

[综述]

基于信号通路调控探讨中药干预少弱精子症研究进展

常家庆¹, 赵威威¹, 马丽丽², 鞠海超¹, 赵娟¹, 王雪阳¹, 李启明¹, 王新平³, 邢喜平^{1,3*}
(1. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州市第一人民医院, 甘肃兰州 730050;
3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃兰州 730020)

摘要: 少弱精子症是一种常见的男性不育症, 表现为精子活力减弱伴数量减少, 当前治疗以抗氧化、调节激素水平为主, 治疗效果欠佳。其发病机制复杂, 目前尚未完全明确, 但已有研究证实信号通路转导异常在少弱精子症的发病中起着至关重要的作用, 包括 Keap1/Nrf2、PKA/PKC、MAPK、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、SCF/c-kit、TLRs 等信号通路。中药治疗具有多系统、多靶点、多通路的特点, 以整体观念又兼个性化论治, 在少弱精子症治疗中展现出独特优势。中医认为少弱精子症的发病为本虚标实, 涉及肾精亏虚、阴阳失调、肝郁脾虚、湿热下注、淤血阻滞等。中药复方治疗以补肾填精、调节阴阳为主, 如百合育子方、二仙汤等; 中药活性成分中以补肾、益气、化瘀药为主, 如淫羊藿苷、熊果酸等。本文对信号通路在少弱精子症发病中的核心作用进行总结, 并分析中药调控信号通路干预少弱精子症的作用机制, 以期发现改善不育患者症状的新疗法。

关键词: 中药; 少弱精子症; Keap1/Nrf2 信号通路; PKA/PKC 信号通路; MAPK 信号通路; PI3K/Akt 信号通路; Wnt/ β -catenin 信号通路; SCF/c-kit 信号通路; TLRs 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)03-0865-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.022

少弱精子症是一种常见的男性不育症, 患者无明显特异性表现, 仅精液分析异常, 且难以自行察觉^[1], 严重者导致男性不育, 并影响患者生活质量。其发病机制复杂, 目前尚未完全明确, 但近年研究认为少弱精子症的发生往往伴随多条信号通路传导的异常, 涉及氧化应激、炎症反应等层面^[2], 可能会直接导致睾丸生精细胞凋亡, 精子生成或存活环境的改变, 进而引发少弱精子症^[3]。然而西药治疗存在缺乏特异性、不良反应明显、停药后症状反复等问题, 中药整体调控、多成分、多靶点、多系统、个性化用药的特点在少弱精子症治疗中展现出独特优势, 有望为少弱精子症的治疗提供新的选择^[4]。本文从中药复方、中药活性成分等方面探讨中药调控信号通路干预少弱精子症的作用机制, 以期为少弱精子症的临床用药及综合治疗提供更为可靠的科学依据。

1 少弱精子症与信号通路

少弱精子症与氧化应激密切相关, 由活性氧过度蓄积诱导的少弱精子症动物模型及临床研究均表现出精子浓度及活力下降等病理特征^[5]。雷公藤

多苷、环磷酸胺等诱导的动物模型被广泛应用于少弱精子症机制研究, 其与人类生精功能障碍高度相似, 同时伴随出现氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、激素异常等病理反应^[6]。研究表明, 与氧化应激、生精细胞增殖等相关的 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)、干细胞因子 (stem cell factor, SCF)/c-kit 受体、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 等信号通路在少弱精子症的发生发展中起关键作用。

1.1 Keap1/Nrf2 信号通路 在氧化应激、炎症反应等状态下, Keap1 的关键半胱氨酸残基释放 Nrf2 并与细胞核内小 Maf 蛋白 (small Maf proteins,

收稿日期: 2025-05-09

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (23JRRA1198, 25JRRA969); 甘肃省中医药科研课题 (GZKP-2023-15); 第一批陇原青年英才项目 (甘人社通 [2021] 404 号); 甘肃省卫生健康行业骨干人才项目 (甘卫人函 [2023] 398 号)

作者简介: 常家庆 (1996—), 男, 硕士在读, 从事中西医结合男科疾病防治研究。E-mail: c071112@163.com

* 通信作者: 邢喜平 (1981—), 男, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合男科疾病防治研究。E-mail: xxp214@126.com

sMaf) 结合, 形成异二聚体^[7]。Nrf2-sMaf 异二聚体会激活抗氧化酶等靶基因表达, 如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等, 维持细胞氧化还原平衡^[8]。Nrf2 可进一步激活抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE), 调控抗炎因子白细胞介素 (interleukin, IL) -6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、抗氧化酶等水平, 进而改善精子环境, 提升精子质量^[9-10]。

1.2 PKA/PKC 信号通路 PKA 和 PKC 是 2 种蛋白激酶, 可通过磷酸化作用参与精子中 Ca^{2+} 信号传导, 影响精子的多项生理过程, 在精子生成方面起重要作用^[11]。PKA 是由 2 个调节亚基及催化亚基组成的四聚体, 当细胞外信号 (如激素) 通过 G 蛋白偶联受体激活腺苷酸环化酶时, 三磷酸腺苷被转化为环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)^[12]。cAMP 结合 PKA 调节亚基释放活性催化亚基, 进而调控细胞生长、分化等生物学过程^[13]。PKC 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, G 蛋白激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 后, PLC 水解磷脂酰肌醇二磷酸 (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP₂) 生成二酰甘油和三磷酸肌醇^[14]。二酰甘油与细胞内 Ca^{2+} 协同激活 PKC 表达, 通过磷酸化靶蛋白调控离子通道、细胞代谢等功能^[15]。

