

精索静脉曲张性不育症的氧化应激机制与中药干预研究进展^Δ

李胜男^{1*}, 陈洪延², 陈腾飞², 高博贤¹, 仲崇副^{3#} (1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院泌尿外科, 济南 250014; 3. 山东中医药大学附属医院男科, 济南 250014)

中图分类号 R965; R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)12-1536-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.21



摘要 精索静脉曲张性不育症(VCI)是临床常见的男科疾病,氧化应激是精索静脉曲张致男性不育的主要机制。中药治疗具有多靶点、多成分、多系统、多途径的作用特点,在VCI治疗领域取得了较好的效果。本文对VCI的氧化应激机制及相关信号通路进行总结,并通过综述中药单体、活性部位、中药复方及相关制剂调控上述信号通路干预氧化应激进而改善VCI的研究现状发现,核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)、促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)、缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)信号通路与VCI的发生发展密切相关;中药单体及活性部位(菟丝子黄酮、黄芪多糖、淫羊藿苷、姜黄素、人参皂苷Rg₁、金丝桃苷、松果菊苷)、中药复方及相关制剂(加味大黄廑虫颗粒、生精活血方、加味天雄散、通精灵、补肾活血方、脉络舒通丸、滋肾育胎丸、丹红通精方)可通过激活Nrf2信号通路和抑制MAPK、HIF-1 α 信号通路来缓解氧化应激、减轻脂质过氧化损伤、改善线粒体功能障碍、减少精子DNA断裂、抑制细胞凋亡,从而改善生育能力。

关键词 精索静脉曲张; 不育; 中药单体; 中药活性部位; 中药复方; 氧化应激

Research progress on oxidative stress mechanism and traditional Chinese medicine intervention in varicocele-induced infertility

LI Shengnan¹, CHEN Hongyan², CHEN Tengfei², GAO Boxian¹, ZHONG Chongfu³ (1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Dept. of Urology, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. Dept. of Andrology, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

ABSTRACT Varicocele-induced infertility (VCI) is a common andrological disease in clinical practice. Oxidative stress represents the primary mechanism through which varicocele causes male infertility. Traditional Chinese medicine (TCM) treatment, characterized by its multi-target, multi-component, multi-system, and multi-pathway actions, has achieved favorable outcomes in the field of VCI treatment. This paper summarizes the underlying oxidative stress mechanism of VCI and the relevant signaling pathways involved. By reviewing the current research status on how monomers, active fractions, compound formulas, and related preparations of TCM can intervene in oxidative stress through the regulation of these signaling pathways to improve VCI, it is found that the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway, the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, and the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) signaling pathway are closely related to the development of VCI. TCM monomers and active fractions (flavonoids from Cuscutae Semen, polysaccharides from Astragali Radix, curcumin, ginsenoside Rg₁, hyperin and echinacoside), as well as compound formulas and related preparations of TCM (modified Dahuang zhechong granules, Shengjing huoxue formula, modified Tianxiong san, Tongjingling, Bushen huoxue formula, Mailuoshutong pill, Zishen yutai pill, Danhong tongjing formula) can alleviate oxidative stress, reduce lipid peroxidation damage, improve mitochondrial dysfunction, decrease sperm DNA fragmentation, and inhibit apoptosis by activating the Nrf2 signaling pathways and inhibiting the MAPK and HIF-1 α signaling pathways, thereby improving reproductive function.

KEYWORDS varicocele; infertility; traditional Chinese medicine monomer; traditional Chinese medicine active fraction; traditional Chinese medicine compound formula; oxidative stress

^Δ 基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.82374455)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗泌尿外科疾病。E-mail:18266425262@139.com

通信作者 副主任医师,硕士生导师。研究方向:中西医结合治疗男科疾病。E-mail:zhongcf212@163.com

精索静脉曲张(varicocele, VC)是指男性精索内蔓状静脉丛的异常伸长、扩张及迂曲,是一种常见的血管病变,也是导致男性不育的重要病因之一^[1]。流行病学调查显示,精索静脉曲张性不育症(varicocele-induced infertility, VCI)在成年男性中的发病率高达35%^[2]。目前,VCI的病理生理学机制尚未完全阐明,但现有研究多集中于氧化应激、睾丸局部温度升高、代谢物蓄积和激素紊乱等方面^[3]。其中,氧化应激被认为是VC致男性不育的主要机制:VC可引起睾丸局部热应激、缺氧和炎症反应,从而破坏氧化平衡,使组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,进而诱发氧化应激;过度的氧化应激可进一步造成精子脂质过氧化、线粒体功能障碍、DNA断裂及细胞凋亡,最终导致男性不育^[4]。VCI的临床治疗包括抗氧化药物治疗和手术治疗,以手术治疗为主,但有近50%的VCI患者在术后仍然无法实现自然生育^[5]。因此,开发有效的药物治疗方法具有重要的临床意义。

