

基于数据挖掘的具有雄激素样作用中药的规律分析

李佳珊, 徐盼瑜, 杜寒倩, 杨一博, 邹 钊, 王 璐, 徐 颖*, 林 娜*

中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 挖掘具有雄激素样作用的中药, 为植物雄激素的活性筛选和男性生殖相关疾病遣方用药提供依据。 **方法** 以中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science 数据库作为具有雄激素样作用中药及其复方文献信息来源, 将数据进行标准化处理后, 通过频数统计、共现分析以及构建系统发育树, 挖掘具有雄激素样作用的中药所治疾病、药性、功效、有效成分、作用靶点以及基原物种的分布规律。 **结果** 共筛选出 65 味具有雄激素样作用中药以及《中国药典》收载的 8 个中成药, 以枸杞子、淫羊藿、巴戟天等最为常见, 多性温、味甘, 归肝、肾经, 具有补肝肾、温肾壮阳等功效。具有雄激素样作用中药的有效组分以多糖类和黄酮类成分为主, 其中枸杞多糖、淫羊藿苷 2 个活性成分的相关靶点较多。具有雄激素样作用的中药共涉及 112 个基原物种, 在系统发育树上具有明显的聚集性, 主要分布在菊类和豆类植物中, 其中五加科、豆科的雄激素样作用中药较多。 **结论** 具有雄激素样作用中药以性温、味甘, 归肝、肾经为主, 其有效成分多为枸杞多糖、巴戟甲素、槲皮素、熊果酸、紫云英苷、芹菜素等多糖或黄酮类成分, 主要通过促进生精细胞增殖与分化、调节下丘脑-垂体-性腺轴功能、抑制细胞凋亡、抗氧化损伤等途径对男性不育症、男性性功能障碍和男性迟发性性腺功能减退症等生殖功能障碍疾病发挥治疗作用, 来源于五加科、豆科的植物更可能具有雄激素样作用, 这些规律为植物雄激素的活性筛选和机制研究, 尤其为男性生殖健康相关疾病的药物研发提供新思路 and 依据。

关键词: 中药; 雄激素; 数据挖掘; 系统发育树; 植物雌激素; 枸杞多糖; 槲皮素; 熊果酸; 紫云英苷; 芹菜素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)18-5786-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.18.021

Rules analysis of traditional Chinese medicine with androgen-like effect based on data mining

LI Jia-shan, XU Pan-yu, DU Han-qian, YANG Yi-bo, ZOU Zhao, WANG Lu, XU Ying, LIN Na

Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To mine the traditional Chinese medicine (TCM) with androgen-like effect, and provide the basis for the screening of phytoandrogen activity of TCM and the prescription medication of male reproduction related diseases. **Methods** The databases of CNKI, Wanfang, VP, PubMed and Web of Science were used as sources of literature information on TCMs with androgen-like effects and their compounds. After the relevant information was standardized, the distribution rules of diseases, drug properties, efficacy, active components, target and primitive species of TCMs with androgen-like effects were mined by frequency analysis, co-occurrence analysis and phylogenetic tree construction methods. **Results** A total of 65 TCMs with androgen-like effects and eight TCM prescriptions recorded in the *Chinese Pharmacopoeia* were selected, among which Gouqizi (*Lycii Fructus*), Yinyanghuo (*Epimedii Folium*) and Bajitian (*Morinda Officinalis Radix*) were the most common. They were mainly warm in nature, sweet in flavor, and attributed to liver and kidney meridian. They had the effects of nourishing liver and kidney, warming kidney and strengthening yang. Polysaccharides and flavonoids were the main active components of TCMs with androgen-like effects, among which *Lycii Fructus* polysaccharide and icariin had more related targets. A total of 112 primitive species were involved in the TCMs with androgen-like effects, which showed obvious aggregation in the phylogenetic tree, mainly distributed in asterids and fabids plants, among which there were more TCM with androgen-like effect in Araliaceae and Leguminosae. **Conclusion** The attributes of TCM with androgen-like effects were mainly warm, sweet, liver and kidney meridian. Their effective components such as *Lycii Fructus* polysaccharide, bajijiasu, quercetin, ursolic acid, astragaloside and apigenin are polysaccharides or flavonoids, which played a therapeutic role in male infertility, male sexual dysfunction, late-onset hypogonadism in

