

·综述·

本文引用: 赵 祥, 王 能, 符方智, 周 骏, 周 青. 程序性细胞死亡在少弱精子症中的分子机制及中医药干预策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(4): 854–865.

程序性细胞死亡在少弱精子症中的分子机制及中医药干预策略

赵 祥^{1,2}, 王 能¹, 符方智¹, 周 骏², 周 青^{1,2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

〔摘要〕 少弱精子症(OAZ)是男性不育的常见原因,主要表现为精子浓度降低及活力不足,发病率较高。目前,OAZ 的核心致病机制仍缺乏系统性阐释。程序性细胞死亡(PCD)贯穿精子发生、成熟及功能维持全周期,是构成 OAZ 发生与进展的关键调控模式。细胞凋亡、细胞自噬、铁死亡、坏死性凋亡及细胞焦亡等 PCD 形式被证实参与生殖细胞命运调控及睾丸微环境稳态维持,为重新理解 OAZ 提供了新的视角。中医药在调控复杂生理网络方面具有独特优势,中药单体、中药复方可介导 PCD 相关生物学过程,改善男性生殖功能。基于此,本文以 PCD 为关键切入点,系统总结其在 OAZ 中的分子机制,并综述中医药调控 PCD 干预 OAZ 的研究进展,旨在为 OAZ 的机制研究、靶向干预策略构建及中医药现代转化提供新的研究启示。

〔关键词〕 少弱精子症; 程序性细胞死亡; 细胞凋亡; 铁死亡; 中医药

〔中图分类号〕 R256.56

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.04.029

Molecular mechanisms of programmed cell death in oligoasthenozoospermia
and Chinese medicine intervention strategies

ZHAO Xiang^{1,2}, WANG Neng¹, FU Fangzhi¹, ZHOU Jun², ZHOU Qing^{1,2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

〔Abstract〕 Oligoasthenozoospermia (OAZ) is a common cause of male infertility, primarily characterized by reduced sperm concentration and insufficient motility, with a relatively high incidence rate. Currently, the core pathogenic mechanisms of OAZ still lack a systematic explanation. Programmed cell death (PCD) spans the entire process of spermatogenesis, maturation, and functional maintenance, serving as a key regulatory mode in the onset and progression of OAZ. Forms of PCD, including apoptosis, autophagy, ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis, have been demonstrated to participate in germ cell fate regulation and the maintenance of testicular microenvironment homeostasis, offering new perspectives for reinterpreting OAZ. TCM possesses unique advantages in regulating complex physiological networks. TCM monomers and compound formulas can mediate PCD-related biological processes, thereby improving male reproductive function. Accordingly, this paper systematically summarizes the molecular mechanisms of PCD in OAZ, using PCD as a key entry point, and reviews research progress on TCM regulation of PCD to intervene in OAZ, aiming to provide new research insights for the mechanistic study of OAZ, the construction of targeted intervention strategies, and the modern transformation of TCM.

〔Keywords〕 oligoasthenozoospermia; programmed cell death; apoptosis; ferroptosis; Chinese medicine

〔收稿日期〕 2026-01-16

〔基金项目〕 国家中医优势专科(外科)(国中医药医政函〔2024〕90 号); 湖南省芙蓉计划卫生健康高层次人才领军人才(20241226007); 2024 年湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX024)。

〔通信作者〕 * 周 青, 女, 博士, 二级教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: supergoon@163.com。

据世界卫生组织估计,全球约15%育龄夫妇存在生育问题,男方因素约占50%^[1]。1973—2018年间,全球男性的精子浓度与总精子数分别下降51.6%和62.3%^[2],中国男性的精子浓度与总精子数亦呈下降趋势,降幅可达36.95%和28.13%^[3]。精液质量下降被认为是男性不育发生率升高的重要影响因素。在诸多精液异常表型中,少弱精子症(oligoasthenozoospermia, OAZ)最为常见,且与自然受孕结局密切相关。少精子症是指在至少2次规范精液分析中,单次射精精子总数 $<39\times10^6$ /次和/或精子浓度 $<15\times10^6$ /mL,且其他精液参数基本正常^[4];弱精子症则以精子前向运动百分率低于32%为主要特征^[5];临床上二者常同时存在,且病理基础高度重叠,故通常合称为OAZ。目前,该病的发病机制尚未完全阐明,其发生与内分泌紊乱、生殖系统疾病、生殖毒性暴露等密切相关。现有治疗以内分泌调节、抗氧化治疗、改善能量代谢等为主,但整体靶向性不足、疗效有限^[6],亟须从分子机制层面寻求新的干预策略。

细胞死亡失衡被认为是导致精子结构与功能受损的关键病理环节。细胞死亡主要分为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)与非程序性细胞死亡。PCD包括细胞凋亡(apoptosis)、自噬(autophagy)、铁死亡(ferroptosis)、坏死性凋亡(necroptosis)和细胞焦亡(pyroptosis)等模式,受特定信号通路精细调控,是近年来生殖医学领域的重点研究方向^[7-8]。PCD异常可破坏睾丸微环境、干扰精子发生,与OAZ的发生发展密切相关。中医药具有多靶点、多通路协同调控的优势,已有研究揭示了多种中药单体及复方调控不同PCD模式干预OAZ的潜在机制。基于此,本文拟以PCD为主线,系统综述中医药调控不同细胞死亡模式干预OAZ的研究进展,以期为该病的发病机制解析与防治策略优化提供理论依据和潜在靶点。

1 细胞凋亡

1.1 细胞凋亡与OAZ

细胞凋亡是目前研究最为深入的一种PCD形式,其典型特征为细胞体积缩小、染色质凝聚和凋亡小体形成^[9],通常不诱发炎症反应。该过程由促凋亡与抗凋亡因子的动态平衡精确调控,且高度依赖半胱氨酸蛋白酶(Caspases)的级联激活。根据启动信号来源,细胞凋亡可分为外源性(死亡受体)途径与内源性(线粒体)途径。外源性途径由胞外的死亡信号配体-受体相互作用触发,如凋亡因子配体(Fas ligand, FasL)-Fas受体(Fas receptor, Fas)、肿瘤坏死

因子(tumor necrosis factor, TNF)-肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)等,形成死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC),依次激活Caspase-8及下游效应Caspase-3/7。内源性途径则由线粒体损伤、内质网应激和氧化应激等胞内应激信号驱动,通过B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和Bcl-2家族促凋亡因子介导线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),促使细胞色素C(cytochrome c, Cyt-c)释放,与凋亡酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)形成凋亡小体,活化Caspase-9,最终启动Caspase-3/7执行凋亡程序^[10]。与正常受试者相比,OAZ患者精子凋亡水平升高,表现为Bax、Caspase-3/8/9上调,Bcl-2下调^[11-12],伴随精子端粒缩短与DNA碎片指数(DNA fragmentation index, DFI)增加^[13]。动物实验证实,香烟烟雾暴露可下调睾丸TM4支持细胞中miRNA-138-5p表达并上调其靶基因Caspase-3,促进凋亡;而过表达miRNA-138-5p可抑制Caspase-3表达,部分逆转上述变化^[14]。

细胞凋亡相关证据在OAZ中研究较为充分,异常凋亡激活可破坏睾丸微环境、干扰生精关键环节,是OAZ发生发展的重要分子基础。因此,靶向调控睾丸细胞凋亡具有潜在干预价值。

1.2 中药单体调控细胞凋亡干预OAZ

中药单体对OAZ相关细胞凋亡的干预主要集中于死亡受体通路和线粒体-氧化应激通路两个层面。在死亡受体通路方面,枸杞多糖^[15]在2,4-二氯苯氧乙酸诱导的睾丸损伤模型中,可显著减少Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated death domain, FADD)招募和DISC形成,抑制Caspase-8/3级联激活,减少生精细胞凋亡。蒺藜皂苷^[16]在环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)诱导的OAZ模型中,对死亡受体相关Caspase级联具有调控作用,其抗凋亡效应与精子质量改善相一致,提示外源性凋亡信号的过度激活是中药单体干预的关键节点。

