

本文引用: 王浩贤, 李久现, 刘妍, 张柯, 王玉玉. 基于“微生物-肠-脑轴”理论探讨从心脾论治卵巢储备功能减退的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(2): 426-432.

基于“微生物-肠-脑轴”理论探讨从心脾论治卵巢储备功能减退的研究进展

王浩贤^{1,2}, 李久现^{1*}, 刘妍^{1,2}, 张柯^{1,2}, 王玉玉^{1,2}

1. 河南中医药大学第一附属医院妇产科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000

[摘要] 卵巢储备功能减退(DOR)作为女性常见的生殖内分泌疾病之一,其发病机制尚未完全明确。最新研究表明,以肠道菌群为主的微生物组学与DOR的发生密切相关。中医学认为,DOR的发病既责之于肾元亏虚,又因于心、脾功能失常,调补心脾可有效改善DOR的临床症状。本文基于“微生物-肠-脑轴”理论,总结中医药从心脾论治DOR的作用机制,以期为中医药治疗DOR提供新思路。

[关键词] 卵巢储备功能减退; 微生物-肠-脑轴; 心脾; 肠道菌群; 中医药; 神经递质

[中图分类号] R271

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.02.030

Research progress on treating diminished ovarian reserve from the perspective of the heart and spleen based on the "microbial-gut-brain axis" theory

WANG Haoxian^{1,2}, LI Jiuxian^{1*}, LIU Yan^{1,2}, ZHANG Ke^{1,2}, WANG Yuyu^{1,2}

1. Obstetrics and Gynecology Department, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. The First Clinical Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

[Abstract] Diminished ovarian reserve (DOR), as one of the common reproductive endocrine diseases in women, has an incompletely elucidated pathogenesis. Recent studies have indicated a close association between microbiomics, primarily centered around the gut microbiota, and the occurrence of DOR. TCM believes that the pathogenesis of DOR is attributed to both kidney essence deficiency and dysfunction of the heart and spleen. Regulating and nourishing the heart and spleen can effectively ameliorate the clinical symptoms of DOR. Based on the "microbiome-gut-brain axis" theory, this article summarizes the mechanisms underlying TCM treatment of DOR from the perspective of the heart and spleen, aiming to provide novel insights for TCM interventions in DOR management.

[Keywords] diminished ovarian reserve; microbial-gut-brain axis; the heart and spleen; gut microbiota; Chinese Medicine; neurotransmitters

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是女性常见的内分泌紊乱性疾病,具体表现为女性卵巢内卵母细胞的数量呈减少趋势和(或)卵母

细胞质量下降,同时伴有抗米勒管激素水平降低、窦卵泡计数减少、卵泡刺激素水平升高以及月经失调甚至闭经等症状^[1-2]。据不完全统计,目前DOR的发

[收稿日期] 2025-09-08

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20230689); 河南省卫生健康委员会国家中医临床研究基地科研专项(2022JDZX011)。

[通信作者] * 李久现, 女, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: lijuxian1982@163.com。

病率为10%~35%,且发病率逐年攀升,呈年轻化的趋势^[3]。卵巢储备功能的下降不仅导致女性生育力减退,而且还容易因激素波动出现潮热、盗汗、睡眠障碍等一系列围绝经期综合征,甚至增加骨质疏松症、心脑血管疾病等多种疾病的风险,严重影响广大女性的身心健康^[4]。若不及时加以干预,就会发展为早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI),最终演变为卵巢早衰。现代医学主要采用激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)改善卵巢功能,然而,该治疗方案存在一定局限性,长期用药可能诱发动静脉血栓、子宫内膜异常增生及乳腺癌等并发症^[5],这种治疗困境促使研究人员积极探索更安全有效的干预策略。

肠道菌群作为人体“第二基因组”,通过与宿主建立动态平衡关系,参与机体的营养代谢、免疫稳态、神经内分泌调节等多维度生理过程^[6-7]。基于“微生物-肠-脑轴”理论框架的研究证实,肠道菌群可通过多重途径对卵巢功能产生调控作用^[8]。“微生物-肠-脑轴”涉及多种神经系统,能够通过下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamus-pituitary-ovarian, HPO)轴调节卵巢功能^[9]。当肠道菌群的结构和功能发生变化时,会影响到肠道周围神经系统的代谢产物与神经递质的释放,最终影响远端靶器官,调节卵巢激素的合成与分泌^[10]。在中医学中,肠道菌群属于消化系统的范畴,与脾关系密切;大脑特指中枢神经系统,与心息息相关^[11]。因此,文章衷中参西,基于“微生物-肠-脑轴”理论,探讨从心脾论治DOR的相关研究进展,并综述如下。

