

肠道菌群与早发性卵巢功能不全相关性的研究进展综述

张菲菲¹, 岳红云^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年7月17日; 录用日期: 2026年8月10日; 发布日期: 2026年8月17日

摘 要

早发性卵巢功能不全(POI)作为一种严重影响女性生殖健康的复杂疾病, 其发病机制至今尚未完全阐明。近年来, 随着微生物学研究的深入, 肠道菌群作为人体关键的内分泌调节器官, 在免疫稳态维持、代谢调控及内分泌信号传导中的核心作用逐渐被揭示。本文系统综述了肠道菌群组成结构与POI发生发展之间的相关性, 重点探讨了肠道菌群通过免疫调节失衡、短链脂肪酸等代谢产物介导的全身性炎症反应, 以及通过“肠-卵巢轴”这一新兴通路影响卵巢储备功能的分子机制。此外, 本文还总结了基于益生菌、益生元及粪菌移植等菌群干预策略在POI治疗中的潜在应用价值。通过整合最新研究证据, 本文旨在为理解POI的微生物发病机制提供新视角, 并为该病的早期诊断与精准治疗策略的制定开辟新途径。

关键词

肠道菌群, 早发性卵巢功能不全, 肠-卵巢轴, 免疫调节, 代谢产物, 治疗策略

A Review of Recent Research Progress on the Association between the Gut Microbiota and Premature Ovarian Insufficiency

Feifei Zhang¹, Hongyun Yue^{2*}

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: July 17, 2026; accepted: August 10, 2026; published: August 17, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张菲菲, 岳红云. 肠道菌群与早发性卵巢功能不全相关性的研究进展综述[J]. 医学诊断, 2026, 16(4): 421-427. DOI: 10.12677/md.2026.164056

Abstract

Premature Ovarian Insufficiency (POI), as a complex disease severely affecting female reproductive health, has a pathogenesis that remains not fully elucidated. In recent years, with the deepening of microbiome research, the gut microbiota, acting as a key endocrine regulatory organ in the human body, has gradually revealed its core roles in maintaining immune homeostasis, regulating metabolism, and transmitting endocrine signals. This article systematically reviews the correlation between the composition and structure of the gut microbiota and the occurrence and development of POI. It focuses on exploring the molecular mechanisms by which the gut microbiota affects ovarian reserve function through immune dysregulation, systemic inflammatory responses mediated by metabolites such as short-chain fatty acids, and via the emerging “gut-ovary axis”. Furthermore, this paper summarizes the potential application value of microbiota intervention strategies based on probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of POI. By integrating the latest research evidence, this article aims to provide new perspectives for understanding the microecological pathogenesis of POI and to open new avenues for the formulation of early diagnosis and precision treatment strategies for this disease.

Keywords

Gut Microbiota, Premature Ovarian Insufficiency, Gut-Ovary Axis, Immune Regulation, Metabolites, Treatment Strategy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

早发性卵巢功能不全(Premature Ovarian Insufficiency, POI)是一种严重威胁女性生殖健康与生活质量的疾病,其定义为女性在40岁之前丧失正常可预测的卵巢活动,临床特征表现为闭经伴促卵泡激素升高[1]。流行病学数据显示,全球发病率约为3.5%,已成为导致女性不孕的原因之一[1][2]。POI不仅导致患者出现潮热、失眠、情绪波动等围绝经期症状,还显著增加了骨质疏松、冠心病及糖尿病等远期并发症的风险,对患者的身心健康造成深远影响[2][3]。

POI的病因复杂多样,通常认为其发病与遗传基础、自身免疫疾病、医源性干预(卵巢手术、细胞毒性癌症治疗)等密切相关[1]。然而,尽管经过大量研究,大多数POI病例病因不明,这类病例被归类为特发性POI[1][4]。这一现状提示,目前对POI致病机制的认识尚不全面,可能存在尚未被揭示的关键致病通路。例如,遗传因素在POI发病中占据重要地位,研究已发现FMR1基因前突变、FANCM基因纯合突变等与POI的发生显著相关[5][6]。此外,自身免疫性卵巢炎及慢性低度炎症状态(如“炎症性衰老”)也被证实参与POI的病理过程,表现为促炎细胞因子(如IL-6、TNF- α)水平升高,而抗炎因子(如IL-10)水平降低[7][8]。这些发现表明,POI是一种高度异质性的疾病,其发病机制涉及多因素、多通路的复杂网络。

