

雷公藤对精子发生过程影响的研究进展

王晨阳¹ 梁禧阳² 滕慧宇² 余金铃² 黄愉淋^{1*}

1. 广西中医药大学基础医学院 广西 南宁 530200

2. 广西中医药大学护理学院 广西 南宁 530200

摘要:雷公藤作为一种中药试剂,因有免疫抑制、抗炎和抗肿瘤等作用广泛应用于临床治疗,但经大量临床研究发现其具有生殖毒性等副作用。本研究主要从雷公藤对精原细胞、精母细胞、精子细胞及精子三方面的影响进行综述,探究雷公藤对精子发生过程的毒性机制,并探讨雷公藤临床应用的更优途径,为进一步研究中雷公藤在临床上的合理应用及其增效减毒药物的研发提供理论基础。

关键词:雷公藤;精子发生;生殖毒性

Research progress of the effect of tripterygium wilfordii on spermatogenesis

Chenyang Wang¹ Xiyang Liang² Huiyu Teng² Jinling Yu² Yulin Huang^{1*}

1. Basic Medical College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. School of Nursing, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: As a Chinese medicine reagent, tripterygium wilfordii is widely used in clinical treatment because of its immunosuppressive, anti-inflammatory and anti-tumor effects, but a large number of clinical studies have found that it has reproductive toxicity and other side effects. This study mainly reviewed the effects of tripterygium wilfordii on spermatogonium, spermatocyte, and sperm cells, explored the toxic mechanism of tripterygium wilfordii on spermatogenesis, and explored the better pathway of clinical application of tripterygium wilfordii, so as to provide a theoretical basis for further research on the rational application of Chinese medicine tripterygium wilfordii in clinical practice and the development of synergistic attenuated drugs.

Key words: Tripterygium wilfordii; Spermatogenesis; Reproductive toxicity

雷公藤 (*Tripterygium wilfordii* Hook. f) 又名黄腊藤、红药、三棱花、断肠草等,广泛分布于我国,为卫矛科植物雷公藤属植物,其药性苦、凉,有大毒,归肝、肾经,以根入药,具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒的作用^[1]。根据现代药学研究可知,目前雷公藤已被分离且鉴定出450多种具有生物活性的化合物,主要有雷公藤内酯醇、雷公藤总甙、雷公藤多甙和雷公藤总萜等,主要具有抗肿瘤、抗炎、免疫抑制、保护心血管系统和抑制骨质吸收等作用,临床上常用于治疗类风湿关节炎、皮肤病和肾病等^[2]。但雷公藤的毒副作用明显,有肾毒性、肝毒性和生殖毒性等,其抗生育作用尤为显著。其中雷公藤甲素 (Triptolide) 是雷公藤中活性最高的环氧二萜类化合物,也是雷公藤引起各种毒副作用的主要成分。雷公藤对雄性生殖系统的损伤表现为精子活力下降、精子形态异常和生精细胞减少等^[3]。因此,本文主要就雷公藤对精子发生过程的

影响进行综述,为雷公藤治疗男性患者用药的更优途径提供理论参考。

1 对精原细胞的影响

精子发生过程中细胞先后分化为精原干细胞、中间型精原细胞、B型精原细胞、各级精母细胞、精子细胞和精子。精原细胞是精子生成的基础,精原细胞的增殖分化与c-kit蛋白水平有关,其作用机制是FSH作用于支持细胞,产生干细胞因子(stem cell factor, SCF),SCF可以与精原细胞上的酪氨酸激酶受体(c-kit)结合,诱导精原细胞进行分化增殖,当c-kit蛋白合成含量降低或无法合成时,则会引起精原细胞分化精子数量减少,质量降低甚至无法增殖分化形成精子^[4]。研究发现,雷公藤多苷可引起睾丸c-kit蛋白表达下降,导致精原细胞分化持续受到抑制而引起大鼠睾丸生精障碍^[5]。最近,王继升等发现雷公藤多苷灌胃大鼠含药血清可诱导精原细胞显著凋亡、细胞周期异常、

细胞膜大面积破裂、细胞内众多细胞器如线粒体损伤变形等^[6]。鲍丙豪等还发现雷公藤多苷可引起精原细胞 PI3K、p-AKT、Bcl2 蛋白表达显著下降, BAD、BAX 蛋白表达显著增高, 从而导致精原细胞增殖抑制、生精功能降低^[7]。总之, 雷公藤药物抗生育作用可提前到精子发生的初期, 一定浓度的雷公藤可诱导精原细胞的凋亡, 从精子发育的源头抑制了生精的过程。