在线粒体-氧化应激相关通路方面,多种中药单体通过调节Bax/Bcl-2平衡及线粒体膜通透性发挥抗凋亡效应。蝉花多糖上调干细胞因子(stem cell factor, SCF)、酪氨酸激酶受体(c-Kit receptor, C-kit)和Bcl-2,抑制Bax与Caspase-3,降低精子凋亡率并提升血清睾酮(testosterone, T)水平^[17]。乌苏酸^[18]和没食子酸^[19]分别在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)

和 CTX 诱导的 OAZ 模型中,下调白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF- α 及 Bax/Caspase-3,上调 Bcl-2,减轻炎症相关凋亡,提升体外受精能力。车叶草苷则通过激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)通路,提升超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,间接抑制奥硝唑(ornidazole, ORN)诱导的线粒体凋亡^[20]。人参皂苷 Rg1 依赖上游钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR)-线粒体通路调控 Bcl-2/Caspase-3,减轻生精细胞凋亡^[21]。杜仲叶中的绿原酸通过增强 ERK1/2 磷酸化,上调 Bcl-2,下调 Bax、Caspase-3,促进睾丸间质细胞增殖^[22]。

综上,在不同 OAZ 模型中,中药单体并非作用于单一靶点,而是从死亡受体、线粒体-氧化应激凋亡通路逐步影响生精过程,显示出在凋亡相关机制研究中的可延展性。详见表 1。

1.3 中药复方调控细胞凋亡干预 OAZ

中药复方干预 OAZ 相关细胞凋亡主要集中于内源性凋亡途径,涵盖线粒体依赖性凋亡、内质网应

激凋亡及氧化应激介导的凋亡放大过程。

在线粒体依赖性凋亡方面,研究重点为维持线粒体稳态,阻断 Cyt-c 介导的 Caspase 级联反应。五子衍宗丸可改善 OAZ 患者的精子质量与妊娠结局^[23],动物实验证实其可恢复性激素水平并减少生精细胞凋亡^[24]。在苍术苷诱导的 GC-2 模型中,其通过调控线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)和线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP),恢复 Bcl-2/Bax 平衡,抑制 Cyt-c-Caspase 级联激活,减轻生精细胞凋亡^[25]。聚精助育汤^[26]、二仙赞育方^[27]亦以 Bcl-2/Bax-Caspase-9/3 为关键作用靶点,抑制凋亡小体形成并改善精子质量及睾丸结构。精杞胶囊^[28]、石草汤^[29-30]、麒麟丸^[31]及生髓育麟汤^[32-33]等在药物或毒性因素诱导的 OAZ 模型中,下调 Bax、Cyt-c 及 Caspase-9/3 并上调 Bcl-2,减轻线粒体损伤,部分方剂还可提升性激素水平,提示其在线粒体保护与内分泌调节之间可能存在协同效应。相较而言,益肾兴阳胶囊^[34]、菟仙海蛇胶囊^[35]及益精方^[36]亦有抗凋亡或促生精的作用,但其分子机制仍需完善。

内质网应激凋亡调控方面,疏肝补肾毓麟汤可修复丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)所致睾丸氧化损伤,通过下调 GRP78、CHOP 及 PERK-eIF2 α -ATF4 通路相关蛋白表达,减少生精细胞凋亡,改善

表 1 中药单体调控细胞凋亡干预 OAZ 的作用机制

Table 1 Mechanism of action of Chinese medicine monomers in regulating apoptosis to intervene in OAZ

中药单体	化合物	来源中药	干预对象	造模方法	效应指标	作用机制	参考文献
枸杞多糖	多糖类	枸杞子	TM4 细胞	2,4-二氯苯氧乙酸诱导	↓: Fas/FasL 通路; FADD、Pro-Caspase-8、Pro-Caspase-3	细胞凋亡	[15]
蒺藜皂苷	三萜皂苷类	刺蒺藜	昆明小鼠	CTX	↑: Caspase-8	细胞凋亡	[16]
蝉花多糖	多糖类	蝉花	GC-1 细胞、BALB/c 小鼠	TNF- α +SM-164 诱导、CTX	↑: SCF、c-kit、Bcl-2 ↓: Bax、Caspase-3	细胞凋亡	[17]
乌苏酸	三萜类	枇杷叶等	SD 大鼠	LPS	↑: Bcl-2 ↓: TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、Bax、Caspase-3	细胞凋亡	[18]
没食子酸	多酚类	五倍子等	NMRI 小鼠	CTX	-	细胞凋亡	[19]
车叶草苷	酚类	穿根藤等	SD 大鼠	ORN	↑: Keap1/Nrf2/HO-1 通路; SOD、GSH、Bcl-2 ↓: MDA、Bax	细胞凋亡	[20]
人参皂苷	三萜皂苷类	人参	昆明小鼠	CTX	↑: Bcl-2 ↓: CaSR、Caspase-3	细胞凋亡	[21]
绿原酸	多酚类	杜仲	C18-4 小鼠精原干细胞、TM3 小鼠睾丸间质细胞	CTX	↑: MAPK 通路; p-ERK1/2、Bcl-2 ↓: Bax、Caspase-3	细胞凋亡	[22]

注: ↑ 提升、促进; ↓ 下降、抑制。

精子质量,其保护作用与抑制内质网应激凋亡关键环节相关^[37]。

在氧化应激介导的细胞凋亡方面,强精片靶向 Keap1-Nrf2 抗氧化信号轴,显著提高 SOD、GSH-Px 等表达,降低 MDA 含量,从源头缓解睾丸组织的氧化应激状态,改善 CTX 诱导的 OAZ 损伤^[38]。温肾生精饮在增强抗氧化能力的同时上调生存素表达,发挥抗氧化与抗凋亡的协同效应^[39]。此外,五味扶正益精汤抑制 Bax、Caspase-3 表达,进一步降低 DFI 并纠正性激素紊乱,对外源毒物相关生殖损伤具有综合改善作用^[40]。续断种子方通过下调 p38 MAPK、ERK1/2 表达,进一步阻断氧化应激向细胞凋亡的信号传递^[41-42]。

综上,中药单体及中药复方均可作用于生精细胞、支持细胞等睾丸相关细胞,通过维持线粒体稳态、缓解内质网应激及改善氧化应激等途径抑制细胞凋亡,从而改善睾丸微环境及精液质量。详见表 2。

