

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.02.010

从“治痿独取阳明”角度探讨肠道微生物失衡与勃起功能障碍相关机制研究进展*

刘佳梁 朱 坤 党西宇 李广森 常德贵[△]

成都中医药大学附属医院泌尿男科, 成都 610072

关键词 肠道微生物; 勃起功能障碍; 治痿独取阳明; 脾胃

中图分类号 R277.5 文献标志码 A

勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)是指男性无法持续获得或维持足够的阴茎勃起以完成满意的性生活,病程需超过 3 个月,中医称之为“阳痿”或“阴痿”等^[1]。研究表明,肠道微生物(gut microbes, GM)与 ED 的病理机制密切相关,精神心理异常、慢性代谢性疾病、激素代谢异常以及甲状腺功能异常等因素是导致 ED 的危险因素^[2]。现代医学认为,阴茎勃起涉及到复杂的血管和神经相互作用,神经或血管通路的损伤可能导致 ED。笔者基于《黄帝内经》“治痿独取阳明”理论,旨在通过本文探讨 ED 患者 GM 失衡与“治痿独取阳明”理论之间的关系及其相关机制。

1 从“治痿独取阳明”论治“阳痿”

《素问·痿论》明确提出了“治痿者独取阳明”“阳明者,五脏六腑之海,主润宗筋,宗筋主束骨而利机关也”。宗筋聚集于前阴,阴茎以筋为体,经筋主司运动,因此“治痿独取阳明”所涉及的“痿”不仅包括肢体萎缩无用,还包括肌筋弛缓不收和阳痿等病症^[3]。《素问·厥论》云:“前阴者,宗筋之所聚,太阴阳明之所合也。”说明胃是水谷气血之海,主润宗筋。《素问·痿论》云:“阴阳总宗筋之会,会于气街,而阳明为之长……故阳明虚则宗筋纵。”若胃气充足,生化有源,以养先天,则肾精盛,作强有度;反之,若胃气不足,生化乏源,先天失充,则肾精虚,作强失常,乃至阳痿。《景岳全书》和《临证医案指南》皆认同此观点。当代医家徐福松^[4]认为,性事当以胃气为本。李曰庆教授、王琦教授等人都认为应当从脾胃论治阳痿^[5-6]。综上,中医脾胃功能与 ED 的发病和治疗密切相关。

2 GM 与 ED 的关联机制

现代医学认为阴茎勃起的机制涉及神经及血管的调控,其中存在大量基础神经、生化机制参与阴茎勃起功能^[7],任何损害神经或血管通路的过程都可能导致 ED。ED 可以根据其发生机制分为血管性 ED、代谢性 ED、神经性 ED 以及心理性 ED^[8]。

GM 是一个复杂的生态系统,与宿主共生并维持正常的生理过程。GM 的组成主要包括 4 个类别,包括厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)。GM 的丰富度、多样性、均匀度及厚壁菌门/拟杆菌门比值是反映 GM 组成的重要指标^[9]。GM 及其代谢产物在神经系统、精神心理和代谢功能中扮演着重要的角色,与多种疾病存在密切关系^[10-11],其中神经机制、精神心理、基础代谢、生殖激素代谢和甲状腺功能的异常是引起 ED 的危险因素^[12]。流行病学调查研究^[13]表明,特定表达或低表达的肠道微生物菌株与 ED 风险之间存在直接关联性。

2.1 GM 对于血管性 ED 影响的机制研究

高血压是血管性 ED 的独立危险因素,研究^[14-15]发现高血压患者的 GM 丰富度、多样性和均匀度显著降低,且厚壁菌门/拟杆菌门比值显著增加。GM 及其产物对血压具有双向调控作用。GM 的代谢产物如短链脂肪酸(shortchain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸(bile acids, BA)及硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)可通过扩张外周血管、维持血管内皮功能、抑制交感神经系统、保护肾功能等方式降低血压,而其他代谢物如氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可通过收缩血管、增加炎症反应、破坏血管内皮功能来升高血压。

