护肠道屏障功能、减少炎症的发生[36,69]。

SCFAs 是膳食纤维和碳水化合物经过肠道中的双歧杆菌、肠杆菌等发酵后产生的,其中主要包括醋酸盐、丁酸盐和丙酸盐。正常情况下,肠道微生物群一方面通过刺激宿主产生抗菌化合物和竞争性地抢占资源,形成对外来致病性微生物的抵御作用,另一方面通过调节紧密连接蛋白来维护肠道上皮屏障的完整性,这些蛋白质对于防止致病菌和 LPS 的异位引发的炎症反应起着重要作用。研究证实[70],SCFAs 可以刺激紧密连接形成以修复肠道上皮结构,并抑制 LPS 诱导的 NLRP3 炎症体和自噬,以此保护肠道屏障功能。在 EM 的发病中,SCFAs 可通过结合 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor,GPCRs)进行信号传导,通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDACs)的活性,促进相关基因位点的乙酰化及基因转录,诱导调节性 T 淋巴细胞分化,阻碍树突细胞和巨噬细胞的提呈效应,缓解 EM 的炎症反应[2]。

SBA 是由一部分初级胆汁酸进入肠道后在微生物的代谢作用下转化而成,其具有促进脂质消化吸收的作用,鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid,CDCA)和熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)是其重要组成部分。CDCA 和 UDCA 均能通过促进肠屏障功能来发挥抗炎作用:CDCA 可以阻止 LPS 诱导的肌球蛋白轻链激酶通路的激活,从而保护肠道上皮屏障功能[37];而 UDCA 通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)和 COX-2 依赖性机制保护肠道屏障,从而缓解炎症反应[71]。研究发现[72]补充 SBA 可以缓解肠道炎症,并减少参与炎症的关键细胞因子和趋化因子的表达。NI 等[73]通过构建 EM 动物模型,对 EM 小鼠粪便代谢产物的分析后发现 EM 小鼠粪便的中 CDCA 和 UDCA 含量升高,α-亚麻酸(α-linolenic acid,ALA)丰度降低;并通过功能预测发现 SBA 合成和 ALA 代谢为 EM 的显著富集通路。此团队进一步研究[74]发现 ALA 的外源性的补充可以恢复 EM 小鼠厚壁菌门和拟杆菌门的丰度,改善肠道菌群失调造成的相关酶的缺乏,可以通过抑制亚硝酸盐和 PGE2 的累积、降低小鼠腹腔中 LPS 水平,减少巨噬细胞的聚集,改善肠屏障功能和腹腔的炎症环境。这与 PAUL 等[75]之前的研究结论相一致。

3 微生物组在 EM 中的临床意义及未来方向

3.1 早期无创诊断的生物标志物

流行病学统计,在 50% 的不孕女性和 50% ~80% 的盆腔痛女性中可观察到 EM[76],在有症状的青春期少女 EM 的患病率 49% ~75%[77],事实上,实际患病率远远被低估[78]。目前腹腔镜下的病理仍是诊断 EM 的金标准,因为缺乏特异且非侵入性的诊断方法,EM 早期漏诊率高达 65%,诊断时间从 4 ~11 年不等[79]。诊断延迟会使患者丧失早期用药控制疾病进展的机会,直至出现盆腔包块、严重痛经或合并不孕时,则不得不需要手术治疗,并且术后仍需要长期管理预防复发,严重地影响患者生活质量,并且加重了社会医疗负担[80]。因此,寻找可靠的早期无创生物诊断标志物成为目前 EM 研究热点。现有的针对女性不同部位微生物组的研究已经发现了一些可作为潜在生物标志物的特征性菌种,接下来的研究应该是大样本、多中心地开展调查研究,考虑到种族和地域对人体微生物群的影响,这种调查甚至应该是跨地域和跨种族的,以利于更准确地获取不同地域种族的 EM 女性的差异性微生物组的特征信息。如同明确人乳头瘤病毒与宫颈癌的关系使得宫颈癌成为可防可控的癌症,早日明确 EM 的微生物组特征或许可以为诊断和筛查 EM 提供非侵入性的方法,使更多的 EM 患者可以早诊断早干预。

