

淫羊藿苷通过调控 Nrf2/HO-1 通路改善聚苯乙烯纳米塑料所致睾丸损伤

张 瑞¹, 谢秋景¹, 孙瑜艺¹, 毛庆红¹, 檀 军², 申江华^{3*}, 张继东⁴

1. 毕节医学高等专科学校 解剖与组胚教研室, 贵州 毕节 551700

2. 遵义医科大学 组织胚胎学教研室, 贵州 遵义 563000

3. 浙江省人民医院毕节医院 (毕节市第一人民医院), 贵州 毕节 551700

4. 遵义医科大学 免疫学教研室, 贵州 遵义 563000

摘要: **目的** 探讨淫羊藿苷对聚苯乙烯纳米塑料诱导的睾丸组织结构与功能损伤的保护作用及其可能机制。**方法** 通过 ig 聚苯乙烯纳米塑料悬液 5 mg/kg, 连续 28 d, 建立生殖损伤模型。将 50 只 6 周龄的雄性 BALB/c 小鼠随机分为对照组、模型组及淫羊藿苷低、中、高剂量 (25、50、100 mg/kg) 组, 每组 10 只, ig 治疗 21 d。收集眼眶血及睾丸, 计算睾丸脏器指数; HE 染色观察睾丸组织结构; ELISA 法检测血清睾酮水平; 比色法检测睾丸组织中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 活力及丙二醛 (MDA) 的水平; Western blotting 检测 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)、半胱天冬蛋白酶-3 (Caspase-3)、cleaved Caspase-3 以及核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、血红素氧合酶 1 (HO-1) 蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比, 模型组小鼠生精上皮结构紊乱, 生精细胞数量减少, 血清睾酮水平显著降低 ($P < 0.001$), 睾丸组织 SOD、GPx 活力下降 ($P < 0.001$), MDA 水平升高 ($P < 0.001$), Bcl-2 蛋白表达下调 ($P < 0.001$), cleaved Caspase-3 蛋白表达上调 ($P < 0.001$), Nrf2 及 HO-1 蛋白表达下调 ($P < 0.05$)。淫羊藿苷干预后, 生精上皮结构得到改善, 生精细胞数量增加, 血清睾酮水平回升 ($P < 0.05, 0.001$), 淫羊藿苷 100 mg/kg 组可显著提升 SOD、GPx 活力并降低 MDA 水平 ($P < 0.001$), 上调 Bcl-2、Nrf2 及 HO-1 蛋白表达 ($P < 0.001$), 下调 cleaved Caspase-3 蛋白表达 ($P < 0.001$)。**结论** 淫羊藿苷可有效改善聚苯乙烯纳米塑料所致的小鼠睾丸损伤, 其机制可能与激活 Nrf2/HO-1 信号通路、增强抗氧化能力、抑制生精细胞凋亡有关。

关键词: 淫羊藿苷; 纳米塑料; 睾丸损伤; 氧化应激; Nrf2/HO-1 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)09-2495-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.004

Icariin alleviates polystyrene nanoplastics-induced testicular injury by regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway

ZHANG Rui¹, XIE Qiujing¹, SUN Yuyi¹, MAO Qinghong¹, TAN Jun², SHEN Jianghua³, ZHANG Jidong⁴

1. Department of Anatomy and Histology & Embryology, Bijie Medical College, Bijie 551700, China

2. Department of Histology and Embryology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

3. Zhejiang Provincial People's Hospital Bijie Hospital (First People's Hospital of Bijie), Bijie 551700, China

4. Department of Immunology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Abstract: Objective investigate the protective effect of icariin on testicular structural and functional damage induced by polystyrene nanoplastics and to elucidate its potential molecular mechanism. **Methods** A reproductive injury mouse model was established by intragastric administration of polystyrene nanoplastics suspension at 5 mg/kg for 28 consecutive days. Fifty 6-week-old male BALB/c mice were randomly divided into control group, model group, and low-, medium- and high-dose icariin groups (25, 50, 100 mg/kg), with 10 mice in each group. Mice in each group received intragastric intervention for 21 d. Orbital blood and testicular tissues were collected, and testicular organ index was calculated. Testicular histological changes were observed by HE staining. Serum testosterone level was measured by ELISA. The activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and the level of malondialdehyde (MDA) in testicular tissues were determined by colorimetric assay. Western blotting was performed to detect the

收稿日期: 2026-05-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460290); 毕节市科技厅项目 (毕科联合 84 号)