2 对精母细胞的影响

精母细胞的正常减数分裂是精子发生的重要阶段, 精母细胞受损会导致后期生精细胞形成障碍, 精子生成减少。早在 1992 年, 陈利群等^[8]采用雷公藤多甙灌喂豚鼠, 发现服药后豚鼠睾丸曲细精管受到严重损伤, 初级精母细胞数量大大减少, 细胞胞质呈空泡化, 细胞核固缩甚至溶解, 即初级精母细胞数量、形态结构及功能均受到显著损害。随后, 高宝珍发现不同剂量雷公藤多甙均可对小鼠初级精母细胞产生损伤, 表现为大量的联会复合体损伤和染色体畸变, 影响细胞减数分裂过程^[9]。冯才田采用 TUNEL 法显示雷公藤多甙给药大鼠睾丸生精细胞凋亡明显增加, 且凋亡的生精细胞主要是初级精母细胞和次级精母细胞^[10]。近年来, 赵莉等^[11]发现雷公藤单体成分雷公藤甲素可通过 Bax/Bcl-2, Caspase-3 系统启动小鼠精母细胞凋亡。修晓宇等^[12]进一步对雷公藤甲素致小鼠睾丸精母细胞损伤的敏感靶细胞群进行研究, 得出细线期初级精母细胞最可能是雷公藤甲素引起睾丸精母细胞损伤的敏感靶细胞的结论。由此可见, 雷公藤对精母细胞的减数分裂过程具有重要损害作用, 最终导致后期精子生成障碍。

3 对精子细胞和精子的影响

精子发生由精原细胞经精母细胞减数分裂后, 进入精子细胞变形阶段, 在这个阶段, 精子形态从圆形变为长形, 长形精子细胞进入附睾后进一步成熟形成精子。研究发现, 喂服雷公藤单体 T4 的大鼠睾丸变态期精子细胞核蛋白取代过程受阻, 进而导致附睾精子核蛋白组型异常, 精子不能充分分化成熟, 通过显微镜观察发现附睾畸形精子明显增多, 活力显著下降^[13]。此外, 雷公藤内酯醇可抑制精子发生标志酶的活性和睾酮水平, 从而导致睾丸微观结构被破坏, 精子数量下降, 畸形率升高, 产生生殖毒性^[14]。有文献研究表明雷公藤内酯醇还可引起睾丸标志酶的活性产生一定程度的改变, 睾丸活性酶的改变引起了睾丸内能量利用度的变化, 导致雄性生殖损伤链的形成, 从而引起精子的活力下降及形态异常^[15]。精子活动也需要线粒体来提供相应的能量, 因此线粒体功能是否正常对于精子来说是至关重要。

实验发现雷公藤多苷可引起精子中的线粒体膜电位升高, 同时溶质载体家族 (solute carrier family, SLC) 中核糖核酸转运体 SLC22A14 表达下降, 引起脂肪酸氧化缺陷, 游离脂肪酸和三酰甘油不能正常发挥作用, 因此, ATP 合成减少, 线粒体功能不足, 引起精子活力下降^[16]。此外, 盛文等^[17]认为雷公藤多苷可引起精子线粒体通透性转换孔异常, 从而使精子线粒体膜电位失去稳定, 影响线粒体提供能量, 从而导致精子的活力下降。因此, 雷公藤对精子发生的最后阶段——精子的形成的影响是多方面的, 比如可阻碍精子细胞的变态成熟、诱导精子数量及活力下降等。

4 改善途径

目前, 有一些药物或方法可以改善雷公藤的生殖毒性副作用。例如, 赵莉^[11]等发现正确使用异类相制药材配伍可抑制雷公藤甲素引起的凋亡相关蛋白表达上调, 从而减少精母细胞凋亡, 促进精子形成, 例如三七皂苷和梓醇。赵沛沛^[18]等实验研究发现益肾通络补气方可以使精子的质量、数量、活力得到一定的提高, 对于雷公藤的生殖毒性有一定的缓解作用。王泽朝^[19]等发现枸杞多糖对雷公藤甲素造成的生殖损伤有一定的治疗作用, 其治疗作用主要体现在增加生物体抗氧化应激水平, 提高精子质量, 缓解小鼠睾丸组织空泡状细胞和改善细胞紊乱, 通过调节相关凋亡蛋白表达抑制睾丸细胞的凋亡。此外, 研究发现生精汤^[20]可以改善雄性激素水平, 提高精子质量, 从而缓解雷公藤多苷引起的生殖毒性。近年来发现, 在使用雷公藤制剂时, 还可以使用艾灸缓解抗生育作用^[21]。总之, 雷公藤的减毒研究相对较多, 尤其是中药配伍对抗雷公藤毒副作用的研究占绝大多数。此外还有从剂型改革、结构修饰减毒等方面进行, 通过改变雷公藤剂型、给药途径及经过结构修饰, 可在一定程度上减轻雷公藤的毒副作用。