1 “微生物-肠-脑轴”与DOR的关系

肠道微生物群构成了一个规模庞大、结构复杂的生态系统,其中包含约100万亿种微生物,其数量与人类细胞总数相当,它们与宿主保持共生关系,在人体生理的各个环节发挥作用,被称为“被遗忘的器官”^[12]。肠道菌群主要由细菌、古细菌、真菌、病毒及噬菌体等构成,其中细菌种类最为繁多,绝大多数的肠道细菌归属于厚壁菌门、拟杆菌门、变形杆菌门和放线菌门,健康个体的肠道菌群中以厚壁菌门和拟杆菌门占主导地位^[13]。这种共生的微生物群及其特定的代谢产物为肠道上皮提供能量,共同维持肠道微生物屏障,以防止病原菌的入侵并促进肠道稳态^[14],从而调节机体的免疫、内分泌、氧化应激等诸多环节^[15]。

有研究发现,肠道菌群与大脑之间存在基于神经递质、细菌代谢物、内分泌系统和免疫机制的双向调节通道^[16],主要由中枢神经系统、肠道神经系统及肠道等构成,并与HPO轴密切相关^[9]。

肠道微生物主要通过分泌 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺(dopamine, DA)等神经递质与中枢神经系统进行交流,也可通过代谢产物作用于高级中枢神经,从而参与机体的内分泌调节^[17]。其中,短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs)、色氨酸(tryptophan, Trp)与胆汁酸(bile acid, BA)的研究最为广泛^[18]。

1.1 肠道微生态调节肠道代谢产物

SCFAs包括丁酸、乙酸和丙酸,主要由双歧杆菌属、乳酸杆菌属和粪杆菌属等代谢产生。研究表明,乙酸作为SCFAs的主要成分,能够穿过血脑屏障在下丘脑中积累^[19]。下丘脑分泌的信号可精准到达垂体和卵巢,从而调控卵巢储备功能以及性激素的合成与分泌^[20]。Trp可以通过多种途径转化为各类生物活性化合物,如褪黑素、犬尿氨酸与吲哚代谢物等,此过程涉及梭菌属、瘤胃球菌属及乳杆菌属等肠道微生物的参与^[21]。OWUMI等^[22]发现,Trp代谢物是人体重要的抗氧化剂,能够抑制下丘脑、卵巢和子宫的氧化损伤,从而改善卵巢衰老。BA由乳酸杆菌属、双歧杆菌属和类杆菌属等代谢产生,是机体内的多功能信号分子,已被证实可穿过血脑屏障,其受体在人体内广泛分布^[23]。胆汁酸G蛋白偶联受体5作为胆汁酸的主要受体之一,能够刺激下丘脑外植体释放促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH),GnRH作用于HPO轴,促进女性卵巢的发育^[24]。

1.2 肠道微生态调节神经递质

GABA属于抑制性神经递质,5-HT为兴奋性神经递质,DA兼具兴奋性与抑制性调节作用,这些神经递质产生的信号通过迷走神经纤维输送至大脑。GABA是一种关键调节因子,乳酸杆菌属、双歧杆菌属和拟杆菌属等已被证实可以分泌GABA^[25]。研究表明,肠道来源的GABA能够通过血脑屏障中特定的GABA转运蛋白到达中枢神经系统,通过 γ -氨基丁酸B型受体控制吻素1(kisspeptin1, Kiss1)神经肽的表达和分泌^[26]。Kiss1是激活GnRH神经元最有效的神经肽/神经递质,能够通过调控瞬时受体电位和

钾离子通道控制 GnRH 释放,而 Kiss1 缺失会导致下丘脑性腺功能减退症^[27]。同时,SCFAs 的代谢物乙酸进入下丘脑后,也能参与 GABA 的神经信号传递,通过上述机制参与性腺激素的调节,影响卵巢功能^[19]。