作者简介: 张 瑞, 女, 硕士研究生, 研究方向为生殖毒理学。E-mail: bjyzzr8@outlook.com

*通信作者: 申江华 E-mail: 297881225@qq.com

protein levels of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), caspase-3, cleaved-caspase-3, nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), and heme oxygenase-1 (HO-1). **Results** Compared with the control group, the model group exhibited disorganized seminiferous epithelium, reduced number of spermatogenic cells, significantly decreased serum testosterone ($P < 0.001$), declined SOD and GPx activities ($P < 0.001$), elevated MDA content ($P < 0.001$), down-regulated Bcl-2 protein expression ($P < 0.001$), up-regulated cleaved-caspase-3 protein expression ($P < 0.001$), as well as decreased Nrf2 and HO-1 protein levels ($P < 0.05$). After icariin intervention, the structure of seminiferous epithelium was restored and the number of spermatogenic cells increased, accompanied by recovered serum testosterone levels ($P < 0.05, 0.001$). The 100 mg/kg icariin group markedly increased SOD and GPx activities, reduced MDA level ($P < 0.001$), up-regulated Bcl-2, Nrf2 and HO-1 protein expression ($P < 0.001$), and down-regulated cleaved-caspase-3 protein expression ($P < 0.001$). **Conclusion** Icariin can effectively alleviate testicular injuries induced by polystyrene nanoplastics in mice. The underlying mechanism may be related to the activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway, enhancement of antioxidant capacity and inhibition of spermatogenic cell apoptosis.

Key words: icariin; nanoplastics; testicular injury; oxidative stress; Nrf2/HO-1 signaling pathway

微纳米塑料作为新兴环境污染物,广泛分布于土壤、水和室内外空气等环境中,已成为全球性环境问题^[1]。其可通过呼吸道吸入、消化道摄入和皮肤接触等途径进入人体,并已在男性精液和睾丸中被检出^[2]。微纳米塑料的存在与精子活力下降、形态异常等生殖损害密切相关^[3]。研究证实,微纳米塑料会通过破坏血睾屏障、抑制睾酮合成、诱发氧化应激和激活细胞凋亡通路等多重机制导致生精障碍,威胁男性生殖健康^[4-6]。

淫羊藿苷是中国传统中药淫羊藿的主要活性成分,已被证实具有改善男性生殖功能障碍、保护男性生殖系统的作用。其机制包括激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号通路增强抗氧化防御、上调睾酮水平、修复血睾屏障及抑制炎症反应等^[7-10]。研究表明,淫羊藿苷能有效缓解双酚 A 和邻苯二甲酸二(2-乙基)己基酯等环境内分泌干扰物诱导的生精功能障碍^[11-12]。然而,其能否防护另一类广泛存在的环境污染物-聚苯乙烯纳米塑料诱发的睾丸损伤,目前尚不明确。

因此,本研究旨在构建聚苯乙烯纳米塑料诱导的小鼠生精功能障碍模型,探讨淫羊藿苷对聚苯乙烯纳米塑料诱导的生殖损伤的改善作用及可能机制,为环境污染物所致男性不育的防治提供思路。

1 材料

1.1 动物

6 周龄 SPF 级 BALB/c 小鼠购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2024-0001。饲养环境温度控制在 22~24 ℃,相对湿度 55%~60%,并维持 12 h/12 h 明暗交替光照周期,实验期间小鼠均自由饮水和摄食。本研究通过毕节医学高等专科学校动物实验伦理审查(批件号

BJYZ20250001)。

1.2 试剂

100 nm 聚苯乙烯微球(质量浓度 50 mg/mL,货号 PS000100,中科雷鸣科技有限公司);淫羊藿苷(质量分数 98%,货号 241018,成都植纯医药科技有限公司);小鼠睾酮酶联免疫试剂盒(货号 MU30398,武汉贝茵莱生物科技有限公司);超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活力及丙二醛(MDA)水平检测试剂盒(货号 BC0170、BC1190、BC0020,北京索莱宝生物科技有限公司); β -actin 兔单克隆抗体(货号 8457, Cell Signaling Technology);NcmColor 预染蛋白(货号 P9008,苏州新赛美生物科技有限公司);B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、半胱天冬酶-3(Caspase-3)、cleaved Caspase-3、Nrf2、HO-1 兔多克隆抗体(货号 T40056、T40044、PC93435、T55136、TN24541,上海艾比玛特医药科技有限公司)。

1.3 仪器

RM2235 石蜡切片机、CM1950 病理切片机(上海徕卡);TS100 倒置荧光显微镜(日本尼康);AMR-100 酶标分析仪(杭州奥盛仪器有限公司);DYY-7C 蛋白电泳仪(北京六一生物科技有限公司);5600 凝胶成像仪(上海勤翔科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 小鼠聚苯乙烯纳米塑料损伤模型建立及干预

