

· 疾病控制 ·

# 肠道菌群与多囊卵巢综合征的孟德尔随机化研究

陈颖<sup>1</sup>, 刘可<sup>1</sup>, 刘彬<sup>1</sup>, 孙晓慧<sup>1</sup>, 何志兴<sup>2</sup>, 毛盈颖<sup>1</sup>, 叶丁<sup>1</sup>

1. 浙江中医药大学公共卫生学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

**摘要:** **目的** 采用孟德尔随机化 (MR) 方法探究肠道菌群与多囊卵巢综合征 (PCOS) 的因果关联, 为 PCOS 发病机制研究和防治策略制定提供依据。 **方法** 肠道菌群遗传资料来自一项涉及 18 340 名研究对象的全基因组关联研究 (GWAS) Meta 分析; PCOS 遗传资料来自 2 项欧洲人群的 GWAS Meta 分析, 分别作为发现集和验证集。利用发现集数据进行双向 MR 分析, 以逆方差加权法 (IVW) 为主要方法; 敏感性分析采用加权中位数法、MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验; 利用验证集数据验证; 并采用 Meta 分析对 2 个数据集的结果进行合并。 **结果** 正向 MR 分析结果显示, 9 种肠道菌群与 PCOS 存在统计学关联 (均  $P < 0.05$ ), 其中链球菌科 ( $OR=1.442$ ,  $95\%CI: 1.097 \sim 1.895$ )、放线菌属 ( $OR=1.359$ ,  $95\%CI: 1.036 \sim 1.784$ )、瘤胃球菌 UCG 011 ( $OR=0.755$ ,  $95\%CI: 0.619 \sim 0.921$ )、塞利单胞菌属 ( $OR=0.766$ ,  $95\%CI: 0.657 \sim 0.893$ )、链球菌属 ( $OR=1.496$ ,  $95\%CI: 1.136 \sim 1.972$ ) 与 PCOS 的正向因果关联在敏感性分析中保持稳定。反向 MR 分析结果显示, 上述 5 种肠道菌群与 PCOS 不存在反向因果关联 (均  $P > 0.05$ )。验证集的 MR 分析结果显示, 上述 5 种肠道菌群与 PCOS 不存在统计学关联 (均  $P > 0.05$ )。Meta 分析结果显示, 放线菌属 ( $OR=1.226$ ,  $95\%CI: 1.010 \sim 1.503$ )、链球菌属 ( $OR=1.266$ ,  $95\%CI: 1.042 \sim 1.542$ ) 与 PCOS 存在统计学关联 (均  $P < 0.05$ )。 **结论** 肠道菌群中的链球菌属、放线菌属与 PCOS 风险升高有关。

**关键词:** 多囊卵巢综合征; 肠道菌群; 链球菌; 放线菌; 孟德尔随机化

**中图分类号:** R711.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2024) 09-0801-05

## Association between gut microbiota and polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization study

CHEN Ying<sup>1</sup>, LIU Ke<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>1</sup>, SUN Xiaohui<sup>1</sup>, HE Zhixing<sup>2</sup>, MAO Yingying<sup>1</sup>, YE Ding<sup>1</sup>

1. School of Public Health, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China;

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

**Abstract: Objective** To investigate the causal relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS) using a Mendelian randomization (MR) study, so as to provide insights into the pathogenesis of PCOS and the formulation of prevention and treatment strategies. **Methods** The genetic data on gut microbiota was derived from a meta-analysis of genome-wide association studies (GWAS) involving 18 340 participants. The genetic data on PCOS was sourced from two GWAS meta-analyses in European populations, serving as the discovery set and the validation set, respectively. A two-sample MR analysis was conducted using the discovery set, with the inverse variance weighted (IVW) method as the primary approach. Sensitivity analyses employed the weighted median method, MR-Egger regression, and the MR-PRESSO test. The validation set was utilized for verification, and a meta-analysis was performed to combine the results from the two datasets. **Results** Forward MR analysis results showed that nine types of gut microbiota were statistically associated with PCOS (all  $P < 0.05$ ). Specifically, the association of family *Streptococcaceae* ( $OR=1.442$ ,  $95\%CI: 1.097-1.895$ ), genus *Actinomyces* ( $OR=1.359$ ,  $95\%CI: 1.036-1.784$ ), genus *Ruminococcaceae* UCG 011 ( $OR=0.755$ ,  $95\%CI: 0.619-0.921$ ), genus *Sellimonas* ( $OR=0.766$ ,  $95\%CI: 0.657-0.893$ ) and genus *Streptococcus* with PCOS ( $OR$

