

• 综 述 •

菟丝子治疗男性不育症的作用机制研究进展

马天宇¹, 史孟华¹, 林煦焱¹, 陈雪松¹, 王绍年¹, 秦国政^{2*}

(1. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650500;

2. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021)

摘要: 男性不育症是指夫妻有正常性生活 1 年以上且未避孕, 由于男方因素致女方无法自然受孕。在我国乃至全球范围内, 有较多育龄夫妇的生育困难由男性因素引起, 男性不育症一直是临床研究的重点之一。中医药治疗男性不育症有独特的优势。菟丝子作为治疗男性不育症的常用药物之一, 主要通过抗凋亡、抗氧化、调节性激素及激素受体水平、促进精子生成并提高其活力以及补充微量元素、降低体脂对男性不育发挥作用。本文主要综述了近年来菟丝子治疗男性不育症的作用机制的研究进展, 旨在为男性不育症的中医药防治提供研究资料和临床参考。

关键词: 菟丝子; 男性不育; 研究进展

中图分类号: R256.56

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)01-00106-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.01.020

Research Progress on the Mechanism of Action of *Cuscuta Chinensis* in Treating Male Infertility

MA Tianyu¹, SHI Menghua¹, LIN Xuyao¹, CHEN Xuesong¹, WANG Shaonian¹, QIN Guozheng²

(1. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: Male infertility refers to the situation where a couple has had normal sexual intercourse for more than one year without contraception, and the inability of the female to conceive naturally which is caused by male factors. Both domestically and internationally, a significant number of childbearing difficulties among couples of childbearing age are attributed to male factors, and male infertility has always been one of the key focuses of clinical research. Traditional Chinese medicine has unique advantage in the treatment of male infertility. *Cuscuta chinensis* Lam. (*Cuscuta*), one of the commonly used drugs for treating male infertility, exerts its effects mainly through anti-apoptosis, anti-oxidation, regulating the levels of sex hormones and hormone receptors, promoting sperm production and enhancing sperm motility, as well as supplementing trace elements and reducing body fat. This article reviews the research on the mechanism of *Cuscuta* in the treatment of male infertility, aiming to provide research materials and clinical references for the prevention and treatment of male infertility with traditional Chinese medicine.

KEY WORDS: *Cuscuta chinensis*; male infertility; research progress

男性不育症是一种常见的疾病, 世界卫生组织预测, 全世界约有 9% 的夫妻受生育问题影响, 其中男性因素占比约为一半^[1]。在中国, 大约有 10% 的夫妇发生不育的情况, 男性因素大约占 2/5, 我国 2020 年

的总和生育率已经低至 1.3, 目前已进入极低生育率时期^[2]。为应对人口困境、优化人口结构, 我国先后实行“单独两孩”“全面放开两孩”“全面放开三孩”的政策, 生育政策的连续调整反映出我国生育水平较低,

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760872, 82104853, 82374464); 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); 中医药循证能力提升项目(云财社(2023)282 号); 云南省中医药循证能力提升项目(云财社(2024)12 号)

作者简介: 马天宇(1998-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: matianyuwork@qq.com

* **通信作者:** 秦国政(1960-), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 研究方向: 泌尿男科疾病的临床与基础研究, E-mail: 13308808556@189.cn

形式严峻^[3-4],根据国家统计局发布数据,2022 年中国人口出现负增长,比 2021 年减少 85 万人,人口自然增长率为-0.60%;2023 年进一步减少 208 万人,人口自然增长率为-1.48%。中国进入了长期人口负增长时代。无法生育极易影响夫妻感情,造成一系列严重后果。菟丝子为旋花科植物南方菟丝子(*Cuscuta australis* R.Br.)或菟丝子(*Cuscuta chinensis* Lam.)的干燥成熟种子,又名菟丝实、吐丝子等,具有补益肝肾、益精明目、固精缩尿、止泻安胎的功效^[5]。男性不育的发生多责之于肝郁肾虚,在有关滋补肝肾的古代名方中多用到此药,方中大多用于补益肾阳。菟丝子的有效成分中,黄酮类、多糖类含量较高,并发挥主要的药理作用,也含有诸如酚酸类、生物碱类、挥发性成分、甾类、脂肪酸等成分^[6-8]。

