

# 温补肾阳中药促进睾丸间质细胞 睾酮分泌研究进展<sup>\*</sup>

农淄心 潘志强<sup>\*\*</sup>

(上海中医药大学, 上海 201203)

**摘要:** 睾酮的合成与男子生殖功能及衰老相关, 睾丸间质细胞是合成与分泌睾酮的主要场所, 多种酶与转录因子参与睾酮合成过程。温补肾阳中药及其主要活性成分, 包括淫羊藿、菟丝子和肉苁蓉等被证明具有调节生殖内分泌水平, 改善氧化应激、抑制炎症发生、调节睾酮合成相关酶 mRNA 及蛋白表达, 影响睾酮合成与分泌。结合文献就影响睾丸间质细胞睾酮合成与分泌的主要因素, 及温补肾阳中药对睾酮合成与分泌的调节研究进行综述。

**关键词:** 睾丸间质细胞; 睾酮; 雄激素; 淫羊藿; 温补肾阳

**中图分类号:** R285.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2021)05-0135-06

**DOI:** 10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.05.026

睾酮 (Testosterone) 是体内重要的雄激素, 研究表明人体 95% 的睾酮由睾丸间质细胞 (Leydig cell, LC) 合成与分泌, 肾上腺、肾脏与卵巢等器官也会分泌少量睾酮。睾酮可通过雄激素受体对靶器官造成影响, 雄激素受体广泛分布于生殖系统、神经系统、循环系统相应的组织细胞中, 因此血清睾酮水平对于维持各脏腑组织器官正常生理活动和人体精神活动有重要意义<sup>[1]</sup>。睾酮合成与分泌的异常会引起性腺功能减退等, 并增加患 2 型糖尿病和心血管疾病风险, 且与肥胖、代谢综合症有明显联系, 还可诱发骨质疏松症, 抑郁症及多囊卵巢综合征等。因此, 维持生理水平的睾酮具有重要的意义。

LC 从胎儿至成人发育过程中, 呈现典型的曲线特征, 胎儿睾丸间质细胞 (fetal Leydig cell, FLC) 能产生在胎儿期分化雄性特征所必需的高水平雄激素, 产后睾酮随 FLC 数量下降, 于产后早期达到最低点。随 LC 的发育, 从青春开始睾酮逐渐增加至高水平直到老年<sup>[2]</sup>。LC 的分化周期及睾酮合成分泌量的变化, 即男子发育与衰老的周期变化与《上古天真论》中提及的“天癸”可能具有相关

性。中老年人因“天癸竭”常表现出肾虚证, 疾病状态下肾精亏虚则更为凸显, 温补肾阳中药是改善肾阳虚证的有效天然类药物。本文着重从温补肾阳中药促进睾丸间质细胞睾酮生成进行综述。

## 1 睾酮的合成过程及其分泌的调控因素

**1.1 睾酮的合成生化过程** 睾酮的合成原料是胆固醇, 在类固醇急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory, StAR) 的调控下, 通过线粒体外膜进入线粒体内膜, 其中参与协同转运的 StarD 家族蛋白有类似马达蛋白的作用。胆固醇转运至线粒体内膜后, 再经细胞色素 P450 家族 11A1 (cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1, CYP11A1) 编码的胆固醇侧链裂解酶 P450<sub>scc</sub>, 裂解胆固醇侧链成为孕烯醇酮 (pregnenolone, PREG), 经  $\Delta 5$  或  $\Delta 4$  途径转变为睾酮。 $\Delta 5$  途径也称经典途径, 即 PREG 转化为  $17\alpha$ -羟基孕烯醇酮 ( $17\alpha$ -hydroxypregnenolone,  $17\text{OH-PREG}$ ) 后转化为脱氢表雄酮 (Dehydroepiandrosterone, DHEA), 再转化为雄烯二酮 (androstenedione), 最后经  $3\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 ( $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase,  $3\beta$ -HSD) 催化转变为睾酮。 $\Delta 4$  途径, 即 PREG 经

<sup>\*</sup> 基金项目: 上海市科委实验动物专项 (19140905000)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者: 潘志强, 教授, 博士, 博士生导师。E-mail: pzq527@163.com

