

益生菌对雌激素代谢及部分妇科相关疾病影响的研究进展

张 力^{1*}, 张艳霞², 李亚梅²

(1. 华北医疗健康集团邯矿总医院, 邯郸 056105; 2. 邯郸市妇幼保健院, 邯郸 056001)

摘 要: 人类肠道内包含的微生物与人类宿主之间保持着动态平衡, 一旦发生微生物群落失调, 可能会影响雌激素的代谢从而导致很多相关妇科疾病。妇科疾病可能改变全身各部位的微生物群, 而微生物群的组成可以影响妇科疾病的疗效。食品益生菌是服用一定数量后对人体健康有益的活的微生物, 通过益生菌对微生物群进行调节, 可能有助于提高妇科疾病的治疗效果。本文综述了雌激素代谢与常见妇科疾病的关系, 分析了益生菌调控体内雌激素代谢的主要途径, 并总结了益生菌在常见妇科疾病防治上的应用, 以期为食品益生菌在雌激素依赖性妇科疾病的预防和治疗提供理论参考。

关键词: 益生菌; 雌激素; 部分妇科疾病

Research progress on the effect of probiotics on estrogen metabolism and some gynecological diseases

ZHANG Li^{1*}, ZHANG Yan-Xia², LI Ya-Mei²

(1. Hanguang General Hospital of North China Medical Health Group, Handan 056105, China; 2. Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan 056001, China)

ABSTRACT: There is a dynamic balance between the microorganisms in the human intestine and the human host. Once the microbial community is out of balance, it may affect the metabolism of estrogen, which leads to many related gynecological diseases. Gynecological diseases may change the microbial groups in all parts of the body, in turn, the composition of the microbiota can affect the efficacy of gynecologic diseases. Food probiotics are living microorganisms that are beneficial to human health after taking a certain amount. The regulation of the microbiota through probiotics may help improve the treatment effect of gynecological diseases. This paper reviewed the relationship between estrogen metabolism and common gynecological diseases, analyzed the main ways of probiotics regulating estrogen metabolism *in vivo*, and summarized the application of probiotics in prevention and treatment of common gynecological diseases, in order to provide theoretical reference for the prevention and treatment of estrogen dependent gynecological diseases by probiotics.

KEY WORDS: probiotics; estrogen; partial gynecological diseases

*通信作者: 张力, 主要研究方向为妇科内分泌。E-mail: 9033569@qq.com

*Corresponding author: ZHANG Li, Hanguang General Hospital of North China Medical Health Group, Handan 056105, China. E-mail: 9033569@qq.com

0 引言

越来越多的研究发现,人类肠道内的微生物菌群在疾病的发生与治疗中都起着关键的作用。人体胃肠道是一个复杂的生态系统,最多可以容纳 10^{11} /g 管腔内含物的细菌细胞,人类肠道内包含的微生物的个体基因数量远远多于人类本身的基因组,这些微生物与人类宿主之间保持着动态平衡^[1]。微生物群落失调是一种病理性失衡,可能会助长很多疾病的风险。2001 年世界粮农组织和世界卫生组织《食品益生菌评价指南》中明确食品用益生菌(probiotic)是指“服用一定数量后对人体健康有益的活的微生物”,其有效性与活菌数量和菌种本身的性能密切相关。目前有很多食物都会添加益生菌以增加食品的保健功能,例如乳制品、功能性食品、发酵肉制品、膳食补充剂等。雌激素是脊椎动物体内的一类重要性激素,主要由卵巢分泌,作用于机体多个器官,并参与机体系统功能调节^[2]。雌激素是女性的关键性类固醇激素,主要在卵巢中合成并释放到血液中,通过对靶组织产生多种作用对妇科疾病的产生和发展产生影响^[3],现在研究表明一些益生菌有助于调控体内雌激素,但是市场上并没有将可以调控体内雌激素的益生菌用于治疗或预防常见妇科疾病的功能性食品中。

