中医药对雷公藤制剂生殖毒性减毒增效作用研究进展*

刘哲延[1,2]，李艳冉[1,2]，祁爱蓉[2]

1. 广州中医药大学第四临床医学院，广东 深圳 518000；2. 深圳市中医院，广东 深圳 518033

摘要：雷公藤及相关制剂致生殖系统损伤的发生率高，且作用机制复杂，其机制主要涉及损伤生殖细胞、诱导细胞凋亡、氧化应激、抑制血管生成、基因异常表达、脂质代谢紊乱、损伤线粒体功能等，而中药可不同程度减轻雷公藤制剂的生殖毒性，以补肾为本，益肾填精、调补阴阳类中药配合活血、疏肝、利湿等治法，可使肾中阴阳平衡，恢复生殖功能。此外，针刺、艾灸、穴位埋线、炮制等中医疗法亦可有效减轻雷公藤对人体生殖系统的损伤。雷公藤制剂种类繁多，今后的实验研究需进一步对比其厂家、药物规格及剂型，发掘更为安全有效的制剂，以利于临床应用，同时基于基因组学、蛋白质组学等技术开展雷公藤及其制剂的生殖毒性及减毒增效研究，为临床合理用药提供参考。

关键词：雷公藤；雷公藤制剂；生殖毒性；减毒增效；中医药

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.04.130

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2025)04－0799－13

Research Progress of Traditional Chinese Medicine's Toxicity Attenuation and Synergistic Effect of Leigongteng (Tripterygium wilfordii) Preparation Induced Reproduction Toxicity

LIU Zheyan[1,2], LI Yanran[1,2], QI Airong[2]

1. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong China 518000;
2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong China 518033

Abstract: The incidence of reproductive system damage caused by Leigongteng and related preparations is high and the mechanism of action is complex, which mainly involves damage to germ cells, induction of apoptosis, oxidative stress, inhibition of angiogenesis, abnormal gene expression, lipid metabolism disorders, and damage to mitochondrial function. Traditional Chinese medicine can reduce the reproductive toxicity of Leigongteng preparation to different degrees. Taking tonifying the Kidneys as the basis, benefiting the Kidney and filling the Essence, combined with Chinese medicine functioning in tonifying the Yin and Yang, by activating the blood, soothing the Liver and inducing Dampness, the Yin and Yang of the Kidney can be balanced and the reproductive function can be restored. In addition, acupuncture, moxibustion, acupoints buried in threads, drug processing and other Chinese medical treatments can also effectively reduce the damage to the human reproductive system caused by Leigongteng. There are many kinds of Leigongteng preparations, and future experimental studies need to further compare the manufacturers, drug specifications and dosage forms to find safer and more effective preparations for clinical application. Besides, studies on reproduction toxicity and attenuation and synergistic effect of Leigongteng and its preparations based on genomics, proteomics and other technologies should be carried out, so as to provide references for the proper use of clinical medication.

Key words: Leigongteng (Tripterygium wilfordii); Leigongteng preparation (Tripterygium wilfordii preparation); reproduction toxicity; toxicity attenuation and synergistic effect; Chinese medicine

* **基金项目：**广东省深圳市科技计划项目(JCYJ20190812180603786)；深圳市科技计划(多方合作)项目(KCXFZ20201221173612034)

雷公藤也被称为黄藤根或断肠草，具有祛风除湿、活血通络、清热消肿等作用。现代药理学研究表明，雷公藤有效成分雷公藤多苷、雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤内酯酮等均有抗炎、抑制免疫、止痛、抗肿瘤等功效，临床上常用于治疗肾脏、血液、风湿系统等疾病[1]。然而，这些成分对生殖系统、肝、肾、心脏和胃肠道等多器官系统有严重的不良反应，其中，对生殖系统的不良反应最为突出[2]，严重限制了其临床应用。为提高雷公藤制剂临床使用的安全性，近年来，国内外研究聚焦于雷公藤生殖毒性的“防治措施”[3]。本文对雷公藤制剂所致生殖系统损伤表现、机制及中医减毒增效研究进行总结，以期为临床合理用药提供参考。

1　雷公藤生殖系统损伤表现

1.1　临床研究　Meta 分析显示，雷公藤用药者生殖毒性的发生率较高，约为 17.9%，儿童与成人生殖系统不良事件的发生率分别为 24.4%、15.7%。对女性的影响主要表现为月经失调、卵巢功能早衰及性功能减退等[3]。生殖系统的损伤程度取决于用药剂量、治疗周期及患者年龄，损伤通常是可逆的[4]。谷春霞等[5]研究发现，女性接受雷公藤多苷（服药剂量累计最少 7 800 mg，最多 22 800 mg，平均 12 076.7 mg）治疗后，发生闭经的比例为 46%，服用超过 8 000 mg 的雷公藤多苷后，闭经的比例升至 95%，实验室检测可见血清卵泡刺激素浓度增加，雌二醇、孕激素浓度下降，彩超提示子宫缩小、卵泡数量下降、卵巢萎缩等。对男性影响主要表现为精子损伤、精子数量减少、活力下降、性欲明显减退、性功能明显减弱等[6]。陈桂基等[7]使用雷公藤多苷（1 mg·kg^{-1}·d^{-1}）治疗肾病综合征患儿，至第 3 天时引发睾丸炎。此外，还有报告称服用雷公藤多苷片（累积量 28 920 mg）会导致男性乳腺增生[8]。

研究发现，雷公藤多苷可对患儿器官或系统造成不良反应，近期以血液、肝脏系统为主，远期以生殖系统为主，其中男性发生比例更高[9]。丁樱等[10]通过对 97 例服用雷公藤多苷的肾脏疾病患儿的追踪调查发现，停药 6 个月后，雷公藤多苷对青春发育期性腺的影响并不明显。同样，姜淼等[11]对服用雷公藤多苷片时年龄 <18 岁、现年龄≥18 岁的患者进行随访，发现雷公藤多苷片和中药联合治疗对成年后生育能力亦未见影响。丁颖教授团队认为，青春期前儿童（婴幼儿除外）的生殖系统尚未发育成熟，理论上，雷公藤对其性腺损伤最小，因此该群体可能为雷公藤制剂的最佳适应人群[12]。

1.2　实验研究　雷公藤制剂常用于制备实验动物卵巢功能早衰模型[13]。肖百全等[14]以成人日用量的 4 倍、10 倍即 37.8 mg·kg^{-1}·d^{-1}、94.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，对大鼠持续给药 90 d 后，发现大鼠动情期减少，子宫脏体系数有所增加，同时子宫内膜下纤维组织增生，内膜皱褶增加，闭锁卵泡增加，卵母细胞数量减少，黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、促卵泡生成素（follicle stimulating hormone，FSH）、雌二醇（estradiol，E2）和孕酮（progesterone，P）水平降低，停止给药 30 d 后，这些表现仍然存在，并表现出明显的量 - 毒、时 - 毒关系。同时，研究发现雷公藤甲素（0.05 g·L^{-1}，处理12 h）可促进体外卵巢颗粒细胞凋亡[15]。目前，多数实验证实，雷公藤多苷致雌性小鼠卵巢功能早衰是可修复的。研究表明，以 40 mg·kg^{-1}·d^{-1}剂量雷公藤多苷片连续灌胃 15 d 可导致雌性小鼠的卵巢功能损伤，停药 10 d 后，小鼠卵巢功能开始恢复[16]。但林慧文等[17]研究发现，雌性小鼠激素水平及卵巢脏器至停在雷公藤造模（灌胃，50 mg·kg^{-1}·d^{-1}，14 d）35 d 尚未恢复正常。实验表明，在性成熟前期使用雷公藤（灌胃，59 mg·kg^{-1}·d^{-1}，84 d）会导致小鼠卵巢某些结构的异常，但损伤具有可逆性，不会对幼鼠成年后的受孕、妊娠、产仔过程及子代的生长发育造成影响[18-19]。

