

引用:景宇兰,朱丛旭,刘露梅,何清湖.基于中西医临床病证特点的少弱精子症动物模型分析[J].中医导报,2025,31(9):139-145.

基于中西医临床病证特点的少弱精子症动物模型分析*

景宇兰¹,朱丛旭²,刘露梅²,何清湖^{2,3}

(1.湖南中医药大学中医学院,湖南 长沙 410208;

2.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南 长沙 410208;

3.湖南医药学院中医学院,湖南 怀化 418000)

[摘要] 对少弱精子症的动物模型相关文献进行总结,同时基于少弱精子症的中西医临床诊断标准,对现有的少弱精子症动物模型进行分析研究。发现少弱精子症常用的造模方法有化学诱导法、物理诱导法、高脂饮食法与基因敲除法等,多由西医理论指导,其发病机制多与西医致病机制相符,与中医证型尚存在一定差异。因此,建议模型制备过程中施加中医干预因素,进一步制备符合中西医临床病证特点的少弱精子症动物模型,为今后中医药资源的合理应用与传承创新提供研究基础与证据支持。

[关键词] 少弱精子症;动物模型;中西医结合;吻合度

[中图分类号] R277.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)09-0139-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.09.024

Analysis of Animal Models for Oligoasthenospermia Based on Clinical Disease and Syndrome Characteristics in Traditional Chinese and Western Medicine

JING Yulan¹, ZHU Congxu², LIU Lumei², HE Qinghu^{2,3}

(1.College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China; 2.College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China; 3.College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan 418000, China)

[Abstract] This study summarizes the literature on animal models of oligoasthenospermia and analyzes existing models based on the clinical diagnostic criteria of both Western medicine and Traditional Chinese Medicine (TCM) for this condition. Commonly used modeling methods for oligoasthenospermia include chemical induction, physical induction, high-fat diet feeding, and gene knockout. These methods are predominantly guided by Western medical theories, and their pathological mechanisms largely align with Western medical etiologies but still exhibit certain discrepancies from TCM syndrome types. Therefore, it is recommended to incorporate TCM intervention factors during the model preparation process to further develop animal models of oligoasthenospermia that better reflect the integrated clinical disease and syndrome characteristics of both TCM and Western medicine. This approach would provide a research foundation and evidence support for the rational application, inheritance, and innovation of TCM resources.

[Keywords] oligoasthenospermia; animal models; integrated traditional Chinese and Western medicine; degree of matching (with clinical features)

少弱精子症(oligoasthenospermia, OAS)是指精子浓度低

于 $15 \times 10^6/\text{mL}$,或精子总数少于 39×10^6 ,并且精子总活动力低

*基金项目:湖南省自然科学基金项目(2023JJ50435)

通信作者:何清湖,男,教授,研究方向为中西医结合防治男科疾病

于40%,或前向运动率低于32%,两者并见,以精子数量及活力降低为主要特征,是造成男性不育或生育力下降的主要原因之一,其发生率占男性不育患者70%左右^[1]。近年来,随着经济水平与人民生活质量的提高,国家生育政策放宽,生育需求扩大,不育症已经成为亟待解决的现实问题^[2]。西医治疗主要依靠药物治疗和手术治疗,药物治疗一般为对症治疗,无法避免药物的副作用;手术治疗并发症少,复发率低,但仍有部分患者手术后精液质量改善不明显^[3]。与之相比,中医药治疗具有用药温和、疗效显著、成本相对较低等优势。目前,临床上少弱精子症按照精子浓度与活力进行分级,现有的动物模型无法使用此方法进行分级,很难复刻各级别的具体表现,同时很少体现中医证候,无法满足建立中医证型及探索中医药疗效的进一步要求,这些情况都对构建与临床症状吻合度高的动物模型提出了更高要求。笔者依据少弱精子症的中西医临床病证特点,总结归纳常用的动物模型的造模方法及优势与不足,为后期深入研究奠基。

1 中医学对少弱精子症的认识

1.1 西医学病因病理 少弱精子症的病因具有复杂性和多样性,归纳起来可分为先天性和获得性两大类。其中,先天性病因主要包括精子运动相关基因的突变、线粒体基因缺陷、膜离子通道蛋白改变、染色体异常、Y染色体缺失、精子鞭毛超微结构及功能异常等;而获得性病因主要是其他自身疾病或外部因素导致的继发性精子损伤,包括生殖道感染性疾病、精索静脉曲张、隐睾、生殖系统梗阻性因素,其他系统疾病如内分泌系统的原发性低促性腺激素性腺功能减退、选择性黄体生成素(luteinizing hormone, LH)缺乏症,卵泡刺激素(folliclestimulating hormone, FSH)缺乏症、垂体功能减退、高催乳素血症、内外源性性激素异常、甲状腺功能亢进或减退和肾上腺功能异常等,以及放化疗后及生殖毒性药物影响、免疫因素、环境因素、生活习惯和营养因素等其他因素的影响^[4]。

1.2 中医学病因病机 中医学中并无少弱精子症精准对应的病名,但究其本质,可归为“精冷”“精少”“精薄”“精寒”等范畴。本病的病因为先天禀赋不足,或后天饮食不节、房劳过度、内伤七情等导致痰湿、瘀血阻滞气血,伤及脏腑,致使脏腑功能失调^[5]。本病的核心病机为肾气虚损,肾阴肾阳平衡失调,导致肾阴不足,肾阳虚衰,精血不足。本病病机属虚,或虚实兼夹,其病位主要在肾,亦与脾、肝、心等脏腑相联系。肾虚