1.3 MAPK 信号通路 MAPK 家族是涉及细胞生长、分化及应激反应等生理过程重要的信号传导通路^[16]。由 MAPK 激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3K)、MAPK 激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAP2K)、MAPK 三级激酶级联反应组成^[17]。激活不同的 MAP3K 可磷酸化相应的 MAP2K, 进而磷酸化并激活 MAPK^[18]。当 MAPK 进入细胞核可磷酸化多种转录因子, 如 p38 MAPK 可通过三级级联反应调控炎症因子、细胞凋亡、氧化应激、自噬等生物学过程, 改善精子质量^[19-20]。

1.4 PI3K/Akt 信号通路 PI3K 可分为 I、II、III 型, I 型 PI3K 由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成, 与 PI3K/Akt 信号通路关系最为密切^[21-22]。外部信号可激活受体并与 p85 结合, 进而激活 PI3K 表达, 使 PI3K 催化 PIP₂ 转化为磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate, PIP₃)^[23]。PIP₃ 使 Akt 在 3-磷酸肌

醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2) 的作用下, 分别在苏氨酸残基 Thr308 位点和丝氨酸残基 Ser473 位点被完全激活, 进而调控 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 等凋亡相关蛋白表达, 协同哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等调节细胞增殖、凋亡、存活、代谢等多种生理过程^[24-25]。

1.5 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路是涉及细胞增殖、分化等生物过程重要的细胞信号转导通路。Wnt 蛋白在内质网中通过原癌基因跨膜蛋白 O-酰基转移酶脂质修饰激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, Wnt 配体分泌所需跨膜蛋白, 并通过多通道跨膜蛋白转运其至细胞表面^[26]。富含半胱氨酸的结构域 (cysteine-rich domain, CRD) 被认为是卷曲蛋白与 Wnt 结合的位点, 膜受体相关蛋白卷曲蛋白与 Wnt 配体、完全保守的 KTxxxW 结构域、蓬乱蛋白相互作用^[27], 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 作为 Wnt 的辅助受体可启动信号转导。蓬乱蛋白 Dsh 同源物 1 (dishevelled, Dsh homolog 1, DvL) 在 Wnt 信号转导到细胞区室的过程中起着关键作用, 细胞内 DvL 蛋白含多个结构域参与信号转导^[28-29]。 β -catenin 破坏复合物形成于 Wnt/ β -catenin 信号通路关闭状态, 与血睾屏障功能相关。

1.6 TLR 信号通路 TLRs 是一类跨膜蛋白, 当 TLR 与相应配体识别后, 其结构域会招募含有 TIR 结构域的接头蛋白髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88), MyD88 可磷酸化 IL-1 受体相关激酶, 进而招募肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)^[30-31]。TRAF6 激活转化生长因子- β 激活激酶 1 活性, 进而激活核因子- κ B 诱导激酶 (nuclear factor kappa-B inducing kinase, NIK), 使 I κ B 激酶复合物磷酸化^[32], 启动 IL-6、TNF- α 等炎症因子, 诱发炎症反应, 破坏生精小管微环境, 导致精子生成障碍^[33]。

1.7 SCF/c-kit 信号通路 SCF/c-kit 信号通路对于生殖细胞的发育和存活意义重大^[34]。SCF 由睾丸支持细胞产生, 可作为支持细胞的特异性标志物^[35]。c-kit 是一种受体酪氨酸激酶, 可调控生殖

细胞发育^[36]。SCF与受体c-kit结合后,可进一步激活下游PI3K/Akt等一系列信号转导途径,促进精原干细胞的增殖、存活及分化,并且在精子成熟过程中,该信号通路参与调节精子的运动能力和获能反应,对精子最终具备受精能力起到关键作用^[37-38]。

综上所述,Keap1/Nrf2信号通路是细胞抗氧化防御的重要信号通路,在氧化应激条件下通过解离Nrf2并促使其与ARE结合,激活SOD等抗氧化酶活性,有效清除精子细胞内的活性氧^[39]。PKA/PKC信号通路通过磷酸化参与精子Ca²⁺信号传导,影响精子的成熟、运动、顶体反应等,其活性失衡可能引发精子运动功能障碍^[11]。MAPK和PI3K/Akt信号通路协同调控生精细胞周期,通过调节Bcl-2、Bax蛋白表达及天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶(cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase)活化水平,维持生精上皮细胞增殖与调亡的动态平衡^[40-41]。Wnt/ β -catenin信号通路通过参与血睾屏障功能调节,保障精子发生的微环境稳定^[42]。SCF/c-kit系统通过配体-受体相互作用维持精原干细胞自我更新与分化^[34]。TLR信号通路通过MyD88依赖性途径诱导IL-6、TNF- α 等炎症因子释放,破坏生精微环境稳态^[43]。这些信号通路相互交织,共同构成精子发生与成熟的调控体系。