中医理论认为,VC属于“筋瘤”“偏坠”等范畴,而男性不育症则属于“无子”范畴^[6]。中药治疗具有多靶点、多成分、多途径、多系统的作用特点,强调整体调节,不仅能改善VCI患者的临床症状,而且能提高其精液质量及生育率。近年来,中药在VCI治疗领域取得了较好的效果^[1];同时,药理实验证实,多种中药具有很强的抗氧化活性,可提升男性的生殖能力^[7]。基于此,本文总结了VCI的氧化应激机制及相关信号通路,并综述了中药单体、活性部位、中药复方及相关制剂通过抑制氧化应激改善VCI症状的研究现状,旨在为治疗VCI的中药研发提供理论依据。

1 VCI的氧化应激机制及相关信号通路

核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是多种抗氧化酶的主要调节剂,在感知细胞氧化应激状态和维持细胞氧化还原平衡过程中具有重要作用^[8]。在睾丸组织中,Nrf2及其协同作用因子广泛表达,这些因子包括血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、NAD(P)H醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1]等,其结构均含有抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE),是睾丸抵御氧化应激损伤的重要防线^[9]。促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路参与细胞生长、分化及应激反应发生等多种重要的生理病理过程^[10]。其中,c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p38 MAPK信号通路在调节精子活力方面具有重要作用^[11]。研究表明,氧化

应激能激活上述信号通路,从而诱导生精细胞凋亡^[12]。缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是缺氧通路的常见标志物^[13],主要表达于睾丸生精细胞和血管内皮细胞的胞浆中,可在细胞应对缺氧反应的过程中发挥关键作用^[14]。HIF-1 α 可通过诱导附睾上皮细胞大量凋亡,干扰精子在附睾中的成熟和获能过程,降低附睾精子的密度和活力,从而损害男性生殖能力^[15]。

1.1 脂质过氧化

精子膜的脂质过氧化是氧化应激诱导精子损伤的关键介质^[16]。脂质过氧化物(lipid hydroperoxide, LPO)可消耗细胞内的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),从而导致精子活力减弱^[17]。LPO级联反应可催化多种脂质醛,包括丙二醛(malondialdehyde, MDA)和4-羟基壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4HNE)等。其中,MDA是脂质过氧化损伤的标志物,能轻易扩散并穿过质膜,修饰细胞质或核蛋白;同时,其也是线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的高度致突变物质,能够诱导ROS过度产生而损伤精子^[18-19]。在VC状态下,睾丸温度升高和氧化应激增加可导致Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)发生氧化修饰,从而使其与Nrf2解离;游离的Nrf2随后转位至细胞核,与ARE结合^[20],激活超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等多种抗氧化酶的表达,从而有效调节LPO的表达,减轻精子的脂质过氧化损伤,增强细胞的抗氧化能力^[21-22]。动物实验表明,若激活VC大鼠体内的Nrf2/HO-1信号通路,则可使细胞抗氧化能力明显提升,生精细胞凋亡受到抑制,附睾组织微环境得以改善,从而可为精子发育成熟提供有利条件^[23]。

1.2 线粒体功能障碍

线粒体和精子质膜是精子细胞内ROS生成的主要部位。作为精子运动的能量来源,线粒体ATP合成功能对精子活力至关重要。当ROS损伤线粒体时,ATP生成受阻,直接导致精子运动能力和活力显著减弱,进而使男性生育能力受到影响^[24]。研究表明,VC患者体内的氧化应激可诱导精子mtDNA断裂,影响呼吸链,进一步增强氧化应激和炎症反应,从而造成精子质量下降,甚至导致不育^[25]。Zhu等^[26]在缺氧环境下培养精原细胞以模拟VC的缺氧环境,该实验初步证实,VC引起的慢性缺氧环境可诱发氧化应激损伤,显著升高HIF-1 α 及线粒体损伤标志物细胞色素C(cytochrome C, Cyt-C)的表达水平,造成线粒体损伤及结构异常,最终导致精原细胞活力下降和生育力障碍。