3.2 微生物组治疗 EM 的潜在方法

3.2.1 调节饮食 饮食与 EM 发病的相关性已被证实[81]，摄入大量水果和蔬菜、乳制品以及富含多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）（如 Omega－3 脂肪酸、Omega－6 脂肪酸）的鱼类和坚果类的女性患 EM 的风险降低[82]；而摄入较多富含反式脂肪的产品、红肉及酒精则会增加 EM 的患病风险[83]。Omega－3 PUFAs 存在于鱼类和坚果中，鱼油已被证实可以降低循环中前列腺素的水平，减少痛经和炎症[84]。EM 动物模型中也证实了高 Omega－3 PUFAs 摄入的饮食有抗炎和抑制 EM 病灶的作用[85－86]。Omega－3 PUFAs 可以通过调节肠道微生物的组成（如增加远端肠道中的有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌）以改善其代谢活性，通过减少引起炎症的前体、调节炎症相关基因的表达以及通过 NF－κB 和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）信号通路介导免疫细胞激活等途径减少炎症的发生[87]。此外，通过调整饮食方式，例如低 FODMAP（fermentable oligosaccharides，disaccharides，monosaccharides and polyols）饮食也有利于缓解 EM 相关症状。

3.2.2 补充益生菌与益生元 减少有害菌和增加有益菌是调节菌群平衡最直接的方法。抗生素通过减少菌群丰度或消除致病菌种来治疗感染是广泛有效的，但过度使用抗生素可能会对健康的共生微生物群结构产生不利且持久的影响，同时造成抗生素的耐药性，诱发其他系统疾病。有报道[88]称利用抗生素治疗生殖系统微生物传染病和相关不孕症虽然有效，但即便是短期内使用，也会对生育产生一定的负面影响。而益生菌是具有活性的微生物，有益于恢复肠道中的微生物平衡以改善肠道健康状态，通过促进抗炎反应和调节免疫细胞活动起到维持免疫系统稳态的作用[89]，减少 EM 相关的炎性环境的产生。动物实验[90]报道宫内给药乳酸菌后，患有子宫内膜炎奶牛的宫腔炎症环境得到了控制，生育力提高。ITON 等[91－92]设计随机、双盲、安慰剂的对照研究，发现口服胃乳杆菌 OLL2809 能够显著缓解 EM 患者痛经，随后进一步的动物实验发现口服胃乳杆菌 OLL2809 可以通过增加 IL－12 浓度以及增强小鼠腹腔内 NK 细胞的杀伤活性有效抑制 EM 病灶的生长；另有研究[93]也报道口服乳酸杆菌有利于减轻 EM 患者痛经、性交痛以及慢性盆腔痛的程度。益生元是指不能被宿主消化，但可以被益生菌利用和发酵的化合物。为了提高益生菌的有效性，增加益生元能够选择性地促进益生菌繁殖和代谢，形成对宿主健康有益的肠道微生物群的组成和功能[94]。

3.2.3 微生物移植 粪便微生物移植（fecal microbiota transplantation，FMT）作为一种恢复肠道微生物正常功能的治疗手段，即将微量操纵的微生物群落从健康捐赠者的粪便分离出来再注入患者的肠道。目前 FMT 在艰难梭菌感染（clostridium difficile infection，CDI）的治疗有效性已经得到了明确肯定和广泛的专家共识[95]，其主要机制包括与本土微生物群进行竞争，恢复肠道中的 SBA 的代谢和通过刺激肠道黏膜免疫系统修复肠道屏障[96]。FMT 也可以作为未来治疗女性生殖道疾病的潜力工具[97]。在 EM 方面，CHADCHAN 等[98]研究发现在健康小鼠粪便移植治疗后，EM 小鼠的病灶减少；NI 等[74]也报道了类似的发现。

阴道微生物移植（vaginal microbiota transplantation，VMT）这一微生物移植的新领域也正在兴起中。已有探索性的研究[99]报道了 VMT 作为顽固性 BV 的治疗替代方案的积极结果。而源于病原微生物通过阴道－宫颈上行感染的途径，VMT 在将来也可能成为一种 EM 长期管理的方式。LU 等[100]对患有 EM 的小鼠进行 VMT 和促性腺激素释放激素激动剂（gonadotropin releasing hormone agonist，GnRH－a）治疗，比较结果发现两者具有几乎一致的抑制 EM 病变生长的效果，同时炎症细胞因子水平降低，NF－κB 信号通路的关键蛋白下调，表明阴道微生物可以促进 EM 发展，而 VMT 对 EM 有益。