50 只 6 周龄的雄性 BALB/c 小鼠随机分为 5 组,分别为对照组、模型组及淫羊藿苷低、中、高剂量组,每组 10 只。除对照组外,其余各组小鼠均 ig 聚苯乙烯纳米塑料悬液 5 mg/kg,连续 28 d,建立生殖损伤模型。随后,淫羊藿苷低、中、高剂量组分别 ig 淫羊藿苷 25、50、100 mg/kg,治疗 21 d,

在此期间, 对照组和模型组 ig 等体积双蒸水。聚苯乙烯纳米塑料暴露剂量参考人群日常暴露范围 (0.204~102.04 mg/kg) 及相关文献中相同粒径的研究剂量^[13]; 淫羊藿苷的给药剂量则基于以往研究的有效范围及其肝肾毒性评估结果设定^[14-15]。实验结束后, 收集所有小鼠血液和睾丸, 每组随机选取 3 只小鼠检测生化指标, 观察组织病理学, 分析蛋白表达水平。

2.2 聚苯乙烯纳米塑料在小鼠睾丸中蓄积情况

本研究在正式实验前开展预实验, 验证聚苯乙烯纳米塑料能否通过血睾屏障并在睾丸中蓄积。参考 Fu 等^[16]研究方法, 采用尾静脉注射荧光聚苯乙烯纳米塑料, 以排除胃肠道吸收或其他因素影响。取 3 只 6 周龄雄性 BALB/c 小鼠为实验组, 尾静脉注射带绿色荧光的聚苯乙烯纳米塑料悬液 (粒径 100 nm; 剂量 5 mg/kg, 体积 200 μ L), 连续 3 d; 另取 3 只 6 周龄雄性 BALB/c 小鼠为对照组, 尾静脉注射等体积无菌双蒸水。处死小鼠取睾丸制备冰冻切片, 通过荧光显微镜直接观察聚苯乙烯纳米塑料在睾丸蓄积情况。该预实验动物不计入后续 50 只正式实验样本。

2.3 睾丸脏器指数计算

处死小鼠前称量其体质量, 处死后分离双侧睾丸并称重。按以下公式计算脏器指数:

$$\text{脏器指数} = \text{睾丸质量} / \text{体质量}$$

2.4 HE 染色观察睾丸组织结构

取睾丸后立即投入 4% 多聚甲醛中固定 24 h 后, 经梯度乙醇脱水、二甲苯透明处理后, 进行石蜡浸渍和包埋。将包埋好的睾丸组织按 5 μ m 厚度连续切片后进行 HE 染色, 并在光学显微镜下观察各组睾丸组织的形态学结构变化。

2.5 ELISA 法检测血清睾酮水平

小鼠眼眶采血后, 于室温下静置 30 min 使其自然凝固并析出血清。随后, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 吸取血清转移至 1.5 mL 离心管中。按照 ELISA 睾酮试剂盒的操作说明测定小鼠血清睾酮水平。

2.6 比色法检测睾丸组织氧化应激水平

取睾丸称重, 按照质量与体积为 1:9 加入 9 倍体积的预冷提取液。在冰浴下制备匀浆液。随后, 匀浆液以 5 000 r/min 离心 10 min。取上清转移至 1.5 mL 离心管中待测。SOD、GPx 活力及 MDA 水平均严格按照试剂盒说明书进行。

2.7 Western blotting 检测

称取 100 mg 小鼠睾丸组织剪碎, 加入 100 μ L 蛋

白裂解液, 于冰浴条件下进行研磨, 4 $^{\circ}$ C, 12 000 r/min 离心 10 min, 收集上清液作为总蛋白提取物备用。使用 BCA 蛋白浓度测试试剂盒检测各组蛋白浓度, 然后向上清液中加入 25 μ L 5 $\times$ 蛋白上样缓冲液, 加热煮沸 10 min 使蛋白变性。每孔上样量为 20 μ g 总蛋白, 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳。然后将凝胶上的蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜上。转膜结束后, 室温下用 5% 脱脂牛奶封闭 2 h。TBST 洗膜, 配制 β -actin (1:1 000)、Bcl-2 (1:2 000)、Caspase-3 (1:1 000)、cleaved Caspase-3 (1:800)、Nrf2 (1:1 000)、HO-1 (1:1 000) 一抗并混匀, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日回收一抗, 再次用 TBST 充分洗膜后加入辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下慢速摇动孵育 2 h。最后, 用 ELC 发光液显色, Image J 软件分析目的条带灰度值。

2.8 统计学分析

采用 SPSS 27.0 对实验数据进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异采用单因素方差分析, 使用 LSD 进行组间两两比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 聚苯乙烯纳米塑料在小鼠睾丸中蓄积情况

