本文引用: 王娟, 肖俐敏, 姚舒涵, 毕淑敏, 朱文雄, 刘慧, 陈其华. 基于线粒体质量控制探讨弱精子症“肾虚毒瘀”的病机内涵与辨治思路[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(10): 2160-2166.

基于线粒体质量控制探讨弱精子症“肾虚毒瘀”的病机内涵与辨治思路

王娟,肖俐敏,姚舒涵,毕淑敏,朱文雄,刘慧,陈其华*
湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007

〔**摘要**〕弱精子症是男性不育的常见病因,其发病率逐年上升,发病机制复杂。线粒体质量控制是维持线粒体结构和功能的关键调控系统,包括线粒体生物发生、动力学平衡及自噬清除等环节,其功能失衡是弱精子症发生的关键病机之一。本文基于“肾虚毒瘀”理论,认为弱精子症的核心病机为肾虚精亏、络脉瘀阻、毒蕴邪聚。其中,肾虚为发病之始动因素,可抑制线粒体生物发生,干扰精子能量供应;瘀血阻滞精络,引发线粒体融合-裂变失衡,破坏精子结构完整性;毒邪内聚,则导致线粒体自噬通路障碍,加剧精子氧化应激反应。虚、瘀、毒三者互为因果、彼此促生,形成闭环式恶性循环。治疗上,强调补肾填精、活血通络、解毒祛邪三法并举,通过多靶点调控线粒体功能,恢复精子能量代谢与结构稳态,以期为弱精子症的中西医结合治疗提供新的思路。

〔**关键词**〕弱精子症;肾虚毒瘀;线粒体质量控制;病机;辨治思路;中医药
〔**中图分类号**〕R259 〔**文献标志码**〕A 〔**文章编号**〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.10.025

Pathogenetic implications of "kidney deficiency, blood stasis, and toxin accumulation" in asthenozoospermia and an approach to pattern differentiation and treatment from the perspective of mitochondrial quality control

*WANG Juan, XIAO Limin, YAO Shuhan, BI Shumin, ZHU Wenxiong, LIU Hui, CHEN Qihua**
The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

〔**Abstract**〕Asthenozoospermia is a common cause of male infertility, with an increasing incidence and a complex pathogenesis. Mitochondrial quality control is a key regulatory system that maintains mitochondrial structure and function and encompasses mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitophagy. Its dysregulation is one of the key pathological mechanisms underlying asthenozoospermia. Based on the Chinese medicine theory of "kidney deficiency, blood stasis, and toxin accumulation," this paper proposes that the core pathogenesis of asthenozoospermia is characterized by kidney deficiency and essence depletion, obstruction of the collaterals by blood stasis, and accumulation of toxic pathogens. Kidney deficiency is the initiating factor in the disease development and may suppress mitochondrial biogenesis and disrupt sperm energy supply. Blood stasis obstructs the reproductive collaterals, causing an imbalance between mitochondrial fusion and fission, thus compromising sperm structural integrity. The internal accumulation of toxic pathogens disrupts the mitophagy pathway and aggravates oxidative stress in sperm. Kidney deficiency, blood stasis, and toxin accumulation are mutually causal and mutually reinforcing, forming a self-perpetuating vicious cycle. Treatment emphasizes the combined use of three methods: tonifying the kidney and replenishing essence, circulating blood and unblocking collaterals, and removing toxins and eliminating pathogenic factors. By regulating

〔**收稿日期**〕2026-05-06
〔**基金项目**〕国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(U24A20790);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);湖南省自然科学基金项目(2026JJ81046)。
〔**通信作者**〕* 陈其华,男,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:1105165868@qq.com。

mitochondrial function through multiple targets, these methods may restore sperm energy metabolism and structural homeostasis. This study aims to provide new insights into the integrated Chinese and Western medicine treatment of asthenozoospermia.

〔**Keywords**〕 asthenozoospermia; kidney deficiency, blood stasis, and toxin accumulation; mitochondrial quality control; pathogenesis; approach to pattern differentiation and treatment; Chinese medicine

不孕不育已成为全球性公共卫生问题，其发病率呈逐年上升趋势。据统计，全球约 15%的育龄夫妇面临不孕不育的困扰，其中男性因素约占 50%，而弱精子症是导致男性不育的重要病因之一，约占男性不育病例的 40%[1]。弱精子症又称为精子活力低下症，以精子活力下降为主要临床表现，常伴有精子形态异常、DNA 损伤等。严重影响自然受孕及辅助生殖的成功率。目前，该病的主要治疗手段包括药物、手术和辅助生殖技术等。这些治疗手段针对具有明确适证证的患者可在一定程度上提高精子活力，但整体疗效和适用范围仍存在一定局限性[2]。