表 2 中药复方调控细胞凋亡干预 OAZ 的作用机制

Table 2 Mechanism of action of Chinese medicine compound formulas in regulating apoptosis to intervene in OAZ							
干预方式	具体组成	功效	干预对象	造模方法	作用机制	参考文献	
五子衍宗丸	菟丝子、枸杞子、五味子、覆盆子、盐车前子	补肾益精	C57BL/6 小鼠; GC-2 细胞	Pifithrin-α(TAp73 抑制剂); 苍术 苷	细胞凋亡	[24-25]	
聚精助育汤	黄芪、熟地黄、枸杞子、太子参、何首乌、黄精、菟丝子、沙苑子、续断、益母草、鸡血藤、丹参	补肾健脾、活血化瘀	SD 大鼠	GTW	细胞凋亡	[26]	
二仙赞育方	熟地黄、牡丹皮、生黄芪、人参、丹参、枸杞子、茯苓、盐车前子、仙茅、淫羊藿、盐菟丝子、黄精、盐巴戟天、草薢、虎杖	补肾健脾、祛瘀化浊	SD 大鼠	ORN	细胞凋亡	[27]	
精杞胶囊	蛹虫草、熟地黄、枸杞子、桑椹、菟丝子、灵芝、红花	补肾填精、助养生育	SD 大鼠	CTX	细胞凋亡	[28]	
石菖汤	绵草薢、石菖蒲、党参、盐车前子、醋五味子、覆盆子、盐菟丝子、枸杞子、炙淫羊藿、制巴戟天、薏苡仁、炒苦杏仁、豆蔻、鸡血藤、炒栀子、甘草	益肾强精化浊	SD 大鼠	CTX	细胞凋亡	[30]	
麒麟丸	制何首乌、墨旱莲、淫羊藿、菟丝子、锁阳、党参、郁金、枸杞子、覆盆子、山药、丹参、黄芪、白芍、陈皮、桑椹	补肾填精、益气养血	SD 大鼠	GTW	细胞凋亡	[31]	
生髓育麟汤	紫河车、鹿茸、龟甲胶、人参、熟地黄、山茱萸、山药、当归、肉苁蓉、柏子仁、五味子、枸杞子、菟丝子、鱼鳔、麦冬、桑椹	益精填髓、生精种子	OAZ 患者;SD 大鼠	GTW	细胞凋亡	[32-33]	
益肾兴阳胶囊	鹿茸、驴肾、狗肾、肉苁蓉、菟丝子、人参、黄芪、淫羊藿、雄蚕蛾	补肾益气、壮阳固精	昆明小鼠;SD 大鼠	CTX;GTW	细胞凋亡	[34]	
菟仙海蛇胶囊	菟丝子、淫羊藿、仙茅、海马、蜈蚣	滋肝补肾、益精壮阳、活血通络	SD 大鼠	腺嘌呤	细胞凋亡	[35]	
益精方	当归、红花、菟丝子、熟地黄、桑椹、桑螵蛸、肉苁蓉、淫羊藿、韭菜子、黄精、玉竹、五味子、苍术	活血养血、补肾生精	Wistar 大鼠	腺嘌呤	细胞凋亡	[36]	
疏肝补肾毓麟汤	炒蒺藜、枸杞子、郁金、醋五味子、酒川芎、盐菟丝子、鹿角胶、覆盆子、沙苑子	疏肝理气、补肾益精	SD 大鼠	PTU	细胞凋亡	[37]	
强精片	人参、当归、熟地黄、山茱萸、枸杞子、五味子、菟丝子、车前子、淫羊藿、仙茅、益母草	补肾填精	SD 大鼠;GC-1 细胞	GTW;H ₂ O ₂	细胞凋亡	[38]	
温肾生精饮	鹿茸、人参、锁阳、肉苁蓉、黄芪、蒺藜、山药、白术、白芍、川芎、肉桂、木香、小茴香、淫羊藿、当归	补肾填精、益气活血	昆明小鼠	CTX	细胞凋亡	[39]	
五味扶正益精汤	黄芪、枸杞子、川牛膝、五味子、车前子	扶正益气、补肾化瘀	Wistar 大鼠	苯并[a]芘	细胞凋亡	[40]	
续断种子方	续断、杜仲、骨碎补、菟丝子、牛膝、枸杞子、女贞子、党参、白术、山药	健脾益肾、活血生精	小鼠;SD 大鼠	CTX	细胞凋亡	[41-42]	

注:雷公藤多苷(multi-glycosides of *Tripterygium wilfordii*, GTW)。

2 细胞自噬

2.1 细胞自噬与 OAZ

细胞自噬是维持细胞稳态的关键分解代谢过程,通过自噬-溶酶体系统降解受损细胞器及大分子等成分,以保障能量供给与质量控制^[43]。自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导自噬,其中巨自噬最为典型,简称自噬。其受自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)蛋白家族精细调控,包括自噬诱导、成核、延伸、融合及降解等阶段。营养匮乏或氧化应激时,腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)激活并抑制mTOR复合物1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1),从而启动Unc-51样自噬激活激酶1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)复合物,随后Ⅲ类磷脂酰肌醇3激酶复合物I(Class Ⅲ phosphatidylinositol 3-kinase complex I, PI3KC3-C1)促进隔离膜形成,微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-I)脂化为LC3-II,参与自噬体膜延伸与成熟,最后自噬体与溶酶体融合,完成底物降解^[44]。

自噬在男性生殖系统中具有双向效应,其稳态失衡与OAZ密切相关。适度自噬可清除受损蛋白与线粒体并维持能量供给,而自噬通量过度激活或受阻均可导致细胞损伤。在离子霉素或H₂O₂诱导的氧化应激模型中,精子自噬水平升高,LC3-II、ATG5、ATG16及p-AMPK蛋白表达增加;抑制自噬可进一步降低精子活力并加重凋亡,提示自噬具有一定保护作用^[45]。遗传学证据亦支持上述论断:ATG5敲除小鼠出现精子数量减少、顶体形成异常及形态损伤^[46],ATG7水平与精子运动力下降及DFI水平升高相关^[47]。相反,自噬失衡亦可介导生殖毒性损伤。全氟辛酸暴露的TM4支持细胞及间质细胞中LC3-II与泛素结合蛋白62(sequestosome 1, p62)同时升高,伴自噬体堆积、自噬-溶酶体标志下降,提示自噬流

受阻^[48-49]。在睾丸间质细胞中,抑制转录因子核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF1)可破坏蛋白稳态并下调ATG5/ATG7,导致线粒体自噬紊乱,进一步提示自噬失衡可直接扰动生精微环境^[50]。此外,臂状重复结构蛋白3介导PI3KC3-C1参与自噬起始,其缺失可导致精子中核糖体自噬受阻、线粒体功能下降及鞭毛静止,表明自噬与OAZ密切耦联^[51]。

因此,自噬在OAZ中呈现出明显的双向效应:适度水平维持生精稳态,异常状态则放大生殖损伤。这一特征提示,未来的干预思路应更多着眼于自噬动态平衡的恢复。

2.2 中药单体调控细胞自噬干预 OAZ

中药来源的小分子单体可通过自噬-凋亡参与OAZ调控。丁香酚是丁香中的主要酚类成分,在丙烯酰胺(acrylamide, ACR)生殖毒性模型中,抑制AMPK活化,降低自噬相关蛋白1(Beclin-1)表达,上调连接蛋白43(Connexin 43, Cx-43)促进血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)修复,发挥抗自噬与抗凋亡作用^[52]。白藜芦醇为虎杖的天然多酚,一方面在临床上可改善OAZ患者精子活力、顶体酶功能并降低畸形率^[53];另一方面在小鼠精原GC-1细胞中可激活AMPK/mTOR依赖性自噬:表现为p-AMPK与LC3-II/I比值升高,p62降低,伴随抗氧化(SOD、GSH上调)与抗凋亡(Bcl-2上调、Bax/Caspase-3下调)能力增强。予AMPK抑制剂后,上述分子和形态学改变部分消失,提示白藜芦醇通过促进自噬以缓解GC-1细胞凋亡^[54]。

综上,丁香酚和白藜芦醇通过AMPK/mTOR信号通路调节自噬水平与通量,对生精功能产生保护作用。然而,中药单体调控细胞自噬干预OAZ的研究明显不足,相关研究仍呈碎片化特征。详见表3。

2.3 中药复方调控细胞自噬干预 OAZ

中药复方通过细胞自噬干预OAZ,并非单向作用,而是以恢复细胞稳态为目标的双向调控。其中,一类方剂以激活线粒体自噬、清除受损线粒体为主

表 3 中药单体调控细胞自噬干预 OAZ 的作用机制

Table 3 Mechanism of action of Chinese medicine monomers in regulating autophagy to intervene in OAZ