微生物移植是一种非常有前途的方法，但是微生物的分离、配方、剂量和给药时间的标准化，以确保最佳的微生物群移植和维持来产生有效的临床反应，这些均是现实中需要解决的挑战。同时，尽管 VMT 和 FMT 之间存在明显的平行性，但在制定治疗方案、制定监管框架和衡量疗效时，也必须考虑到显著的生理和临床差异，例如 BV 的治疗相比于 CDI，需要更多地考虑到致病菌为非单一性的条件致病菌的特点以及复发性保护的问题[101]。因此，在未来还需要进行更加彻底的研究和测试来确保微生物移植技术针对不同疾病有效性和可行性。

4 中医药通过调节微生物群治疗 EM 的方向

中药成分通常不能被宿主直接吸收，而是进入肠道后经过肠道中的微生物群转化成为具有功能性的代谢物后发挥功效。各类中药的成分与肠道微生物群之间的相互作用会改变菌群组成、产生不同的代谢产物，密切影响宿主的稳态和疾病的发展[102]。

多项研究[103－104]表明中药的寒热性质与其对肠道微生物群的调节之间存在潜在关系，寒性的中药对肠道微生物的影响比热性和温性的中药更加明显，并且随着干预的时间而增加；相较于热性中药，寒性的通常含有更多的生物碱，因此普遍具有抗菌抗炎的活性[103]。众所周知，女性长期在寒冷环境下暴露会导致痛经、月经失调、性激素紊乱等一些妇科疾病的发生。研究[105]发现寒冷暴露会诱导宿主肠道微生物群发生显著变化来增加机体对寒冷的耐受性及脂肪的消耗，然而这一变化趋势导致 F/B 比例明显升高，造成肠上皮损伤及屏障功能的破坏，进而导致腹泻以及肠道疾病的发生。JIN 等[106]通过观察中药复方（由红花、桃仁、当归、山楂组成）对冷暴露小鼠肠道微生物的影响中发现，中药复方能有效改善冷暴露引起的肠道微生物群失调，修复了肠道屏障功能，同时，还可以促进冷暴露抑制的性激素及甲状腺激素的分泌，认为中药复方可以作为益生元改善肠道菌群紊乱，发挥保护肠屏障及调节内分泌的作用。

有研究[107]表明活血化瘀类中药及中药复方对于益生菌的种类和数量方面具有一定的正向扶植作用，因此在改善肠道菌群结构及保护肠道屏障功能方面具有明显作用。EM 的根本病机被定义为“离经之血”，离经之血即为瘀，血瘀是贯穿 EM 的发生、发展过程中的中心环节，也是 EM 最主要、最基本的病理基础[108－109]，故活血化瘀大法广泛地应用于 EM 的中医药治疗中。CAO 等[110]通过研究表明少腹逐瘀汤可以明显缩小 EM 模型大鼠体内子宫内膜异位病灶的大小，进一步研究发现少腹逐瘀汤抑制 EM 病灶生长的同时能够使大鼠肠道中 F/

B 比率降低,COX－2 的表达降低,炎症反应得到了缓解。NI 等[111]通过构建寒凝血瘀的 EM 小鼠模型,研究该状态下小鼠肠道微生物群结构的变化,结果表明该状态下的小鼠肠道中存在微生物失调,在门、属水平均出现 F/B 升高情况。该课题组进一步研究[112],通过观察化瘀解毒方对 EM 小鼠粪便代谢物和肠道微生物群的影响中发现,化瘀解毒方能够有效恢复肠道微生物群的多样性和丰度,从而改善代谢水平,并通过降低肠壁组织、血清、腹腔 LPS 的浓度从而控制炎症,抑制 EM 病灶发展,并推测这种作用可能与调整了肠道微生物群进而增强了肠屏障作用有关。目前活血化瘀类中药影响 EM 肠道菌群的研究还局限于动物实验,今后需要开展更多的临床研究加以佐证。