5-HT 又称血清素,可由肠道神经系统和肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)直接合成,也可由埃希菌属、链球菌属、乳球菌属和乳酸菌属等肠道菌群代谢产生^[28]。EC 是主要的上皮化学传感器之一,构成了肠道上皮与迷走神经的 5-HT 受体传入神经纤维之间的通信网络,能够将代谢信息从肠道直接传导到中枢神经系统^[29]。5-HT 参与 HPO 轴的生殖内分泌调节,促进 GnRH 激素释放,刺激促性腺激素的合成与分泌,并直接调节卵巢中类固醇激素的产生^[30]。在此基础上,一项研究发现,在青春期雌性大鼠体内,通过全身给药的方式注射 5-HT 前体,能够增加 HPO 轴中 5-HT 浓度,进而提高 HPO 轴对 5-HT 的敏感性,刺激卵巢分泌雌二醇^[31]。

DA 常被称为奖励性神经递质,由中枢神经元细胞及外周肠道内芽孢杆菌属、沙雷菌属和肠球菌属等微生物群产生^[32]。肠球菌属是厚壁菌门的一部分,包括粪肠球菌和屎肠球菌。研究表明,屎肠球菌可将胃肠道中的左旋多巴(levodopa, L-dopa)转化为 DA^[33]。此外,一项研究发现,通过增强酪氨酸羟化酶的活性,能够促进肠道微生物群转化 L-dopa,肠道内的 L-dopa/DA 进入血液,导致大脑中 DA 增加^[34]。DA 作为下丘脑-垂体-性腺轴的生殖功能调节剂,在下丘脑中通过激活 DA 受体抑制 GnRH 神经元活性,影响激素的合成与释放,从而抑制卵巢发育^[35]。基于此,临床常采用 DA 激动剂治疗卵巢反应过度所致的卵巢过度刺激综合征^[36]。

2 中医药调控“微生物-肠-脑轴”治疗 DOR 的理论依据

2.1 心脾与“微生物-肠-脑轴”的关系

现代医学中“微生物-肠-脑轴”所涉及的“肠”,涵盖肠道微生物群、肠道上皮、肠神经系统等,参与合成营养物质、调控代谢过程等,调节体内多个系统,与“脾主运化”的生理功能相对应^[37]。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》载“四季脾旺不受邪”,强调脾为正气之本,其运化功能正常,卫气充盈,能够抵御外邪入侵,这与肠道菌群参与调节免疫系统、保

护肠道屏障密切相关。徐晓颖等^[38]基于“脾-肠轴”理论证实了补中益气汤能够调控肠道菌群结构,特异性激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号通路,从而促进脾气虚证大鼠术后恢复。脾为后天之本,能养先天之精,与人体生长发育息息相关,而在胎儿的生命早期,肠道菌群便已定植和发展,且这一过程与神经系统发育的多个关键节点相契合^[39]。此外,脾藏意主思,与情志活动关系密切,若脾失健运,气血生成不足,以致心神失养,可出现情绪低落、失眠、健忘等情志失调的表现,这与肠道菌群调节神经递质的功能相契合^[40]。

心是人体精神意识思维活动的主宰,《素问·灵兰秘典论篇》载“心者,君主之官也,神明出焉”,其生理功能等同于现代医学中的“大脑”,可通过 HPO 轴调控卵巢功能^[41]。此外,心脏还统领其他脏腑的功能活动,推进全身气血生化。《灵枢·平人绝谷》载:“故神者,水谷之精气也。”《医学纲目·诊生死》载:“心火生脾土,故曰传其所生也。”就中医学而言,心脾之间存在相生相济的生理关系,心火温煦脾土促进运化统血,脾土生化气血滋养血脉心神,与“微生物-肠-脑轴”的双向调节通道相呼应^[42]。同时,中医学所论“小肠”实为现代解剖学中的小肠,根据脏腑相合理论,心可调控小肠受盛化物、泌别清浊的功能;从现代医学的角度来看,心脏能够影响肠道微生态,调控营养物质的消化吸收^[43]。张子璇等^[44]研究发现,益气复脉方能够通过调节菌群稳态影响“心-肠轴”,显著抑制心脏和大肠组织的炎症反应,抑制致病菌的表达,从而改善心脏功能。

2.2 从心脾论治 DOR

古代医家将 DOR 归属于“月经后期”“月经过少”“闭经”“不孕”等疾病范畴,其主要病机表现为本虚标实之态,以肾虚为本,以气滞、血瘀、寒凝等为标,同时涉及心、肝、脾等重要脏腑^[45]。《素问·阴阳别论篇》载“二阳之病发心脾,有不得隐曲,女子不月”,最早指出闭经与“胃肠”“心脾”等脏腑密切相关。明代薛己在《女科撮要·经候不调》载:“心脾平和,则经候如常。”《妇人大全良方·产宝方》载:“妇人以血为基本。”女子的月经来潮、妊娠分娩等均依赖气血,血海充盈则胞宫得养,反之则经少、闭经或不孕。《素问·阴阳应象大论篇》载:“心生血,血生脾。”《景岳全书·脏象别论》载:“血者,水谷之精也……生化于脾。”脾主运化,为气血之源,能使冲任之血海充盈;心主血