中药单体	化合物	来源中药	干预对象	造模方法	效应指标	作用机制	参考文献
丁香酚	酚类	丁香	Wistar 大鼠	ACR	↑:PI3K、p-AKT、mTOR、ATP、GSH、Cx-43 ↓:AMPK、Beclin-1、Caspase-3、MDA、NO	细胞自噬	[52]
白藜芦醇	多酚类	虎杖等	GC-1 细胞	H ₂ O ₂	↑:AMPK、p-AMPK、LC3-II/I、SOD、GSH、Bcl-2 ↓:mTOR、p-mTOR、P62、Bax、Caspase-3、MDA、LDH	细胞自噬	[54]

注:↑提升、促进;↓下降、抑制。

要特点。黄精赞育胶囊可通过 AMPK 介导的线粒体自噬减轻 ACR 诱导的 GC-2 精母细胞损伤^[55];强精片通过上调 LKB1、AMPK、ULK1 及相关自噬蛋白表达,促进线粒体自噬与泛素化,改善睾丸及附睾病理结构^[56];聚精助育汤则上调 PINK1、Parkin、LC3 并降低 p62,促进自噬溶酶体形成,进而抑制下游生精细胞凋亡^[57]。

另一类方剂更侧重于纠正自噬通量受阻状态。补肾疏肝毓麟汤可下调 PINK1、Parkin、LC3- II /LC3- I 及 p62,改善 MMP,减少自噬小体堆积^[58];龟鹿二仙胶通过上调 p-mTOR、p62, 下调 LC3B- II /LC3B- I 比值及 Keap1,减少异常增大的自噬溶酶体,并联合 Keap1/Nrf2 通路降低氧化应激水平^[59];金龟毓麟方则通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,上调 p62、线粒体外膜转位酶 20(translocase of out-

er mitochondrial membrane 20, TOM20),改善 ORN 诱导的睾丸损伤并提高精子前向运动力^[60]。此外,益精方^[61]、益肾活血汤^[62]均可介导 PI3K/Akt/mTOR 轴对自噬进行调节,纠正异常自噬状态,恢复自噬平衡。

总之,中医药干预 OAZ 相关自噬异常的关键点在于自噬稳态与自噬流完整性的恢复。中药单体主要围绕 AMPK/mTOR 等通路维持自噬与凋亡平衡;中药复方则通过多通路协同作用,对紊乱的自噬通量进行系统性修复,进而改善线粒体功能,优化生精微环境。详见表 4。

3 铁死亡

3.1 铁死亡与 OAZ

铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化为核心机

表 4 中药复方调控细胞自噬干预 OAZ 的作用机制

Table 4 Mechanism of action of Chinese medicine compound formulas in regulating autophagy to intervene in OAZ

干预方式	具体组成	功效	干预对象	造模方法	效应指标	作用机制	参考文献
黄精赞育胶囊	制何首乌、酒黄精、枸杞子、菟丝子、五味子、熟地黄、肉苁蓉、淫羊藿、紫河车、续断、党参、当归、丹参、蒲公英、败酱草、蛇床子、炒蜂房、水蛭、牡蛎、车前子	补肾益气、温阳行气、祛瘀行滞	GC-2 细胞	ACR	↑ :p-AMPK、PINK1、Parkin ↓ :ULK1、LC3B II、TBK1、p62	细胞自噬	[55]
强精片	人参、当归、熟地黄、山茱萸、枸杞子、五味子、菟丝子、车前子、淫羊藿、仙茅、益母草	补肾填精	SD 大鼠	ORN	↑ :LKB1/AMPK/ULK1 信号通路;Beclin-1、LC3- II、Parkin、SCF ↓ :p62	细胞自噬	[56]
聚精助育汤	黄芪、熟地黄、枸杞子、太子参、何首乌、黄精、菟丝子、沙苑子、续断、益母草、鸡血藤、丹参	补肾健脾、活血化瘀	SD 大鼠	GTW	↑ :PINK1、Parkin、LC3、Bcl-2 ↓ :p62、Bax、Cyt-c、Apaf-1、Caspase-3	细胞自噬	[57]
补肾疏肝毓麟汤	川芎、郁金、刺蒺藜、枸杞子、菟丝子、生地黄、熟地黄、淫羊藿、巴戟天、仙茅、肉苁蓉、鹿角胶、当归、黄芪、党参	补肾益精、疏肝解郁	SD 大鼠	腺嘌呤	↓ :PINK1、Parkin、LC3 II / I、p62	细胞自噬	[58]
龟鹿二仙胶	龟甲胶、鹿角胶、枸杞子、人参	补肾填精、益气养血、强筋健骨	SD 大鼠; GC-1 细胞	GTW; H ₂ O ₂	↑ :p-mTOR、p62、Nrf2、HO-1、GPX4 ↓ :Keap1、LC3B- II /LC3B-I	细胞自噬	[59]
金龟毓麟方	醋龟甲、郁金、柴胡、熟地黄、鹿角胶、菟丝子、覆盆子、生麦芽、鸡血藤、炙甘草	补肾补精、疏肝通络	SD 大鼠	ORN	↑ :TOM20、p62 ↓ :PINK1、Parkin、Beclin-1、LC3 II / I	细胞自噬	[60]
益精方	当归、红花、菟丝子、熟地黄、桑椹、桑螵蛸、肉苁蓉、淫羊藿、韭菜子、黄精、玉竹、五味子、苍术	活血养血、补肾生精	TM3 细胞	ACR	↑ :p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、SOD ↓ :mTOR、Beclin-1、LC3- II、MDA	细胞自噬	[61]
益肾活血汤	肉苁蓉、丹参、枸杞子、五味子、熟地黄、酒黄精、淫羊藿、盐杜仲、盐菟丝子、覆盆子、黄芪、当归、关黄柏、山药、炙甘草	补肾益气、活血生精	SD 大鼠; TM3 细胞	双酚 A	↑ :PI3K、p-AKT、p-mTOR、FSH、LH、T、SOD、CAT ↓ :LC3- II、Beclin-1、ROS、MDA	细胞自噬	[62]

注:谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4);↑提升、促进;↓下降、抑制。

制的 PCD 形式,其主要特征包括细胞内 Fe^{2+} 积聚、脂质过氧化物过量生成及抗氧化系统失衡。过量 Fe^{2+} 参与 Fenton 反应导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 堆积,诱发膜脂和 DNA 等氧化损伤。半胱氨酸/谷氨酸反向转运系统 (cystine/glutamate antiporter, System Xc^-)-GSH-GPX4 轴在清除脂质过氧化物、维持膜结构稳定性方面发挥关键作用,一旦该轴受抑,GSH 耗竭、GPX4 活性下降,细胞即易进入铁死亡敏感状态。同时,多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 在长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 及脂氧合酶 15 (arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15) 等酶的介导下发生酯化与氧化,进一步放大脂质过氧化反应。超微结构显示,铁死亡以线粒体萎缩、嵴结构消失和膜密度升高为主要特征,而核结构相对完整,区别于凋亡、坏死^[63-64]。

与正常受试者相比,OAZ 患者精子中 Fe^{2+} 蓄积,溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、GPX4 及 MMP 水平降低,ROS、MDA 表达升高,且 GPX4 表达与精子前向运动力呈正相关^[65]。在动物模型中,腹腔注射高浓度硫酸亚铁可导致生精小管结构破坏,伴 GPX4、铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 下调及二价金属离子转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、HO-1 上调,提示铁过载可引发生精障碍^[66]。此外,

镉暴露和香烟烟雾浓缩物等环境因素亦可扰动铁代谢,促进 OAZ 发生^[67]。加入铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 共培养后,细胞存活率提高^[68]。