收稿日期: 2022-04-23

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A03802, CI2021A03808)

作者简介: 李佳珊, 硕士研究生, 从事中药药理研究。Tel: 17812008007 E-mail: lijiashan6988@163.com

*通信作者: 徐 颖, 博士, 研究员, 主要从事中药药性和中药生殖药理研究。Tel: 15910527526 E-mail: yxu@icmm.ac.cn

林 娜, 博士, 研究员, 主要从事中药药性和抗炎中药药理研究。Tel: (010)64014411-2869 E-mail: linna888@163.com

male and other reproductive dysfunction diseases by promoting the proliferation and differentiation of spermatogenic cells, regulating the function of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, inhibiting cell apoptosis and antioxidant damage. The TCMs origin from Araliaceae and Leguminosae were more likely to have androgen-like effects. The analysis on the drug using regularity was expected to provide reference for the activity screening and mechanism researching of phytoandrogen, especially for the drug research of male reproductive health related diseases under the current national conditions.

Key words: traditional Chinese medicine; androgen; data mining; phylogenetic tree; phytoestrogen; *Lycii Fructus* polysaccharide; quercetin; ursolic acid; astragaloside; apigenin

雄激素是人体中存在的一类甾体化合物,在男性生理发育和生殖系统相关疾病发生发展中发挥重要作用。近年来,我国人口出生率屡创新低,约有10%的育龄夫妇受到不育问题困扰,且其中约有50%是由男性因素引起,男性生殖功能障碍成为目前亟待解决的社会和医学问题^[1-2]。雄激素是精子发生的基础,补充外源性雄激素或其衍生物可改善精子活力,为临床中的一种常用疗法,但长期使用容易诱发或加速前列腺相关疾病发生发展^[3-4],鉴于此,来源于植物,具有雄激素样作用的植物雄激素成为治疗男性生殖障碍疾病的热点。雄激素缺乏所引起的疾病在中医中可归属于“虚劳”“郁证”“阳痿”等疾病范畴。临床上治疗此类疾病多以益肾填精的补虚药为主,作用机制与促进睾酮合成、调控雄激素受体表达以及调控内分泌功能等雄激素样作用有关^[5]。目前多数研究主要围绕中药雄激素样作用的药理机制展开^[6],缺乏对该类药物的药性、功效、活性成分、作用机制及基原物种分布规律的分析,限制了该类中药研发及临床应用。本研究通过检索2000—2021年中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库的文献,收集具有雄激素样作用的中药和中药复方,标准化处理后进行频数统计、共现分析以挖掘其药性、所治疾病、有效成分及作用机制的规律,并通过构建系统发育树分析雄激素样作用中药基原物种的分布,为具有雄激素样作用中药的筛选提供理论依据,为以雄激素缺乏为特征的男性生殖功能障碍疾病的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据主要来源于以下5个数据库中2000—2021年的文献:(1)在中国知网(CNKI)中采用FT=中药+草药 AND SU=雄激素+精子+睾丸+性腺 AND SU=男性的检索式,共检索到2536篇文献;(2)在万方数据库中采用上述检索式,共检索到610篇文献;(3)在维普期刊数据库中采用U=中药 OR 草药 AND M=雄激素 OR 精子 OR 睾丸 OR 性腺的

检索式,共检索到2460篇文献;(4)在PubMed数据库中采用(“medicine, Chinese traditional” [Mesh] OR “drugs, Chinese herbal” [Mesh]) AND (spermatozoa [Mesh] OR testis [Mesh] OR androgen [Title/Abstract])的检索式,共检索到367篇文献;(5)在Web of Science数据库中采用TS=traditional Chinese medicine OR Chinese herbs OR Chinese medicine AND TS=androgen OR sperm OR testis AND TS=male的检索式,共检索到1030篇文献。

1.2 纳入和排除标准

文献的纳入标准为有明确的数据指标(如精子活力、精子密度、性激素水平等)表明中药的提取物、复方或其化学成分具有雄激素样作用。将不同数据库的文献进行去重处理,并剔除会议、报纸、综述及资料不全的文献。

1.3 数据处理

根据《中国药典》2020年版^[7]、《中华本草》^[8]和《中药大辞典》^[9]将不同分类中的中药规范正名,导入性、味、归经、基原物种、所治疾病、作用机制等信息。