弱精子症的发病机制复杂多样，涉及炎症、内分泌、免疫、遗传、环境、氧化应激等多个方面。研究显示，线粒体功能障碍是弱精子症发生的关键病理机制之一，可导致精子运动障碍、DNA 损伤甚至异常凋亡，最终影响男性生育能力[3]。线粒体质量控制是维持线粒体结构功能的关键系统，包括线粒体生物发生、动力学平衡及自噬清除等环节[4]，该体系失衡可通过破坏线粒体稳态，进一步加剧上述病理过程。

根据弱精子症的临床特征可将其归属于中医学“精寒”“精冷”等范畴。历代医家认为，该病病机有虚、实之分，虚者以肾精亏虚、命门火衰、肾气不足为主，实者多责之于瘀血内阻、湿热内蕴等[5]。“肾虚毒瘀”理论揭示了肾虚和毒瘀在疾病发生发展中的关键作用，是对“肾虚为本、血瘀为标、毒蕴为变”这一病机演变规律的凝练[6]。线粒体质量控制失衡与该病机在病理演变逻辑上具有一致性。研究表明，补肾活血、祛湿解毒类中药复方及其活性单体可通过调节线粒体氧化应激、促进线粒体生物发生与能量代谢，进而提高精子质量[7]。基于此，本文立足于中医学“肾虚毒瘀”理论，结合线粒体质量控制，探讨弱精子症的中医病机内涵与辨治思路，以期为该病的临床诊疗提供新的视角与思路。

1 “肾虚毒瘀”理论与弱精子症

1.1 肾虚为本，源涸则精弱

《素问·六节藏象论篇》曰：“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也。”肾藏精，主生殖，为先天之本。肾中所藏之精气，既是化生“天癸”的物质基础，亦为生殖之精之本源。若肾精充盈、化源不竭，则天癸至、精气溢泻，生殖之精生化有源，动而有力；若先天禀赋不足，或房劳过度，或久病戕肾，或年高体衰，致肾精亏虚，则精室失养、生精乏源，精弱难成，发为弱精子症。

肾虚作为弱精子症的根本病机，历代医家对此多有论述。《景岳全书·妇人规》指出：“疾病之关于胎孕者，男子则在精，女人则在血，无非不足而然……精之不足，责在肾。”临床上，弱精子症患者常伴腰膝酸软、头晕耳鸣、神疲乏力、性欲减退、夜尿频多等肾虚之候。根据阴阳盛衰之不同，又可分为肾精亏虚、肾气不足、肾阳衰微及肾阴亏损等证型，虽证候表现各有侧重，但病机本质皆为肾虚、化源涸竭。其中，肾精亏虚，则生化乏源，精少、形异、力衰并见，此为源之枯涸；肾阳衰微，则命门火衰，温煦失职，气化无权，精室虚寒，化源凝涩不行，精液清冷，精动无力，正如《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》所云“精气清冷……故无子”，此为源之寒涸；肾气不足，则推动与固摄失司，气化乏能，既可使精气不泄而精滞不行，亦可致精关不固而早泄频作，影响生殖之精的成熟与排出，若精道滞涩，生精之机衰惫，此为源之滞涸。因此，肾虚贯穿弱精子症之始终，为其发病之根本病机。所谓源涸则精弱，精弱则动微。

1.2 血瘀为标，络阻则精滞

中医学理论认为，“久病入络”“久病多瘀”，肾虚日久会导致血瘀。《张氏医通·诸血门》云：“精不泄，归精于肝而化清血。”精能化血故肾精亏虚，则气血生化乏源，脉络空虚，血流滞涩。《医林改错·瘫痿论》亦言：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀。”若肾气不足、推动无力，或肾阳虚衰、寒凝血脉，皆可致瘀。此外，情志不遂、气机郁滞，以及湿热、痰浊等邪气壅塞精道，亦可形成瘀血。

精室为肾所属，其内精络密布，是精子生成、成熟及运输的通路。血瘀阻滞精络，一方面阻碍气血津液输布于睾丸、附睾等生殖器官，致局部失养，瘀血内停，肾精失于充养，形成“因虚致瘀、瘀加重虚”的恶性循环；另一方面直接导致精道不畅，精子排出受阻，滞留于精室或输精管内，久滞则活力下降，甚而出现凋亡、坏死。临床上，瘀血型患者常伴有少腹或会阴部刺痛、痛有定处、睾丸坠胀不适、精液黏稠不