1.3 精子DNA断裂

氧化应激是导致VC患者精子DNA断裂最主要的因素之一^[27]。过量的ROS可减弱精子的抗氧化应激能力,导致精子DNA单链或双链断裂^[27]。临床研究显示,VC患者精子DNA断裂指数(sperm DNA fragmentation index,DFI)升高是氧化应激的最终结果^[28]。氧化应激可使细胞核DNA及mtDNA断裂,从而损伤染色质,破坏精子DNA的完整性,最终造成VC患者生育能力下降^[28]。值得注意的是,实验研究显示,激活Nrf2信号通路可抑制氧化应激反应,降低DFI,从而改善VC模型大鼠的生殖能力^[29]。

1.4 细胞凋亡

VC所诱导的生殖系统氧化应激与细胞凋亡密切相关。ROS的过度生成可释放线粒体内的Cyt-C,后者可与细胞质中的凋亡蛋白酶激活因子1(apoptosis protease-activating factor-1,Apaf-1)结合,进而触发细胞凋亡^[30-31]。在VC模型大鼠的睾丸组织中,抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma-2,Bcl-2)的表达明显下调,而促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein,Bax)的表达明显上调,胱天蛋白酶3(caspase-3)被激活,从而导致生精细胞凋亡,造成睾丸功能受损和不育^[32]。实验研究表明,p38 MAPK参与了VC致睾丸功能障碍这一病理过程,使用抑制p38 MAPK活化的抗氧化剂或特异性抑制剂可预防或改善VC诱导的睾丸功能障碍^[33]。此外,VC致静脉血流异常可能造成睾丸局部缺氧,这种缺氧状态可激活睾丸组织中HIF-1 α 信号的转导^[34],从而使ROS生成增多、肿瘤蛋白p53表达上调,最终导致睾丸组织细胞凋亡加速,影响生殖功能并造成不育^[35]。Zhao等^[32]通过沉默HIF-1 α 编码基因发现,VC模型小鼠睾丸生精细胞凋亡减少、睾丸生精功能显著改善,提示小鼠生殖功能的改善可能与抑制HIF-1 α 信号通路,进而抑制睾丸生精细胞凋亡有关。

上述研究表明,Nrf2、MAPK、HIF-1 α 信号通路与VCI的发生发展密切相关,具体机制见图1。

2 中药调控相关信号通路干预氧化应激而改善VCI

2.1 调控Nrf2信号通路的作用机制

菟丝子黄酮是中药菟丝子发挥药效的活性部位,郭石磊等^[36]的研究显示,经菟丝子黄酮干预后,VC模型大鼠睾丸组织中Nrf2及其下游靶蛋白HO-1的表达水平均明显升高,血清中MDA含量明显下降,SOD表达明显上调,说明菟丝子黄酮能够通过激活Nrf2/HO-1信号通路来发挥抗氧化应激损伤及抗细胞凋亡的作用,从而改