1 菟丝子对男性不育症的作用及男性不育症相关通路概述

菟丝子对男性不育症的研究多以基础研究为主。如使用雷公藤多苷(multi-glycoside of tripterygium wilfordii, GTW)、双酚 A(bisphenol A, BPA)或者环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)建立生殖损伤的小鼠模型,然后用菟丝子黄酮、菟丝子多糖或者菟丝子提取液干预,研究其恢复生殖功能损伤的作用。菟丝子主要通过抗凋亡、抗氧化、调节性激素及激素受体水平、促进精子生成并提高其活力以及补充微量元素、降低体脂对男性不育发挥作用。

《内经》云:“肾者,主水,受五脏六腑之精而藏之,故五脏盛乃能泻。”这表明肾不仅仅是负责泌尿的器官,更是存储全身精气的地方,与人的生长发育、生殖功能密切相关。“丈夫八岁,肾气实,发长齿更。二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……七八肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”,“肾精”在中医理论中被认为是构成生命的基本物质,来源于父母遗传,同时也依赖后天水谷精微的滋养,脏腑精满藏之于肾和脏腑有余之精。“肾”作为生殖的核心,从童年起,肾气就开始累积,成为个体成长发育的物质基础。肾气充沛与否,直接决定了一个人的生命活力、体质强弱以及未来的生育能力,男性十六岁时,肾气达到旺盛期,体内精气充足,阴阳调和,标志着生殖系统的成熟和完善,这时才具备了繁

衍后代的能力。肾主生殖的基础是“肾藏精”,肾精是构成人体和维持人体生命活动,促进人体生长、发育和生殖的最基本物质。“精升则化为气”“气降则化为精”,生殖之精可升华产生生殖之气,即肾气——生成源于先天之精,禀受于父母,与生俱来,为生命活动奠定了最初的物质基础和动力源泉,所以,生殖功能正常与否反映了肾气的盛衰,生殖功能的评价标准之一是男性精液的精子浓度与活力等指标。“男子不育者,多责之于肾”的观点被大部分医家采纳,因此从肝肾论治男性不育是临床实践中常见的诊疗思路。

下丘脑-垂体-性腺轴在男性生殖内分泌调节中有重要作用,当促性腺激素分泌不足时,可引发性腺功能减退和不育^[9]。睾酮作为主要雄激素与雄激素受体(androgen receptor, AR)结合发挥作用,AR 基因突变可导致雄激素不敏感综合征,引起外生殖器发育异常和不育^[10]。支持细胞通过紧密连接构成血睾屏障(blood-testis barrier, BTB),为精子发生营造稳定微环境,连接蛋白(如 Claudin-11)是其重要组成部分,异常会破坏 BTB 完整性,影响精子发生^[11]。同时,支持细胞分泌的生长因子(如胶质细胞源性神经营养因子)可与生殖细胞上受体结合,促进精原干细胞自我更新和分化,其表达异常会干扰精子产生^[12]。精子发生相关信号通路中,MAPK 通路^[13]在精原细胞增殖和分化阶段起关键作用,促进细胞周期进程。PI3K-Akt 通路^[14]也参与其中,可调节生殖细胞存活、增殖和分化,通过磷酸化 FOXO1 等靶点影响精子发生相关基因转录。氧化应激是影响精子质量和功能的重要因素,Keap1-Nrf2 通路在其中发挥关键的抗氧化应激作用,维持细胞氧化还原平衡^[15]。线粒体功能与精子质量密切相关,SIRT1-PGC1 α 通路可促进线粒体生物发生,提高能量代谢效率,改善精子质量,激活抗氧化基因表达^[16]。精子运动方面,cAMP-PKA 通路中 PKA、PKA 磷酸化轴丝蛋白等靶点可调节精子运动^[17]。精子顶体反应中,钙离子浓度升高可激活顶体酶等相关蛋白,帮助精子穿透卵子透明带^[18]。在自身免疫性不育中,BTB 破坏可致自身抗原暴露,引发抗精子抗体产生,T 淋巴细胞介导的免疫反应起重要作用,激活后可释放 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子损伤精子或影响睾丸生精功能^[19]。调节性 T 细胞(Treg)通过分泌 TGF-