近年来,随着微生物组学研究的深入,肠道菌群作为人体“第二基因组”在多种疾病中的作用日益受到关注。肠道菌群通过调节宿主免疫稳态、能量代谢及激素信号通路,广泛参与宿主生理功能的调控[9][10]。在生殖系统疾病领域,已有研究证实肠道菌群失调与多囊卵巢综合征(PCOS)的发生发展密切相关,其机制涉及胰岛素抵抗、雄激素代谢紊乱及卵泡发育异常等[9][10]。这些发现为探索肠道菌群与POI

之间的潜在关联提供了重要线索。初步研究显示, POI 患者肠道菌群的组成和结构发生显著改变, 其中 *Eggerthella* 属丰度升高[11][12]。此外, 激素替代治疗(HRT)可在一定程度上逆转 POI 患者的肠道菌群失调及血清代谢组异常, 提示肠道菌群可能作为 POI 治疗的新靶点[12]。

基于上述背景, 本文将从肠道菌群组成变化、作用机制及干预策略三个层面, 系统梳理肠道菌群与 POI 相关性的研究进展。首先, 总结 POI 患者肠道菌群的特征性改变及其与临床指标的相关性; 其次, 探讨肠道菌群通过免疫调节、代谢调控等途径影响卵巢功能的潜在机制; 最后, 综述基于肠道菌群的干预策略(如益生菌、粪菌移植及中药)在 POI 治疗中的应用前景。通过全面整合现有证据, 本文旨在为深入理解 POI 的发病机制提供新视角, 并为开发基于肠道菌群的 POI 防治策略提供理论依据。

2. 肠道菌群组成变化与早发性卵巢功能不全的关联

POI 患者肠道菌群多样性、结构特征

有研究揭示了早发性卵巢功能不全(POI)患者肠道菌群组成与健康女性存在显著差异。氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡和炎症均与 POI 相关, 低能量可用性等生活方式因素会增加 POI 的患病风险[13]。有研究发现, POI 妇女与健康对照组相比, 肠道微生物模式发生变化, *Bacteroides*、双歧杆菌、*Megamonas*、*Prevotella* 增加, *Blautia*、*Clostridium*、*Coprococcus*、*Roseburia* 等减少。这些肠道微生物的变化与血清激素密切相关。这将为肠道微生物群和 POI 之间的相互作用提供基础。这种有益菌减少与有害菌增多的结构性变化, 可能削弱肠道屏障功能并加剧全身性炎症反应, 从而对卵巢功能产生不利影响。肠道菌群的组成变化与 POI 患者的临床特征及内分泌指标存在显著关联。研究发现, 菌群失调与患者血清雌激素水平下降及促卵泡激素(FSH)水平升高密切相关, 这提示肠道微生物可能参与卵巢内分泌功能的调控。

3. 肠道菌群影响早发性卵巢功能不全的潜在机制

3.1. 免疫调节失衡与卵巢自身免疫损伤

肠道菌群在维持宿主免疫稳态中扮演着关键角色, 其失调可通过多种免疫途径参与早发性卵巢功能不全(POI)的发病。首先, 肠道菌群通过调节 Th17/Treg 细胞的平衡来维持免疫耐受。研究表明, POI 患者存在显著的肠道菌群失调, 其特征性变化包括 *Bacteroidetes* 门及 *Butyricimonas*、*Dorea* 等属的丰度增加, 而 *Firmicutes* 门及 *Faecalibacterium* 等有益菌减少[11]。Th17 细胞过度活化, 而 Treg 细胞功能相对不足, 可破坏卵巢局部的免疫耐受环境。在 POI 大鼠模型中, 艾灸治疗能够通过下调 Th17/IL-17 通路, 减少 Th17 细胞比例, 并调节肠道菌群结构, 从而改善卵巢功能[14]。高脂饮食诱导的肠道菌群失调产生的内毒素通过促进卵巢 M1 巨噬细胞浸润、分泌炎症因子, 激活 STAT3 信号通路促进原始卵泡激活[15]。高脂饮食诱导的肠道菌群紊乱, M1 型巨噬细胞浸润卵巢, 分泌 IL-6、TNF- α 等促炎因子, 通过激活 STAT3 信号通路导致原始卵泡过度激活[15]。研究发现, POI 患者中 *Eggerthella* 属丰度与代谢特征正相关, 而代谢特征与血清 TGF- β 1 水平正相关, 其中 *E. lenta* 可诱导卵巢纤维化[12]。免疫细胞因子如 IFN- γ 和 Th17 细胞在 POF 的启动和进展中发挥关键调控作用, 而肠道菌群失调与胆汁酸代谢紊乱可通过这些免疫介质桥接肠-肝-卵巢轴[16]。