2 中药复方调控信号通路干预少弱精子症

2.1 Keap1/Nrf2信号通路 疏肝补肾毓麟汤由刺蒺藜、沙苑子等9味中药组成,具有疏肝解郁、温肾壮阳的功效。江晓翠等^[44]发现,疏肝补肾毓麟汤可调节少弱精子症大鼠氧化应激水平,抑制睾丸细胞铁死亡,降低Keap1表达及丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,升高Nrf2、溶质载体家族7成员A11(solute carrier family 7 member A11, SLC7A11)表达及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、SOD、CAT活性,表明疏肝补肾毓麟汤通过Keap1/Nrf2/GPX4信号通路抑制睾丸细胞铁死亡,干预少弱精子症。

百合育子方能改善少弱精子症模型大鼠精子质量和睾丸组织结构,发挥抗氧化、恢复锌稳态的作用,升高睾丸组织Nrf2、血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等表达,降低MDA等水平,表明百合育子方可能调节Keap1/Nrf2/HO-1信号通路,进而改善氧化应激及激素水平,提高精子质量^[45]。

二仙汤为治疗肾精不足、相火偏旺之名方。江

晓翠等^[46]通过动物实验发现,二仙汤可改善少弱精子症模型小鼠生精功能和精子质量,升高睾丸组织SOD、CAT活性和Nrf2、HO-1蛋白及mRNA表达,降低睾丸MDA水平、Keap1蛋白及mRNA表达,表明二仙汤通过Keap1/Nrf2/HO-1信号通路调控睾丸组织氧化应激损伤,改善少弱精子症。

Ding等^[47]研究发现,龟鹿二仙胶可增加精子浓度及活力,升高GPX4、HO-1表达及GSH水平,降低Nrf2、Keap1 mRNA表达和MDA、ROS水平,表明龟鹿二仙胶可能通过Keap1/Nrf2/GPX4信号通路调节氧化应激水平,进而改善精子质量。

2.2 PKA/PKC信号通路 补肾强精颗粒由黄芪、山茱萸等11味中药组成,有助阳行精之效,可提高大鼠精子活力和血清睾酮水平,升高PKA、PKC蛋白及mRNA表达,表明补肾强精颗粒可激活PKA/PKC信号通路,改善大鼠血清性激素水平,改善少弱精子症^[48]。

2.3 MAPK信号通路 研究发现,龟鹿二仙胶可降低缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、MAPK1表达,提高精子质量,升高SOD、GSH-Px活性及血清睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E2)水平。表明龟鹿二仙胶可能是通过HIF-1 α /EGFR/MAPK1信号通路调节氧化应激来改善精子质量^[49]。

通精一号方能够改善精子质量,升高GPX、SOD活性及谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平,同时抑制ROS的产生,降低细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK1、ERK2)、p38 MAPK活性。此外,通精一号方还能降低精子促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体刺激素(luteinizing hormone, LH)、MDA水平及HIF-1 α 表达^[50]。表明通精一号方可能通过ROS/MAPK/HIF-1信号通路调节氧化应激水平,进而改善精子质量。

代波^[51]研究发现,续断种子方可升高少弱精子症大鼠GSH水平及SOD活性,降低细胞色素C(cytochrome C, cyt C)、Caspase-3、p38 MAPK/ERK1/ERK2信号通路抑制氧化应激及细胞调亡改善少弱精子症。

崔佳欣^[41]研究发现,益肾通络方可降低少弱精子症大鼠p38 MAPK、Bax、Caspase-3蛋白及p38、Caspase-3 mRNA表达,升高Bcl-2蛋白及mRNA表达。表明益肾通络方可能通过p38 MAPK

信号通路抑制细胞凋亡，进而改善精子质量。

2.4 PI3K/Akt 信号通路 益肾通络方由熟地黄、菟丝子等7味中药组成，具有化瘀通络之效。孙自学^[52]研究发现，益肾通络方可有效提高精子质量及睾丸组织病理形态变化，升高PI3K、mTOR、阳离子通道精子相关蛋白1(cation channel sperm-associated protein 1, CatSper-1)、热休克蛋白A2(heat shock protein A2, HSPA2)蛋白及mRNA表达，表明益肾通络方可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路促进睾丸组织修复、精子生成及精子获能。

Dong等^[53]研究发现，润精汤可改善环磷酰胺诱导少弱精子症大鼠精子活力及密度，升高大鼠睾丸组织Bcl-2、松弛素家族肽受体1(relaxin family peptide receptor 1, RXFP1)、叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FoxO1)、PI3K、Akt、Bax表达。表明润精汤可能通过抑制RXFP1/Akt/FoxO1信号通路发挥抗凋亡等作用，进而改善精子质量及睾丸损伤。