β 等抑制性细胞因子维持生殖系统免疫耐受,自身免疫反应平衡一旦打破后可能导致男性不育^[20]。

1.1 抗凋亡作用 各种物理性、化学性刺激以及其他未知因素常引起睾丸生精、支持细胞与间质细胞的凋亡,菟丝子及其有效成分可以通过调节细胞周期,改善线粒体功能,调控基因转录、翻译、表达,修复细胞超微结构,发挥抗凋亡作用,从而改善生精功能。

实验证明,菟丝子能减少睾丸细胞的损伤、凋亡,从而改善生精功能。菟丝子黄酮能提升睾酮以及黄体生成素的含量^[21]、上调支持细胞中雄激素受体(andro-gen receptor, AR)的表达,激活 PI3K/ 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)信号通路,增加 AKT 的磷酸化,促进大鼠睾丸支持细胞的增殖分化^[22],菟丝子-枸杞子药对也能在此通路发挥类似的作用^[23]。在一项研究中,菟丝子黄酮能下调大鼠体内 L-苯丙氨酸、L-酪氨酸、色氨酸水平,从而可能影响鞘脂代谢、调控细胞凋亡,降低了 GTW 的生殖毒性^[24]。菟丝子黄酮促进细胞外调节蛋白激酶基因的表达及蛋白磷酸化水平,抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和应激活化蛋白激酶(JNK/SAPK)基因表达及蛋白磷酸化,可使生精细胞中干细胞因子及其受体(SCF/c-kit)、癌基因(C-myc)和环腺苷酸反应成分调节蛋白(cyclic AMP response element modulator, CREM)表达明显提升,干预生精细胞的分裂周期、调控生精细胞、睾丸间质细胞的凋亡,从而降低 BPA 对睾丸细胞的损害^[25-27]。张博等^[28]在基因水平上采用了高通量转录组测序发现,菟丝子黄酮或通过上调类 DNA 甲基转移酶蛋白 3, 干预甲状腺激素信号通路,调节生精细胞周期、凋亡及相关蛋白表达,减少生精细胞损伤。隐睾指单侧或双侧睾丸在腹腔无法下降到阴囊,对生精功能有较大影响^[29],菟丝子提取物能提高凋亡蛋白 Bax(bcl-2 associated X protein)、B 淋巴细胞瘤-2 蛋白水平,降低活性氧、丙二醛、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶水平,提高睾丸线粒体膜电位,显著减轻模型的睾丸的损伤,减少生殖细胞凋亡^[30]。

1.2 抗氧化作用 氧化应激损伤是少弱精子症的重要因素,菟丝子主要通过细胞因子层面,调控细胞酶的表达,减少细胞有氧代谢过程中活性氧系列产物对细胞的损伤,同时调控基因表达、蛋白结构,抵抗氧化

应激损伤。

氧化应激常是男性不育的重要因素,活性氧的产生可损伤机体氧化防御系统,引起氧化应激损伤,对信号通路、能量代谢、基因表达和蛋白质结构产生不利影响,从而造成生殖器官和精子功能受损^[31]。菟丝子可以较好地发挥抗氧化作用,改善男性生殖功能。男性不育症患者与活性氧(reactive oxygen species, ROS)有显著管理,菟丝子金丝桃苷(hyperoside, HYP)能通过刺激 Keap1-Nrf2 和 SIRT1-PGC1a 信号通路降低了模型组中丙二醛(malondialdehyde, MDA)和 H₂O₂ 水平,提高了过氧化氢酶、谷胱甘肽/总谷胱甘肽和超氧化物歧化酶水平,对睾丸萎缩、微结构损伤和生精功能障碍也有治疗作用^[32]。