3.2. 代谢产物介导的肠-卵巢轴调控

肠道菌群产生的多种代谢产物可能参与生殖系统关键屏障的形成和维持, SCFAs 可通过调节紧密连接蛋白影响肠道屏障功能, 其中, 丁酸是参与调节紧密结合蛋白表达的重要调节因子, 而醋酸和丙酸等短链脂肪酸对紧密结合蛋白表达的调节作用的研究较少[17]。研究表明, 在 D-半乳糖诱导的 POI 小

鼠模型中, 海藻酸钠寡糖(AOS)治疗能够调节肠道微生物群, 调节 SCFAs 水平, 并减轻卵巢氧化应激, 改善卵巢功能[18]。此外, 来源于桑葚的果胶多糖(FPA1-1)可通过调节 POF 小鼠的肠道菌群, 降低 Firmicutes/Bacteroidetes 比值, 富 Bacteroides、Prevotellaceae 等有益菌, 并增加 SCFAs 水平, 从而缓解氧化应激并改善卵巢功能[19]。菌群失调与多囊卵巢综合征等生殖病理相关, 关键介质包括微生物产生的短链脂肪酸、胆汁酸等, 它们对炎症、免疫耐受性、激素代谢和能量稳态产生系统性影响[20]。研究发现, 益生菌 *Lactobacillus salivarius* Li01 可能通过调节肠道菌群和色氨酸代谢, 激活犬尿氨酸通路, 促进卵巢 NAD⁺生成, 上调 SIRT1 表达, 从而抑制 Caspase-1/IL-1 β 炎症小体轴, 改善 POI 小鼠的卵巢功能[21]。这些发现揭示了“肠道菌群-代谢产物-卵巢”轴在 POI 发病中的关键作用。

3.3. 肠道屏障功能与系统性炎症

肠道屏障的完整性对于维持机体稳态至关重要, 肠道屏障功能受损, 可引发系统性炎症, 参与 POI 的发病。这种系统性炎症状态对卵巢功能产生直接负面影响。促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 可作用于卵巢, 促进原始卵泡激活[15]。在 POI 患者中, 血清 TGF- β 1 水平显著升高, 且肠道菌群丰度、血清代谢特征与 TGF- β 1 水平存在正相关, 三者的相互作用在 POI 发展中起关键作用[12]。此外, 肠道病毒组失调也可通过调节肠道菌群(特别是 *estrobolome*)和肠道屏障完整性, 影响下丘脑-垂体-卵巢轴激素水平, 调控卵巢氧化应激和炎症, 从而影响卵巢功能[22]。在 POI 小鼠模型中, 中药复方(如何氏养巢方)可通过重塑肠道菌群结构, 减少机会致病菌(如 *Alistipes*、*Prevotella*)的丰度, 增强糖酵解活性, 改善卵巢性激素分泌[23]。同样, 枸杞多糖可通过调节肠道菌群组成和结构, 改善 POI 小鼠的卵巢储备功能, 其作用与 *Faecalibaculum*、*Bilophila* 等菌属的调控密切相关[24]。这些研究共同表明, 维护肠道屏障完整性和调节肠道菌群稳态是防治 POI 的重要策略。