睾丸组织冰冻切片荧光显微镜分析表明, 与无荧光信号的对照组相比, 注射带绿色荧光聚苯乙烯纳米塑料的小鼠睾丸生精上皮及生精小管之间可见散在的特异性绿色荧光。结果表明, 聚苯乙烯纳米塑料可通过血睾屏障聚集于睾丸组织 (图 1)。

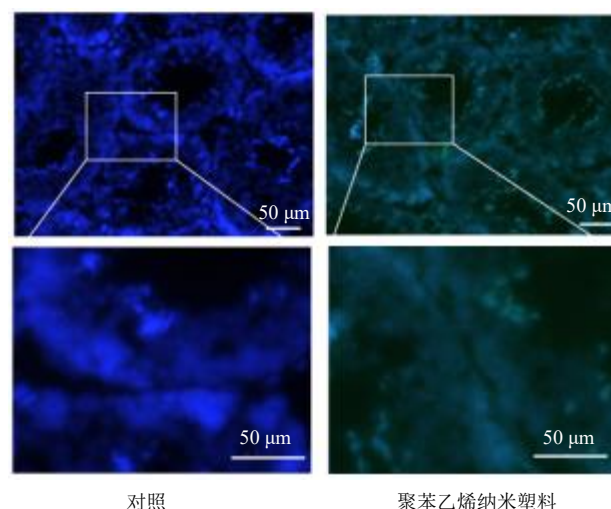


图 1 绿色荧光聚苯乙烯纳米塑料在睾丸内蓄积及分布情况
Fig. 1 Accumulation and distribution of green fluorescent polystyrene nanoplastics in the testis

3.2 淫羊藿苷对聚苯乙烯纳米塑料暴露小鼠睾丸大小和脏器指数的影响

与对照组相比,模型组体质量下降,但差异无统计学意义;与模型组相比,淫羊藿苷低、中、高剂量组小鼠体质量升高,但差异无统计学意义。各组睾丸大小和脏器指数比较差异均无统计学意义(图 2)。

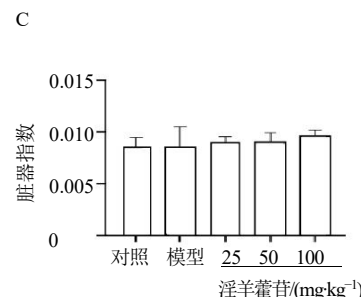
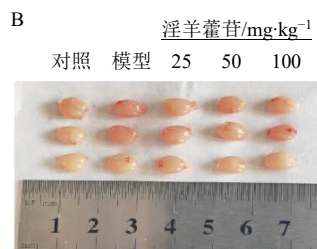
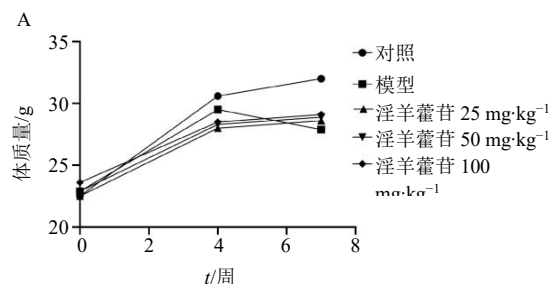


图 2 各组小鼠体质量 (A)、睾丸大小 (B) 及脏器指数 (C) 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Fig. 2 Body weight (A), testicular size (B), and organ coefficients (C) of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