雷公藤对雄性大鼠的损伤表现在生精细胞减少，睾丸进行性缩小、成熟带尾精子减少，精子畸形率和未成熟精子数明显增加[20]。雷公藤多苷对雄性小鼠具有遗传毒性和生殖细胞毒性[21]，其中生殖细胞对雷公藤的敏感性高于体细胞，且雷公藤甲素的毒性作用于精子发生的整个过程[22]，所有生精细胞均可造成明显损伤[23]。研究表明，雷公藤对雄性生殖损伤也是可逆的。唐运革教授团队认为，雷公藤内酯酮是一个潜在的非激素类男性避孕剂。通过对小鼠、食蟹猴的实验研究发现，服用雷公藤内酯酮（0.1 mg·kg^{-1}）3 ~ 4 周和 5 ~ 6 周可分别导致这两种物种雄性不育，而停用雷公藤内酯酮 4 ~ 6 周内其生育能力会得到恢复，且短期或长期服用雷公藤内酯酮均不会引起基于小鼠重要器官的组织学检查及猴子血液学和血清生化分析的可识别的系统毒副作

用[24]。同时,雷公藤对雄性大鼠的生殖毒性具有显著的昼夜变化,于 ZT22 时给药毒性最小,ZT10 时给药毒性最大[25]。冷倩等[26-27]实验发现,雷公藤多苷可损伤青春期大鼠睾丸组织,且对睾丸组织的损伤程度与剂量有关,小剂量(灌胃,6 mg·kg^{-1}、28 d)可引起近期可逆性损伤,大剂量(灌胃,12 mg·kg^{-1},28 d)可致远期损伤,且损伤有迟发性。另研究发现,不同产地(包括湖南、湖北、江苏)的雷公藤多苷对雄性大鼠生殖系统的损伤程度有所不同[28]。

2　雷公藤生殖系统损伤机制

2.1　对雌性生殖系统损伤机制　雷公藤对雌性生殖系统损伤的机制研究主要涉及直接损伤生殖细胞、诱导卵巢细胞凋亡、诱导细胞自噬、抑制血管生成、干扰内分泌、氧化应激、影响肠道菌群等多方面。见表 1。

表 1　雷公藤雌性生殖系统损伤机制

损伤机制	药物	细胞/动物品系	给药方式	剂量	周期	毒性表现/机制
直接损伤生殖细胞	雷公藤多苷片	昆明小鼠	灌胃	13.65 mg·kg^{-1}·d^{-1}、27.30 mg·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	显著降低卵巢生殖干细胞标志物 Mvh、c-kit、Nanog 和 Notch 信号通路分子 Notch1、Hes1 的表达[29]。
诱导卵巢细胞凋亡	雷公藤甲素	CHO 细胞	细胞给药	0.05 g·L^{-1}	12 h	细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase,ERK)磷酸化水平降低,c-fos 水平升高,引起 ERK/c-fos 异常表达有关,促进 CHO 细胞凋亡[15]。
	雷公藤多苷	C57BL/6J 小鼠	灌胃	80 mg·kg^{-1}·d^{-1}	7 d	沉默信息调节因子 1(silence information regulator 1,sirtuin 1,SIRT 1)表达降低,Ac-p53、p53、p21、核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)表达升高,通过 SIRT1/NF-κB/p53/p21 通路,促使细胞凋亡[30]。
	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	75 mg·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	下调磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)信号通路 p-AKT 的表达,抑制通路活性,下调 X 染色体连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein,XIAP)表达,上调凋亡蛋白酶激活因子 1(apoptosis protease activating factor 1,Apaf-1)表达,从而诱导线粒体途径相关的细胞凋亡[31]。
抑制细胞增殖	雷公藤多苷	卵巢颗粒细胞	细胞给药	80 mg·kg^{-1}·d^{-1}	48 h	下调 PI3K、p-AKT、p-mTOR 及上游细胞因子胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)、胰岛素受体底物-1(insulin receptor substance-1,IRS-1)的表达,抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的活性,使有丝分裂信号传递受阻,抑制颗粒细胞增殖[32]。
诱导细胞自噬	雷公藤甲素	SD 大鼠	灌胃	400 μg·kg^{-1}·d^{-1}	60 d	通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路,下调 LAMP2、Cathepsin-D 的表达,上调 PI3K、AKT、mTOR 的磷酸化水平,诱导细胞自噬[33]。
	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	100 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	*Bcl-2* mRNA 表达降低,*Bax*、*Caspase-3*、*p53* mRNA 表达升高,Bcl-2/Bax 比率降低,卵巢组织 NF-κB p65、子宫内膜雌激素受体亚型 α(estrogenreceptoralpha,ERα)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)蛋白表达降低[34]。
	雷公藤甲素	OGCs 细胞	细胞给药	200 nmol·L^{-1}	12 h	LC3Ⅱ免疫荧光表达增强,m-TOR、p62 免疫荧光表达减弱;OGCs 细胞内可见自噬小体[35]。
抑制血管生成	雷公藤多苷	SD 小鼠	灌胃	75 mg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	Cx-37 表达下降,干细胞因子(stem cell factor,SCF)表达上升,抑制子宫内膜血管生成[36]。

续表 1　雷公藤雌性生殖系统损伤机制

损伤机制	药物	细胞/动物品系	给药方式	剂量	周期	毒性表现/机制
	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	40 mg·kg^{-1}·d^{-1}	70 d	卵巢血管中 Endostatin 表达升高，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、胎肝激酶 - 1（fetal liver kinase - 1，Flk - 1）表达降低，造成大鼠卵巢血管生成障碍，血液供应减少，导致卵泡发育障碍[37]。
干扰内分泌	雷公藤多苷片	SD 大鼠	灌胃	5 mg·kg^{-1}·d^{-1}、10 mg·kg^{-1}·d^{-1}、20 mg·kg^{-1}·d^{-1}、50 mg·kg^{-1}·d^{-1}、75 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	降低表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）、*Cx43* mRNA 表达，抑制 EGF、Cx43 两个旁分泌途径[38]
	雷公藤多苷片	SD 大鼠	灌胃	40 mg·kg^{-1}·d^{-1}	15 d	FSH、LH、GnRH 升高，E2 水平降低，5 - HT2a 受体 mRNA 含量升高，多巴胺 D2 受体 mRNA、*smad4* mRNA 水平降低[39]。
氧化应激	雷公藤多苷	C57BL/6 小鼠	皮下注射	35 mg·kg^{-1}·d^{-1}	35 d	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）下降，MAD 升高，NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 1（NOD - like receptor thermal protein domain associated protein 1，NLRP1）、NLRP3、NF - κB 及白细胞介素 - 1β（interleukin - 1β，IL - 1β）、白细胞介素 - 18（interleukin - 18，IL - 18）表达升高，NLRP12 表达下降，激活氧化应激，形成炎症小体[40]。
	雷公藤多苷片混悬液	SD 大鼠	灌胃	50 mg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	SOD 含量减少、MDA 含量增多，卵巢组织 Nrf2、HO - 1 蛋白及 mRNA 水平均降低，通过 Nrf2/HO - 1 信号通路激活氧化应激[41]。
影响肠道菌群	雷公藤多苷片制	SD 大鼠	灌胃	50 mg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	菌群多样性降低，Epsilonbacteraeota 的丰度减少，厚壁菌门和拟杆菌门比例增加[42]。
氧化应激	雷公藤多苷	C57BL/6 小鼠	皮下注射	35 mg·kg^{-1}·d^{-1}	35 d	SOD、CAT、GSH - Px 下降，MAD 升高，NLRP1、NLRP3、NF - κB 及 IL - 1β 和 IL - 18 表达升高，NLRP12 表达下降，激活氧化应激，形成炎症小体[40]。