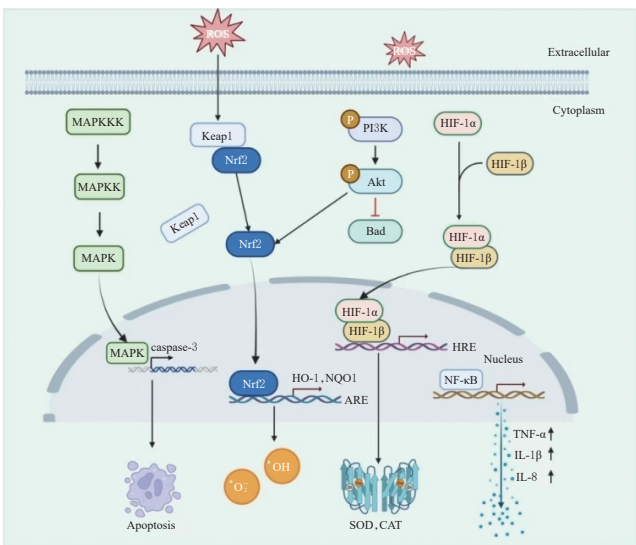


图1 VCI的氧化应激机制及相关信号通路的示意图

Bad:Bcl-2相关死亡促进因子;HRE:缺氧反应元件;NF- κ B:核因子 κ B;TNF- α :肿瘤坏死因子 α ;IL-1 β 、IL-8:白细胞介素1 β 、8;PI3K:磷脂酰肌醇3激酶;Akt:蛋白激酶B;Apoptosis:细胞凋亡;CAT:过氧化氢酶;MAPKK:促分裂原活化的蛋白激酶激酶;MAPKKK:促分裂原活化的蛋白激酶激酶激酶;Extracellular:细胞外;Cytoplasm:细胞质;Nucleus:细胞核。

善VC模型大鼠的生精功能,增强其生育能力。黄芪多糖是中药黄芪的主要活性部位之一,蔡剑等^[37]的研究结果显示,黄芪多糖能够通过激活Nrf2/HO-1信号通路来降低VC模型大鼠体内的一氧化碳浓度,从而发挥抗氧化应激作用,改善睾丸组织的缺氧状态,恢复睾丸生精功能,提高大鼠的生育能力。

淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要有效成分,黄雅平等^[38]研究指出,该成分能剂量依赖性地提高VC模型大鼠睾丸组织中SOD含量和乳酸脱氢酶同工酶X的表达水平,降低MDA水平,上调Nrf2、Keap1和HO-1蛋白及mRNA的表达,有效改善VC模型大鼠的生精功能。姜黄素是从中药姜黄中提取出的天然多酚类化合物,Sadraei等^[39]研究发现,姜黄素能够通过激活VC模型大鼠体内的Nrf2信号通路来增加过氧化氢酶和SOD等抗氧化酶的表达,减少ROS的生成,从而抑制氧化应激和炎症反应,减少DNA损伤,缓解模型大鼠的生殖功能障碍。人参皂苷Rg₁是人参的主要药物活性成分之一,黄寅虎等^[40]研究表明,人参皂苷Rg₁可显著降低热应激模型小鼠睾丸组织中Nrf2、HO-1蛋白的表达和血清中MDA水平,提高过氧化氢酶和SOD活性,缓解氧化应激损伤,从而改善模型小鼠的生育能力。金丝桃苷是中药菟丝子的主要活性成分,朱妍妍等^[41]研究显示,金丝桃苷能够抑制氧化应激诱导的精母细胞凋亡,缓解其氧化损伤,降低Keap1蛋白的表达水平,减少MDA、ROS的生成,促进Nrf2的核转位及HO-1的表达,其作用机制可

能与调控 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路有关。

加味大黄廑虫颗粒源自张仲景《金匱要略》的“大黄廑虫丸”,具有活血破瘀、通经消痞之效。蒋越等^[23]的研究发现,加味大黄廑虫颗粒能够剂量依赖性地提高 VC 模型大鼠的精子浓度及存活率,诱导 Nrf2、HO-1 蛋白的表达;同时,该药可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来抑制氧化应激及生精细胞凋亡,从而发挥对 VC 模型大鼠附睾组织损伤的改善作用。生精活血方是全国名老中医李曰庆教授在《医学正印》所载“和种子方”的基础上改良而成的个人经验方,具有生精活血、化瘀通络的作用。韩亮^[29]的研究证实,生精活血方能够缓解 VC 模型大鼠的睾丸组织损伤,提高其精子活力,降低 DFI,促进睾丸组织中 Nrf2、SOD、谷胱甘肽的表达,并发现该方改善 VC 模型大鼠不育的作用可能与激活 Nrf2 信号通路、抑制氧化应激反应有关。加味天雄散出自《金匱要略》的“天雄散”,具有补肾健脾之功。耿强等^[42]研究显示,加味天雄散可通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路来增加弱精子症模型大鼠体内小肌肉腱膜纤维肉瘤蛋白(简称“小 Maf 蛋白”)、 γ 谷氨酰半胱氨酸合成酶、HO-1 蛋白的表达,降低附睾组织中 MDA 水平,缓解氧化应激损伤,从而改善模型大鼠的生育能力。