* 四川中医药文化协同发展中心 2021 年度立项科研项目(No. 2021XT111)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 624440310@qq.com

SCFAs、BA 及 H_2S 能够通过参与免疫反应、血管功能对血压进行调控。临床及基础研究^[16-18]表明,高血压患者的血压与血液中的 SCFAs 水平呈负相关。BA 作为信号分子,能够通过激活法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体(pregnanane X receptor, PXR)、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)、胱硫醚-C-裂解酶和 GPR Gpbar1 等多种途径来影响心血管系统^[19-21]。BA 通过激活电导钙激活钾通道,扩张血管^[22]。通过刺激表膜 BA 结合部位或释放内皮衍生的松弛因子,BA 能够发挥血管松弛作用。 H_2S 通过影响半胱氨酸的代谢合成降低血压^[23]。TMAO 和 LPS 通过改变血管功能和机体代谢对血压进行调控^[24]。TMAO 通过“TMAO-AVP-AQP2 轴”增加血压,TMAO 促进血管内皮炎症,增强平滑肌细胞增殖,同时通过活性氧介导的氧化应激反应与增加单核细胞在人脐带血管中的黏附导致血管内皮功能障碍^[25-28]。LPS 通过对 AP-1 和核因子 NF- κ B 的作用导致了血管内皮功能障碍^[29]。

研究^[14]认为,高血压是 ED 的独立危险因素,高血压可以通过 AngII、醛固酮、内皮素-1、 H_2S 、免疫系统等参与 ED 过程,GM 也可以通过上述过程参与血压调控。通过从高血压人类宿主到无菌小鼠的粪便移植,观察到升高的血压可以通过 GM 转移,证明了 GM 的调节与宿主血压存在明显关联^[30]。

2.2 GM 对于代谢性 ED 影响的机制研究

高脂血症和高血糖是 ED 的独立危险因素,GM 及其代谢产物失调会导致高脂血症和高血糖^[14,31]。SCFAs 通过增加甘油三酯(triglyceride, TG)的合成与抑制脂蛋白脂肪酶,促进细胞对 TG 的吸收,导致脂肪储存增加^[32]。BA 通过 FXR 和武田 G 蛋白偶联受体(takeda G-protein coupled receptor, TGR5)维持 BA 合成和肠肝循环之间的平衡并调节低密度脂蛋白与 TG 的合成和利用,控制脂肪生成。TGR5 可诱导释放胰岛素肠道激素 GLP-1 改善脂肪代谢^[33]。双歧杆菌和乳酸杆菌能降低血浆和肝脏中的胆固醇水平,减少肝脏 TG 的积累^[34-35]。

1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)患者的 GM 结构紊乱,多样性较低,表现为拟杆菌门数量增加,SCFAs 产生菌丰度减少^[36]。乳酸杆菌和罗斯拜瑞氏菌等可通过改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感性治疗糖尿病。SCFAs 通过调节肠上皮细胞的增殖分化和破坏肠上皮细胞间的紧密连接蛋白引发 T1DM^[37]。同时可通过调节厌食激素 PYY 和 GLP-1、GLP-2 的产生改善胰岛功能,治疗 2 型糖尿病患者^[38]。

GM 紊乱可引发甲状腺疾病导致 ED 的发生^[39]。甲状腺激素水平的异常会影响“下丘脑-垂体-睾丸轴”的功能,导致 ED^[40]。甲状腺功能紊乱会降低阴茎海绵体中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的含量,从而减少一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成^[41]。在甲亢中,肾上腺素能亢进导致海绵体松弛和静脉闭塞机制损伤^[42],并会引起性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)升高,导致 SHBG 与雄激素的过多结合,两者都会引起睾酮的浓度降低,从而造成 ED。甲亢易引发血脂升高和血管内皮功能障碍,也会对下丘脑-垂体水平的促性腺激素分泌产生影响,导致泌乳素分泌增加,从而降低血清睾酮水平^[43-46]。