4. 基于肠道菌群干预的早发性卵巢功能不全治疗策略

4.1. 益生菌与益生元的治疗效果

临床试验与动物模型研究表明, 补充特定益生菌菌株是改善早发性卵巢功能不全(POI)患者卵巢功能的有效策略。在环磷酸腺苷诱导的 POI 小鼠模型中, 连续灌胃 12 种混合益生菌 28 天后, 虽然血清抗缪勒管激素(AMH)和促卵泡激素(FSH)水平未出现统计学显著差异, 但 AMH 和雌二醇(E2)水平呈现上升趋势, FSH 水平则趋于下降, 同时生长卵泡数量略有增加, 闭锁卵泡数量减少[25]。此外, 益生菌干预能显著降低 POI 小鼠的甘油三酯(TG)水平, 并调节肠道菌群失调, 逆转 *Allobaculum*、*Prevotella* 等菌属的富集[25]。另一项研究聚焦于特定菌株, 发现罗伊氏乳杆菌(*Limosilactobacillus reuteri*)的补充能够减轻顺铂诱导的卵巢毒性, 其机制在于该菌株释放的代谢物的 β -Resorcylic acid (β -RA), 从而保护卵泡储备和生育能力[26]。唾液乳杆菌 Li01 也被证实可通过调节肠道菌群和色氨酸代谢, 改善卵巢功能[21]。

益生元在 POI 治疗中也展现出潜力。研究表明, 来源于桑葚的果胶多糖(FPA1-1)能够有效缩短 POF 小鼠的发情周期, 降低 FSH 水平, 并促进 E2 和促黄体生成素(LH)的合成与分泌[19]。其作用机制与调节肠道菌群失调、降低厚壁菌门/拟杆菌门比率以及增加短链脂肪酸(SCFAs)水平密切相关[19]。海藻酸钠寡糖(AOS)同样被证实可通过调节肠道菌群-短链脂肪酸轴, 改善 D-半乳糖诱导的 POI 小鼠的卵巢氧化应激和衰老, 其效果与恢复乙酸和总 SCFAs 水平有关[18]。合生制剂(益生菌与益生元的组合)则显示出协同效应。在顺铂诱导的 POF 大鼠模型中, 与单独使用益生菌或益生元相比, 合生制剂治疗能更显著地降低氧化应激水平, 并通过上调卵泡发育相关基因、抑制凋亡相关基因的表达, 有效促进卵泡发育[27]。这些发现表明, 合生制剂可能通过多靶点作用, 更全面地改善 POF 的不良影响, 但其临床疗效仍需更大样本量的研究加以验证。

4.2. 粪便微生物群移植(FMT)的潜力与挑战

粪便微生物群移植(FMT)作为一种直接重塑肠道菌群的治疗手段, 在 POI 治疗中展现出巨大潜力。动物实验提供了强有力的证据: 将健康供体的肠道菌群移植至 POI 模型小鼠后, 能够显著改善其卵巢功能。例如, 在化疗诱导的卵巢功能衰竭小鼠模型中, 阴道菌群移植可逆转阴道菌群失调, 单细胞转录组分析显示, 微生物干预促进了颗粒细胞和黄体细胞群体的恢复, 同时抑制了卵巢基质细胞中的炎症激活, 从而维持了卵泡的完整性[28]。另一项研究利用 CTX 诱导的 POI 大鼠模型, 证实了来自健康育龄女性的肠道病毒样颗粒(VLP)移植能够显著改善 POI 大鼠的状况, 而来自 POI 患者的 VLP 则会损害健康大鼠的卵巢功能和生殖能力, 这强调了肠道病毒组在调节卵巢功能中的关键作用[22]。此外, 有实验证实, 桑葚果胶多糖(FPA1-1)改善 POF 小鼠卵巢功能的作用依赖于其对肠道菌群组成的改变[19]。

尽管 FMT 在动物模型中取得了成果, 但其在 POI 临床应用中仍面临诸多挑战。初步的临床研究报告, FMT 治疗后 POI 患者的月经肠道菌群多样性和卵巢功能指标均得到显著改善, 但这些研究多为小规模、非对照试验, 证据等级有限。FMT 应用于 POI 治疗的主要挑战包括: 首先, 供体筛选标准尚未统一, 如何选择能最大化疗效且排除潜在病原体传播风险的供体是关键问题。其次, 移植途径的优化和标准化仍需探索, 以确定最佳给药方式和剂量。最后, FMT 的长期安全性评估至关重要, 尤其是在 POI 这类需要长期管理的慢性疾病中, 需要关注其可能带来的代谢、免疫及感染性风险。因此, 未来需要开展设计严谨、大样本的随机对照试验, 以规范 FMT 在 POI 中的应用方案, 并建立完善的监管和随访体系。

