中医药调控 PI3K/AKT 信号通路治疗少弱精子性不育症研究进展*

陈雪松[1]，徐磊[1]，姜子祥[1]，史孟华[1]，孙世钦[1]，侯中豪[2]，秦国政[3]

1. 云南中医药大学第一临床学院，云南 昆明 650032；2. 山西中医药大学第一临床医学院，山西 晋中 030012；
3. 云南省中医医院，云南 昆明 650032

摘要：近年来，中医药治疗少弱精子性不育症的基础研究被广泛展开。磷脂肌醇 3 - 激酶（phosphoinositide - 3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）信号通路作为调控细胞生长、增殖和凋亡的关键通路，在精子发生和成熟过程中具有重要作用。菟丝子黄酮、淫羊藿苷等中药单体，黄精、仙茅等单味中药，菟丝子 - 枸杞子、牛膝 - 王不留行等经典药对，以及五子衍宗丸、左归丸、益肾强脾方等复方制剂，均可通过调控该通路促进生精细胞增殖、抑制生精细胞凋亡及调节氧化应激等治疗少弱精子性不育症。现有研究仍存在一定局限性，如主要集中于基础实验，缺乏大样本随机对照临床试验，中医外治法通过 PI3K/AKT 信号通路治疗该病的研究尚属空白，今后的研究应着重于开展规范化临床研究，探索多元化治疗方案，充分发挥中医药特色优势，为少弱精子性不育症的临床治疗提供新思路。

关键词：少弱精子性不育症；中医药；PI3K/AKT 信号通路；研究进展
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2025.05.149
中图分类号：R256.56　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999(2025)05 - 0930 - 06

Research Progress on TCM Regulating PI3K/AKT Signaling Pathway in Treatment of Oligoasthenospermia Infertility

CHEN Xuesong[1]，XU Lei[1]，JIANG Zixiang[1]，SHI Menghua[1]，SUN Shiqin[1]，HOU Zhonghao[2]，QIN Guozheng[3]

1. The First Clinical Medicial College of Yunnan University of Chinese Medicine，Kunming Yunnan China 650032；2. The First Clinical Medicial College of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine，Jinzhong Shanxi 030012；3. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Kunming Yunnan China 650032

Abstract：In recent years，the basic research of traditional Chinese medicine in the treatment of oligospermia has been widely carried out. As a key pathway regulating cell growth，proliferation and apoptosis，PI3K/AKT signaling pathway plays an important role in spermatogenesis and maturation. Traditional Chinese medicine monomers such as dodder flavonoids and icariin，single Chinese medicines such as Huangjing（Rhizoma polygonati）and Xianmao（Rhizoma curculiginis），classic drug pairs such as Tusizi - Gouqizi（Semen Cuscutae - Lycium berry）and Niuxi - Wangbuliuxing（Achyranthes bidentata - Cowherb seed）as well as compound preparations such as Wuzi Yanzong Pill，Zuogui Pill and Yishen Qiangpi Formula，can promote the proliferation of spermatogenic cells，inhibit the apoptosis of spermatogenic cells，and regulate oxidative stress to treat oligospermic infertility by regulating the pathway. There are still some limitations in the existing research，such as mainly focusing on basic experiments，lack of large - sample randomized controlled clinical trials，and the research on the treatment of this disease through PI3K/AKT signaling pathway by external treatment of traditional Chinese medicine is still blank，and future research should focus on carrying out standardized clinical research，exploring diversified treatment

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82060870，8237153698）；全国名老中医药专家传承工作室建设项目｛中国中医药人教函〔2022〕75 号｝；云南省教育厅科学研究基金资助项目（2024Y381）

options, giving full play to the advantages of traditional Chinese medicine, and providing new ideas for the clinical treatment of oligoasthenospermia infertility.