者,常因肾气、肾阴、肾阳不足,导致肾主生殖功能失常,精室失用;或本虚标实者,常因湿热、瘀血、痰浊、毒邪下扰,影响脏腑、经络、气血功能,导致肾藏精和主生殖功能的紊乱,最终发展为本病^[6]。

2 少弱精子症的诊断标准及特点

2.1 西医诊断标准及特点 西医诊断参照2021年《弱精子症诊疗中国专家共识》^[7]与《少精子症诊疗中国专家共识》^[8]拟定。其中,全科与专科检查:表1中的(1)(2);实验室检查:表1中的(3)(4);特殊检查:表1中的(5)(6)(7)。根据少弱精子症的病理机制及其临床常规检查,将检测指标分为三级并参照中西医动物模型评价新方法^[9]为其赋值。一级指标:表1中的(1)(2)(3),符合一项赋值20%;二级指标:表1中的(4)(5),符合一项检查赋值15%;三级指标:表1中的(6)(7),符合一项赋值5%。总分100%,按照此法对各类模型进行评价。

2.2 中医诊断标准及特点 中医辨证分型的诊断标准参照2021年《中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症临床应用指南》^[10]与2022年《少弱精子症中西医结合诊疗河北专家共识》^[11]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]拟定。主症主要包括:(1)精液量少;(2)精子稀少;(3)精子活动力较弱;(4)精液黏稠;(5)精子发育不良;(6)畸形精子较多;(7)存活率较低;(8)精液清稀。次症主要包括:(1)精神萎靡;(2)烦躁易怒;(3)发热;(4)形体改变;(5)尿频。次症检查如性欲减退、口干咽燥、腰膝酸软、头晕耳鸣、形寒肢冷等症不易判断,所以赋值较低。通过阅读大量文献,最终在判断动物模型的中医临床吻合度时,参考苗明三等^[13]制定的中医药动物模型评价方法。7种证型中,符合1项主症,赋值10%;符合1项次症,赋值5%。脉诊在动物模型中难以实施,故不纳入评分系统。(见表2)

3 少弱精子症的动物模型研究现状与评价

3.1 模型动物的选择 目前制备少弱精子症动物模型选用的动物主要包括大鼠、小鼠、家兔及猴等,鼠类的使用频率最高,其基础研究非常充足^[14]。小鼠类中,有昆明小鼠、C57BL/6小鼠、ICR小鼠、NMRI小鼠、NIH小鼠、Swiss小鼠、C57小鼠和Balb/C小鼠等,其中C57BL/6小鼠使用较多,具有实验成本较低、便于观察操作的优点。大鼠类中,有SD大鼠、Wistar大鼠和Sprague大鼠,其中SD大鼠使用居多,具有稳定性强、体积较大、生长发育更快、对性激素更敏感、抗病能力更强的优点^[15]。相比之下,家兔与非人灵长类动物由于成本与伦理因素,应

表1 少弱精子症的西医诊断标准

指标	主要表现
一级指标	(1)一般检查:询问病史,身高、体质量、生命体征、第二性征、体毛分布及男性乳房发育等 (2)专科检查:阴毛分布,阴茎是否正常,睾丸的位置、大小、质地,附睾、输精管有无缺如、结节和触痛,精索静脉曲张及其严重程度等。必要时直肠指诊评估前列腺的大小和质地 (3)精液常规:精子数量、活力、存活率、形态学等检测,精子DNA碎片指数(DFI)检测
二级指标	(4)内分泌激素检测:卵泡刺激素、黄体生成素、总睾酮、游离睾酮、催乳素、雌二醇和抑制素B等 (5)遗传学检查:染色体核型分析、Y染色体微缺失检测与常染色体显性多囊肾病(ADPKD)相关致病基因检测等
三级指标	(6)影像学检查:阴囊超声评估睾丸体积和血流,从而间接评估睾丸生精功能,超声探查睾丸、附睾结构及近端输精管提供有无梗阻的证据,对疑似生殖道远端梗阻可采用经直肠超声、磁共振成像及精囊镜检查 (7)其他检查:抗精子抗体,精浆生化检测,白细胞精液症检测,生殖道相关支原体、衣原体等病原微生物检测等

用较少^[16]。

3.2 造模方法及吻合度分析 制备少弱精子症动物模型的方法主要包括化学诱导法(肾阳虚、肾阴虚、精子细胞损伤、生精功能损伤)、物理诱导法(热应激、电离辐射)、高脂饮食法和基因敲除法。以中西医诊断指标为依据,对现今常用的动物模型的类别、方法、特点及吻合度进行分析。(见表3)