菟丝子黄酮激活睾丸组织中 Nrf2/HO-1 信号通路后,发挥抗氧化应激、抗凋亡的作用,精索静脉曲张大鼠睾丸组织中 Nrf2/HO-1 信号通路蛋白 Nrf2、HO-1 的下调趋势可被扭转^[33];睾丸细胞总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)、ROS、MDA 等氧化损伤指标可被改善^[34],睾丸细胞从而减少凋亡。孙晶晶等^[35]用氢化可的松造成少弱精子症大鼠模型,经菟丝子黄酮灌胃处理后,检测大鼠血清中睾酮水平、酸性磷酸酯酶(acid phosphatase, ACP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的活性及氧化应激相关指标 MDA、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)的变化,发现睾酮分泌增加,睾丸内 ACP、LDH、SDH 活性提高, GSH 和 T-SOD 水平上调,MDA 含量下降, Fas 和 FasL 基因表达抑制,减少生精细胞凋亡,提高精子数量及活性。

紫云英苷(astragaloside, AG)是菟丝子有效成分之一^[36],韩晓旭^[37]用链脲佐菌素建立糖尿病雄性小鼠模型,注射 AG 后,发现睾丸组织中一氧化氮、MDA 含量显著降低, 睾丸肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的蛋白表达被抑制, SOD、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性显著升高; AG 对糖尿病小鼠的生殖器官、精子参数、睾丸形态、睾丸组织抗氧化和抗炎能力均有不同程度的改善。

1.3 调节性激素及激素受体水平 菟丝子常用盐或酒炮制,两种炮制品都能提高睾酮等雄激素水平,以酒菟丝子为佳^[38],菟丝子提取液也能改善雄激素异常所致的生殖损伤^[39]。菟丝子可通过调控性激素水平,改善精子浓度、活力、运动能力,在一定程度上也能改善年龄增长所致的激素水平异常^[40],降低高龄夫妇生育的困难。目前主要对菟丝子黄酮调控性激素有较多研究,菟丝子中是否有其他能调控性激素的成分还有待进一步探索。

性激素能直接影响生殖功能,黄体生成素、卵泡刺激素和睾酮水平与精子浓度、活力、形态和运动能力高度相关^[41]。菟丝子能够干预 CYP19A1(细胞色素 P450 酶)可以将雄烯二酮转化为睾酮、雌酮和雌二醇^[42]。表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)有利于睾酮的合成与分泌,对精子发生起促进作用^[43]。菟丝子黄酮能显著改善雷公藤多苷引起的 EGF 的下调现象,提高 EGF mRNA 及蛋白的表达量,此外,还能升高小鼠睾丸组织中类固醇激素合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)、胆固醇侧链裂解酶基因(CYP11 α)和 Bcl-2 mRNA 的表达,提高睾丸间质细胞中 StAR、胆固醇侧链裂解酶 CYP11 α 和 Bcl-2 蛋白表达,降低 Bax mRNA 表达^[44-45],缓解 BPA 所致睾丸组织细胞凋亡,提高血清中睾酮水平,保护睾丸组织。母鼠注射 BPA 和不同浓度的菟丝子总黄酮,出生后雌性大鼠血清睾酮、雌二醇含量有显著提升^[46]。