1.4 研究方法

1.4.1 频数分析与共现分析 通过Excel 2016对中药的性味、归经、功效、基原物种所属科进行频数统计分析。采用共现矩阵分析研究具有雄激素样作用中药药性与功效的内在联系及具有雄激素样作用复方的配伍规律,将记载明确的中药的性味、归经、功效以及中药复方药物组成导入TCM Miner (<http://tcmminer.cintcm.com:8023/tcm/index.jsp>)进行边权值列间矩阵转换,通过TXT2PAJEK^[10]创建Pajek文件并导入Vosviewer version 1.6.16进行共现与聚类分析。

1.4.2 网络图的构建 筛选研究单味中药的机制文献,将其中提及的活性成分、中药名称、作用靶点、通路等信息导入Cytoscape,分别构建“中药-活性成分”与“中药-成分-靶点-通路”网络图,并通过Network Analyzer计算节点度等拓扑学参数。

1.4.3 系统发育树的构建和可视化分析 将中药基原物种的科拉丁名上传至美国国立医学图书馆的物种分类信息数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>) 中查询其对应的 Taxonomy ID, 并将查询到的 Taxonomy ID 导入到系统发育树生成网站 phyloT (<http://phylot.Biobyte.de/>) 自动生成 txt 文件, 将此文件上传到 Interactive Tree Of Life (<https://itol.embl.de/>) 进行系统发育树的可视化分析。

2 结果

2.1 文献筛选

根据纳入标准, 共纳入文献: (1) CNKI 数据库 1185 篇; (2) 万方数据库 144 篇; (3) 维普期刊数据库 393 篇; (4) PubMed 数据库 114 篇; (5) Web of Science 全文数据库 112 篇, 去重后共计 1384 篇。按研究对象的不同将文献分为具有雄激素样作用的单味中药或中药复方, 以 1 种中药或 1 种复方具有雄激素样作用作为一条数据, 共筛选出单味中药相关数据 274 条, 中药复方相关数据 1224 条。随后剔

除上述信息记载不明确的中药共 16 条, 最终筛选得到具有雄激素样作用中药 65 味, 涉及 112 个基原物种, 单味中药与中药复方有效数据共计 1482 条。

2.2 具有雄激素样作用中药频数及研究时间分布

共筛选得到单味中药相关文献 172 篇, 有效数据 265 条。数据条数可以反映在雄激素样作用研究中中药的分布情况, 统计结果如图 1-A 所示。研究较多的前 10 位单味中药分别是枸杞子、淫羊藿、巴戟天、菟丝子、黄芪、人参、冬虫夏草、肉苁蓉、蛇床子、五味子。具有雄激素样作用中药的研究量和数据条数最多的单味中药如图 1-B 所示。结果表明, 具有雄激素样作用中药的研究在 2002 年以前数据量极少, 在 2006 年后数据量明显升高, 此后一直平稳上升, 2017 年国家中医药管理局联合多部门制定《“十三五”健康老龄化规划》, 提升老年人健康服务水平, 此阶段数据量进一步上升, 直至 2020 年达到高峰, 其中淫羊藿的研究占据了首位。淫羊藿、巴戟天、枸杞子、菟丝子多次出现在年度研究