表 2 少弱精子症的中医辨证分型

辨证分型	主症	次症	舌脉
肾精亏虚证	精液量少,精液清稀,精子数量少,活动力弱, 阳痿早泄	腰膝酸软,神疲乏力,头晕耳鸣,性欲减退,健忘恍惚, 睾丸偏小或偏软	舌淡,苔薄,脉细或涩
肾阳亏虚证	精液清稀,精子数少,存活率低,活动力弱	腰膝酸软,精神萎靡,面色恍白,形寒肢冷,性欲减退, 阳痿,尿频	舌质淡、苔白,脉沉迟无力
肾阴亏虚证	精子数少,畸形精子较多,遗精早泄,精液液化不良	头晕耳鸣,潮热盗汗,烦热,咽干颧红,形体消瘦	舌红少津,少苔或无苔,脉细数
脾肾两虚证	性欲减退,精液清稀,精子数量少,活动力弱, 阳痿早泄	腰膝酸软,神疲乏力,自汗,食少便溏	舌淡胖,或有齿痕,苔薄白,脉沉细
肝郁肾虚证	精子数少,精子活动力弱,胸胁胀满,睾丸胀痛	精神抑郁,烦躁易怒,暖气反酸,腹胀,神疲乏力,失眠 多梦,形寒肢冷,尿频	舌淡,苔薄白,脉弦细弱
湿热瘀阻证	精液量少,液化不良,精子数少,死精较多,阴囊或会阴潮湿	形体肥胖,头身困重,脘腹痞闷,食少纳呆,便溏黏滞	舌质红,苔黄腻或焦黄,脉滑数、弦滑或弦涩
肾虚血瘀证	性欲减退,精子数少,活动力弱,畸形精子多	腰膝酸软,形寒肢冷,精神萎靡,失眠健忘,阳痿早泄, 小腹、会阴、睾丸坠胀疼痛	舌质暗红,或有瘀点瘀斑,舌下络脉粗大色黯迂曲,苔薄白,脉沉弱或沉涩

表 3 少弱精子症动物模型与临床病证吻合情况

模型类别	造模方式	模型动物	模型评价	吻合度分析
肾阳虚	腺嘌呤(adenine):将助溶剂阿拉伯胶与腺嘌呤按1:10比例配制成混悬液,300 mg/kg连续灌胃 28 d ^[17-19]	Wistar大鼠、SD大鼠	优点:操作简便,易于重复,成模率高,可控性强,认可度高;缺点:造模周期长,易引发肾衰死亡	西医诊断:符合一级指标(1)(2)(3)与二级指标(4)的吻合度为70%;中医诊断:符合主症(2)(3)(7)(8)及次症(1)(5)的吻合度50%
肾阳虚/肾阴虚	氢化可的松(hydrocortisone,HCT):25 mg/kg或50 mg/kg,连续灌胃或肌肉/腹腔注射10 d或7 d ^[20-22]	SD大鼠、多种品系小鼠	优点:操作简便,易于重复,造模周期较短,认可度高,可形成两种模型;缺点:吻合度较低,对动物损伤较大	西医诊断:符合一级指标(2)与二级指标(4)的吻合度为35%;中医诊断:符合主症(2)及次症(1)(2)(4)(5)的吻合度为30%
精子细胞损伤	奥硝唑(omidazole,ORN):使用1%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)制成混悬液,800 mg/kg连续灌胃28 d ^[23-25]	Wistar大鼠、SD大鼠	优点:操作简便,易于重复,具有可逆性;缺点:造模周期长,造模效果存在剂量依赖现象,剂量不足时成模率低	西医诊断:符合一级指标(2)(3)与三级指标(7)的吻合度为45%;中医诊断:符合主症(2)(3)(6)(7)的吻合度为40%
生精功能损伤	雷公藤多苷(tripterygium glycosides,TG):40 mg/kg,连续灌胃28 d ^[26-28]	SD大鼠、昆明小鼠	优点:操作简便,具有可逆性,对动物伤害较小,贴近临床;缺点:无统一标准剂量,剂量过高时死亡率高	西医诊断:符合一级指标(2)(3)和二级指标(4)与三级指标(7)的吻合度为60%;中医诊断:符合主症(2)(3)(7)及次症(1)的吻合度为35%
	环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX):使用生理盐水将环磷酰胺配置成3.5 g/L溶液,35 mg/kg,连续腹腔注射5 d ^[29-31]	SD大鼠、多种品系小鼠	优点:造模时间短,稳定性强,吻合度高;缺点:剂量过高时死亡率高	西医诊断:一级指标(2)(3)和二级指标(4)与三级指标(7)的吻合度为75%;中医诊断:符合主症(2)(3)的吻合度为20%
	白消安(busulfan,BUS):40 mg/kg,单次腹腔注射 ^[32-34]	SD大鼠、多种品系小鼠	优点:操作简便,易于重复,可控性强;缺点:药物有毒性,造模效果有时间和剂量依赖性,无统一标准剂量	西医诊断:符合一级指标(2)(3)与二级指标(4)(5)的吻合度为70%;中医诊断:符合主症(2)(3)(6)(7)及次症(4)的吻合度为45%
	紫杉醇(paclitaxel,PTX):5 mg/kg腹腔注射,每周1次,连续4周 ^[35]	SD大鼠、Wistar大鼠	优点:操作简便,造模周期短,方式多样;缺点:具有不可逆性,干预难度大,剂量过高时死亡率高	西医诊断:符合一级指标(1)(2)(3)与二级指标(4)(5)的吻合度为90%;中医诊断:符合主症(2)(3)(6)(7)及次症(4)的吻合度为45%
物理诱导	热应激(heat stress):使用红外线、温水浴、恒温培养箱、激光、微波和超声波等高温处理 ^[36-38]	SD大鼠、多种品系小鼠、家兔	优点:操作简便,贴近临床,方式多样;缺点:稳定性不足	西医诊断:符合一级指标(2)(3)与二级指标(4)(5)的吻合度为70%;中医诊断:符合主症(1)(2)(3)(6)的吻合度为40%