因此,本文综述了雌激素代谢与常见妇科疾病的关系,分析了益生菌调控体内雌激素代谢的主要途径,并总结了益生菌在常见妇科疾病防治上的应用,以期与设计和生产用于治疗 and 预防妇科疾病的益生菌功能食品提供理论参考。

1 雌激素的代谢方式

雌激素是衍生自 C-27 胆固醇的逐步降低的 C-18 类固醇激素。内源性雌激素的主要形式是雌二醇(在绝经前的非孕妇中占主导地位)、雌酮(在绝经后的优势中占主导地位)和雌三醇(在怀孕期间最高)^[4]。在肝脏中,雌激素及其代谢产物(包括通过羟基化和随后的甲基化作用生成的邻苯二酚雌激素)通过葡萄糖醛酸化或通过磺化作用经过胆汁进行代谢可以通过尿和粪便排出体外^[5-6]。对女性注射放射性标记的雌二醇、雌酮和雌三醇的研究表明,在胆汁中回收了约 65% 的雌二醇、48% 的雌酮和 23% 的雌三醇^[7-8],约 10% 至 15% 注射放射性标记的雌二醇、雌酮和雌三醇以共轭形式存在粪便中^[7],说明生物学上一定比例的雌激素会在循环中重新吸收。与肝脏结合的雌激素可通过肠道中具有 β -葡萄糖醛酸苷酶活性的细菌种类解除结合,从而使其重新吸收进入循环系统。尤其相关的是具有 β -葡萄糖醛酸苷酶和 β -葡萄糖苷酶的肠道细菌,它们是与雌激素解偶联有关的水解酶^[8]。雌激素的正常代谢如图 1^[1]所示。细菌 β -葡萄糖醛酸苷酶催化肝脏中产生的内源性 β -葡萄糖醛酸苷和饮食中发现的外源性 β -葡萄糖醛酸苷的水解,例如复杂的碳水化合物。肝葡萄糖醛酸化后,胆汁将许多代谢物,如类固醇激素和异生物素排入肠道。肠细菌 β -葡萄糖醛酸糖苷酶从结合的底物中去除葡萄糖醛酸(解偶联)可促进其各自糖苷配基的重吸收从而进入肝肠循环^[9]。