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.09.015

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82204843, 82174208)

作者简介: 陈颖, 硕士研究生在读, 公共卫生专业

通信作者: 叶丁, E-mail: yeding@zcmu.edu.cn

=1.496, 95%CI: 1.136–1.972) remained consistent in the sensitivity analysis. Reverse MR analysis showed no evidence for the causal association between PCOS and the aforementioned five types of gut microbiota (all  $P>0.05$ ). The MR analysis results of the validation set showed that there was no statistical association between the aforementioned five types of gut microbiota and PCOS (all  $P>0.05$ ). However, the associations remained significant for genus *Actinomyces* ( $OR=1.226$ , 95%CI: 1.010–1.503) and genus *Streptococcus* ( $OR=1.266$ , 95%CI: 1.042–1.452) in the meta-analysis (both  $P<0.05$ ). **Conclusion** This study provides the evidence that genus *Actinomyces* and genus *Streptococcus* are causally associated with PCOS.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; gut microbiota; *Streptococcus*; *Actinomyces*; Mendelian randomization

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性常见的内分泌疾病之一, 主要表现为月经不规律、高雄激素血症和卵巢多囊样改变<sup>[1]</sup>。目前 PCOS 的病因和发病机制尚未明确, 有研究认为肠道菌群可能与 PCOS 的发生发展密切相关<sup>[2]</sup>。GUO 等<sup>[3]</sup> 研究显示, 与健康人群相比, PCOS 患者厚壁菌门和乳酸菌属的丰度增加, 而拟杆菌门和双歧杆菌属的丰度减少。QI 等<sup>[4]</sup> 发现肠道菌群-胆汁酸-白介素-22 轴参与 PCOS 的发生发展, 为肠道菌群在 PCOS 发病机制中的作用提供了证据。但观察性研究容易受到混杂偏倚和反向因果关系的干扰, 影响研究结果的准确性和可靠性。为排除上述干扰, 本研究采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法探究肠道菌群与 PCOS 的因果关系, 为 PCOS 发病机制研究和防治策略制定提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

肠道菌群的遗传数据来自一项大规模、多种族的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) Meta 分析<sup>[5]</sup>, 包括 24 个队列研究, 18 340 名研究对象, 肠道菌群被划分为 9 门 16 纲 20 目 35 科 131 属, 共 211 个分类群, 并通过 16S rRNA 基因测序获得 5 717 754 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点。PCOS 的遗传数据来源于 6 个欧洲队列研究的 GWAS Meta 分析<sup>[6]</sup>, 包括 24 267 名研究对象, 4 138 例病例和 20 129 名对照, 作为发现集; 另一项 PCOS 的 GWAS Meta 分析<sup>[7]</sup> 作为验证集, 包括来自芬兰、爱沙尼亚生物样本库的 3 609 例病例和 229 788 名对照。

## 1.2 方法

### 1.2.1 研究设计

MR 方法的有效性依赖于以下 3 个假设: (1) 工具变量的遗传变异与暴露因素强相关; (2) 工具变量

的遗传变异不与任何混杂因素有关; (3) 工具变量的遗传变异仅通过暴露与结局相关<sup>[8]</sup>。本研究先利用发现集数据分析与 PCOS 有因果关联的肠道菌群, 通过反向 MR 方法排除潜在的反向因果关联, 再利用验证集数据进行验证, 最后整合 2 个数据集的结果增强统计效力。

