

◆思路方法◆

从脑-肠-生殖轴机制诠释郁极生变理论在男性不育症诊疗中的科学内涵

王莉¹, 吴家乐¹, 金童童¹, 胡家伟¹, 潘志豪¹, 徐新宇², 崔云³, 殷一红³

1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053

2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437

3. 浙江中医药大学附属宁波市中医院, 浙江 宁波 315010

[摘要] 笔者将朱丹溪的“怫郁致病”理论和男科病症结合起来, 总结概括成“郁极生变”理论, 基于“郁极生变”理论, 以脑-肠-生殖轴为核心, 通过对脑-肠-生殖轴神经调节作用机制的研究来探讨郁证对男性不育症临床诊疗的启发, 将“郁极生变”理论与现代科学相贯通, 进一步论证其合理性、科学性和研究意义。“郁”和肠道微生物之间相互影响, 相互为用, 共同导致男性不育症的发展变化, 以脑-肠-生殖轴为依托解释“郁极生变”的科学内涵, 为“郁”和“变”之间提供现代化的理论桥梁, 脑-肠-生殖轴是从“郁”走向“变”的重要介质之一, 郁和肠道菌群之间相互影响, 推动男性不育症的发生、发展、转归。这启示临床工作者, 从郁出发, 调节肠道菌群的平衡对于不育症的诊疗有推动意义。

[关键词] 男性不育症; 郁极生变; 脑-肠-生殖轴; 序贯用药

[中图分类号] R249 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 15-0191-06

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.15.034

Scientific Connotations of Extreme Depression Leads to Change Theory in the Diagnosis and Treatment of Male Infertility from the Perspective of Brain-Gut-Reproductive Axis Mechanism

WANG Li¹, WU Jiale¹, JIN Tongtong¹, HU Jiawei¹,

PAN Zhihao¹, XU Xinyu², CUI Yun³, YIN Yihong³

1. The Third School of Clinical Medicine of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 310053, China; 2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3. Ningbo TCM Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Ningbo Zhejiang 315010, China

Abstract: The author integrates ZHU Danxi's theory of "depression leading to disease" with male diseases to summarize the "extreme depression leads to change" theory. Based on this theory and focusing on the brain-gut-reproductive axis, this study explores the implications of depression for the clinical diagnosis and treatment of male infertility by investigating the neuroregulatory mechanisms of the brain-gut-reproductive axis. This research connects the "extreme depression leads to change" theory with modern science to further demonstrate its rationality, scientific nature, and research significance. Depression and gut microbiota mutually influence and promote each other, jointly lead to the development and changes of male infertility. By relying on the brain-gut-reproductive axis to explain the scientific

[收稿日期] 2025-02-08

[修回日期] 2025-05-18

[基金项目] 崔云全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函〔2022〕75号)

[作者简介] 王莉 (2000-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 3406837841@qq.com。

[通信作者] 崔云 (1961-), 男, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: nbszyy@sina.com。

connotations of "extreme depression leads to change", this study provides a modern theoretical bridge between depression and change. The brain-gut-reproductive axis is one of the important mediators from depression to change. The mutual influence between depression and gut microbiota propels the occurrence, development, and outcome of male infertility. This insight suggests that for clinical practitioners, starting from depression and regulating the balance of gut microbiota is of significant importance for the diagnosis and treatment of male infertility.

Keywords: Male infertility; Extreme depression leads to change; Brain-gut-reproductive axis; Sequential medication

全球约10%以上的夫妇患有不孕不育症,其中由男性导致的不育占决定因素的一半^[1]。研究证明,人体肠道中的微生物群对人类健康产生了深远影响,其编码的独特基因组^[2]对人体消化系统、神经系统、内分泌系统、代谢系统、免疫系统、心理健康等都产生了不同程度的影响。甚至,肠道微生物群通过影响免疫调节、内分泌功能、神经调节、激素水平、炎症反应和营养代谢等导致男性生育问题^[3]。肠道微生物群可以通过与神经内分泌系统(HPG轴)的相互作用来调节肠-脑-生殖轴,直接影响神经信号传导和激素分泌,进而影响生殖功能^[4]。研究发现,长期持续的负性情绪可以影响机体内分泌和免疫功能,造成精子质量下降,引发不育^[5]。这表明肠道菌群和男科郁证之间具有关联,所以从肠道菌群出发,从新的视角看待男科郁证,将现代生理病理、药物作用机制和传统中医理论相结合,进而建立完备的理法方药体系,或许可以作为男科郁证诊疗的新方向。