脉,能推动血液在脉管中运行,并通过“奉心化赤”作用参与血液生成,濡养胞宫。同时,女性因情感细腻敏感,易受外界情志刺激,常致气机郁结,进而损伤心脾,使心神失宁,血行不畅,脾失健运,气血生化乏源,从而导致血海空虚、冲任失调^[46]。

现代医家中,国医大师夏桂成教授曾对应 HPO 轴提出“心(脑)-肾-肝脾-子宫”生殖轴理论,指出临证诊治月经病时宜心肾并治、肝脾并调^[47]。谈勇教授认为,POI 所致闭经与手足阳明经、心脾关系密切,其病机关键在于二阳为病,尤其以足阳明胃经为主,同时多兼夹心脾两虚、心肝脾气郁之候,治则治法以益气养血、调补心脾、健脾疏肝、清心安神等为主^[48]。康佳等^[49]认为,DOR 不孕症的病机以肾虚为主,但心脾两虚亦可直接或间接影响肾精衰惫,故临床治疗应以调和心脾、滋肾填精为主,方以加味甘麦大枣汤为主。尤昭玲教授独创“冰山理论”,认为虽然卵巢功能低下引发不孕的病机以肾虚为本,治疗宜补肾壮阳、填精益髓,但若肾精匮乏以致无力回天,可借助脾胃运化水谷精微唤醒沉睡于卵巢基质的基始卵泡,以后天反哺先天^[50]。

3 中医药调控“微生物-肠-脑轴”改善卵巢功能的研究进展

众所周知,与健康女性相比,卵巢功能下降的女性在肠道微生物的菌群构成比例和群落丰富度上存在显著差异^[51-52]。因此,中医药治疗 DOR 可以基于“微生物-肠-脑轴”,在调节肠道菌群丰度、调控肠道代谢产物及神经递质释放方面发挥治疗作用。尽管目前中医药治疗 DOR 的临床试验与基础研究尚存不足,但基于现有的卵巢功能衰退疾病研究现状分析,中医药从心脾论治 DOR 具有广阔的应用前景。

3.1 中医药调控肠道菌群

中药或中医外治法能有效改善肠道益生菌的相对丰度,从而直接或间接影响中枢神经系统,调控 HPO 轴。张韵^[53]以养肝健脾、养心安神等为主要治则,选取三阴交、关元、肝俞等穴位对 POI 患者进行针刺治疗,结果表明,针刺组患者的性激素水平明显改善,失眠、潮热汗出等临床症状缓解,说明针刺可能通过降低大肠杆菌、志贺菌的丰度,抑制免疫炎症反应,从而保护卵巢功能。黄旭春等^[54]选择养阴疏肝胶囊治疗 POI 患者,发现治疗组患者的月经情况、性激素水平、消化道症状等均明显改善,体内厚壁

菌门、变形菌门等相对丰度上升,肠道菌群的整体构成向健康人趋近。李琪等^[55]选取关元、中极、子宫等穴位,通过穴位埋线联合 HRT 治疗 POI 患者,结果发现,与常规 HRT 治疗相比,中西医结合治疗能够有效改善患者性激素水平,调整肠道菌群结构,上调拟杆菌门丰度。高珊珊^[56]研究发现,具有健脾益气、补肾疏肝作用的归精口服液可以通过改善乳杆菌属、双歧杆菌属等菌群丰度,调节卵巢功能障碍大鼠的 HPO 轴,促进卵泡发育,并进一步提高部分优势菌及益生菌的丰度。LUO 等^[57]研究发现,通过艾灸调节脏腑功能,能够抑制 POI 大鼠的辅助性 T 细胞 17/白细胞介素-17 信号通路,促进肠道微生物群的多样性,提高有益菌的相对丰度,改善内分泌失调,恢复发情周期。常博雅等^[58]以调节脾肾为原则,采用“秩边透水道”针法治疗卵巢低反应小鼠,结果发现,与模型组相比,针刺组小鼠的厚壁菌门、疣微菌门、鼠杆菌属和杜氏乳杆菌属等菌群的总体丰度和多样性升高,肠道屏障稳态改善,能够修复受损的卵巢组织,改善小鼠的卵巢功能。