1.4 促进精子生成并提高其活力 精子数量及质量直接影响男性生殖功能。菟丝子可提高 Leydig(TM3)和 Sertoli(TM4)细胞活力^[47],也能显著提高隐睾小鼠的精子生成与活力,促进睾酮分泌^[48],还能改善小鼠睾丸 CREM 基因表达和蛋白质生物合成^[49],其有效成分浓度越高,效果越好。菟丝子-枸杞子或通过调控 MAPK 通路,影响 Occludin、ZO-1 和 connexin 43 的表达,修复受损 BTB,改善支持细胞和生精管的结构和形态,从而增强生精功能^[50]。彭守静等^[51]通过精子毛细血管穿透试验,精子运动速度和活力指数评估精子活动功能,用精子低渗肿胀试验评价膜功能,发现菟丝子能明显增强这两种功能。人类少弱精子症患者的精浆粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-

macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)表达加强,这可能与 GM-CSF 从睾丸毛细血管中游出,通过生精小管破裂的基膜进入生精小管,作用于生精细胞和支持细胞,发挥抗炎和促进细胞增殖的作用有关,而菟丝子黄酮可使 GM-CSF 表达显著下降^[52]。精子生成及其活力是评价男性生殖功能的直观指标之一,菟丝子通过影响生精细胞、精子活力及其膜功能,可以显著促进男性生殖功能,但具体机制仍缺乏研究。

1.5 补充微量元素 精液质量异常是不育的重要原因,而精液质量又与微量元素的含量关系紧密^[53]。菟丝子中含有诸如铁、锌、锰、硒、铜等大量的微量元素^[54]。精浆锌浓度与精子密度显著相关^[55],男性精浆中锌含量的减少会影响精子的生理活性,阻碍精子的生成,使精浆的质量下降。菟丝子中锌和锰的含量较高^[54],锌有助于睾酮、前列腺和性健康等激素的分泌,对维持生殖器官内膜至关重要,并可能在获能和顶体反应的过程中发挥调节作用^[56],而缺锰时动物生殖功能即可发生障碍导致睾丸变性、精子减少和退行性改变,锰与性机能关系密切,锰缺乏时可干扰精子的成熟,曲细精管出现退行性改变引起精子数量减少、精子畸形,造成不育^[57]。综上所述,菟丝子中较为丰富的锌、锰元素能增加睾酮分泌,维持曲细精管形态及功能,提高精子活性,对男性不育的治疗有一定疗效。

1.6 降低体脂 有研究发现肥胖人群常有下丘脑-垂体-性腺轴调节紊乱;睾酮、雌二醇等生殖异常;精子参数(密度、活力、形态等)改变;炎症因子增加, BTB 和附睾上皮功能受损等不良变化^[58-60],而上述激素对生殖功能也有重要影响,从而影响男性生殖功能。体重大幅增减会对下丘脑-垂体-睾丸(hypothalamic-pituitarytesticular, HPT)轴的功能造成影响,并会使人体睾酮水平降低,而与肥胖相关的 HPT 轴激素变化是可逆的^[60]。菟丝子是天然精氨酸酶抑制剂,在体外实验中,菟丝子治疗油酸诱导的肝脏脂肪变性能显著减少脂质积累,在高脂饮食喂养的小鼠中,添加菟丝子显著降低了胆固醇调节元件结合转录因子 1、脂肪酸合酶、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)1 和 PPAR- γ 2 mRNA 的表达,故菟丝子可改善肥胖状况^[60],并具有类雄激素样作用^[39],扭转肥

胖导致的性激素分泌减少^[58],改善肥胖对激素调节的影响,从而改善男性生殖功能。

运动也是降低体脂的途径之一,菟丝子多糖能通过调控 AMPK(腺苷酸活化蛋白激酶)/PGC-1 α (过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子 1 α) 信号通路以调节细胞能量代谢、下调血尿素氮、乳酸含量以改善血清抗疲劳指标^[61]。