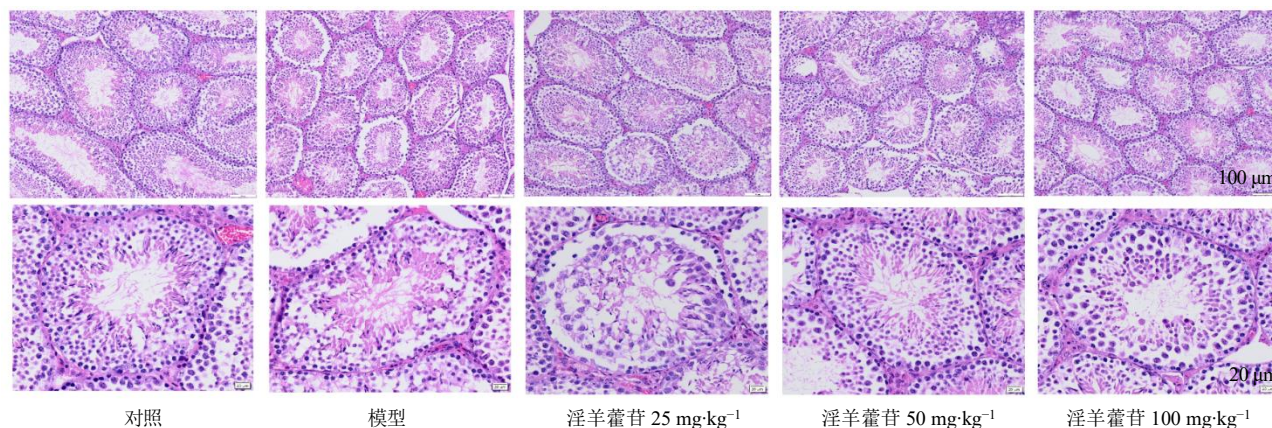


图 3 各组小鼠睾丸组织学形态改变

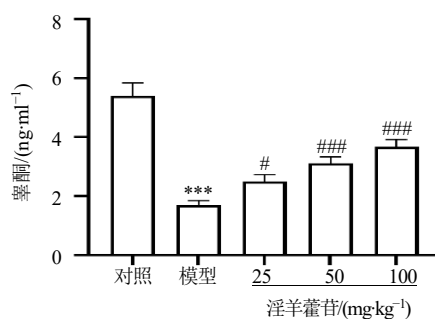
Fig. 3 Histological changes in the testis of mice in each group

3.4 淫羊藿苷对聚苯乙烯纳米塑料暴露小鼠血清睾酮水平的影响

与对照组相比,模型组血清睾酮水平显著降低 ($P<0.001$);与模型组相比,淫羊藿苷低、中、高剂量组依次升高 ($P<0.05$ 、 0.001) (图 4)。

3.5 淫羊藿苷对聚苯乙烯纳米塑料暴露小鼠睾丸氧化应激的影响

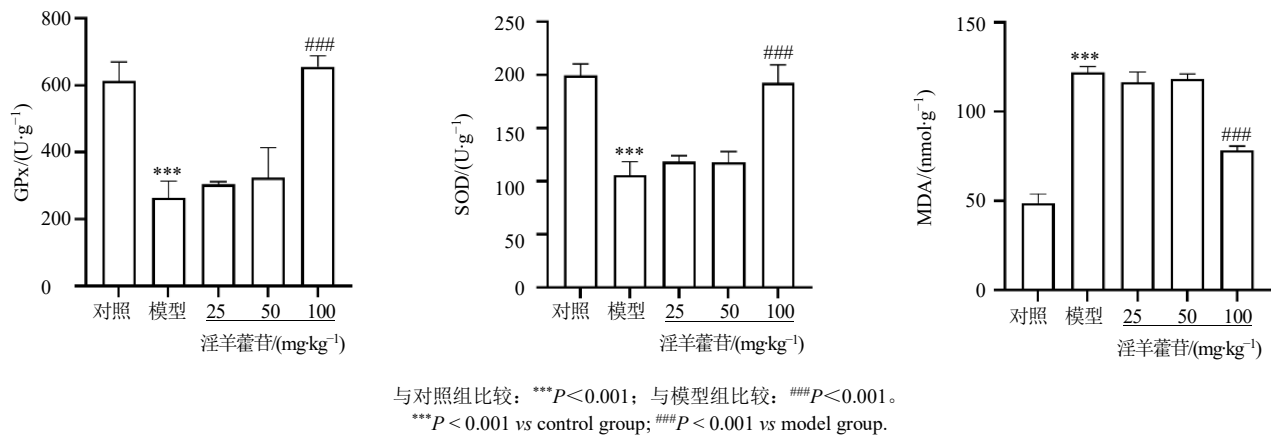
与对照组相比,模型组 GPx、SOD 活力下降,MDA 水平升高 ($P<0.001$)。与模型组相比,淫羊藿苷低、中剂量组 GPx、SOD、MDA 差异无统计学意义,淫羊藿苷高剂量组 GPx、SOD 活力升高 ($P<0.001$),MDA 水平下降 ($P<0.001$) (图 5)。



与对照组比较: *** $P<0.001$;与模型组比较: # $P<0.05$ ### $P<0.001$ 。
*** $P<0.001$ vs control group; # $P<0.05$ ### $P<0.001$ vs model group.

图 4 各组小鼠血清睾酮水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 Comparison on serum testosterone levels in each group of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

图 5 各组小鼠睾丸组织 GPx、SOD 活力及 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 5 Comparison on GPx and SOD activities and MDA content in testicular tissues of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