2.2　对雄性生殖系统损伤机制　雷公藤对雄性生殖系统损伤的机制研究主要涉及直接损伤诱导生精细胞凋亡、氧化应激、基因异常表达、影响细胞增殖、脂质代谢紊乱、损伤线粒体功能、损伤线粒体结构与功能、生精功能障碍等多方面。见表 2。

3　中医药对雷公藤及其相关制剂生殖毒性减毒增效研究

3.1　中药减毒　《本草纲目拾遗》载："雷公藤有大毒。"古时主要通过久煎减轻其毒性，而随着科学技术的进步，现代药理研究为雷公藤的减毒拓宽了思路。临床及实验研究均有报道，单用或配伍单味中药、中药单体成分与中药复方均可不同程度减轻雷公藤制剂的生殖毒性。从中医理论"肾主生殖"出发，现代学者认为，雷公藤致生殖毒性的病机主要为肾精亏虚[62]，减毒主要以补肾为本，益肾填精、调补阴阳之类中药配合活血、疏肝、利湿等治法，可使肾中阴阳平衡，恢复生殖功能[63-64]。

3.2　临床研究　石咏军等[65]研究发现，雷公藤配伍中药复方参芪地黄汤合四物汤能拮抗雷公藤导致的女性患者月经紊乱。祁爱蓉等[66]运用中药经方结合雷公藤制剂治疗，发现患者闭经及精子异常总体发生率有明显差异，对照组为 40%，治疗组降为 20%。杨俊教授发现，健脾益肾方联合半量的雷公

藤多苷片治疗女性慢性肾小球肾炎疗效确切，对性激素水平的影响较小[67]。姜淼[11]通过对儿童时期联合应用雷公藤多苷片与益肾中药的患儿进行随访发现，益肾类中药对使用雷公藤多苷片的患儿可能造成的生殖系统损伤有一定的拮抗作用。临床研究亦表明，口服八珍汤、逍遥丸等补气益血、养血疏肝功效的中药可以对抗雷公藤致女性生育毒性[63]。

3.2.1　实验研究　雷公藤制剂联用单味中药/有效成分、中药复方/中成药的减毒增效的实验研究情况详见表 3、表 4。

表 2　雷公藤雄性生殖系统损伤机制

损伤机制	药物	细胞/动物品系	给药方式	剂量	周期	毒性表现/机制
生精细胞凋亡	雷公藤多苷	C57BL/6 小鼠	灌胃	40 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	通过影响 PI3K/AKT、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、Ras、cAMP 等通路调控生精细胞的增殖与凋亡，造成生殖功能低下[43]
生精细胞凋亡	雷公藤多苷片	SD 大鼠	灌胃	20 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	通过上调 Fas/FasL 信号通路，诱导生精细胞凋亡[44]
	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	9 mg·kg^{-1}·d^{-1}	7 d	上调白细胞介素-9（interleukin-9，IL-9）的表达，从而激活 Caspase-3，引起瀑布效应，通过 AKT/NF-κB 信号通路启动细胞凋亡途径[45]
	雷公藤甲素	TM3 细胞	细胞给药	50 nmol·L^{-1}、100 nmol·L^{-1}、200 nmol·L^{-1}	24 h	破坏 TM3 细胞活性，诱导其凋亡，同时伴随着 AMPK 抑制、AKT/mTOR 通路活化[46]
	雷公藤多苷	SD 雄性幼鼠	灌胃	6 mg·kg^{-1}·d^{-1}、9 mg·kg^{-1}·d^{-1}、12 mg·kg^{-1}·d^{-1}	56 d	下调 SD 幼鼠精子发生相关基因 Herc4 的表达，促进生精细胞凋亡[47]
氧化应激	雷公藤甲素	SD 小鼠	腹腔注射	120 μg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	抑制过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α（α subunit of peroxisome proliferators-activated receptor-γ coactivator-1，PGC-1α）蛋白的表达，使氧化应激水平升高，从而导致组织中 DNA 的氧化损伤[48]
	雷公藤内酯醇	Wistar 大鼠	灌胃	0.025 mg·kg^{-1}·d^{-1}、0.05 mg·kg^{-1}·d^{-1}、0.1 mg·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	SOD、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、葡萄糖 6-磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase，G-6-PD）、Na^+-K^+-ATPase、Ca^+-Mg^+-ATPase 含量降低，睾丸组织 GSH-Px 和 β-G 下降，对睾丸组织有脂质过氧化作用[49]
基因异常表达	雷公藤甲素	秀丽隐杆线虫	灌胃	0.02 mg·L^{-1}、0.2 mg·L^{-1}、2.0 mg·L^{-1}	48 h	通过抑制 him-5 雄虫精子发生通路相关基因 spe-10、spe-15、fer-1 和 folt-1 表达水平，抑制精细胞形态发育以及精子的形态、功能发育，降低 him-5 雄虫的生育力[50]
	雷公藤内酯酮	Wistar 大鼠	灌胃	200 μg·kg^{-1}·d^{-1}	56 d	增加精子细胞 *cyclin D1* 和 *Cdk4* 基因的表达，抑制附睾精核蛋白的生物合成[51]
基因异常表达	雷公藤多苷	BALB/c 小鼠	灌胃	20 mg·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	调节生殖基因 DDX3Y、B 细胞淋巴瘤-6（B-cell lymphoma-6，BCL-6）和信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3），损伤生精细胞[52]
影响细胞增殖	雷公藤多苷	小鼠睾丸支持细胞	灌胃生药	0.009 mg·g^{-1}·d^{-1}	7 d	G1 期细胞数占比增多，S 期细胞数占比减少，作用于细胞的 G1 期和 S 期，可以阻断细胞增殖，抑制细胞生长[53]

续表 2　雷公藤雄性生殖系统损伤机制

损伤机制	药物	细胞/动物品系	给药方式	剂量	周期	毒性表现/机制
影响细胞增殖	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	40 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	抑制细胞 Ki67、睾丸组织 *ki67* mRNA 表达，抑制生精细胞增殖[54]
	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	40 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	抑制 SCF 及其 mRNA 表达水平，抑制精原干细胞的分裂和增殖[55]
脂质代谢紊乱	雷公藤甲素	TM4 细胞	细胞给药	40 nmol·L^{-1}、80 nmol·L^{-1}、160 nmol·L^{-1}、320 nmol·L^{-1}、640 nmol·L^{-1}	24 h	通过蛋白激酶 D1(protein kinase D1，PKD1)/组蛋白去乙酰化酶 7(histone deacetylase 7，HDAC7)/叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1，FOXO1)信号通路的抑制，介导 CD36 表达的调控，诱导脂质代谢紊乱和 ATP 缺乏，损伤睾丸支持细胞[56]
	雷公藤内酯	SD 小鼠	腹腔注射	60 μg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	介导的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators－activated receptors，PPARs)下调，导致睾丸脂质和能量代谢异常，从而损伤精子的发生[57]
	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	20 mg·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	Cox7a2 mRNA 表达水平显著升高，抑制线粒体能量代谢[58]
损伤线粒体结构与功能	雷公藤多苷	BALB/c 小鼠	灌胃	8 mL·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	使线粒体通透性转换孔发生改变，线粒体膜电位失去稳定，从而影响线粒体三羧酸循环功能，使精子活力下降[59]
	雷公藤多苷	BALB/c 小鼠	灌胃	40 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	损伤精子尾部线粒体的超微结构，降低精子线粒体膜电位，抑制精子发生
生精功能障碍	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	20 mg·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	抑制支持细胞的分泌功能，损伤生精功能[60]
	雷公藤多苷	SD 大鼠	灌胃	7.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}、15 mg·kg^{-1}·d^{-1}、22.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}、45 mg·kg^{-1}·d^{-1}	40 d	下调影响表观遗传修饰的组蛋白 H3K9 二甲基化水平，影响生精功能[61]