5 小结

不同于基因组决定的是人体的健康基础,微生物组决定的是人的健康状态。目前微生物组研究共性的核心问题是了解健康状态下微生物组与宿主之间相互作用的平衡机制,以及识别打破平衡并引起疾病的“核心”微生物组。作为一个新兴的研究领域,微生物组与 EM 之间的关系和相互作用在很大程度上仍然是谜,尽管前期多项研究证实了两者的关联,但均存在样本量较小的不足,而且很多缺乏随机对照试验。接下来需要开展大样本量、多中心甚至是跨地域和跨种族的调查研究,以利于实现“核心”微生物组的广泛共识,为 EM 的无创性诊断、筛查和分期提供新方法。其次,研究方向应该从“相关性研究”不断地向“因果机制研究”转变,功能预测可以帮助更好地了解 EM 的发病机制,为以后开发针对性的益生菌以及长期管理中的饮食干预提供可靠的依据。最后,鉴于肠道微生物样本具有易获得性、高多样性、高丰富度的特点,目前 EM 微生物组研究主要集中在肠道微生物。然而根据女性生理病理特点,宫颈及阴道微生物组具有代表性和特殊性,且标本同样具有易于获取和菌群多样丰富的特点,宫颈阴道微生物组将成为之后的研究热点。总而言之,微生物组对于 EM 的预防、诊断和治疗都具有重要意义和广阔的前景。

参考文献

[1] ABRAMIUK M,GRYWALSKA E,MAŁKOWSKA P,et al. The role of the immune system in the development of endometriosis[J]. Cells,2022,11(13):2028.

[2] SALLISS M E,FARLAND L V,MAHNERT N D,et al. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis,infertility and chronic pelvic pain[J]. Human Reproduction Update,2021,28(1):92－131.

[3] LEONARDI M,HICKS C,EL－ASSAAD F,et al. Endometriosis and the microbiome:A systematic review[J]. BJOG:An International Journal of Obstetrics & Gynaecology,2020,127(2):239－249.

[4] YUAN M,LI D,ZHANG Z,et al. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice[J]. Human Reproduction (Oxford,England),2018,33(4):607－616.

[5] CHADCHAN S B,CHENG M,PARNELL L A,et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice:a potential role for gut microbiota[J]. Human Reproduction (Oxford,England),2019,34(6):1106－1116.

[6] THOMAS V,UPPOOR A S,PRALHAD S,et al. Towards a common etiopathogenesis:periodontal disease and endometriosis[J]. Journal of Human Reproductive Sciences,2018,11(3):269－273.

[7] LASCHKE M W,MENGER M D. The gut microbiota:a puppet master in the pathogenesis of endometriosis?[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology,2016,215(1):68.

[8] LIN W C,CHANG C Y Y,HSU Y A,et al. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection:a nationwide cohort study[J]. Medicine,2016,95(10):e2773.

[9] KHAN K N,FUJISHITA A,HIRAKI K,et al. Bacterial contamination hypothesis:a new concept in endometriosis[J]. Reproductive Medicine and Biology,2018,17(2):125－133.

[10] TAI F W,CHANG C Y Y,CHIANG J H,et al. Association of pelvic inflammatory disease with risk of endometriosis:a nationwide cohort study involving 141,460 individuals[J]. Journal of Clinical Medicine,2018,7(11):379.

[11] BERG G,RYBAKOVA D,FISCHER D,et al. Microbiome definition re－visited:old concepts and new challenges[J]. Microbiome,2020,8(1):103.

[12] TROMPETTE A,GOLLWITZER E S,YADAVA K,et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nature Medicine,2014,20(2):159－166.

[13] 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.

[14] SHAN J,NI Z,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.

[15] SVENSSON A,BRUNKWALL L,ROTH B,et al. Associations between endometriosis and gut microbiota[J]. Reproductive Sciences,2021,28(8):2367－2377.

[16] ATA B,YILDIZ S,TURKGELDI E,et al. The endobiota study:comparison of vaginal,cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls[J]. Scientific Reports,2019,9(1):2204.

[17] WALTHER－ANTÓNIO M R S,CHEN J,MULTINU F,et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer[J]. Genome Medicine,2016,8(1):122.