石萆汤具有利湿化浊、补肾固精之效。杨绘等^[54]通过动物实验发现，石萆汤可提高少弱精子

症模型大鼠睾丸生精细胞的存活率，降低p53、Bax、凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease-activating factor-1, Apaf-1)、pro-Caspase-9、pro-Caspase-3等蛋白表达及Bax、p53、Bcl-2 mRNA表达，升高Bcl-2蛋白表达。表明石萆汤通过调节p53/Bax/Caspase-3信号通路干预睾丸生精功能。

2.5 Wnt/ β -catenin 信号通路 蚕蛾公补合剂具有补肾助阳填精之效。赵珂等^[55]发现，蚕蛾公补合剂可改善少弱精子症患者精子密度和活力，升高Wnt、 β -catenin蛋白及mRNA表达，表明蚕蛾公补合剂可能通过Wnt/ β -catenin信号通路改善精子质量。

2.6 TLR 信号通路 强精片由人参、当归等8味中药组成，具有补肾强精、活血化瘀之效。俞旭君等^[30]研究发现，强精片可改善精子活力和LH、T水平，升高TRAF6 mRNA表达，降低FSH、E2水平及TLR4、MyD88 mRNA表达，表明强精片可通过调节TLR信号通路相关靶点减轻睾丸炎症反应，调节性激素水平，进而改善精子质量。

具体调控机制表1。

表1 中药复方干预少弱精子症作用机制

中药复方	组成	研究靶点	信号通路	调控机制	文献
疏肝补肾毓麟汤	刺蒺藜、鹿角胶、沙苑子、枸杞子、川芎、菟丝子、郁金、五味子、覆盆子	Keap1、MDA、Nrf2、SLC7A11、GPX4、SOD、CAT	Keap1/Nrf2	抑制铁死亡、抗氧化	[44]
百合育子方	百合、麦冬、知母、菟丝子、覆盆子、五味子、枸杞子、沙苑子、车前子、山药、黄连、紫苏叶	ADH、MTF1、Keap1、CFTR、AQP9、AQP3	Keap1/Nrf2	抗氧化、调节激素水平	[45]
二仙汤	仙茅、仙灵脾、当归、巴戟天、黄柏、知母	SOD、CAT、Nrf2、HO-1、MDA、Keap1	Keap1/Nrf2	抗氧化	[46]
龟鹿二仙胶	龟板、鹿角、人参、枸杞子	GPX4、FPN1、HO-1、Nrf2、GSH、Keap1、MDA、ROS	Keap1/Nrf2	抗氧化	[47]
补肾强精颗粒	黄芪、山茱萸、鹿角胶、杜仲、熟地黄、枸杞子、肉苁蓉、沙苑子、肉桂、皂角刺、甘草	PKA、PKC	PKA/PKC	调节激素水平	[48]
龟鹿二仙胶	龟甲、鹿角、枸杞子、人参	ROS、FSH、HIF-1 α 、EGFR、MAPK1、SOD、GPX、T、E2	MAPK	抗氧化、调节激素水平	[49]
通精一号方	丹参、莪术、菟丝子、马齿苋、车前子、淫羊藿、灵芝、山药白术、菟葵	GPX、SOD、GSH、ROS、ERK1、ERK2、JNK、p38 MAPK、SDF、FSH、LH、MDA、HIF-1 α	MAPK	抗氧化	[50]
续断种子方	续断、党参、菟丝子、枸杞子、女贞子、白术、骨碎补、杜仲、牛膝、山药	ATP、GSH、SOD、cyt C、Caspase-3、MDA、p38 MAPK、ERK1、ERK2	MAPK	抗氧化、抗凋亡	[51]
益肾通络方	菟丝子、淫羊藿、熟地黄、丹参、水蛭、黄芪、川牛膝	p38 MAPK、p-p38、Bax、Caspase-3、Bcl-2	MAPK	抗凋亡	[41]
润精汤	紫河车、沙苑子、菟丝子、黄精、山茱萸、黄芪、桂枝、牡蛎、马齿苋、陈皮、丹参、红景天、淫羊藿	Bcl-2、RXFP1、FoxO1、PI3K、Akt、Bax	MAPK	抗凋亡	[53]
益肾通络方	菟丝子、淫羊藿、熟地黄、丹参、水蛭、黄芪、川牛膝	PI3K、mTOR、CatSper-1、HSPA2	PI3K/Akt	调节钙通道、促进细胞增殖、抗凋亡	[52]
石萆汤	绵萆薢、石菖蒲、党参、盐车前子、醋五味子、覆盆子、盐菟丝子、枸杞子、炙淫羊藿、制巴戟天、薏苡仁、炒苦杏仁、豆蔻、鸡血藤、炒栀子、甘草	p53、Bax、cyt C、Apaf-1、pro-Caspase-9、pro-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、cleaved-Caspase-3、Bcl-2	PI3K/Akt	抗凋亡	[54]
蚕蛾公补合剂	雄蚕蛾、人参、熟地黄、当归、补骨脂、枸杞子、菟丝子、仙茅、肉苁蓉、淫羊藿、蛇床子	Wnt、 β -catenin	Wnt、 β -catenin	促进睾丸支持细胞增殖	[55]
强精片	由人参、当归、枸杞子、大菟丝子、车前子、淫羊藿、仙茅、益母草	LH、T、FSH、E2、TLR4、MyD88	TLR	抑制炎症反应，调节性激素水平	[30]