线粒体与内质网内的  $3\beta$ HSD 催化而转化为孕酮 (progesterone), 孕酮在内质网内被细胞色素 P450 类固醇  $17\alpha$ -单加氧酶 (cytochrome P450 steroid  $17\alpha$ -

$\alpha$ -monooxygenase, CYP17A1) 编码的 P450c17 $\alpha$  羟化酶转化为  $17\alpha$ -羟孕酮 ( $17\alpha$ -hydroxyprogesterone) 后, 转化为雄烯二酮最后转变为睾酮<sup>[2-5]</sup>。

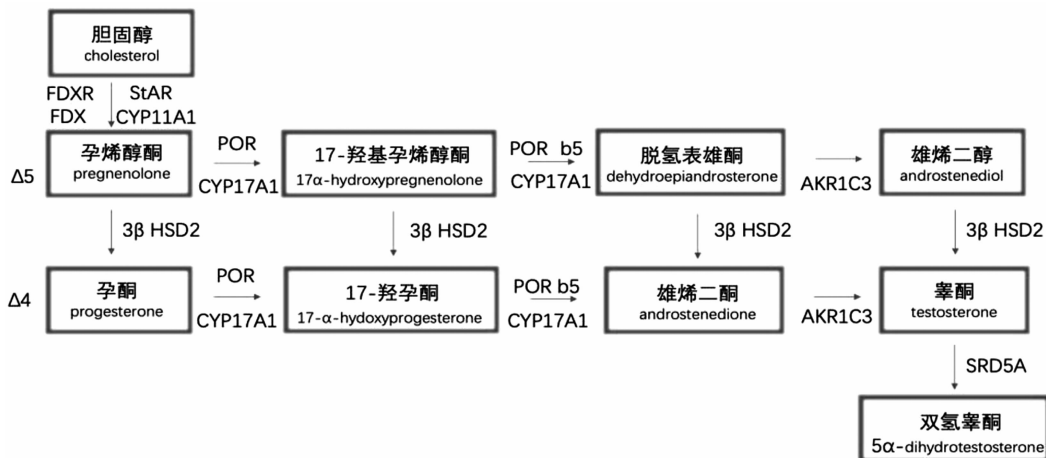


图 1 睾酮合成途径

酶在睾酮的合成过程中发挥着重要作用, 细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 和羟基类固醇脱氢酶 (hydroxysteroid dehydrogenase, HSD) 是所有类固醇合成必需的酶。CYP450 在类固醇的代谢中是重要的催化剂, CYP11A1 编码的 P450<sub>scc</sub> 是类固醇合成的限速酶, CYP17A1 其编码 P450c17 酶, 同时表现出  $17\alpha$  羟化酶活性和  $17, 20$  裂解酶活性。此外 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR) 辅助蛋白也参与 CYP17A1 催化的各步骤, 细胞色素 b5 (cytochrome b5, CYB5A) 作为氧化还原供体参与 CYP17A1 作用过程<sup>[6]</sup>, 增强其反应速率。另外, 铁氧还蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1) 和铁氧还蛋白还原酶 (ferredoxin reductase, FDXR) 能促进细胞色素 P450 的反应<sup>[7]</sup>。  $17\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 ( $17\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenases,  $17\beta$ -HSDs) 是一类氧化还原酶, 其中  $17\beta$ -HSD2、 $17\beta$ -HSD3、 $17\beta$ -HSD4、AKR1C3 等通过催化类固醇生物合成的最终步骤, 能在雄激素类固醇代谢中发挥关键作用<sup>[8]</sup>。细胞质磺酶 (sulfotransferase 2A1, SULT2A1) 可将 DHEA 硫酸化并输送至循环中, 由于睾丸中缺乏 SULT2A1, 睾丸中的睾酮合成循  $\Delta 5$  途径由 DHEA 转变为睾酮。睾酮经  $5\alpha$  还原酶 ( $5\alpha$ -reductase, SRD5A) 作用后转化成双氢睾酮能产生更强的效果<sup>[9]</sup>。