4.3. 饮食干预与肠道菌群重塑

饮食干预作为一种安全、经济的非药物策略, 通过重塑肠道菌群结构及其代谢功能, 为 POI 的防治提供了新思路。高纤维饮食是其中的干预方式之一。研究表明, 肠道细菌通过纤维素和抗性淀粉的发酵产生的短链脂肪酸(SCFAs), 如乙酸、丙酸和丁酸, 在维持生殖健康中发挥关键作用[17]。在早期绝经后女性中, 较高的基线纤维摄入量与更好的骨小梁体积分数呈正相关, 乙酸、甲酸和异戊酸等 SCFAs 的水平也与骨健康结局呈正相关[29]。鉴于 POI 患者面临更高的骨质疏松风险, 高纤维饮食可能间接改善其骨骼健康。此外, SCFAs 能通过调节紧密结合和间隙结合蛋白影响肠道屏障, 影响肠道蠕动, 其代谢失调导致相关蛋白功能异常, 可为卵巢早衰等生殖障碍发病机制提供新视角[17]。

睡眠剥夺可通过诱导肠道菌群失调和全身代谢组改变, 这些会降低女性生殖功能, 而补充烟酰胺(NAM)可缓解这些症状, 提示肠道菌群-卵巢轴在 POI 发生发展中的作用[30]。

5. 结论

基于现有证据, 肠道菌群组成变化与早发性卵巢功能不全(POI)的发生发展之间存在密切关联, 这一发现为理解 POI 的病理机制提供了全新视角。从专家视角来看, 该领域的核心突破在于将卵巢功能衰退这一传统上归因于遗传、免疫或医源性因素的疾病, 置于更广泛的宿主-微生物互作框架中重新审视。POI 患者肠道菌群多样性的改变、有益菌的减少以及促炎菌的增多, 构成了一个相对一致的微生物组特征谱, 这提示菌群失调不仅是疾病的结果, 更可能作为驱动因素参与卵泡耗竭过程。

在机制层面, 现有研究已构建出三条关键通路: 免疫调节失衡、代谢产物介导的肠-卵巢轴调控以及肠道屏障破坏。然而, 需要谨慎平衡不同研究的观点, 不同观点并非相互排斥, 而是揭示了菌群通过多维度、多靶点影响卵巢功能的复杂性。目前的挑战在于如何区分因果与关联: 菌群变化究竟是 POI 的始动因素, 还是疾病进展中的伴随现象? 这需要纵向队列研究和干预性实验来验证。

基于菌群的干预策略(益生菌、粪菌移植、饮食调整)在恢复卵巢功能、改善激素水平方面已展现出令人鼓舞的潜力, 尤其在动物模型中效果显著。但临床转化面临三大现实瓶颈: 一是标准化问题——不同

菌株、剂量、给药途径的疗效差异巨大, 缺乏统一的质量控制体系; 二是安全性考量——粪菌移植存在传播未知病原体的风险, 而益生菌在免疫缺陷患者中可能引发菌血症; 三是个体化需求——肠道菌群受遗传、饮食、药物、地域等多因素影响, 普适性方案难以覆盖所有患者群体。因此, 当前干预策略更适合作为辅助治疗而非替代标准方案, 其定位应聚焦于延缓卵巢功能衰退、改善患者生活质量。

展望未来, 该领域的发展需聚焦三个方向: 第一, 通过无菌动物模型、抗生素处理实验和纵向临床随访, 建立菌群与 POI 之间的因果链条; 第二, 利用代谢组学、单细胞测序和类器官技术, 解析特定菌株及其代谢产物(如丁酸、胆汁酸)调控颗粒细胞凋亡、卵泡激活的分子机制; 第三, 基于患者菌群特征、基因背景和生活方式, 开发个体化的菌群治疗方案, 例如针对“促炎型”菌群的抗炎益生菌组合, 或针对“屏障破坏型”患者的肠道修复饮食。唯有将基础机制解析与临床转化研究紧密结合, 才能推动 POI 从“对症治疗”迈向“精准调控肠-卵巢轴”的新阶段, 为患者提供更有效、更安全的治疗选择。