研究发现,在治疗 DOR 的调补心脾类药物中,白术、黄芪、酸枣仁、远志、甘草、当归、山药等是常用中药^[59]。酸枣仁及其有效成分能够上调小鼠体内乳酸杆菌属、粪球菌属的相对丰度,下调普雷沃氏菌属的相对丰度^[60]。山药中的山药蛋白能够上调小鼠体内乳酸杆菌属的丰度,下调脱硫弧菌属、螺旋杆菌属的丰度^[61]。蜜炙黄芪治疗脾气虚证小鼠,能够调节拟杆菌门、变形菌门和幽门螺杆菌属的相对丰度,从而改善小鼠的肠道免疫功能^[62]。甘草制远志能够改善正常大鼠的菌群分布,使厚壁菌门、疣微菌门相对丰度上升,变形菌门、放线菌门等相对丰度下降^[63]。

3.2 中医药调控肠道代谢产物与神经递质

“微生物-肠-脑轴”与 HPO 轴密切相关,中医药通过调节肠道菌群分泌的神经递质及代谢产物,影响下丘脑的激素产生,从而调控卵巢功能。董彩娟等^[64]采用针刺疗法联合左归饮合逍遥散治疗肾虚肝郁型围绝经期抑郁症患者,结果表明,针药联合能够改善患者的性激素水平,调节肠道菌群分布,上调 5-HT 表达。LI 等^[65]研究发现,出自当归补血方的自拟护阳养坤方可以抑制老年雌性大鼠 γ -氨基丁酸运载蛋白 1 的表达,促进 GnRH 和 GABA 的释放,从而激活 GnRH 神经元中 GABA 的 A 型受体 $\alpha 2$,增强其在下丘脑中的功能,改善性激素水平。王铁枫等^[66]

研究证实,具有交通心肾、宁心安神功效的宁更丹可通过调节老年雌性大鼠的 5-HT 等神经递质,调节机体神经内分泌网络,缓解围绝经期症状。权兴苗等^[67]选择针灸神门、三阴交、肾俞治疗围绝经期大鼠以养心安神、健脾益肾,结果发现,针灸能改善血清性激素水平,上调脑组织中 DA 的表达。何昱君^[68]研究发现,四君子汤能够影响 5-HT 能神经突触和 GABA 能突触,调节 HPO 轴的功能活动。张倩等^[69]选择六味酸枣仁汤治疗围绝经期大鼠,结果表明该方能够调节 DA 能突触途径和 Trp 代谢,改善失眠症状及与 HPO 轴相关的激素水平。邓元香等^[70]研究也证实,酸枣仁汤通过调节 PI3K/蛋白激酶 B/脑源性神经营养因子信号通路,上调围绝经期大鼠的血清雌激素水平及脑组织中 5-HT 表达,改善围绝经期症状。

药理研究表明,甘草制远志不仅能直接调控肠道菌群,还能改善短链脂肪酸代谢,使大鼠体内乙酸、丙酸、丁酸等含量降低^[63];白术的活性成分在提高乳酸杆菌、罗氏菌属等有益菌丰度的同时,增加了 Trp 代谢物,从而改善肠道屏障功能^[71];山药中的薯蓣皂苷元能够改善大鼠体内的 BA 代谢,同时逆转肠道菌群紊乱^[72];黄芪中的黄芪甲苷能够通过调节肠道菌群中胆汁盐水解酶的表达和活性,调节肠道胆汁酸的组成^[73]。

4 总结

综上所述,“微生物-肠-脑轴”与中医学所论心脾之间存在紧密联系,调补心脾是 DOR 的主要治则之一。中医药防治 DOR 疗效显著,具有多成分、多层次、多靶点的优势,能够通过改善肠道微生物结构,促进益生菌生长,从而释放神经递质,合成代谢产物,与中枢神经系统之间形成“肠-脑”双向调节通道,调节下丘脑及 HPO 轴的功能。但现阶段调补心脾类中医药基于“微生物-肠-脑轴”治疗 DOR 的研究尚有不足,现有研究多集中于中医药对肠道菌群结构的调整。未来应多开展临床研究,进一步验证中医药调节肠道菌群对 DOR 的治疗价值,并深入探讨肠道微生物对卵巢激素及其受体的具体作用机制,不断开发中医药治疗 DOR 的新策略。

参考文献

[1] PASTORE L M, CHRISTIANSON M S, STELLING J, et al. Re-

productive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018, 35(1): 17-23.