一些转录因子能通过调节类固醇合成酶及蛋白, 如 P450<sub>scc</sub>、P450c17、 $3\beta$ -HSD、StAR 及高密度

脂蛋白受体 (Scavenger receptor BI, SRBI) 等基因表达调控类固醇合成, 包括类固醇生成因子 (steroidogenic factor-1, SF-1)、Nur77 类受体、过氧化物酶体增值激活受体  $\gamma$ 、芳香烃受体、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 应答元件结合蛋白以及 GATA 因子。另外核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、花生四烯酸、磷酸酯酶、转化生长因子  $\alpha$  等均能影响睾酮的合成<sup>[10]</sup>。

**1.2 调控睾酮合成与分泌的因素** LC 分泌睾酮受下丘脑-腺垂体调控, 下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (gonadotrophin-releasing hormone, GnRH), 调节腺垂体的卵泡刺激素 (Follicle-Stimulating Hormone, FSH) 及促黄体生成素 (Luteinizing Hormone, LH)。FSH 作用于支持细胞分泌雄激素结合蛋白, LH 作用于 LC 调节雄激素的合成。并与 LC 细胞表面膜上的受体结合, 再与 G 蛋白偶联, 激活腺苷酸环化酶。腺苷酸环化酶促使腺苷三磷酸转变成 cAMP, 由此激活了 cAMP 依赖的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)。PKA 通过特异的丝氨酸和苏氨酸残基的磷酸化, 促进类固醇激素生成酶如 StAR 的表达。cAMP 和  $Ca^{2+}$  是 LH 通路的第二信使,  $Ca^{2+}$  又可以激活 cAMP<sup>[5]</sup>。此外, 甲状腺激素 (T3) 对睾酮产生有直接刺激作用, 干细胞因子和苗勒管抑制物, INSL3 及 IGF-I 等激素及细胞因子也影响睾酮合成与分泌<sup>[11]</sup>。

## 2 补肾阳中药及其活性成分对睾酮分泌的影响

**2.1 淫羊藿** 淫羊藿别名仙灵脾, 性温, 味辛、

甘,归肝、肾经。具有温肾阳、强筋骨、祛风湿之功效。主治阳痿遗精,筋骨萎软,风湿痹痛,麻木拘挛,以及更年期高血压等。淫羊藿苷是淫羊藿茎叶中提取的总黄酮,是淫羊藿发挥作用的主要成分。大量研究表明淫羊藿苷有类似睾酮的作用,对比连续7天注射丙酸睾酮的环磷酸胺处理后大鼠,发现淫羊藿苷能增加血清睾酮水平,上调 LH 和 FSH,稳定血清骨钙素并降低抗酒石酸性磷酸酶水平,能抑制阴茎海绵体平滑肌细胞凋亡程度,有类似于睾酮的特性<sup>[12]</sup>。

在男性生殖系统,氧化应激反应或异常的细胞凋亡,可能致细胞结构与功能上的变化,引起雄激素合成减少。其中 Fas 和 NF- $\kappa$ B 在 LC 凋亡过程中起到关键作用<sup>[13]</sup>。辐射可通过激活 Fas 因子促使 LC 凋亡,而淫羊藿苷对大鼠 LC 在  $\gamma$  射线照射下具有保护作用<sup>[14]</sup>。同时能改善睾丸生精小管结构、减少生殖细胞凋亡、促进精子发生和 LC 分泌睾酮,降低 GnRH 在正中隆起的蓄集<sup>[15]</sup>,还可能通过上调衰老大鼠睾丸组织基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) MMP-2、MMP-9 表达水平实现对睾丸损伤的保护作用<sup>[16]</sup>。NF- $\kappa$ B 是炎症与细胞凋亡中必不可少的转录因子,淫羊藿可以通过抑制 TLR4/MD-2 复合物介导的 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,表现出抗炎作用<sup>[17]</sup>。淫羊藿总黄酮可通过促进 AMPK 磷酸化,上调 SIRT1 蛋白表达,抑制 NF- $\kappa$ B 乙酰化水平及其转录活性,减少炎症相关因子 IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  的表达,减轻自然衰老大鼠睾丸组织炎症反应<sup>[18]</sup>。在 D-半乳糖致衰老模型中,淫羊藿苷能下调丙二醛水平改善氧化应激状态,增加睾丸组织超氧化物歧化酶、乳酸脱氢酶、酸性磷酸酶和谷氨酰转氨酶活性,提高睾丸抗氧化能力,明显提升血清睾酮水平<sup>[19]</sup>。