[18] HUANG L,LIU B,LIU Z,et al. Gut Microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2021,11:788836.

[19] CHADCHAN S B,NAIK S K,POPLI P,et al. Gut microbiota and microbiota－derived metabolites promotes endometriosis[J]. Cell Death Discovery,2023,9(1):28.

[20] NARAYANAN V,PEPPELENBOSCH M P,KONSTANTINOV S R. Human fecal microbiome－based biomarkers for colorectal cancer[J]. Cancer Prevention Research (Philadelphia,Pa.),2014,7(11):1108－1111.

[21] QUIGLEY E M M. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management:are we there yet?[J]. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology,2017,14(5):315－320.

[22] AMABEBE E,ANUMBA D O C. The vaginal microenvironment:the physiologic role of lactobacilli[J]. Frontiers in Medicine,2018,5:181.

[23] ONDERDONK A B, DELANEY M L, FICHOROVA R N. The human microbiome during bacterial vaginosis[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2016, 29(2): 223 – 238.

[24] DOERFLINGER S Y, THROOP A L, HERBST – KRALOVETZ M M. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species – specific manner[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2014, 209(12): 1989 – 1999.

[25] WAHID M, DAR S A, JAWED A, et al. Microbes in gynecologic cancers: Causes or consequences and therapeutic potential[J]. Seminars in Cancer Biology, 2022, 86: 1179 – 1189.

[26] AKIYAMA K, NISHIOKA K, KHAN K N, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2019, 82(2): e13147.

[27] CHANG C Y Y, CHIANG A J, LAI M T, et al. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: a pilot study[J]. Biomedicines, 2022, 10(1): 174.

[28] YANG Q, WANG Y, CAI H, et al. Translocation of vaginal and cervical low – abundance non – Lactobacillus bacteria notably associate with endometriosis: A pilot study[J]. Microbial Pathogenesis, 2023, 183: 106309.

[29] PERROTTA A R, BORRELLI G M, MARTINS C O, 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.

[30] LEE S R, LEE J C, KIM S H, et al. Altered composition of microbiota in women with ovarian endometrioma: microbiome analyses of extracellular vesicles in the peritoneal fluid[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9): 4608.

[31] HANSEN L K, BECHER N, BASTHOLM S, et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy[J]. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica, 2014, 93(1): 102 – 108.

[32] MORENO I, CODOÑER F M, VILELLA F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 215(6): 684 – 703.

[33] MITCHELL C M, HAICK A, NKWOPARA E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 212(5): 611.

[34] CHEN C, SONG X, WEI W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine – related diseases[J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 875.

[35] HERNANDES C, SILVEIRA P, RODRIGUES SEREIA A F, et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion[J]. Diagnostics, 2020, 10(3): 163.

[36] GHOSH S, WHITLEY C S, HARIBABU B, et al. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2021, 11(5): 1463 – 1482.

[37] SONG M, YE J, ZHANG F, et al. Chenodeoxycholic acid (CDCA) protects against the lipopolysaccharide – induced impairment of the intestinal epithelial barrier function via the FXR – MLCK pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(32): 8868 – 8874.

[38] KOBAYASHI H, HIGASHIURA Y, SHIGETOMI H, et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review)[J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 9(1): 9 – 15.

[39] BAILEY M T, COE C L. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys[J]. Human Reproduction, 2002, 17(7): 1704 – 1708.

[40] KHAN K N, KITAJIMA M, HIRAKI K, et al. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis[J]. Fertility and Sterility, 2010, 94(7): 2860 – 2863.

[41] ALASHQAR A, RESCHKE L, KIRSCHEN G W, et al. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies?[J]. Biology of Reproduction, 2021, 105(1): 7 – 31.

[42] TAKENAKA Y, TANIGUCHI F, MIYAKODA H, et al. Lipopolysaccharide promoted proliferation and invasion of endometriotic stromal cells via induction of cyclooxygenase – 2 expression[J]. Fertility and Sterility, 2010, 93(1): 325 – 327.

[43] AZUMA Y, TANIGUCHI F, NAKAMURA K, et al. Lipopolysaccharide promotes the development of murine endometriosis – like lesions via the nuclear factor – kappa B pathway[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2017, 77(4): 418 – 420.