### 1.2.2 工具变量的选择

选择具有全基因组关联显著性水平 ( $P<1\times 10^{-5}$ ) 的 SNP 作为工具变量。筛选出的 SNP 之间进行连锁不平衡分析, 设置  $r^2$  值  $<0.001$  和距离 10 000 kb 确保 SNP 来源于染色体独立区域, 两两不相关。排除 15 个未知分类群, 本研究纳入 196 种肠道菌群 (9 门 16 纲 20 目 32 科 119 属) 相关的 2 689 个独立 SNP。在反向 MR 分析中, 采用更严格的阈值 ( $P<5\times 10^{-8}$ ) 筛选出 14 个 SNP 作为 PCOS 的工具变量<sup>[6]</sup>。采用  $F$  统计量评估暴露工具变量的强度,  $F$  值越大表明发生弱工具偏倚的可能性越小,  $F>10$  时相关性足够强。公式为  $F=R^2\times (n-k-1) / [k\times (1-R^2)]$ ,  $R^2=2\times MAF\times (1-MAF)\times \beta^2$ ; 式中:  $k$  为变异数,  $n$  为样本量,  $R^2$  为遗传变异的解释度,  $MAF$  为次要等位基因频率,  $\beta$  为等位基因效应值<sup>[9-10]</sup>。

### 1.2.3 双向 MR 分析

逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 作为 MR 分析的主要方法。IVW 法是将每个遗传变异的效应大小以 Wald 比值法估计为基础进行逆方差加权平均, 在没有水平多效性的情况下可提供准确的估计。采用 Cochran  $Q$  检验评估工具变量的异质性,  $P<0.05$  提示存在异质性, 采用随机效应模型, 反之采用固定效应模型。

### 1.2.4 敏感性分析

IVW 方法易受到水平多效性的影响, 因此采用加权中位数法 (weighted median, WME)、MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验进行敏感性分析, 提供更稳健的结果。WME 法通过对每个 SNP 位点按权重排序后得到分布函数的中位数作为因果关联的估计值, 即使存在水平多效性也能提供有效的因果估

计。MR-Egger 回归法可以评估工具变量的多效性，回归截距项  $P < 0.05$  提示可能存在潜在的水平多效性。MR-PRESSO 检验确定是否存在异常值，并去除潜在异常值后得到校正的因果估计值。当 IVW 结果有统计学意义且与敏感性分析结果一致时，认为该肠道菌群与 PCOS 发生风险具有潜在因果关联。

### 1.2.5 验证分析

按照上述方法，利用验证集数据进行 MR 分析。对发现集和验证集的 IVW 结果进行 Meta 分析，综合评估其在不同人群中的一致性和稳健性。采用  $Q$  检验和  $I^2$  检验异质性，当  $I^2 < 50\%$  且  $P > 0.10$  时采用固定效应模型，当  $I^2 \geq 50\%$  且  $P \leq 0.10$  时，采用随机效应模型。

### 1.3 统计分析

采用 R 4.2.2 软件统计分析。采用 TwoSampleMR、Mendelian Randomization 和 MR-PRESSO 程序包。效应值的估计以 OR 值和 95%CI 表示。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 正向 MR 分析结果

196 种肠道菌群 SNP 的  $F$  值范围为 21.63 ~ 144.84，均  $> 10$ ，存在弱工具变量的可能性较小，遗传变异解释度为 0.57%~10.11%。Cochran  $Q$  检验结果显示，工具变量之间不存在异质性（均  $P > 0.05$ ），因此 IVW 分析选择固定效应模型。IVW 结果显示，9 种肠道菌群与 PCOS 存在统计学关联，分别为双歧杆菌目、梭菌目、双歧杆菌科、链球菌科、放线菌属、普雷沃菌 7、瘤胃球菌 UCG 011、塞利单胞菌属和链球菌属（均  $P < 0.05$ ）；其中链球菌科、放线菌属、瘤胃球菌 UCG 011、塞利单胞菌属和链球菌属 5 种肠道菌群与 PCOS 的正向因果关联在敏感性分析中保持稳定，WME 法与 IVW 法结果一致。MR-Egger 回归法提示工具变量不存在水平多效性（均  $P > 0.05$ ）。MR-PRESSO 检验提示工具变量无明显离群值，结果稳定。见表 1。

表 1 肠道菌群与 PCOS 的正向 MR 分析结果

Table 1 Forward MR analysis results of the association between gut microbiota and PCOS