2 讨论

菟丝子在生殖方面有大量研究,主要用于治疗男性不育,具有抗凋亡、抗氧化、调节性激素及其受体、促进精子生成并提高其活力、补充微量元素、改善体脂的效果,从而直接或间接地改善男性生殖功能,其被证明在改善生殖功能方面有较大作用,并且以菟丝子总黄酮、菟丝子多糖等成分为主。菟丝子中成分复杂,是否还有其他未发现的有效成分的问题还有待进一步的探索,其可能是通过各成分相互协调、相互作用而发挥疗效。菟丝子在改善生殖功能方面能发挥重要作用,在中医药治疗男科疾病的组方配伍中不可或缺。菟丝子的成分复杂,人体的生殖功能也受多种因素影响,菟丝子能通过多条途径改善人的生殖功能。在现代辅助生殖技术开展研究方面,探究菟丝子能否助力提高辅助生殖的成功率,为复杂不育案例提供更多思路。在试验研究方面,仍需要进一步借助分子生物学手段深入探究菟丝子作用于男性生殖系统的具体靶点及信号通路,明确其是如何调节激素分泌、促进睾丸生精功能。此外,可进行药物相互作用的试验,研究菟丝子与其他常用男科药物联用的安全性与协同增效作用,为临床合理配伍用药提供依据。还要进一步完善质量控制标准方面的研究,确保菟丝子入药的品质稳定,使后续临床应用更具规范性与科学性,让菟丝子在攻克男性不育难题上发挥出更大价值,为众多渴望生育的家庭带来希望。

参考文献:

- [1] FAINBERG J, KASHANIAN J A. Recent advances in understanding and managing male infertility[J]. F1000 Res, 2019, 5(16):8.
- [2] 陈卫. 中国的低生育率与三孩政策//基于第七次全国人口普查数据的分析[J]. 人口与经济, 2021(5):25-35.
- [3] 史效东, 赵晓萍, 任媛. 减缓生育率下降的对策[J]. 中国国情国力, 2018(1):38-39.
- [4] 邢致远. 中国“多孩”政策为何难以推行[J]. 经济研究导刊, 2022(35):52-55.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:309.
- [6] 王尧尧, 王蕾, 戚莹雪, 等. 菟丝子药材化学成分研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(6):705-712.
- [7] 陈鲁宁, 胡扬, 辛国松, 等. 菟丝子化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测[J]. 中草药, 2024, 55(15):5298-5314.
- [8] 黄明珠, 王景龙, 崔晓萍, 等. 菟丝子的药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(5):101-104.
- [9] AGARWAL A, BASKARAN S, PAREKH N, et al. Male infertility[J]. Lancet, 2021(397):319-333.
- [10] KRAUSZ C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011(25):271-285.
- [11] PAN J G, ZHU Z R, XU G, et al. Expression of claudin 11 in a rat model of varicocele and its effects on the blood testis barrier[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(6):5647-5651.
- [12] WRIGHT W W. The regulation of spermatogonial stem cells in an adult testis by glial cell line-derived neurotrophic factor[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 3(13):896390.
- [13] BONGKI K, SYLVIE B. The MAPK/ERK signaling pathway regulates the expression and localization of Cx43 in mouse proximal epididymis[J]. Biology of Reproduction, 2022, 106(5):919-927.
- [14] DENG C Y, LV M, LUO B H, et al. The role of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway in male reproduction[J]. Current Molecular Medicine, 2020, 21(7):539-548.
- [15] FENG J, HE Y, SHEN Y, et al. Protective effects of nuclear factor erythroid 2-related factor on oxidative stress and apoptosis in the testis of mice before adulthood[J]. Theriogenology, 2020(148):112-121.
- [16] YE F P, WU L, LI H, et al. SIRT1/PGC-1 α is involved in arsenic-induced male reproductive damage through mitochondrial dysfunction, which is blocked by the antioxidant effect of zinc[J]. Environmental Pollution, 2023(320):121084.