续表 3:

模型类别	造模方式	模型动物	模型评价	吻合度分析
物理诱导	电离辐射 (ionizing radiation):使用X射线、 γ 射线等一定时间照射处理 ^[39-41]	SD大鼠、Wistar大鼠	优点:可控性强,稳定性好,方式多样; 缺点:操作复杂,实验风险性高,对设备与技术要求高,对动物的损伤不可逆转	西医诊断:符合一级指标(2)(3)与二级指标(4)(5)的吻合度为70%;中医诊断:符合主症(2)(3)(6)(7)的吻合度为40%
高脂饮食 (high-fat diet)	予高脂饲料喂养8~12周 ^[42-45]	SD大鼠、Wistar大鼠、多种品系小鼠	优点:造模方法安全、贴近临床;缺点:造模周期长,稳定性不足,成模率有待提升	西医诊断:符合一级指标(2)(3)与二级指标(4)的吻合度为55%;中医诊断:符合主症(3)(6)(7)及次症(2)(4)的吻合度为40%
基因敲除 (gene knockout)	敲除Grim19 ^[46] 、CEP78 ^[47] 、Bmi1 ^[48] 、CHD5 ^[49] 等多种基因	多种品系小鼠	优点:精确度高,可重复性好,有助于探索相关靶点蛋白;缺点:操作复杂,对实验设备与技术要求高,成本高昂	西医诊断:符合一级指标(3)和二级指标(5)与三级指标(7)的吻合度为40%;中医诊断:符合主症(2)(3)(6)的吻合度为30%

4 讨 论

4.1 模型评价总结 分析多种方法形成的少弱精子症动物模型与中西医临床病证的吻合情况,吻合度较高的有腺嘌呤法、环磷酸胺法、紫杉醇法。其中,西医吻合度最高的为紫杉醇法,吻合度高达90%;中医吻合度最高的为腺嘌呤法,吻合度为50%,与中医证型中的肾阳亏虚证较为相符;西医吻合度最低的为氢化可的松法,吻合度为35%;中医吻合度最低的为环磷酸胺法,吻合度仅有20%。

化学诱导法中,腺嘌呤进入机体后产生的代谢产物会机械性阻塞肾小管而引起肾衰,其产物毒性还可使肾中与糖、脂肪、蛋白代谢有关的多种酶活性受抑制,影响肾组织的能量代谢,进而出现一系列阳虚表现^[50]。该法操作简便,造模成功率高,是目前应用最广泛、效果较好的造模方法,但造模周期较长,肾衰发展到一定程度后会导致死亡。氢化可的松通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的反馈,使其对外界环境变化的应激、适应能力下降,水、电解质代谢失调,出现一系列类似“肾阳虚”或“肾阴虚”的症状^[50]。该法简单便捷,重复性强,应用范围同样较为广泛,但对甲状腺轴、性腺轴的干扰不明显,不能完整地表现肾阳虚的临床特点,且注射部位常有皮肤并发症,对动物损伤较大,不易治疗,不利于药物疗效的判断。奥硝唑法通过抑制附睾精子中甘油醛磷酸异构酶和甘油3-磷酸脱氢酶来剥夺精子能量,降低精子活力,损伤精子细胞结构形成少弱精子症模型^[51]。该法存在的剂量依赖现象影响成模率,其可逆性有利于临床试验的检测评估与临床药物的研发,但同样会影响动物模型的稳定性。雷公藤多苷法通过损伤睾丸结构、影响性激素分泌、诱导生精障碍等病理过程积累生殖毒性^[52]。该法形成的模型特异性高,成模时间短,同样具有可逆性,对动物损伤较小,更加贴近西医临床表征,但现存的造模时间节点与剂量不一,暂无统一标准,亟待进一步研究。环磷酸胺法通过诱导生殖细胞DNA损伤^[53]、造成睾丸氧化应激损伤^[54]、抑制睾酮合成并诱导生精细胞凋亡、破坏睾丸生精功能和血睾屏障^[55]等多种途径形成少弱精子症模型。其应用广泛,造模周期短,稳定性强,与西医临床症状表现吻合度较高,但药物具有的毒性使注射剂量过高时,可能出现并发症导致动物死亡。白消安通过影响精原细胞并继而影响各级生精细胞的生成,或造成氧化应激损伤、抑制生精细胞自噬,最终达到抑制精子生成的效果^[56]。该法的造模效果有时间与剂量依赖性,造成生殖障碍程度随剂量的增大而增

强^[57],但尚未明确统一标准剂量。紫杉醇作为一种化疗药物,会通过氧化应激损伤生精细胞、破坏睾丸组织结构并影响细胞凋亡过程,继而造成性腺损伤^[58]。该法形成的模型与西医临床表现吻合度最高,造模周期短,但效果具有不可逆性,干预难度大,不利于药物疗效的判断,若剂量过大同样可能引起死亡。