[44] IBA Y, HARADA T, HORIE S, et al. Lipopolysaccharide – promoted proliferation of endometriotic stromal cells via induction of tumor necrosis factor α and interleukin – 8 expression[J]. Fertility and Sterility, 2004, 82: 1036 – 1042.

[45] KOBAYASHI H. Similarities in pathogenetic mechanisms underlying the bidirectional relationship between endometriosis and pelvic inflammatory disease[J]. Diagnostics, 2023, 13(5): 868.

[46] KHAN K N, KITAJIMA M, YAMAGUCHI N, et al. Role of prostaglandin E2 in bacterial growth in women with endometriosis[J]. Human Reproduction, 2012, 27(12): 3417 – 3424.

[47] CHEN Y, WANG K, XU Y, et al. Alteration of myeloid – derived suppressor cells, chronic inflammatory cytokines, and exosomal miRNA contribute to the peritoneal immune disorder of patients with endometriosis[J]. Reproductive Sciences, 2019, 26(8): 1130 – 1138.

[48] SUSZCZYK D, SKIBA W, JAKUBOWICZ – GIL J, et al. The role of myeloid – derived suppressor cells (MDSCs) in the development and/or progression of endometriosis – state of the art[J]. Cells, 2021, 10(3): 677.

[49] WU L, LV C, SU Y, et al. Expression of programmed death – 1 (PD – 1) and its ligand PD – L1 is upregulated in endometriosis and promoted by 17beta – estradiol[J]. Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 2019, 35(3): 251 – 256.

[50] YING J, ZHOU H Y, LIU P, et al. Aspirin inhibited the metastasis of colon cancer cells by inhibiting the expression of toll – like receptor 4[J]. Cell & Bioscience, 2018, 8: 1.

[51] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial – mesenchymal transition and implications for cancer [J]. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2019, 20(2): 69 – 84.

[52] KONRAD L, DIETZE R, RIAZ M A, et al. Epithelial – mesenchymal transition in endometriosis—when does it happen? [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(6): 1915.

[53] XIONG Y, LIU Y, XIONG W, et al. Hypoxia – inducible factor 1α – induced epithelial – mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis[J]. Human Reproduction, 2016, 31(6): 1327 – 1338.

[54] ZHAO Y, GONG P, CHEN Y, et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis[J]. Science translational medicine, 2015, 7(271): 271.

[55] VAN WEELDEN W J, MASSUGER L F A G, ENITEC, et al. Anti – estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review [J]. Frontiers in Oncology, 2019, 9: 359.

[56] FLORES R, SHI J, FUHRMAN B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross – sectional study[J]. Journal of Translational Medicine, 2012, 10: 253.

[57] ANGIONI S, D'ALTERIO M N, COIANA A, et al. Genetic characterization of endometriosis patients: review of the literature and a prospective cohort study on a mediterranean population[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1765.

[58] BAKER J M, AL – NAKKASH L, HERBST – KRALOVETZ M M. Estrogen – gut microbiome axis: Physiological and clinical implications[J]. Maturitas, 2017, 103: 45 – 53.

[59] PLOTTEL C S, BLASER M J. Microbiome and malignancy[J]. Cell Host & Microbe, 2011, 10(4): 324 – 335.

[60] BAJ A, MORO E, BISTOLETTI M, et al. Glutamatergic signaling along the microbiota – gut – brain axis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(6): 1482.

[61] LIAO B, QIAO J, PANG Y. Central regulation of PCOS: abnormal neuronal – reproductive – metabolic circuits in PCOS pathophysiology[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 667422.

[62] CRAFT R M. Modulation of pain by estrogens[J]. PAIN, 2007, 132: S3.

[63] USTIANOWSKA K, USTIANOWSKI Ł, MACHAJ F, et al. The role of the human microbiome in the pathogenesis of pain[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(21): 13267.

[64] HU S, DING Q, ZHANG W, et al. Gut microbial beta – glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism[J]. Gut Microbes, 2022, 15(1): 2236749.