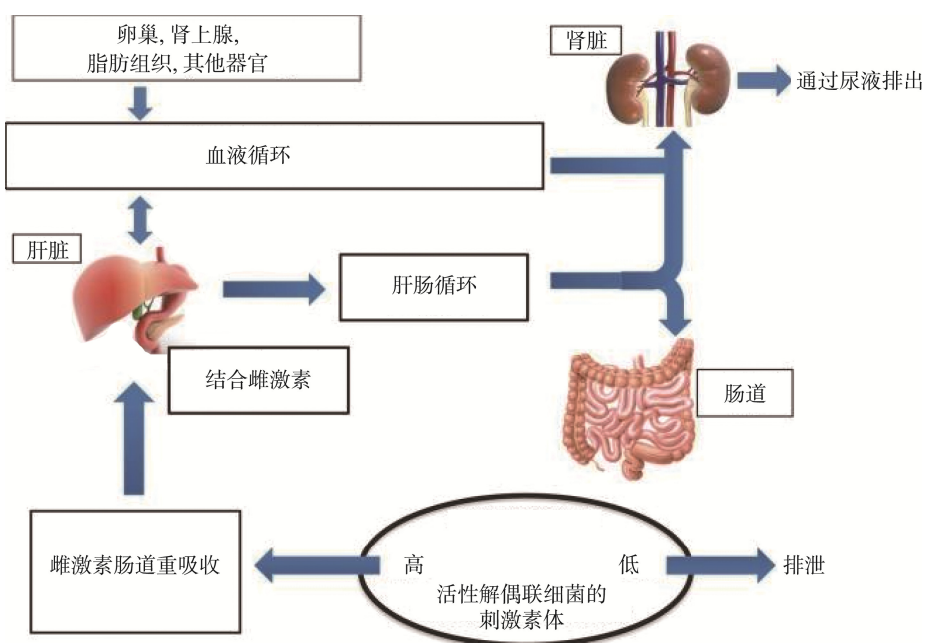


图 1 雌激素的正常代谢过程

Fig.1 Normal metabolism of estrogen

2 雌激素与部分常见妇科疾病

2.1 雌激素与乳腺癌的关系

在美国, 乳腺癌影响八分之一的女性, 是仅次于肺癌的女性癌症死亡的第二大主要原因^[10]。最常见的乳腺癌亚型是激素受体(hormone receptor, HR)阳性/人表皮生长因子(hormone receptor, HER)阴性, 占70%以上的患者^[11], 大部分发生在绝经后妇女中^[12]。而雌激素是公认的HR-阳性乳腺癌的病因的致病因素, 并起着启动和促进肿瘤生长中起重要作用^[13-14]。常春艳等^[14]分析了雌激素代谢相关酶在乳腺癌患者中表达水平和临床意义, 结果发现17 β 羟化类固醇脱氢酶在乳腺癌患者中的表达率显著升高, 而且在三期和四期病人体内表达水平更高。肖月^[15]发现雌激素受体与乳腺癌内分泌治疗耐药性成正相关关系。综合以上研究可以看出, 预防乳腺癌的重要措施之一就是调控体内的雌激素代谢, 将其浓度稳定在合适的水平。

2.2 子宫内膜异位与雌激素代谢的关系

子宫内膜异位症是指子宫宫腔外部有子宫内膜样组织的存在, 该疾病主要影响子宫附近的腹膜腔和卵巢, 通常在1~10育龄的妇女比较常见, 常引起不孕症等其他妇科疾病。临床上已经证实, 子宫内膜异位是雌激素依赖性疾病^[16-17]。ZEITOUN 等^[17]比较子宫内膜异位组织和子宫内膜正常组织后发现, 其芳香酶的表达增加而17 β 羟基类固醇脱氢酶(17 β -HSD)2型的表达量显著减少, 这就说明由于雌激素代谢紊乱, 导致患者体内雌二醇浓度增加, 从而导致子宫内膜异位的病症^[18]。郝娜等^[18]发现雌激素调控基因1rs13394619位点多态性与中国北方女性子宫内膜异位症易感性有关。因此, 雌激素代谢是否正常与子宫内膜异位的发病率关系密切, 合理调控雌激素代谢可以有效预防子宫内膜异位。

2.3 子宫内膜癌与雌激素代谢的关系

子宫内膜癌在全球女性中发病率和死亡率都很高, 而许多研究表明, 雌激素在子宫内膜癌的发展中起着至关重要的作用, 在没有血清或添加生长因子的情况下, 雌二醇可以刺激雌激素敏感性子宫内膜癌细胞。若体内雌激素含量过多, 体内多余的雌激素可以通过上调谷氨酰胺酶的水平来激活雌激素敏感性子宫内膜癌中的谷氨酰胺代谢。通过谷氨酰胺代谢调节途径, 雌激素可以促进细胞活力并抑制谷氨酰胺癌细胞的自噬^[19]。王晓虹等^[20]通过观察卵巢衰退患者的临床症状, 发现55~59岁的卵巢衰退患者的雌激素依赖性的子宫内膜癌的发病率很高。