物理诱导法主要包括热应激法与电离辐射法。热应激通过增加活性氧的产生,破坏生殖细胞DNA,破坏生精过程,诱发睾丸功能障碍,从而导致精子质量下降。该法操作简便,与临床有一定的相关性,有多种方法可以选择,但稳定性有限,病理机制单一,仅考虑了热因素这一种致病因素,难以反映真实临床情况下多种病因交织的复杂病理状态。电离辐射通过直接或间接诱导精子细胞DNA损伤,破坏细胞结构,导致细胞凋亡、坏死和畸形,从而导致精子质量下降^[42]。该法可控性强,稳定性好,亦可模拟现实生活中因职业暴露、生活习惯暴露或意外遭受辐射出现的生殖损伤,为相关领域的研究提供依据,但该法操作复杂且包含较大风险,对设备与技术的要求较高,对动物的损伤较大且不可逆转,不利于临床药物疗效的筛选判断。

高脂饮食法形成的动物模型,通常用于体质量管理与肥胖基础上继发少弱精子症的研究。该法通过引起代谢失调并改变激素环境影响精子发生,或通过氧化应激对精子活力产生负面影响^[43]。从中医辨证角度看,高脂饮食致病,符合中医理论中过食肥甘厚味,饮食积滞伤及脾胃运化,痰湿郁滞日久化热之病因病机,其病证表现更加接近湿热瘀阻证。此法迎合了流行病学中肥胖患者人群增加的客观现实需求,也提示了在此基础上可以探索制备更加符合中医证型的动物模型。

针对不同的中医证型分析,腺嘌呤法与氢化可的松法形成的动物模型虽然与肾阳虚证吻合度较高,但二法更适用于肾虚模型的建构,其符合少弱精子症的证候表现,很难划分肾阳虚证与肾虚证基础上继发病证之间的界限。魏巍等^[59]使用腺嘌呤法结合慢性束缚法成功建立肝郁肾虚证模型,表明这种双因素复合模型具有一定的可行性,但今后还需通过排除腺嘌呤法对肾脏损伤的干扰,以及纳入更加具有专一性的指标等方法进一步改善。肾阳亏虚证模型目前主要有3种造模方法,其中又以甲状腺片灌胃大小鼠较为理想,但该法适用于雌性动物,尚未在雄性动物上得到可靠验证,目前仅有盛文^[60]以左旋甲状腺素诱导成功制备肾阴虚型少弱精子症模

型,并未进行进一步验证该法科学性,而其余研究大多止步于临床疗效观察,未能深入研究。今后可通过模拟肾阴亏虚的中医病因,如房劳过度与久病伤正等,通过强制交配或注射药物造成慢性病损伤等方法,结合现有的造模方法形成吻合度更高的肾阴虚证模型。高脂饮食法形成的模型与湿热瘀阻证吻合度相对较高,只能证明该法形成的动物模型一定程度上符合该种证型的表现,却无法完全模拟发病机理,传变进程等,只能通过方药反证支持证型鉴别。今后可通过改变饲养环境温度与湿度等模拟湿热瘀阻证的发病环境,贴近中医理论中的久居潮湿地带导致湿热内蕴的病因,与本法相结合制备湿热瘀阻证模型。脾肾两虚证和肾虚血瘀证目前尚无较好的造模方法,现存的相关研究局限于临床观察研究,实验研究内容不足。

在现有的动物模型中,西医诊断更加侧重检测实验室病理指标,睾丸的形态变化、精液常规分析与内分泌激素评估的结果较易得到,但对动物的精神状态、排泄状况等观察表述不足,影像学检查受制于成本与设施,涉及较少;在中医诊断中,与主症相关的精液分析结果明确,属于次症的精神萎靡与形体改变较易直接观察,而其他次症指标相关表述较少。

4.2 小结与展望 少弱精子症作为引起男性不育症的主要原因之一,其病因往往由多重因素交织形成,病证表现也错综复杂,构建合适的动物模型可以为后期临床研究打好坚实的基础。建立较为完善的少弱精子症动物模型是进一步研究少弱精子症的病因病机,筛选有效的治疗药物和针对性的治疗方法的重要步骤。具有中西医临床病证特点的动物模型同时具有西医疾病和中医证候两种特征,对于探讨特定证候在特定疾病上的表现、建立证候量化诊断标准、证候疗效评价体系及其疗效判定标准,以及同病异证机理等方面也具有明显优势,在一定程度上代表了中医药动物模型研究的方向^[6]。少弱精子症病因病机的复杂性与多样性,人与人之间、人与动物之间、动物与动物之间的个体性差异,以及人体病证与动物模型之间的生理性差异等因素,要求我们应当根据不同的实验需求选择合适的动物模型制备方法。

中医药在治疗少弱精子症及相关并发症方面具有较大优势,中医药重视整体观念与辨证论治,强调个体化治疗,弥补了西医对症用药,靶点相对单一的缺点。然而,目前制备少弱精子症动物模型的方法虽然多样,但原理更多遵循西医病理机制,评价基本以体征与微观指标作为主要指标,例如毛发、形体、脏器变化及临床指标中的精液分析等病理生化指标。这些指标多属西医诊断标准,而缺乏精神状态、饮水与食量、二便情况、舌象和脉象等宏观指标评判与中医证据的支持,无法多维度体现相应的证候表现,中医证候吻合度普遍不高。