综上,铁死亡通过 Fe^{2+} 蓄积、脂质过氧化增强及抗氧化防御失衡协同作用,影响睾丸结构与生精功能。围绕 System Xc^- -GSH-GPX4 开展靶向调控,有望为 OAZ 的防治提供新的干预思路。

3.2 中药单体检控铁死亡干预 OAZ

中药单体主要通过两类机制调控铁死亡干预 OAZ:一是强化 System Xc^- -GPX4-Nrf2 抗氧化体系,二是重塑铁代谢与 BTB 稳态。

在强化 System Xc^- -GPX4-Nrf2 抗氧化体系方面,淫羊藿苷调控 p53/SLC7A11/GPX4 轴,上调 SLC7A11、GPX4、SOD 水平,抑制 MDA 表达,改善性激素水平,从而减轻睾丸铁过载及精子功能损伤^[69]。黄芪苷可促进 Nrf2 核转位,增强 SLC7A11、GPX4、GSH 的活性,降低 Fe^{2+} 和脂质过氧化水平,对精子质量下降具有一定缓冲作用^[70]。枸杞多糖与菟丝子黄酮联合应用亦通过激活 Nrf2、HO-1、GPX4,提升 CAT、SOD 等抗氧化酶含量,协同降低 Fe^{2+} 与 ROS 负荷,保护精原细胞免于铁死亡相关损伤^[71]。

在重塑铁代谢与 BTB 稳态方面,白藜芦醇苷抑制 NF- κ B 介导的炎症和氧化应激,调节 ACSL4、转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1)、血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1) 等铁死亡标志物表达,促进紧密连接蛋白 1 (zonula occludens 1, ZO-1)、闭合蛋白 (Occludin) 等表达,重塑 BTB 稳

表 5 中药单体检控铁死亡干预 OAZ 的作用机制

Table 5 Mechanism of action of Chinese medicine monomers in regulating ferroptosis to intervene in OAZ

中药单体	化合物	来源中药	干预对象	造模方法	效应指标	作用机制	参考文献
淫羊藿苷	黄酮类	淫羊藿	昆明小鼠	腺嘌呤	↑:SLC7A11、GPX4、SOD、T、E ₂ ↓:p53、MDA、FSH	铁死亡	[69]
黄芪苷	皂苷类	黄芪	SD 大鼠	CTX	↑:SLC7A11、GPX4、FTH1 ↓: Fe^{2+} 、ROS、MDA	铁死亡	[70]
枸杞多糖+ 菟丝子黄酮	多糖类、 黄酮类	枸杞子、 菟丝子	SD 大鼠	GTW	↑:Nrf2、HO-1、SLC7A11、GSH、GPX4、CAT、 SOD、NO ↓: Fe^{2+} 、ROS、MDA	铁死亡	[71]
白藜芦醇苷	多酚类	虎杖	ICR 小鼠 C57 小鼠;	白消安	↑:SLC7A11、GPX4、FTH1、FSH、LH、T、ZO-1、 Occludin ↓:p53、TFR1、HMOX1、ACSL4、ROS、MDA、IL- 1 β 、IL-6、TNF- α	铁死亡	[72]
枸杞多糖	多糖类	枸杞子	TM4 细胞	DEHP/MEHP	↑:Nrf2、SLC7A11、GSH、GPX4、FPN1、ZO-1、 Occludin、E-cadherin、Vimentin ↓:FTH1、 Fe^{2+} 、ACSL4、ROS、MDA	铁死亡	[73]

注:↑提升、促进;↓下降、抑制。

态,改善精子参数^[72]。枸杞多糖则通过螯合 Fe²⁺并调控 FPN1、FTH1 等铁运输与储存分子,同时上调ZO-1、波形蛋白(Vimentin)、上皮钙黏蛋白(E-cadherin)等,维持 BTB 结构与支持细胞功能,缓解增塑剂引起的睾丸铁过载与生精障碍^[73]。详见表 5。

3.3 中药复方调控铁死亡干预 OAZ

中药复方调控铁死亡干预 OAZ 的核心作用集中于增强抗氧化系统、恢复铁代谢稳态。疏肝补肾毓麟汤可激活 Nrf2/GPX4 抗氧化通路,上调SLC7A11、SOD、CAT 水平,下调 MDA、Keap1 水平,其抗铁死亡效应与 Ferrostatin-1 接近,提示其主要通过提升脂质过氧化清除能力,减轻睾丸损伤^[74]。龟鹿二仙胶同样作用于 Keap1/Nrf2/GPX4 信号通路,促进 Nrf2 核转位,增强 GPX4 依赖的脂质抗氧化防御,减少铁离子驱动膜脂氧化损伤^[75]。参芪强精颗粒则从表观遗传层面参与铁死亡调节,促进 METTL3 介导的 GPX4 m⁶A 修饰,提升 GPX4 稳定性,增强下游类固醇合成关键酶(STAR、P450_{scc}、P450_{c17})的表达,兼具抗铁死亡与促睾酮合成双重作用^[76]。益肾通络方调控 GSH/GPX4/ROS 网络,提高附睾组织 SLC7A11 与 GSH 水平,减少 Fe²⁺与 ROS 负荷,从而改善精子膜稳定性、顶体酶活性及 DNA 完整性^[77]。

综上,中医药对铁死亡介导的 OAZ 具有确切的调控效应。中药单体基于增强 System Xc⁻-GPX4-Nrf2 抗氧化活性,降低脂质过氧化负荷;中药复方则在此基础上进一步整合铁代谢稳态调节、表观遗传修饰与 BTB 重建等机制。可见,中医药干预铁死亡具有网络调控特征,为 OAZ 治疗提供了重要启示。

4 坏死性凋亡/细胞焦亡与 OAZ

坏死性凋亡是一种独立于 Caspase 通路的 PCD 形式,主要由受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、RIPK3 及混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)级联激活。其可由多种死亡受体信号触发,其中 TNF-α 介导的 TNFR1 通路最为典型。Caspase-8 活性受抑时, RIPK1 去泛素化激活并募集 RIPK3,进一步磷酸化 MLKL。活化的 MLKL 转位至质膜并破坏膜完整性,导致细胞内容物外泄及危险相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)释放,进而放大炎症反应,最终引发细胞死亡^[78]。形态学呈现明显坏死形态,包括细胞肿胀、质膜破裂和胞内成分溢出,区别于典型凋亡改变。在临床研究中,OAZ 患者血清 TNF-α 水平与精子 DFI 呈正相关,TNF-α-308 多态性与精子质量下降相关^[79-80]。在动物模型中,二氧化硅纳米粒子暴露造成精子数量与活力下降、线粒体损伤及睾丸 RIPK3、MLKL 上调^[81]。在白消安诱导的精原干细胞中,RIPK1-RIPK3-MLKL 轴激活,p-MLKL 蛋白表达水平增加;予 RIPK1 特异性抑制剂 RIPA-56 后,小鼠睾丸重量增加,生精小管结构及 Johnsen 评分明显改善,精子数量同步回升,证实抑制坏死性凋亡有助于减轻白消安所致的生精功能损伤^[82]。

细胞焦亡是一种由炎性小体触发、Caspases 介导并由焦孔素家族蛋白(gasdermins, GSDMs)执行的炎性 PCD 形式,其中焦孔素 D(gasdermin D, GS-

表 6 中药复方调控铁死亡干预 OAZ 的作用机制

Table 6 Mechanism of action of Chinese medicine compound formulas in regulating ferroptosis to intervene in OAZ