2.4 雌激素对妇科炎症类疾病的影响

妇科炎症是指女性生殖器官的炎症, 是女性常见的妇科疾病。CHARLES^[21]发现, 雌激素一方面可以减少体内

促炎因子的表达, 另一方面可以抑制脂多糖诱导子宫上皮细胞分泌炎症细胞因子的产生, 从而抑制炎症反应。雌激素水平在阴道细菌定植中起关键作用。具体而言, 随着青春期的开始, 雌激素增加导致进一步增厚, 从而选择了葡萄糖发酵微生物。在青春期, 微生物群会进化并变得类似于成年女性的阴道微生物群。绝经期间雌激素水平的大幅下降导致阴道细菌组成进一步改变。在生命的这个阶段, 微生物组的主要是脆皮乳杆菌、内弯乳杆菌、阴道杆菌和小肠丙酸杆菌, 以及较低的丰满的葡萄球菌、双歧杆菌、双歧杆菌和酵母^[20]。WAGNER 等^[22]研究发现下调阴道上皮细胞中的核因子 κ B蛋白的表达, 从而抑制IL-6、IL-8、IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的表达。可以看出, 各种妇科炎症类疾病都与雌激素的代谢关系密切, 因此通过调节肠道菌群可能对于预防妇科炎症类疾病有一定帮助。

3 益生菌防治雌激素代谢类妇科疾病的途径

3.1 益生菌改善肠道菌群

肠道微生物中多种细菌参与雌激素代谢, 将肠道菌群中能代谢雌激素的基因统称为estrobolome基因。研究发现当肠道菌群紊乱时, 拥有estrobolome基因的细菌酶活性升高, 可以加快肠道中结合雌激素的解离及羟基化, 使肠肝循环中的游离雌激素水平升高, 营造一种内源性激素环境。这种内源性激素环境可直接或间接作用于卵巢、乳腺和子宫, 使雌激素依赖疾病的发病风险增加^[23]。而益生菌可以改善肠道菌群, 缩短肠道转运时间, 从而平衡体内的雌激素含量, 正常水平的雌激素可以促进上皮细胞的正常增殖和成熟, 雌激素与阴道上皮雌激素受体相结合, 促进糖原合成, 糖原经乳杆菌代谢为乳酸。阴道内的乳酸菌可以降低阴道pH值、丰富杀菌物质, 并通过生物屏障、免疫调节等机制维持阴道菌群的平衡^[24-25]。GOEDERT 等^[26]发现乳腺癌患者的肠道菌群与对照组相比有显著变化, 乳腺癌患者中发现较高水平的循环雌激素。总体而言, 这些数据表明肠道菌群, 雌激素组, 雌激素水平和乳腺癌等妇科疾病之间存在相关性, 可以考虑通过摄入富含益生菌的功能性食品或保健食品来调节肠道菌群, 从而维持雌激素的代谢平衡。

3.2 益生菌对 β -葡萄糖醛酸酶活性的影响

雌激素通过微生物分泌的 β -葡萄糖醛酸苷酶从其结合形式代谢为去结合形式, 这些“活性的”结合的, 未结合的雌激素进入血流, 随后作用于雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)和雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β), 使微生物具有通过涉及ER α 和ER β 的机制起作用的能力。雌激素和植物雌激素都可以通过与雌激素受体结合, 引发下游基因激活和表观遗传效应并触发细胞内信号级联反应而发挥基因组的作用。在这个过程中, 如果因肠道菌群

失调导致微生物多样性降低,可能导致体内雌激素分泌减少,从而可能导致子宫内膜增生、子宫内膜移位、乳腺癌等疾病的发生^[28]。一些学者研究了经口摄入的益生菌对于调节 β -葡萄糖醛酸酶活性的作用,例如,SHEN 等^[25-27]研究发现益生菌可以通过调节肠道菌群结构影响有机体 β -葡萄糖醛酸酶活性,从而调整机体雌激素水平。该研究利用嗜酸乳杆菌发酵乳饲喂大鼠 10 d 后发现,大鼠肠道内 β -葡萄糖醛酸酶活性开始降低,且停止饲喂 10 d 后, β -葡萄糖醛酸酶活性仍然持续降低。但嗜酸乳杆菌降低 β -葡萄糖醛酸酶活性的机理有待继续研究。此外,UCCELLO 等^[27]和 FAN 等^[28]等的研究发现乳杆菌属和双歧杆菌属可以降低肠道内产 β -葡萄糖醛酸酶菌群的比例,从而降低雌激素重吸收率和雌激素代谢类疾病的患病风险。综上所述,可以通过食用富含益生菌的功能性食品调控 β -葡萄糖醛酸酶的活性,从而调控体内雌激素的代谢。