淫羊藿苷可通过调节相关的 mRNA 及蛋白实现促进睾酮的合成与分泌,提高血清睾酮水平。其可能通过 mRNA 表达调控注入外周型苯并二氮卓受体(PBR)和 StAR 的基因促进睾酮的产生<sup>[20]</sup>。肾阳虚小鼠血清睾酮含量,性腺雄激素受体 mRNA 和蛋白质的表达与正常小鼠相比均有所下降,而淫羊藿苷能够抑制其下降,缓解肾阳虚症状<sup>[21]</sup>。另外淫羊藿苷可以提高衰老大鼠肾上腺皮质维生素 D 活化与作用水平同时增加衰老大鼠肾上腺皮

质性激素相关基因如 CYP24A1、CYP27B1、CYP19A1、CYP17A1 表达与生成,上调衰老大鼠血清 DHEA、睾酮水平<sup>[22]</sup>。

此外,雌激素对雄性生殖系统发育和功能的维持起到重要的作用,1/3 的内源性雌激素也在 LC 通过 P450arom 作用由雄激素转换而来。淫羊藿苷可通过增加 LC 中部分上调雌激素合成的关键酶 P450arom 活性,促进雌激素(Estradiol, E2)合成有效阻止转化生长因子- $\beta$ 1 对 LC 的损伤,并改善 LC 细胞间缝隙连接通讯功能功能,从而起到对 LC 的保护作用<sup>[23]</sup>。

**2.2 菟丝子** 菟丝子,性平,味辛、甘,归肾、肝、脾经。有补阳益阴、滋补肝肾、固精缩尿、安胎、明目、止泻之功效。菟丝子黄酮为其发挥作用的主要成分,多项研究表明菟丝子黄酮具有维持睾酮分泌稳定并具有保护生殖损伤的作用。长时间大运动量训练会造成的运动性低血睾酮症,补充菟丝子可以减轻大鼠血睾酮受高强度运动量的影响,维持正常水平,降低皮质酮的产生,维持体内糖皮质激素在正常范围,从而提高抗疲劳能力<sup>[24]</sup>。

有研究表明雷公藤多苷因其生殖毒性可使幼年雄性大鼠睾丸间质细胞 P450<sub>sc</sub> 表达下降及血清睾酮水平降低,菟丝子黄酮干预后可明显提高 P450<sub>sc</sub> 的 mRNA 表达水平,提高 EGF 的 mRNA 及 EGF 蛋白表达量,从而提升血清睾酮水平,保护雷公藤多苷所致的雄性幼鼠生殖损伤<sup>[25-26]</sup>。双酚 A 具有拟雌激素和抗雄激素作用能干扰 LC 激素分泌,降低 CYP11A1、3 $\beta$ -HSD、17 $\beta$ -HSD 和 CYP17A1 的表达。菟丝子黄酮对双酚 A 致小鼠睾丸间质细胞睾酮和黄体生成素的分泌异常具有明显的保护作用<sup>[27]</sup>。

**2.3 肉苁蓉** 肉苁蓉,性温,味甘、咸。归肾、大肠经。具有补肾阳,益精血,润肠通便的功效。用于阳痿,不孕,腰膝酸软,筋骨无力,肠燥便秘等症状。肉苁蓉粗提物的雄性激素样作用<sup>[28]</sup>,肉苁蓉中含有甜菜碱和麦角甾甾(毛蕊花糖苷),均可增加精囊前列腺等副性器官的重量,显示了雄激素样作用,且无胸腺萎缩的副作用。甜菜碱和麦角甾甾可能是肉苁蓉雄性激素样作用的主要活性成分。此外,力竭运动会引起大鼠血清睾酮下降,肉苁蓉可以减轻血睾酮受高强度运动量的影响,维

持在正常生理水平<sup>[29]</sup>。肉苁蓉还可以拮抗雷公藤的生殖毒性,调控睾酮激素水平,提高受孕率<sup>[30]</sup>,具有提升睾酮及尿17羟皮质醇含量,下调尿HCG,改善雷公藤多苷对雄鼠生殖系统的抑制作用<sup>[31]</sup>。