Key words: oligoasthenospermia infertility; Chinese medicine; PI3K/AKT signaling pathway; research progress

育龄夫妇有规律性生活(每周≥2 次)1 年以上,未采用任何避孕措施,由于男方因素造成女方无法自然受孕的,称为男性不育症[1]。作为继心血管疾病和肿瘤之后的第三大疑难疾病,不孕不育严重影响夫妻感情和家庭和谐,已成为全球性的健康问题,约 15% 的育龄夫妇受此困扰[2],其中,约 50% 不孕不育病例系男性因素造成[3]。近年来,少弱精子性不育症的发病率在全球范围内呈上升趋势,发病也趋向年轻化,其发病与环境因素、不良生活方式、肥胖、代谢综合征及遗传异常等密切相关[4]。目前,临床主要采用激素疗法、抗感染治疗、抗氧化治疗、改善细胞能量代谢和生殖系统微循环等综合治疗方案,但精子质量的改善效果并不理想[5]。因此,探索一种有效的干预手段是当前生殖医学领域亟待解决的问题。

中医学无男性不育症的病名记载,根据临床表现可将本病归属于“无子”“无嗣”“艰嗣”“精冷”等范畴。《素问·上古天真论》载:“丈夫……二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……八八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极,则齿发去。”指出肾为先天之本,藏精,主生殖,肾中精气主宰着男性的生殖功能。历代医家认为少弱精子性不育症的病位主要在肾,与脾、肝、心三脏关系密切,临床常见证型有肾气亏虚、气血不足、血脉瘀阻、湿热毒邪及肝郁气滞等[6]。秦国政教授提出“脾肾两虚夹瘀”是少弱精子性不育症的核心病机,以“补益脾肾、活血养精”法治疗少弱精子性不育症在临床实践中疗效显著[7]。中医药治疗少弱精子性不育症疗效确切,具有多途径、多靶点等优势,临床应用广泛[8]。大量研究表明,中药单体、单味药、中药药对、中药复方等均可通过调控 PI3K/AKT 信号通路提升精子数量和活力。本文系统综述了近年来国内外应用中医药调控 PI3K/AKT 信号通路治疗少弱精子性不育症的相关研究,旨在为中医药治疗少弱精子性不育症的临床实践提供参考。

1　磷脂肌醇 3 - 激酶(phosphoinositide - 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路概述

PI3K/AKT 信号通路在细胞活动中发挥着重要作用,广泛参与细胞增殖、生长、代谢、存活、侵袭、凋亡以及 DNA 修复和葡萄糖代谢等生理过程[9]。该通路中,PI3K 是由 RTK(受体酪氨酸激酶)和 GPCR(G 蛋白偶联受体)激活的质膜结合酶,根据结构和底物特性的不同,可将其分为 PI3K Ⅰ型、PI3K Ⅱ型、PI3K Ⅲ型[10]。其中,PI3K Ⅰ型有 ⅠA、ⅠB、ⅠC 3 种亚型;PI3K Ⅱ型中 PI3KC2α 和 PI3KC2β 在多数器官中表达,具有调节细胞内膜动力和膜运输的作用[11];PI3K Ⅲ型参与吞噬作用、胞饮作用、自噬的调节等[12]。AKT 作为该信号通路的主要下游靶点,包括 AKT Ⅰ、AKT Ⅱ、AKT Ⅲ 3 种亚型,其中 AKT Ⅰ参与调节细胞生长和分裂,AKT Ⅱ主要分布在肝与骨骼肌,并对细胞能量和代谢发挥重要作用,AKT Ⅲ则与大脑和睾丸的发育相关[13]。当细胞受到外来信号分子刺激后,PI3K 激活可诱导几乎所有细胞和组织的 AKT 活化,活化的 AKT 从细胞膜解离,进入细胞基质和胞核,通过磷酸化 AKT 不同位点精准调控下游靶点,其效应包括调节细胞凋亡、细胞增殖、细胞周期、蛋白合成、葡萄糖代谢等[14]。PI3K/AKT 信号通路在细胞功能调节中发挥着重要作用,并参与多种疾病的发生发展。综上,深入研究 PI3K/AKT 信号通路是防治相关疾病的关键所在。