表 3　雷公藤制剂联用单味中药/有效成分减毒增效研究

单味药/有效成分	作用	属种	给药方式	剂量	周期	减毒增效机制
菟丝子黄酮	减毒	昆明小鼠	灌胃	150 mg·kg^{-1}·d^{-1}、300 mg·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	通过 Notch 信号通路升高 Mvh、c－kit、Nanog、Notch1、Hes1 表达水平，调控卵巢生殖干细胞途径，缓解生殖毒性[29]
		SD 大鼠	灌胃	100 mg·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	降低 S 期细胞百分率、生精细胞凋亡率，增加 SCF/c－kit、C－myc 和 CREM 蛋白表达，改善对生精细胞的损伤作用[68]
金丝桃苷	减毒	BALB/c 小鼠	灌胃	75 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	通过 Nrf－2/HO－1 抗氧化应激和 PI3K/AKT 抗凋亡途径改善 TG 诱导的 POI 小鼠卵巢储备功能的下降[69]
益母草	减毒增效	SD 大鼠	灌胃	0.4 mL·100 g^{-1}	21 d	提高 E2 水平，改善大鼠子宫内环境及促进卵巢功能的恢复。通过调控细胞凋亡和蛋白表达保护卵巢组织细胞，减轻卵巢组织损害，降低生殖毒性作用[70]
枸杞多糖	减毒	SD 大鼠	灌胃	160 mg·kg^{-1}·d^{-1}	84 d	激活 NF－κB 信号通路，抑制生殖细胞凋亡[71]

续表 3　雷公藤制剂联用单味中药/有效成分减毒增效研究

单味药/有效成分	作用	属种	给药方式	剂量	周期	减毒增效机制
		人卵巢颗粒细胞	细胞给药	200 mg·L^{-1}	24 h	降低 Caspase3、Bax 因子的表达，上调 Bcl－2 表达量，抑制卵巢颗粒细胞的凋亡[72]
		SD 大鼠	灌胃	160 mg·kg^{-1}·d^{-1}	56 d	上调睾丸 Herc4 表达，抑制生精细胞凋亡[47]
金钱草	减毒	SD 小鼠	灌胃	CA20 mg·kg^{-1}·d^{-1}、Rut12 mg·kg^{-1}·d^{-1}、Que10 mg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	调控 p38 MAPK/ERK1/2/Nrf2/HO－1 信号通路，从而增强睾丸的抗氧化防御、减轻细胞坏死，和核碎裂溶解有关[73]
金钱草	减毒	SD 大鼠	灌胃	1.6 g·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	调节性激素水平及 Bcl－2/Bax 蛋白的平衡，改善卵巢的功能[74]
藏红花素	减毒	SD 小鼠	灌胃	100 mg·kg^{-1}·d^{-1}	7 d	T－SOD 活性、*Bcl－2* mRNA 表达升高，通过抗氧化应激作用减轻 TP 诱导小鼠的睾丸损伤[75]
黄芪	减毒	大鼠卵巢颗粒细胞	细胞给药	400 mg·L^{-1}	24 h	增加 *FasL*、*Caspase－8*、*Caspase－3* mRNA 及蛋白表达水平，提高细胞存活率，降低凋亡[69]
紫云英苷	减毒	昆明小鼠	腹腔注射灌胃	15 mg·kg^{-1}、30 mg·kg^{-1} 60 mg·kg^{-1}	14 d	缓解睾丸内氧化应激状态，从而减少睾丸细胞凋亡[76]
五味子	减毒	SD 大鼠	灌胃	2.8 g·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	提高 INH－B、FSH 水平（$P<0.05$，$P<0.01$），以酒五味子效果最优，且均能改善大鼠睾丸组织病理形态，炮制品效果优于生品[77]
白藜芦醇	减毒	SD 大鼠	灌胃	20 mg·kg^{-1}·d^{-1}、50 mg·kg^{-1}·d^{-1}、80 mg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	抗米勒管激素（anti－Müllerian hormone，AMH）、E2 水平降低，LH、FSH 水平升高，以 50 mg·kg^{-1}浓度白藜芦醇灌胃治疗 POI 大鼠效果最好[78]
		SD 大鼠	灌胃	20 mg·kg^{-1}·d^{-1}、40 mg·kg^{-1}·d^{-1}、80 mg·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	p－PI3K、p－AKT、p－mTOR、Bcl－2 表达升高，Bax 和 Caspase－3 表达降低，激活了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，并抑制了颗粒细胞凋亡[79]
薯蓣皂苷元	减毒	昆明种小鼠	灌胃	0.5 g·kg^{-1}·d^{-1}、1 g·kg^{-1}·d^{-1}、2 g·kg^{-1}·d^{-1}	14 d	提高睾丸组织中 SOD 活性，降低 MDA 含量，缩短雷公藤多苷诱导的少弱精子症小鼠勃起潜伏期，提高精子质量及生殖器官、免疫器官的脏器系数[80]
黄芩素	减毒	BALB/C 小鼠	灌胃	100 mg·kg^{-1}·d^{-1}、500 mg·kg^{-1}·d^{-1}	50 d	升高 SOD 活性，GSH－Px 水平，降低 MDA 水平，上调 TrxR 表达量，提高小鼠卵巢组织的抗氧化能力，对雷公藤甲素诱导的卵巢损伤起到保护作用[81]
黄芩素	减毒	大鼠卵巢颗粒细胞	细胞给药	50 μmol·L^{-1}、100 μmol·L^{-1}、321 μmol·L^{-1}、200 μmol·L^{-1}	24 h	下调 Bax 表达，上调 Bcl－2 表达，改变卵巢颗粒细胞的抗凋亡及抗氧化能力，保护雷公藤甲素诱导的细胞凋亡[82]
苍术	减毒增效	C57BL/6 小鼠	灌胃	4 mg·kg^{-1}·d^{-1}、6 mg·kg^{-1}·d^{-1}	15 d	诱导 CYP3A 蛋白表达，上调 mRNA 表达水平，减轻 TP 所致毒性，抑制 IL－6、IL－1 水平，抑制 NO 合成释放，减轻炎症反应，增强其抗炎作用[83]
淫羊藿	减毒	大鼠	灌胃	30 mg·kg^{-1}·d^{-1}	180 d	卵巢结构未见明显异常，闭锁卵泡数量较模型组减少，卵巢颗粒细胞活力较模型组增强[84]
葛根	减毒	SD 大鼠	灌胃	2.5 g·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	增加内源性雌激素分泌，改善卵巢功能早衰[85]
肉苁蓉	减毒	Balb/C 小鼠	灌胃	10 g·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	上调睾丸生殖相关基因 Dzip1、下调 Fas、c－jun、Wnt4 的表达，拮抗雷公藤生殖毒性[86]
野山楂	减毒	SD 大鼠	灌胃	1.8 g·kg^{-1}·d^{-1}、5.4 g·kg^{-1}·d^{-1}、18 g·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	恢复精子超微结构，提高不育症模型雄鼠的生育力[87]