**2.4 其他温补肾阳中药** 此外,巴戟天、锁阳、阳起石、杜仲和补骨脂等温补肾阳中药对睾酮的合成与分泌也有调节作用<sup>[32]</sup>。杜仲性温、味甘,归肝、肾经。具有补肝益肾、强筋健骨、安胎的功效。杜仲水提液能通过下调caspase9的表达,降低幼鼠睾丸间质细胞的凋亡,促进其增殖,提高其合成睾酮的能力<sup>[33]</sup>。巴戟天,性甘、温,归心、肾经。能保护小鼠LC免受氧化应激作用,提升睾酮产生水平,并且能清除DPPH自由基,增加过氧化氢酶活性<sup>[34]</sup>。锁阳,性甘、温,归脾、肾、大肠经。其水提物能提升血清睾酮浓度从而改善精子质量,且低中高剂量组均效果显著无明显剂量依赖性<sup>[35]</sup>。补骨脂性温,味辛,具有补肾助阳、固精缩尿、温脾止泻、纳气平喘之功。补骨脂素可调节CYP450酶的mRNA表达量,下调CYP2D1和CYP2E1,显著上调CYP1A2和CYP3A1<sup>[36]</sup>。

### 3 讨论

肾阳是人体生命活动的原动力,具有温煦、推动的作用。既往有大量研究<sup>[37]</sup>表明肾阳虚证与下丘脑-垂体-靶腺(性腺、甲状腺、肾上腺)轴的功能有关,具有多靶腺功能紊乱的特点。各腺体功能的减退均在肾阳虚证的主要症状中均有明显体现。大量“肾本质”研究表明,中医的肾功能涉及下丘脑-垂体-性腺轴,可以认为性腺及性激素对于肾虚证有高度相关性。睾酮是体内重要的性激素,其缺乏常引起男性性腺功能减退症,除血清睾酮水平下降外,常伴有性欲减退、骨质疏松、性功能障碍,甚至抑郁症等与肾虚证相似的临床表现。现代医学中常用睾酮替代疗法,即给甲基睾酮和丙酸睾酮等外源性睾酮。但外源性睾酮及其代谢产物雌激素会抑制下丘脑产生GnRH和垂体产生LH,进而抑制睾丸自身睾酮的产生。同时也存在如男性乳腺癌、前列腺癌等睾酮替代疗法的禁忌症<sup>[38]</sup>。温补肾阳中药如淫羊藿,凭借其类雄激素作用在这类疾病的治疗中往往能取到较好的效果,其改善肾阳虚症状的关键,可能是通过上调类

固醇生成必须的酶,同时上调了性腺和肾上腺的类固醇的产量,此外还能通过减少氧化应激和炎症等保护生殖系统,这是一般的睾酮替代疗法所不能的。

睾酮合成与分泌受多种因素的调控,温补肾阳中药及其主要成分如淫羊藿苷对于调节睾酮分泌的作用已较为明确,但其具体机制尚未完善,还需进一步了解这类药物分别对于调节睾酮合成与分泌过程中关键的基因、酶和转录因子等物质如,StRA、CYP11A1、CYP17A1、3 $\beta$ -HSD、17 $\beta$ -HSD、SF-1等产生的意义。既往的相关实验研究可以看出淫羊藿等温补肾阳中药能上调如CYP17A1等的活性,但具体机制仍有待进一步阐明。

此外,肾上腺也是人体类固醇生成的主要场所,肾上腺源性的DHEA和通过SULT2A1产生的DHEAS甚至被认为是循环中最丰富的雄激素<sup>[39]</sup>,而睾酮也可能与肾上腺源性类固醇存在因果关系<sup>[40]</sup>,因此可能还需比较评估在肾阳虚证不同症状下,肾上腺皮质细胞与睾丸间质细胞受温补肾阳中药调节所产生的雄激素对于肾阳虚证的改善作用是否存在明显量效差异及先后关系,从而推断不同的肾阳虚证主症中,温补肾阳中药主要调节环节,这些均有待进一步的研究。

临床中存在一些先天性类固醇合成酶缺乏病,如17 $\beta$ -HSD3缺乏造成的性发育障碍<sup>[41]</sup>以及3 $\beta$ -HSD2缺乏造成的先天性肾上腺皮质增生和早熟<sup>[42]</sup>等,若温补肾阳中药及其主要成分能促使相关蛋白表达,调节体内类固醇合成分泌,拓宽温补肾阳中药的应用领域,对于这些患者而言将会有更多的治疗方案可供选择。此外,因雄激素合成能力下降导致的性功能障碍人群有所增加,中医辨证论治往往能发挥一定的纠正作用,其中温补肾阳中药的运用及其疗效机制有待于深入研究。