- [17] QI F H, FENG G, SHENG H W, et al. Alkaline dilution alters sperm motility in dairy goat by affecting sAC/cAMP/PKA pathway activity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1771.
- [18] JALDETY Y, BREITBART H. ERK1/2 mediates sperm acrosome reaction through elevation of intracellular calcium concentration[J]. *Zygote*, 2014, 23(5): 652-661.
- [19] 刘奕, 柳毅, 陈雅文, 等. 血-睾屏障损伤的影响因素及其相关机制[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(10): 937-942.
- [20] FERNANDO P T, MONICAL M, SHERRY D F, et al. Transforming growth factor beta signaling in dendritic cells is required for immunotolerance to sperm in the epididymis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 16(9): 1882.
- [21] WEI Y, LI S, HAN C, et al. *Cuscuta chinensis* flavonoids alleviate bisphenol A-induced apoptosis of testicular cells in male mice offspring[J]. *Andrologia*, 2019, 51(11): e13427.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 韩姗姗, 魏金辉, 代彦林, 等. 菟丝子黄酮减轻雷公藤多苷生殖毒性的代谢组学分析 [J/OL]. *天然产物研究与开发*: 1-18[2024-11-24].
- [25] 任献青, 郑贵珍, 苏杭, 等. 菟丝子黄酮对雷公藤多苷片致生精细胞周期阻滞、凋亡及相关蛋白表达降低的影响[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(1): 55-60.
- [26] 苏杭, 张博, 任献青, 等. 菟丝子黄酮、雷公藤多苷对体外培养幼鼠生精细胞周期及凋亡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(10): 2322-2324.
- [27] 李利娟. 菟丝子黄酮通过 ERK/Nrf2-ARE 信号通路缓解睾丸氧化损伤的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [28] 张博, 苏杭, 任献青, 等. 基于高通量转录组测序的菟丝子黄酮改善雷公藤多苷片致大鼠生殖损伤的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3478-3485.
- [29] 高国政, 马猛, 李铮. 隐睾致不育机制与治疗选择[J]. *中国男科学杂志*, 2014, 28(12): 70-72.
- [30] DAORUI Q, YUNMAN T, XUEJUN W, et al. Antagonistic effect of *Cuscuta chinensis* on a Rat Model with Unilateral Cryptorchidism[J]. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2019, 25.
- [31] 李洋, 金磊, 周云. 氧化应激对男性不育症影响的研究进展[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(10): 1729-1734.
- [32] WANG Y, LI J, GU J, et al. Hyperoside, a natural flavonoid compound, attenuates triptolide-induced testicular damage by activating the Keap1-Nrf2 and SIRT1-PGC1 α signalling pathway[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(7): 985-995.
- [33] 郭石磊, 张丽云, 李志强, 等. 菟丝子黄酮对精索静脉曲张大鼠生精功能的影响[J]. *解剖学研究*, 2022, 44(5): 419-424.
- [34] 王晟, 秦达念. 菟丝子总黄酮对大鼠睾丸曲细精管无血清培养所致细胞凋亡的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2006(8): 984-987.
- [35] 孙晶晶, 吴秀娟, 鲍军, 等. 菟丝子总黄酮对氢化可的松致大鼠少弱精子症的治疗作用及其机制[J]. *华西药理学杂志*, 2016, 31(1): 14-17.
- [36] LIU M N, XU S Y, JIA T Y, et al. UPLC-MS/MS determination of chlorogenic acid, hyperoside and astragaloside in plasma and its pharmacokinetic application in liver injury rats[J]. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2021, 17(8): 1016-1025.
- [37] 韩晓旭. 紫云英苷对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠生精功能损伤的影响[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [38] ZHANG Y, XU S Y, LIU M N, et al. Comparative studies on chemical contents and effect in kidney-Yang deficiency rats of salt-processed product and wine-processed product of *Cuscuta* semen[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 8(29): 2049497.
- [39] 章振保, 杨庆涛, 杨镜秋, 等. 淫羊藿甙、菟丝子提取物对雄激素部分缺乏大鼠生殖保护作用的比较研究[J]. *中国老年学杂志*, 2006(10): 1389-1391.
- [40] 段锦龙, 马卫国. 不育症患者年龄与精液质量和性激素的相关性研究[J]. *中国性科学*, 2022, 31(12): 13-16.
- [41] MEEKER J D, GODFREY-BAILEY L, HAUSER R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic[J]. *Journal of Andrology*, 2007, 28(3): 397-406.