表 4　雷公藤制剂联用中药复方/中成药减毒增效研究

治法	中成药/中药复方	属种	给药方式	剂量	周期	减毒增效机制
补肾滋阴	左归丸	SD 大鼠	灌胃	6 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	恢复下丘脑－垂体－睾丸轴的作用，调控生殖内分泌激素[88]
		SD 大鼠	灌胃	6 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	上调 Ki67 蛋白及 mRNA 的表达，促进生精细胞增殖，提高各级生精细胞的数量并改善其功能，最终提高精子质量[54]
补肾滋阴	左归丸	SD 大鼠	灌胃	6 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	上调 SCF 及其 mRNA 表达水平，促进精原干细胞的分裂和增殖，抑制生精细胞凋亡[55]
	六味地黄丸	SD 大鼠	灌胃	1 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	大鼠总胎仔数及胎仔离乳存活增高，较好地恢复雷公藤多苷对生育能力的影响
	一贯煎	SD 大鼠	灌胃	10 mL·kg^{-1}·d^{-1}	49 d	提高 T－SOD、CAT 水平，降低 MDA、Caspase－3 水平，拮抗卵巢功能早衰大鼠过氧化状态[89]
	生地黄汤	SD 大鼠	灌胃	3 g·kg^{-1}·d^{-1}、6 g·kg^{-1}·d^{-1}、12 g·kg^{-1}·d^{-1}	21 d	通过增强抗氧化能力，促进血清雌、孕激素分泌，增加子宫黏膜腺上皮细胞和卵巢颗粒细胞 ER 的表达，改善子宫和卵巢的形态及功能，缓解卵巢功能早衰[90]
	二至丸	SD 大鼠	灌胃	50 mg·kg^{-1}·d^{-1}	36 d	调节卵巢功能早衰大鼠血清性激素水平，通过下调血清中 LH、FSH 水平、上调 E、P 水平，以增加卵巢功能早衰大鼠卵巢颗粒细胞 ERβ 的表达，从而刺激卵泡生长，增加子宫腺体数[91]
补肾益精	五子衍宗丸	SD 大鼠	灌胃	0.35 g·kg^{-1}·d^{-1}、0.7 g·kg^{-1}·d^{-1}、1.4 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	促进睾丸组织中抑凋亡相关蛋白 Bcl－2 表达，抑制促凋亡相关蛋白 Bax、Caspase－3、Caspase－9 的表达[92]
		C57 小鼠	灌胃	1.5 g·kg^{-1}·d^{-1}、3.0 g·kg^{-1}·d^{-1}、6.0 g·kg^{-1}·d^{-1}	40 d	通过抑制炎症因子 IL－1a、IL－6、IL－17a 和 TNF－α 水平，调节睾丸支持细胞紧密连接结构，改善生精功能[93]
		SD 大鼠	灌胃	0.5 g·kg^{-1}·d^{-1}、1.0 g·kg^{-1}·d^{-1}、2.0 g·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	增加 LC3、LAMP－2 表达，减少自噬小体数量，通过提高细胞自噬水平，改善生精功能[94]
	菟丝子－枸杞子药对	SD 大鼠	灌胃	3 g·kg^{-1}	28 d	通过调控 SCF/c－kit－PI3K－Bcl－2 信号通路促进生精细胞增殖，抑制生精细胞凋亡[95]
		SD 大鼠	灌胃	6 g·kg^{-1}	28 d	修复血睾屏障损伤，增加 Occludin、ZO－1 和 connexin 43、β－catenin 和 N－cadherin 的蛋白表达，改善生精功能障碍[96]
		SD 大鼠	灌胃	0.45 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	激素分泌和 PI3K 及 p－AKT 蛋白表达改善，超微组织结构得到一定恢复[97]
	新加苁蓉菟丝子丸	SD 大鼠	灌胃	1.2 g·mL^{-1}、2 g·mL^{-1}	14 d	通过下调自噬相关分子 LAMP2、Cathepsin－D 的表达，从而促进卵泡发育，修复受损的卵巢功能[33]
补肾益精	减味寿胎丸	SD 大鼠	灌胃	1.875 g·kg^{-1}·d^{-1}、7.5 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	提高卵巢对促性腺激素的反应性，调节卵巢内分泌激素的水平，改善卵巢血液供应及组织形态，从而恢复和改善卵巢功能[98]
	补肾益精汤	SD 大鼠	灌胃	3 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	增加特异性钙通道 *CatSper1* mRNA 表达，增加其精子呼吸功能及能量代谢[99]

续表 4　雷公藤制剂联用中药复方/中成药减毒增效研究

治法	中成药/中药复方	属种	给药方式	剂量	周期	减毒增效机制
	麒麟丸	SD 大鼠	灌胃	1.62 g·kg^{-1}·d^{-1}、3.24 g·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	改善生殖激素水平，减轻氧化应激损伤，改善大鼠睾丸组织形态，对生殖系统有较好的保护作用[62]
补肾健脾	益肾健脾方	BALB/c 小鼠	灌胃	1.75 g·kg^{-1}·d^{-1}、2.7 g·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	通过改善小鼠精子线粒体通透性转换孔，从而改善精子的能量代谢，提高精子质量，改善睾丸精子的发生及成熟[59]
补肾活血	补肾活血方	SD 大鼠	灌胃	30 mg·kg^{-1}·d^{-1}、60 mg·kg^{-1}·d^{-1}	180 d	生长卵泡数量增加，闭锁卵泡数量降低，有效降低雷公藤甲素对大鼠的卵巢毒性[100]
	益肾通络方	SD 大鼠	灌胃	0.675 g·kg^{-1}·d^{-1}、2.7 g·kg^{-1}·d^{-1}	30 d	上调弱精子症大鼠 CatSper1 表达，上调睾丸组织 PI3K－AKT－mTOR 通路相关蛋白及 mRNA 表达，改善雷公藤多苷诱导的少弱精子症 SD 模型大鼠精子质量及睾丸组织病理形态变化[101]
补肾利湿	补肾利湿方	SD 大鼠	灌胃	9 g·kg^{-1}·d^{-1}、18 g·kg^{-1}·d^{-1}、27 g·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	提高 SD 大鼠精子中精核蛋白 P1 及其 mRNA 表达，降低畸形精子的比例[102]
补肾疏肝	益肾疏肝汤	卵巢颗粒细胞	灌胃	16.38 g·kg^{-1}·d^{-1}	7 d 制备含药血清	增加 Bcl－2、p－PI3K、p－AKT、p－mTOR 蛋白表达水平，抑制 Bax、cl－caspase－3 蛋白水平，通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制卵巢颗粒细胞凋亡[103]
	补肾调肝方	SD 大鼠	灌胃	2.73 g·kg^{-1}、5.46 g·kg^{-1}	20 d	显著改善卵巢储备功能下降合并慢性心理应激大鼠的卵巢储备和海马功能[104]
补肾调冲	补肾调冲方	SD 大鼠	灌胃	6 g·kg^{-1}·d^{-1}、12 g·kg^{-1}·d^{-1}、24 g·kg^{-1}·d^{-1}	36 d	大鼠血清 FSH、LH 降低，E2 升高，卵巢组织 VEGF、bFGF 表达升高，为卵泡发育提供基础，复苏即将凋亡的卵泡，增强卵巢功能[105]
		SD 大鼠	灌胃	2.5 mL·kg^{-1}、5 mL·kg^{-1}、10 mL·kg^{-1}	36 d	通过促进卵巢 *EGF*、*Cx43* mRNA 表达这一旁分泌调控途径实现，改善雷公藤多苷所致卵泡发育障碍[105]
其他治法	加味补中益气汤	BALB/c 小鼠	灌胃	1.35 mg·kg^{-1}·d^{-1}、2.70 mg·kg^{-1}·d^{-1}	28 d	调节小鼠精子线粒体功能（改善线粒体膜电位及超微结构），改善睾丸精子发生，提高精子质量[106]
	四物汤	SD 大鼠	灌胃	120 g·d^{-1}、60 g·d^{-1}	18 d	调节肠道菌群多样性，改善卵巢功能[42]
	当归芍药散	SD 大鼠	灌胃	3.96 g·kg^{-1}·d^{-1}，7.92 g·kg^{-1}·d^{-1}，15.84 g·kg^{-1}·d^{-1}	15 d	调控 TGF－β_1/Smads 信号通路，升高 TGF－β－1、TGF－β－1R 蛋白及 *Smad2*、*Smad3* mRNA 水平，降低 *Smad7* mRNA 表达，改善 DOR 大鼠卵巢储备功能[107]
	逍遥丸	Wistar 大鼠	灌胃	54 g·kg^{-1}·d^{-1}、27 g·kg^{-1}·d^{-1}	35 d	通过其类激素作用直接作用于卵巢，改善模型大鼠卵巢颗粒细胞的凋亡，从而调节性腺轴激素的分泌，改善性腺轴的功能[108]

