

项目名称:肠道菌群和胆汁酸调控多囊卵巢综合征发病的新机制及干预途径

项目主要经费来源及数额:

1. 国家重点研发计划（20万）
2. 国家自然科学基金创新群体、重点、优青、面上项目（10万）
3. 北京大学临床医学+X项目（30万）

所属领域（在代码前打“√”）

01 数学、物理、天文、力学；02 化学、化工、纺织；03 材料、冶金；04 计算机、自动化、电子、通讯、仪器科学与技术；√05 与人体研究有关的生物学、医学、药学；06 农学、林学、畜牧兽医学、水产学和与以上研究内容相关的生物学；07 地球、海洋、大气、资源、矿业；08 环境、土木、建筑、水利；09 能源、交通；10 航空航天、机械、电气；11 管理科学；12 国际合作

合作单位（排序）:

无。

项目简介（严格限 500 字以内）:

- 1、立项依据:** 多囊卵巢综合征（PCOS）是一种临床表现高度异质性的内分泌代谢紊乱症候群，是育龄妇女无排卵性不孕最主要的原因。其发病机制不清，缺乏病因学治疗手段。
- 2、主要创新点:** 此研究从临床问题出发，揭示了肠道菌群紊乱促发 PCOS 的新机制。全面揭示了 PCOS 患者与健康人比较的肠道菌群差

异；发现 PCOS 患者普通拟杆菌 (*B. vulgatus*) 显著升高，肠道菌代谢产物胆汁酸甘氨脱氧胆酸 (GDCA) 与牛磺熊去氧胆酸 (TUDCA) 的水平明显降低；移植 PCOS 患者肠道菌或 *B. vulgatus* 菌种重塑小鼠肠道菌群后，呈现 PCOS 样表型，且伴随肠道免疫因子 IL-22 的下降；给予 PCOS 小鼠胆汁酸 GDCA 或 IL-22 治疗后，显著改善激素异常、动情周期紊乱、卵巢多囊样变、生育力下降与胰岛素抵抗；机制研究揭示，胆汁酸激活肠道 3 型固有淋巴细胞的 GATA3 通路刺激 IL-22 分泌，进一步促进白色脂肪棕色化而改善 PCOS 表型。本研究揭示了肠道菌—胆汁酸—IL22 轴在 PCOS 发病中的关键作用。阐明了肠道菌与胆汁酸调控 ILC3 细胞分泌 IL-22 的新机制，为防治 PCOS 提供了新视角。

3、标志性成果：本研究于 2019 年 8 月发表在 *Nature Medicine* 杂志，*Nature Reviews Endocrinology*、*Nature Reviews Drug Discovery* 和 *Cell Metabolism* 杂志发表述评或亮点介绍了本成果，认为本研究充分揭示了肠道菌群改变与 PCOS 发病的因果关系，阐明肠道菌群、胆汁酸、IL-22 是治疗 PCOS 的新靶点。

主持人及主要完成人简介：

主持人：

乔杰，中国工程院院士、医学博士、教授、博士生导师、主任医师、973 首席科学家、国家杰出青年基金获得者、长江学者特聘教授、新世纪百千万人才。研究方向是生殖生物学与生殖疾病发病机制与治疗。1990 年北京医科大学毕业后，一直从事生殖健康相关的临床与

基础研究工作，曾作为访问学者在香港大学学习，并曾于美国斯坦福大学做博士后研究。

任国家妇产疾病临床医学研究中心主任，教育部辅助生殖重点实验室主任，北京生殖内分泌和辅助生殖重点实验室主任，中华医学会妇产科学分会副主任委员，中国遗传学会副理事长，中国女医师协会会长，国家卫生和计划生育委员会生殖健康重点实验室学术委员会主任，中国医师协会生殖医学专业委员会主任，北京医学会生殖分会主任委员、卫生部辅助生殖技术培训基地主任，国际生育学会联合会科学委员会（IFFS）董事会成员兼地方理事会主席，AE-PCOS 世界高雄激素血症学会常务委员，《生殖与避孕》、《中国微创外科杂志》、*Human Reproduction Update* (中文版)杂志主编。以通讯作者或第一作者在 *Science*、*Nature*、*Cell*、*Lancet* 等杂志发表 SCI 论文 210 篇；主编我国首部生殖医学专业高等教育国家级规划教材《生殖工程学》、“十二五”国家重点图书《生育力保护和生殖储备》等 11 部著作；“十一五”、“十二五”国家科技支撑计划项目负责人；获得国家科技进步二等奖 3 项（第一完成人两项、第二完成人一项）、何梁何利科学与技术进步奖、谈家桢生命科学奖；是教育部辅助生殖重点实验室和“创新团队”带头人，培养了一支基础与临床相结合的创新团队，通过基础研究成果的临床转化，为中国不孕症诊疗与预防体系的建立做出重要贡献。带领团队从人类配子胚胎发育的遗传和表观遗传机制入手，不断揭示生殖障碍性疾病如多囊卵巢综合征、子宫内膜容受性及反复着床失败等病理发病机制，同时积极将基础研究成果转化至临床实践，成