参考文献

- [1] Touraine, P., Chabbert-Buffet, N., Plu-Bureau, G., Duranteau, L., Sinclair, A.H. and Tucker, E.J. (2024) Premature Ovarian Insufficiency. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00547-5>
- [2] 田赛男, 唐丽, 王圣羽, 等. 早发性卵巢功能不全在中医药的发展研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(11): 2969-2981.
- [3] Ates, S., Aydın, S., Özcan, P., Bakar, R.Z. and Cetin, C. (2022) Sleep, Depression, Anxiety and Fatigue in Women with Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, **43**, 482-487. <https://doi.org/10.1080/0167482x.2022.2069008>
- [4] Ding, X., Lv, S., Guo, Z., Gong, X., Wang, C., Zhang, X., et al. (2023) Potential Therapeutic Options for Premature Ovarian Insufficiency: Experimental and Clinical Evidence. *Reproductive Sciences*, **30**, 3428-3442. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01300-1>
- [5] Utine, G.E., Şimşek-Kiper, P.Ö., Akgün-Doğan, Ö., Ürel-Demir, G., Alanay, Y., Aktaş, D., et al. (2018) Fragile X-Associated Premature Ovarian Failure in a Large Turkish Cohort: Findings of Hacettepe Fragile X Registry. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **221**, 76-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.028>
- [6] 闻星星, 柴梦晗, 张倩楠, 等. 范科尼贫血通路 FANCM 基因纯合突变导致早发性卵巢功能不全的致病机制[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(3): 559-565.
- [7] Kunicki, M., Rzewuska, N. and Gross-Kępińska, K. (2024) Immunophenotypic Profiles and Inflammatory Markers in Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Reproductive Immunology*, **164**, Article ID: 104253. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104253>
- [8] Huang, Y., Hu, C., Ye, H., Luo, R., Fu, X., Li, X., et al. (2019) Inflamm-Aging: A New Mechanism Affecting Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 8069898. <https://doi.org/10.1155/2019/8069898>
- [9] Sun, Y., Gao, S., Ye, C. and Zhao, W. (2023) Gut Microbiota Dysbiosis in Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms of Progression and Clinical Applications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1142041. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1142041>
- [10] He, F. and Li, Y. (2020) Role of Gut Microbiota in the Development of Insulin Resistance and the Mechanism Underlying Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Journal of Ovarian Research*, **13**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>
- [11] Wu, J., Zhuo, Y., Liu, Y., Chen, Y., Ning, Y. and Yao, J. (2021) Association between Premature Ovarian Insufficiency and Gut Microbiota. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **21**, Article No. 418. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03855-w>
- [12] Jiang, L., Fei, H., Tong, J., Zhou, J., Zhu, J., Jin, X., et al. (2021) Hormone Replacement Therapy Reverses Gut Microbiome and Serum Metabolome Alterations in Premature Ovarian Insufficiency. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 794496. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794496>
- [13] Shelling, A.N. and Ahmed Nasef, N. (2023) The Role of Lifestyle and Dietary Factors in the Development of Premature Ovarian Insufficiency. *Antioxidants*, **12**, Article 1601. <https://doi.org/10.3390/antiox12081601>
- [14] Luo, Z., Lu, X., Zhang, T., Shi, S., Zhao, R., He, Y., et al. (2025) Moxibustion Enhances Ovarian Function by Inhibiting the Th17/IL-17 Pathway and Regulating Gut Microbiota in POI Rats. *American Journal of Reproductive Immunology*, **93**, e70082. <https://doi.org/10.1111/aji.70082>