腺嘌呤灌胃联合慢性束缚刺激制备肝郁肾虚型少弱精子症模型,提示我们单一因素很难完整体现中医证候与病因病机,必须两种及以上干预方法才能模拟复杂证型,例如化学诱导法配合“抓板实验”“旷场试验”“代谢笼实验”等方法,在明确微观指标的基础上,更好地量化评估中医证候中的“精神萎靡”“腰膝酸软”“夜尿频多”等宏观指标,丰富鉴别证候的支持证据;或使用现代的干预方法模拟中医理论中的发病病因病机,杜利莉等^[6]总结可通过饮食失节模拟不规律饮

食或暴饮暴食导致的饮食伤脾结合跑步或水环境小平台站立模拟过度劳累导致的伤津耗气,诱导形成脾气虚证模型,在此基础上加入腺嘌呤法或氢化可的松法干扰下丘脑-垂体-睾丸轴功能,从而形成肾虚证模型,从而制成脾肾气虚证模型;肾虚血瘀证模型同理,可以利用角叉菜胶造成微循环障碍、血液流变性异常和血小板功能损伤等诱导形成血瘀证模型^[6],此上叠加肾虚证模型,可以完成肾虚血瘀证模型。

值得注意的是,此类证型由于复合因素多,评价指标包括宏观辨证、微观指标与生命体征,此后应从“方证相应”的角度选用对证方药进行反证来验证证候属性,同时,注意“同病不同证候”或“同证候不同病”的多角度验证,明确疾病为分类标准,证型为表现形式,避免本末倒置,脱离研究的根本目标。

使用此种方法制成的多因素复合的动物模型,避免了以往西医比重过高,脱离中医理论,仅在评价时分析证型的弊端,切合了建立更加符合中西医临床病证特点动物模型的现实要求,为今后开发其他疾病更加严谨标准的动物模型提供了创新性与综合性并存的操作方法,促进了中西医学的交叉融合,顺应了传统医学向循证医学转化的趋势,为今后中医药资源的合理应用与传承创新提供了研究基础与证据支持。规范西医动物模型建立方法,完善中医证候动物模型构建方式,形成更加科学全面的评价体系,是今后实验动物模型发展的必要环节与重要方向。

参考文献

- [1] PU R Y, LIU J, ZHANG A P, et al. Modeling methods for busulfan-induced oligospermia and asthenozoospermia in mice: A systematic review and meta-analysis [J]. J Assist Reprod Genet, 2023, 40(1): 19-32.
- [2] 张海琴,耿玲,李顺平,等.积极生育支持背景下不孕不育医疗保障政策国际比较研究[J].中国卫生政策研究, 2022, 15(12): 38-45.
- [3] 杨念钦,谢冲,王军凯,等.多中心研究评价麒麟丸联合手术治疗精索静脉曲张伴不育症的疗效[J].中华男科学杂志, 2020, 26(6): 547-552.
- [4] 潘伯臣,孙莹璞,孙海翔,等.弱精子症病因及临床诊疗专家共识[J].生殖医学杂志, 2023, 32(2): 157-169.
- [5] 陈豪特,王权胜,包烨华,等.中医药治疗特发性少弱精子症的研究进展[J].中国性科学, 2023, 32(10): 120-124.
- [6] 袁卓珺,袁安,杨毅坚,等.再谈少弱精症从肾虚湿热瘀毒虫立论诊治[J].云南中医中药杂志, 2015, 36(5): 31-32.
- [7] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组弱精子症诊疗中国专家共识编写组.弱精子症诊疗中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(7): 593-599.
- [8] 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.
- [9] 田硕,曹利华,苗明三,等.基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法[J].中药药理与临床, 2017, 33(6): 165-169.
- [10] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组.中