2.2 调控 MAPK 信号通路的作用机制

松果菊苷是中药肉苁蓉的主要化学成分,Zhao 等^[11]的研究显示,松果菊苷能够抑制氧化应激诱导的精子发生障碍模型大鼠的生精小管萎缩,提高其生精小管中精子的数量,显著逆转磷酸化 p38 MAPK 和磷酸化 JNK 蛋白的表达,提高乳酸脱氢酶、SOD、谷胱甘肽水平,抑制 ROS 的生成;同时该研究指出,该成分可通过抑制 MAPK 信号通路和氧化应激来缓解模型大鼠的精子发生功能障碍,减轻睾丸组织损伤,提高生育能力。

通精灵是临床用于治疗男性不育的中药复方,具有疏肝通络强精之功。郑军状^[12]的研究发现,通精灵能剂量依赖性地降低 VC 模型大鼠生精细胞内的钙离子含量,改变其生精细胞线粒体膜电位,抑制凋亡诱导因子、Cyt-C、Bax 蛋白的表达,减少睾丸生精细胞的凋亡,降低 ROS 水平,明显改善模型大鼠的生育能力,上述作用可能与抑制 JNK/p38 MAPK 信号通路、抑制睾丸生精细胞氧化应激和凋亡有关。

2.3 调控 HIF-1 α 信号通路的作用机制

补肾活血方具有补肾化瘀的功效,尹静等^[43]的研究显示,补肾活血方能促进 VC 模型大鼠精子成熟、提高精子质量、改善生育能力,上述作用与该方通过下调 HIF-1 α 信号通路而发挥抗氧化应激作用有关。脉络舒通丸

具有清热解毒、化瘀通络之效,Lyu 等^[1]的研究表明,脉络舒通丸能缓解 VC 模型大鼠睾丸和附睾损伤,可剂量依赖性地升高睾丸组织中 Bcl-2 水平,降低 Bax、ROS 和 MDA 水平,抑制 HIF-1 α 蛋白的表达,并可通过抑制细胞凋亡及抗氧化作用来有效改善模型大鼠的生殖能力。滋肾育胎丸具有滋阴补肾、固冲安胎的作用,Peng 等^[44]的研究显示,滋肾育胎丸能通过抑制 HIF-1 α 信号通路来显著抑制 VC 模型大鼠睾丸组织中核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3、caspase-1 的活化并显著降低 IL-1 β 水平,从而缓解睾丸组织的氧化应激损伤,恢复精子 DNA 完整性,改善线粒体功能障碍,提高模型大鼠的生育能力。丹红通精方具有活血通络、化瘀散结之功,游旭军等^[45]的临床研究显示,丹红通精方能改善 VCI 患者的精液质量,降低精浆中 HIF-1 α 的表达水平,提高精子浓度、精子总活力及精子前向运动率,提示该方的生殖功能改善作用可能与抑制 HIF-1 α 信号通路和抗氧化应激反应有关。

3 结语与展望

氧化应激是 VC 导致男性不育的主要机制,Nrf2、MAPK、HIF-1 α 信号通路可能是 VCI 治疗的潜在靶点。笔者在机制及通路介绍的基础上,通过系统梳理中药调控上述信号通路干预氧化应激进而改善 VCI 的研究现状后发现,中药单体及活性部位(菟丝子黄酮、黄芪多糖、淫羊藿苷、姜黄素、人参皂苷 Rg₁、金丝桃苷、松果菊苷)、中药复方及相关制剂(加味大黄廑虫颗粒、生精活血方、加味天雄散、通精灵、补肾活血方、脉络舒通丸、滋肾育胎丸、丹红通精方)可通过激活 Nrf2 信号通路和抑制 MAPK、HIF-1 α 信号通路来缓解氧化应激、减轻脂质过氧化损伤、改善线粒体功能障碍、减少精子 DNA 断裂、抑制细胞凋亡,从而改善生育能力。同时,笔者也发现现有研究仍存在如下不足:(1)多数文献仅限于动物实验,缺乏相关临床数据支撑,尤其是缺乏大样本、多中心、高质量随机双盲对照试验的相关数据。(2)现有研究对于细胞、类器官层次,以及多组学技术应用的探索相对较少。(3)中药改善 VCI 可能涉及诸多通路,本文可能并未实现文献的全面检索,故尚待进一步挖掘 VCI 治疗的潜在作用靶点及机制,进一步优化临床诊疗方案,为促进中西医有机结合及中医药传承创新发展奠定基础。

参考文献

- [1] 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.
- [2] FALLARA G,CAPOGROSSO P,POZZI E,et al. The ef-

fect of varicocele treatment on fertility in adults: a systematic review and meta-analysis of published prospective trials[J]. *Eur Urol Focus*, 2023, 9(1): 154-161.

