

中医药干预少弱精子症相关信号通路的研究进展

张焘¹, 余茂彬¹, 吴志玉¹, 唐堂¹, 赵一芃¹, 路世宽¹, 刘美君², 张培海^{2*}

(1. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610036;

2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 少弱精子症(OAS)是男性不育的常见原因,给众多家庭带来生育困扰。其发病机制复杂,涉及内分泌失调、生殖系统感染、氧化应激损伤、免疫功能异常等多方面因素。目前,OAS的西医治疗以药物、手术和辅助生殖技术为主。然而,药物治疗具有一定的不良反应,且长期使用易产生耐药性;手术治疗具有一定的创伤性和风险;辅助生殖技术因成本较高尚未广泛普及。因此,探寻更安全、经济且有效的治疗方案迫在眉睫。中医药在治疗OAS方面优势明显,可通过多途径、多靶点减轻氧化应激、抑制炎症反应、减少细胞凋亡、调控细胞自噬等途径发挥治疗OAS的作用。近年来的研究表明,中药复方、单味药、药对及其来源的中药单体化合物能够通过调控多条关键信号通路改善OAS。例如,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、Janus激酶2/信号转导和转录激活子3(JAK2/STAT3)、核因子E₂相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)、干细胞因子/酪氨酸激酶受体(SCF/c-kit)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、转化生长因子- β (TGF- β)/Smads、细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路等。该文通过总结上述信号通路在OAS发生发展中的作用及中药作用机制,旨在为OAS的临床治疗和药物研发提供科学依据。

[关键词] 少弱精子症; 男性不育; 中医药; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R242;R272;R856.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)17-0314-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252291

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250728.1851.003>

[网络出版日期] 2025-07-29 09:37:37 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Traditional Chinese Medicine Interventions in Oligoasthenospermia-related Signaling Pathways: A Review

ZHANG Tao¹, YU Maobin¹, WU Zhiyu¹, TANG Tang¹, ZHAO Yipeng¹,
LU Shikuan¹, LIU Meijun², ZHANG Peihai^{2*}

(1. *Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610036, China*; 2. *Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China*)

[Abstract] Oligoasthenospermia (OAS) is the common cause of male infertility, bringing fertility problems to many families. Its pathogenesis is complex, involving endocrine disorders, reproductive system infection, oxidative stress injury, immune dysfunction and other aspects. At present, the Western medicine treatment of OAS is mainly based on drugs, surgery, and assisted reproductive technology. However, drug therapy has certain side effects, and long-term use is easy to produce drug resistance. Surgical treatment has certain trauma and risk. Assisted reproductive technology is not widely available because of its high cost. Therefore, there is an urgent need to develop safer, economical, and effective treatment options. Traditional Chinese medicine (TCM) has obvious advantages in the treatment of OAS. It can play a role in the treatment of OAS by reducing oxidative stress, inhibiting inflammatory response, reducing apoptosis, and regulating cell autophagy through multiple pathways and targets. Recent studies have shown that TCM compound prescriptions, single medicinal materials, medicinal pairs, and their active components can ameliorate OAS by regulating several key signaling pathways such as the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/

[收稿日期] 2025-05-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82474319);成都市卫健委校院联合项目(WXLH202402003);“杏林学者”学科人才科研提升计划项目(QJJJ2022005)

[第一作者] 张焘,在读博士,从事中医药防治男科及泌尿系统相关疾病研究,E-mail:zhangt0911@126.com

[通信作者] *张培海,博士,主任中医师,博士生导师,从事中医药防治男科及泌尿系统相关疾病研究,E-mail:zhangpeihai@126.com

Akt) pathway, Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) pathway, nuclear factor E₂-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) pathway, stem cell factor/tyrosine kinase receptor (SCF/c-kit) pathway, nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway, transforming growth factor- β (TGF- β)/Smads pathway, and extracellular regulated protein kinase (ERK) pathway. This article summarizes the role of the above signaling pathways in the occurrence and development of OAS and the therapeutic mechanism of TCM, aiming to provide a scientific basis for the clinical treatment of OAS and the research and development of drugs.

[Keywords] oligoasthenospermia; male infertility; traditional Chinese medicine; signaling pathway; research progress

少弱精子症(OAS)是一种以精子浓度低于正常范围且精子活力低下为特征的男性生殖系统疾病,在育龄男性中具有较高的发病率,是导致不育的常见因素^[1-2]。据相关统计,在不育夫妇中,因男性OAS导致不育的情况占40%~50%^[3]。男性不育不仅严重影响男性身心健康,同时还会阻碍劳动力增长、破坏家庭结构稳定,引发一系列社会问题。OAS发病机制复杂,涉及生殖内分泌紊乱、免疫失衡、生殖道感染、环境污染物暴露、不良生活习惯、遗传因素等。目前,西医治疗OAS主要以药物治疗为主,常用药物如抗氧化剂(如维生素C、维生素E等)、改善细胞能量代谢的药物(如左卡尼汀等)及激素类药物等^[4-6],对于一些由精索静脉曲张(VC)等器质性病变引起的OAS,可能需要采取手术治疗。然而,这些治疗方法虽在一定程度上可改善精子质量,但存在疗效不稳定、不良反应明显等问题^[7]。因此,探索安全有效、不良反应低的治疗策略显得尤为迫切。

中药具有多靶点综合调控的优势,在治疗OAS上疗效确切。例如,管斯琪等^[8]使用菟狗助育汤治疗男性不育OAS患者的总有效率高达94.74%,且无不良反应发生。近年来,中药治疗OAS的分子机制逐渐深入,其通过调控多条信号通路作用于精子发生、发育和成熟过程的机制逐渐明晰。研究表明中医药可通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、Janus激酶2/信号转导和转录激酶因子3(JAK2/STAT3)、核因子E₂相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)、干细胞因子/酪氨酸激酶受体(SCF/c-kit)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smad、细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)等多条信号通路调控炎症、凋亡、自噬反应,达到治疗OAS的作用^[9]。但目前尚缺乏中药调控相关信号通路治疗OAS的系统性总结,因此,本文旨在系统梳理中药治疗OAS相关信号通路的研究进展,以期对中药治疗OAS的有效靶点的筛选提供依据,为中医药现代化的研究和新药研发提供策略。

1 中医关于OAS的认识

中医无OAS病名的直接记载,依据其症状特征可归属于“无子”“无嗣”“精薄”“精冷”等范畴,中医认本病病位主要在肾,与肝、心、脾诸脏关系密切,病机与肾精亏虚、阴阳失调及湿、热、痰、瘀互结相关。《素问·六节藏象论》有载:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”肾主生殖,与生育功能直接相关,肾阴为精子存活提供“微环境”和“原料”,肾阳为精子活动提供“动力”,故阴阳失调则精子质量下降;肝主疏泄,若肝气郁结,气机不畅,可影响精子的生成与排泄;心主神明,心神失调,可致心肾不交,心火过旺,肾阴不足,灼耗生殖之精;