[2] 程 萌, 孔伶俐, 许良智, 等. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(10): 743-745.

[3] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(4): 425-434.

[4] 程 萌, 许良智. 卵巢储备功能减退的临床处置进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2024, 16(6): 3-6, 10.

[5] CHO L, KAUNITZ A M, FAUBION S S, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long[J]. *Circulation*, 2023, 147(7): 597-610.

[6] 魏 晓, 刘 威, 袁 静, 等. 人类肠道菌群与疾病关系的元基因组学研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(1): 75-80.

[7] KUMARI N, KUMARI R, DUA A, et al. From gut to hormones: Unraveling the role of gut microbiota in (Phyto)estrogen modulation in health and disease[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2024, 68(6): e2300688.

[8] HE S, LI H, YU Z H, et al. The gut microbiome and sex hormone-related diseases[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 711137.

[9] 裴 洋, 刘星吟. 肠道菌群对卵巢衰老的影响及其潜在的机制[J]. *中国细胞生物学学报*, 2024, 46(4): 912-924.

[10] WANG M Y, SANG L X, SUN S Y. Gut microbiota and female health[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2024, 30(12): 1655-1662.

[11] 吕萍, 胡炜, 鲍建敏, 等. 基于脏腑学说探讨心的本质及心脾的主从关系[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(3): 1563-1566.

[12] ZUO W F, PANG Q W, YAO L P, et al. Gut microbiota: A magical multifunctional target regulated by medicine food homology species[J]. *Journal of Advanced Research*, 2023, 52: 151-170.

[13] QIU P, ISHIMOTO T, FU L F, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 733992.

[14] WANG J J, ZHU N N, SU X M, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 793.

[15] SU H, CHEUNG H, LAU H C, et al. Crosstalk between gut microbiota and RNA N6-methyladenosine modification in cancer[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2023, 47(4): fuad036.

[16] GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, SZMAJDA-KRYGIER D, KOZŁOWSKA E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(19): 11245.