- [42] 王主,范荣华,周励. 基于网络药理学与分子对接技术探究菟丝子干预 2 型糖尿病的潜在作用机制[J]. 沈阳医学院学报, 2024, 26(5):459-464, 484.
- [43] 景晓平,何丽. 菟丝子黄酮对雷公藤多苷所致生殖损伤的雄性幼鼠睾丸组织中表皮生长因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6):1884-1886.
- [44] 马双. 菟丝子黄酮等中药成分缓解双酚 A 致小鼠生殖毒性作用机制研究[D]. 保定:河北农业大学, 2018.
- [45] YUANYUAN W, CHAO H, SHUYING L, et al. Cuscuta chinensis flavonoids down-regulate the DNA methylation of the H19/Igf2 imprinted control region and estrogen receptor alpha promoter of the testis in bisphenol:an exposed mouse offspring [J]. *Frontiers in Genetics*, 2020, 11(1):787-798.
- [46] KARNA K K, CHOI B R, YOU J H, et al. The ameliorative effect of monotropein, astragaloside, and spiraeoside on oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial signaling pathway in varicocele rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):333.
- [47] BAI X, TANG Y, LI Q, et al. An integrated analysis of network pharmacology, molecular docking, and experiment validation to explore the new candidate active component and mechanism of cuscutae semen-mori fructus coupled-herbs in treating oligoasthenozoospermia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2059-2089.
- [48] 韩洪军. 菟丝子对隐睾小鼠精子形成的影响[D]. 苏州:苏州大学, 2017.
- [49] WON-NAM K, JAE CB. Cuscutae semen improves spermatogenesis through up-regulation of the cyclic AMP response element modulator(CREM) gene expression in cyclophosphamide(CP)-induced mouse testis[J]. *Biology of Reproduction*, 2011, 85(Suppl1):112.
- [50] ZHU Y, DONG L, WANG J, et al. Semen cuscutae-fructus lycii improves spermatogenic dysfunction by repairing the blood-testis barrier in rats according to in silico and in vitro methods[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274:114022.
- [51] 彭守静,陆仁康,俞丽华,等. 菟丝子、仙茅、巴戟天对人精子体外运动和膜功能影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997(3):145-147.
- [52] 孟晓彤,廖礼彬,马伊萱,等. 菟丝子黄酮对少弱精子症大鼠睾丸 GM-CSF 表达的影响[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(7):639-644.
- [53] 赵晓东,王祖恒,商学军,等. 微量元素与精子质量的相关研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(10):935-940.
- [54] 岳宇飞,杨小青,李瑞瑞,等. 菟丝子微量元素的测定分析[J]. 饮料工业, 2014, 17(7):44-47.
- [55] CHIA S E, ONG C N, CHUA L H, et al. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men[J]. *J Androl*, 2000, 21(1):53-57.
- [56] FALLAH A, MOHAMMAD-HASANI A, COLAGAR A H. Zinc is an essential element for male fertility: a review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization[J]. *J Reprod Infertil*, 2018, 19(2):69-81.
- [57] 陈廷,李晶,杨金玲,等. 精液中微量元素与男性不育的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(1):155-156.
- [58] 孙欣,杨娜,卞晓洁,等. 性激素与男性肥胖相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(12):2441-2447.
- [59] 刘丹青,秦贵军. 肥胖与男性生殖功能[J]. 河南医学研究, 2018, 27(23):4281-4283.
- [60] CAMACHO E M, HUHTANIEMI I T, O'NEILL T W, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(3):445-455.
- [61] 庞伊婷,麻飞. 基于 AMPK/PGC-1 α 信号通路探讨菟丝子多糖改善大鼠运动能力的作用及机制[J]. 云南农业大学学报(自然科学版), 2024, 39(2):53-59.

(收稿日期:2024-11-28)