液化、舌质紫暗或有瘀斑瘀点、脉涩等表现。在男科疾病中，血瘀既是病理产物，又是进一步加重精子活力低下的致病因素。络阻则精滞，精滞则动缓。

1.3 毒蕴为变，邪聚则精伤

“毒”在中医学理论体系中内涵丰富，既可指外感六淫、疫疠之邪，亦可指内生之毒，如湿热、瘀血、痰浊等病理产物郁久不散，导致精室气机壅滞、代谢失司，渐蕴成毒。此外，药毒、酒毒等亦属“毒”之范畴。《素问·五常政大论篇》云：“毒者，邪之甚也。”在弱精子症的病机演变过程中，毒蕴是导致病情加重、缠绵难愈的关键因素，多由肾虚、血瘀、湿浊等病理因素日久胶结转化而成。毒邪侵袭精室，其性峻烈、黏滞、腐损，可直接损伤精子并干扰其运动功能。具体而言，湿热之毒蕴结下焦，熏蒸精室，则精子受灼而活力降低；瘀毒互结，阻滞精络，不仅加重血瘀，更可引发精子氧化损伤及 DNA 断裂[6]；痰毒、浊毒内蕴，则干扰精子的能量代谢与膜稳定性，导致精子膜脂质过氧化、线粒体功能受损[8-9]。“毒蕴”之成，乃在肾虚与血瘀基础上，机体代谢废物不能及时排出，精室局部微环境恶化，日久蓄积而成。毒邪一旦形成，则病情缠绵难愈，变证丛生。临床上，患者常伴有口苦口干、尿黄涩痛、阴囊潮湿、精液异味、舌红苔黄腻等表现。邪聚则精伤，精伤则力衰。

2 线粒体质量控制失衡在弱精子症发病中的作用机制

2.1 线粒体生物发生障碍与精子能量代谢紊乱

线粒体是细胞能量代谢的核心场所，被称为“能量工厂”。线粒体生物发生是指通过核基因组与线粒体基因组的协同调控，合成新生线粒体，从而增加线粒体数目、增强氧化磷酸化及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成能力的过程，是维持线粒体数量与功能稳态的基石[10]。该过程主要受腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α, PGC-1α)信号通路的调控[11]。PGC-1α 作为关键共激活因子，与机体能量代谢密切相关，可被 AMPK 磷酸化或沉默信息调节蛋白 1(sirtuin 1, SIRT1)去乙酰化而激活。活化后的 PGC-1α 转位至细胞核，进而激活核呼吸因子 1(nuclear respiratory factor 1, Nrf1)与核呼吸因子 2(nuclear respiratory factor 2, Nrf2)，并上调下游多个关键转录靶点，包括线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)、线粒体转录因子 B1(mitochondrial transcription factor B1, TFB1M)及线粒体转录因子 B2(mitochondrial transcription factor B2, TFB2M)。其中，TFAM 直接参与线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的复制、转录及翻译过程，促进线粒体蛋白合成与网络扩增，最终维持细胞能量代谢稳态。

在正常精子发生过程中，上述调控网络呈现高度有序的阶段性特征。从精原细胞分化至精子变态成熟，线粒体数目、形态及膜电位均经历动态变化，以确保成熟精子中段的线粒体鞘具备充足的氧化磷酸化能力，为鞭毛摆动提供持续、高效的能量供应[12]。然而，在弱精子症状态下，该调控网络的关键分子表达发生异常。研究发现，少弱精子症模型大鼠睾丸组织中 PGC-1α 和 TFAM 的 mRNA 表达显著下调，提示线粒体生物发生过程可能受到明显损害，进而削弱精子 ATP 合成能力，诱发能量代谢紊乱[13]。

2.2 线粒体动力学失衡与精子结构完整性受损

线粒体动力学是指线粒体通过不断融合与裂变维持其形态、分布及功能的稳定。线粒体融合主要由线粒体融合蛋白 1/2(mitofusin 1/2, MFN1/2)及视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1, OPA1)调控，包括外膜融合和内膜融合两个步骤。其中，线粒体外膜的融合由 MFN1/2 通过形成同源或异源二聚体介导，而内膜融合则由 OPA1 调控，两者协同作用，保障线粒体内容物的交换、损伤修复、嵴结构的完整性，以及呼吸链功能的稳定[14]。参与线粒体裂变的核心蛋白主要包括动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, DRP1)、线粒体分裂因子 1(mitochondrial fission 1 protein, FIS1)、线粒体裂解因子(mitochondrial fission factor, MFF)以及线粒体动态蛋白(mitochondrial dynamics protein, MiD)家族的 MiD49 和 MiD51，其中，裂变的执行主要依赖 DRP1[15]。当线粒体进入分裂状态时，细胞质中的 DRP1 被线粒体外膜上的 FIS1、MFF、MiD49 及 MiD51 所招募，并与之结合，在线粒体外膜潜在分裂位点形成环状多聚体结构，启动裂变，从而促进受损线粒体片段的清除并适应能量需求的变化[16]。两者动态平衡，维持线粒体形态与功能的稳态。在精子发生与成熟过程中，线粒体动力学平衡对精子中段结构的正常排列及功能发挥至关重要[17]。在精子形成阶段，线粒体经历重新排列与包装，形成螺旋状结构。若动力学失衡，融合与裂变比例失调，可导致线粒体分布紊乱、膜电位下降、结构

