

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2024.03.014

温阳补肾法治疗男性性腺功能减退机制研究进展*

殷梦婷¹

郑仁东^{1,2△}

¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,南京 210046

²南京市溧水区中医院内分泌科,南京 211200

关键词 温阳;补肾;男性;性腺功能减退;生精

中图分类号 R277.5 **文献标志码** A

男性性腺功能减退症是由各种原因引起的以睾酮水平下降和勃起功能障碍等为主要特征的临床综合征,大部分患者表现为性欲减退、阳痿、不育等^[1]。根据临床表现,男性性腺功能减退症可归属于中医“阳萎”“早泄”“虚劳”等范畴,病机多以肾阳不足为主,进而导致生殖、气化功能减退^[2]。因此,补益命门之火、温肾壮阳成为后世医家治疗男性性腺功能减退的主要法则之一。温阳补肾法是指用壮阳补火的药物恢复肾脏阳气的方法,临床常以五子衍宗丸(菟丝子、枸杞子、覆盆子、五味子、车前子)为基础方加减应用。徐福松^[3]将现代医学与中医学理论相结合,认为肾为先天之本,又被称为“天癸之源”,其实际作用是调节下丘脑-垂体-性腺轴分泌性激素进而影响生殖功能。临床上,温阳补肾法被应用于调整下丘脑-垂体-性腺轴功能,通过改善性功能、调节生精功能、提升精子质量、调节免疫机能等方面有效治疗男性性腺功能减退。本文试图在分析温阳补肾法治疗阳痿和改善性功能的基础上,从抗炎症作用、抗氧化应激作用以及细胞信号通路等方面分析探讨温阳补肾法治疗男性性腺功能减退的机制,现综述如下。

1 温阳补肾法治疗肾阳不足型阳痿

肾主生殖,肾藏精。《黄帝内经·上古天真论篇》中记载:“丈夫八岁,肾气实,发长齿更。二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……七八,肝气衰,筋不能动。八八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极,则齿发去。肾者主水,受五脏六腑之精而藏之,故五脏盛乃能泻。今五脏皆衰,筋骨解堕,天癸尽矣。故发鬓白,身体重,行步不正,而无子耳。”肾主生殖、

为先天之本,亦为天癸之源。天癸具有多种生理功能,其中包括调控人体的生殖功能,肾阳在推动五脏生理活动的同时,也主宰着生殖系统的活动^[4]。《慎斋遗书·阳痿》中记载“阳痿多属寒”。《诸病源候论》中认为“肾开窍于阴,若劳伤于肾,肾虚不能荣于阴器,故萎弱也”。若房事不节或恣情纵欲,导致阳元耗损,真元亏虚,失于温养,损耗阴精,阴损及阳,故精气清冷,命门火衰,而致阳痿。因此,各代医家在治疗上尤重视温补肾阳。张彪^[5]应用温阳补肾汤(淫羊藿、杜仲、肉苁蓉、盐菟丝子、黄芪、肉桂、熟地黄、枸杞、山萸肉、山药、当归、西洋参、甘草)治疗肾阳不足型阳痿,发现温阳补肾汤在一定程度上能提高患者血清睾酮水平,改善阴茎勃起硬度及国际勃起功能指数(international index of erectile function-5, IIEF-5)评分。李应存教授^[6]认为阳痿大多因肾阳亏虚所致,并灵活运用温阳补肾方辨证加减,主以鹿茸温阳,辅以附子、菟丝子、蛇床子、巴戟天、肉苁蓉等辛温之药大补肾阳,治疗效果显著。由此可见,温阳补肾法对于治疗肾阳不足型阳痿具有较好的临床疗效。

2 温阳补肾法改善性功能

肾是生精、化气的根本,也是人体生长发育、生殖的根本。补肾法是中医治疗男性性腺功能减退的重要方法。中医基础理论认为,当机体因为各种原因导致肾阳受损,肾阳虚衰,机体不温,生殖、气化功能减退,则出现遗精、滑精等表现。临床多采用温阳补肾法促进生精,从而改善生殖系统功能^[7]。高鑫^[8]采用仙灵苁蓉颗粒(仙灵脾、肉苁蓉、仙茅、鹿角霜、蛇床子、黄精、桑椹子、女贞子、茯苓、白术、桂枝、桃仁、王不留行、车前子、金钱草、海金沙、鸡内金、甘草)治疗精子质量低下,发现温阳补肾方药能够显著改善患者的精子液化能力,方中仙灵脾、肉苁蓉补肾阳、祛寒

*南京市中医药科技专项项目(No. ZYB202227);国家中医药管理局西医学学习中医优秀人才研修项目(No. 国中医药人教发[2019]13号)