GM 通过 3 种途径影响雄激素的代谢:①GM 合成、转化和分解雄激素;②GM 产生的代谢产物通过血液吸收直接作用于睾丸,影响睾丸功能,调节雄激素合成;③GM 可以影响下丘脑-垂体-睾丸轴功能,调节雄激素生成。拟杆菌门与血清中的睾酮水平呈正相关,与雌二醇呈负相关^[47]。将正常雄性小鼠的肠道微生物群植入雌性裸鼠体内,雌性睾酮水平持续升高^[48]。

综上,GM 及其代谢产物在高血糖、高脂血症、雄激素水平下降、甲状腺疾病中发挥重要作用。高脂血症会引起血管内皮细胞损伤,增加血管壁通透性,诱发阴茎血管动脉粥样硬化,降低阴茎血管的血流量。高血糖引发氧化应激反应和活性氧产生过多,导致糖尿病患者氮氧化物减少,促血栓形成因子增加,内皮素-1 增加,血管收缩和血栓形成^[49-50]。低雄激素水平会导致男性性腺功能减退症,造成阴茎血管内皮细胞功能障碍^[51]。改善低睾酮水平可以纠正 ED,但如果睾酮水平已经正常,进一步提高睾酮水平并未发现进一步改善 ED 的效果^[52]。

2.3 GM 对于神经性 ED 影响的机制研究

大脑-GM 轴之间存在着双向作用。GM 是大脑-GM 轴中的一个关键调节器:GM 通过调节神经递质及其前体、影响下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)在情绪调节和情感处理中发挥作用^[53]。GM 可通过刺激迷走神经导致下丘脑中促肾上腺皮质释放因子的表达增加,导致血浆中促肾上腺皮质激素和皮质酮的水平升高,进而影响中枢神经系统^[54]。宿主机体遭受的压力和 HPA 轴会影响宿主 GM 的形成^[55]。通过微生物-肠-脑轴可以改善抑郁症和焦虑症的症状,GM 中促炎菌的相对丰度较高、SCFAs 产生菌丰度较低将导致宿主焦虑抑

郁^[53]。多巴胺受体(dopamine receptor, DR)中多巴胺受体 D2(dopamine receptor D2, DRD2)与抑郁症的发病机制有关。多巴胺与 DRD2 特异性结合后,通过抑制腺苷酸环化酶的活性,降低细胞内环磷酸腺苷水平产生作用。儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)是使多巴胺等物质失活的酶。当多巴胺的分泌、多巴胺转运蛋白的表达或 DRD2 水平降低或产生过多的 COMT 时,就会发生抑郁^[56]。血清多巴胺和 DRD2 的表达水平降低与 COMT 及其 mRNA 水平升高导致了阴茎勃起功能的降低^[57]。其机制与更高水平的突触多巴胺和儿茶酚雌激素有关联^[58]。抑郁症模型大鼠的研究^[57]结果表明,多巴胺能系统通过降低 DRD2 蛋白表达、减少多巴胺分泌、转运和受体结合、增加 COMT 水平和升高多巴胺酶解引发 ED。研究^[59]证明抑郁、焦虑情绪与 ED 相关。

勃起活动的关键是阴茎海绵体内平滑肌的松弛。副交感神经系统通过海绵体神经传递信号到达阴茎,使海绵状神经末梢释放 NO 启动勃起过程。NO 经催化剂 NOS 产生后,刺激环 GMP 的产生,进而激活蛋白激酶 G,打开钾通道,关闭钙通道,导致海绵体平滑肌松弛,增加动脉血流量,同时静脉闭塞,最终导致勃起。当环 GMP 被磷酸二酯酶降解时,平滑肌再次收缩,勃起结束^[60]。双歧杆菌可增加 NO 含量,改善 NOS 活性。GM 通过还原硝酸盐产生 NO,其中乳酸杆菌和双歧杆菌是产生 NO 的关键 GM,大肠埃希菌、多形拟杆菌和艰难梭菌会消耗产生的 NO^[61]。GM 失调将影响 NO 以及 NOS 的含量,引发 ED^[62]。