脾为后天之本,气血生化之源,脾虚则气血不足,无以滋养肾精。湿邪困脾易致脾之运化失常、阻碍气机、损伤肾阳,使肾精亏虚;热邪易灼伤阴精、煎熬血液成瘀,堵塞精道,致精子生成原料匮乏;痰邪易阻滞经络气血、影响气血运行、损伤脏腑功能,还常与湿、热互结,影响生殖器官气血运行、中枢调节,进一步损伤精室;瘀邪易致精道阻滞、局部血液循环障碍,精室失养,导致精子排出不畅、生精微环境变差及内分泌紊乱,最终导致OAS^[10]。因此,中医治疗OAS当以补肾填精、益气养血、清热利湿、活血化瘀为治法,同时强调辨证论治,注重整体调理,改善精子质量。

2 中药调控OAS相关信号通路的概述

近年来,随着分子生物学、转录组学、液相色谱-质谱联用、网络药理学等一系列前沿技术在中医药中的蓬勃发展,为中医药的相关研究开辟了全新的视角和广阔的空间,使得中药复方、中药药对、中药单味药及其有效成分调控相关信号通路治疗OAS的研究日趋深入。目前研究发现,OAS的发生、发展与PI3K/Akt、JAK2/STAT3、Nrf2/HO-1、SCF/c-kit、NF- κ B、TGF- β_1 /Smad、ERK1/2等多条信号通路密切相关。中药可通过作用于以上信号通路调节氧化应激、炎症、凋亡、自噬等途径改善精子生成环境,维持睾丸细胞的正常代谢和功能,提高精子质量,从而达到治疗OAS的作用。中药通过相关通路治疗OAS的研究成果为中药的临床应用和基础研究提供坚实的理论依据,为深入阐明中医药治疗OAS的作用机理提供了可靠依据。见增强出版附加材料。

2.1 PI3K/Akt信号通路

2.1.1 PI3K/Akt信号通路与OAS PI3K/Akt信号通路是调控细胞增殖、存活和抗凋亡的核心通路,在睾丸生精上皮中主要作用于未成熟的支持细胞(SCs)和精原干细胞(SSCs),通过激活PI3K、Akt等关键基因,维持SSCs的自我更新与分化,其异常会导致睾丸缩小、抑制支持细胞增殖,进而引起精子质量和活力的下降,因此该通路被认为是OAS最经典的信号通路^[11-12]。同时,PI3K/Akt信号通路还可作用于下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴调节相关激素水平来影响精子的发生^[13],进一步说明PI3K/Akt信号通路在OAS中的关键作用。

2.1.2 中药调控PI3K/Akt信号通路治疗OAS 化痰生精汤在治疗肥胖伴OAS方面效果显著,研究表明其可通过激活PI3K/Akt信号通路,同时抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路纠正代谢紊乱,改善了高脂饮食大鼠的精子质量^[14];强精汤通过激活PI3K/Akt信号通路和精子发生相关蛋白的表达,来提高精子密度和质量,改善大鼠的OAS^[15];五子衍宗丸被誉为“千古补肾种子第一方”,是治疗OAS的

有效验方,研究表明五子衍宗丸可通过上调甲基转移酶和增加PI3K、精子发生相关蛋白(SPATA)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)系列基因甲基化水平改善OAS^[16];曾庆琪教授在继承徐福松教授的经验方聚精丸和王琦教授的经验药黄精赞育胶囊的基础上研制了润精汤,研究发现润精汤可逆转睾丸组织细胞凋亡,改善精子质量与精子活力,其作用与抑制PI3K、Akt、Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达,促进Bcl-2表达有关^[17];在肥胖2型糖尿病合并OAS大鼠模型中,益脾补肾汤加减通过调节PI3K/Akt/Bcl-2信号通路降低血糖水平,改善胰岛素抵抗,同时能有效改善精子质量^[18];在肝气郁结型大鼠OAS模型中,疏肝补肾毓麟汤可通过调控葡萄糖转运蛋白4/胰岛素受体底物-1(GLUT4/IRS-1)/PI3K/Akt信号通路增加下丘脑葡萄糖摄取来调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)从而改善精子质量^[19]。

此外,研究表明龟胶-鹿角胶药对也可通过调节PI3K/Akt信号通路,增加了促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)和睾酮(T)激素的血清水平,提高了精子活力和浓度,治疗由雷公藤多苷诱导的OAS^[20];菟丝子-枸杞子药对在治疗OAS上展示出良好的疗效,在OAS模型大鼠睾丸中检测到PI3K、Akt、Bcl-2的表达水平上调,其通过发挥促进细胞增殖、抑制细胞凋亡转导信号通路的作用,以提高精子浓度和精子活力^[21-22]。

芦丁(Rutin)是一种天然化合物,具有抗氧化、抗炎、抗糖尿病、抗脂肪、神经保护等作用,研究表明芦丁可通过激活PI3K/Akt信号通路可减轻过氧化氢(H₂O₂)诱导的睾丸间质(Leydig)细胞氧化损伤和凋亡,改善生精功能障碍^[23];菟丝子黄酮是菟丝子的有效成分,研究表明其具有调节性激素水平,促进生精细胞增殖等作用,胡素芹等^[24]发现菟丝子黄酮可通过上调雄激素受体(AR)的表达,激活PI3K/Akt信号通路,增加磷酸化(p)-Akt和增殖标志物Ki67的表达、抑制细胞角蛋白-18(CK-18)表达,促进幼年支持细胞增殖分化。

2.2 JAK2/STAT3信号通路

2.2.1 JAK2/STAT3信号通路与OAS JAK2/STAT3信号通路是细胞因子信号传导的核心枢纽,参与炎症反应和免疫平衡的调控^[25]。研究表明,在睾丸缺血再灌注损伤(tIRI)动物模型中,小鼠生精功能障碍与JAK2/STAT3信号通路活性增加和支持细胞连接表达减少相关^[26]。临床研究表明相较于正常人群,弱精子症患者JAK2的表达水平明显低于正常组^[27]。此外,JAK2/STAT3信号通路也被证实能刺激SSCs自我更新和维持活性的通路,影响精子发生^[28]。激活JAK2/STAT3信号通路有利于改善精子质量。

2.2.2 中药调控JAK2/STAT3信号通路治疗OAS “续断种子方”出自明·岳甫嘉《医学正印》,王权胜教授根据多年临床经验提出“种子土壤学说”理论,在此理论上运用续断种子方治疗OAS疗效明显。研究表明续断种子方通过调节JAK2/STAT3信号通路提高精子浓度与总活力,维护大鼠附睾组织结构的稳定性^[29];任方楠等^[30]发现左归丸可促进子代大鼠胚胎期支持细胞类群增殖,减少生精细胞的异常凋亡,其作用机制与抑制血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)对JAK2/STAT3信号通路的持续激活有关;补肾活血方能提高畸形精子症患者正常形态精子百分率,该过程可能与精子JAK2/STAT3信号通路活化有关^[31]。