△通信作者,Corresponding author, E-mail: zhrd2000@sina.com

湿、益精血,共为君药;仙茅、鹿角霜、蛇床子温肾助阳填精,为臣药;诸药合用,奏温阳补肾、散寒祛湿、养精生精之功;提示温阳补肾法能够提高精子质量。关立军等^[9]研究发现,七子补肾生精汤具有补肾生精、活精的功效,方中菟丝子、枸杞子、覆盆子、五味子、车前子等组方古有“种子第一方”之称;淫羊藿、仙茅、巴戟天、韭菜子等温补肾阳;党参、当归补益气血;诸药合用,补肾益气活精,有助于提高精子活力和精子数量。陈艳秋^[10]研究显示,金匱肾气丸能够显著增加性激素水平,提高大鼠睾丸精子数量,显著改善大鼠的肾阳虚症状,促进精子生成。杨阿民等^[11]观察补肾生精丸(由柴狗肾、鹿角胶、菟丝子、枸杞子等组成)对少弱精子症的影响,结果发现温阳补肾药物能够抑制生精细胞凋亡,促进精子生成,从而保护生殖能力。此外,陈通文等^[12]通过动物实验发现补肾生精颗粒(由菟丝子、枸杞子、淫羊藿等组成)能够提高老龄大鼠精子运动能力并减少生殖细胞凋亡,提示温阳补肾(生精)法具有延缓睾丸衰老、改善睾丸生精功能的作用。

3 温阳补肾法治疗男性性腺功能减退的机制研究

3.1 抗炎症反应

研究认为,炎症是导致男性性腺功能减退和男性不育的重要因素^[13]。由于炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)增多,抑制了睾丸间质细胞合成睾酮的功能,睾酮水平下降,从而导致男性性腺功能减退。此外,研究发现,男性不育患者炎症因子 IL-6、可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)的精浆表达水平明显高于正常人,表明男性不育与炎症因子的异常表达密切相关^[14]。研究表明,五子衍宗丸能够通过升高血清免疫球蛋白 G、IL-2 的含量,降低 IL-6 表达水平,显著提高肾精亏虚大鼠的免疫功能^[15]。此外,网络药理学研究表明,五子衍宗丸可能通过抑制 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体通路的激活从而抑制睾丸炎症^[16]。

3.2 抗氧化应激作用

目前已证实氧自由基(reactive oxygen species, ROS)介导的精子损伤是导致 30%~80% 男性不育的主要原因^[17-18]。现代药理研究证实,常用于治疗男性性腺功能减退的多种中药具有抗氧化作用^[19]。张慧琴等^[20]自拟补肾生精汤(制龟板、制鳖甲、制首乌、川

续断、仙灵脾、当归、黄芪、黄精、山萸肉、山药、党参、茯苓、白术、枸杞子、覆盆子、桑葚子、菟丝子、五味子、白芍、熟地黄),发现补肾生精汤能够通过增强机体抗氧化能力,控制 ROS 的产生从而改善精子质量。马慧杰^[21]在研究中发现益肾通络方(菟丝子、仙灵脾、熟地黄、丹参、黄芪、川牛膝、烫水蛭)可能调节机体免疫,通过增加对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON-1)的活性来增强机体抗氧化作用,并减少氧化应激损伤,降低精浆 ROS 含量。此外,孙伟等^[22]研究指出,生精散胶囊(由韭菜子、菟丝子、巴戟天、鹿茸、补骨脂、淫羊藿等组成)能够明显降低肾阳虚模型小鼠附睾组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度,同时提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)浓度。由此可见,温阳补肾方药可以提高体内抗氧化酶活性,发挥抗氧化作用,使精子免受氧化损伤,进而改善男性性腺功能减退的症状。

3.3 其他作用机制

研究认为,温阳补肾中药能够通过多种细胞信号通路调节男性性腺功能,提高生精作用。研究发现,菟丝子-枸杞子药对可以有效调控模型大鼠睾丸组织 SCF/c-kit-PI3K/Akt 信号通路促进生精细胞增殖和抑制生精细胞的凋亡,从而有效提高男性不育少弱精子症患者的生精功能^[23]。张淑婷^[24]研究发现,补肾活血汤(菟丝子、杜仲、淫羊藿、山茱萸、熟地黄、党参、枸杞子、茯苓、山药、车前子、当归、丹参、甘草)能提高畸形精子症患者精子的 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)和信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的蛋白表达,提示温阳补肾法治疗男性性腺功能减退可能与精子 JAK2/STAT3 信号通路的活化有关。五子衍宗丸能通过调控其线粒体细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号转导途径,改善大鼠睾丸的能量代谢,提高睾丸生精功能^[25]。另外,马静等^[26]研究发现,温阳生精汤(由熟地黄、鹿角胶、山药、山茱萸、枸杞子、淫羊藿、菟丝子、巴戟天等组成)能够直接提高肾阳虚大鼠血清中的睾酮(testosterone, T)水平,降低促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平,从而增加大鼠的精子数量。此外,温阳补肾法还可能通过影响大鼠睾丸中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族的细胞内信号转导分子(mother against dpp, Smads)基因在大鼠睾丸中的表达水平,直接或者间接地促进精子的生成。