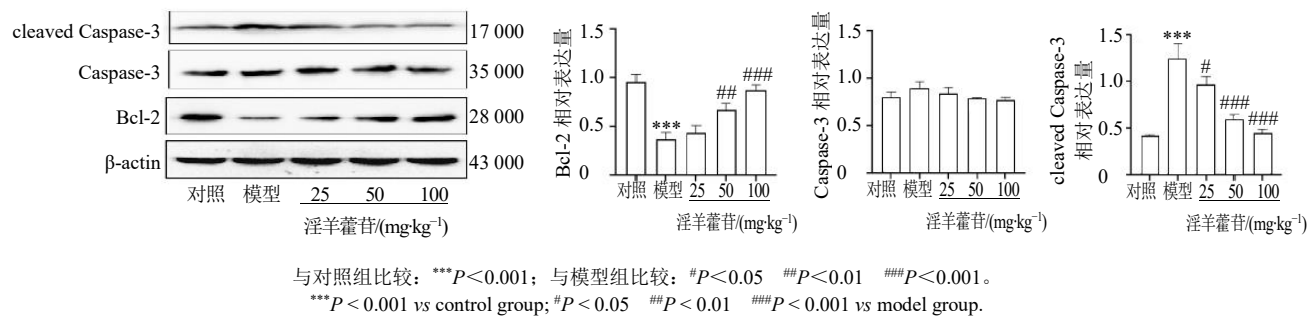
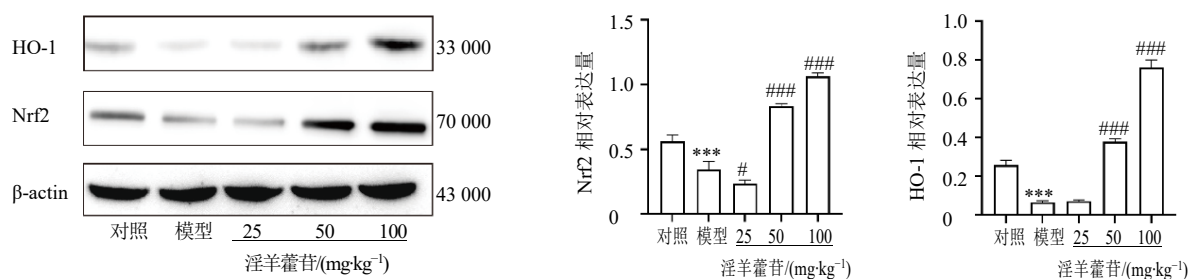
3.6 淫羊藿苷对聚苯乙烯纳米塑料暴露小鼠睾丸凋亡相关基因表达的影响

与对照组相比, 模型组 Bcl-2 相对表达量显著降低 ($P < 0.001$), Caspase-3 差异无统计学意义, cleaved Caspase-3 显著升高 ($P < 0.001$)。与模型组相比, 淫羊藿苷低剂量组 Bcl-2 相对表达量差异无统计学意义, 淫羊藿苷中、高剂量组显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001); 淫羊藿苷低、中、高组 cleaved Caspase-3 相

对表达量显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.001) (图 6)。

3.7 淫羊藿苷对聚苯乙烯纳米塑料暴露小鼠睾丸抗氧化通路相关基因表达的影响

与对照组相比, 模型组 Nrf2、HO-1 相对表达量显著降低 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 淫羊藿苷低、中、高剂量组 Nrf2 相对表达量显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.001), 淫羊藿苷中、高剂量组 HO-1 相对表达量显著升高 ($P < 0.001$) (图 7)。

图 6 各组小鼠睾丸组织中凋亡相关蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 6 Comparison on apoptosis-related protein expression levels in testicular tissues of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)图 7 各组小鼠睾丸组织 Nrf2、HO-1 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 7 Comparison on Nrf2 and HO-1 protein expression levels in testicular tissues of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

4 讨论

微纳米塑料作为一种新兴环境污染物,其雄性生殖毒性已引发广泛关注。本研究证实,聚苯乙烯纳米塑料可穿透血睾屏障在睾丸中蓄积,导致生精上皮结构紊乱、血清睾酮水平下降、氧化应激失衡及细胞凋亡;淫羊藿苷可通过上调 Nrf2/HO-1 通路,缓解氧化应激,抑制细胞凋亡,从而减轻睾丸损伤。

本研究对雄性小鼠进行尾静脉注射荧光聚苯乙烯纳米塑料,观察到该纳米塑料在睾丸组织中明显蓄积,为聚苯乙烯纳米塑料可穿透血睾屏障、直接作用于生精微环境提供了直观证据,与 Zhao 等^[3]及 Guo 等^[17]在人类睾丸和精液中检测出聚苯乙烯微纳米塑料的临床发现相印证,证实其对哺乳动物睾丸的暴露风险具有普遍性。本研究中,聚苯乙烯纳米塑料暴露未引起小鼠睾丸脏器指数的显著变化,但 HE 染色可见生精上皮结构的破坏。这与 Xu 等^[5]的报道一致,在更高剂量、更长时间暴露(50 mg/kg, 56 d)下亦未观察到小鼠睾丸脏器指数显著变化,但发现 IV 型生精小管(即结构严重破坏,表现为边界萎缩或塌陷、生精上皮变薄,管腔内精子减少或无精子)数量显著增加。提示聚苯乙烯纳米塑料的生殖毒性始于细胞和分子水平,在尚未引起睾丸器官宏观改变时,可能率先影响精子发生过程。精子发生高度依赖于睾丸局部高浓度的睾酮环境。本研究中,聚苯乙烯纳米塑料暴露导致小鼠血清睾酮浓度显著下降,这与既往报道的聚苯乙烯纳米塑料引发内分泌紊乱相符^[5, 18]。淫羊藿苷干预能够显著提升血清睾酮水平,该结果不仅从功能层面解释了生精上皮结构得以修复的内在机制,同时提示维持生殖内分泌稳态是淫羊藿苷发挥睾丸保护效应的另一重要途径。