金丝桃苷(Hyperoside)是一种黄酮醇苷类化合物,广泛存在于多种中药植物中,具有抗炎、解痉、利尿、止咳、降压、降低胆固醇和中枢镇痛等作用,在环磷酸腺苷诱导的OAS模型中,金丝桃苷通过抗氧化和抗凋亡作用改善精子活力,该过程是通过调节JAK/STAT信号通路及下游的炎症因子实现的^[4];紫云英苷(Astragalin)广泛存在于杜仲、菟丝子、黄芪等中药中,研究表明紫云英苷可通过JAK/STAT信号通路介导的细胞存活信号通路改善睾丸微环境和激素水平治疗OAS^[32];老鹳草可通过激活JAK2/STAT3信号通路,抑制沉默调节蛋白1/动力蛋白相关蛋白1(SIRT1/DRP1)信号通路治疗由花生四烯酸(AA)诱导的生精功能障碍^[33];小檗碱能够阻断JAK2/NF- κ B信号通路的激活,减少氧化应激和炎症反应,从而抑制糖尿病大鼠睾丸细胞的凋亡^[34];熊果苷靶向JAK2/STAT3和NOD样受体蛋白3/胱天蛋白酶-1(NLRP3/Caspase-1)通路减轻醋酸铅诱导的大鼠睾丸损伤,提高精子质量^[35]。

2.3 Nrf2/HO-1信号通路

2.3.1 Nrf2/HO-1信号通路与OAS Nrf2/HO-1信号通路作为一种重要的抗氧化应激通路,能够通过调节细胞内的氧化还原平衡,减轻氧化应激对精子功能的损害^[36]。精子质量异常与Nrf2/HO-1信号通路抑制密切相关,在OAS患者精子中存在Nrf2的下调,靶向Nrf2/HO-1信号通路减少睾丸细胞凋亡,改善精子质量是一种有效的防治策略^[37-39]。

2.3.2 中医药调控Nrf2/HO-1信号通路治疗OAS 百合育子方、二仙汤是治疗男性不育的经典名方,研究表明两者改善OAS大鼠的精液参数和睾丸组织结构的机制均与调节锌稳态、Nrf2/HO-1信号通路,改善氧化应激,提高血清睾酮有关^[40-41];三才连梅颗粒是以三才汤、交泰丸、乌梅丸3个古代方剂加减而成的方剂,夏雨果等^[42]研究发现,三才连梅能有效提高糖尿病小鼠精子参数,减少睾丸生精细胞凋亡,其机制可能与激活睾丸组织Nrf2/HO-1信号通路,减轻睾丸组织氧化应激损伤,抑制生精细胞过度自噬有关;郑翼驰等^[43]通过注射环磷酸腺苷建立OAS大鼠模型构建研究续断种子方治疗作用,发现续断种子方能有效修复OAS大鼠睾丸组织氧化应激损伤,减少精原细胞凋亡,其机制与调控Nrf2/HO-1信号通路的表达相关;加味大黄蛭虫颗粒可以有效修复精索静脉曲张大鼠附睾组织的病理损伤,提高Nrf2/HO-1的蛋白表达,进而拮抗生精细胞的凋亡^[44]。青蒿是菊科蒿属一年生草本植物,在疟疾治疗上疗效显著,有研究表明青蒿在治疗生殖功能障碍也显现出良好疗效,其可通过激活Nrf2/HO-1介导的抗氧化反应降低糖尿病大鼠相关生殖功能障碍^[45]。

姜黄素作为一种天然的Nrf2激活剂,可显著提高隐睾模型大鼠的精子质量和睾丸组织抗氧化能力,上调HO-1和Nrf2基因表达,显示其通过Nrf2通路保护精子免受氧化损伤的潜力^[46-47];菟丝子黄酮可能通过调控OAS大鼠的Nrf2/

HO-1 信号通路发挥抗氧化应激作用,进而减轻睾丸组织损伤,改善大鼠的生精功能^[48];杨芳等^[49]的研究发现苦参素可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制氧化应激,改善 HPG 轴功能,进而改善 2 型糖尿病雄性大鼠生殖损伤;淫羊藿苷是从淫羊藿等植物中提取的一种黄酮醇苷类化合物,具有改善生殖功能、增强免疫、防治骨质疏松等多种药理活性。研究表明淫羊藿苷能够治疗精索静脉曲张所致的生精功能障碍,其作用机制与调控 Nrf2/HO-1 通路有关^[50]。车叶草苷改善 OAS 大鼠精子活力、精子浓度,减少睾丸组织细胞的凋亡减轻氧化应激的作用机制与 Nrf2/HO-1 信号通路的激活有关^[51]。

2.4 SCF/c-kit 信号通路

2.4.1 SCF/c-kit 信号通路与 OAS SCF/c-kit 信号通路是以干细胞因子(SCF)为配体、c-kit 为跨膜酪氨酸激酶受体,配体与受体结合使受体二聚化并自身磷酸化,激活 PI3K/Akt 下游信号途径,在造血、生殖、肥大细胞及黑色素细胞等生理过程起重要作用^[52-53]。SCF/c-kit 信号异常会导致精原细胞分化障碍和减数分裂启动失败,进而引起生精功能障碍^[54]。上调 SCF 可通过转录上调 c-kit 基因表达水平,部分改善少精子症大鼠 SSCs 的体外分化^[55]。因此,中药通过激活 SCF/c-kit 信号通路有利于提升精子质量。

2.4.2 中医药调控 SCF/c-kit 信号通路治疗 OAS 育子方、广嗣育麟汤均可通过上调 SCF、c-kit 和 Bcl-2 的 mRNA 及蛋白表达量,下调 Bax 和 Caspase-3 的 mRNA 及蛋白表达来促进生精细胞增殖,改善精子活力^[56-57];菟丝子-枸杞子药对是用于治疗 OAS 的经典组合,研究表明,其通过上调 SCF、c-kit、PI3K、磷酸化(p)-Akt、Bcl-2 表达水平,下调 Bax、Bcl-2 家族抗凋亡因子(Bad)表达水平,改善睾丸组织损伤,提高精子质量,从而达到治疗 OAS 的作用^[58]。

五味子甲素可能干预了 SCF/c-kit 信号通路对生精细胞增殖的调控过程^[59];此外,冬虫夏草多糖也可通过激活 SCF/c-kit 等生殖调控信号通路,抑制 Bax/胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等凋亡信号通路,以及调控下丘脑-垂体-睾丸轴改善雄性小鼠生殖功能障碍^[60]。