功研发胚胎基因诊断新技术；不断完善临床不孕症诊疗规范，建设生育力保护保存平台，为改善女性生育力、防治遗传性出生缺陷提供了新途径。

主要完成人：

姜长涛，北京大学基础医学院生理学与病理生理学系研究员，副主任，分子心血管学教育部重点实验室 PI，博士生导师。1999 年进入北京大学临床专业，2009 年获得北京大学生理学博士学位，同年进入美国国立卫生研究院（NIH）进行博士后研究工作，于 2014 年以北京大学“百人计划”全职回国，作为独立 PI 组建研究团队，主要从事代谢性疾病发病的机制研究，重点关注肠道菌群及代谢产物在其中的作用。回国后近 5 年以通讯作者在 *Nature Medicine* (3)、*Cell Metabolism*、*Diabetes* (2)、*EBioMedicine* 及 *Journal of Biological Chemistry* (2) 等杂志发表 SCI 论文 13 篇。作为项目负责人主持基金委杰出青年科学基金、优秀青年科学基金、重大研究计划及科技部重点研发计划等 8 项基金，作为骨干获得基金委创新群体。入选教育部“长江学者奖励计划”青年学者，中组部“万人计划”青年拔尖人才，以及北京市科技新星。受邀在 *Nature Review Endocrinology*、*Gastroenterology* 等期刊撰写综述 2 篇。作为共同执行主席，主办中国科协第 295 次青年科学家论坛“代谢调控与靶标发现前沿会”，并担任中国生物物理学会代谢生物学分会副秘书长等学术任职。带领团队从器官间交互调控角度探究代谢性疾病发病的机制，发现鞘脂神经酰胺是介导肠—肝对话的关键介质，筛选出内源性胆汁酸与肠 HIF2

特异性抑制剂用于代谢性疾病的治疗,发现脂肪 HIF1/2—神经酰胺代谢轴介导脂肪—肝脏对话,是治疗代谢性疾病的新靶标。

庞艳莉, 北京大学第三医院副研究员, 硕士生导师。1999-2009 年就读于北京大学医学部, 获临床医学学士学位和免疫学博士学位。2009-2014 年在美国国立卫生研究院和北京大学医学部做博士后研究。2014 年至今, 在北京大学第三医院任助理研究员、副研究员。教育部辅助生殖教育部重点实验室的研究骨干, 主要从事不孕症发病机制研究, 发现巨噬细胞亚群变化、肠道菌群参与了多囊卵巢综合征的发生发展, 为寻找治疗无排卵性不孕症新靶点提供了有效的理论依据。发表 SCI 文章 18 篇, 其中在 *Nat Med, Cancer Discov, J Mol Cell Cardiol* 等杂志以第一、共同第一或共同通讯作者发表 SCI 论文 9 篇。主持国家自然科学基金委青年基金项目、国家重点研发计划子课题、中华医学会科研专项基金、北京大学临床医学+X 青年项目等基金。参与获得 2 项国家专利。

对完成项目有特别贡献的 45 岁以下的其他学术骨干情况介绍

齐新宇, 2014 年本科毕业于河北医科大学, 2019 年毕业于北京大学医学部, 获得妇产科学博士学位, 师从乔杰院士, 主要研究方向为 PCOS 炎症及代谢异常及其发病机制。毕业后于北京大学第三医院做博士后研究。主要发现了高同型半胱氨酸血症可以通过加重 PCOS 患者的胰岛素抵抗而进一步加重 PCOS 的分子机制; 并揭示了肠道菌群改变与 PCOS 发病的因果关系, 阐明了肠道菌群、胆汁酸、IL-22 是治疗 PCOS 的新靶点。