2　PI3K/AKT 信号通路与少弱精子性不育症的关系

研究表明,PI3K/AKT 信号通路是治疗少弱精子症的重要靶点,在男性生殖发育和睾丸功能维持中具有重要作用,此通路可调节附睾精子成熟过程,调控精原干细胞的数量[15]。PI3K 可调节精子获能、过度活化和顶体反应等生理过程[16]。睾丸运作和精子发生受 PI3K/AKT 信号通路调控:PI3K 激活下游重要激酶 AKT 后,活化的 AKT 会上调其下游抗凋亡蛋白 Bcl - 2 的表达,Bcl - 2 作为下游基因可调控细胞增殖和抑制凋亡,维持精子活力状态,Bcl - 2 和促凋亡蛋白 Bax 协同发挥作用,可共同调控细胞的凋亡;PI3K/AKT 通路还具有负性调节人类精子细胞的运动能力的作用,其特异性抑制剂能

显著提高人类精子活率和前向运动百分率[17]。进一步研究发现,PI3K 提高精子活力的作用可能与提高精子细胞内 cAMP 水平相关[18]。此外,不育与睾丸组织基因表达异常或信号传导异常所致生精障碍密切相关,PI3K/AKT 信号通路可通过不同分子路径调节 mTOR 信号及其下游蛋白表达,从而调节基因与信号的传导。综上,PI3K/AKT 信号通路是精子发生、成熟的重要调控环节。

3　中医药调控 PI3K/AKT 信号通路防治少弱精子性不育症

3.1　中药单体　黄酮类是菟丝子中一类有效的化合物,胡素芹等[19]研究发现,菟丝子黄酮可通过上调雄激素受体表达,激活 PI3K/AKT 通路,提高 p - AKT 水平,增加 Ki67 表达,同时抑制 CK - 18 表达,促进幼年支持细胞的增殖分化,从而增强支持细胞对生精细胞的保护作用,改善精子质量。淫羊藿苷是淫羊藿的主要药效成分,Wang 等[20]发现淫羊藿苷可显著抑制脂肪间充质干细胞 ROS 的产生,并通过激活 PI3K/AKT 信号通路上调 Bcl - 2 表达,下调 Bax、Caspase - 3 表达,抑制氧化应激介导的凋亡,改善男性生殖功能。精索静脉曲张可导致睾丸动静脉交换紊乱,阴囊温度升高,降低精子质量,黄芪中多糖成分具有抗氧化应激的作用[21]。Hu 等[22]研究发现,黄芪多糖可激活 PI3K/AKT 通路信号,抵抗热应激诱导的支持细胞损害,恢复精子质量。综上,菟丝子黄酮、淫羊藿苷、黄芪多糖等中药单体可通过调控 PI3K/AKT 信号通路促进支持细胞增殖,抵抗氧化应激,从而治疗少弱精子性不育症。

3.2　单味中药　黄精具有补气养阴、健脾、润肺、益肾的功效,是肺、脾、肾三脏同补的药物之一。傅萌等[23]研究发现,黄精可通过调节 PI3K/AKT 信号通路,显著上调睾丸组织内增殖相关蛋白 Bcl - 2 的表达,下调与凋亡相关蛋白 Bax 的表达,改善睾丸的组织形态病变,减少生精细胞的凋亡,使精子密度、精子活力与精子存活率显著提升。仙茅具有补肾阳、强筋骨、祛寒湿作用,是常用的补肾壮阳药物。杨濛等[24]发现,仙茅可刺激体内 IL - 6 的分泌,从而激活 PI3K/AKT 信号通路,增加血清睾酮激素,改善萎缩的大鼠附性器官,促进细胞的增殖和分化,提高精子质量。锁阳具有补肾阳、益精血、润肠通便的作用,是阴阳并补的药物之一。Yang 等[25]研究发现,锁阳可诱导大鼠睾丸支持细胞中胶质细胞源性营养因子的表达,随之激活 PI3K/AKT 信号通路,引起下游因子表达上调,促进精原干细胞增殖,进而促进精子发生。综上,黄精、仙茅、锁阳等中药可通过上调 PI3K/AKT 信号通路中相关蛋白的表达,促进生精细胞的增殖,从而治疗少弱精子性不育症。