### 参考文献

- [1] 赵健,桂士良,崔腾腾,等. 睾酮的生理作用及临床应用进展[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 20-24.
- [2] Barry R. Zirkin, Vassilios Papadopoulos. Leydig cells: formation, function, and regulation[J]. Biology of Reproduction, 2018, 99(1): 101-111.
- [3] 董伟航,孙大林,金保方,等. 睾丸间质细胞内调控StAR影响睾酮合成因素的研究进展[J]. 中国男科学杂志,

- 2017,31(2):65-69.
- [4] Schiffer L, Barnard L, Baranowski ES, et al. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 194(7):105439.
- [5] 徐文丹, 代晓南, 崔毓桂. 睾丸雄激素合成的调节机制及其研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2014, 38(6):428-433.
- [6] Duggal R, Liu Y, Gregory MC. Evidence that cytochrome b5 acts as a redox donor in CYP17A1 mediated androgen synthesis[J]. *BiochemBiophys Res Commun*, 2016, 477(2):202-208.
- [7] Shi Y, Ghosh M, Kovtunovych G, Crooks DR, et al. Both human ferredoxins 1 and 2 and ferredoxin reductase are important for iron-sulfur cluster biogenesis[J]. *BiochimBiophys Acta*, 2012, 1823(2):484-492.
- [8] Marchais-Oberwinkler S, Henn C, Möller G, et al. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenases (17 $\beta$ -HSDs) as therapeutic targets: protein structures, functions, and recent progress in inhibitor development[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 125(1-2):66-82.
- [9] 潘志强, 方肇勤, 卢文丽, 等. 雄激素合成酶在 H22 荷瘤小鼠不同证候表达差异[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(10):1379-1455.
- [10] 孙佳音, 应锋, 韩晓冬. 睾丸间质细胞中睾酮合成酶及蛋白表达的调控因子[J]. *生殖与避孕*, 2009, 29(1):42-47.
- [11] 王晓云, 张健, 李健, 段相林. 睾丸间质细胞分泌功能调节因素的研究进展[J]. *解剖科学进展*, 2002, 8(3):274-278.
- [12] Zhang ZB, Yang QT, et al. The testosterone mimetic properties of icariin[J]. *Asian J Androl*, 2006, 8(5):601-605.
- [13] Li T, Hu J, He GH, et al. Up-regulation of NDRG2 through nuclear factor-kappa B is required for Leydig cell apoptosis in both human and murine infertile testes[J]. *BiochimBiophys Acta*, 2012, 1822(2):301-313.
- [14] 张卫星, 贾东辉, 王瑞, 等. 淫羊藿苷对大鼠睾丸间质细胞射线损伤的保护作用[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(12):1229-1232.
- [15] 高学勇, 林珊, 韩咪莎. 淫羊藿苷对环磷酰胺诱导生精障碍大鼠下丘脑-垂体-睾丸轴的影响[J]. *解剖学杂志*, 2018, 41(2):147-151.
- [16] 谢高宇, 陈凯, 刘浩然, 等. 淫羊藿苷对 D-半乳糖致衰老大鼠睾丸组织 MMP-2 及 MMP-9 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8):3458-3460.
- [17] Yan N, Wen DS, Zhao YR, et al. Epimedium sagittatum inhibits TLR4/MD-2 mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway with anti-inflammatory activity[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):303.
- [18] 韩贵芳, 张长城, 陈茜, 等. 淫羊藿总黄酮通过 AMPK/SIRT1/NF $\kappa$ B 信号通路减轻自然衰老大鼠睾丸组织炎症反应[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(9):1489-1493.
- [19] 陈凯, 刘浩然, 苏燕慧, 等. 淫羊藿苷对 D-半乳糖致衰老模型小鼠睾丸病变的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(5):1816-1818.
- [20] Chen MX, Hao J, Yang QZ, et al. Effects of Icaritin on Reproductive Functions in Male Rats[J]. *Molecules*, 2014, 19(7):9502-9514.
- [21] 包宇, 杨建雄, 孙润广. 淫羊藿苷可缓解肾阳虚小鼠睾酮及性腺雄激素受体基因的表达下调[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2011, 27(2):174-179.
- [22] 李文, 陈伟, 柴艺汇, 等. 淫羊藿苷对衰老大鼠肾上腺皮质 CYP24A1、CYP27B1、CYP19A1、CYP17A1 基因 mRNA 表达影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(11):2573-2575.
- [23] 杨倩倩, 马静, 刘钺利, 等. 淫羊藿苷对转化生长因子 1 诱导的大鼠睾丸间质细胞损伤的保护作用[J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(10):867-871.
- [24] 周海涛, 曹建民, 林强, 等. 菟丝子对运动训练大鼠睾酮含量、物质代谢及抗运动疲劳能力的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(4):455-459, 465.
- [25] 景晓平, 何丽. 补肾中药对雷公藤多苷所致生殖损伤雄性幼鼠血清睾酮及睾丸组织 P450scc 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(11):242-245.
- [26] 景晓平, 何丽. 菟丝子黄酮对雷公藤多苷所致生殖损伤的雄性幼鼠睾丸组织中表皮生长因子表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(6):1884-1886.
- [27] 陶金良, 王霄, 魏媛媛, 等. 菟丝子黄酮对 BPA 致小鼠 LC 分泌雄性激素异常的保护作用[J]. *动物医学进展*, 2019, 40(5):71-75.
- [28] 何伟, 宗桂珍, 武桂兰, 等. 肉苁蓉中雄性激素样作用活性成分的初探[J]. *中国中药杂志*, 1996, 21(9):52-53.
- [29] 周海涛, 曹建民, 林强. 肉苁蓉对运动训练大鼠睾酮含量、物质代谢及抗运动疲劳能力的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(13):1035-1038.
- [30] 张昕贤, 张新志, 林日阳, 等. 从内分泌激素改变研究