3 中药活性成分及药对调控信号通路干预少弱精子症

段雯等^[56]研究表明,菟丝子-枸杞子药对可升高 GPX、SOD 活性及沉寂信息调节因子 (Sirtuin 1, SIRT1)、Nrf2、紧密连接蛋白 1 (zonula occludens-1, ZO-1)、连接蛋白 43 (connexin 43, CX43)、 β -catenin、Occludin 蛋白及 mRNA 表达,降低 MDA 水平。表明菟丝子-枸杞子药对可能通过 SIRT1/Nrf2 信号通路调控氧化应激,进而缓解血睾屏障损伤,改善精子质量。

邓省等^[57]研究表明,菟丝子-枸杞子药对可改善雷公藤多苷诱导的少弱精子症,升高 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白及 mRNA 表达。表明菟丝子-枸杞子药对能够通过 PI3K/Akt 信号通路有效减轻雷公藤多苷造成的生精功能障碍。

淫羊藿苷是一种黄酮类化合物,可有效刺激睾丸酮分泌,减轻氧化应激损伤^[58]。江晓翠等^[59]发现,淫羊藿苷通过作用于 p53/SLC7A11/GPX4 信号通路,升高血清 T、E2 水平,睾丸组织 SOD 活性,GPX4、SLC7A11 蛋白表达及 SLC7A11、GPX4、p53 mRNA 表达,降低血清 FSH、MDA 水

平及睾丸组织 p53 蛋白表达。表明淫羊藿苷通过调控 p53/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制睾丸细胞铁死亡,从而干预少弱精子症。

五味子甲素可有效改善精子质量及睾丸组织损伤,升高 SCF、Bcl-2 蛋白及 mRNA 表达,降低血清 LH 水平和 Caspase-3、c-kit 蛋白及 mRNA 表达。表明五味子甲素可能通过 SCF/c-kit 信号通路恢复睾丸生精功能,抑制细胞凋亡进而改善精子质量^[60]。

熊果酸是一种五环三萜类化合物,存在于夏枯草中,具有抗氧化、抗炎等作用。Sun 等^[61]研究发现,熊果酸可有效改善精子活力,升高 Bcl-2 表达,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平及 Bax 蛋白表达。表明熊果酸可能通过 Bcl-2/Bax 信号通路发挥抑制炎症反应、抗凋亡等作用改善精子活力。

综上所述,中药活性成分及药对可通过 SIRT1/Nrf2、PI3K/Akt、p53/SLC7A11/GPX4、SCF/c-kit、Bcl-2/Bax 等信号通路,促进精子活力增加,抑制氧化应激,抗细胞凋亡、抑制铁死亡,对干预少弱精子症的发生、发展具有重要作用。

具体调控机制表 2。

表 2 中药活性成分/药对治疗少弱精子症的作用机制

中药活性成分或药对	来源中药	研究靶点	信号通路	调控机制	文献
菟丝子-枸杞子	—	GPX、SOD、SIRT1、Nrf2、ZO-1、CX43、 β -catenin、Occludin、MDA	SIRT1/Nrf2	抗氧化	[56]
菟丝子-枸杞子	—	PI3K、Akt、Bcl-2	PI3K/Akt	改善精子细胞增殖	[57]
淫羊藿苷	淫羊藿	T、E2、TMS、SOD、GPX4、SLC7A11、SLC7A11、GPX4、p53、FSH、AOD、MDA	p53/SLC7A11/GPX4	抑制铁死亡、调节激素水平	[59]
五味子甲素	五味子	SCF、Bcl-2、LH、Caspase-3、c-kit	SCF/c-kit	抗凋亡	[60]
熊果酸	夏枯草	Bcl-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、Bax	Bcl-2/Bax	抗凋亡	[61]

4 结语与展望

本文通过梳理相关文献发现,少弱精子症的发病涉及多条信号通路,病理体现于氧化应激、炎症反应、性激素异常等多个方面,中药可通过激活 Keap1/Nrf2、PKA/PKC、MAPK、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、SCF/c-kit、TLR 信号通路调节氧化应激、抑制睾丸细胞铁死亡、抗凋亡、改善炎症反应,调节激素水平等改善精子质量。少弱精子症的发病与脏腑功能失调相关,涉及肾精亏虚、肾阴肾阳失调、脾失健运等。中药复方治疗以补肾益精、调节阴阳、疏肝健脾、益气活血化瘀等为主,如百合育子方、疏肝补肾毓麟汤等;中药活性成分中以补益脾肾药为主,如淫羊藿苷、五味子甲素等。