干预方式	具体组成	功效	造模方法	效应指标	作用机制	参考文献
疏肝补肾毓麟汤	炒蒺藜、枸杞子、郁金、醋五味子、酒川芎、盐菟丝子、鹿角胶、覆盆子、沙苑子	疏肝理气,补肾益精	腺嘌呤	↑:Nrf2,SLC7A11,GPX4,SOD、CAT ↓:Keap1,MDA	铁死亡	[74]
龟鹿二仙胶	龟甲胶、鹿角胶、枸杞子、人参	补肾填精、益气养血、强筋健骨	GTW	↑:GPX4,GSH,HO-1,FPN1 ↓:Keap1,Fe ²⁺ ,ROS,MDA	铁死亡	[75]
参芪强精颗粒	党参、枸杞子、黄芪、当归、续断、淫羊藿、熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮、车前子	补肾健脾、活血养血、清热利湿、生精强精	白消安	↑:GSH,GPX4,ATP,SF-1、StAR,P450 _{scc} ,P450 _{c17} ↓:Fe ²⁺ ,MDA,E ₂ ,METTL3	铁死亡	[76]
益肾通络方	菟丝子、淫羊藿、黄芪、熟地黄、丹参、水蛭、牛膝	补肾填精、活血通络	ORN	↑:SLC7A11,GPX4,GSH ↓:Fe ²⁺ ,ROS	铁死亡	[77]

注:↑提升、促进;↓下降、抑制。

DMD)是最主要的终末效应分子。经典焦亡通路依赖 Caspase-1 的激活,当受到病原体感染、氧化应激或细胞损伤等刺激时,模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原体相关或损伤相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),与接头蛋白 ASC 及 Caspase-1 组装形成以 NLRP3 为代表的炎性小体,继而促进Caspase-1 活化。活化的 Caspase-1 一方面裂解 GSDMD,形成 GSDMD-N,插入质膜,导致细胞膜通透性增加、细胞肿胀及渗透性裂解;另一方面促进 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 成熟并随细胞裂解释放,引发剧烈炎症反应。非经典焦亡通路中,胞内 LPS 可直接活化 Caspase-4/5 或 Caspase-11,裂解 GSDMD 诱导焦亡,激活 NLRP3 炎性小体,放大炎症信号^[83]。形态学上,其以细胞肿胀、质膜穿孔破裂、胞内成分外泄为主要特征,而细胞核相对完整。在氯化镉诱导的生殖毒性模型中,小鼠精子浓度和活力下降,睾丸组织 NLRP3、AIM2、ASC、GSDMD/GSDME 及 Caspase-1、IL-1 β 表达显著升高,伴随 ROS 增加和膜破裂,提示氯化镉通过激活焦亡加重睾丸炎性损伤并促进 OAZ 发生^[84]。

坏死性凋亡与细胞焦亡作为典型的 PCD 形式,

均通过放大炎症反应和破坏细胞膜完整性,参与 OAZ 的发生发展(图 1)。尽管上述机制在临床和动物研究中已获得一定支持,但仍缺乏中医药直接调控二者以干预 OAZ 的系统研究。因此,坏死性凋亡与细胞焦亡有望成为中医药防治 OAZ 深入挖掘的“炎症型 PCD 模块”。

5 总结与展望

近年来,随着 PCD 研究的不断深入,其在 OAZ 发生发展中的作用机制逐渐得到系统认识。现有研究表明,细胞凋亡、自噬、铁死亡以及坏死性凋亡、细胞焦亡等不同 PCD 模式,均可通过影响生精细胞命运、支持细胞功能及睾丸微环境稳态参与 OAZ 的发生发展。其中,细胞凋亡相关证据最为充分,自噬与铁死亡研究亦逐渐增多,提示 PCD 失衡可能是连接氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍与精子发生异常的重要枢纽。同时,中药单体及中药复方在干预 OAZ 过程中可调控 PCD 相关分子事件,并通过改善氧化应激、维持线粒体稳态及优化睾丸微环境发挥生精保护作用。

然而,现阶段研究仍存在若干亟待解决的问题。

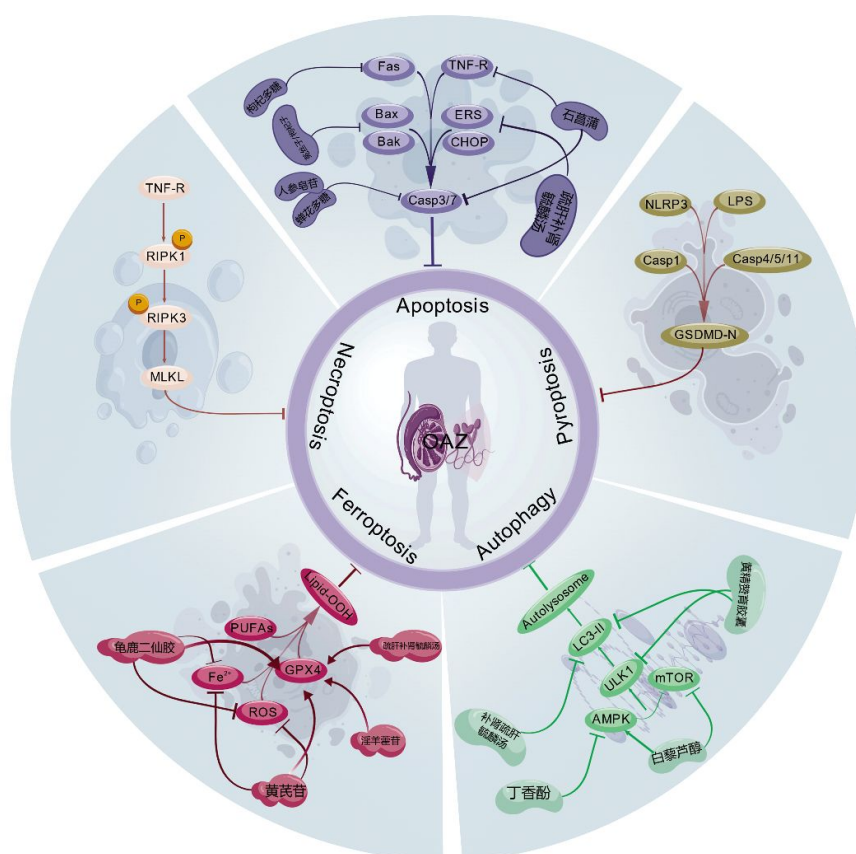


图 1 中医药调控 PCD 治疗 OAZ 的作用机制

Fig.1 Mechanism of action of Chinese medicine in regulating PCD to treat OAZ

其一,PCD与OAZ之间的因果关系尚未完全厘清,不同PCD类型在OAZ中的动态调控方式、触发阈值及相互作用仍缺乏系统证据。其二,中医药调控PCD的研究范围相对局限,主要集中于凋亡、自噬和铁死亡,而坏死性凋亡和细胞焦亡等炎症相关PCD模式研究不足,影响对中医药作用机制的全面认识。其三,现有研究多以补肾填精类干预为主,而清热利湿、活血化痰等治法未能实现实验验证。其四,高质量临床研究不足,缺乏基于中医证型的流行病学调查与高质量、多中心随机对照试验,限制了中医药干预OAZ的循证评价与规范推广。未来,应当在开展高质量临床研究的同时,结合多组学整合分析、单细胞测序等手段进行深入挖掘,以期明确OAZ的病理机制,阐述中医药干预本病的科学内涵。

综上,PCD为系统认识OAZ的发生机制及中医药干预策略提供了重要理论基础。随着相关机制研究的不断深入及新技术的适当应用,有望构建更加系统、精准且兼具临床价值的OAZ防治模式,为提升男性生育力贡献中医智慧。