1 “郁极生变”理论概述

张景岳认为“郁”有广义和狭义之分,他指出:“诸郁滞……或表或里,或脏或腑,一有滞逆,皆为之郁”,此为广义之郁;“情志三郁”——怒郁、思郁、忧郁,此为狭义之郁。《丹溪心法》提到:“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉。故人身诸病,多生于郁。”因此,笔者联想到阳痿、早泄、男性不育症等男科疾患都表现出病程长、病情复杂、隐私性强的特点,一方面影响患者正常工作生活,另一方面使患者自信受挫,情绪低落,临床常见男科疾病兼夹郁证齐发,故笔者将男科诸疾与郁证联系起来,二者之间既可因病致郁,也可因郁致病,最终都会导致病郁同存的结果,据此提出“郁极生

变”理论。朱丹溪提出“气郁”为六郁的核心,气郁不通则机体气机滞涩不畅,升降出入受阻,聚水成痰、凝血成瘀,形成症瘕积聚,或发为嗳气、呃逆等无形之气,亦可见于情志不舒等七情病症。朱丹溪“怫郁致病”的论述启发了郁之极则生变的思路,机体郁结不发,则气机不运、不固、不温、不动,是引发男科疾病的重要原因。本文以男性不育症为例,从“郁”出发探究其在病变发生、发展、转归和预后中的科学内涵。

2 “郁极生变”在男性不育症中的体现

2.1 肝气疏泄失常,郁滞致不育 《灵枢》认为足厥阴之经脉,络诸筋、结阴器,古代医家很早就认识到情志和生育之间的密切联系,最早在《素问》中就提到“……所愿不得,……发为筋痿”,《增补病机沙篆》也说到“阴器者,宗筋之所系也……故诸筋统属于肝也”。情志不畅、郁结于内则肝气不舒、条达失衡,全身气血运行失司,阴茎痿而不用,阳事不行发为不育。《石室秘录·子嗣论》中则直接提到“男子不能生子者有六病……六气郁”,所以治当重视解郁。

现代医家更是重视郁在男性不育症中的关键地位,随着当前社会环境的变化和人们生活压力的增大,情志从方方面面影响着不育症的发生、发展和变化^[6]。李曰庆教授认为郁是男性不育症发病的关键诱因,尤为重视疏肝解郁法在治疗上的应用^[7-8]。王光辉教授认为男性不育症,主要与气血运行和肝脾肾密切相关,容易形成不同的病理产物,在治疗上王教授多重视从郁论治^[9]。郭军^[10]认为当前男性不育症的发病以实证居多,肝失疏泄、气机郁滞、瘀血阻络而致精窍瘀阻及肾精不足是诱发不育症的关键。此外,若肝气过于疏泄、精关不能闭合致生殖之精

过度耗损,也会发为不育。

2.2 久郁成湿痰瘀,入络致不育 肝郁日久,气机升降失常,气、血、水运行不循其道,气滞于内、血溢于外、水饮内停,化生痰、瘀等各种病理产物,阻碍精窍,精出不畅,瘀滞精道,自然发为不育。《辨证录·种嗣门》中提到“夫生殖之精必贵其纯,湿气杂于精中,则胎多不育……”,肝失疏泄日久则影响脾胃运化水液,水湿内聚阻碍精气畅达;《景岳全书·阳痿》中提及“亦有湿热炽盛,以至宗筋弛纵者”,湿热日久易化火化热,进而致宗筋痿弱不用,宗筋不举则房事不行,自然育子无能。《临证指南医案》曰“大凡经主气,络主血,久病血瘀……久则血伤入络”,气为血之帅,气滞则血行不畅,瘀滞精窍,不能充养宗筋,影响精子分泌成熟,所以发为不育。

李曰庆认为男科郁证的形成主要在肝,同时涉及其他脏腑和情志抑郁引起的病理产物,如瘀血、痰浊及湿热等,“郁”可贯穿男科疾病始终^[6-7]。在治疗上,除解郁疏肝外,还需配合补肾、健脾、养心、清理病理产物及心理治疗。金保方教授认为不育症治疗病程长,久病体虚,进一步则多见因虚入络致瘀,所以治疗上常重视活血通络^[11]。郭军^[10]针对长期不育、心理压力大的患者,多采用疏肝活血,同时兼顾脾脏,先安未受邪之脏。对于体型肥胖、嗜食肥甘,或因不育症而服用补益药日久等素体痰盛者,郭教授予以清肝利湿法,去有形实邪兼调无形之气,收效甚显。国医大师王琦治疗男性不育症提出了精室论和肾虚夹湿热瘀毒虫病机说,对于湿瘀浊毒互结或伴有心理障碍的患者,常以化浊利窍、活血通络、疏肝解郁等治法获效^[12]。