2.5 NF- κ B 信号通路

2.5.1 NF- κ B 信号通路与 OAS NF- κ B 是一种重要的转录因子,参与调控炎症反应、细胞凋亡和免疫应答等多种生理过程。研究表明,NF- κ B 信号通路的过度激活可能与精子活力下降和精子数量减少相关^[61]。此外,NF- κ B 可与 JAK/STAT 信号通路协同作用,并通过线粒体凋亡途径加剧精子细胞凋亡^[62]。抑制 NF- κ B 信号通路激活是治疗 OAS 的策略之一。

2.5.2 中医药调控 NF- κ B 信号通路治疗 OAS 八子补肾方是在五子衍宗丸的基础上加覆盆子、韭菜子、川楝子而成达到方药,研究表明其可通过调节 NF- κ B 信号通路减轻 D-半乳糖和亚硝酸钠(NaNO_2)诱导的衰老小鼠睾丸形态和精子发生改变^[63];益气解毒汤通过抑制核转录因子- κ B 抑制蛋白 α ($\text{I}\kappa\text{B}\alpha$)/NF- κ B 途径诱导的细胞过度自噬和凋亡来减轻生精细胞的辐射损伤,改善精子质量^[64];导痰汤合四苓散可降低

肥胖雄性大鼠的体质量,调节内分泌代谢水平,降低炎症反应,调控睾丸组织内 NF- κ B 信号通路,修复睾丸损伤,提高精子质量^[65];毛静等^[66]发现五子衍宗丸通过下调白细胞介素-17(IL-17)信号通路减少细胞凋亡治疗 OAS,可能与 NF- κ B 信号通路激活有关。

丹参酮 II_A是从丹参中提取的中药有效成分,研究发现丹参酮 II_A可通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活,降低氧化应激水平和炎症反应,从而减轻糖尿病雄性大鼠生殖损伤^[67]。虎杖苷是从虎杖等植物中分离得到的一种具有改善心血管功能、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用的天然活性成分,研究表明虎杖苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路改善 OAS^[68];槲皮素可缓解丙戊酸诱导的睾丸氧化应激、炎症和凋亡,其机制与 NF- κ B/IL-1 β 信号级联的激活有关^[69]。

2.6 TGF- β_1 /Smads 信号通路

2.6.1 TGF- β_1 /Smads 信号通路与 OAS TGF- β_1 是一种多功能的细胞因子,在细胞的生长、分化、凋亡、免疫调节及细胞外基质合成等多种生物学过程中发挥重要作用,Smads 蛋白是 TGF- β_1 信号传导的关键下游分子^[70]。研究表明在 OAS 大鼠附睾组织中的 TGF- β_1 的蛋白表达水平显著升高,激活后的 TGF- β -p-Smad2、p-Smad3 蛋白在睾丸组织中的表达,从而调节激素水平、影响精子质量,表明 TGF- β_1 /Smads 信号通路在 OAS 中的关键作用^[71]。

2.6.2 中医药调控 TGF- β_1 /Smads 信号通路治疗 OAS 五子衍宗丸可通过恢复生殖激素和靶向 TGF- β_1 /Smads 信号通路减轻 OAS^[72];强精胶囊在前期临床中取得了较好的治疗效果,尹静等^[73]研究发现强精胶囊可以通过 TGF- β_1 /Smads 信号通路,下调 VC 大鼠附睾组织中 TGF- β_1 的蛋白、mRNA 表达及 Smad2 的蛋白表达,上调 Smad7 的蛋白表达,提高 VC 大鼠精子质量及受孕率,从而改善 VC 大鼠的生育力,进一步探讨了强精胶囊改善 VC 性不育的机制。

2.7 ERK1/2 信号通路

2.7.1 ERK1/2 信号通路与 OAS ERK1/2 信号通路属于 MAPK 信号通路的一种,主要由 Ras 原癌基因蛋白(Ras)、Raf 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Raf)、丝裂原活化胞外信号调节激酶激酶(MEK)、ERK 等分子组成,当 ERK 信号通路异常时,可能导致精原细胞的增殖和分化受阻,使精子的生成数量减少,从而引起少精子症。此外,ERK1/2 通过磷酸化 A 激酶锚定蛋白 4 前体(pro AKAP4)蛋白(Thr265 位点)调控精子鞭毛结构和运动能力,ERK1/2 信号的下调与精子鞭毛功能缺陷直接相关,导致渐进性运动精子比例降低^[74-75]。

2.7.2 中医药通过调控 ERK1/2 信号通路治疗 OAS 肝豆补肾汤是在肝豆灵方基础上酌加补肾药物而成的方药,研究表明肝豆补肾汤可以改善肝豆状核变性(Wilson)模型 TX 小鼠异常精子发生和生育力下降,其机制可能通过激活 ERK 信号通路从而改善生精细胞的增殖和凋亡状况^[76];续断种子方能通过降低 ERK1/2 表达,抑制氧化应激及调节生精细胞凋亡,促进睾丸中精子发生^[77];强精片具有补肾填精、益气壮阳的功效,其可通过 ERK 信号通路改善了生精细胞线粒体能量代谢和抗细胞凋亡作用^[78];益肾固精方是在“五子衍宗

丸”基础上加減而成,益腎固精方可通过调控弱精小鼠 Eif2s3y 的水平,激活 ERK 信号通路,触发早幼粒細胞白血病 锌指蛋白(PLZF)、增殖細胞核抗原(PCNA)和 G₁/S-特异性 周期蛋白 D₁(Cyclin D₁)等的表达,促进精原細胞的有效分 化,提高弱精小鼠精子质量^[79];益腎活血方可通过激活 ERK1/2 信号通路減輕雷公藤多苷诱导的 OAS 模型大鼠的 氧化应激,显著提高精子活力,其机制与抑制线粒体凋亡途 径和减少脂质过氧化有关^[80]。

3 讨论

综上,OAS 作为常见的男性生殖系统疾病,其发病机制 复杂,涉及細胞内众多信号通路的调控^[81]。针对 OAS 发病 机制,西医药物和手术治疗虽能在一定程度上改善精子质 量,但也面临着耐药性和手术风险等问题。相比之下,中药 在治疗 OAS 上显现出巨大的潜力和优势,中医药可通过多 途径、多机制、多靶点的综合作用,影响精子的生成、发育、运 动能力等过程,为 OAS 的治疗提供了新的思路和方法。既 往研究发现,中医药可通过调控 PI3K/Akt、NF- κ B、Nrf2/ HO-1、SCF/c-kit、TGF- β_1 /Smad、JAK2/STAT3 等关键信号通 路,有效抑制睾丸组织氧化应激、炎症反应,改善线粒体功 能,同时促进精子細胞的增殖与分化,抑制睾丸細胞凋亡,从 而提高精子的数量和活力,发挥治疗 OAS 的作用。例如,作 为治疗 OAS 的临床经典方剂,五子衍宗丸不仅能通过 PI3K/ Akt 信号通路改善 OAS,还可以通过 NF- κ B、TGF- β_1 /Smad 信 号通路发挥协同治疗 OAS 的作用,相较于其他复方,五子衍 宗丸在治疗 OAS 模型上充分体现了中药治疗多组分、多靶 点和多层次调控的特点。此外,本研究还发现多个中药单体 在调控相关信号通路治疗 OAS 的作用显著,尤以菟丝子黄 酮为代表的中药单体可以调控多个信号通路減輕睾丸氧化 应激反应,提高精子活力、改善精子质量,且菟丝子黄酮是 多个中药的有效成分,来源广泛,为其相关制剂的研发来源提 供了天然优势。中药调控相关信号通路治疗 OAS 的研究进 展总结见增强出版附加材料。