- [15] Fan, Z., Zhang, X., Shang, Y., Zou, M., Zhou, M., E, Q., *et al.* (2022) Intestinal Flora Changes Induced by a High-Fat Diet Promote Activation of Primordial Follicles through Macrophage Infiltration and Inflammatory Factor Secretion in Mouse Ovaries. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4797. <https://doi.org/10.3390/ijms23094797>
- [16] Xu, H., Li, M., Yang, S. and Jiang, D. (2026) Immune Cytokines as a Bridge Linking the Gut-Liver-Ovary Axis in the Pathogenesis of Premature Ovarian Failure. *Frontiers in Endocrinology*, **17**, Article 1758707. <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1758707>
- [17] Fu, L., Wang, M., Li, D., Ma, S., Zhang, F. and Zheng, L. (2025) Microbial Metabolites Short Chain Fatty Acids, Tight Junction, Gap Junction, and Reproduction: A Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article 1624415. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1624415>
- [18] Zhang, Y., Pan, H., Xiang, D., Qu, H. and Liang, S. (2025) Impact of Alginate Oligosaccharides on Ovarian Performance and the Gut Microbial Community in Mice with D-Galactose-Induced Premature Ovarian Insufficiency. *Antioxidants*, **14**, Article 962. <https://doi.org/10.3390/antiox14080962>
- [19] Wang, J., Yang, L., Liu, L., Ren, J., Jiang, Z., Zhao, X., *et al.* (2025) Pectin from Fructus Mori Relieve Oxidative Stress and Regulates Gut Microbiota in POF Mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, **311**, Article ID: 143941. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.143941>
- [20] Zhang, X., Li, C., Feng, X. and Yuan, X. (2025) The Interplay of Microbiome, Molecular Mechanisms, and Fertility—An Integrated Review. *Folia Microbiologica*, **71**, 471–484. <https://doi.org/10.1007/s12223-025-01404-y>
- [21] Yao, L., Xie, S., Zhang, S., Ba, F., Jing, H., Qiu, B., *et al.* (2026) *Lactobacillus salivarius* li01 Alleviates Premature Ovarian Insufficiency via Gut Microbiota-Mediated Modulation of Tryptophan Metabolism. *npj Science of Food*, **10**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1038/s41538-026-00823-6>
- [22] Jin, J., Yao, G., Zhang, X., Zhang, T., Ye, H., Zhou, X., *et al.* (2026) Gut Virome Dysbiosis Contributes to Premature Ovarian Insufficiency by Modulating Gut Bacteriome. *Gut Microbes*, **18**, Article ID: 2611645. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2611645>
- [23] Lin, F., Liu, Q., Zhao, Y., Chen, Y., Wang, R., Miao, C., *et al.* (2025) He's Yangchao Recipe Ameliorates Premature Ovarian Insuf-Ficiency by Remodeling Intestinal Microbiota to Promote Granulosa Cell Glycolysis. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, **54**, 785–793. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2024-0604>
- [24] Zheng, H., Liang, X., Zhou, H., Zhou, T., Liu, X., Duan, J., *et al.* (2023) Integrated Gut Microbiota and Fecal Metabolome Analyses of the Effect of *Lycium barbarum* Polysaccharide on D-Galactose-Induced Premature Ovarian Insufficiency. *Food & Function*, **14**, 7209–7221. <https://doi.org/10.1039/d3fo01659e>
- [25] Cao, J., Ma, W., Chang, X., Pu, D., Tan, R., Hu, L., *et al.* (2025) Probiotics May Improve Vaginal Microbiota, Metabolic Disorders and Ovarian Function-Related Markers by Modulating Gut Microbiota in POI Mice. *BMC Microbiology*, **25**, Article No. 375. <https://doi.org/10.1186/s12866-025-04097-y>
- [26] Feng, Y., Zheng, H., Yin, C., Liang, D., Zhang, S., Chen, J., *et al.* (2024) β -Resorcylic Acid Released by *Limosilactobacillus reuteri* Protects against Cisplatin-Induced Ovarian Toxicity and Infertility. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article ID: 101678. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101678>
- [27] Madahali, M.H., Alipour, F., Eslahi, A., Ebrahimzadeh-Bideskan, A., Karimi, F. and Karimi, S. (2026) The Effect of Synbiotic on Ovarian Function and Quality in Cisplatin-Induced Premature Ovarian Failure Wistar Rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **18**, 2397–2407. <https://doi.org/10.1007/s12602-025-10696-y>
- [28] Zhou, S., Bai, X., Xue, B. and Chu, W. (2026) A Vaginal Microbiota-Ovary Axis in Chemotherapy-Accelerated Ovarian Aging: Single-Cell Insights into Cellular Dysregulation. *Biology of Reproduction*, **114**, 1924–1936. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaog042>
- [29] Geraldi, M.V., Brättemark, E. and Lorentzon, M. (2026) Longitudinal Associations of Dietary Intake, Physical Activity, and Short-Chain Fatty Acids with Bone Development in Early Postmenopausal Women. *Osteoporosis International*, **37**, 879–892. <https://doi.org/10.1007/s00198-026-07861-6>
- [30] Yan, J., Zhang, X., Zhu, K., Yu, M., Liu, Q., De Felici, M., *et al.* (2024) Sleep Deprivation Causes Gut Dysbiosis Impacting on Systemic Metabolomics Leading to Premature Ovarian Insufficiency in Adolescent Mice. *Theranostics*, **14**, 3760–3776. <https://doi.org/10.7150/thno.95197>