3 基于“阳痿独取阳明”理论通过 GM 途径治疗 ED

对脾胃功能的现代医学研究主要关注消化酶、内分泌、物质代谢和免疫等方面,GM 的出现使中医脾藏象理论与 GM 平衡的相关性研究日益增多。脾胃功能异常常伴随 GM 紊乱,导致机体肠道屏障受损、能量代谢障碍和免疫功能低下。GM 与脾胃功能密切相关。GM 平衡和正常脾运化功能相辅相成,GM 正常代谢能量,产生气血精微;GM 代谢异常,产生痰湿、瘀血等有害物质^[63]。研究^[64]发现白术挥发油能通过调节色氨酸代谢和胆汁酸代谢等,调节 GM,减少有害细菌(如丹毒丝菌属),增加有益细菌(如 Akkermansia 菌)。

3.1 五脏皆可治痿,治痿首重阳明

治疗 ED 应首重补足脾胃之气,脾气强盛、胃气充足、后天之精充盛,才能滋养先天之精充盈,使肾精用

之不竭。清理湿热、痰湿、瘀血,保持气血运行畅通,维持肝、心、肺、肾等脏腑之间的协调对阴茎勃起有着重要作用。情发于心,精动于肾,血疏于肝,气节于肺,通过综合调理脾胃和其他脏腑的功能,有助于改善 ED 症状,恢复阴茎的勃起功能^[65]。

阳明虚,当扶正以治痿。《素问·上古天真论》云:“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之,故五脏盛,乃能泻。”食物入口后容纳于胃腑,通过脾胃的运化形成精微物质运输至全身,五脏六腑发挥生理功能所依靠的能量皆来源于此。肾精得后天之精的充养,故能作强有本。《杂病源流犀烛·前阴后阴源流》中称:“有矢志之人,抑郁伤肝,肝木不能疏达,亦致阴痿不起。”因此,治疗由抑郁、焦虑引起的 ED 应该注重疏肝养脾的方法。脾胃为气机升降之枢,对肝调畅机体气机的功能起着重要的作用,故 ED 伴有焦虑的患者往往导致脾胃功能的虚弱,GM 可以通过微生物-肠-脑轴抑制与加重抑郁症、焦虑症等精神心理疾病的发展。而抑郁、焦虑等精神心理因素也可以导致 ED 的发生^[66]。

阳明实,当祛邪以治痿。叶天士认为:“纳食主胃,运化主脾。”胃强脾弱者,虽胃气强盛,而脾气较弱,胃腑能容纳食物,而脾无法完全将其转化为精微物质,使机体误以为精微物质匮乏而继续大量进食却无法运化食物,导致生成痰湿等病理产物。内分泌性 ED 患者的病因病机常为脾失健运,痰湿内生,故痰浊阻遏宗筋,引发 ED。GM 及其代谢产物可以通过影响糖脂代谢、激素水平、血管功能改善男性勃起功能。徐福松教授^[67]认为,痰浊阻窍、痰瘀阻滞是 ED 发生的重要病机。痰湿阻滞气机运行,血行脉内,气不行之则滞,邪气阻之亦滞,痰湿阻滞脉内,或脾气亏虚无力推动,则血滞为瘀,血瘀阻碍了气血的正常运行,导致阴茎失去了气血的滋养,从而引发 ED。血管性 ED 患者往往出现因脾胃运化功能不足、痰瘀阻滞所致的血脉瘀阻的情况,GM 及其代谢产物可以通过影响机体血压以及血管内皮功能促进与抑制血管性 ED 的发生。