- 补肾中药对雷公藤小鼠生殖功能的干预作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(2): 37-40.
- [31] 董飞侠, 李颖, 黄迪, 等. 雷公藤多苷对小鼠生殖功能的影响及肉苁蓉的干预作用[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(8): 64-66.
- [32] 马运锋, 闰朋宣, 杜宝俊. 具有雄激素类似作用的中药研究概况[J]. 湖南中医杂志 2013, 29(8): 148-151.
- [33] 赵茹, 华亚军, 万俊. 杜仲水提液对幼鼠睾丸间质细胞睾酮合成和 caspase9 的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(6): 11-14.
- [34] Mun-Seog Chang, Won-Nam Kim, Woong-Mo Yang, et al. Cytoprotective effects of *Morinda officinalis* against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in Leydig TM3 cells [J]. *Asian J Androl*, 2008, 10(4): 667-674.
- [35] 曹义娟, 厉振北, 祁玉娟, 等. 锁阳对少、弱精子症大鼠模型精子数量、活动率和血清睾酮影响及促进未分化精原细胞增殖的实验研究[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(12): 1116-1121.
- [36] 王昭昕, 杨莉, 毕亚男, 等. 补骨脂素对雌、雄大鼠细胞色素 P450 酶 5 种亚型 mRNA 水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 826-829.
- [37] 王拥军, 吕爱平, 张长城. “与肾相关疾病”的基础与临床研究[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 59-66.
- [38] 朱宏, 范宇平, 朱勇. 睾酮的临床应用[J]. 世界临床药物, 2019, 40(8): 527-532.
- [39] Ohlsson C, Nethander M, Kindmark A, et al. Low Serum DHEAS Predicts Increased Fracture Risk in Older Men: The MrOS Sweden Study[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(8): 1607-1614.
- [40] Sorwell KG, Kohama SG, Urbanski HF. Testosterone increases circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in the male rhesus macaque[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5(6): 101.
- [41] Werner R, Kulle A, Sommerfeld I, et al. Testosterone synthesis in patients with 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency[J]. *Sex Dev*, 2012, 6(4): 161-168.
- [42] Al Alawi AM, Nordenström A, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency[J]. *Endocrine*, 2019, 63(3): 407-421.

(收稿日期: 2020-08-25 编辑: 巩振东)