本文系统梳理了中医药干预相关信号通路治疗 OAS 的 研究进展,为 OAS 的治疗提供了新的思路和方法,对于提高 患者的生育能力具有重要的临床意义。但目前中医药治疗 OAS 仍存在一些不足和局限性:①中药干预 OAS 的相关文 献报道较少,研究内容较局限,现有的研究多聚焦在精子质 量的改善和主要通路的研究上,缺乏具体机制和上游靶点的 深入挖掘,使得中药治疗 OAS 的作用靶点、疗效机制等方面 尚未得到充分阐释和验证;②目前关于 OAS 动物模型尚未 形成共识,不同的 OAS 动物模型导致研究结果的可重复性 较差,在一定程度上影响了研究结论的可靠性和推广性; ③目前尚缺乏大样本、多中心、随机双盲的临床研究来评估 中药干预 OAS 的疗效,没有形成完整的循证依据,影响了中 医药防治 OAS 的临床应用及推广。

随着前沿高新技术在中医药中的不断运用和发展,中药 成分的精准识别与分析方法也日益完善。在此背景下,明晰 中药丰富多样的活性成分有助于深入阐释中医药通过相关 信号通路改善 OAS 等生殖系统病症的作用机制。同时结合

现代科学技术和信号通路研究成果可提出新的中药配伍理 论。例如,基于信号通路的网络调控原理,提出“信号通路协 同配伍”理论,指导中药复方的设计和优化。同时,未来可对 相关通路设计基因敲除动物实验,明确中药干预的直接靶 点。此外,加速推动中医药的多组学技术融合和多学科交叉 将进一步推动中医药治疗 OAS 的研究进程。例如,基于靶 向纳米给药技术研发的新型中药制剂可以有效突破血睾屏 障,将药物精准运输到睾丸组织,提高疗效,同时降低对正常 组织的毒副作用^[82]。总之,中医药调控相关信号通路治疗 OAS 的研究前景可观,但未来仍需要开展更深入的基础研 究和严谨的临床试验,来证实中医药防治 OAS,改善精子质 量的作用机制,同时借助相关技术有效地靶向中药有效成 分,实现精准治疗,进而探寻出切实有效的临床治疗方案,将 为中医药在 OAS 治疗领域的广泛应用提供全新的参考和 依据。

〔利益冲突〕 本文不存在任何利益冲突。

〔参考文献〕

- [1] EISENBERG M L, ESTEVES S C, LAMB D J, et al. Male infertility[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 49.
- [2] 吴岩橙,滕凤猛,卢阳,等. 基于网络药理学和分子对接技术 对优精种子汤治疗少弱精子症的作用靶点及分子机制研究 [J]. 中国临床研究, 2025, 38(3): 445-51.
WU Y C, TENG F M, LU Y, et al. Research on the target and molecular mechanism of Youjing Zhongzi decoction in treating oligozoospermia and asthenozoospermia based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Chin J Clin Res, 2025, 38(3): 445-451.
- [3] WANG C, WANG W, DONG J, et al. Isatin improves oligoasthenospermia caused by busulfan by regulating GSH/ GPX4 axis to inhibit ferroptosis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1489956.
- [4] FAN Q, HE R, LI Y, et al. Studying the effect of hyperoside on recovery from cyclophosphamide induced oligoasthenozoospermia[J]. Syst Biol Reprod Med, 2023, 69 (5): 333-346.
- [5] CHEN Y, XU D, MA Y, et al. Sertoli cell-derived extracellular vesicles traverse the blood-testis barrier and deliver miR-24-3p inhibitor into germ cells improving sperm mobility[J]. J Control Release, 2023, 362: 58-69.
- [6] BAI X, WANG P. Relationship between sperm NAD⁺ concentration and reproductive aging in normozoospermia men: A cohort study[J]. BMC Urol, 2022, 22(1): 159.
- [7] ZHANG Y, PENG Y, WANG Y, et al. Novel underlying genetic markers for asthenozoospermia due to abnormal spermatogenesis and reproductive organ inflammation [J]. Exp Ther Med, 2024, 27(4): 146.
- [8] 管斯琪,李海松,王景尚,等. 菟鞠助育汤治疗男性不育少弱 精子症患者的临床研究[J]. 中国性科学, 2025, 34(2): 82-86.
GUAN S Q, LI H S, WANG J S, et al. Clinical study of Tugou