参考文献

- [1] 李宏军,洪 铮,李 铮,等. 男性不育诊疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(1): 66-76.
- [2] LEVINE H, J RGENSEN N, MARTINO-ANDRADE A, et al. Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries[J]. Human Reproduction Update, 2023, 29(2): 157-176.
- [3] LV M Q, GE P, ZHANG J, et al. Temporal trends in semen concentration and count among 327 373 Chinese healthy men from 1981 to 2019: A systematic review[J]. Human Reproduction, 2021, 36(7): 1751-1775.
- [4] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组少精子症诊疗中国专家共识编写组. 少精子症诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(7): 586-592.
- [5] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组. 精子功能检测专家共识编写组. 精子功能检测专家共识(2025年)[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2025, 45(10): 1003-1012.
- [6] ZAMBRANO SERRANO C A, CARVAJAL OBANDO A. Diagnosis and hormonal treatment of male infertility[J]. Actas Urológicas España (English Edition), 2020, 44(5): 321-327.
- [7] YUAN J Y, OFENGHEIM D. A guide to cell death pathways[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024, 25(5): 379-395.
- [8] CAI D F, LI J D, PENG Z K, et al. Interplay of ferroptosis, cuproptosis, autophagy and pyroptosis in male infertility: Molecular crossroads and therapeutic opportunities[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(8): 3496.
- [9] KETELUT-CARNEIRO N, FITZGERALD K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis: Oh my! the many ways a cell can die[J]. Journal of Molecular Biology, 2022, 434(4): 167378.
- [10] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death[J]. Cell, 2024, 187(2): 235-256.
- [11] ZHANG W D, ZHANG Z, JIA L T, et al. Oxygen free radicals and mitochondrial signaling in oligospermia and asthenospermia[J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 10(4): 1875-1880.
- [12] SAADH M J, PECHO R D C, JAMAL A, et al. Reduced expression of miR-221 is associated with the pro-apoptotic pathways in spermatozoa of oligospermia men[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2023, 160: 104159.
- [13] MARGIANA R, GUPTA R, AL-JEWARI W M, et al. Evaluation of telomere length, reactive oxygen species, and apoptosis in spermatozoa of patients with oligospermia[J]. Cell Biochemistry and Function, 2024, 42(2): e3935.
- [14] 徐 华, 买尔哈巴·阿不力孜, 赵婉竹, 等. miRNA-138-5p 靶向调控胱天蛋白酶 3 减缓吸烟所致睾丸支持细胞 TM4 细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2023, 39(2): 285-294.
- [15] ZHOU J, WANG H Q, JIA L N, et al. Mechanism of 2, 4-Dichlorophenoxyacetic acid-induced damage to rat testis via Fas/FasL pathway and the protective effect of Lycium barbarum polysaccharides[J]. Environmental Toxicology, 2022, 37(11): 2764-2779.
- [16] 卢 博, 曾玉贤, 李中言, 等. 蒺藜皂苷对环磷酰胺致小鼠生精细胞凋亡的保护作用[J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(2): 144-146.
- [17] WU F, WANG M L, CHEN X Y, et al. Polysaccharides from Cordyceps cicadae ameliorate reproductive impairments in male mouse through the hypothalamic-pituitary-testicular axis [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2024, 68(22): e2400446.
- [18] SUN X Y, CHEN X B, WANG S J, et al. Protective effect of ursolic acid in *Prunella vulgaris* L. on LPS-induced asthenozoospermia via bcl-2/bax apoptosis signaling pathway[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2021, 22(14): 1953-1959.
- [19] MEHRABAN Z, GHAFARI NOVIN M, GOLMOHAMMADI M G, et al. Protective effect of Gallic acid on apoptosis of sperm and in vitro fertilization in adult male mice treated with cyclophosphamide[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(10): 17250-17257.
- [20] 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.
- [21] 张明哲, 姚观平, 刁 英, 等. 人参皂苷 Rg1 对环磷酰胺致成年雄性小鼠睾丸生精细胞凋亡的保护作用[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 45-48, 270-271.
- [22] 穆海龙. 杜仲叶乙醇提取物调节精子发生的活性成分及机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2022.

- [23] 王志强, 梁 兵, 黄耀全. 五子衍宗丸治疗男性不育少弱精子症的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(2): 291-292.
- [24] WU D L, WANG T S, LIU H J, et al. Wuzi-Yanzong-Wan prevents oligoasthenospermia due to TAp73 suppression by affecting cellular junction remodeling in testicular tissue in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 302: 115867.
- [25] WU D L, WANG T S, LIU H J, et al. Study on the mechanism of Wuzi-Yanzong-Wan-mediated serum interfering with the mitochondrial permeability transition pore in the GC-2 cell induced by atractyloside[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2022, 20(4): 282-289.
- [26] LIN X Y, LI Q R, LI H Y, et al. Jujing Zhuyu decoction inhibits apoptosis in rats with asthenozoospermia by regulating the mitochondrial apoptosis pathway[J]. *Andrologia*, 2022, 54(11): e14632.
- [27] 刘绍明. 二仙赞育方治疗弱精子症的临床及作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [28] 黄佳妮, 马 红, 吕 晔, 等. 精杞胶囊对环磷酰胺诱导大鼠生精细胞凋亡的抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 347-352.
- [29] 欧洋帆, 张敏建, 程宛钧, 等. 石菖汤对肾虚夹湿型男性不育患者精子 DNA 完整性的影响[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(11): 1048-1050.
- [30] 杨 绘, 江 澍, 冉添福, 等. 基于 P53/Bax/Caspase3 信号通路的石菖汤对少弱精子症大鼠的疗效机制研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(6): 1345-1352.
- [31] ZHANG K S, GE Z Y, FU L L, et al. Qilin pills alleviate oligoasthenospermia by inhibiting Bax-caspase-9 apoptosis pathway in the testes of model rats[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 21770-21782.
- [32] 古宇能, 洪志明, 陈德宁, 等. 生髓育麟汤对少精子症患者血清生殖激素和生精细胞凋亡的研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8): 86-88.
- [33] 古宇能, 陈慰填, 周文彬, 等. 生髓育麟汤对 Caspase-3 以及 Bcl-2/Bax 在实验性少、弱精子大鼠生精细胞中表达的干预[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(1): 48-52.
- [34] 常征辉. 益肾兴阳胶囊对少弱精子症模型的治疗作用与机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [35] 张银川, 徐瑛瑛, 马 红, 等. 菟仙海蛇胶囊对腺嘌呤致大鼠睾丸生精细胞凋亡及 Bcl-2、P53 表达的影响[J]. 中国保健营养, 2012, 22(10): 1229-1230.
- [36] 王 力, 陈 东, 闵 泽, 等. 益精方对不育症大鼠睾丸生精细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5): 602-605.
- [37] 孟宇豪, 江晓翠, 萧 闵, 等. 丙硫氧嘧啶通过内质网应激损害大鼠生精功能和精子质量的机制及疏肝补肾毓麟汤的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 79-89.
- [38] LI G S, ZHANG P H, YOU Y D, et al. Qiangjing tablets regulate apoptosis and oxidative stress via keap1/Nrf2 pathway to improve the reproductive function in asthenospermia rats [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 714892.
- [39] 潘晓燕, 李 康, 王喜艳, 等. 温肾生精饮对环磷酰胺致小鼠睾丸氧化损伤的保护作用[J]. 军事医学, 2014, 38(12): 957-961.
- [40] 李凝华, 张宸铭, 王祖龙, 等. 五味扶正益精汤对苯并(a)芘致雄性大鼠生殖毒性的改善作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2111-2114.
- [41] 何 明, 王权胜, 蒙帅杰, 等. 续断种子方对少精子症模型小鼠精子发生的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(11): 1631-1635.
- [42] 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.
- [43] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(6): 349-364.
- [44] YAMAMOTO H, ZHANG S D, MIZUSHIMA N. Autophagy genes in biology and disease[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2023, 24(6): 382-400.
- [45] URIBE P, MERI O J, MATUS C E, et al. Autophagy is activated in human spermatozoa subjected to oxidative stress and its inhibition impairs sperm quality and promotes cell death[J]. *Human Reproduction*, 2022, 37(4): 680-695.
- [46] HUANG Q, LIU Y H, ZHANG S Y, et al. Autophagy core protein ATG5 is required for elongating spermatid development, sperm individualization and normal fertility in male mice [J]. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1753-1767.
- [47] FOROOZAN-BOROJENI S, TAVALAEE M, ZAKERI Z, et al. Assessment of Atg7 and LC3 II/LC3, as the markers of autophagy, in sperm of infertile men with globozoospermia: A case-control study[J]. *Cell J*, 2021, 23(1): 70-74.
- [48] YANG Y, FU G Q, ZHAO X Y, et al. Perfluorooctanoic acid induces tight junction injury of sertoli cells by blocking autophagic flux[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2023, 173: 113649.
- [49] OU J H, SONG Y L, ZHONG X R, et al. Perfluorooctanoic acid induces Leydig cell injury via inhibition of autophagosome formation and activation of endoplasmic reticulum stress[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 917: 169861.
- [50] 易玲娜. 线粒体分裂及自噬在镉致小鼠睾丸间质细胞凋亡中的作用机制[D]. 武汉: 武汉科技大学, 2022.
- [51] LEI Y Q, ZHANG X G, XU Q J, et al. Autophagic elimination of ribosomes during spermiogenesis provides energy for flagellar motility[J]. *Developmental Cell*, 2021, 56(16): 2313-2328, e7.
- [52] SALEH D O, BARAKA S M, ABDEL JALEEL G A, et al. Eugenol alleviates acrylamide-induced rat testicular toxicity by modulating AMPK/p-AKT/mTOR signaling pathway and blood-testis barrier remodeling[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14: 1910.
- [53] 王振强, 李 强, 武学清. 白藜芦醇对弱精子症患者精子功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1): 86-88.
- [54] 石拴霞, 王纪田, 宋 诚, 等. 白藜芦醇介导 AMPK/mTOR 信号通路调控线粒体自噬缓解小鼠精原细胞氧化应激损伤和凋亡[J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(5): 416-424.