[17] 曾根平, 缪雨希, 黎佩银, 等. 基于“脾主运化”探讨肠道-卵巢

- 轴与多囊卵巢综合征的相关性[J]. 现代中医临床, 2023, 30(5): 89-93.
- [18] LIU H S, XIONG X Y, ZHU W Z, et al. Gut microbial metabolites in cancer immunomodulation[J]. *Molecular Cancer*, 2025, 25(1): 8.
- [19] FROST G, SLEETH M L, SAHURI-ARISOYLU M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3611.
- [20] YOU X Q, YANG W, LI X Y, et al. Dietary modulation of pubertal timing: Gut microbiota-derived SCFAs and neurotransmitters orchestrate hypothalamic maturation via the gut-brain axis[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2025, 48(10): 2229-2248.
- [21] GUPTA S K, VYAVAHARE S, DUCHESNE BLANES I L, et al. Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease[J]. *Experimental Gerontology*, 2023, 183: 112319.
- [22] OWUMI S E, ADEBISI G E, ODUNOLA O A. Epirubicin toxicity in rat's ovary and uterus: A protective role of 3-Indolepropionic acid supplementation[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2023, 374: 110414.
- [23] 梁競文, 王丽娜. 肠脑轴中胆汁酸功能研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(3): 924-931.
- [24] VANDEN BRINK H, VANDEPUTTE D, BRITO I L, et al. Changes in the bile acid pool and timing of female puberty: Potential novel role of hypothalamic TGR5[J]. *Endocrinology*, 2024, 165(9): bqae098.
- [25] DICKS L M T. Gut bacteria and neurotransmitters[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1838.
- [26] TAKANAGA H, OHTSUKI S, KI H, et al. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2001, 21(10): 1232-1239.
- [27] RØNNEKLEIV O K, QIU J, KELLY M J. Hypothalamic kisspeptin neurons and the control of homeostasis[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(2): bqab253.
- [28] STEFANO G B, PILONIS N, PTACEK R, et al. Gut, microbiome, and brain regulatory axis: Relevance to neurodegenerative and psychiatric disorders[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2018, 38(6): 1197-1206.
- [29] BELLONO N W, BAYRER J R, LEITCH D B, et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways[J]. *Cell*, 2017, 170(1): 185-198.e16.
- [30] GALLEGOS E, ASCONA M, MONROY J, et al. P-Chloroamphetamine decreases serotonin and induces apoptosis in granulosa cells and follicular atresia in prepubertal female rats[J]. *Reproductive Toxicology*, 2022, 110: 150-160.
- [31] MONROY J, CORTÉS O D, DOMÍNGUEZ R, et al. The differential sensitivity of the hypothalamic-hypophysial-ovarian axis to 5-hydroxytryptophan alters the secretion of estradiol[J]. *Experimental Physiology*, 2024, 109(3): 365-379.
- [32] HAMAMAH S, AGHAZARIAN A, NAZARYAN A, et al. Role of microbiota-gut-brain axis in regulating dopaminergic signaling[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 436.
- [33] VILLAGELÍ D, LYTE M. Dopamine production in *Enterococcus faecium*: A microbial endocrinology-based mechanism for the selection of probiotics based on neurochemical-producing potential[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207038.
- [34] WANG Y, TONG Q, MA S R, et al. Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6: 77.
- [35] DAIRAGHI L, CONSTANTIN S, OH A, et al. The dopamine D4 receptor regulates gonadotropin-releasing hormone neuron excitability in male mice[J]. *eNeuro*, 2022, 9(2): ENEURO.0461-21.2022.
- [36] NTALI G, CAPATINA C. Updating the landscape for functioning gonadotroph tumors[J]. *Medicina*, 2022, 58(8): 1071.
- [37] 唐 郑, 林伟刚, 余仁欢, 等. 基于中焦理论的肠道-器官轴中医内涵综述[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(10): 2421-2426.
- [38] 徐晓颖, 石 琦, 王永辉. 基于“脾-肠”轴探讨补中益气汤通过阿克曼菌属对食管术后脾气虚大鼠营养恢复机制研究[J]. 中国医药导报, 2025, 22(30): 1-8.
- [39] 彭 勃, 张 远, 王媛媛, 等. 生命早期肠道菌群对婴幼儿神经发育的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(7): 1751-1756.
- [40] 陈锦明, 江学敏, 王维斌, 等. “见肝之病, 知肝传脾”思想在抑郁症防治中的运用[J]. 福建中医药, 2020, 51(2): 49-50, 56.
- [41] 徐道政, 甘凤彦, 孙颖超, 等. 从HPA轴探讨针灸调神法在早发性卵巢功能不全的诊疗思路[J]. 中医研究, 2024, 37(10): 9-13.
- [42] 张细庆, 陈文玲, 杨 博, 等. 基于肠道菌-神经递质-脑轴探讨补益心脾法对产后抑郁心脾两虚证患者情绪的改善作用[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(1): 124-131.
- [43] 陈雯玥, 任青玲. 从“心合小肠”浅析肠道菌群与多囊卵巢综合征的关系[J]. 中医药导报, 2023, 29(6): 120-123.
- [44] 张子璇, 武玉卓, 陈可点, 等. 基于“心-肠轴”探讨益气复脉方对实验性心力衰竭小鼠的干预机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(12): 3399-3412.
- [45] 郑 伟, 郑 敏, 张 芳, 等. 卵巢储备功能减退的中医病因病机分析及辨治概要[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 559-560, 后插1-后插2.
- [46] 楼毅云, 傅 萍. 从《黄帝内经》“二阳之病发心脾”论治“女子不月”[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(3): 276-279.
- [47] 陈雯玥, 马 桦, 任青玲. 从“肠道微生态”角度初探夏桂成教授“心(脑)肾-肝脾-子宫轴”的理论创新及用药思考[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(5): 1226-1228.
- [48] 郭 倩, 马蔚蓉, 谈 勇. 从“二阳之病发心脾”论治早发性卵巢功能不全[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(8): 735-738.
- [49] 康 佳, 江 媚, 马丽然, 等. 中医药多途径治疗心脾两虚型