氧化应激被认为是聚苯乙烯纳米塑料诱导雄性生殖毒性效应的核心机制之一^[4]。Ma 等^[18]研究表明,聚苯乙烯纳米塑料(100 nm, 1 mg/d)暴露 28 d 后睾丸组织 SOD 活力下降,MDA 水平升高,与本研究结果一致,聚苯乙烯纳米塑料暴露导致睾丸组织氧化还原失衡(SOD、GPx 活力下降,MDA 水平增加)。氧化应激与细胞凋亡存在紧密的关联。过量 ROS 可诱导线粒体膜电位下降,导致促凋亡蛋白释放,进而激活 Caspase 凋亡级联反应^[19]。促凋亡蛋白 Bax 能够激活线粒体依赖的 Caspase 信号通路从而导致细胞凋亡,抗凋亡蛋白 Bcl-2 可阻止 Bax 转移到线粒体,从而抑制细胞凋亡。生殖细胞和生殖系统的正常发育高度依赖于线粒体凋亡的平衡调节^[20]。本

研究结果证实,聚苯乙烯纳米塑料暴露后,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调,而凋亡执行者 cleaved Caspase-3 显著上调,与 Xu 等^[5]研究报道一致。淫羊藿苷干预后,随着氧化应激水平下降(SOD、GPx 活力升高,MDA 水平降低),Bcl-2 蛋白表达回调,cleaved Caspase-3 被有效抑制。提示淫羊藿苷缓解的细胞凋亡,与减轻氧化应激有关。这与 Zhang 等^[9]关于淫羊藿苷缓解全氟辛烷磺酸睾丸毒性的研究发现相符。

为了阐明淫羊藿苷发挥保护作用的分子基础,进一步检测抗氧化防御通路 Nrf2/HO-1。Nrf2 是细胞抗氧化防御的总开关,在生理状态下,其与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合于胞质中并被泛素化降解。在氧化应激条件下,Nrf2 解离并核转位,启动 HO-1 等一系列抗氧化基因转录^[21]。本研究结果显示,聚苯乙烯纳米塑料暴露后 Nrf2 及下游靶基因 HO-1 蛋白表达下降,与 Fu 等^[16]研究结果一致。淫羊藿苷干预显著逆转这一抑制效应,上调 Nrf2/HO-1 蛋白水平,这与 Liu 等^[22]和 Lu 等^[10]在不同疾病模型中报道的淫羊藿苷的心肌保护和抗糖尿病睾丸病变机制相符,本研究将这一明确机制拓展至纳米塑料毒性干预新领域。进一步关联分析表明,聚苯乙烯纳米塑料暴露抑制了睾丸组织中 Nrf2/HO-1 蛋白的表达,同时伴有氧化应激加剧与细胞凋亡;淫羊藿苷治疗可逆转这一趋势,伴随着 Nrf2/HO-1 蛋白水平的恢复、抗氧化酶活力的增强、氧化损伤产物 MDA 的减少以及凋亡信号的减弱。这一系列同步发生的变化提示,淫羊藿苷可能通过调控 Nrf2/HO-1 轴来缓解氧化应激,进而抑制线粒体凋亡通路,最终发挥睾丸保护作用。本研究关注了淫羊藿苷干预后睾丸组织 Nrf2 及 HO-1 总蛋白表达变化,但并未进一步验证 Nrf2 的核转位事件以及未使用 Nrf2 特异性抑制剂,淫羊藿苷的保护作用在多大程度上依赖于该通路的激活,仍需后续研究明确。

综上所述,淫羊藿苷可有效缓解聚苯乙烯纳米塑料诱导的小鼠睾丸损伤,其机制与激活 Nrf2/HO-1 通路、增强抗氧化能力、抑制细胞凋亡有关。本研究为环境污染物所致男性生殖损伤的临床防治提供了实验依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] Cottom J W, Cook E, Velis C A. A local-to-global