完整性受损,进而削弱精子活力[18]。已有研究发现,弱精子症患者精子中 MFN2 表达下调, 线粒体膜电位下降,提示线粒体存在动力学失衡,这种失衡可能影响精子中段结构的完整性,从而削弱精子活力[19]。

2.3　线粒体自噬异常与精子氧化应激损伤

线粒体自噬是线粒体质量控制体系的重要组成部分,指细胞通过选择性自噬机制识别并清除受损或功能失调的线粒体,以维持线粒体质量和细胞稳态,其分子机制主要包括泛素依赖性自噬和非泛素依赖性自噬两大类[20]。泛素依赖性自噬主要由 PTEN 诱导激酶 1(PTEN induced kinase 1, PINK1)/Parkin RBR 型 E3 泛素蛋白连接酶(parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, Parkin)通路介导,PINK1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,能够感知线粒体损伤并启动自噬信号[21]。当线粒体膜电位下降时,PINK1 稳定积聚于线粒体外膜,招募并激活 E3 泛素连接酶Parkin;活化的 Parkin 对线粒体外膜蛋白进行泛素化修饰,并通过招募自噬受体 p62 与脂质化微管相关蛋白 1轻链 3-Ⅱ(microtubule-associated protein 1 light chain 3-Ⅱ, LC3-Ⅱ)特异性结合,促进受损线粒体的降解[22]。非泛素依赖性自噬又称为受体介导的自噬,线粒体外膜蛋白 BCL-2/腺病毒 E1B 19 kDa 相互作用蛋白3(BCL-2 adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3)、FUN14 结构域蛋白 1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)等可直接结合 LC3-Ⅱ,在应激状态下独立启动自噬过程[23]。适度的线粒体自噬可减少过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、抑制凋亡信号释放,是细胞应对氧化应激的重要防御机制[24]。

在精子发生与成熟过程中,线粒体自噬通过选择性清除受损线粒体,保障精子中段线粒体鞘的致密排列与高效功能。当自噬功能异常时,功能低下的线粒体在精子内蓄积,其呼吸链复合体活性下降、电子传递链异常,导致过量 ROS 产生,引发氧化应激[25]。过量的 ROS 可攻击精子膜、线粒体膜及 DNA,引发脂质过氧化、膜电位下降及 DNA 损伤,从而影响精子结构及能量供应系统,导致精子活力下降、形态异常及凋亡增加。张嘉伊等[26]研究发现,弱精子症大鼠模型睾丸组织中 PINK1、Parkin、LC3-II 及 p62 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著上调,同时 ROS 水平升高、抗氧化酶活性降低。此外,临床研究亦证实,弱精子症患者的精液 ROS 水平显著高于正常男性,且氧化应激程度与精子活力、运动速度及运动轨迹呈负相关[27]。

3 “肾虚毒瘀”病机与线粒体质量控制的交互作用

3.1　肾虚与线粒体生物发生障碍

肾藏精,主司生长、发育与生殖,在生命延续、遗传信息储存及能量维系中发挥关键主导作用,故被称为“先天之本”。线粒体作为半自主性细胞器,拥有独立遗传物质 mtDNA;其在卵母细胞成熟、受精及胚胎发育早期过程中发挥不可替代的作用,是维系细胞遗传连续性和生命起始的关键基础。同时,线粒体通过氧化磷酸化为细胞提供绝大多数 ATP,是机体能量代谢的核心枢纽[28]。这提示中医学中肾的生理功能与线粒体在遗传与能量传递方面高度契合。其中,肾精是精子生成的物质基础,若精气充盈则精子生成有源、活力充沛,精气亏虚则生精乏源、精弱难成。线粒体生物发生是维持精子能量代谢的核心环节,其过程主要依赖 AMPK/PGC-1α 信号通路调控下游 TFAM 等转录因子,进而促进 mtDNA 复制并维持氧化磷酸化功能[29]。目前已有研究表明,在少弱精子症模型大鼠睾丸组织中,PGC-1α 和 TFAM 的 mRNA 表达显著下调,线粒体生物发生受损,ATP 合成能力下降;予以补肾类中药复方后可上调 PGC-1α 和TFAM 表达,促进线粒体生物发生,改善能量代谢[13]。上述研究提示,肾虚状态与线粒体生物发生障碍之间存在病理对应关系,补肾填精治法可能通过促进线粒体生物发生、恢复能量代谢,进而改善精子活力。