3.3　中药药对　菟丝子 - 枸杞子是五子衍宗丸中一组药对,具有补肾生精的作用。Wang 等[26]研究发现,菟丝子 - 枸杞子药对可通过调控 PI3K/AKT 信号通路上调 GFRa1、RET、PI3K、p - AKT、Bcl - 2 等蛋白及其 mRNA 表达,从而降低 GC - 1 spg 细胞 S 期比例,提高线粒体膜电位,显著减少细胞凋亡,提高精子数量和活力。邓省等[27]同样证明了菟丝子 - 枸杞子药对可通过 PI3K/AKT 信号通路上调 Bcl - 2 蛋白及 mRNA 表达,从而达到促进生精细胞增殖和抑制生精细胞凋亡的作用。牛膝 - 王不留行具有补肾活血的功效,补肾活血法是治疗少弱精子症常用方法之一[28]。杨振等[29]建立肺纤维化大鼠生精功能障碍模型,研究发现牛膝 - 王不留行药对可以上调 PI3K/AKT 信号通路中 PI3K、p - AKT、Bcl - 2 蛋白及其 mRNA 的表达,从而增强睾丸细胞的抗凋亡能力,以提高生精功能。覆盆子 - 红花具有补肾活血的功效。针对 ROS 可导致精子运动减慢及精子数量减少的问题,曾小艳等[30]发现覆盆子 - 红花药对可通过激活 PI3K/AKT 信号通路调节氧化及抗氧化平衡,从而改善精子活动能力。综上,菟丝子 - 枸杞子、牛膝 - 王不留行、覆盆子 - 红花等中药药对可通过调控 PI3K/AKT 信号通路中相关蛋白的表达,调节氧化及抗氧化,从而治疗少弱精子性不育症。

3.4　中成药　作为中药复方制剂,杜仲补天素胶囊具有壮肾安神、温肾养心的作用[31]。常庆玲等[32]研究发现,杜仲补天素胶囊可调控基因表达,影响细胞因子的生成,激活 PI3K/AKT,使 FOXO1 丧失转录活性,抑制下游凋亡因子表达,抑制生精细胞凋亡,促进细胞增殖,从而改善精子质量。脉络疏通丸具有清热解毒、化瘀通络、祛湿消胀的功效,被广泛应用于精索静脉曲张的治疗,Lyu 等[33]研究发现其可通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路降低 PI3K、AKT、mTOR 蛋白的磷酸化水平,降低 HIF1α 表达,

减轻精索静脉曲张诱导的睾丸氧化应激和细胞凋亡，改善精子质量。养精胶囊由淫羊藿、熟地黄、生黄芪、黄精、紫河车、当归等中药组成，具有补肾生精、补气养血的功效[34]。Jin 等[35]研究发现，养精胶囊可通过 PI3K/AKT 信号通路调节下游蛋白 Cyclin D1，促进精原干细胞的增殖，进而提高精子活力。

综上，杜仲补天素胶囊、脉络疏通丸、养精胶囊等中成药可通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制生精细胞凋亡，促进生精细胞增殖，治疗少弱精子性不育症。