- [3] RAZI M, TAVALAEE M, SARRAFZADEH-REZAEI F, et al. Varicocele and oxidative stress: new perspectives from animal and human studies[J]. *Andrology*, 2021, 9(2):546-558.
- [4] WANG K X, GAO Y Y, WANG C, et al. Role of oxidative stress in varicocele[J]. *Front Genet*, 2022, 13:850114.
- [5] MINHAS S, BOERI L, CAPOGROSSO P, et al. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2025 update on male infertility[J]. *Eur Urol*, 2025, 87(5):601-616.
- [6] 张婷,崔云,叶有骏,等. 补肾活血法治疗精索静脉曲张性不育研究概况[J]. *江西中医药*, 2024, 55(2):81-84, 88.
- [7] DUN R L, YAO M, YANG L, et al. Traditional Chinese herb combined with surgery versus surgery for varicocele infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:689056.
- [8] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6635460.
- [9] SHAHAT A M, RIZZOTO G, KASTELIC J P. Amelioration of heat stress-induced damage to testes and sperm quality[J]. *Theriogenology*, 2020, 158:84-96.
- [10] 耿强,郭军,王福,等. 加味天雄散对弱精子症患者精子 p38 MAPK/ERK 信号通路的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(6):788-791.
- [11] ZHAO G F, WANG Y, LAI Z Y, et al. Echinacoside protects against dysfunction of spermatogenesis through the MAPK signaling pathway[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(5): 1586-1596.
- [12] 郑军状. 基于 ROS-线粒体信号-JNK/p38 MAPK 探讨“肝肾同源”及通精灵调控精索静脉曲张大鼠生精细胞凋亡的机制[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2017.
- [13] WANG R P, QIAO X Y, WANG X B. Exploring the mechanisms of Gui zhi fu ling wan on varicocele via network pharmacology and molecular docking[J]. *Andrologia*, 2022, 54(11):e14635.
- [14] GOREN M R, KILINC F, KAYASELCUK F, et al. Effects of experimental left varicocele repair on hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor expressions and angiogenesis in rat testis[J/OL]. *Andrologia*, 2017, 49(2) [2024-11-30]. <http://doi.org/10.1111/and.12614>.
- [15] LIU Z C, ZHENG J C, DING T, et al. HIF-1 α protects nucleus pulposus cells from oxidative stress-induced mitochondrial impairment through PDK-1[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224:39-49.
- [16] ATA-ABADI N S, MOWLA S J, ABOUTALEBI F, et al. Hypoxia-related long noncoding RNAs are associated with varicocele-related male infertility[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0232357.
- [17] MORETTI E, CERRETANI D, NOTO D, et al. Relationship between semen IL-6, IL-33 and malondialdehyde generation in human seminal plasma and spermatozoa[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(8):2136-2143.
- [18] MOAZAMIAN R, POLHEMUS A, CONNAUGHTON H, et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2015, 21(6):502-515.
- [19] NOWICKA-BAUER K, LEPCZYNSKI A, OZGO M, et al. Sperm mitochondrial dysfunction and oxidative stress as possible reasons for isolated asthenozoospermia[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(3):403-417.
- [20] KURIBAYASHI S, FUKUHARA S, KITAKAZE H, et al. KEAP1-NRF2 system regulates age-related spermatogenesis dysfunction[J]. *Reprod Med Biol*, 2024, 23(1): e12595.
- [21] XUE R, DU M, ZHOU T Y, et al. Polysaccharides from hemp seed protect against cyclophosphamide-induced intestinal oxidative damage via Nrf2-Keap1 signaling pathway in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1813798.
- [22] VALIPOUR J, TAGHIZADEH F, ESFAHANI R, et al. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2(Nrf2) in female and male fertility[J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e29752.
- [23] 蒋越,蒙帅杰,王权胜,等. 基于 Nrf2/HO-1 通路的加味大黄廑虫颗粒对精索静脉曲张模型大鼠附睾生精细胞凋亡的影响[J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(3):240-248.
- [24] KALTSAS A. Oxidative stress and male infertility: the protective role of antioxidants[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(10):1769.
- [25] ELAHI M, HOJATI V, HASHEMITABAR M, et al. Negative effect of varicocele on sperm mitochondrial dysfunction: a cross-sectional study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2023, 21(4):323-332.
- [26] ZHU S M, LI W, YANG X, et al. Effects of autophagy on the spermatogonia of chronic hypoxic mice[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12):4119-4129.