3.2　血瘀与线粒体动力学失衡

血瘀是弱精子症的重要病机之一,其核心病理特征为精络瘀阻、气血运行不畅,进而导致睾丸及精室局部微循环障碍与组织缺氧,而缺氧是线粒体动力学失衡的关键诱因之一。线粒体动力学是指线粒体通过融合与裂变维持形态与功能稳态的生理过程,主要由 MFN1/2、OPA1、DRP1 等因子介导[30]。在缺氧条件下,细胞能量代谢由氧化磷酸化转向糖酵解,线粒体功能代偿性减退,DRP1 活性增强,线粒体裂变增加,以便清除受损线粒体片段[31]。然而,长期或严重缺氧会导致线粒体过度裂变,融合与裂变比例失调,线粒体呈现碎片化分布,ATP 合成能力进一步削弱[32]。与此同时,研究发现,在冠心病血瘀证模型中,随着血瘀程度的逐步加重,线粒体融合-裂

变平衡发生动态失调[33]。其中,初期以代偿性融合为主,表现为线粒体轻度肿胀变长及 MFN2 表达上调;随病情进展,DRP1 与 FIS1 显著上调,线粒体出现空泡样改变,同时 OPA1 表达下降,融合-裂变平衡开始向过度裂变倾斜;终末期可见 MFN2 与 DRP1 表达均下调,线粒体呈破碎、溶解状态,结构严重破坏。实验研究进一步证实,活血化瘀类中药可通过上调MFN2、下调 DRP1 表达,促进线粒体融合、抑制过度分裂,改善线粒体功能[34]。上述证据均表明,血瘀状态与线粒体动力学失衡之间存在密切的病理关联。

3.3 毒蕴与线粒体自噬异常

“毒”乃邪之甚也,既可由外感湿热、药毒、酒毒直接侵袭精室,亦可由肾虚血瘀日久、精道壅滞、代谢废物蓄积而内生。其性峻烈、黏滞、腐损,一旦形成则缠绵难愈。线粒体自噬通过选择性清除受损、老化或功能失调的线粒体,防止其释放毒性代谢产物,是维持线粒体质量和稳态的核心机制,主要通过 PINK1/Parkin 介导的泛素依赖性途径及 BNIP3、FUNDC1 等受体介导的非泛素依赖性途径调控[35]。适度自噬可清除过量 ROS 导致的受损线粒体,防止凋亡信号释放;而自噬异常会导致受损的线粒体蓄积,持续释放 ROS 及脂质过氧化产物等,诱发氧化应激的恶性循环,损害精子的结构和功能[36]。从中医学角度看,线粒体自噬异常所致的代谢产物蓄积和氧化损伤,与“毒蕴”在微观层面的病理表现具有相似性。研究发现,弱精子症细胞模型中 PINK1 的 mRNA 表达代偿性升高,p62 蛋白异常积累,表明自噬流在溶酶体降解阶段发生阻滞,泛素化蛋白聚集体及受损线粒体无法被有效清除[37]。而多种解毒类中药及其活性成分在其他疾病模型中已被证实能激活 PINK1/Parkin 通路,清除受损线粒体,并降低 ROS 水平[38]。上述证据表明,中医学“毒蕴”与线粒体自噬异常在病理表现和治疗调控上均存在密切关联。

4 基于“肾虚毒瘀-线粒体质量控制”轴治疗弱精子症

弱精子症病机复杂,肾虚、血瘀、毒邪三者并非孤立存在,而是互为因果、胶结为患。肾精亏虚则生精乏源,精子活力下降为本;肾虚日久,气血运行失畅,精络瘀阻为标;瘀滞不散,代谢废物蓄积,酿生浊毒为变。三者相互促进,肾虚致瘀,瘀阻加重肾虚;毒邪损伤精体,进一步耗伤肾精;肾虚精伤、毒瘀互结,形成恶性循环。因此,基于“肾虚毒瘀-线粒体质量控制”轴的治疗,应立足三者相兼、标本同治,以“补肾填精、活血通络、解毒祛邪”三法并举为核心策略,调控线粒体生物发生、动力学平衡及自噬清除三大环节,从而恢复精子能量代谢与结构功能稳态。