3.5　中药复方　五子衍宗丸具有补肾益精的作用，被誉为“古今种子第一方”。胡素芹等[36]研究发现，五子衍宗丸可通过调控 PI3K/AKT 信号通路上调下游分子 p－AKT 水平，增加 Ki67 表达，促进睾丸支持细胞的增殖，改善精子质量。左归丸出自《景岳全书》，具有滋阴补肾、填精益髓的功效。萧闵等[37]对孕鼠进行产前应激干预，降低子代大鼠精子质量，以左归丸进行干预，结果表明左归丸可通过降低 GC 含量，减少 FSH 释放，增加支持细胞，抑制 PI3K/AKT 信号通路，提高睾丸生精功能，改善子代雄性大鼠精子质量。益肾强脾方由党参、黄芪、山药、白术、芡实、当归、肉桂等中药组成，具有补益脾肾的功效。王强强等[38]研究发现，益肾强脾方可通过调节 PI3K/AKT/Bcl－2 信号通路改善 2 型糖尿病小鼠睾丸氧化应激，抑制生精细胞凋亡，促进葡萄糖摄取，以改善精子质量。益肾通络方由菟丝子、淫羊藿、熟地黄、丹参、水蛭、黄芪、川牛膝等中药组成，具有补肾益精、活血通脉作用[39]。孙自学等[40]通过实验发现，益肾通络方可激活 PI3K/AKT 信号通路以促进细胞增殖，抑制细胞凋亡，上调 mTOR、CatSper1 与 HSPA2 的表达，有效提高生殖细胞结构稳定性，促进睾丸组织恢复、精子生成及精子获能。广嗣育麟汤在五子衍宗丸基础上加入熟地黄、当归、黄芪、山药、生牡蛎等中药，具有补肾益精、敛阴壮阳的功效。冯隽龙等[41]研究发现，广嗣育麟汤可调节 PI3K/AKT 信号通路表达，使 Bax 蛋白和 mRNA 表达下降，PI3K、AKT、Bcl－2 蛋白和 mRNA 表达上升，磷酸化 AKT 调节下游相关蛋白的表达从而改善精子质量。益精方由当归、菟丝子、红花、桑椹、桑螵蛸、熟地黄、淫羊藿、肉苁蓉、韭菜子、黄精、玉竹、五味子、苍术等中药组成，具有活血养血、补肾生精的功效。曹奘等[42]研究发现，益精方能够抵抗氧化应激，可介导 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，调控自噬 Leydig 细胞凋亡，提高精子质量。强阴煎由菟丝子、枸杞子、黄芪、当归、续断、紫河车、鹿角霜、益母草、五味子、六神曲等中药组成，具有健脾益肾、清热利湿活血的功效。陆海旺等[43]研究发现，强阴煎可激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路蛋白及其下游靶基因/蛋白（p70S6K、4EBP1）以及细胞增殖标记蛋白 Ki67 的表达，修复睾丸损伤，促进精子生成。龟鹿二仙胶由鹿角胶、龟板胶、人参、枸杞子等中药组成，具有滋阴填精、益气壮阳的功效，是阴阳双补代表方剂之一。丁劲等[44]发现，龟鹿二仙胶可调节血清性激素水平和睾丸组织 Bcl－2、Cyt－c 蛋白表达，其作用机制在于调控 PI3K/AKT 信号通路，抵抗或减轻氧化应激损伤，促进精子增殖，增强精子活力。芪芎方由黄芪、川芎、熟地黄、山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子、淫羊藿、鸡血藤、怀牛膝、砂仁和黄连组成，具有健脾补肾、活血生精的功效。赵丰[45]通过动物实验证明，芪芎方可通过调节 PI3K/AKT 信号通路，上调弱精子大鼠 PI3K、AKT、mTOR 蛋白磷酸化水平，下调 LC3、Becline－1 蛋白表达，上调 p62 蛋白表达，抑制附睾组织过度吞噬，提高弱精子症大鼠精子活动率。化痰生精方是治疗肥胖型少弱精子症的临床方剂，具有化痰祛湿，益肾生精的作用，Dong 等[46]研究发现，化痰生精汤通过降低高脂饮食大鼠的体重和血脂水平，上调 PI3K/AKT 信号通路并下调 MAPK 信号通路，调控相应蛋白的表达，从而提高高脂饮食大鼠的精子质量。

综上，五子衍宗丸、左归丸、益肾强脾方、益肾通络方、广嗣育麟汤、益精方、强阴煎、龟鹿二仙胶、芪芎方、化痰生精方等中药复方可通过调控 PI3K/AKT 信号通路促进生精细胞增殖或抑制生精细胞凋亡，治疗少弱精子性不育症。

4　结语

PI3K/AKT 信号通路参与生殖细胞的增殖、分化、凋亡等过程，是治疗少弱精子性不育症的重要靶点。文献研究表明，中医药可通过调控 P3K/AKT 信号通路促进生精细胞增殖、抑制生精细胞凋亡及调节氧化治疗少弱精子性不育症，且相关药物均具有补肾填精或补肾活血的作用，与中医“肾主生殖”

理论相契合。尽管中医药治疗少弱精子性不育症已取得良好的疗效，但仍存在以下亟待解决的问题：首先，现有研究主要集中于基础实验，缺乏大样本随机对照的临床试验；其次，中医外治法通过 PI3K/AKT 信号通路治疗少弱精子性不育症的研究尚属空白。因此未来亟需开展规范化的临床研究及多元化的治疗方法，充分发挥中医药特色优势，为患者提供安全有效的治疗方案。

参考文献：

[1]秦国政. 中医男科学[M]. 2 版. 北京：科学出版社，2022.