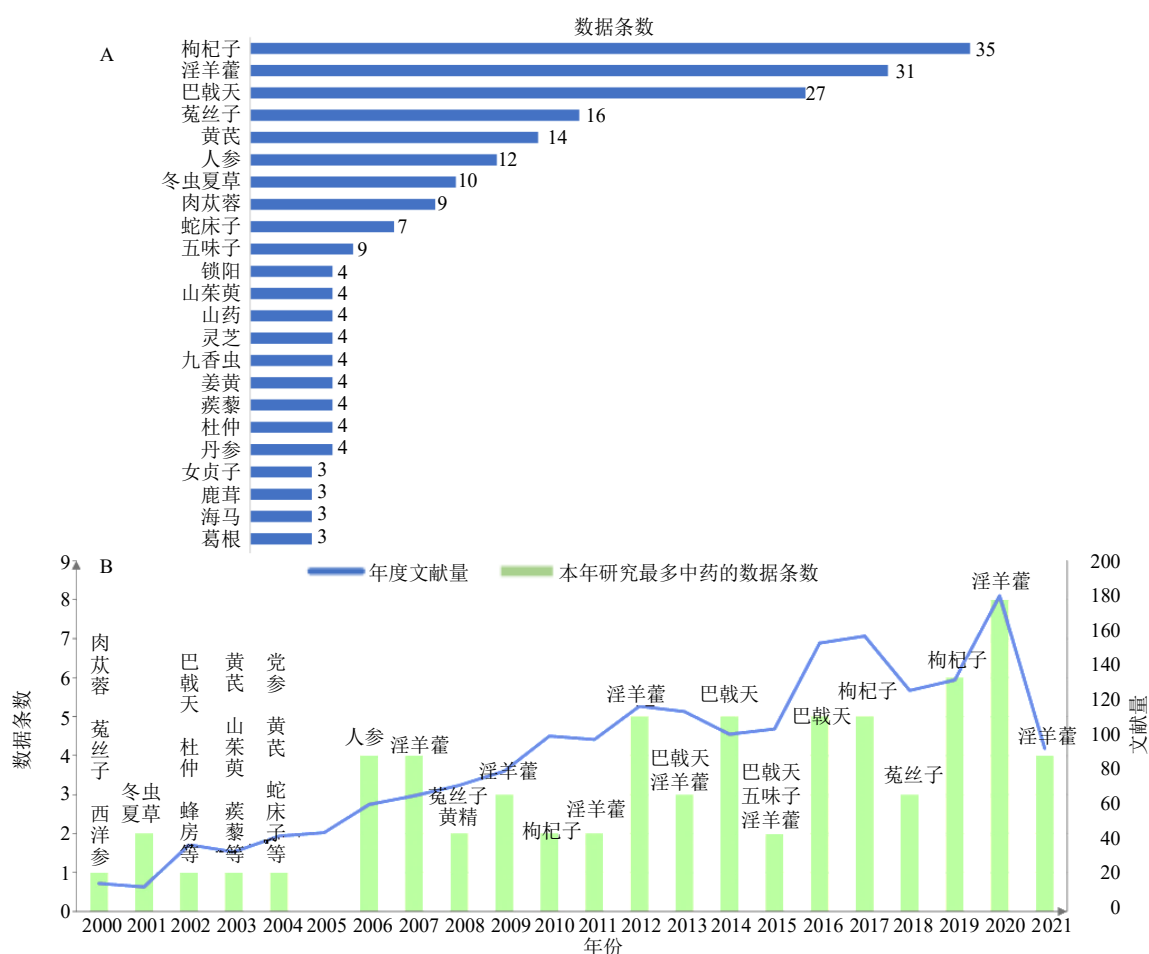


图 1 具有雄激素样作用中药频数 (A) 及研究时间 (B) 分布

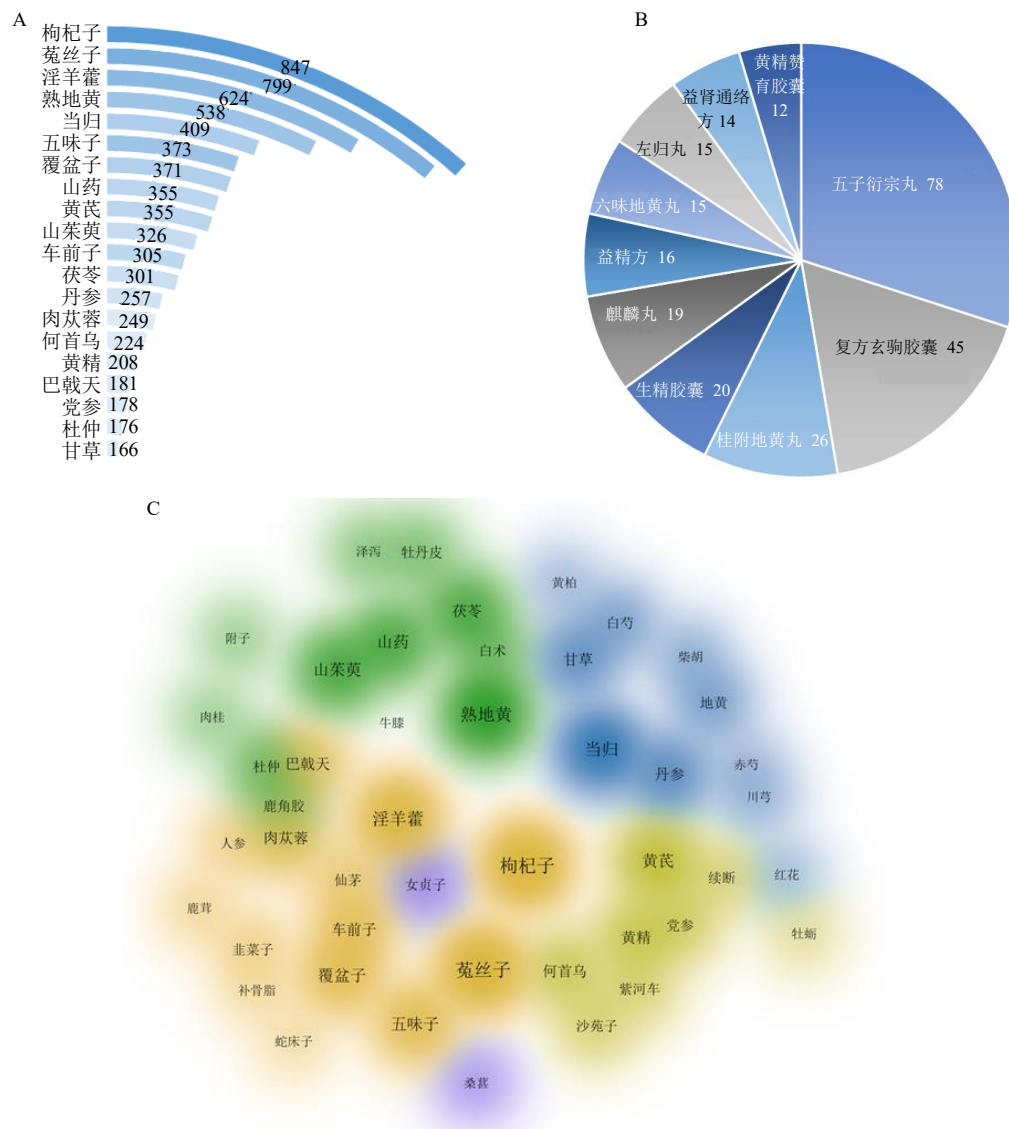
Fig. 1 Distribution of frequency (A) and research time (B) of TCM with androgen-like effect

最多的雄激素样作用中药中，其中枸杞子、淫羊藿的有效数据量较高。

2.3 具有雄激素样作用中药复方种类及配伍规律

共筛选得到中药复方文献 1212 篇，具有雄激素样作用的中药复方 703 个，其中《中国药典》2020 年版收载的中成药有 8 个，分别是五子衍宗丸、桂附地黄丸、六味地黄丸、知柏地黄丸、龟龄集、肾气丸、龟鹿二仙膏和无比山药丸。数据条数排名前 10 位的复方如图 2-B 所示。复方研究中出现频次前 20 位中

药如图 2-A 所示，其中枸杞子、菟丝子、淫羊藿、熟地黄、当归、山药、黄芪为君药。复方配伍是根据病情需要和药物的特性，在中医药理论的指导下有选择地将 2 种及 2 种以上药物配合使用。对筛选得到的复方中权重较高的药物进行共现分析，结果如图 2-C 所示。药对是配伍中最基本的形式，枸杞子-菟丝子、淫羊藿-女贞子为具有雄激素样作用复方中常见的药对。共得到 5 个药物聚类组合（以不同颜色区分），其中 2 个（橙色与绿色聚类组）包含了五子衍



A-具有雄激素样作用复方中药物频数分布 B-具有雄激素样作用中药复方频数分布 C-具有雄激素样作用复方中药物的共现分析（节点大小代表药物权重的大小，节点之间距离表示关系的距离，不同颜色代表不同的聚类关系）

A-frequency distribution of TCM in prescription with androgen-like effect B-frequency distribution of prescription with androgen-like effect C-co-occurrence analysis of TCM in prescription with androgen-like effect (the size of nodes represents the weight, the distance between nodes represents the distance of the relationship, and the same color represents the same clustering relationship)