[65] CHEN K L, MADAK – ERDOGAN Z. Estrogen and microbiota crosstalk: should we pay attention? [J]. Trends in endocrinology and metabolism: TEM, 2016, 27(11): 752 – 755.

[66] NAKATSU C H, ARMSTRONG A, CLAVIJO A P, et al. Fecal bacterial community changes associated with isoflavone metabolites in postmenopausal women after soy bar consumption[J]. PloS One, 2014, 9(10): e108924.

[67] LE N, CREGGER M, BROWN V, et al. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis[J]. PloS One, 2021, 16(12): e0261362.

[68] ABDOLLAHI – ROODSAZ S, ABRAMSON S B, SCHER J U. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2016, 12(8): 446 – 455.

[69] FUKUDA S, TOH H, HASE K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate[J]. Nature, 2011, 469(7331): 543 – 547.

[70] FENG Y, WANG Y, WANG P, et al. Short – chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology, 2018, 49(1): 190 – 205.

[71] GOLDEN J M, ESCOBAR O H, NGUYEN M V L, et al. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR – and COX – 2 – dependent mechanisms[J]. American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology, 2018, 315(2): G259 – G271.

[72] SINHA S R, HAILESELASSIE Y, NGUYEN L P, et al. Dysbiosis – induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(4): 659 – 670.

[73] NI Z, SUN S, BI Y, et al. Correlation of fecal metabolomics and gut microbiota in mice with endometriosis[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2020, 84(6): e13307.

[74] NI Z, DING J, ZHAO Q, 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.

[75] PAULS S D, RODWAY L A, WINTER T, et al. Anti – inflammatory effects of α – linolenic acid in M1 – like macrophages are associated with enhanced production of oxylipins from α – linolenic and linoleic acid [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2018, 57: 121 – 129.

[76] SHAFRIR A L, FARLAND L V, SHAH D K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review[J]. Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018, 51: 1 – 15.

[77] JANSSEN E B, RIJKERS A C M, HOPPENBROUWERS K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review[J]. Human Reproduction Update, 2013, 19(5): 570 – 582.

[78] TAYLOR H S, KOTLYAR A M, FLORES V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations [J]. Lancet, 2021, 397(10276): 839 – 852.

[79] GREENE R, STRATTON P, CLEARY S D, et al. Diagnostic experience among 4, 334 women reporting surgically diagnosed endometriosis[J]. Fertility and Sterility, 2009, 91(1): 32 – 39.

[80] SAUNDERS P T K, HORNE A W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects [J]. Cell, 2021, 184(11): 2807 – 2824.

[81] PARAZZINI F, VIGANò P, CANDIANI M, et al. Diet and endometriosis risk: a literature review[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2013, 26(4): 323 – 336.

[82] SAMANEH Y, SHAHIDEHJAHANIAN S, AZADEH M, et al. The

association of food consumption and nutrient intake with endometriosis risk in Iranian women: A case - control study[J]. International Journal of Reproductive Biomedicine, 2019, 17(9): 661 - 670.

[83] MISSMER S A, CHAVARRO J E, MALSPEIS S, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk[J]. Human Reproduction, 2010, 25(6): 1528 - 1535.

[84] YAMAMOTO A, HARRIS H R, VITONIS A F, et al. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 219(2): 178.

[85] ATTAMAN J A, STANIC A K, KIM M, et al. The anti - inflammatory impact of omega - 3 polyunsaturated Fatty acids during the establishment of endometriosis - like lesions[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2014, 72(4): 392 - 402.

[86] TOMIO K, KAWANA K, TAGUCHI A, et al. Omega - 3 polyunsaturated Fatty acids suppress the cystic lesion formation of peritoneal endometriosis in transgenic mouse models[J]. PloS One, 2013, 8(9): e73085.

[87] FU Y, WANG Y, GAO H, et al. Associations among dietary omega - 3 polyunsaturated fatty acids, the gut microbiota, and intestinal immunity[J]. Mediators of Inflammation, 2021, 2021: 8879227.

[88] HASHEM N M, GONZALEZ - BULNES A. The use of probiotics for management and improvement of reproductive eubiosis and function[J]. Nutrients, 2022, 14(4): 902.

[89] MARKOWIAK P, ŚLIŻEWSKA K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 1021.