- [55] 高源, 郭怡阳, 武默涵, 等. 基于 AMPK 介导的线粒体自噬研究黄精赞育胶囊治疗少弱精子症的分子机制[J]. 四川大学学报(医学版), 2025, 56(1): 74–82.
- [56] LI G S, XU Y J, LI Y X, et al. Qiangjing tablets ameliorate asthenozoospermia via mitochondrial ubiquitination and mitophagy mediated by LKB1/AMPK/ULK1 signaling[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2023, 61(1): 271–280.
- [57] 林煦垚. 基于“阳化气, 阴成形”探讨聚精助育汤对弱精子大鼠线粒体自噬及凋亡的机制研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- [58] 陈曙辉. 补肾疏肝毓麟汤畅通 PINK1/Parkin 介导的自噬流改善精子活动力的作用及其机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [59] 丁劲. 龟鹿二仙胶调控 p62 自噬介导 Keap1/Nrf2 通路活化治疗少弱精子症的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- [60] 张继伟. 金龟毓麟方治疗特发性弱精子症(肾虚肝郁型)临床观察及机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [61] 曹葵, 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.
- [62] 陈琦. 基于氧化应激与自噬探讨益肾活血法治疗特发性男性不育症的机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [63] DIXON S J, OLZMANN J A. The cell biology of ferroptosis[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2024, 25(6): 424–442.
- [64] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(4): 266–282.
- [65] HAO X L, WANG H, CUI F, et al. Reduction of SLC7A11 and GPX4 Contributing to Ferroptosis in Sperm from Asthenozoospermia Individuals[J]. *Reproductive Sciences*, 2023, 30(1): 247–257.
- [66] LIU C Y, WANG Y, XIA H L, et al. High concentration of iron ions contributes to ferroptosis-mediated testis injury[J]. *Biological Trace Element Research*, 2025, 203(2): 891–902.
- [67] XIONG L J, ZHOU B, YOUNG J L, et al. Exposure to low-dose cadmium induces testicular ferroptosis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 234: 113373.
- [68] OU Z H, WEN Q R, DENG Y, et al. Cigarette smoking is associated with high level of ferroptosis in seminal plasma and affects semen quality[J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2020, 18(1): 55.
- [69] 江晓翠, 萧闵, 刘祺, 等. 淫羊藿苷调控 P53/SLC7A11/GPX4 通路抑制睾丸细胞铁死亡改善少弱精子症小鼠生精功能[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(11): 1372–1379.
- [70] CAI J Y, SONG L X, HU Z B, et al. Astragaloside alleviates oligospermia via promoting nuclear translocation of Nrf2 and reducing ferroptosis of testis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e38778.
- [71] ZHU Y T, ZHANG J C, LIU Q N, et al. Semen cuscuteae-fructus lycii attenuates tripterygium glycosides-induced spermatogenesis dysfunction by inhibiting oxidative stress-mediated ferroptosis via the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156221.
- [72] WANG C N, LI X R, YE T W, et al. Polydatin, a derivative of resveratrol, ameliorates busulfan-induced oligozoospermia in mice by inhibiting NF- κ B pathway activation and suppressing ferroptosis[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2025, 156: 108170.
- [73] YANG H, DING L Y, XU B, et al. Lycium barbarum polysaccharide alleviates ferroptosis in sertoli cells through NRF2/SLC7A11/GPX4 pathway and ameliorates DEHP-induced male reproductive damage in mice[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 282: 137241.
- [74] 江晓翠, 萧闵, 赵敏, 等. 疏肝补肾毓麟汤通过 Keap1/Nrf2/GPX4 通路抑制睾丸细胞铁死亡改善肝郁肾虚型少弱精子症小鼠的精子质量[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 46–51, 后插 17–后插 19.
- [75] DING J, LU B W, LIU L M, et al. Guilu-Erxian-Glue alleviates Tripterygium wilfordii polyglycoside-induced oligoasthenospermia in rats by resisting ferroptosis via the Keap1/Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2023, 61(1): 213–227.
- [76] LU Q Y, MA J B, WEI L Y, et al. Shenqi qiangjing granules ameliorate asthenozoospermia in mice by regulating ferroptosis through the METTL3/GPX4 signaling axis[J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2024, 264(1): 9–19.
- [77] 郝高利. 基于铁死亡探讨益肾通络法治疗无症状特发性弱精子不育症的临床与实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [78] GAO W T, WANG X Y, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 196.
- [79] 艾热提·阿皮孜, 阿不来提·买买提明, 布海丽且木·阿布都海拜尔, 等. 血清白介素-10、肿瘤坏死因子- α 与特发性少弱精子症患者精子 DNA 碎片指数的关系[J]. 中国性科学, 2023, 32(2): 16–20.
- [80] MOSTAFA T, TAYMOUR M. TNF- α 308 polymorphisms and male infertility risk: A meta-analysis and systematic review[J]. *Journal of Advanced Research*, 2016, 7(2): 185–192.
- [81] REN L H, ZHANG J, ZOU Y, et al. Silica nanoparticles induce reversible damage of spermatogenic cells via RIPK1 signal pathways in C57 mice[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11: 2251–2264.
- [82] XIE Y, CHEN H C, LUO D S, et al. Inhibiting necroptosis of spermatogonial stem cell as a novel strategy for male fertility preservation[J]. *Stem Cells and Development*, 2020, 29(8): 475–487.
- [83] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: Mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6: 128.
- [84] ZHOU J Z, ZENG L, ZHANG Y W, et al. Cadmium exposure induces pyroptosis in testicular tissue by increasing oxidative stress and activating the AIM2 inflammasome pathway[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 847: 157500.