暴露	方法	SNP数量	OR值 (95%CI)	P值	MR-Egger截距P值	Cochran Q检验P值
双歧杆菌目	IVW	25	0.734 (0.584 ~ 0.923)	0.008		0.358
	MR-Egger	25	0.375 (0.143 ~ 0.984)	0.046	0.160	
	WME	25	0.719 (0.511 ~ 1.013)	0.060		
	MR-PRESSO	25	0.734 (0.578 ~ 0.932)	0.018		0.376
梭菌目	IVW	17	1.508 (1.096 ~ 2.076)	0.012		0.160
	MR-Egger	17	0.433 (0.088 ~ 2.134)	0.304	0.116	
	WME	17	1.495 (0.936 ~ 2.387)	0.092		
	MR-PRESSO	17	1.508 (1.042 ~ 2.184)	0.045		0.175
双歧杆菌科	IVW	25	0.734 (0.584 ~ 0.923)	0.008		0.358
	MR-Egger	25	0.375 (0.143 ~ 0.984)	0.046	0.160	
	WME	25	0.719 (0.511 ~ 1.013)	0.060		
	MR-PRESSO	25	0.734 (0.578 ~ 0.932)	0.018		0.388
链球菌科	IVW	19	1.442 (1.097 ~ 1.895)	0.009		0.656
	MR-Egger	19	1.641 (0.605 ~ 4.453)	0.331	0.792	
	WME	19	1.576 (1.071 ~ 2.320)	0.021		
	MR-PRESSO	19	1.442 (1.123 ~ 1.852)	0.010		0.676
放线菌属	IVW	8	1.359 (1.036 ~ 1.784)	0.027		0.680
	MR-Egger	8	1.421 (0.656 ~ 3.078)	0.373	0.905	
	WME	8	1.448 (1.013 ~ 2.069)	0.042		
	MR-PRESSO	8	1.359 (1.084 ~ 1.704)	0.032		0.702
普雷沃菌 7	IVW	12	1.221 (1.033 ~ 1.445)	0.019		0.297
	MR-Egger	12	1.241 (0.384 ~ 4.013)	0.718	0.978	
	WME	12	1.318 (1.034 ~ 1.680)	0.026		
	MR-PRESSO	12	1.221 (1.018 ~ 1.465)	0.054		0.316
瘤胃球菌 UCG 011	IVW	8	0.755 (0.619 ~ 0.921)	0.005		0.225
	MR-Egger	8	0.324 (0.115 ~ 0.914)	0.033	0.103	

表 1 (续) Table 1 (continued)

暴露	方法	SNP数量	OR值 (95%CI)	P值	MR-Egger截距P值	Cochran Q检验P值
塞利单胞菌属	WME	8	0.700 (0.529 ~ 0.926)	0.012	0.572	0.276
	MR-PRESSO	8	0.755 (0.600 ~ 0.950)	0.048		
	IVW	13	0.766 (0.657 ~ 0.893)	0.001		
	MR-Egger	13	0.958 (0.434 ~ 2.113)	0.915		
链球菌属	WME	13	0.771 (0.622 ~ 0.957)	0.018	0.592	0.685
	MR-PRESSO	13	0.766 (0.668 ~ 0.878)	0.002		
	IVW	19	1.496 (1.136 ~ 1.972)	0.004		
	MR-Egger	19	1.964 (0.699 ~ 5.517)	0.200		
	WME	19	1.635 (1.132 ~ 2.362)	0.009		
	MR-PRESSO	19	1.496 (1.221 ~ 1.834)	0.001		0.937

### 2.2 反向 MR 分析结果

PCOS SNP 的 *F* 值为 132.33, >10, 存在弱工具变量的可能性较小, 遗传变异解释度为 7.68%。Cochran *Q* 检验结果显示, 工具变量间不存在异质性 (均 *P* > 0.05), 因此 IVW 分析选择固定效应模型。反向 MR 分析结果显示, 链球菌科、放线菌属、瘤胃球菌 UCG 011、塞利单胞菌属、链球菌属与 PCOS 不存在统计学关联 (均 *P* > 0.05)。见表 2。

### 2.3 肠道菌群与 PCOS 的验证结果

验证集结果显示, 链球菌科、放线菌属、瘤胃球菌 UCG 011、塞利单胞菌属、链球菌属与 PCOS 不存在统计学关联 (均 *P* > 0.05)。2 次 IVW 结果进行