云楚宇，本科毕业于西北农林科技大学动物医学院（2012-2017年），现博士就读于北京大学基础医学院生理学与病理生理学系，导师为姜长涛研究员（2017年-现在），副导师为北京大学第三医院庞艳莉副研究员。博士期间主要研究方向为肠道菌群及其代谢产物通过肠道免疫调控多囊卵巢综合征。主要利用宏基因组测序分析、代谢组学等技术检测PCOS患者肠道菌群及其菌群代谢物的变化，发现胆汁酸GDCA可通过激活肠道3型固有淋巴细胞（ILC3）的GATA3通路刺激IL-22分泌改善PCOS表型。

李蓉，北京大学第三医院主任医师，教授，博士生导师，北京大学第三医院妇产科主任，生殖医学中心主任。任亚太生殖医学会（ASPIRE）子宫内膜和着床学组副主任委员，中国医师协会生殖医学专业委员会副主任委员，中国医疗保健国际交流促进会生殖医学分会常务委员兼秘书长。《NEJM 医学前沿》《*Human Reproduction Update* 中文版》《中华生殖与避孕杂志》杂志编委。1998年毕业于北京医科大学临床医学专业，同年进入北京大学第三医院妇产科工作，2003年进入北京大学第三医院生殖中心开始专攻生殖内分泌疾病、不孕症和辅助生殖技术的临床工作，特别是多囊卵巢综合征等。先后到新西兰、英国和德国进行成人教育学和生殖伦理学方面的培训。主持国家自然科学基金、面上项目，科技部十二五国家科技支撑计划、十三五国家重点研发计划、首都卫生发展科研专项重点攻关项目等课题。近五年以第一或通讯作者（含共同）在*Nature*等杂志发表SCI论文26篇，获国家科技进步二等奖三次（第三、第六、第四），全国妇幼健康科技成果

二等奖（第一）等奖励。主要研究女性生殖内分泌疾病的调控机制，揭示生殖内分泌紊乱致子宫内膜容受性下降机制，阐明人囊胚滋养外胚层细胞发育的表观调控机制，明确神经-内分泌-生殖网络影响子宫内膜容受性。

项目的特色、创新点及标志性成果

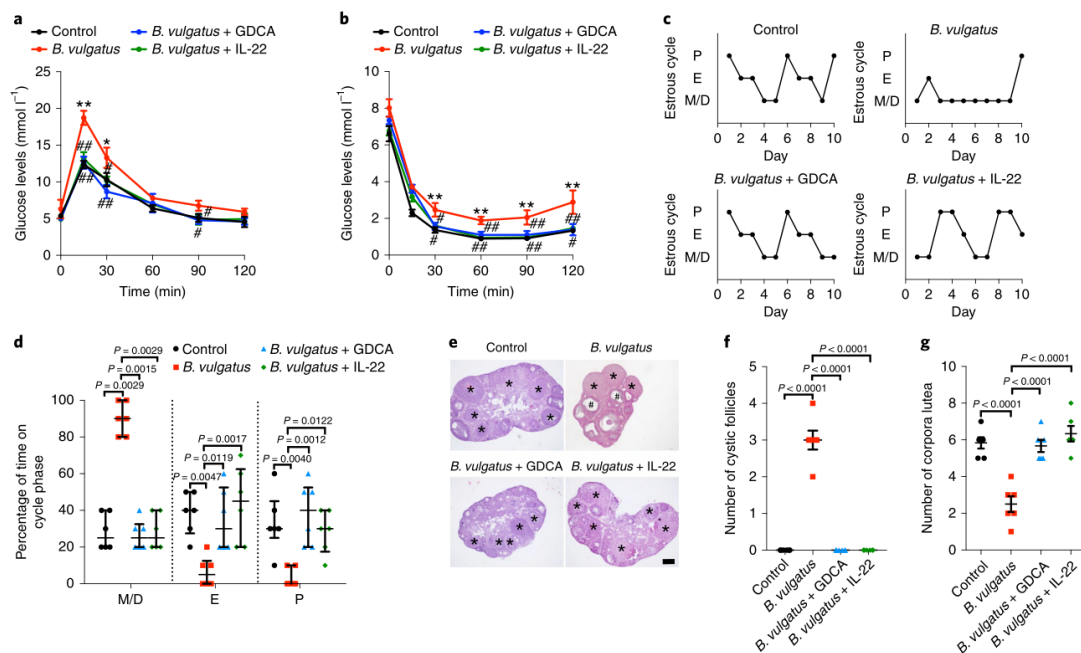
项目的特色:

多囊卵巢综合征（PCOS）是一种临床表现高度异质性的内分泌代谢紊乱症候群，是育龄妇女无排卵性不孕最主要的原因，以高雄激素、排卵异常和卵巢多囊样改变为特征，常伴发胰岛素抵抗。其发病机制仍不清楚，缺乏病因学治疗手段。

乔杰教授团队对 PCOS 的人群特点、临床特征、致病机制和诊疗策略开展了一系列研究，调查得出我国 PCOS 的患病率在 5.61%，并提出符合我国人群特点的高雄诊断标准，并通过筛选遗传易感基因、揭示糖脂氨基酸代谢障碍、探索慢性炎症致病机制等，拓展了 PCOS 的病因学研究，为其预防及治疗提供了靶点，在国际处于领先地位。

越来越多研究表明，肠道菌群与人类的许多疾病关系密切。我们前期的系列研究成果揭示肠道菌—胆汁酸代谢轴是治疗 2 型糖尿病等代谢性疾病的关键新靶标，提出代谢病肠治的新理论。PCOS 主要表现出高雄血症、多囊化卵巢、肥胖、血脂紊乱和胰岛素抵抗等生殖与代谢异常两方面。PCOS 患者可通过调整生活方式，增强机体代谢，从而能够改善高雄血症与胰岛素抵抗等。基于此背景以及我们的前期研究结果，我们聚焦肠道菌群在 PCOS 患者的发病过程中的作用。

本项目研究发现揭示了 PCOS 患者与健康人群比较的肠道菌群差异。PCOS 患者肠道普通拟杆菌 (*B. vulgatus*) 丰度的显著升高, 是导致其肠道菌群异常的首要因素。肠道菌代谢产物胆汁酸甘氨酸脱氧胆酸 (GDCA) 与牛磺熊去氧胆酸 (TUDCA) 的水平明显降低, 并与 *B. vulgatus* 丰度呈负相关关系。PCOS 患者的肠道菌移植或者给予 *B. vulgatus* 菌种重塑小鼠肠道菌群后, 呈现 PCOS 样表型, 且伴随着肠道免疫因子 IL-22 的水平下降。给予 PCOS 样小鼠胆汁酸 GDCA 或 IL-22 治疗后, 可显著改善激素异常、动情周期紊乱、卵巢多囊样变、生育力下降与胰岛素抵抗。机制研究揭示, 胆汁酸通过激活肠道 3 型固有淋巴细胞 (ILC3) 的 GATA3 通路刺激 IL-22 分泌, 进一步促进白色脂肪棕色化以及抑制卵巢局部炎症, 进而改善 PCOS 样表型。