4.1 补肾填精以促线粒体生物发生

补肾填精,重在激活线粒体生物发生。肾精为精子生成之源,补肾填精,则精化为气,进而激发和推动包括精子生成在内的生殖功能,这一过程与线粒体通过生物发生合成新的线粒体、增强 ATP 合成能力、为精子提供能量供应的过程具有相似之处[39]。黄精赞育胶囊是王琦院士基于男性不育“肾虚夹湿热瘀毒虫”病机研制而成的中药制剂,主要由枸杞子、菟丝子、淫羊藿、肉苁蓉等药物组成,研究表明,该方可通过促进 AMPK 磷酸化,进而激活 PGC-1α/Nrf1 信号通路,上调 PGC-1α、Nrf1 等相关蛋白的表达水平,促进线粒体生物发生[40]。右归丸出自《景岳全书》,是补肾助阳的代表方剂。张巍岚[41]研究发现,右归丸可通过激活 SIRT3-PGC-1α 信号通路介导线粒体生物发生,增强氧化磷酸化及 ATP 合成能力。此外,补肾益精类中药及其活性成分亦被证实对线粒体生物发生具有积极作用。杜敏[42]研究发现,淫羊藿中主要活性成分淫羊藿素能够改善线粒体功能,促进ATP 合成。倪雅娟等[43]研究发现,肉苁蓉的主要活性成分松果菊苷可调控 PGC-1/NRF 信号通路,上调 PGC-1、Nrf1、Nrf2、TFAM 等相关基因的表达,促进线粒体生物发生。段雯等[44]研究表明,菟丝子、枸杞子可调控 SIRT1/Nrf2 信号通路,上调SIRT1、Nrf2 等 mRNA 和蛋白的表达水平,从而改善生精功能。

4.2 活血通络以复线粒体动力学平衡

活血通络的核心在于恢复线粒体动力学平衡。肾虚迁延日久,常伴气血运行不畅、血络瘀阻,故临床治疗多在补肾的基础上配合活血通络之品,以使补而不滞。刘胜京[45]研究发现,灵归养元膏可上调 OPA1 的表达,下调 DRP1 的表达,从而抑制线粒体过度裂变,促进线粒体融合,恢复线粒体动力学平衡,进而提升 ATP 产能、稳定线粒体膜电位、修复线粒体形态结构,最终改善睾丸生精微环境,提高精子浓度与活力。灵归养元膏主要由灵芝、当归、熟地黄、肉苁蓉、红景天等药物组成,其中当归、红景天等活血通络中药已被证实对调节线粒体动力学具有积极作用。Wu 等[46]研究发现,当归主要活性成分藁本内酯能调控大鼠大脑中动脉闭塞模型及小鼠海马神经

元 HT22 细胞氧糖剥夺/复氧模型中 DRP1 和 FIS1 表达，促进线粒体适度分裂，并改善线粒体功能。杨蕤等[44]研究亦表明，当归红芪超滤膜提取物可下调过度升高的 DRP1 蛋白表达水平，恢复线粒体分裂-融合平衡，进而改善线粒体功能。赵龙姝等[48]研究发现，红景天的主要活性成分红景天苷能下调 DRP1蛋白表达水平，同时上调 MFN2 蛋白表达水平，从而维持线粒体动力学稳态。

4.3　解毒祛邪以调线粒体自噬

解毒祛邪，重在调节线粒体自噬。毒邪多由肾虚血瘀日久、湿热痰浊蕴结精室所生，其性峻烈、黏滞，易损精室。临床常用方药包括仙方活命饮、黄连解毒汤等。仙方活命饮源自《校注妇人良方》，被誉为中医外科“消法”的经典代表方剂，主治热毒壅聚、气血瘀滞所致的痈疽肿毒。该方亦广泛应用于男科临床，对前列腺炎、睾丸炎、附睾炎、精索静脉曲张及男性不育症等常见男科疾病均表现出良好的治疗效果。仙方活命饮组方以清热解毒为主，兼以活血散结，体现了“祛邪扶正”的治疗原则[49]。姚文亮等[50]研究表明，该方可能通过改善弱精子症氧化应激指标水平，调节线粒体自噬平衡，进而提高精子质量。此外，其他疾病模型研究亦表明，中药及其活性成分可调控 PINK1/Parkin 相关线粒体自噬。研究发现，黄连解毒汤可通过调控 PINK1/Parkin 通路，上调 PINK1、Parkin 蛋白的表达水平，下调 p62 的表达，促进线粒体自噬[51]；于利凯等[52]研究发现，汉黄芩素能激活PINK1/Parkin 通路，激活线粒体自噬并减轻线粒体损伤；崔玉娟等[53]研究亦表明，黄连素可通过诱导 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，改善线粒体功能。

5　结语

弱精子症病机复杂，以肾虚为本、血瘀为标、毒蕴为变，三者常相兼为患，形成“肾虚毒瘀”的病机格局。其中，肾虚为发病的始动因素，可抑制线粒体生物发生，干扰精子能量供应；瘀血阻滞精络，引发线粒体融合-裂变失衡，破坏精子结构的完整性；毒邪内聚，则导致线粒体自噬通路障碍，加剧精子的氧化应激反应。虚、瘀、毒三者互为因果，交相为患，形成闭环式恶性循环。基于此，本文提出“肾虚毒瘀-线粒体质量控制”轴的治疗策略，强调补肾填精、活血通络、解毒祛邪三法并举，通过多靶点调控线粒体功能，恢复精子能量代谢与结构稳态，以期为弱精子症的中西医结合治疗提供新的思路。

参考文献

[1] Presunto M, Mariana M, Lorigo M, et al. The effects of bisphenol A on human male infertility: a review of current epidemiological studies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(15): 12417.