图 2 具有雄激素样作用中药复方频数及组方分析

Fig. 2 Analysis of frequency and composition of TCM compound with androgen-like effect

宗丸（枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子）、六味地黄丸（熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮）基本方药物，表明雄激素样作用复方多以五子衍宗丸、六味地黄丸为基本方，在其基础上辨证加减活血药、补虚药所得。

2.4 具有雄激素样作用中药所治疾病的分布

2.4.1 单味中药所治疾病分布 雄激素参与维持性功能、调控精子的发生与成熟、促进性器官和第 2 性征发育，在男性的各生理阶段均发挥重要作用^[1]。本研究统计了出现频次前 10 位的单味中药所治疾病，结果如图 3 所示，男性性功能障碍和男性不育症数据量较多。青春期发育延迟症是一种常见的青春期内分泌疾病，多发于男性，可通过补充下丘脑-

垂体-性腺轴（hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG）的相关激素进行治疗，又以雄激素替代治疗较为多见^[12]。随着年龄的增长，男性体内睾酮水平降低，且伴随着体能下降、性功能障碍等临床表现，这一系列症状被称为中老年男性雄激素部分缺乏综合征，又称男性迟发性功能性腺减退症，属于男性更年期范畴^[13]。男性不育症是一种由多种因素引起的男性生殖障碍疾病，临床试验类的文献可根据临床表现的不同分为少精子症、弱精子症和无精子症；基础实验研究则根据动物模型的不同分为辐射损伤、药物所致的睾丸生精功能障碍和肾阳虚证等^[14]。其中，淫羊藿、枸杞子、巴戟天治疗疾病种类较多（≥5 个）。



图 3 具有雄激素样作用单味中药治疗疾病分布

Fig. 3 Disease distribution of single TCM with androgen-like effect

2.4.2 中药复方治疗疾病分布 以上述具有雄激素样作用单味中药为基础，根据不同疾病证候的治则治法配伍其他类型药物组成了治疗不同类型疾病的具有雄激素样作用的中药复方。本研究统计了中药复方相关文献治疗疾病的种类，结果显示治疗男性不育症的文献条数最多（963 条）。对数据条数≥5 的疾病进行统计，具有雄激素样作用复方还可用于治疗男性迟发性性腺功能减退症、男性性功能障碍、运动性低血睾酮、肾阳虚证、肾阴虚证、慢性肾病等疾病。将《中国药典》2020 年版记载的 8 个具有雄激素样作用复方治疗疾病进行统计，结果如图 4 所示。五子衍宗丸对热应激、衰老所致的生殖功能损伤均有保护作用；改善生精功能，主要用于男性少弱精子症的治疗。桂附

地黄丸是临床调理阳虚体质的常用方剂，主要用于治疗肾阳虚所致男性不育，而六味地黄丸主要用于肾阴虚所致的男性不育，二者均可用于男性迟发性性腺功能减退症的治疗。知柏地黄丸则主要用于治疗解尿支原体感染所致的男性不育症。

2.5 具有雄激素样作用中药药性与功效分析

对 65 味具有雄激素样作用的单味中药的药性进行了分析，如图 5-A 所示，具有雄激素样作用中药的药性多为温性（49.23%），其次为平性（24.62%）、寒性（13.85%）、凉性（9.23%）和热性（3.08%）；在药味的统计（图 5-B）中，显示具有雄激素样作用中药药味多为甘（43.00%），其次为苦（24.00%）、辛（15.00%）、咸（10.00%），酸