表 2 肠道菌群与 PCOS 的反向 MR 分析结果

Table 2 Reverse MR analysis results of the association between gut microbiota and PCOS

结局	SNP数量	OR值 (95%CI)	P值	Cochran Q检验P值
链球菌科	13	1.041 (0.983 ~ 1.102)	0.170	0.208
放线菌属	13	1.002 (0.920 ~ 1.090)	0.970	0.949
瘤胃球菌 UCG 011	13	1.089 (0.965 ~ 1.229)	0.168	0.771
塞利单胞菌属	13	1.053 (0.924 ~ 1.199)	0.439	0.385
链球菌属	13	1.046 (0.988 ~ 1.108)	0.124	0.110

Meta 分析, 结果显示放线菌属、链球菌属与 PCOS 存在统计学关联 (均 *P* < 0.05)。见表 3。

表 3 肠道菌群与 PCOS 的 MR 分析验证结果

Table 3 Validation results of the MR analysis on the association between gut microbiota and PCOS

暴露	发现集		验证集		Meta分析	
	OR值 (95%CI)	P值	OR值 (95%CI)	P值	OR值 (95%CI)	P值
链球菌科	1.442 (1.097 ~ 1.895)	0.009	1.009 (0.771 ~ 1.321)	0.947	1.205 (0.849 ~ 1.710)	0.295
放线菌属	1.359 (1.036 ~ 1.784)	0.027	1.104 (0.838 ~ 1.453)	0.482	1.226 (1.010 ~ 1.503)	0.036
瘤胃球菌 UCG 011	0.755 (0.619 ~ 0.921)	0.005	1.005 (0.841 ~ 1.200)	0.959	0.847 (0.661 ~ 1.157)	0.347
塞利单胞菌属	0.766 (0.657 ~ 0.893)	0.001	0.999 (0.867 ~ 1.152)	0.992	0.876 (0.674 ~ 1.137)	0.319
链球菌属	1.496 (1.136 ~ 1.972)	0.004	1.070 (0.810 ~ 1.414)	0.634	1.266 (1.042 ~ 1.542)	0.018

## 3 讨论

本研究利用公开数据库探索肠道菌群与 PCOS 之间的潜在因果关联, 发现遗传预测的链球菌科、放线菌属、链球菌属与 PCOS 风险升高有关, 遗传预测的瘤胃球菌 UCG 011、塞利单胞菌属与 PCOS 风险降低有关。经过验证和 Meta 分析合并, 放线菌属、链球菌属与 PCOS 仍存在统计学关联。

链球菌是一个大类, 包括肺炎链球菌、化脓性链球菌等约 50 种菌群, 是引发机体感染的常见病原体。链球菌可通过外膜成分 (如脂多糖) 刺激宿主免疫系

统, 引起炎症反应<sup>[11]</sup>。有研究发现 PCOS 患者链球菌科、链球菌属的丰度高于正常人群<sup>[12-13]</sup>。在 PCOS 患者中, 局部炎症水平增加可能与卵巢的异常生长和功能障碍有关<sup>[14]</sup>。因此, 链球菌科和链球菌属可能通过诱发慢性炎症参与了 PCOS 的病理过程<sup>[15]</sup>。本研究也发现了链球菌科、链球菌属与 PCOS 发生风险存在潜在因果关系, 但其具体机制有待进一步研究。

肥胖可能介导放线菌增加了 PCOS 风险。根据已有研究, PCOS 被认为与体重密切相关, 超过 50% 的患者存在超重或肥胖<sup>[12]</sup>。肥胖通常伴随着较高的胰岛素水平, 导致卵巢雄激素增加, 极大地促进了

PCOS 的发展<sup>[16]</sup>。另一方面,有研究发现肥胖患者放线菌的丰度高于正常体重者<sup>[17]</sup>,进一步支持了上述推测。但现有证据有限,还无法明确放线菌增加 PCOS 风险的机制。