[2] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症临床应用指南(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(6): 645-652.

[3] Cheng Y S, Chen H Y, Lin Y C, et al. The MAEL expression in mitochondria of human spermatozoa and the association with asthenozoospermia[J]. Andrology, 2023, 11(7): 1286-1294.

[4] Ye L, Fu X Z, Li Q. Mitochondrial quality control in health and disease[J]. MedComm, 2025, 6(8): e70319.

[5] 管鹏飞, 徐新宇, 应志康, 等. 中医药治疗弱精子症研究现状概述[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(4): 544-548.

[6] 马东岳, 王福, 杜冠潮, 等. 基于“肾虚毒瘀”理论探讨通精解毒方在弱精子症中的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(5): 664-668.

[7] 魏锦涛, 马紫阳, 张培海, 等. 中药调控精子线粒体功能障碍防治男性不育症的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2026, 32(2): 165-170.

[8] 郑军状, 崔云, 吴骏, 等. 从痰瘀浊毒学说探讨男性不育症病因病机与诊治策略[J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 138-142, 150.

[9] Mo L F, Wu H M, Zhang M X, et al. The mechanism of oxidative stress in asthenozoospermia and antioxidant strategies: a review[J]. Frontiers in Endocrinology, 2025, 16: 1670762.

[10] Ploumi C, Daskalaki I, Tavernarakis N. Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act[J]. The FEBS Journal, 2017, 284(2): 183-195.

[11] 白皇凰, 郑宏, 陆相朋. 基于 AMPK/PGC-1α 信号通路探讨归脾汤对 MMA 大鼠海马神经元线粒体生物发生的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(12): 13-24.

[12] Costa J, Braga P C, Rebelo I, et al. Mitochondria quality control and male fertility[J]. Biology, 2023, 12(6): 827.

[13] Zha Y R, Li H W, Jiang S, et al. Research on the mechanism of Zuogui Wan in ameliorating oligoasthenozoospermia in rats via modulating cuproptosis-related pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2026, 359: 120990.

[14] Khan M, Syed G H, Kim S J, et al. Mitochondrial dynamics and viral infections: a close nexus[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2015, 1853(10): 2822-2833.

[15] 高凯, 苏艺婉, 徐望, 等. 线粒体分裂蛋白 Drp1 与心血管疾病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(8): 1172-1175.

[16] Quiles J M, Gustafsson Å B. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease[J]. Nature Reviews Cardiology, 2022, 19(11): 723-736.

[17] Varuzhanyan G, Chen H, Rojansky R, et al. Mitochondrial fission factor (Mff) is required for organization of the mitochondrial sheath in spermatids[J]. Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects, 2021, 1865(5): 129845.

[18] Tábara L C, Segawa M, Prudent J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biol-

ogy, 2025, 26(2): 123-146.

[19] Fang F, Ni K, Shang J, et al. Expression of mitofusin 2 in human sperm and its relationship to sperm motility and cryoprotective potentials[J]. Experimental Biology and Medicine, 2018, 243(12): 963-969.

[20] Clague M J, Urbé S. Diverse routes to mitophagy governed by ubiquitylation and mitochondrial import[J]. Trends in Cell Biology, 2025, 35(6): 527-538.

[21] Narendra D P, Youle R J. The role of PINK1-Parkin in mitochondrial quality control[J]. Nature Cell Biology, 2024, 26(10): 1639-1651.

[22] Rosencrans W M, Lee R W, McGraw L, et al. Putative PINK1/parkin activators lower the threshold for mitophagy by sensitizing cells to mitochondrial stress[J]. Science Advances, 2025, 11(35): eady0240.

[23] 戴昕晴, 林德健, 徐海霞. 线粒体自噬在心力衰竭中的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2025, 38(2): 208-214.

[24] Li W, Jiang W S, Su Y R, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy inhibits osteoblast apoptosis induced by advanced oxidation protein products[J]. Cell Death & Disease, 2023, 14: 88.

[25] 胡嘉嘉, 黎业娟, 卢智勇, 等. 线粒体功能指标在男性少弱精子症发病机制与治疗干预中的研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2025, 39(5): 165-170.

[26] 张嘉伊, 傅靖雯, 周玉良, 等. 补肾强精颗粒通过线粒体自噬改善弱精子症大鼠的作用机制[J]. 南昌大学学报(医学版), 2025, 65(4): 22-31.

[27] 赵晓龙. 弱精子症影响因素的病例对照研究及氧化应激与精子质量的关联性研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2023.

[28] 段晨阳, 魏军平, 谭旭鑫, 等. “气化五行”视角下五脏-线粒体功能映射关系的构建[J]. 中医杂志, 2026, 67(6): 589-595.