3.2　针灸减毒　针灸在中医学中占有重要地位，研究表明，针刺、艾灸可有效减轻雷公藤对人体生殖系统的损伤[109]。临床选穴以肾俞、关元、中脘、三阴交、足三里等补肾健脾、益气滋阴为主。实验证实，针刺能通过抑制炎症反应、减轻氧化应激、恢复卵巢储备功能减退模型的动情周期，有效调节性激素水平，减轻雷公藤多苷片所致卵巢损伤[110]。研究发现，艾灸可有效调节 Nrf2/HO－1 信号通路，减轻雷公藤引起的大鼠炎症反应，降低卵巢功能早衰大鼠的动情周期失常，提升血清性激素水平及抗氧化应激能力[41,111]。

3.3　其他疗法　杨阳[112]通过对小鼠进行中极穴、关元穴、肓俞穴和大赫穴穴位埋线发现，穴位埋线能使小鼠的 E2 和 P 维持在正常水平，有效改善雷公藤所致肾虚型卵巢功能早衰。王冰[113]研究表明，穴位敷贴有助于提高 E2 水平，减少 FSH 含量，促进卵泡发育，抑制卵泡细胞过度闭锁，其机制可能与 AMH、INHB 的增加有关。

3.4　炮制减毒　炮制是指中药材在应用或制成剂型前加工处理的过程。雷公藤炮制解毒主要有净制、加热及加辅料 3 种解毒方式[114]。宋玲玲等[115]通过醋炙法和金钱草、绿豆、白芍、甘草的煎煮方法，成功降低了雷公藤所致小鼠生殖毒性，可能是通过阻止睾丸细胞的凋亡、调节脂质过氧化/抗氧化平衡实现的。

4　总结与展望

雷公藤作为一种传统中草药，广泛用于各种免疫性疾病的治疗。雷公藤生殖毒性的特点是正常剂量下服用亦可导致生殖毒性，这与其他中药因不合理用药如违反禁忌证、用法用量不当致毒副反应的情况不同。雷公藤及其相关制剂所致生殖系统损伤的发生率较高，且机制复杂。目前，市场上的雷公藤制剂种类繁多，今后的实验研究中，需加强对不同厂家、药物规格及剂型的比较，以期发掘更为安全有效的制剂，以利于临床使用。同时，可基于基因组学、蛋白质组学等方法进一步开展雷公藤及其制剂的生殖毒性及其减毒增效研究，为临床合理用药提供参考。

参考文献：

[1]SONG C Y，XU Y G，LU Y Q. Use of Tripterygium wilfordii Hook F for immune－mediated inflammatory diseases：progress and future prospects[J]. J Zhejiang Univ Sci B，2020，21(4)：280－290.
[2]孙萍萍，张天娇，许可嘉，等. 雷公藤及其制剂临床不良反应分布特点随机对照试验的系统评价[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2015，17(9)：1899－1905.
[3]徐颖，樊媛芳，赵元，等. 近 40 年雷公藤生殖毒性研究概述[J]. 中国中药杂志，2019，44(16)：3406－3414.
[4]王丽，张伶俐. 雷公藤多苷片致可逆性卵巢早衰 1 例[J]. 中华妇幼临床医学杂志：电子版，2011，7(2)：165.
[5]谷春霞，陶学濂，葛秦生，等. 雷公藤多甙片所致闭经原因的探讨[J]. 中国医学科学院学报，1989，11(2)：151－153.
[6]苏全胜，于德勇，薛艳龙. 雷公藤对男性生殖系统影响的临床观察(附 18 例报告)[J]. 江苏医药，1987，13(12)：666－667.
[7]陈桂基，陈义开. 雷公藤多苷致睾丸炎[J]. 药物不良反应杂志，2000，2(1)：56.
[8]谢宝官，钟文，蒙姝丽. 雷公藤多甙片副作用的临床观察[J]. 广西医学，2002，24(4)：576－579.
[9]崔雅璠，丁樱. 雷公藤多苷片在儿童应用中安全性评价的文献分析[J]. 检验医学与临床，2017，14(6)：874－876.
[10]丁樱，杨晓青，李向峰，等. 中成药雷公藤多苷对儿童性腺发育的影响[J]. 中医儿科杂志，2013，9(1)：20－23，1.
[11]姜淼，韩珊珊，张霞，等. 雷公藤多苷片联合中药对儿童成年后生育能力影响的远期随访[J]. 中国中药杂志，2019，44(16)：3558－3561.
[12]李阳，韩姗姗，代彦林，等. 基于“有故无殒”思想探讨雷公藤制剂对儿童的性腺毒性[J]. 中国中医基础医学杂志，2023，29(4)：692－696.
[13]李芳媛. 卵巢早衰动物模型的建立[J]. 中国计划生育学杂志，2021，29(8)：1770－1775.
[14]肖百全，雷夏凌，黄远铿，等. 雷公藤多苷对 SD 大鼠生殖系统毒性的研究[C]. 武汉：中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛，2015.
[15]刘宴娟，祁爱蓉，路遥，等. 雷公藤甲素对中国仓鼠卵巢细胞凋亡的影响及黄体酮的干预效果[J]. 广西医学，2019，41(3)：341－343，365.
[16]梁爽，田舸，田燕，等. 雷公藤多苷致小鼠卵巢早衰后的自然修复时间探讨[J]. 大连医科大学学报，2010，32(2)：146－150.
[17]林慧文，吴哲，梁莹，等. 雷公藤多苷片诱导卵巢早衰模型小鼠的自身修复性研究[J]. 广州医药，2019，50(5)：1－5.
[18]崔瑞琴，丁樱. 雷公藤多苷致雌性幼鼠卵巢损伤及可逆性研究[J]. 毒理学杂志，2008，22(4)：303－305.
[19]崔瑞琴，丁樱. 雷公藤多苷对雌性幼鼠雌激素及其受体表达的影响[J]. 宁夏医学杂志，2009，31(5)：391－392.
[20]GE J C，QIAN Q，GAO Y H，et al. Toxic effects of Tripterygium glycoside tablets on the reproductive system of male