5 前景与展望

本文主要综述了雷公藤对生精过程的影响, 其主要导致精原细胞周期异常、精母细胞凋亡、精子细胞数量下降、精子的活力降低及形态异常、支持细胞增殖抑制等, 从而引起生精障碍。当前, 某些药物如生精汤、枸杞多糖、巴子颗粒等或艾灸、改变剂型和给药途径等方法可以在某种程度上改善雷公藤的生殖毒性副作用, 但仍不能从根本上降低雷公藤的毒性。因此后续还需要寻找更有效的减轻雷公藤毒副作用的药物和方法, 以期扩大其在临床上的应用。此外, 目前还缺乏对雷公藤生殖毒性机制的系统阐释, 未来可以通过多组学技术如转录组、蛋白质组、代谢组等对雷公藤作用的生殖系统进行全面分析, 从而为临床上雷公藤的合理利用

提供理论依据。

参考文献:

- [1] 袁东, 喻晓. 雷公藤药理作用及皮肤科临床应用进展 [J]. 皮肤病与性病, 1997, (01):12-14.
- [2] 康冰亚, 赵熙婷, 杨亚蕾, 等. 雷公藤的药理作用及临床应用 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(06):102-106.
- [3] 任利文, 郑湘锦, 李婉, 等. 雷公藤毒性的历史认识与评价 [J]. 医药导报, 2021, 40(05):637-641.
- [4] 吴霜. 基于 SCF/c-kit 信号通路探讨育子方对弱精子症的临床观察及效应机制 [D]. 2023.
- [5] 冷倩, 崔瑞琴, 陆彪. 雷公藤多苷对青春期大鼠辜丸组织及 c-kit 表达的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(10):832-836.
- [6] 王继升, 鲍丙豪, 邓省, 等. 菟丝子-枸杞子对雷公藤多苷诱导精原细胞生精障碍模型增殖、凋亡的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(31):5-9.
- [7] 鲍丙豪, 邓省, 冯隽龙, 等. 菟丝子-枸杞子药对调控 PI3K/Akt 通路改善精原细胞功能障碍的实验研究 [J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(6):31-35.
- [8] 陈利群, 吴楚英, 陈耀文. 雷公藤多甙对豚鼠初级精母细胞影响的形态定量分析 [J]. 广东解剖学通报, 1992(02):59-61.
- [9] 高宝珍. 雷公藤多甙对雄性小鼠生殖毒性影响的研究 [D]. 山西医科大学, 2006.
- [10] 张才田. 雷公藤多甙抑制大鼠精子发生及其机制的研究 [D]. 南京医科大学, 2008.
- [11] 赵莉, 袁玉丽, 周玲玲, 等. 基于“异类相制”的雷公藤复方对小鼠精母细胞凋亡及凋亡蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2):122-125.
- [12] 修晓宇, 刘永珍, 陆姮磊, 等. 雷公藤甲素致小鼠辜丸精母细胞损伤的敏感靶细胞群研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(12):990-995.
- [13] 费仁仁, 戴文平. 雷公藤单体 T4 对大鼠变态期精子细胞核蛋白转换的影响 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 1996, 16(1):46-48.
- [14] 黄郑隽, 阙慧卿, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇对雄性大鼠的生殖毒性及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23):4655-4659.
- [15] Zheng-jun H, Hui-qing Q, Hua-yi P, et al. Reproductive toxicity of triptolide and its mechanism in male rats [J]. China journal of Chinese materia medica, 2015, 40, (23):4655-4659.
- [16] 丁劲, 何清湖, 陆包伟, 等. 龟鹿二仙胶对雷公藤多苷诱导弱精子症大鼠精子线粒体结构和功能及 SLC22A14 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(08):3576-3581.
- [17] 盛文, 何清湖, 商建伟. 基于线粒体通透性转换孔探讨益肾健脾方对少弱精子症小鼠的作用机制 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(05):1076-1078.
- [18] 赵沛沛, 孙自学, 李鹏超. 益肾通络补气方对弱精子症模型大鼠生殖功能损伤的保护机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(07):1572-1575.
- [19] 王泽朝, 何文莹, 常青, 等. 枸杞多糖治疗雷公藤甲素诱导雄性小鼠生殖损伤的作用研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(09):3719-3729.
- [20] 徐虎军, 卫培峰, 罗文佳, 等. 生精汤对少弱精症小鼠线粒体功能及氧化应激能力的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38(02):62-65.
- [21] 梁尚杰. 艾灸对雷公藤多苷所致少弱精子症大鼠的影响及其抗氧化机制 [D]. 2022.

基金项目: 广西中医药大学引进博士科研启动基金项目 (No. 2018BS011); 广西中医药大学校级青年基金项目 (No. 2019QN001); 2022 年自治区级大学生创新创业训练计划项目 (S202210600122)。

作者简介:

王晨阳 (1999—), 女, 汉族, 河北保定人, 在读研究生, 专业方向为中西医结合基础。

* 通讯作者: 黄愉淋 (1988—), 女, 壮族, 广西河池人, 博士, 副教授, 研究方向为中西医结合基础。