[29] Rahman M A, Harrath A H, Jalouli M, et al. Targeting AMPK networks for male reproductive health: mechanisms and emerging therapies[J]. Cells, 2026, 15(9): 808.

[30] Huang C, Sun X P, Zhang J W, et al. Mitochondrial quality control: a gatekeeper of spermatogenesis[J]. Journal of Visualized Experiments, 2026, (235): e71981.

[31] Seagroves T N, Ryan H E, Lu H, et al. Transcription factor HIF-1 is a necessary mediator of the Pasteur effect in mammalian cells[J]. Molecular and Cellular Biology, 2001, 21(10): 3436-3444.

[32] Xu H B, Song X N, Zhang X R, et al. SIRT1 regulates mitochondrial fission to alleviate high altitude hypoxia inducedcardiac dysfunction in rats via the PGC-1α-DRP1/FIS1/MFF pathway[J]. Apoptosis, 2024, 29(9): 1663-1678.

[33] 周曼丽, 俞赟丰, 罗晓欣, 等. 线粒体动力学介导冠心病血瘀证心肌能量代谢[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 80-90.

[34] 刘文臣. 心肌缺血心肌细胞线粒体动力学 Mfn2 和 Drp1 蛋白变化及益气活血方对其影响的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

[35] Shan W J, Liu Y L, Tang R Y, et al. Targeting mitochondrial autophagy for anti-aging[J]. Cell Death Discovery, 2026, 12(1): 78.

[36] Wang X N, Huang S Y, Zhao Y, et al. Activation of autophagy is required for clearance of mitochondrial ROS in patients with asthenozoospermia[J]. PeerJ, 2025, 13: e18827.

[37] 高源. 基于线粒体自噬研究黄精赞育胶囊治疗少弱精子症的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2025.

[38] Zhou H Y, Li T, Lu Y Q. Baicalin and its nanoliposome ameliorate diquat-induced liver injury by promoting PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2025, 24(5): 527-534.

[39] 石中玉, 陈晓莹, 何昶昊, 等. 基于肾主生殖理论探讨男子生殖之精和胎孕的关系[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(2): 108-113.

[40] 严云. 基于线粒体功能探讨黄精赞育胶囊治疗少、弱精子症的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.

[41] 张巍岚. 基于线粒体氧化磷酸化途径研究肾阳虚证能量代谢低下及右归丸的作用机制[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2021.

[42] 杜敏. 淫羊藿素(ICT)对 Aβ42 转基因果蝇的神经保护作用及机制研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2014.

[43] 倪雅娟, 白鸿远, 朱文静, 等. 松果菊苷通过上调 PGC-1/NFR 信号通路促进线粒体生物合成抑制心肌细胞凋亡[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(4): 607-611.

[44] 段雯, 张小静, 丁文捷, 等. 菟丝子-枸杞子调控 SIRT1/Nrf2 信号通路抑制氧化应激后血睾屏障损伤改善少弱精子症大鼠生精功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(17): 29-38.

[45] 刘胜京. 灵归养元膏治疗男性不育症肾虚血瘀证临床研究及生殖保护的作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.

[46] Wu Q, Liu J, Mao Z G, et al. Ligustilide attenuates ischemic stroke injury by promoting Drp1-mediated mitochondrial fission via activation of AMPK[J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153884.

[47] 杨蕤, 贾子琪, 万生芳, 等. 当归红芪超滤膜提取物调控线粒体功能改善糖尿病肾病的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(12): 3459-3467.

[48] 赵龙姝, 许芝彬, 张凤, 等. 红景天苷对高糖血管平滑肌细胞增殖及氧化应激的影响[J]. 内蒙古师范大学学报(自然科学版), 2025, 54(5): 468-479.

[49] 傅靖雯, 周玉良, 张嘉伊, 等. 仙方活命饮改善弱精子症的研究进展与机制探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2025, 36(5): 666-670.

[50] 姚文亮, 刘绍明, 林煦垚, 等. 基于解毒养精法探讨仙方活命饮提升弱精子症小鼠精子质量的效应机制[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(7): 628-634.

[51] 赵滋苗, 秦金燕, 臧倩, 等. 黄连解毒汤靶向 PINK1/Parkin 通路调控线粒体自噬缓解脓毒症心肌损伤的机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2025, 35(10): 901-908, 914.

[52] 于利凯, 苏子珊, 刘尚齐, 等. 基于机械应力介导的 PINK1/Parkin 途径探讨汉黄芩素改善膝骨关节炎软骨损伤的作用机制[J]. 中草药, 2025, 56(22): 8188-8200.

[53] 崔玉娟, 赵辉, 苏东霞, 等. 黄连素通过诱导线粒体自噬干预呼吸道合胞病毒感染 HEp-2 细胞的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(2): 308-316.

(本文编辑 苏 维)