4 结语

综上所述,温阳补肾法能够有效治疗肾阳不足型阳痿以及能够通过促进生精功能、提升精子质量、调节免疫机能等途径改善男性性腺功能。从目前研究来看,其作用机制可能与抗炎症反应、抗氧化应激以及调控 SCF/c-kit-PI3K/Akt、JAK2/STAT3 信号通路等有关。但是,中医药的调节作用和途径可能是多方面的,其机理很复杂,目前对于温阳补肾法治疗男性性腺功能减退的机制和理论研究尚且不足,因此需要进行大量动物实验研究和/或临床研究,以深入探索其机制和有效性。

参 考 文 献

- [1] 郭三维,琚建军,李铮.男性性腺功能减退症的认识与对策[J].上海医学,2021,44(5):302-306.
- [2] 欧阳虹,朱耀,董春来,等.姚氏启阳丸治疗男性功能障碍和不育症 100 例临床体会[J].中国民族民间医药,2015,24(16):109-110.
- [3] 徐福松.内肾外肾论[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2005,21(6):341-345.
- [4] 苏亮,曹葵,朱健,等.从男性迟发性性腺功能减退症探析男性“天癸”内涵[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(11):1791-1793.
- [5] 张彪.温阳补肾汤治疗肾阳不足型勃起功能障碍的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
- [6] 王川,李应存,刘馨遥,等.李应存敦煌温阳补肾法治疗肾气亏虚型阳痿[J].实用中医内科杂志,2022,36(8):19-20.
- [7] 吴春芝,岳文,谷福根.金匱肾气丸(片、煎剂)的临床应用进展[J].中国药房,2014,25(24):2298-2302.
- [8] 高鑫.温阳补肾法治疗睾丸微石症之精子质量低下的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2019.
- [9] 关立军,苑辉,胡一珍,等.七子补肾生精汤联合维生素 E 治疗弱精子症临床研究[J].中医学报,2017,32(10):1969-1972.
- [10] 陈艳秋.金匱肾气丸对肾阳虚大鼠精子生成及 TGF- β 1/CYP19 的影响[D].西安:第四军医大学,2013.
- [11] 杨阿民,廖培辰,宋崇顺,等.补肾生精丸对生精细胞损伤模型大鼠生精细胞凋亡与 Bcl-2、Bax、Fas、FasL 表达的影响[J].北京中医药大学学报,2009,32(7):470-472,476,506.

- [12] 陈通文,曾金雄,王海鹰,等.用蛋白质组学技术探讨补肾生精法对老龄大鼠睾丸生精功能影响的机制[J].上海中医药大学学报,2008,22(5):55-58.
- [13] 王义炎.炎症因子对大鼠睾丸间质细胞睾酮合成的影响及可能机制研究[D].温州:温州医科大学,2018.
- [14] 天荣平,魏任雄,王辉,等.脱敏煎治疗男性免疫性不育对精浆炎症因子表达的影响[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(2):146-148.
- [15] 杨卓,张希,陈志敏,等.五子衍宗丸中药物盐制后对肾精亏虚大鼠免疫功能的影响[J].时珍国医国药,2019,30(9):2134-2137.
- [16] 胡珂,许亚辉,刘殿龙,等.基于网络药理学的五子衍宗丸抗睾丸炎症作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(12):218-224.
- [17] 刘双,程东凯,于洪君,等.氧化应激与男性不育相关性研究进展[J].中国性科学,2021,30(7):37-40.
- [18] Ajayi AF, Akhigbe RE. Codeine-induced sperm DNA damage is mediated predominantly by oxidative stress rather than apoptosis[J]. Redox Rep, 2020, 25(1):33-40.
- [19] 仇雯丽,杨凤莲.治疗少弱精子症常用中药分子机制研究新进展[J].医学理论与实践,2021,34(20):3529-3531.
- [20] 张慧琴,赵洪鑫,张爱军,等.补肾生精汤与卵泡浆内单精子注射治疗男性严重少、弱精子症不育的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2007,27(11):972-975.
- [21] 马慧杰.基于氧化应激探讨益肾通络方对肾虚血瘀型不育患者精子 DNA 完整性的影响[D].郑州:河南中医药大学,2019.
- [22] 孙伟,管群,杨伟娜.生精散胶囊对小鼠生殖能力改善作用机制的探讨[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(4):200-201.
- [23] 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.
- [24] 张淑婷.补肾活血方对男性不育畸形精子症精子 JAK2/STAT3 信号通路的影响及机制研究[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [25] 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,后插 2.
- [26] 马静,王宗仁,卢兹凡,等.温阳生精汤对肾阳虚不育大鼠睾丸 Smads 基因表达的调控[J].中国中西医结合杂志,2006,26(12):1107-1113.

(收稿日期:2024-03-12)