图一：胆汁酸或 IL-22 改善 PCOS 样小鼠的胰岛素抵抗及卵巢功能

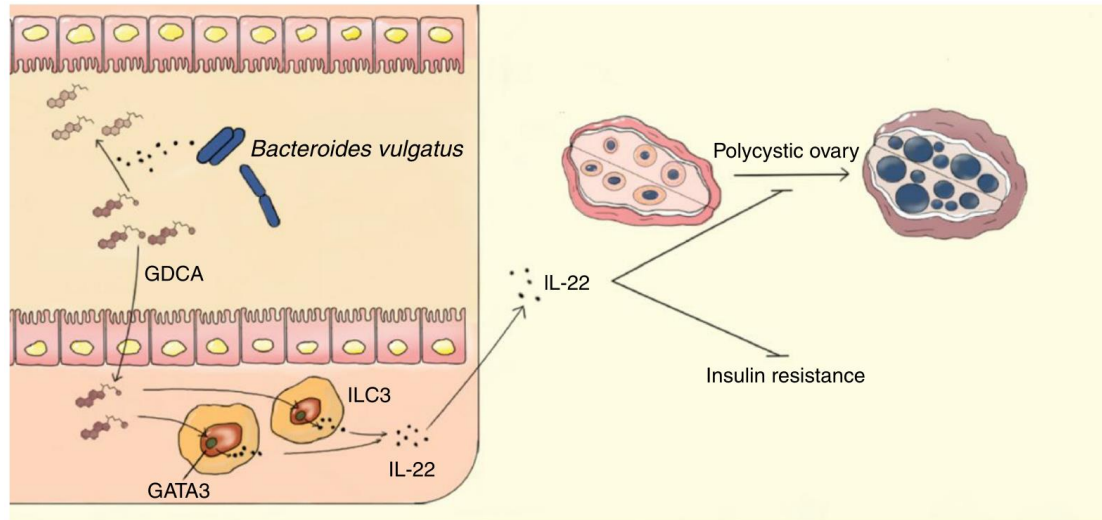
创新点：

本研究阐明了肠道菌与胆汁酸调控肠道 ILC3 细胞分泌 IL-22 的

新机制，为防治 PCOS 提供了新视角。

- 1, 全面地揭示了中国人群 PCOS 患者与健康人群比较的肠道菌群差异，发现了肠道菌的代谢产物胆汁酸在 PCOS 患者中的特征性变化谱，并揭示肠道菌群变化及胆汁酸改变的关联及可能的机制。为肠道菌群功能解析及其在 PCOS 或其他卵巢功能障碍疾病中的作用奠定研究基础。
- 2, 通过 PCOS 患者肠道菌群移植及单菌种灌胃的方法，证明了 PCOS 患者肠道菌群的致病性，并阐明了普通拟杆菌 (*B. vulgatus*) 本身可以诱导 PCOS 表型，这是 PCOS 病因学研究和微生物群-宿主相互作用领域中的一项重大进展，即肠道菌群紊乱可导致小鼠 PCOS 样改变，为临床治疗中改善 PCOS 患者的菌群微生态提供了明确的理论依据。
- 3, 发现 PCOS 肠道免疫系统变化情况，体外实验表明胆汁酸 GDCA 和 TUDCA 可以促进肠道 ILC3 细胞中 IL-22 的产生，并且经胆汁酸处理的 ILC3 细胞在体外上调了胆汁酸受体 TGR5 和 GATA3，首次证明了胆汁酸可以通过 TGR5-cAMP-GATA3 信号传导调节 IL-22 的表达，揭示在 PCOS 中，肠道菌群代谢产物胆汁酸通过调控肠道免疫系统影响机体代谢，阐明胆汁酸-IL-22 调控 PCOS 发病的新机制。
- 4, 在给予 PCOS 样小鼠胆汁酸或 IL-22 治疗后，可显著改善其激素异常、动情周期紊乱、卵巢多囊样变、生育力下降与胰岛素抵抗等症状。明确了胆汁酸、IL-22 对 PCOS 的治疗作用及机制，

为 PCOS 的临床干预提供新方案。



图二：肠道菌群-胆汁酸-IL-22 轴调控多囊卵巢综合征发病示意图

标志性成果：

本研究发表在 2019 年 8 月 *Nature Medicine* 杂志。推荐介绍生命科学及临床医学亮点研究工作的 *Nature Reviews* 系列杂志：*Nature Reviews Endocrinology* 和 *Nature Reviews Drug Discovery* 杂志分别刊发了对我们肠道菌群在 PCOS 中作用成果的亮点介绍“IL-22 links gut microbiota to PCOS”和“Role of the gut microbiota in PCOS”。生殖神经内分泌专家法国里尔大学 Paolo Giacobini 教授在 *Cell Metabolism* 杂志发表述评“Don't Trust Your Gut: When Gut Microbiota Disrupt Fertility”，将我们的工作绘图并进行高度评价认可，认为本研究充分揭示了肠道菌群改变与 PCOS 发病的因果关系，阐明肠道菌群、胆汁酸、IL-22 是治疗 PCOS 的新靶点。研究成果“胆汁酸作为制备治疗 PCOS 药物的应用及药物制剂”及“IL-22 作为制备治疗 PCOS 药物的应用及药物制剂”已申报国家发明专利。