[2]DEL GIUDICE F，KASMAN A M，FERRO M，et al. Clinical correlation among male infertility and overall male health：a systematic review of the literature[J]. Investig Clin Urol，2020，61(4)：355－371.

[3]潘伯臣，孙莹璞，孙海翔，等. 弱精子症病因及临床诊疗专家共识[J]. 生殖医学杂志，2023，32(2)：157－169.

[4]徐磊，史孟华，陈雪松，等. 从脾肾两虚夹瘀与铁死亡的相关性探讨无症状性弱精子不育症的发病[J]. 中华中医药杂志，2024，39(5)：2641－2646.

[5]METHORST C，FAIX A，HUYGHE E. Medical treatments for male infertility[J]. Prog Urol，2023，33(13)：653－680.

[6]门波，罗盼盼，李鹏超，等. 男性不育症的中医药研究进展[J]. 中医药通报，2022，21(4)：58－60.

[7]秦国政，李曰庆，裴晓华，等.《基于脾肾两虚夹瘀论治无症状性弱精子不育症》专家共识[J]. 中华中医药杂志，2016，31(6)：2235－2238.

[8]祝雨田，王彬，李卫，等. 中医药治疗男性不育症临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(5)：223－228.

[9]LIM W，MAYER B，PAWSON T. Cell signaling：principles and mechanisms[M]. New York：Garland Science，Taylor & Francis Group，2015.

[10]YUDUSHKIN I. Getting the Akt together：guiding intracellular Akt activity by PI3K[J]. Biomolecules，2019，9(2)：67.

[11]BRACCINI L，CIRAOLO E，CAMPA C C，et al. PI3K－C2γ is a Rab5 effector selectively controlling endosomal Akt2 activation downstream of insulin signalling[J]. Nat Commun，2015，6：7400.

[12]BACKER J M. The intricate regulation and complex functions of the Class III phosphoinositide 3－kinase Vps34[J]. Biochem J，2016，473(15)：2251－2271.

[13]SHARIATI M，MERIC－BERNSTAM F. Targeting AKT for cancer therapy[J]. Expert Opin Investig Drugs，2019，28(11)：977－988.

[14]CHEN K Q，LI Y Q，ZHANG X H，et al. The role of the PI3K/AKT signalling pathway in the corneal epithelium：recent updates[J]. Cell Death Dis，2022，13(5)：513.

[15]赵丰，耿强，杜冠潮，等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路与精子发生成熟关系的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志，2020，28(8)：1325－1328，封 3.

[16]SAGARE－PATIL V，VERNEKAR M，GALVANKAR M，et al. Progesterone utilizes the PI3K－AKT pathway in human spermatozoa to regulate motility and hyperactivation but not acrosome reaction[J]. Mol Cell Endocrinol，2013，374(1/2)：82－91.

[17]JOHN AITKEN R，CURRY B J，SHOKRI S，et al. Evidence that extrapancreatic insulin production is involved in the mediation of sperm survival[J]. Mol Cell Endocrinol，2021，526：111193.

[18]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)：178－180，305－306.

[19]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.

[20]WANG X Y，LIU C H，XU Y，et al. Combination of mesenchymal stem cell injection with icariin for the treatment of diabetes－associated erectile dysfunction[J]. PLoS One，2017，12(3)：e0174145.

[21]徐磊，李利超，李兰兰，等. 黄芪治疗男性不育症的作用机制研究[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(11)：207－211.

[22]HU S Q，LIU D L，LIU S J，et al. Lycium barbarum polysaccharide ameliorates heat－stress－induced impairment of primary Sertoli cells and the blood－testis barrier in rat via androgen receptor and Akt phosphorylation[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2021，2021：5574202.

[23]傅萌，俞静静，颜美秋，等. 黄精不同部位改善"肾精亏虚"雄鼠生殖功能低下的作用研究[J]. 中国中药杂志，2024，49(20)：301.

[24]杨濛，王璐，张紫佳，等. 基于 PI3K/Akt 通路探讨仙茅改善去势大鼠肾阳虚的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(20)：46－53.