- Zhuyu decoction in the treatment of male infertility patients with oligoasthenospermia[J]. Chin J Hum Sex, 2025, 34(2): 82-86.
- [9] 冀小卫,陈慧,苏钊,等. 中药调控少弱精子症相关信号通路研究进展[J]. 山西中医, 2024, 40(8): 66-68.
- JI X W, CHEN H, SU Z, et al. Research progress of signaling pathways related to the regulation of oligoasthenospermia by traditional Chinese medicine[J]. Shanxi J Chin Tradit Med, 2024, 40(8): 66-68.
- [10] 王文,耿立果,何超拔,等. 中医辨证少弱精子症理论体系浅析[J]. 中国性科学, 2024, 33(11): 113-116.
- WANG W, GENG L G, HE C B, et al. A brief analysis on the theoretical system of traditional Chinese medicine syndrome differentiation of oligoasthenospermia[J]. Chin J Hum Sex, 2024, 33(11): 113-116.
- [11] CHEN K Q, WEI B H, HAO S L, et al. The PI3K/Akt signaling pathway: How does it regulate development of Sertoli cells and spermatogenic cells? [J]. Histol Histopathol, 2022, 37(7): 621-636.
- [12] JIA H, MA T, JIA S, et al. Akt3 and related molecules as potential biomarkers responsible for cryptorchidism and cryptorchidism-induced azoospermia [J]. Transl Pediatr, 2021, 10(7): 1805-1817.
- [13] DENG C Y, LV M, LUO B H, et al. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in male reproduction[J]. Curr Mol Med, 2021, 21(7): 539-548.
- [14] DONG Y, ZHENG Y, ZHU L, et al. Hua-Tan-Sheng-Jing decoction treats obesity with oligoasthenozoospermia by up-regulating the PI3K-Akt and down-regulating the JNK MAPK signaling pathways: At the crossroad of obesity and oligoasthenozoospermia [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 896434.
- [15] WANG D, LU H, BIN B, et al. Quantitative proteomics reveal the protective effects of Qiang Jing decoction against oligoasthenospermia via modulating spermatogenesis related-proteins[J]. Transl Androl Urol, 2024, 13(10): 2268-2279.
- [16] LIN Q, GE X, LI X, et al. Wuzi Yanzong decoction ameliorates oligoasthenozoospermia by up-regulating methyltransferase and increasing Spata, Bcl, and PIK3 series genes methylation level[J]. Chem Biodivers, 2025, 22(3): e202401984.
- [17] DONG P, XIA L, HU L, et al. Runjing decoction alleviated cyclophosphamide-induced oligoasthenospermia rats by inhibiting cell apoptosis via RXFP1/Akt/FoxO1 pathway[J]. Andrologia, 2021, 53(11): e14216.
- [18] LI G, WANG Q, CHEN X, et al. Based on network pharmacology to explore the effect and mechanism of Yipibushen decoction in improving obese type 2 diabetes mellitus with oligoasthenospermia [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 317: 116738.
- [19] 张振斌,萧闵,赵纯纯,等. 基于 GLUT4/IRS-1/PI3K-Akt 通路探讨疏肝补肾毓麟汤通过改善 HPA 轴治疗肝气郁结型大鼠少弱精子症[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(23): 75-84.
- ZHANG Z B, XIAO M, ZHAO C C, et al. Based on GLUT4/IRS-1/PI3K-Akt pathway, this study explored treatment of oligospermia in rats with liver qi stagnation by improving the HPA axis[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(23): 75-84.
- [20] HUANG N, LI H, SUN L, et al. Guijiajiao-Lujiaojiao synergistically promote spermatogenesis in *tripterygium wilfordii* polyglycoside-induced oligoasthenozoospermia rats via PI3K/Akt signaling pathway [J]. Am J Mens Health, 2024, 18(6): 15579883241293941.
- [21] 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.
- DENG S, LI H S, WANG B, et al. Effects of *Cuscuta chinensis* Lam, and *Lycium barbarum* L. on proliferation and apoptosis-related proteins in oligoasthenospermia rats based on PI3K/Akt signaling pathway[J]. CJTCMP, 2023, 38(2): 795-799.
- [22] WANG J, BAO B, MENG F, et al. To study the mechanism of *Cuscuta chinensis* Lam. and *Lycium barbarum* L. in the treatment of asthenospermia based on network pharmacology [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270: 113790.
- [23] SUN J, WANG H, LIU B, et al. Rutin attenuates H₂O₂-induced oxidation damage and apoptosis in Leydig cells by activating PI3K/Akt signal pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 500-506.
- [24] 胡素芹,郭健,简郭血骄,等. 菟丝子黄酮对幼年大鼠睾丸支持细胞增殖和分化的影响及机制[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(2): 131-137.
- HU S Q, GUO J, JIAN G X J, et al. Effects and mechanism of flavonoid of *semen cuscutae* on proliferation and differentiation of Sertoli cell in young rats[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(2): 131-7.
- [25] HU X, LI J, FU M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 402.
- [26] ALNAJEM A, AL-MAGHREBI M. The regulatory effects of JAK2/STAT3 on spermatogenesis and the redox Keap1/Nrf2 axis in an animal model of testicular ischemia reperfusion injury[J]. Cells, 2023, 12(18): 2292.
- [27] LI W, ZHANG L, YIN X, et al. Expression of miR-135a-5p and its target gene JAK2 in spermatozoa of patients with asthenozoospermia[J]. Andrologia, 2021, 53(11): e14214.
- [28] CLOTAIRE D Z J, DU X, WEI Y, et al. miR-19b-3p integrates JAK-STAT signaling pathway through PLZF to regulate self-renewal in dairy goat male germline stem cells [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 105: 104-114.
- [29] 黄子彦,张亚光,陈豪特,等. 续断种子方对少弱精子症大鼠附睾精子成熟的干预作用及其机理研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(11): 1835-1839.

- HUANG Z Y, ZHANG Y G, CHEN H T, et al. Intervention and mechanism of Xuduan Zhongzi formula on sperm maturation of epididymis in model rats[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2023, 29(11): 1835-1839.
- [30] 任方楠, 曹继刚, 萧闵, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路研究左归丸调控睾丸炎性微环境提高精子质量的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(4): 636-643.
- REN F N, CAO J G, XIAO M, et al. Investigating the mechanism of Zuogui pill in regulating testis inflammatory microenvironment and improving sperm quality through the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2025, 36(4): 636-643.
- [31] 张淑婷. 补肾活血方对男性不育畸形精子症精子 JAK2/STAT3 信号通路的影响及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- ZHANG S T. Effect of Bushen Huoxue recipe on JAK2/STAT3 signaling pathway and its mechanism in male infertility with teratozoospermia[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2018.
- [32] FAN Q, ZHAO Z, MENG Q, et al. Improvement of astragaloside on spermatogenesis in oligoasthenozoospermia mouse induced by cyclophosphamide[J]. Reprod Sci, 2022, 29(6): 1738-1748.
- [33] 黄栗. 老鹳草素基于 Jak2/Stat3/Sirt1 通路改善花生四烯酸诱发的生精功能障碍[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- HUANG L. Geraniin ameliorates spermatogenic dysfunction induced by arachidonic acid based on JAK2/STAT3/Sirt1 pathway[D]. Suzhou: Soochow University, 2022.
- [34] SONG J, GAO X, TANG Z, et al. Protective effect of berberine on reproductive function and spermatogenesis in diabetic rats via inhibition of ROS/JAK2/NF κ B pathway[J]. Andrology, 2020, 8(3): 793-806.
- [35] ARAB H H, ALSUFYANI S E, ASHOUR A M, et al. Targeting JAK2/STAT3, NLRP3/Caspase-1, and PK2/PKR2 pathways with arbutin ameliorates lead acetate-induced testicular injury in rats[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(7): 909.
- [36] SIGNORINI C, SASO L, GHAREGHOMI S, et al. Redox homeostasis and Nrf2-regulated mechanisms are relevant to male infertility[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(2): 193.
- [37] LI B, TAN S, YU X, et al. Omaveloxolone prevents polystyrene microplastic-induced ovarian granulosa cell apoptosis via the Keap1/Nrf2/HO-1 pathway in rats[J]. Mol Biotechnol, 2025, 67(6): 2277-2285.
- [38] HOU B, WANG F, LIU T, et al. Reproductive toxicity of polystyrene microplastics: *In vivo* experimental study on testicular toxicity in mice[J]. J Hazard Mater, 2021, 405: 124028.
- [39] ARAB H H, GAD A M, REDA E, et al. Activation of autophagy by sitagliptin attenuates cadmium-induced testicular impairment in rats: Targeting AMPK/mTOR and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Life Sci, 2021, 269: 119031.
- [40] 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.
- BI J J, MA J, LI B, et al. Effect of Baihe Yuzi formula on zinc homeostasis, CFTR and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway in oligoasthenospermia rats[J]. Chin J Integr Med, 2024, 44(2): 193-201.
- [41] 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.
- JIANG X C, XIAO M, LIU Q, et al. Effect of Erxian decoction on Keap1/Nrf2/HO-1 pathway in oligoasthenospermia mice[J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(6): 641-647.
- [42] 夏雨果, 陈秋, 高坪, 等. 三才连梅颗粒通过 Nrf2/HO-1 信号通路对糖尿病小鼠生精功能的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(4): 421-426, 432.
- XIA Y G, CHEN Q, GAO P, etc. Effects of Sancai Lianmei granule on the spermatogenesis of diabetic mice through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2023, 44(4): 421-426, 432.
- [43] 郑翼驰, 黄子彦, 王权胜, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路研究续断种子方对少精子症模型大鼠睾丸氧化应激的效应[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1582-1586.
- ZHENG Y C, HUANG Z Y, WANG Q S, et al. Effect of *Dipsacus* decoction on oxidative stress in the testis of oligozoospermia rats based on Nrf2/HO-1 pathway[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(7): 1582-1586.
- [44] 蒋越, 蒙帅杰, 王权胜, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路的加味大黄蛭虫颗粒对精索静脉曲张模型大鼠附睾生精细胞凋亡的影响[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(3): 240-248.
- JIANG Y, MENG S J, WANG Q S, etc. Antagonistic effect of modified Dahuang Zhechong granule against the apoptosis of epididymal spermatogenic cells in varicocele rats based on Nrf2/HO-1 pathways[J]. Chin J Andrology, 2021, 27(3): 240-248.
- [45] SAEEDAN A S, SOLIMAN G A, ABDEL-RAHMAN R F, et al. *Artemisia judaica* L. diminishes diabetes-induced reproductive dysfunction in male rats via activation of Nrf2/HO-1-mediated antioxidant responses[J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(3): 1713-1722.
- [46] ZHOU Q, WU X, LIU Y, et al. Curcumin improves asthenozoospermia by inhibiting reactive oxygen species reproduction through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation[J]. Andrologia, 2020, 52(2): e13491.
- [47] HEMATI U, MOSHAJARI M, JALALI MASHAYEKHI F, et al. The effect of curcumin on Nrf2/Keap1 signalling pathway in the epididymis of mouse experimental cryptorchidism[J]. Andrologia, 2022, 54(10): e14532.
- [48] 冯隽龙, 王彬, 孙松, 等. 基于 Keap1/Nrf2/HO-1 通路探讨菟丝子黄酮对少弱精子症大鼠生精功能的影响[J/OL]. 辽宁中医杂志: 1-11[2025-05-07]. <https://link.cnki.net/urlid/21>.