3.3 益生菌改善肥胖

绝经后妇女体内雌激素大多来源于外周组织,尤其是脂肪组织。BLAKEMORE 等^[29]认为脂肪组织内的脂肪细胞、前脂肪细胞、间充质干细胞是芳香化酶的主要来源,而芳香化酶可以将体内的睾酮和雄烯二酮转化为雌二醇和雌酮。由于芳香化酶的水平 and 活性随着脂肪组织和年龄的增加逐渐上升,这在一定程度上可以导致雌激素水平的上升并最后导致绝经后妇女子宫内膜的增殖^[30]。因此,肠道菌群可以通过导致机体产生胰岛素抵抗和肥胖从而干扰机体的雌激素代谢。而经口摄入的体外益生菌可以对病原微生物生长产生的拮抗作用,并对肠粘膜和上皮的竞争性粘附(抗菌活性)增加肠粘液层的产生和肠通透性的降低(屏障功能),以及胃肠道免疫系统的调节(免疫调节)来改善机体由于肥胖产生的雌激素代谢紊乱^[31]。

4 食品益生菌用于部分相关妇科病的治疗

4.1 食品益生菌用于乳腺癌的治疗

食物中的益生菌在预防和治疗乳腺癌方面有潜在的作用,并且益生菌对于化疗诱发的副作用具有一定的缓解作用。DE-MORENO 等^[32]曾报道,一些益生菌菌株可以通过牛奶发酵释放生物活性代谢物,并且所释放的分子可以通过刺激免疫反应来阻止鼠乳腺肿瘤的生长。LAI 等^[33]用嗜热链球菌 14085 或婴儿双歧杆菌 14603 发酵豆浆,降低了豆浆中的皂苷和肌醇六磷酸的含量,并增加了总酚含量,从这种发酵豆奶饮料中获得的粗提物对人结肠癌细胞系 HT-29 和 Caco-2 的体外增殖表现出抑制作用。CHANG 等^[34]发现在乳腺癌模型中,发酵的豆浆饮料中的嗜酸乳杆菌,保加利亚乳杆菌,乳酸链球菌或双歧杆菌都可以抑制雌激素受体阳性的 MCF-7 人乳腺癌在小

鼠中的生长,他认为这种作用主要与活性氧的产生有关。在对于人类的研究中,LE 等^[35]在巴黎对 1010 乳腺癌患者和 1950 名非癌症类疾病的患者分别进行了调查,询问他们是否经常饮用酸奶制品,结果发现随着酸奶摄入量的增加,乳腺癌的风险显著降低。Van'T 等^[36]对 40~55 岁的日本女性进行调查,比较乳腺癌患者和健康女性的益生菌饮料的摄入量,结果发现,自青春期以来的益生菌每日摄入量与乳腺癌发病率呈负相关。由文献资料可以看出,对于益生菌对乳腺癌治疗的研究近年来主要集中在膳食调查、动物模型以及乳腺癌细胞模型中,而将益生菌直接用于乳腺癌的临床治疗鲜少报道。