3 脑-肠-生殖轴对不育的具体影响

3.1 影响免疫炎症调节 细菌占肠道微生物群种类的99%以上,分为有益菌、中性菌和有害菌^[13]。这些微生物促进人体代谢、防止感染,影响中枢神经系统^[14],同时,也影响免疫系统的调节,维持肠道免疫系统的正常生理平衡。免疫系统与各种身体系统相互关联,当免疫反应变得过度活跃时,免疫系统的任何异常都会破坏身体的平衡,导致自身免疫性疾病的发生^[15]。肠道微生物群的失衡会破坏肠道微生态环境,影响免疫系统,从而导致免疫功能障碍。在免疫调节方面,肠道菌群失衡会阻碍细胞的活性、

生长和分化,从而损害机体的免疫能力和耐受性^[16]。在炎症反应调节方面,肠道菌群的失衡抑制了免疫转导的信号通路,增加机体炎症反应水平。在免疫应答方面,肠道菌群的特定菌株合成免疫抑制剂,能够影响机体免疫应答^[17]。肠道微生物群平衡的破坏会改变这些免疫抑制物的水平,影响免疫功能或导致免疫过度活跃,从而导致免疫功能障碍,进而影响正常的生殖功能^[18]。此外,肠道菌群影响激素的合成、利用和代谢,特别是雄激素和睾酮水平^[19]。睾丸间充质具有强大的免疫调节活性,影响巨噬细胞、T细胞等免疫细胞,产生细胞因子、雄激素和相关的免疫调节分子。例如,免疫信号通路可受IL-10等抗炎因子的调节,从而减少睾丸的免疫反应并维持免疫平衡^[20]。

3.2 破坏内分泌平衡 肠道菌群的失衡破坏了身体内部环境的稳态,影响了各种生理过程,尤其是内分泌系统。这种不平衡导致免疫系统异常,从而影响身体的免疫功能,而身体的免疫功能与内分泌系统密切相关。肠道微生物群失调引发免疫功能障碍,进而影响内分泌系统的稳定性,在正常情况下,肠道屏障保护微生物群。然而,由微生物群引起的免疫功能障碍会增加肠道中的炎症反应,从而增加黏膜通透性,通透性增加使有害物质更容易进入内部环境,最终通过血液影响内分泌器官,从而损害内分泌功能^[21]。内分泌系统依靠内分泌腺分泌的激素来维持身体的正常生理功能。一些肠道微生物群与体内相关激素的新陈代谢和生理作用有着错综复杂的联系。例如,微生物群影响睾酮和孕酮等性激素水平,破坏内分泌系统的负反馈调节回路,导致性激素分泌异常,从而影响生殖功能^[22]。肠道微生物产生抗炎物质,如短链脂肪酸,在消化过程中调节激素敏感性,如胰岛素,影响免疫和内分泌系统。总之,当肠道菌群的平衡受到损害时,内分泌系统会直接或间接受到影响,导致内分泌失调。

3.3 脑-肠-生殖轴的相互作用 相关研究阐明了脑-肠-生殖轴的概念,它促进了肠道微生物群和神经系统之间的双向交流^[23]。研究表明,肠道微生物群神经调节信号的中断会导致小鼠神经发育异常^[24];小胶质细胞在中枢神经系统发育中起着至关重要的作用,而微生物群失调可导致小胶质细胞水平改变、炎症性疾病、生物体稳态改变和神经系统异常^[25]。从

本质上讲,肠道微生物群的改变会影响中枢神经系统的功能活动,而中枢神经系统的相互变化会影响肠道微生物群的平衡。

下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)通过响应来自神经系统的信号释放激素来发挥作用,使其成为一个重要的神经内分泌系统,主要调节各种生理活动,尤其是与生长和生殖相关的活动。下丘脑除了维持身体平衡,还是神经和内分泌系统之间的重要纽带^[26]。神经元刺激下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH),从而触发垂体释放促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH),这对男性睾酮调节和精子生成至关重要。垂体则在激素分泌中起着关键作用。研究证明,HPG轴与中枢神经系统之间具有紧密联系^[27]。下丘脑具有可以调节生殖功能的神经元,在GnRH的分泌中起关键作用。