- [27] CHO C L, ESTEVES S C, AGARWAL A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation[J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(2):186-193.
- [28] ESTEVES S C, SANTI D, SIMONI M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men[J]. *Andrology*, 2020, 8(1):53-81.
- [29] 韩亮. 生精活血方治疗精索静脉曲张性不育临床与实验研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
- [30] SHAFIE A, KIANIAN F, ASHABI G, et al. Beneficial effects of combination therapy with testosterone and hydrogen sulfide by reducing oxidative stress and apoptosis: rat experimental varicocele model[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2022, 20(11):941-954.
- [31] BABAEI A, ASADPOUR R, MANSOURI K, et al. Lycopene improves testicular damage and sperm quality in experimentally induced varicocele: relationship with apoptosis, hypoxia, and hyperthermia[J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 10(5):1469-1480.
- [32] ZHAO W, LIU J R, WANG D F, et al. Effect of silencing HIF-1 α gene on testicle spermatogenesis function in varicocele rats[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 378(3):543-554.
- [33] SIMSEK A, OZBEK E, ILBEY Y O, et al. Potential role of p38-mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B expression in testicular dysfunction associated with varicocele: an experimental study[J]. *Andrologia*, 2012, 44(Suppl. 1):94-101.
- [34] HU W, ZHOU P H, ZHANG X B, et al. Roles of adrenomedullin and hypoxia-inducible factor 1 α in patients with varicocele[J]. *Andrologia*, 2015, 47(8):951-957.
- [35] LIANG M, WEN J, DONG Q, et al. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats[J]. *Andrologia*, 2015, 47(10):1175-1182.
- [36] 郭石磊, 张丽云, 李志强, 等. 菟丝子黄酮对精索静脉曲张大鼠生精功能的影响[J]. *解剖学研究*, 2022, 44(5):419-424.
- [37] 蔡剑, 赵志亮, 张培海, 等. 黄芪多糖对实验性精索静脉曲张大鼠血CO浓度及睾丸细微结构影响[J]. *中药与临床*, 2013, 4(4):24-26, 29.
- [38] 黄雅平, 林文东, 丁小明. 基于Nrf2/Keap1/HO-1通路的淫羊藿素对精索静脉曲张雄性大鼠生精功能的影响[J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(9):116-120.
- [39] SADRAEI M R, TAVALAEE M, FOROUZANFAR M, et al. Effect of curcumin, and nano-curcumin on sperm function in varicocele rat model[J]. *Andrologia*, 2022, 54(1):e14282.
- [40] 黄寅虎, 汪子铃, 杜坤航, 等. 人参皂苷Rg₃减轻热应激致小鼠睾丸损伤的机制研究[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(10):1123-1131.
- [41] 朱妍妍, 王桐生, 戴宁, 等. 金丝桃苷通过激活Keap1/Nrf2/HO-1通路保护小鼠GC-2细胞的氧化损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(5):673-680.
- [42] 耿强, 陈少峰, 李重, 等. 基于Keap1-Nrf2-ARE通路探讨加味天雄散调节弱精症大鼠精子活力的作用机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(1):86-90.
- [43] 尹静, 张培海, 王超, 等. 补肾活血方对精索静脉曲张大鼠附睾组织低氧诱导因子-1 α 及生育力的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(12):55-59.
- [44] PENG M L, WANG W, ZHU W, et al. Zishen yutai pill improves sperm quality and reduces testicular inflammation in experimental varicocele rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6):e17161.
- [45] 游旭军, 袁少英, 何超拔, 等. 丹红通精方对精索静脉曲张不育症患者精液质量、缺氧诱导因子-1 α 的影响[J]. *中医药导报*, 2017, 23(10):72-74, 78.

(收稿日期:2024-12-26 修回日期:2025-05-23)

(编辑:邹丽娟)