基于当前研究,可将相关机制研究进行临床转

化,比如发现 SOD、CAT 等抗氧化酶活性伴 IL-6、TNF- α 等抗炎因子水平异常,可优先将其归属于 Keap1/Nrf2、MAPK 信号通路;Ca²⁺ 通道异常归于 PKA/PKC 信号通路;Bax、Bcl-2、Caspase-3 等细胞凋亡指标异常,密切联系 PI3K/Akt 信号通路;炎症因子及生精小管微环境的异常,多考虑 TLR 信号通路;Wnt/ β -catenin 信号通路参与精原干细胞的自我更新及分化,精原干细胞异常可考虑 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常;SCF/c-kit 信号通路可激活 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路,可优先关注氧化应激、炎症因子指标等的异常。相关信号通路的异常可使用通路抑制剂进行治疗,但少弱精子症的发生是多通路共同作用的结果,临床应用仍有待研究。当前研究仍存在许多问题,第一,少弱精子症发病机制复杂,包括生活习惯、遗传、生殖

系统疾病等,造模无法完全模拟少弱精子症病理状态;第二,中药治疗少弱精子症的临床研究缺乏机制的深入研究及长期的病后随访;第三,当前研究以单一信号通路为主,无法揭示信号通路之间的相互作用;第四,中医证型难以模拟,需不断探索出中药动物模型辨证指南;第五,部分相同中药在不同信号通路中均具有调控作用,应深入探索通路之间的关系;第六,对少弱精子症精子采集、精液检验及设备、熟练度难以控制,精液分析结果差异性大。针对中药调控信号通路以干预少弱精子症研究的局限性,在后续的研究中可做以下改进,第一,注重临床试验的深入探索,采用多中心、跨区域分析、大样本实验研究,对患者进行长期随访跟踪,明确中药治疗的安全性、有效性;第二,进一步研究相同中药对应不同信号通路之间相互作用机制及靶点,加强不同信号通路间的交叉研究,揭示相同中药、不同信号通路与少弱精子症之间的具体机制;第三,进行跨学科合作,结合人工智能等深入明确中药复方作用与少弱精子症的具体成分;第四,重视辨证造模,符合中药治疗疾病整体观念、辨证论治的基本原则,为后期研究提供标准化造模方式;第五,对精液的采集、转运及检验师培训进行规范化,降低结果误差。随着进一步加深中药与少弱精子症分子过程的理解,未来会发现改善少弱精子症的新疗法。

参考文献:

[1] 世界卫生组织. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

[2] 曹 奕. 基于ROS-MAPK-线粒体途径探讨补肾益精方治疗少弱精子症的作用机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.

[3] 张家诚, 胡航绮, 金宇鑫, 等. 五子衍宗丸抑制氧化应激损伤改善特发性少弱精子症机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 238-244.

[4] 常家庆, 鞠海超, 赵威威, 等. 氧化应激在少弱精子症中的作用及中医药调控研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2024, 38(6): 114-121.

[5] Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(1): 93-113.

[6] 余清霞, 董 良, 任飞强, 等. 男性不育的物理及化学方法动物模型构建概述[J]. 江西中医药, 2016, 47(3): 72-75.

[7] Hirotsu Y, Katsuoka F, Funayama R, et al. Nrf2-MafG heterodimers contribute globally to antioxidant and metabolic networks[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(20): 10228-10239.

[8] Baird L, Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating

the KEAP1-NRF2 pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(13): e00099.

[9] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.

[10] Tonelli C, Chio I I C, Tuveson D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29 (17): 1727-1745.

[11] Finkelstein M, Etkovitz N, Breitbart H. Ca²⁺ signaling in mammalian spermatozoa[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 516: 110953.

[12] Buffone M G, Wertheimer E V, Visconti P E, et al. Central role of soluble adenylyl cyclase and cAMP in sperm physiology[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(12 Pt B): 2610-2620.

[13] Isakov N. Protein kinase C (PKC) isoforms in cancer, tumor promotion and tumor suppression[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 48: 36-52.

[14] Bhanumathy C, Da Fonseca P C, Morris E P, et al. Identification of functionally critical residues in the channel domain of inositol trisphosphate receptors[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(52): 43674-43684.

[15] Baro G C, Ritagliati C, Stival C, et al. Everything you ever wanted to know about PKA regulation and its involvement in mammalian sperm capacitation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 110992.

[16] Corrêa S A, Eales K L. The role of p38 MAPK and its substrates in neuronal plasticity and neurodegenerative disease[J]. *J Signal Transduct*, 2012, 2012: 649079.

[17] Cargnello M, Roux P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.

[18] Jagodzick P, Tajdel-Zielinska M, Ciesla A, et al. Mitogen-activated protein kinase cascades in plant hormone signaling[J]. *Front Plant Sci*, 2018, 9: 1387.

[19] Trepolec N, Muñoz J P, Slobodnyuk K, et al. Induction of oxidative metabolism by the p38 α /MK2 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11367.

[20] Bachstetter A D, Van Eldik L J. The p38 MAP kinase family as regulators of proinflammatory cytokine production in degenerative diseases of the CNS[J]. *Aging Dis*, 2010, 1(3): 199-211.

[21] Shorning B Y, Dass M S, Smalley M J, et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: At the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4507.

[22] Kim C, Lee J H, Ko J H, et al. Formononetin regulates multiple oncogenic signaling cascades and enhances sensitivity to bortezomib in a multiple myeloma mouse model[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(7): 262.