- 成药治疗特发性少、弱精子男性不育症临床应用指南(2021年)[J].中国中西医结合杂志,2022,42(6):645-652.
- [11] 李波,王广建.少弱精子症中西医结合诊疗河北专家共识(2022版)[J].河北中医,2022,44(9):1578-1584.
- [12] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [13] 苗明三,彭孟凡,刘思哲,等.基于文献分析的中医药动物模型评价方法介绍[J].中国比较医学杂志,2022,32(1):132-140.
- [14] HOMBERG J R, WÖHR M, ALENINA N. Comeback of the rat in biomedical research[J]. ACS Chem Neurosci, 2017,8(5):900-903.
- [15] 孙天松,李波男,何清湖.少弱精子症动物模型建立方法及模型评价[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(14):179-185.
- [16] KIANI A K, PHEBY D, HENEHAN G, et al. Ethical considerations regarding animal experimentation[J]. J Prev Med Hyg,2022,63(2 suppl 3):E255-E266.
- [17] 刘卓琳,冯芷莹,王康宇,等.基于HIF-1 α /EGFR/MAPK1信号通路探讨龟鹿二仙胶对少弱精子症大鼠的保护作用[J].湖南中医药大学学报,2024,44(4):572-579.
- [18] 刘晓,李悦,李静茹,等.不同剂量腺嘌呤建立脾肾阳虚型慢性肾衰竭大鼠模型的实验研究[J].新疆医科大学学报,2024,47(2):197-202.
- [19] 庾杰华,郭秀彩,邓英光,等.淫羊藿苷对腺嘌呤所致少精子症模型大鼠的治疗作用及机制研究[J].中医药导报,2021,27(9):11-14.
- [20] 王华,赵兴绪,张勇,等.基于代谢组学探讨改良“益精方”治疗肾虚少弱精症大鼠的作用[J].甘肃农业大学学报,2025,60(2):34-45.
- [21] 潘志强,钱宏梁,王晓敏,等.不同剂量氢化可的松诱发小鼠药源性脾肾虚证的评价研究[J].中国中西医结合杂志,2019,39(4):480-485.
- [22] CHEN M J, ZHAO L P, JIA W. Metabonomic study on the biochemical profiles of a hydrocortisone-induced animal model[J]. J Proteome Res,2005,4(6):2391-2396.
- [23] 刘胜京,晏斌,安晓静,等.奥硝唑诱导弱精子症与少弱精子症大鼠模型的建立[J].生殖医学杂志,2023,32(8):1208-1215.
- [24] 骆永伟,姜娟,许丽,等.奥硝唑诱导大鼠慢性少弱精子症模型的建立[J].中华男科学杂志,2018,24(7):651-654.
- [25] TIAN Z H, LIU J, ZENG M Y, et al. Tong Jing yi Hao formula alleviates ornidazole-induced oligoasthenospermia in rats by suppressing ROS/MAPK/HIF-1 pathway[J]. Arch Esp Urol,2023,76(8):596-604.
- [26] 毕佳杰,马婧,李波,等.百合育子方对少弱精子症大鼠睾丸锌稳态、CFTR和Keap1/Nrf2/HO-1信号通路影响[J].中国中西医结合杂志,2024,44(2):193-201.
- [27] 孙自学,邱荃,何鑫,等.益肾通络方对少弱精子症大鼠睾丸组织PI3K-AKT-mTOR通路、CatSper-1、HSPA2蛋白及mRNA表达的影响[J].中华男科学杂志,2022,28(5):437-444.
- [28] ZHANG K S, FU L L, AN Q, et al. Effects of Qilin pills on spermatogenesis, reproductive hormones, oxidative stress, and the TSSK2 gene in a rat model of oligoasthenospermia[J]. BMC Complement Med Ther, 2020,20(1):42.
- [29] DONG P P, XIA L, HU L, et al. Runjing Decoction alleviated cyclophosphamide-induced oligoasthenospermia rats by inhibiting cell apoptosis via RXFP1/AKT/FOXO1 pathway[J]. Andrologia,2021,53(11):e14216.
- [30] 毛静,张立新,王文凯,等.五子衍宗丸通过下调IL-17通路减少细胞凋亡治疗少弱精子症[J].药物评价研究,2024,47(7):1540-1555.
- [31] 袁铁峰,傅显文,朱文雄,等.调治天癸方对少弱精子症模型大鼠Bax、Bcl-2表达的影响[J].中医学报,2020,35(10):2168-2172.
- [32] 高瑞芳,孙丽丽,张桂贤,等.五子衍宗丸对少弱精子症小鼠生精功能、IP6K1表达及线粒体DNA甲基化影响[J].现代药物与临床,2024,39(8):1944-1953.
- [33] 黄磊,马牧南,桑宇超,等.人脐带间充质干细胞及其外泌因子对白消安致雄性小鼠生殖损伤的保护作用[J].中国生物制品学杂志,2022,35(8):960-967.
- [34] 李慧赞,王慧芳,孟晓丽,等.利用白消安致BALB/c小鼠生殖毒性建立NOA疾病模型[J].中国生育健康杂志,2021,32(3):247-251,302.
- [35] ZHANG Y S, LIU Y N, TENG Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) alleviate paclitaxel-induced spermatogenesis defects and maintain male fertility[J]. Biol Res,2023,56(1):47.
- [36] CAI H, QIN D Z, PENG S. Responses and coping methods of different testicular cell types to heat stress: Overview and perspectives[J]. Biosci Rep,2021,41(6):BSR20210443.
- [37] ZHANG P F, ZHENG Y, LV Y H, et al. Melatonin protects the mouse testis against heat-induced damage[J]. Mol Hum Reprod,2020,26(2):65-79.
- [38] HOANG-THI A P, DANG-THI A T, PHAN-VAN S, et al. The impact of high ambient temperature on human sperm parameters: A meta-analysis[J]. Iran J Public Health, 2022,51(4):710-723.
- [39] QIN F J, LIU N G, NIE J, et al. Circadian effects of ionizing radiation on reproductive function and clock genes expression in male mouse[J]. Environ Health Prev Med,2021,26(1):103.
- [40] HUANG Z Z, PENG R J, YU H J, et al. Dimethyl sulfoxide attenuates radiation-induced testicular injury through facilitating DNA double-strand break repair[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:9137812.
- [41] LI X X, ZHANG K, DENG Y K, et al. Effects of (60)Co- γ radiation on testis physiological aspects of *Plutellaxylostella* (Linnaeus)[J]. Ecotoxicol Environ Saf,