rats by metabolomics, cytotoxicity, and molecular docking [J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154813.
[21]魏云丽,阳帆,林红英,等. 雷公藤对雄鼠的生殖毒性研究进展[J]. 中兽医医药杂志,2022,41(6):36 - 39.
[22]郭健敏,黄远铿,雷夏凌,等. 雷公藤多苷对雄性 SD 大鼠生殖系统损伤的动态变化及其可能机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2018,32(6):469 - 476.
[23]修晓宇. 雷公藤甲素对 C57BL/6 小鼠睾丸生精细胞毒性作用的研究[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
[24]CHANG Z L, QIN W B, ZHENG H L, et al. Triptonide is a reversible non - hormonal male contraceptive agent in mice and non - human Primates [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):1253.
[25]高囡囡. 雷公藤多苷致 CIA 雄性大鼠生殖毒性的昼夜变化研究[D]. 承德:承德医学院,2022.
[26]冷倩,崔瑞琴,陆彪. 雷公藤多苷对青春期大鼠睾丸组织及 c - kit 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(10):832 - 836.
[27]冷倩. 雷公藤多苷对青春期大鼠睾丸组织的影响及其机制的研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2012.
[28]吴夏颖,崔瑞琴,史晓琴. 不同产源雷公藤多苷对睾丸组织病理及生精细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(1):28 - 30.
[29]杨一博,徐颖,王璐,等. 基于 Notch 信号通路探索菟丝子总黄酮配伍雷公藤多苷对生理小鼠卵巢生殖干细胞的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(5):9 - 15.
[30]邓敦,吴阳,申思楠,等. 护卵汤对早发性卵巢功能不全模型小鼠 SIRT1/NF - κB/p53/p21 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(15):36 - 42.
[31]王蓉. 新加归肾丸对雷公藤多苷致卵泡发育障碍模型大鼠 p - AKT、XIAP、Apaf - 1 影响的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
[32]陆柳如. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究补肾活血法修复雷公藤多苷致卵泡发育障碍的分子机制[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
[33]陈星. 新加苁蓉菟丝子丸治疗卵巢功能低下类疾病临床验案分析与促进卵泡发育作用机制的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
[34]温丹婷,彭潇,郑玮琳,等. 基于 Bcl - 2/Bax 凋亡探讨仙子益真胶囊对大鼠卵巢储备功能减退的作用机制[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(7):1615 - 1621.
[35]阮菲,沈炜,吕焰,等. 陈氏培元汤含药血清对卵巢颗粒细胞自噬的调控作用[J]. 中国现代应用药学,2022,39(15):1944 - 1948.
[36]赵阳春,江丽燕,胡凤英,等. 雷公藤多苷致 DOR 小鼠子宫内膜生长发育及卵巢相关干细胞因子、缝隙连接蛋白表达变化[J]. 中国妇幼健康研究,2021,32(4):532 - 536.
[37]付雨,吴克. 雷公藤多苷对大鼠卵巢血管生成及血供的影响[J]. 四川中医,2011,29(6):50 - 52.
[38]杨涓,高慧,韩冰,等. 雷公藤多苷对大鼠卵泡发育及其旁分泌调控机制的影响[J]. 中国药房,2011,22(31):2886 - 2889.
[39]吴志明,史晓东,郭健,等. 补肾调经方基于下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴防治雷公藤多苷所致月经不调机制研究[J]. 江西医药,2020,55(5):520 - 525.
[40]王维贵,郭路,刘晓程,等. 二甲双胍通过抑制 NLRP1 等炎症小体改善小鼠卵巢储备的作用[J]. 老年医学与保健,2022,28(2):390 - 397.
[41]汪倩,卢鸽,解子婧,等. 艾灸对卵巢储备功能减退大鼠 Nrf2/HO - 1 信号通路的影响[J]. 中国针灸,2021,41(1):53 - 58.
[42]朱敏,周阁,段金廒. 四物汤对卵巢功能低下模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(17):25 - 32.
[43]管斯琪,何军琴,王景尚,等. 雷公藤多苷对小鼠生殖毒性机制的转录组学研究[J]. 中国性科学,2021,30(11):1 - 5.
[44]张培海,陈帝昂,董良,等. 强精片对不育模型 SD 大鼠细胞凋亡通路 Fas/FasL 的影响[J]. 中华男科学杂志,2016,22(3):246 - 251.
[45]张丹阳. 补肾复方中药对雷公藤多苷诱导睾丸支持细胞凋亡的干预机制研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2020.
[46]叶小云,陈亮. 雷公藤甲素介导 AMPK/AKT/mTOR 通路对小鼠 TM3 睾丸间质细胞活性的影响[J]. 中华男科学杂志,2019,25(9):787 - 791.
[47]马力,史晓琴,闫亚飞,等. 枸杞多糖促进雷公藤多苷致雄鼠生殖损伤修复的机制研究[J]. 宁夏医学杂志,2016,38(2):96 - 99.
[48]任朝兴,朱志铭,顾春阳,等. 雷公藤甲素抑制 PGC - 1α 诱导的小鼠睾丸和附睾损伤及其分子作用机制[J]. 生物加工过程,2021,19(6):649 - 656.
[49]黄郑隽,阙慧卿,彭华毅,等. 雷公藤内酯醇对雄性大鼠的生殖毒性及其机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(23):4655 - 4659.
[50]阮秦莉,俞辰亚代,华永庆,等. 雷公藤甲素对模式生物雄性秀丽隐杆线虫的生殖毒性作用[J]. 中成药,2018,40(5):1009 - 1014.
[51]王岚,叶惟三,惠玲. 雷公藤内酯酮的雄性抗生育作用及其作用机制[J]. 中国医学科学院学报,2000,22(3):223.
[52]LI J, HUANG D, HE L Q. Effect of Roucongrong (Herba Cistanches Deserticolae) on reproductive toxicity in mice induced by glycoside of Leigongteng (Radix Et Rhizoma Tripterygii)[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(3):324 - 328.

[53]张丹阳,王璐,王宇欣,等. 补肾益精丸对雷公藤多苷诱导睾丸支持细胞损伤的影响[J]. 河南中医,2020,40(2):216 - 220.
[54]李霄,王继升,代恒恒,等. 左归丸对不育症 SD 大鼠 Ki67 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. 中医学报,2019,34(3):537 - 540.
[55]王彬,李霄,马凰富,等. 左归丸对少弱精子症模型大鼠睾丸组织干细胞因子及其 mRNA 表达的影响研究[J]. 中国全科医学,2018,21(3):334 - 337.
[56]罗立,卢树宏,张嘉慧,等. 雷公藤甲素对小鼠睾丸支持细胞人白细胞分化抗原 36 蛋白表达及脂质代谢水平的影响[J]. 药物评价研究,2022,45(7):1266 - 1273.
[57]MA B,QI H H,LI J,et al. Triptolide disrupts fatty acids and peroxisome proliferator - activated receptor (PPAR) levels in male mice testes followed by testicular injury: a GC - MS based metabolomics study[J]. Toxicology,2015,336:84 - 95.
[58]张秀平,刘保兴,秦茂,等. 五子衍宗丸对肾精亏虚证大鼠细胞色素 C 氧化酶 7a2 及细胞外信号调节激酶磷酸化水平表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(12):806 - 810.
[59]盛文,何清湖,商建伟. 基于线粒体通透性转换孔探讨益肾健脾方对少弱精子症小鼠的作用机制[J]. 时珍国医国药,2019,30(5):1076 - 1078.
[60]XU Y P,LIU B X,ZHANG X P,et al. A Chinese herbal formula,Wuzi Yanzong pill,improves spermatogenesis by modulating the secretory function of Sertoli cells[J]. Chin J Integr Med,2014,20(3):194 - 199.
[61]XIONG J,WANG H,GUO G M,et al. Male germ cell apoptosis and epigenetic histone modification induced by Tripterygium wilfordii Hook F[J]. PLoS One,2011,6(6):e20751.
[62]陈文娟,吴晶金. 雷公藤毒性及中药配伍减毒研究进展[J]. 中成药,2023,45(2):499 - 503.
[63]孙利辉,丁樱,韩姗姗,等. 基于文献挖掘探讨中药减轻雷公藤雌性生殖毒性的规律分析[J]. 中草药,2023,54(6):1886 - 1895.
[64]姜淼,张海波,张霞,等. 雷公藤多苷不良反应及配伍减毒研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(5):64 - 66.
[65]石咏军,刘冠贤,钟家浩,等. 中西医结合四联疗法治疗肾病综合征型 IgA 肾病的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(1):20 - 22.
[66]祁爱蓉,文善适,傅博,等. 中医辨证联合雷公藤多苷片治疗慢性肾炎的临床观察[J]. 云南中医学院学报,2018,41(2):51 - 54.
[67]杨俊,易无庸. 健脾益肾法治疗雷公藤多甙片所致慢性肾小球肾炎女性患者性腺损害的临床观察[J]. 北方药学,2017,14(4):17 - 18.
[68]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.
[69]马蔚蓉,谈勇. 金丝桃苷改善雷公藤诱导的 POI 小鼠卵巢储备的作用及机制[J]. 四川大学学报:医学版,2021,52(3):458 - 466.
[70]杜星海. 雷公藤配伍益母草治疗类风湿性关节炎实验研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2020.
[71]李一田. 基于 NF - κB 信号通路研究枸杞多糖拮抗雷公藤多苷生殖损伤作用机制[D]. 银川:宁夏医科大学,2020.
[72]楚玉凤,王静,王彤,等. 枸杞多糖减轻雷公藤多苷致卵巢颗粒细胞损伤的研究[J]. 宁夏医科大学学报,2022,44(5):466 - 471.
[73]巫晓慧,王君明,李炳印,等. 从成分配伍和睾丸毒性探究"金钱草杀雷公藤毒"的相杀减毒机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(5):2781 - 2787.
[74]周彤,陈峰荣,尚坤. 女贞子及其炮制品对卵巢早衰大鼠卵巢功能的差异性影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(9):2170 - 2174.
[75]严银银,闫敏,武香香,等. 藏红花素对雷公藤甲素致小鼠脏器损伤的保护作用研究[J]. 中国药房,2021,32(19):2320 - 2326.
[76]张杰,赵昂,鲍晓文,等. 紫云英苷对雷公藤甲素所致小鼠睾丸损伤的保护作用[J]. 生物加工过程,2020,18(3):369 - 374.
[77]赵芷含,王馨雅,王晓婷,等. 五味子及其炮制品对肾精亏虚大鼠的治疗作用[J]. 中成药,2019,41(4):920 - 923.
[78]李宁,刘丽丽. 白藜芦醇治疗 POI 大鼠药物浓度筛选[J]. 中国临床解剖学杂志,2018,36(2):206 - 210.
[79]李宁. 白藜芦醇对早发性卵巢功能不全模型大鼠激素水平影响及作用机制研究[D]. 锦州:锦州医科大学,2018.
[80]周茜,肖娜,赵雪红,等. 山药提取物薯蓣皂苷元对小鼠生殖系统的保护作用[J]. 信息记录材料,2017,18(4):168 - 171.
[81]黄燕. 黄芩素对雷公藤甲素诱导的小鼠卵母细胞损伤的保护作用[J]. 中草药,2017,48(23):4946 - 4951.
[82]陶旻枫,于敬龙,杨维. 黄芩素对雷公藤甲素诱导的大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的保护作用[J]. 上海中医药大学学报,2017,31(3):85 - 89.
[83]许海淼. 茅苍术水提物中 6 种单体化合物对雷公藤内酯醇减毒增效研究[D]. 镇江:江苏大学,2016.
[84]邹颜红,祁爱蓉,徐缘钊,等. 雷公藤甲素所致的 SD 大鼠卵巢损伤及淫羊藿苷联合三七总皂苷的干预作用[J]. 广西医学,2021,43(17):2100 - 2103,2110.
[85]史晨旭,杜佳蓉,吴威,等. 葛根化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药,2021,23(12):2177 - 2195.