4 “郁极生变”与脑-肠-生殖轴之间的联系

脑-肠-生殖轴是“气郁”和男科病症之间的媒介,为郁极则变生男性不育症提供了现代医学的理论联系桥梁,焦虑抑郁的情绪可以改变肠道微生物群的数量、分类和定植范围;反之,肠道微生物群的调节和改变对焦虑抑郁的情绪起着推动或改善的作用,二者之间相互影响、相互为用,最终都会通过上述多种途径影响男性不育的发生发展,是“郁极生变”的科学内涵。

实验显示,与非抑郁症对照组相比,抑郁症患者的球菌属和粪杆菌属有所减少,并且在益生菌干预研究中抑郁症状有所改善^[28]。反之,肠道微生物群、微生物来源的短链脂肪酸、D-氨基酸和代谢物的改变通过大脑-肠道-微生物群轴(包括神经和免疫系统)在抑郁症的病理生理学中起着关键作用^[29]。研究证明,长期焦虑抑郁的情绪会导致乳酸杆菌属和双歧杆菌属减少^[30]。而肠道有益菌属的减少将导致不育症的发生,其通过影响免疫调节、内分泌平衡和神经传导等多种途径促进不育症的发生发展。肠道和大脑之间的双向连接基于内分泌、神经传导和免疫,影响着HPG轴、细菌代谢、免疫介质和肠内信号传导。这一科学内涵能帮助医生更好地了解从肠道到大脑或从大脑到肠道的改变,将确定抑郁和肠道微生物在不育症患者中的作用,为今后临床治疗提供新思路。

5 临床试验

既然情绪抑郁和肠道菌群之间相互影响,最终都可以引发不育,那么解郁和改善肠道微环境则可以对男性不育症的治疗起到积极作用。Oliveira L C S L等^[31]的试验证明,双歧杆菌和乳酸杆菌能够促进精子活力、浓度、形态和精液量的提升。Abbasi B等^[32]的研究表明,对于特发性男性不育症患者给予益生菌和益生元联合治疗后,其精子质量、DNA完整性和睾酮水平均有明显提升。

与西药研究相通的是,也有很多中药是通过解郁或调节胃肠起到治疗男性不育的效果,根据“郁”选用解郁的中药来防控或治疗“变证”的过程中也体现了对脑-肠-生殖轴的调控。研究表明,茯苓多糖通过调节肠道菌群的组成,抑制肠源性异戊酸、5-HT等的释放,降低抑郁症相关的炎症因子IL-6和IL-2的水平,从而有效阻遏亚慢性应激诱发的抑郁样行为^[33];还能调控巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞的功能和相关细胞因子的表达,以及发挥免疫调节作用^[34]。牛枫楠等^[35]的研究发现,补益药如人参、黄芪、甘草、五味子,理气解郁类如柴胡、香附、郁金、枳壳等药同时具有抗抑郁焦虑作用,其机制与调节神经递质、降低炎症反应、减轻氧化应激、改变肠道菌群等有关。除了单药以外,更有中药复方发挥强大作用,试验发现柴胡加龙骨牡蛎汤^[36]、柴胡疏肝散^[37]、逍遥散及其类方^[38]都可以通过改变肠道菌群的丰度来调节小鼠脑组织神经递质水平,从而改善抑郁症状。这些药物和方剂功在解郁,利在“防变治变”,最终都达到治疗不育的效果。

6 男性不育症临床诊疗的启发

肠道微生物群的组成和功能失衡会引发男性不育症的发生。炎症和免疫反应会对精子功能和整体生育能力产生负面影响,炎症反应发生时产生的活性氧会诱发氧化应激,导致精子数量减少和精子DNA完整性受损,影响生育^[39]。肠道菌群的组成受饮食和免疫系统等因素的影响,当肠道菌群失调,肠道微生物多样性减少、特定细菌分类群生长受限,这些因素会影响精子的功能和活力。而氧化应激、生殖道细菌感染可以引发这种生态失调^[40],从而导致生育问题。因此,保持心情舒畅,预防肠道微生物生态失调对于男性不育症患者的治疗至关重要。所以,临床医生在治疗此类患者时用药需谨慎,尽量

避免或减少对肠道菌群有潜在危害的药品,同样,应避免过度使用会破坏有益菌稳定性的抗生素。同时建议患者均衡饮食,丰富的蔬菜、水果、谷物可以促进肠道微生物群中有益菌的生长和增殖。建议保持良好的个人卫生习惯,避免使用强效抗菌产品、鼓励饮用富含益生菌和益生元的饮料。此外,戒烟限酒、充足的睡眠、定期锻炼、保持心情舒畅和减肥都有助于不育症的治疗。