4.2 食品益生菌用于子宫内膜异位和炎症的治疗

肠道与女性阴道菌群存在一些联系,因此,有学者尝试将利用口服食品益生菌改变女性阴道菌群模式的方式治疗子宫内膜异位和细菌性妇科炎症等疾病的治疗^[37]。月经和更年期使得阴道微生物群的急剧改变,特别是乳酸杆菌的减少,这种情况导致阴道加德纳菌和白色念珠菌的感染,从而导致子宫内膜异位和一些阴道炎症疾病^[38-40]。已经有一些研究表明口服益生菌可以影响阴道的免疫功能。JOO 等^[41]的研究结果表明口服嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和约翰逊乳杆菌菌株都可以有效减轻小鼠加德纳菌引起的阴道疾病。KIM 等^[42]利用车前草、龙胆草及其混合物可以显著降低小鼠肠道中的蛋白细菌并且增加了其体内的拟杆菌数量,从而抑制了肠道内脂多糖的产生,降低了 TNF- α 水平和过氧化物酶活性以及增加了 IL-10 的表达,结果显著减轻了小鼠加德纳菌诱导的炎症。对于肠道炎症的益生菌临床治疗主要是应用粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的方法改善患者的肠道菌群,但是该方法对于阴道菌群的微生物临床治疗暂时还未见报道^[43]。

5 结论与展望

女性生殖道与其他黏膜部位相似,含有一种特定部位的微生物群,在维持健康和体内平衡方面起着至关重要的作用^[44-49]。在大多数育龄妇女中,阴道和宫颈微环境的微生物群主要由乳酸菌属组成,它们通过共生关系使宿主受益。当失调发生时,免疫和代谢信号的改变会可能导致妇科疾病。生殖系统失调和特定细菌可能通过直接和间接的机制影响雌激素代谢的调节,在乳腺癌、子宫内膜癌、子宫内膜异位和其他妇科炎症的发生中起到重要作用。妇科疾病可能改变全身各部位的微生物群,而微生物群的组成可以影响妇科疾病的疗效。综上所述,未来可能可以通过经口摄入食用益生菌对体内微生物群进行调节,从而通过调节体内雌激素代谢提高妇科疾病的治疗效果。