3.2 调理脾胃恢复 GM 平衡以治 ED

健脾养胃类中药及复方可以经通补阳明调节 GM 平衡,从而通过影响血管系统、内分泌系统以及神经系统以治疗 ED。中药复方及中药能增加 GM 的多样性,恢复 GM 及其代谢产物的平衡,促进小肠中 GLP-1 的分泌、提高机体抗氧化能力、抑制肝脏糖异生、抑制葡萄糖在小肠中的吸收并减轻 GM 代谢产物诱导的炎症反应。例如中药复方(葛根、夏枯草、杜仲叶、

菊花、山楂、芹菜)和山楂粉可通过调节 GM 进而影响血管系统^[68-69]。益气化痰活血方和黄芪灵桦散可通过富集肠道中的有益菌群进而影响内分泌系统^[70-71]。逍遥散可通过调节 GM 进而影响神经系统^[72-73]。维持血管系统、内分泌系统和神经系统的稳定对于降低罹患 ED 的风险具有重大的意义^[14]。因此健脾养胃类中药与方剂可运用通补阳明的理论,通过恢复 GM 的平衡治疗 ED。

4 小结

综上所述,GM 与 ED 间存在明显的关联,通过调节 GM 可以影响内分泌系统、血管系统和神经系统的功能,从而改善 ED 的症状。基于“治痿独取阳明”理论,通过通补阳明的方法,可以调节阳明确实,以达活血化瘀、疏肝解郁、化痰祛湿的效果,“治痿独取阳明”理论、GM 和 ED 之间存在着紧密的关联。随着对 GM 领域的深入研究,本综述进一步探讨了 ED 与 GM 之间的作用机制,为中医从“阳明”角度治疗 ED 提供了新切入点。中医学的发展需要借鉴西医学的研究方法和成果,以进一步阐释中医学的理论机制并进行创新。因此,以 GM 为基础,从“治痿独取阳明”的角度探讨 GM 失衡与 ED 的现代科学机制,为临床治疗 ED 提供了新的思路和方法,值得深入研究。

参 考 文 献

[1] 中国中医药信息学会男科分会. 勃起功能障碍中西医结合多学科诊疗指南(2022 版)[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(4):3-9.

[2] 黄念文,李香斌,叶欣,等. 基于肠道菌群学说探讨从脾胃论治男科疾病作用机制[J]. 北京中医药, 2022, 41(9): 1000-1003.

[3] 刘涛,黄新飞. 从《内经》“治痿独取阳明”论治阳痿病[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(14):83-86.

[4] 徐福松. 从脾胃论治男子性功能障碍[J]. 上海中医药杂志, 1991, 25(10):14-15.

[5] 王琦. 宗筋论[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(10): 579-581.

[6] 周春宇,杨阿民,李斌,等. 李曰庆教授治疗阳痿经验及验案举隅[J]. 中国性科学, 2014, 23(11):71-74.

[7] Irwin GM. Erectile dysfunction[J]. Prim Care, 2019, 46(2):249-255.

[8] Matsui H, Sopko NA, Hannan JL, et al. Pathophysiology of erectile dysfunction[J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(5):411-419.

[9] Thaïss CA, Itav S, Rothschild D, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight

regain[J]. Nature, 2016, 540(7634):544-551.

[10] Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, et al. High-fat, Western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: A narrative review[J]. Cells, 2021, 10(11):3164.

[11] Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders [J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4):241-255.

[12] Kaya-Sezginer E, Gur S. The inflammation network in the pathogenesis of erectile dysfunction: attractive potential therapeutic targets[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(32): 3955-3972.

[13] Okamoto T, Hatakeyama S, Imai A, et al. The association between gut microbiome and erectile dysfunction: a community-based cross-sectional study in Japan[J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(8):1421-1428.

[14] Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2022, 38(2):e3494.

[15] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(6):1331-1340.

[16] Wu Y, Xu H, Tu X, et al. The role of short-chain fatty acids of gut microbiota origin in hypertension[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12:730809.

[17] Chen L, He FJ, Dong Y, et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Hypertension(Dallas, Tex. :1979), 2020, 76(1):73-79.

[18] Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, et al. Probiotics prevent dysbiosis and the rise in blood pressure in genetic hypertension: role of short-chain fatty acids[J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(6):e1900616.