[90] PETER S, GÄRTNER M A, MICHEL G, et al. Influence of intrauterine administration of Lactobacillus buchneri on reproductive performance and pro - inflammatory endometrial mRNA expression of cows with subclinical endometritis[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 5473.

[91] ITOH H, SASHIHARA T, HOSONO A, et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 inhibits development of ectopic endometrial cell in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model[J]. Cytotechnology, 2011, 63(2): 205 - 210.

[92] ITOH H, UCHIDA M, SASHIHARA T, et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double - blind, placebo - controlled study[J]. Cytotechnology, 2011, 63(2): 153 - 161.

[93] KHODAVERDI S, MOHAMMADBEIGI R, KHALEDI M, et al. Beneficial effects of oral lactobacillus on pain severity in women suffering from endometriosis: a pilot placebo - controlled randomized clinical trial[J]. International Journal of Fertility & Sterility, 2019, 13(3): 178 - 183.

[94] YOU S, MA Y, YAN B, et al. The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 1000517.

[95] CAMMAROTA G, IANIRO G, KELLY C R, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. Gut, 2019, 68(12): 2111 - 2121.

[96] KHORUTS A, SADOWSKY M J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation[J]. Nature reviews, Gastroenterology & hepatology, 2016, 13(9): 508 - 516.

[97] QUARANTA G, SANGUINETTI M, MASUCCI L. Fecal Microbiota transplantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2653.

[98] CHADCHAN S B, POPLI P, AMBATI C R, et al. Gut microbiota - derived short - chain fatty acids protect against the progression of endometriosis[J]. Life Science Alliance, 2021, 4(12): e202101224.

[99] LEV - SAGIE A, GOLDMAN - WOHL D, COHEN Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis[J]. Nature Medicine, 2019, 25(10): 1500 - 1504.

[100] LU F, WEI J, ZHONG Y, et al. Antibiotic therapy and vaginal microbiota transplantation reduce endometriosis disease progression in female mice via NF - κB signaling pathway[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 831115.

[101] DELONG K, ZULFIQAR F, HOFFMANN D E, et al. Vaginal microbiota transplantation: the next frontier[J]. The Journal of Law, Medicine & Ethics: A Journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics, 2019, 47(4): 555 - 567.

[102] LIN T L, LU C C, LAI W F, et al. Role of gut microbiota in identification of novel TCM - derived active metabolites[J]. Protein & Cell, 2021, 12(5): 394 - 410.

[103] LI B, TAO X, SHENG L, et al. Divergent impacts on the gut microbiome and host metabolism induced by traditional Chinese Medicine with Cold or Hot properties in mice[J]. Chinese Medicine, 2022, 17: 144.

[104] ZHANG X, YANG Y, ZHANG F, et al. Traditional Chinese medicines differentially modulate the gut microbiota based on their nature (Yao - Xing)[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2021, 85: 153496.

[105] CHEVALIER C, STOJANOVIĆ O, COLIN D J, et al. Gut Microbiota orchestrates energy homeostasis during cold[J]. Cell, 2015, 163(6): 1360 - 1374.

[106] JIN L, BIAN X, DONG W, et al. A Chinese herbs complex ameliorates gut microbiota dysbiosis induced by intermittent cold exposure in female rats[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 1065780.

[107] 张铌雪,姚魁武,段锦龙. 活血化瘀法对肠道菌群结构及肠屏障功能影响的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(12): 1479 - 1482.

[108] 俞超芹. 子宫内膜异位症诊治困局与思考[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(1): 1 - 6.

[109] 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169 - 1176.

[110] CAO Y, JIANG C, JIA Y, et al. Letrozole and the traditional Chinese medicine, shaofu zhuyu decoction, reduce endometriotic disease progression in rats: a potential role for gut microbiota[J]. Evidence - based Complementary and Alternative Medicine?: eCAM, 2020, 2020: 3687498.

[111] 倪喆鑫,毕艳丽,孙帅,等. 寒凝血瘀状态对子宫内膜异位症小鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1214 - 1218.

[112] 赵倩倩,倪喆鑫,毕艳丽,等. 化瘀解毒方改善子宫内膜异位症小鼠肠道菌群及粪便代谢组[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 202 - 214.