- 2019, 169:937-943.
- [42] ZHANG X M, CHEN X Y, WANG L, et al. Protective effects of YiqiJiedu decoction on ionizing radiation-induced spermatogenic cell injury[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 299:115681.
- [43] 李湛民, 孙智, 刘铁军, 等. 高脂饮食诱导肥胖对雄性大鼠生殖能力影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(7):26-28, 266.
- [44] 李欢欢, 特力格尔, 马婧, 等. 补锌对高脂饮食大鼠睾丸组织circRNA-miRNA-mRNA网络的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(7):1506-1511, 1757-1759.
- [45] MELE V G, CHIOCCARELLI T, FINAMORE R, et al. Antioxidants positively regulate obesity dependent circ RNAs-sperm quality-functional axis[J]. Front Endocrinol, 2023, 14:1290971.
- [46] ZHAO Y, LIU H R, YANG Y, et al. The effect and mechanism of Grim 19 on mouse sperm quality and testosterone synthesis[J]. Reproduction, 2022, 163(6):365-377.
- [47] ZHU T Y, ZHANG Y X, SHENG X L, et al. Absence of CEP78 causes photoreceptor and sperm flagella impairments in mice and a human individual[J]. eLife, 2023, 12:e76157.
- [48] DAI X L, ZHANG Q, YU Z Z, et al. Bmi1 deficient mice exhibit male infertility[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(3):358-368.
- [49] ZHUANG T G, HESS R A, KOLLA V, et al. CHD5 is required for spermiogenesis and chromatin condensation[J]. Mech Dev, 2014, 131:35-46.
- [50] 刘桂敏, 孙建辉, 李建良, 等. 肾虚证临床与动物实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23):269-280.
- [51] MCCLAIN R M, DOWNING J C. The effect of ornidazole on fertility and epididymal sperm function in rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1988, 92(3):488-496.
- [52] 李艳, 任超, 邹洋, 等. 雷公藤多苷药理毒理作用研究进展[J]. 品牌与标准化, 2023(4):97-99.
- [53] 赵海霞, 黄威峰, 宋来新, 等. 五子衍宗方对环磷酰胺致小鼠睾丸细胞DNA损伤的影响[J]. 中成药, 2017, 39(3):466-470.
- [54] 蒋平, 徐青洪, 陈存武, 等. 金匱肾气丸对环磷酰胺所致睾丸损伤小鼠睾丸组织Nrf2信号通路基因表达的影响[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(2):160-166.
- [55] 谢希, 黄家望, 甘广, 等. 龟鹿二仙胶对少弱精子症小鼠的保护作用及机制研究[J]. 中医药学报, 2023, 51(6):19-24.
- [56] WEI R, ZHANG X Y, CAI Y H, et al. Busulfan suppresses autophagy in mouse spermatogonial progenitor cells via mTOR of AKT and p53 signaling pathways[J]. Stem Cell Rev Rep, 2020, 16(6):1242-1255.
- [57] 王慧慧, 张莉, 徐瑞豪, 等. 杜仲补天素胶囊对白消安诱导的生精障碍小鼠的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2):169-178.
- [58] SARIÖZKAN S, TÜRK G, EKEN A, et al. Gilaburu (Viburnum opulus L.) fruit extract alleviates testis and sperm damages induced by taxane-based chemotherapeutics[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95:1284-1294.
- [59] 魏巍, 曹继刚, 萧闵, 等. 肝郁肾虚型少弱精症大鼠模型的建立及相关指标评价初探[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2021, 42(3):293-302.
- [60] 盛文. 基于Bcl-2/Bax通路及线粒体功能探讨龟甲胶治疗肾阴亏虚型少弱精子症的作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [61] 郇宇, 秦世磊, 姬叔梅, 等. 基于中西医临床病证特点的肝硬化腹水动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15):200-205.
- [62] 杜利莉, 章丹宁, 薛梅, 等. 中医证候动物模型建立及评价方法研究[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(1):11-18.
- [63] 刘悦, 姚明江, 付国静, 等. 角叉菜胶诱导大鼠血瘀证模型再评价[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(12):2005-2009.

(收稿日期:2024-12-12 编辑:刘国华)

(上接第121页) 2021, 8(1):33.

- [22] 宫文浩, 兰天堂, 莫清莲, 等. 基于决策树和人工神经网络的小儿肺炎痰热闭肺证诊断模型研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7):2548-2555.
- [23] 于尚君, 李玲, 徐筱玮. 从SAS、SDS量表评分推测甲状腺结节中医证型的研究[J]. 中医临床杂志, 2023, 35(10):2008-2012.
- [24] 石玉琳, 刘嘉懿, 胡晓娟, 等. 基于舌脉象数据的决策树算法的非小细胞肺癌证候分类方法[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7):2766-2775.
- [25] 谷珊珊, 宋卓, 李蒙, 等. 基于现代文献分析癌因性疲乏的中医证治规律[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12):2198-2203, 2215.
- [26] 谷宁, 程艳野, 王振祥, 等. 八珍汤加减联合针灸治疗气血两虚型癌因性疲乏对患者疲乏程度及生活质量的影响观察[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(13):3009-3013.
- [27] 田昱平, 陈玉博, 李彤, 等. 硼替佐米基础化疗方案联合参芪扶正注射液治疗多发性骨髓瘤伴肾功能不全的疗效及安全性分析[J]. 中医药导报, 2024, 30(9):41-46.
- [28] 侯懿芸. 补虚汤合参蛤散对慢性阻塞性肺病肺肾气虚证外周血及集落刺激因子的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [29] 夏淑洁, 杨朝阳, 周常恩, 等. 常见机器学习方法在中医诊断领域的应用述评[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(4):826-831.
- [30] 王卓雅, 曾光, 向茗, 等. 证素辨证与中医药标准化[J]. 中医药导报, 2015, 21(4):1-4.

(收稿日期:2024-11-14 编辑:蒋凯彪)