[19] Sauerbruch T, Hennenberg M, Trebicka J, et al. Bile acids, liver cirrhosis, and extrahepatic vascular dysfunction[J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12:718783.

[20] Ding L, Yang L, Wang Z, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(2):135-144.

[21] Juřica J, Dovrtělová G, Nosková K, et al. Bile acids, nuclear receptors and cytochrome P450[J]. Physiological Research, 2016, 65(Suppl 4):S427-S440.

[22] Pilipović A, Mitrović D, Obradović S, et al. Docking-based analysis and modeling of the activity of bile acids and their synthetic analogues on large conductance Ca²⁺ activated K channels in smooth muscle cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(23):7501-7507.

- [23] Weber GJ, Pushpakumar S, Tyagi SC, et al. Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113(Pt A):300-312.
- [24] Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: A review [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (1):144.
- [25] Liu M, Han Q, Yang J. Trimethylamine-N-oxide(TMAO) increased aquaporin-2 expression in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41 (4): 312-322.
- [26] Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-Oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2):e002767.
- [27] Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1-2):63-70.
- [28] 徐梦月, 王强, 白娟, 等. 肠道菌群代谢物与高血压关系的研究进展[J]. *重庆医学*, 2023, 52(13):2040-2045.
- [29] Wiesner P, Choi SH, Almazan F, et al. Low doses of lipopolysaccharide and minimally oxidized low-density lipoprotein cooperatively activate macrophages via nuclear factor kappa B and activator protein-1: possible mechanism for acceleration of atherosclerosis by subclinical endotoxemia[J]. *Circ Res*, 2010, 107(1):56-65.
- [30] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1):14.
- [31] Russo GI, Bongiorno D, Bonomo C, et al. The relationship between the gut microbiota, benign prostatic hyperplasia, and erectile dysfunction[J]. *Int J Impot Res*, 2023, 35(4): 350-355.
- [32] Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat-the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders-A review [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (4):1096.
- [33] Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20 (4):461-472.
- [34] Yoo SR, Kim YJ, Park DY, et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(12):2571-2578.
- [35] An HM, Park SY, Lee DK, et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:116.
- [36] 杨燕, 韩瑞敏, 刘梦茹, 等. 肠道菌群移植治疗糖尿病的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(12):1584-1587.
- [37] 阿荣, 张洁. 肠道菌群失调与糖尿病相关性的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(13):43-49.
- [38] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinction in the gut microbiota compounds over generations[J]. *Nature*, 2016, 529(7585):212-215.
- [39] Krysiak R, Drosdzol-cop A, Skrzypulec-plinta V, et al. Sexual function and depressive symptoms in young women with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84 (6): 925-931.
- [40] Ambigapathy JS, Kamalanathan S, Sahoo J, et al. Effect of thyroxine replacement on leydig cell and sertoli cell function in men with hypothyroidism[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2020, 24(3):265-269.
- [41] 吴伟. 甲状腺功能紊乱对男性性功能及生殖功能的影响及其机制的研究进展[J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(6): 53-54.
- [42] Corona G, Cucinotta D, Di Lorenzo G, et al. The Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS), along with ten other Italian Scientific Societies, guidelines on the diagnosis and management of erectile dysfunction [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(6):1241-1274.
- [43] Mintziori G, Kita M, Duntas L, et al. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(8):849-853.
- [44] Gluvic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM, et al. Hypothyroidism and risk of cardiovascular disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(25):2065-2072.
- [45] Curotto-Grasiosi J, Parquet C, Peressotti B, et al. Heart failure due to primary hypothyroidism. Case report and review[J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2020, 58(2): 206-211.
- [46] 刘妮娜. 原发性甲状腺功能减退症对男性下丘脑-垂体-性腺轴的影响及其机制[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [47] Insenser M, Murri M, Del campo R, et al. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(7):2552-2562.
- [48] Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity[J]. *Science*, 2013, 339(6123): 1084-1088.
- [49] 马运跃, 郭玉刚, 陈大印, 等. 高脂血症大鼠阴茎海绵体中