[23] Peng Y, Wang Y Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: Are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.

- [24] Gao Y, Moten A, Lin H K. Akt: a new activation mechanism[J]. *Cell Res*, 2014, 24(7): 785-786.
- [25] 许钰颖, 赵长普, 郝晨源, 等. 中药调控 PI3K/AKT 信号通路防治胃癌研究进展[J]. *中医学报*, 2025, 40(5): 1049-1058.
- [26] Yu J, Chia J, Canning C A, et al. WLS retrograde transport to the endoplasmic reticulum during Wnt secretion[J]. *Dev Cell*, 2014, 29(3): 277-291.
- [27] Foord S M, Bonner T I, Neubig R R, et al. International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list[J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(2): 279-288.
- [28] Jiang X M, Charlat O, Zamponi R, et al. Dishevelled promotes Wnt receptor degradation through recruitment of ZNRF3/RNF43 E3 ubiquitin ligases[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(3): 522-533.
- [29] Niehrs C, Shen J L. Regulation of Lrp6 phosphorylation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(15): 2551-2562.
- [30] 俞旭君, 李俊君, 申毅锋, 等. 基于 Toll 样信号通路探讨强精片改善少弱精子症大鼠的作用机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(11): 1365-1371.
- [31] Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, et al. High prevalence of the MYD88 mutation in testicular lymphoma: Immunohistochemical and genetic analyses[J]. *Pathol Int*, 2015, 65(10): 528-535.
- [32] Balka K R, De Nardo D. Understanding early TLR signaling through the Myddosome[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(2): 339-351.
- [33] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [34] 申毅锋, 朱 坤, 李文元, 等. 基于睾丸支持细胞结构功能探讨中药改善生精功能的动物实验系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(21): 201-211.
- [35] 王 彬, 马健雄, 马凰富, 等. 左归丸对雷公藤多苷所致少弱精子症大鼠模型精子质量及生殖器官损伤的预防作用[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(12): 5574-5577.
- [36] 王志强, 金保方, 崔毓桂, 等. 养精胶囊对 GC-1 细胞增殖、凋亡及 Caspase-3 表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(7): 500-504; 508.
- [37] 陈 浩, 石金凤, 谢远杰, 等. 环磷酰胺对大鼠睾丸 C-Kit 表达的影响[J]. *解剖学研究*, 2017, 39(1): 26-29.
- [38] Lennartsson J, Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1619-1649.
- [39] Du F P, Li J J, Zhang S Q, et al. Oxidative stress in hair follicle development and hair growth: Signalling pathways, intervening mechanisms and potential of natural antioxidants [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(12): e18486.
- [40] 刘黎明, 王新平, 张爱平, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨地龙蛋白改善糖尿病大鼠勃起功能障碍的作用机制[J]. *中国男科学杂志*, 2023, 37(3): 25-33.
- [41] 崔佳欣. 益肾通络方通过 P38MAPK 信号通路对少弱精子症模型大鼠精子凋亡的作用机制研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- [42] Liu D X, Hao S L, Yang W X. Crosstalk between β -CATENIN-mediated cell adhesion and the WNT signaling pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2023, 42(1): 1-13.
- [43] Alhamdan F, Bayarsaikhan G, Yuki K. Toll-like receptors and integrins crosstalk[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1403764.
- [44] 江晓翠, 萧 闵, 赵 敏, 等. 疏肝补肾毓麟汤通过 Keap1/Nrf2/GPX4 通路抑制睾丸细胞铁死亡改善肝郁肾虚型少弱精子症小鼠的精子质量[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(5): 46-51; 275-277.
- [45] 毕佳杰, 马 婧, 李 波, 等. 百合育子方对少弱精子症大鼠睾丸锌稳态、CFTR 和 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(2): 193-201.
- [46] 江晓翠, 萧 闵, 刘 祺, 等. 二仙汤对少弱精子症小鼠 Keap1/Nrf2/HO-1 通路的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(6): 641-647.
- [47] Ding J, Lu B W, Liu L M, et al. Guilu-Erxian-Glue alleviates *Tripterygium wilfordii* polyglycoside-induced oligoasthenospermia in rats by resisting ferroptosis via the Keap1/Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 213-227.
- [48] 陈胜辉, 姚文亮, 熊 青, 等. 基于 PKA/PKC 信号通路蛋白磷酸化探讨补肾强精颗粒对弱精症模型大鼠精子动力学调控机制[J]. *现代诊断与治疗*, 2024, 35(16): 2377-2381.
- [49] 刘卓琳, 冯芷莹, 王康宇, 等. 基于 HIF-1 α /EGFR/MAPK1 信号通路探讨龟鹿二仙胶对少弱精子症大鼠的保护作用[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(4): 572-579.
- [50] Tian Z H, Liu J, Zeng M Y, et al. Tong Jing Yi Hao Formula alleviates ornidazole-induced oligoasthenospermia in rats by suppressing ROS/MAPK/HIF-1 pathway[J]. *Arch Esp Urol*, 2023, 76(8): 596-604.
- [51] 代 波. 基于 p38MAPK/ERK1/2 通路探讨续断种子方治疗少弱精子症机制研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2024.
- [52] 孙自学, 邱 荃, 何 鑫, 等. 益肾通络方对少弱精子症大鼠睾丸组织 PI3K-AKT-mTOR 通路、CatSper-1、HSPA2 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(5): 437-444.
- [53] Dong P P, Xia L, Hu L Y W, et al. Runjing Decoction alleviated cyclophosphamide-induced oligoasthenospermia rats by inhibiting cell apoptosis via RXFP1/AKT/FOXO1 pathway[J]. *Andrologia*, 2021, 53(11): e14216.
- [54] 杨 绘, 江 澍, 冉添福, 等. 基于 P53/Bax/Caspase3 信号通路的石菖汤对少弱精子症大鼠的疗效机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(6): 1345-1352.
- [55] 赵 珂, 赵 玉, 陈少峰, 等. 蚕蛾公补合剂对少弱精子症患者精液 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *中草药*, 2021, 52(5): 1419-1422.
- [56] 段 雯, 张小静, 丁文捷, 等. 菟丝子-枸杞子调控 SIRT1/Nrf2 信号通路抑制氧化应激后血睾屏障损伤改善少弱精子症大鼠生精功能[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 29-38.
- [57] 邓 省, 李海松, 王 彬, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨菟丝子-枸杞子对少弱精子症大鼠增殖凋亡相关蛋白的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 795-799.