7 小结

尽管我们已经了解到不育症发生的其他可能性,但是由肠道菌群失调引发的男性生殖不育机制的研究仍然存在以下局限性:①大多试验使用动物模型,然而动物和人类肠道微生物群之间具有差异,研究结果不一定广泛适用用人类;②肠道微生物影响男性不育发生的机制众说纷纭,除了影响脑-肠-生殖轴、HPG轴和肠-肝轴之外可能还存在其他潜在的通路;③关于肠道菌群失调引起男性不育症的治疗药物研究尚少,主要集中在益生菌和益生元及其副产品中,但是益生菌种类繁多,相关药物研发还不足,对于临床实际治疗这类疾患的推进速度较慢。

对此,笔者对于未来关于肠道微生物群对男性生殖不育症影响的研究,应强调几个关键领域。①首先,应该将研究重点从动物模型转移到了了解人体免疫系统的调节机制上。通过探索肠道微生物群和免疫系统之间错综复杂的相互作用,可以更深入地了解肠道微生物群失衡如何破坏免疫系统稳态并影响男性生殖功能;②其次,结合分子生物学、免疫学、生殖学等多学科研究方法,为肠道菌群影响男性不育的机制提供全面的理解,为后续男性生殖问题的治疗奠定理论基础;③探索肠道菌群之间的相互作用,加快对临床相关治疗药物的研发,推动生殖医学的发展进步。

男性不育症属于中医药治疗的优势病种,尽管取得了不错效果,但其经过复杂配伍后科学效用机制的不清晰也成为中医药发展现代化的重要阻碍。“郁极生变”理论提出的目的就在于总结指导男科病变从郁论治的思路和方法,以期提高男科疾病的疗效。而肠道菌群失调引发的脑-肠-生殖轴的异常为郁证和男性不育提供了现代化的理论桥梁,有利于当前的临床工作者从郁入手,通过其对肠道菌群的影响进而总结出新的治疗思路,扩大不育症的用药

范围,丰富治疗手段。

[参考文献]

- [1] BARBU M G, THOMPSON D C, SUCIU N, et al. The Roles of MicroRNAs in Male Infertility[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2910.
- [2] BÄCKHED F, LEY R E, SONNENBURG J L, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920.
- [3] SHEYKHSARAN E, ABBASI A, EBRAHIMZADEH LEYLA-BADLO H, et al. Gut microbiota and obesity: an overview of microbiota to microbial-based therapies[J]. *Postgrad Med J*, 2023, 99(1171): 384-402.
- [4] LI X, CHENG W, SHANG H, et al. The Interplay between Androgen and Gut Microbiota: Is There a Microbiota-Gut-Testis Axis[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(6): 1674-1684.
- [5] 杜强,孔德水,潘伯臣,等. 男性不育患者心理健康状况的初步研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(2): 234-237.
- [6] 冯晓军,张嵘,张斌,等. 不孕不育症家庭男性成员抑郁焦虑状况及相关因素[J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(2): 96-97.
- [7] 韩亮,张新荣,刘清尧,等. 李曰庆教授男科临证撷菁[J]. *环球中医药*, 2020, 13(9): 1561-1564.
- [8] 张华南,赵琦,冯隽龙,等. 李曰庆治疗男科疾病用药经验[J]. *现代中医临床*, 2023, 30(2): 60-63.
- [9] 王琦,张强,刘爱贤. 王光辉从虚、痰、郁论治男性不育症经验[J]. *环球中医药*, 2021, 14(5): 905-907.
- [10] 张继伟,刘胜京,王福,等. 郭军教授运用治肝四法治疗男性不育症经验总结[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(3): 366-368.
- [11] 陈广辉,孙大林,陈兵,等. 金保方运用养精汤治疗精子异常不育症经验[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(9): 107-108.
- [12] 倪诚,王琦. 男科新学说及临床应用[J]. *现代中医临床*, 2017, 24(3): 1-4, 12.
- [13] JIN M, QIAN Z, YIN J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2343-2350.
- [14] VERMA H, PHIAN S, LAKRA P, et al. Human Gut Microbiota and Mental Health: Advancements and Challenges in Microbe-Based Therapeutic Interventions[J]. *Indian J Microbiol*, 2020, 60(4): 405-419.
- [15] PLACE D E, KANNEGANTI T D. The innate immune system and cell death in autoinflammatory and autoimmune disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 67: 95-105.
- [16] GAI X, WANG H, LI Y, et al. Fecal Microbiota Transplantation Protects the Intestinal Mucosal Barrier by Reconstructing the Gut Microbiota in a Murine Model of Sepsis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 736204.
- [17] MOHR A E, CRAWFORD M, JASBI P, et al. Lipopolysaccharide and the gut microbiota: considering structural variation[J]. *FEBS*