[86]张昕贤,黄迪,刘楠楠,等. 雷公藤多苷诱导小鼠睾丸生殖相关基因异常表达及补肾中药的干预作用[J]. 中华男科学杂志,2012,18(5):466 - 471.
[87]胡廉,徐惠敏,熊锦文,等. 野山楂根拮抗雷公藤多苷对雄性大鼠生殖损伤作用的研究[J]. 中国中药杂志,2006,52(18):1521 - 1525.
[88]王继升,李海松,鲍丙豪,等. 左归丸对生精障碍大鼠模型生殖激素水平及精子质量的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2020,22(4):14 - 18.
[89]叶玉枝,王昕,刘明辉,等. 一贯煎对卵巢早衰大鼠模型脂质过氧化状态的影响[J]. 中华中医药学刊,2016,34(10):2431 - 2434,后插 9.
[90]郭东艳,周桦,范妤,等. 生地黄汤对卵巢早衰大鼠卵巢保护作用及机制的实验研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(21):4698 - 4703.
[91]陈峰荣,周彤,尚坤. 二至丸对卵巢早衰大鼠治疗作用及机制的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(7):145 - 149.
[92]陈望强,马健雄,江雪娟,等. 五子衍宗丸对生精障碍大鼠生精功能的保护作用研究[J]. 中药材,2020,43(12):3010 - 3016.
[93]高云霄. 五子衍宗丸对小鼠睾丸支持细胞紧密连接通透性的调节作用[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
[94]高云霄,刘保兴,秦茂,等. 五子衍宗丸通过增强支持细胞自噬改善生精功能[J]. 中华中医药杂志,2019,34(3):961 - 964.
[95]管斯琪. 补肾生精法治疗少弱精子症及其调控生精细胞增殖与凋亡的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
[96]管斯琪,祝雨田,董雷,等. "菟丝子 - 枸杞子"药对修复生精功能障碍大鼠血睾屏障的机制研究[J]. 中国性科学,2020,29(2):100 - 107.
[97]王继升,邓省,王彬,等. 菟丝子 - 枸杞子改善少弱精子症机制的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(12):178 - 180.
[98]管雁丞,罗颂平,黄长盛. 减味寿胎丸对药源性卵巢功能损伤大鼠的干预机理初探[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(2):81 - 84.
[99]王世平,李倩云,崔言秀,等. 补肾益精汤对弱精症大鼠精子线粒体功能的影响及其相关机制研究[J]. 中国中西医结合外科杂志,2020,26(6):1042 - 1046.
[100]凌舒艺,祁爱蓉,刘宴娟,等. 补肾活血法改善雷公藤甲素致大鼠卵巢毒性的效果研究[J]. 医药前沿,2022,12(26):16 - 19.
[101]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.
[102]张伟涛. 补肾利湿方对畸形精子症大鼠精核蛋白的作用[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
[103]肖潇,刘艳霞,危一飞,等. 益肾疏肝汤含药血清对雷公藤多苷干预的大鼠颗粒细胞凋亡的影响[J]. 世界中医药,2022,17(22):3148 - 3153.
[104]刘柳青,刘雁峰,潘雪,等. 补肾调肝方对卵巢储备功能下降大鼠卵巢/海马功能及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响[J]. 环球中医药,2021,14(5):822 - 829.
[105]徐文君,高慧,李杨. 补肾调冲方剂灌胃的卵巢早衰大鼠血清性激素水平和卵巢组织 VEGF、bFGF 蛋白表达变化[J]. 山东医药,2016,56(47):41 - 43.
[106]盛文,张耀圣,李曰庆,等. 加味补中益气汤对少弱精子症小鼠精液质量及线粒体功能的影响[J]. 中国性科学,2017,26(1):73 - 77.
[107]张亚萍,游琛,韦玉娜,等. 基于 TGF - β1/Smads 信号通路探讨当归芍药散对卵巢储备功能低下模型大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(21):47 - 54.
[108]孙晓彤. 针药并用对卵巢储备功能下降模型大鼠颗粒细胞自噬相关因子表达的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2021.
[109]孙怡,胡智海,马桂芝,等. 针灸治疗抗苗勒管激素相关卵泡发育障碍性疾病的研究现状分析[J]. 中华中医药杂志,2021,36(1):324 - 329.
[110]卢鸽,解子婧,汪倩,等. 针刺对卵巢储备功能减退模型大鼠血清炎性因子及卵巢组织 Nrf2/HO - 1/NLRP3 信号通路的影响[J]. 中医杂志,2020,61(15):1350 - 1356.
[111]汪倩,卢鸽,李红晓,等. 基于 Nrf2/HO - 1 信号通路探讨艾灸对卵巢储备功能减退大鼠的炎性调控机制[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(3):280 - 288.
[112]杨阳. 穴位埋线对肾虚型卵巢早衰小鼠血清 E2 和 P 的影响的研究[D]. 大连:大连医科大学,2010.
[113]王冰. 穴位敷贴对卵巢早衰的干预作用的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2016.
[114]李媛媛,张碧涛,崔子龙,等. 雷公藤消化系统损伤及其减毒增效研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(2):203 - 211.
[115]宋玲玲,王君明,弓明珠,等. 炮制对雷公藤诱导的睾丸生殖毒性的减毒作用机制研究[J]. 时珍国医国药,2021,32(11):2664 - 2667.

收稿日期:2024 - 05 - 03
作者简介:刘哲延(1998 -),女,云南玉溪人,硕士研究生,主要从事中医药防治肾脏病研究。
通信作者:祁爱蓉,教授,主任医师,主要从事中医药防治肾脏病研究。E - mail:81863418@163.com
编辑:吴楠