[25]YANG W M，KIM H Y，PARK S Y，et al. In vivo and in vitro anti－inflammatory and antinociceptive effects of the methanol extract of Inonotus obliquus[J]. J Ethnopharma-

col,2010,128(3):693 – 696.
[26]WANG J S, BAO B H, MENG F C, 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.
[27]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.
[28]赵凡,李海松,张春和,等. 基于肾虚血瘀理论探讨补肾活血法在男科疾病中的运用及展望[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):605 – 611.
[29]杨振,宣志华,李海松,等. 牛膝 – 王不留行对肺纤维化大鼠生精功能障碍的影响及其相关机制[J]. 中国男科学杂志,2023,37(6):54 – 64.
[30]曾小艳,童丽. 覆盆子 – 红花药对与男性不育症的治疗相关机制探讨[J]. 湖南中医杂志,2021,37(1):147 – 154.
[31]单增福,陈燕,赵莹莹,等. 杜仲补天素胶囊对雄性小鼠生育力的影响[J]. 中华男科学杂志,2020,26(5):457 – 463.
[32]常庆玲,蔡文涛,陈丽华,等. 基于 FOXO1 信号通路观察杜仲补天素对睾丸障碍大鼠生精细胞凋亡及生精功能的研究[J]. 热带医学杂志,2023,23(6):753 – 759.
[33]LYU D F, JI Y, ZHANG Q, et al. Mailuoshutong pill for varicocele – associated male infertility – Phytochemical characterisation and multitarget mechanism[J]. Front Pharmacol,2022,13:961011.
[34]金亦涵,金保方. 养精胶囊在男性生殖领域的临床应用[J]. 中国男科学杂志,2018,32(6):67 – 68.
[35]JIN B, CAI B, SUN D, et al. Yangjing Capsule extract promotes proliferation of GC – 1 spg cells via up – regulated POU3F1 pathway[J]. Biosci Trends 2017,11(1):95 – 104.
[36]胡素芹,李悦,曹龑,等. 五子衍宗丸对幼年大鼠睾丸支持细胞增殖的影响及机制[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(11):917 – 922.
[37]萧闵,曹继刚,江晓翠,等. 基于 Cx43 研究产前应激对子代大鼠睾丸发育的影响及左归丸干预作用[J]. 中国中药杂志,2024,49(1):197 – 207.
[38]王强强,于普光,彭庆杰,等. 益脾补肾方改善肥胖 2 型糖尿病小鼠生精功能障碍作用及机制[J]. 中国中西医结合杂志,2023,43(4):482 – 488.
[39]张华,孙自学. 益肾通络方治疗肾精亏虚型男性不育症的临床研究[J]. 中药材,2018,41(7):1746 – 1749.
[40]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.
[41]冯隽龙,李海松,王彬,等. 广嗣育麟汤治疗肾精亏虚型少弱精子症临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(3):133 – 136.
[42]曹奘,闵潇,朱健,等. 益精方介导 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬抑制 Leydig 细胞凋亡的体外实验研究[J]. 中华男科学杂志,2020,26(12):1112 – 1118.
[43]陆海旺,宾彬,林思伟,等. 强精煎介导 PI3K/Akt/mTOR 通路调控少精子症大鼠精子发生的实验研究[J]. 中医药信息,2022,39(7):33 – 40.
[44]丁劲,何清湖,周兴,等. 基于网络药理学和分子对接探讨龟鹿二仙胶治疗少、弱精子症作用机制[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2021,23(12):4490 – 4504.
[45]赵丰. 基于 PI3K/AKT/mTOR 自噬通路研究芪芎方治疗弱精子症模型大鼠的机制[D]. 北京:中国中医科学院,2022.
[46]DONG Y, ZHENG Y F, ZHU L H, 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.

收稿日期:2024 – 11 – 19

作者简介:陈雪松(1999 –),男,河北霸州人,硕士研究生,主要从事男性病的中医防治研究。
通信作者:秦国政(1960 –),男,云南镇雄人,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事男科疾病的中医诊治与研究。E – mail:Qin60@ tom. com

编辑:吴楠