参考文献

- [1] KWA M, PLOTTEL CS, BLASER MJ, *et al.* The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(8): 209–219.
- [2] 杨欣, 郑淑蓉. 植物雌激素对妇科疾病治疗作用的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2002, 37(4): 248–249.
- YANG X, ZHENG SR. Research progress of phytoestrogens in the treatment of women's diseases [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2002, 37(4): 248–249.
- [3] STORK S, VANDER-SCHOUW YT, GROBBEE DE, *et al.* Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: A critical appraisal [J]. *Trend Endocrin Metab*, 2004, (15): 66–72.
- [4] GRUBER CJ, TSCHUGGUEL W, SCHNEEBERGER C, *et al.* Production and actions of estrogens [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(5): 340–352.
- [5] ZHU BT, CONNEY AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: Review and perspectives [J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(1): 1–27.
- [6] SANDBERG AA, SLAUNWHITE WR. Studies on phenolic steroids in human subjects. II. The metabolic fate and hepato-biliary-enteric circulation of C14-estrone and C14-estradiol in women [J]. *J Clin Invest*, 1957, 36(8): 1266–1278.
- [7] ADLERCREUTZ H, JARVENPAA P. Assay of estrogens in human feces [J]. *J Steroid Biochem*, 1982, 17(6): 639–645.
- [8] MANACH C, SCALBERT A, MORAND C, *et al.* Polyphenols: Food sources and bioavailability [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(5): 727–747.
- [9] KOHLER BA, SHERMAN RL, HOWLADER N, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(6): 156–176.
- [10] ANDERSON WF, KATKI HA, ROSENBERG PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2011, 103(18): 1397–1402.
- [11] CHAKRABARTI S, LEKONTSEVA O, DAVIDGE ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation [J]. *Iubmb Life*, 2008, 60(6): 376–82.
- [12] TRICHOPOULOS D. Hypothesis: Does breast cancer originate in utero? [J] *Lancet*, 1990, 335(8695): 939–940.
- [13] LAGIOP P. Intrauterine exposures, pregnancy estrogens and breast cancer risk: where do we currently stand? [J] *Breast Cancer Res*, 2006, 8(6): 112.
- [14] 常春艳, 陈大千. 雌激素代谢相关酶在乳腺癌患者中的表达及临床意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(8): 641–644.
- CHANG CY, CHEN DQ. Expression and clinical significance of estrogen metabolism-related enzymes in breast cancer patients [J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*, 2020, 23(8): 641–644.
- [15] 肖月. 雌激素受体与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性分析[J]. *当代医学*, 2020, 26(19): 168–170.
- XIAO Y. The correlation analysis between estrogen receptor and endocrine therapy resistance of breast cancer [J]. *Contemp Med*, 2020, 26(19): 168–170.
- [16] MARQUARDT RM, KIM TH, SHIN JH, *et al.* Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 20(15): 3822.
- [17] ZEITOUN K, TAKAYAMA K, SASANO H, *et al.* Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: Failure to metabolize 17beta-estradiol [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, (83): 4474–4480.
- [18] 郝娜, 贾亚静, 田芸婕, 等. 乳腺癌雌激素调控基因 1 rs 13394619 位点单核苷酸多态性与子宫内膜异位症易感性的关系[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(4): 68–72.
- HAO N, JIA YJ, TIAN YJ, *et al.* The relationship between single nucleotide polymorphisms of estrogen regulatory gene 1 rs 13394619 and susceptibility to endometriosis in breast cancer [J]. *Chin J Fam Plan Obstet Gynecotokol*, 2020, 12(4): 68–72.
- [19] ZHOU WJ, ZHANG J, YANG HL, *et al.* Estrogen inhibits autophagy and promotes growth of endometrial cancer by promoting glutamine metabolism [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 99–107.
- [20] 王晓虹, 石延芳. 卵巢衰退对雌激素依赖性疾病的发生情况的影响[J]. *航空航天医学杂志*, 2020, 31(4): 423–425.
- WANG XH, SHI YF. The influence of ovarian decline on the occurrence of estrogen-dependent diseases [J]. *Aerosp Med*, 2020, 31(4): 423–425.
- [21] CHARLES R. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, (10): 156–162.
- [22] WAGNER MB, WAITE DW, TAYLOR MW. Evaluating variation in human gut microbiota profiles due to DNA extraction method and inter-subject differences [J]. *Frontiers Microbiol*, 2020, (6): 105–110.
- [23] 王秀伶, 王焯. 膳食中的植物雌激素、肠道菌群与人类健康[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(35): 4660–4676.
- WANG XL, WANG Y. Dietary phytoestrogens, intestinal flora and human health [J]. *World Chin J Digest*, 2016, 24(35): 4660–4676.
- [24] 黄海敏, 蓝秀万, 吴耀生. 肠道微生物与性激素相关疾病研究进展[J]. *生物技术通报*, 2020, 36(2): 77–82.
- HUANG HM, LAN XW, WU YS. Research progress of intestinal microbes and sex hormone-related diseases [J]. *Biotechnol Bullet*, 2020, 36(2): 77–82.
- [25] SHEN RL, DANG XY, DONG JL, *et al.* Effects of oat β -glucan and barley β -glucan on fecal characteristics, intestinal microflora, and intestinal bacterial metabolites in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(45): 11301–11308.
- [26] GOEDERT G, JONES X, HUA X, *et al.* Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2015, 107(8): 156–162.
- [27] UCCELLO M, MALAGUARNERA G, BASILE F, *et al.* Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention [J]. *BMC Surg*, 2012, 12(S1): 35–36.
- [28] FAN YJ, CHEN SJ, YU YC, *et al.* A probiotic treatment containing *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Enterococcus* improves IBS symptoms in an open label trial [J]. *Zhejiang Univ Sci B*, 2006, 7(12): 987–991.
- [29] BLAKEMORE JF. Aromatase: Contributions to physiology and disease in women and men [J]. *Physiology*, 2016, 31(4): 258.
- [30] O'CONNOR KA. Total and unopposed estrogen exposure across stages of the transition to menopause [J]. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*, 2009, 18(3): 828–36.
- [31] ABENAVOLI L, SCARPELLINI E, COLICA C, *et al.* Gut microbiota and obesity: A role for probiotics [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2690–2696.