- [58] 梁志健, 严家荣, 陈桂煌, 等. 蒺藜淫羊藿复合物对大鼠性功能及精子活力的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 62-67.
- [59] 江晓翠, 萧 闵, 刘 祺, 等. 淫羊藿苷调控 P53/SLC7A11/GPX4 通路抑制睾丸细胞铁死亡改善少弱精子症小鼠生精功能[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(11): 1372-1379.
- [60] 李博悻. 五味子甲素通过 SCF/c-kit 信号通路调控少、弱精子症大鼠模型精子凋亡作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [61] Sun X Y, Chen X B, Wang S J, et al. Protective effect of ursolic acid in *Prunella vulgaris* L. on LPS-induced asthenozoospermia via Bcl-2/Bax apoptosis signaling pathway [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(14): 1953-1959.

中药干预化疗所致周围神经病变相关信号通路研究进展

闫玉婷¹, 马 霖², 宋彦奇², 胡苓苇², 王爱迪², 刘宝山^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津医科大学总医院, 天津 300050)

摘要: 化疗所致周围神经病变是肿瘤干预中常见不良反应, 以感觉异常、麻木、疼痛、运动障碍为主要表现, 重者需要减少化疗药物剂量, 甚者或干预中断。目前, 其发病机制尚未完全阐明, 现有干预手段效果有限且安全性有待进一步研究。研究表明, 化疗所致周围神经病变与核转录因子- κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 (NLRP3) 等信号通路密切相关。中药凭借多靶点、整体调节的优势, 通过调控上述信号通路来减轻氧化应激, 抑制炎症反应, 调节细胞自噬与凋亡, 从而发挥神经保护作用。本文系统综述相关信号通路机制及中药干预研究进展, 以期对化疗所致周围神经病变的临床防治与新药研发提供新思路。

关键词: 中药; 化疗所致周围神经病变; NF- κ B 信号通路; MAPK 信号通路; PI3K/Akt/mTOR 信号通路; Nrf2 信号通路; NLRP3 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-0872-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.023

癌症为全球主要死因之一, 约 60%~75% 的患者接受化疗^[1]。然而, 长期化疗常导致不良反应。在接受铂类、紫杉烷类、硼替佐米等药物干预的患者中, 19%~85% 会出现化疗所致周围神经病变^[2], 以感觉异常、麻木、疼痛、运动功能障碍为主要表现^[3], 可持续数月甚至数年, 重者导致化疗方案延迟、减量或停止^[4]。根据美国临床肿瘤学会指南^[5], 目前仅度洛西汀被推荐使用, 但受药物相互作用及潜在毒性限制。抗惊厥药、阿片类及非药物疗法尚缺乏充分证据^[6-7]。中医将化疗所致周围神经病变归属于“痹证”“痿证”^[8], 病机多为荣卫行涩、经络失疏, 涉及气虚血弱、气虚血瘀、阳虚寒凝等证^[9], 干预具有多靶点、整体调节的优势。

近年研究显示, 中药通过调控核转录因子- κ B

(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2)、磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 等信号通路, 发挥抗氧化应激与炎症, 抑制神经元凋亡, 促进自噬等作用, 从而防治化疗所致周围神经病变^[10-14]。本文整合近年研究, 阐述中药通过多通路调控防治化疗所致周围神经病变的机制, 以期对临床管理与新药研发提供依据。

收稿日期: 2025-11-25

基金项目: 国家自然科学基金 (82305127)

作者简介: 闫玉婷 (1996—), 女, 博士在读, 从事中西医结合防治血液与肿瘤疾病研究。E-mail: yanyuting039@163.com

* **通信作者:** 刘宝山 (1968—), 男, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治血液与肿瘤疾病研究。E-mail: liubaoshan0821@163.com