瘤胃球菌 UCG 011 属于瘤胃球菌科,与人类疾病的关联研究较少。本研究发现瘤胃球菌 UCG 011 对 PCOS 的潜在保护作用,提示这一菌群可能是一种新的生物标志物。瘤胃球菌 UCG 011 能发酵膳食纤维产生短链脂肪酸,如乙酸、丙酸和丁酸等<sup>[18]</sup>。这些短链脂肪酸不仅是肠道细胞的重要能量来源,还具有抗炎作用,有助于减轻 PCOS 的症状和发病风险<sup>[19]</sup>。但这种关联及其潜在机制还有待证实。

塞利单胞菌被认为是胃肠道稳态的指标<sup>[20]</sup>。目前有限的研究结果表明,塞利单胞菌有利于维持胃肠道健康,可能在 PCOS 的发生发展中起到保护作用。但由于塞利单胞菌具有极氧敏感性,目前对它的特性描述还不充分<sup>[21]</sup>。

本研究结果揭示了肠道菌群与 PCOS 的因果关系,为进一步研究 PCOS 的发生发展提供了理论基础,为 PCOS 的防治提供了思路。但本研究使用的 PCOS 数据全部来自欧洲人群,可能影响结果推广性;并且采用了更宽松的阈值 ( $P < 1 \times 10^{-5}$ ) 筛选肠道菌群相关的 SNP,关联强度相对较弱,可能会产生假阳性结果。

#### 参考文献

- [1] JOHAM A E, NORMAN R J, STENER-VICTORIN E, et al. Polycystic ovary syndrome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10 (9): 668-680.
- [2] TREMELLEN K, PEARCE K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA): a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79 (1): 104-112.
- [3] GUO J B, SHAO J, YANG Y, et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review [J]. *Reproductive Sci*, 2022, 29 (1): 69-83.
- [4] QI X Y, YUN C C, SUN L L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Med*, 2019, 25 (8): 1225-1233.
- [5] KURILSHIKOV A, MEDINA-GOMEZ C, BACIGALUPE R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition [J]. *Nat Genet*, 2021, 53 (2): 156-165.
- [6] DAY F, KARADERI T, JONES M R, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14 (12): 1-20.
- [7] TYRMI J S, ARFFMAN R K, PUJOL-GUALDO N, et al. Leveraging northern European population history: novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37 (2): 352-365.
- [8] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J/OL]. *BMJ*, 2018, 362 [2024-07-05]. <https://doi.org/doi:10.1136/bmj.k601>.
- [9] PALMER T M, LAWLOR D A, HARBORD R M, et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors [J]. *Stat Methods Med Res*, 2012, 21 (3): 223-242.
- [10] BRION M J, SHAKHBAZOV K, VISSCHER P M. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42 (5): 1497-1501.
- [11] GONZALEZ F, CONSIDINE R V, ABDELHADI O A, et al. Saturated fat ingestion promotes lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (3): 934-946.
- [12] JOBIRA B, FRANK D N, PYLE L, et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (6): 2134-2144.
- [13] LIU R, ZHANG C H, SHI Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1-12.
- [14] VELEZ L M, SELDIN M, MOTTA A B. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Biol Reprod*, 2021, 104 (6): 1205-1217.
- [15] ABRAHAM GNANADASS S, DIVAKAR PRABHU Y, VALSALA GOPALAKRISHNAN A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303 (3): 631-643.
- [16] RACHON D, TEEDE H. Ovarian function and obesity-interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316 (2): 172-179.
- [17] DEL CHIERICO F, ABBATINI F, RUSSO A, et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: age-dependent differential patterns [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1-12.
- [18] XIE J, LI L F, DAI T Y, et al. Short-chain fatty acids produced by ruminococcaceae mediate alpha-linolenic acid promote intestinal stem cells proliferation [J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66 [2024-07-05]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100408>.
- [19] SALEHI S, ALLAHVERDY J, POURJAFAR H, et al. Gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS): understanding the pathogenesis and the role of probiotics as a therapeutic strategy [J/OL]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2024 [2024-07-05]. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10223-5>.
- [20] MUNOZ M, GUERRERO-ARAYA E, CORTES-TAPIA C, et al. Comprehensive genome analyses of *Sellimonas intestinalis*, a potential biomarker of homeostasis gut recovery [J]. *Microb Genom*, 2020, 6 (12): 1-11.
- [21] SEO B, YOO J E, LEE Y M, et al. *Sellimonas intestinalis* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2016, 66 (2): 951-956.