- NF- κ B/ICAM-1 表达与勃起功能障碍相关性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(30): 165-166.
- [50] Defeudis G, Gianfrilli D, Di emidio C, et al. Erectile dysfunction and its management in patients with diabetes mellitus[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015.
- [51] 邹和德, 陈文康, 李柏霖, 等. 肠道菌群与男性雄激素关系研究进展[J]. *中国男科学杂志*, 2023, 37(4): 111-115.
- [52] Kohn TP, Ramasamy R. Is a normal testosterone level necessary for erectile function? [J]. *Eur Urol.*, 2017, 72(6): 1012-1013.
- [53] Simpson CA, Diaz-arteche C, Eliby D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression-A systematic review [J]. *Clin Psychol Rev*, 2021, 83: 101943.
- [54] Valles-colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4): 623-632.
- [55] Simpson CA, Mu A, Haslam N, et al. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome[J]. *J Affect Disord*, 2020, 266: 429-446.
- [56] Giuliano F, Allard J. Dopamine and male sexual function [J]. *Eur Urol*, 2001, 40(6): 601-608.
- [57] Hong ZM, Chen ZL, Feng JL, et al. Mechanistic analysis of erectile dysfunction in a depression rat model[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(5): 3000605221100334.
- [58] Ning L, Yang L. Hypertension might be a risk factor for erectile dysfunction: a meta-analysis [J]. *Andrologia*, 2017, 49(4): 10. 1111/and. 12644.
- [59] 邵华. 抑郁症患者共病勃起功能障碍的相关分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [60] Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, et al. Erectile dysfunction [J]. *BMJ*, 2014, 348: g129.
- [61] 孙远, 裴世其, 郭孝伟, 等. 肠道菌群与勃起功能障碍相关性研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2020, 26(7): 656-659.
- [62] Li Y, Cui J, Liu Y, et al. Oral, tongue-coating microbiota, and metabolic disorders: A novel area of interactive research[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 730203.
- [63] 王俞铎, 梁笑妍, 陈昊昱, 等. 基于病因学理论探讨肠道菌群失调之六淫属性[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(12): 1658-1664.
- [64] 龙静怡, 梁爱华. 中药调控肠道菌群改善溃疡性结肠炎大肠湿热证的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(1): 244-254.
- [65] 陈亚洲, 赵家有, 王福, 等. 再论“治痿独取阳明”辨治阳痿[J]. *中国性科学*, 2022, 31(6): 122-125.
- [66] 汤明杰, 杨洁, 孙永, 等. 基于肠道菌群学说的中医药治疗抑郁症研究进展[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2023, 21(16): 196-199.
- [67] 金保方, 李相如, 周翔. 徐福松教授辨治阳痿经验[J]. *南京中医药大学学报*, 2008, 24(5): 292-295.
- [68] 郭丽娜, 盛雯, 何盈犀, 等. 药食同源中药复方改善肠道菌群结构和调节血清代谢物对高血压大鼠治疗作用[J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6743-6752.
- [69] 宁素云, 滕丹, 慕杨娜, 等. 基于肠道微生态研究山楂粉调节高脂膳食小鼠血脂的机制[J]. *中成药*, 2020, 42(11): 3062-3069.
- [70] 潘通. 基于肠道菌群探究黄芪灵桦散改善 2 型糖尿病的机制[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [71] 王智民. 益气化痰活血方干预肠道菌群改善甲状腺功能减退症作用机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [72] Lv M, Wang Y, Qu P, et al. A combination of cecum microbiome and metabolome in CUMS depressed rats reveals the antidepressant mechanism of traditional Chinese medicines: A case study of Xiaoyaosan[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114167.
- [73] 熊林林. 逍遥散多糖调节肠道总菌群/产 SCFAs 功能菌群改善 CUMS 大鼠抑郁样行为的机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.

(收稿日期: 2023-12-27)