1128. r. 20250312. 1900. 040.
- FENG J L, WANG B, SUN S, et al. Exploring the effect of flavonoids from *Cuscuta sinensis* on spermatogenesis in oligozoospermic rats based on the Keap1/Nrf2/HO-1 pathway [J/OL]. Liaoning J Tradit Chin Med: 1-11 [2025-05-07]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.r.20250312.1900.040>.
- [49] 杨芳,马静芬,郑聪聪,等. 苦参素对2型糖尿病雄性大鼠生殖损伤及Nrf2/HO-1信号通路的影响[J]. 天津中医药, 2023,40(9):1175-1182.
- YANG F, MA J F, ZHENG C C, et al. Effects of oxymatrine on reproductive injury and Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic male rats[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2023, 40(9):1175-1182.
- [50] 黄雅平,林文东,丁小明. 基于Nrf2/Keap1/HO-1通路的淫羊藿素对精索静脉曲张雄性大鼠生精功能的影响[J]. 中国药物经济学, 2022,17(9):116-120.
- HUANG Y P, LIN W D, DING X M. Effect of icariin based on Nrf2/Keap1/HO-1 pathway on spermatogenic function in male rats with varicocele[J]. China J Pharm Econ, 2022, 17(9):116-20.
- [51] 张敏,颜峰,张泰宁,等. 车叶草苷对少弱精症大鼠抗氧化应激及抗细胞凋亡的作用机制研究[J]. 世界中医药, 2024,19(17):2584-2589,2595.
- ZHANG M, YAN F, ZHANG T N, et al. Mechanism of asperuloside on antioxidative stress and anti-apoptosis in rats with oligoasthenospermia[J]. World J Tradit Chin Med, 2024, 19(17):2584-2589,2595.
- [52] LIU S, CHEN X, WANG Y, et al. A role of KIT receptor signaling for proliferation and differentiation of rat stem Leydig cells *in vitro* [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017,444:1-8.
- [53] FIGUEIRA M I, CARDOSO H J, CORREIA S, et al. The stem cell factor (SCF)/c-KIT system in carcinogenesis of reproductive tissues: What does the hormonal regulation tell us? [J]. Cancer Lett, 2017,405:10-21.
- [54] LIU W, LU X, ZHAO Z H, et al. SRSF10 is essential for progenitor spermatogonia expansion by regulating alternative splicing[J]. eLife, 2022, doi:10.7554/elife.78211.
- [55] NASIMI M, JORSARAEI S G A, FATTAHI E, et al. SCF improves *in vitro* differentiation of SSCs through transcriptionally up-regulating PRTM1, STRA8, c-KIT, PIWIL2, and OCT4 genes [J]. Reprod Sci, 2021, 28(4):963-972.
- [56] 吴霜. 基于SCF/c-kit信号通路探讨育子方对弱精子症的临床观察及效应机制[D]. 昆明:云南中医药大学, 2023.
- WU S. To investigate the clinical observation and effect mechanism of Yuze prescription on asthenospermia based on SCF/c-kit signaling pathway [D]. Kunming: Yunnan University of Chinese Medicine, 2023.
- [57] 李琰峰. 基于SCF/c-kit-PI3K-Bcl-2通路探讨广嗣育麟汤治疗男性不育的疗效及其作用机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- LI Y F. Investigation of Guangsi Yulin decoction's therapeutic effects on male infertility via the SCF/c-kit-PI3K-Bcl-2 pathway [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [58] GUAN S, ZHU Y, WANG J, et al. A combination of Semen Cuscutae and Fructus Lycii improves testicular cell proliferation and inhibits their apoptosis in rats with spermatogenic dysfunction by regulating the SCF/c-kit-PI3K-Bcl-2 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251:112525.
- [59] 李博悌. 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.
- Li B Y. Study on the mechanism of Schisandrin A regulating sperm apoptosis through SCF/c-kit signaling pathway in a rat model of oligoasthenozoospermia [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [60] WU F, WANG M, CHEN X, et al. Polysaccharides from *Cordyceps cicadae* ameliorate reproductive impairments in male mouse through the hypothalamic-pituitary-testicular axis [J]. Mol Nutr Food Res, 2024,68(22):e2400446.
- [61] EL-HOSSENY R, NEAMATALLAH M, ALGHOBARY M, et al. The possible role of NF- κ B rs28362491 polymorphism in male fertility of Egyptian population[J]. Andrologia, 2020, 52(7):e13659.
- [62] WU Y, LIU Y, ZHANG L, et al. Aconiti Lateralis Radix Praeparata total alkaloids exert anti-RA effects by regulating NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways and promoting apoptosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:980229.
- [63] LI L, CHEN B, AN T, et al. Bazibushen alleviates altered testicular morphology and spermatogenesis and modulates SIRT6/p53 and SIRT6/NF- κ B pathways in aging mice induced by D-galactose and NaNO₂ [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271:113810.
- [64] ZHANG X, CHEN X, WANG A, et al. Yiqi Jiedu decoction attenuates radiation injury of spermatogenic cells via suppressing I κ B α /NF- κ B pathway-induced excessive autophagy and apoptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A):116903.
- [65] 周情. 导痰汤合四苓散通过NF- κ B信号通路改善肥胖雄性大鼠生殖损伤的机制研究[D]. 石家庄:河北大学, 2024.
- ZHOU Q. Study on the mechanism of Daotan decoction combined with Siling powder in improving reproductive injury in obese male rats through NF- κ B signaling pathway [D]. Shijiazhuang: Hebei University, 2024.
- [66] 毛静,张立新,王文凯,等. 五子衍宗丸通过下调IL-17通路减少细胞凋亡治疗少弱精子症[J]. 药物评价研究, 2024,47(7):1540-1555.
- MAO J, ZHANG L X, WANG W K, et al. Wuziyanzong pills reduce apoptosis of oligoasthenozoospermia via downregulating IL-17 pathway[J]. Drug Eval Res, 2024, 47(7):1540-1555.
- [67] 杨芳,高素文,刘旋,等. 丹参酮II_A通过调控p38MAPK/NF- κ B信号通路减轻糖尿病雄性大鼠生殖损伤实验研究