- [32] DE-MORENO LA, MATAR C, LEBLANC N, *et al.* Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on a murine breast cancer model [J]. *Breast Cancer Res*, 2005, (7): 477–486.
- [33] LAI LR, HSIEH SC, HUANG HY, *et al.* Effect of lactic fermentation on the total phenolic, saponin and phytic acid contents as well as anti-colon cancer cell proliferation activity of soymilk [J]. *J Biosci Bioeng*, 2013, (115): 552–556.
- [34] CHANG WH, LIU JJ, CHEN CH, *et al.* Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells by fermented soy milk [J]. *Nutr Cancer*, 2002, (43): 214–226.
- [35] LE MG, MOULTON LH, HILL C, *et al.* Consumption of dairy produce and alcohol in a case-control study of breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1986, (77): 633–636.
- [36] VAN'T VEERP, DEKKER JM, LAMERS JW, *et al.* Consumption of fermented milk products and breast cancer: A case-control study in the Netherlands [J]. *Cancer Res*, 1989, (49): 4020–4023.
- [37] QUARANTA G, SANGUINETTI M, MASUCCI L. Fecal microbiota transplantation: A potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 26(10): 2653–2660.
- [38] 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]. *Sci Rep*, 2019, (18): 2204–2214.
- [39] MARCONI C, CRUCIANI F, VITALI B, *et al.* Correlation of atropobium vaginae amount with bacterial vaginosis markers [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2012, (16): 127–132.
- [40] AMABEBE E, ANUMBA DOC. The vaginal microenvironment: The physiologic role of *Lactobacilli* [J]. *Front Med*, 2018, (5): 181–187.
- [41] JOO HM, HYUN YJ, MYOUNG KS, *et al.* *Lactobacillus johnsonii* HY7042 ameliorates *Gardnerella vaginalis*-induced vaginosis by killing *Gardnerella vaginalis* and inhibiting NF- κ B activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, (11): 1758–1765.
- [42] KIM DE, KIM JK, HAN SK, *et al.* *Lactobacillus plantarum* NK3 and *Bifidobacterium longum* NK49 alleviate bacterial vaginosis and osteoporosis in mice by suppressing NF- κ B-linked TNF- α expression [J]. *J Med Food*, 2019, (22): 1022–1031.
- [43] MARCONI C, CRUCIANI F, VITALI B, *et al.* Correlation of atropobium vaginae amount with bacterial vaginosis markers [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2012, (16): 127–132.
- [44] 冯巧, 胡花, 戴海燕. 生殖道微生物与妇科恶性肿瘤的相关性研究进展[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(10): 1320–1323.
- FENG Q, HU H, DAI HY. Research progress on the correlation between reproductive tract microorganisms and gynecological malignancies [J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2019, 30(10): 1320–1323.
- [45] WALTHER A, JUN C, FRANCESCO M, *et al.* Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer [J]. *Genom Med*, 2016, 8(1): 1046–1056.
- [46] WETERING FT, VERLEYE L, ANDREYEV HJ, *et al.* Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (4): 1115–1121.
- [47] STACEY R, GREEN JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance [J]. *Therapeutic Adv Chron Dis*, 2014, 5(1): 15–29.
- [48] WEDLAKE LJ, SHAW C, WHELAN K, *et al.* Systematic review: The efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(11): 1046–1056.
- [49] LAWRIE TA, GREEN JT, BERESFORD M, *et al.* Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): 2529–2535.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介

张 力, 主要研究方向为妇科内分泌。
E-mail: 9033569@qq.com