- Lett, 2022, 596(7): 849–875.
- [18] HOTAMISLIGIL G S. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease[J]. Immunity, 2017, 47(3): 406–420.
- [19] CALCATERRA V, ROSSI V, MASSINI G, et al. Precocious puberty and microbiota: The role of the sex hormone–gut microbiome axis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1000919.
- [20] ZHAO S, ZHU W, XUE S, et al. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity[J]. Cell Mol Immunol, 2014, 11(5): 428–437.
- [21] LIAO J, LIU Y, YI J, et al. Gut microbiota disturbance exaggerates battery wastewater-induced hepatotoxicity through a gut–liver axis[J]. Sci Total Environ, 2022, 809: 152188.
- [22] FERASYI T R, BARRETT P H, BLACHE D, et al. Modeling the Male Reproductive Endocrine Axis: Potential Role for a Delay Mechanism in the Inhibitory Action of Gonadal Steroids on GnRH Pulse Frequency[J]. Endocrinology, 2016, 157(5): 2080–2092.
- [23] MARSIGLIA R, MARANGELO C, VERNOCCHI P, et al. Gut Microbiota Ecological and Functional Modulation in Post-Stroke Recovery Patients: An Italian Study[J]. Microorganisms, 2023, 12(1): 37.
- [24] SAMPSON T R, MAZMANIAN S K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5): 565–576.
- [25] NAYAK D, ROTH T L, MCGAVERN D B. Microglia development and function[J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 367–402.
- [26] MAY A, LEONE M, BOECKER H, et al. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography[J]. J Neurosci, 2006, 26(13): 3589–3593.
- [27] NOZAKI M. Hypothalamic–pituitary–gonadal endocrine system in the hagfish[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013, 4: 200.
- [28] SANADA K, NAKAJIMA S, KUROKAWA S, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2020, 266: 1–13.
- [29] CHANG L, WEI Y, HASHIMOTO K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions[J]. Brain Res Bull, 2022, 182: 44–56.
- [30] GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, SZMAJDA-KRYGIER D, KOZŁOWSKA E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11245.
- [31] OLIVEIRA L C S L, COSTA E C, MARTINS F D G, et al. Probiotics supplementation in the treatment of male infertility: A Systematic Review[J]. JBRA Assist Reprod, 2024, 28(2): 341–348.
- [32] ABBASI B, ABBASI H, NIROUMAND H. Synbiotic (FamiLact) administration in idiopathic male infertility enhances sperm quality, DNA integrity, and chromatin status: A triple-blinded randomized clinical trial[J]. Int J Reprod Biomed, 2021, 19(3): 235–244.
- [33] 何嘉桃, 胡连花, 王晨, 等. 羧甲基茯苓多糖阻遏亚慢性应激诱发的抑郁样行为[J]. 生物学杂志, 2024, 41(2): 44–50.
- [34] 蒋逸凡, 金梦圆, 周选围. 茯苓多糖及其免疫调节功能研究进展[J]. 食用菌学报, 2021, 28(2): 130–139.
- [35] 牛枫楠, 任雨萌, 李婷, 等. 治疗心血管疾病常用中药的抗抑郁焦虑作用研究进展[J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(2): 229–236.
- [36] 王亚楠, 孙宏, 王秀珍, 等. 基于肠道菌–神经递质–脑轴探讨柴胡加龙骨牡蛎汤对大鼠抑郁症的改善作用[J]. 中成药, 2023, 45(10): 3446–3452.
- [37] 于猛, 贾红梅, 张宏武, 等. 柴胡疏肝散对抑郁模型大鼠粪便代谢物组和肠道菌群的调控作用[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(3): 229–235.
- [38] 李传朋, 刘玉, 魏品球, 等. 逍遥散及其类方与有效成分抗抑郁作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 243–250.
- [39] AGARWAL A, SALEH R A, BEDAIWY M A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction[J]. Fertil Steril, 2003, 79(4): 829–843.
- [40] WEISS G A, HENNET T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(16): 2959–2977.

(责任编辑: 郑锋玲)