- emissions inventory of macroplastic pollution [J]. *Nature*, 2024, 633(8028): 101-108.
- [2] Cao Z P, Lu Y C, Yang Q Y, *et al.* Mapping the hidden journey of microplastics: Multi-organ deposition patterns and organ-specific health risks revealed by AI-driven analysis [J]. *Innovation*, 2026, 7(1): 101031.
- [3] Zhao Q C, Zhu L, Weng J M, *et al.* Detection and characterization of microplastics in the human testis and semen [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 877: 162713.
- [4] Hu Y C, Shen M D, Wang C K, *et al.* A meta-analysis-based adverse outcome pathway for the male reproductive toxicity induced by microplastics and nanoplastics in mammals [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 465: 133375.
- [5] Xu W Q, Yuan Y Y, Tian Y, *et al.* Oral exposure to polystyrene nanoplastics reduced male fertility and even caused male infertility by inducing testicular and sperm toxicities in mice [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 454: 131470.
- [6] Wen Y X, Cai J, Zhang H L, *et al.* The potential mechanisms involved in the disruption of spermatogenesis in mice by nanoplastics and microplastics [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8): 1714.
- [7] 袁莹, 齐艺彤, 林佳. 淫羊藿主要化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *生物医学*, 2024, 14(4): 616-623.
- [8] Zhang J T, Zhang C, Liu A F, *et al.* Synthesis of icariin-zinc and its protective effect on exercise fatigue and reproductive system related glands in male rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 611722.
- [9] Zhang Y, Wu X P, Zhu K L, *et al.* Icariin attenuates perfluorooctane sulfonate-induced testicular toxicity by alleviating Sertoli cell injury and downregulating the p38MAPK/MMP9 pathway [J]. *Food Funct*, 2022, 13(6): 3674-3689.
- [10] 段海丽, 陈豫凤, 张长城, 等. 基于 Notch1/HES1 通路探讨淫羊藿苷对衰老小鼠睾丸支持细胞胶质细胞源性神经营养因子表达的影响 [J]. *中草药*, 2025, 56(18): 6620-6631.
- [11] 李佳璇, 江霞, 孙建东, 等. 淫羊藿苷改善 DEHP 致小鼠睾丸支持细胞功能损伤 [J]. *中国男科学杂志*, 2025, 39(6): 42-49.
- [12] 张学学, 马静, 贾斌, 等. 淫羊藿苷对双酚 A 和肾阳虚诱导睾丸雄激素受体磷酸化影响的比较研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(6): 733-739.
- [13] Ma T, Liu X, Xiong T Q, *et al.* Polystyrene nanoplastics aggravated dibutyl phthalate-induced blood-testis barrier dysfunction via suppressing autophagy in male mice [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264: 115403.
- [14] 于光远, 王俊淑, 项雯鑫, 等. 淫羊藿苷对锰暴露 SD 大鼠血清睾酮含量及睾丸间质细胞损伤修复的作用 [J]. *遵义医科大学学报*, 2024, 47(4): 355-360.
- [15] 陶荣品, 姚文慧, 丁选胜. 淫羊藿苷不同给药途径对小鼠的急性毒性试验研究 [J]. *现代中药研究与实践*, 2022, 36(1): 22-26.
- [16] Fu X F, Han H, Yang H, *et al.* Nrf2-mediated ferroptosis of spermatogenic cells involved in male reproductive toxicity induced by polystyrene nanoplastics in mice [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(4): 307-323.
- [17] Guo Y, Rong M X, Fan Y P, *et al.* The presence of microplastics in human semen and their associations with semen quality [J]. *Toxics*, 2025, 13(7): 566.
- [18] Ma S, Wang L R, Li S S, *et al.* Transcriptome and proteome analyses reveal the mechanisms involved in polystyrene nanoplastics disrupt spermatogenesis in mice [J]. *Environ Pollut*, 2024, 342: 123086.
- [19] Wang B Q, Wang Y, Zhang J, *et al.* ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: Mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(6): 1439-1451.
- [20] Babaei F, Muzaffar M K, Jannatifar R. The association of sperm *Bax* and *Bcl-2* gene expression with reproductive outcome in oligoasthenoteratozoospermia cases undergoing intracytoplasmic sperm injection: A case-control study [J]. *Int J Reprod BioMedicine IJRM*, 2024, 22(6): 463-472.
- [21] Manavi M A, Mohammad Jafari R, Shafaroodi H, *et al.* The Keap1/Nrf2/ARE/HO-1 axis in epilepsy: Crosstalk between oxidative stress and neuroinflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 153: 114304.
- [22] Liu X J, Lv Y F, Cui W Z, *et al.* Icariin inhibits hypoxia/reoxygenation-induced ferroptosis of cardiomyocytes via regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(11): 2966-2976.

[责任编辑 金玉洁]