- [J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(5): 610-615.
- YANG F, GAO S W, LIU X, et al. Tanshinone II_A alleviates reproductive damage in diabetic male rats by regulating p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. Shaanxi Med J, 2024, 53(5): 610-615.
- [68] WANG C, LI X, YE T, et al. Polydatin, a derivative of resveratrol, ameliorates busulfan-induced oligozoospermia in mice by inhibiting NF- κ B pathway activation and suppressing ferroptosis[J]. Bioorg Chem, 2025, 156: 108170.
- [69] ABU-RISHA S E, SOKAR S S, ELZORKANY K E, et al. Donepezil and quercetin alleviate valproate-induced testicular oxidative stress, inflammation and apoptosis: Imperative roles of AMPK/SIRT1/PGC-1 α and p38-MAPK/NF- κ B/IL-1 β signaling cascades[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 134: 112240.
- [70] YU X Y, SUN Q, ZHANG Y M, et al. TGF- β /Smad signaling pathway in tubulointerstitial fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 860588.
- [71] 孟纯雪, 王菲, 孙文静, 等. 基于TGF- β_1 /smads信号通路研究电针对少弱精症大鼠的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2024, 45(5): 797-805.
- MENG C X, WANG F, SUN W J, et al. Effect of electroacupuncture on oligoasthenospermia rats based on TGF- β_1 /Smads signaling pathway[J]. J Sun Yat-sen Univ: Med Sci, 2024, 45(5): 797-805.
- [72] YANG Z, ZHANG X, CHEN Z, et al. Effect of Wuzi Yanzong on reproductive hormones and TGF- β_1 /Smads signal pathway in rats with oligoasthenozoospermia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 7628125.
- [73] 尹静, 黄太航, 刘双兴, 等. 基于TGF- β_1 /Smads信号通路观察强精胶囊对精索静脉曲张大鼠生育力的影响[J]. 四川中医, 2023, 41(4): 53-58.
- YIN J, HUANG T H, LIU S X, et al. Effect of Qiangjing capsule on fertility of varicocele rats based on TGF- β_1 signaling pathway[J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2023, 41(4): 53-58.
- [74] RAHAMIM BEN-NAVI L, ALMOG T, YAO Z, et al. A-kinase anchoring protein 4 (AKAP4) is an ERK1/2 substrate and a switch molecule between cAMP/PKA and PKC/ERK1/2 in human spermatozoa[J]. Sci Rep, 2016, 6: 37922.
- [75] LI J, LIU Y, KONG P, et al. Impact of DNAH3 deficiency on sperm energy metabolism and motility leading to asthenozoospermia[J]. Biol Reprod, 2025, 112(3): 501-512.
- [76] 银苗朱, 陈奎玉, 吴丽敏, 等. 肝豆补肾汤通过激活ERK信号通路减少Wilson病TX小鼠异常精子生成并促进生精细胞增殖[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(11): 2063-2073.
- YIN M Z, CHEN K Y, WU L M, et al. Gandou Bushen decoction improves spermatogenesis and promotes spermatogenic cell proliferation in Wilson disease TX mice by activating testicular ERK signaling pathway[J]. J South Med Univ, 2024, 44(11): 2063-2073.
- [77] 代波, 王悦良, 郭红梅, 等. 续断种子方对少精子症模型大鼠睾丸生精细胞增殖分化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(10): 1710-1714.
- DAI B, WANG Y L, GUO H M, et al. Effect of Xuduan Zhongzi formula on the proliferation and differentiation of testicular germ cells in oligospermia model rats[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2024, 30(10): 1710-1714.
- [78] 李广森. 强精片通过miR-30c/ATF1/ERK路径调控生精细胞线粒体能量代谢和细胞凋亡的作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2024.
- LI G S. Mechanism of Qiangjing tablets regulating mitochondrial energy metabolism and apoptosis in spermatogenic cells via miR-30c/ATF1/ERK pathway[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [79] 严峰. 益肾固精方调控ERK/Eif2s3y通路防治弱精子症的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2024.
- YAN F. Mechanism of Yishen-Gujing decoction in the prevention and treatment of asthenospermia by regulating ERK/Eif2s3y pathway[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [80] YUAN Z, LIU B, MA D, et al. Determination of the signaling proteins responsible for the antioxidant potential of the Yishenhuoxue formula for treating asthenospermia in rats[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024, 70(6): 224-232.
- [81] CASTILLO J, DE LA IGLESIA A, LEIVA M, et al. Proteomics of human spermatozoa[J]. Hum Reprod, 2023, 38(12): 2312-2320.
- [82] ZHAO F, FAN M, JING Z, et al. Engineered nanoparticles potentials in male reproduction[J]. Andrology, 2025, 13(4): 694-705.
- [责任编辑 王鑫]