- 卵巢储备功能下降不孕症[J]. 北京中医药, 2019, 38(4): 363-365.
- [50] 曾 晶, 尤昭玲. 尤昭玲教授基于“生殖链”假说运用“生殖五论”治疗妇科生殖疾病的经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(4): 643-649.
- [51] WU J M, ZHUO Y Y, LIU Y L, et al. Association between premature ovarian insufficiency and gut microbiota[J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2021, 21(1): 418.
- [52] LIU Z Y, WANG M, LEI Y Y, et al. Gut microbiota: Emerging biomarkers and potential therapeutics for premature ovarian failure[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2025, 16: 1606001.
- [53] 张 韵. 针刺治疗早发性卵巢功能不全患者的临床疗效及对肠道菌群的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [54] 黄旭春, 梁 娜, 陆 岩, 等. 基于肠道菌群探析养阴舒肝胶囊治疗早发性卵巢功能不全作用机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(9): 5-14, 后插 2-后插 3.
- [55] 李 琪, 陈晓勇. 基于肠道菌群探讨穴位埋线治疗早发性卵巢功能不全的机制[J]. 中国当代医药, 2025, 32(25): 14-17, 22.
- [56] 高姗姗. 归精口服液调控血虚大鼠肠-HPO 轴以修复卵巢功能及其血药效应成分研究[D]. 晋中: 山西农业大学, 2024.
- [57] LUO Z, LU X R, ZHANG T Y, et al. Moxibustion enhances ovarian function by inhibiting the Th17/IL-17 pathway and regulating gut microbiota in POI rats[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2025, 93(5): e70082.
- [58] 常博雅, 任 佳, 金 旭, 等. “秩边透水道”针法对卵巢低反应小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国针灸, 2025, 45(6): 770-780.
- [59] 赵井苓, 萧 闵, 江晓翠, 等. 基于数据挖掘探析吴猷群治疗卵巢储备功能下降的用药规律及实验验证[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(15): 3498-3504.
- [60] 常佳东, 吴 江, 韩 瑞, 等. 整合脑组织代谢组学和肠道菌群测序分析研究酸枣仁汤抗抑郁的作用机制[J]. 中草药, 2025, 56(3): 905-918.
- [61] LU J H, QIN H C, LIANG L L, et al. Yam protein ameliorates cyclophosphamide-induced intestinal immunosuppression by regulating gut microbiota and its metabolites[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 279(Pt 4): 135415.
- [62] JIA M, YUAN M, ZHU X Q, et al. Evidence of honey-processed Astragalus polysaccharides improving intestinal immune function in spleen Qi deficiency mice integrated with microbiomics and metabolomics analysis[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2025, 105(4): 2158-2168.
- [63] 王梓宇, 张智慧, 吴 鹏, 等. 基于肠道菌群和短链脂肪酸代谢探讨甘草制远志降低肠道炎症的作用机制[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4556-4563.
- [64] 董彩娟, 徐裕亚, 金燕娜, 等. 脑肠同治针刺疗法联合左归饮合逍遥散治疗肾虚肝郁型围绝经期抑郁症临床研究[J]. 新中医, 2025, 57(20): 88-93.
- [65] LI Y, PENG Y, NIE G N, et al. Huyang Yangkun formula enhances ovarian function and delays reproductive aging by influencing hypothalamic GnRH/LH pulse release through GAT-1/GABA/GABAAR2[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2025, 19: 2677-2691.
- [66] 王铁枫, 刘雁峰, 辛明蔚, 等. 交通心肾中药对更年期大鼠性激素及神经递质的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1340-1343.
- [67] 权兴苗, 王 月, 宋春侠, 等. 针灸对自然衰老围绝经期大鼠雌激素水平及单胺类神经递质的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2745-2749.
- [68] 何昱君. 基于生物信息学分析四物汤和四君子汤分子靶标以探究气血的生物学基础[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017.
- [69] 张 倩, 张梅奎, 刘颖璐, 等. 六味酸枣汤治疗围绝经期失眠的作用机制: 基于网络药理学与动物实验[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(9): 1536-1547.
- [70] 邓元香, 彭 雄, 贺 婷. 酸枣仁汤调节 PI3K/AKT/BDNF 信号通路改善围绝经期大鼠失眠作用机制[J]. 陕西中医, 2024, 45(7): 897-901.
- [71] HE Z W, GUO J Y, ZHANG H W, et al. Atractylodes macrocephala Koidz polysaccharide improves glycolipid metabolism disorders through activation of aryl hydrocarbon receptor by gut flora-produced tryptophan metabolites[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 253: 126987.
- [72] ZHOU Y, LI R Q, ZHENG Y Y, et al. Diosgenin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by modulating the gut microbiota and related lipid/amino acid metabolism in high fat diet-fed rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 854790.
- [73] LIU T Y, SUN Y M, ZHAO X Y. Research progress on chemical components of Astragalus membranaceus and treatment of metabolic syndrome[J]. *Molecules*, 2025, 30(18): 3721.

(本文编辑 匡静之)