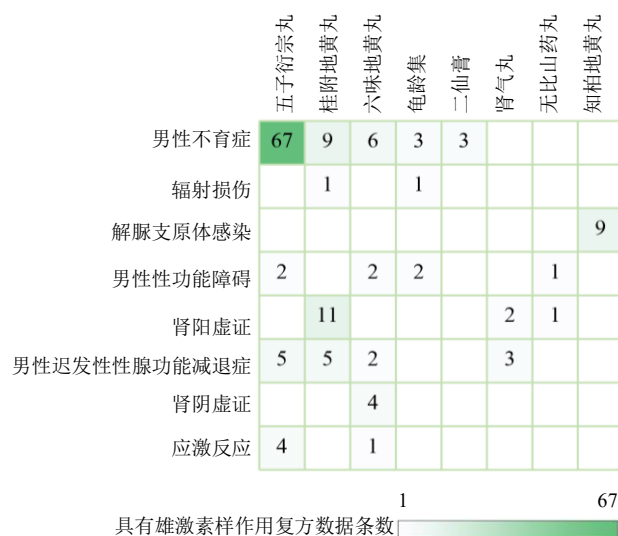
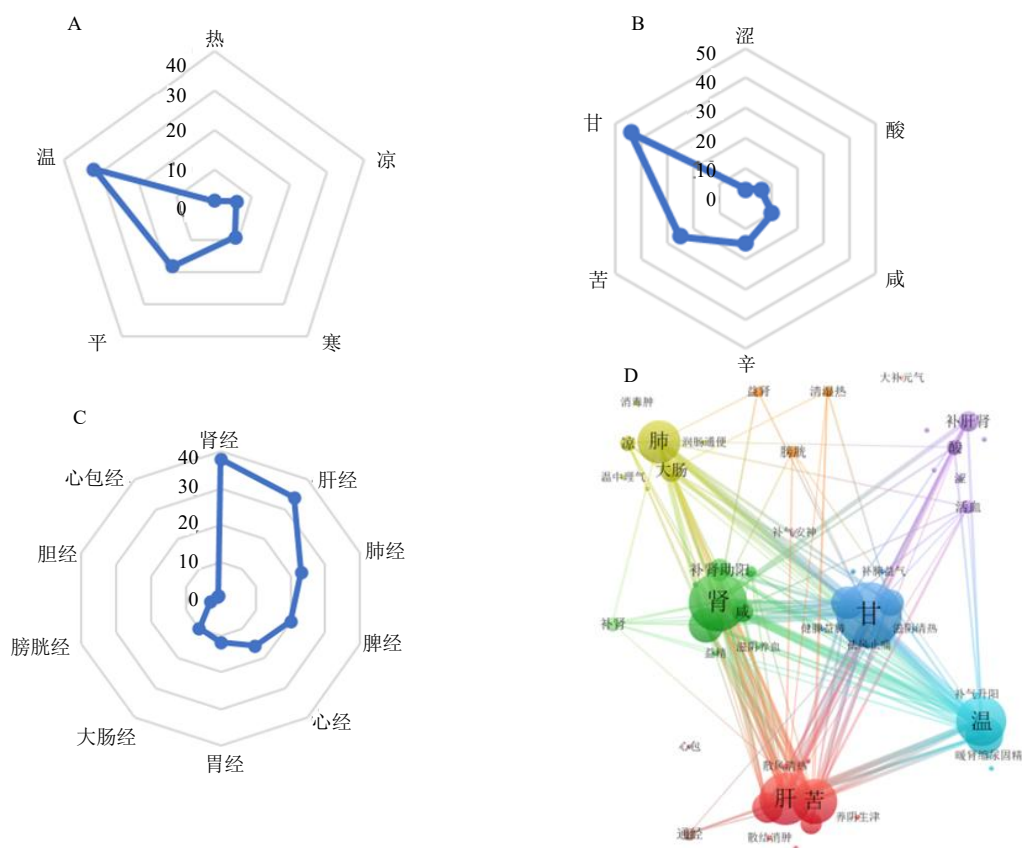


图 4 《中国药典》记载的雄激素样作用中药复方所治疾病分布

Fig. 4 Distribution of diseases treated by TCM with androgen-like effects recorded in Chinese Pharmacopoeia



A-药味分析 B-药性分析 C-归经分析 D-药性与功效共现分析 (节点表示中药的药性、归经、功效, 节点大小表示权重的大小, 节点之间的连线表示各节点之间的关系, 节点之间的距离表示关系的距离, 相同的颜色表示相同的聚类关系)

A-flavor analysis B-properties analysis C-channel tropism analysis D-co-occurrence analysis of properties and function (nodes represents the properties, flavor, channel tropism and function of TCM, the size of nodes represents the weight, the line between nodes represents the relationship between nodes, the distance between nodes represents the distance of the relationship, and the same color represents the same clustering relationship)

图 5 具有雄激素样作用中药药性与功效分析

Fig. 5 Analysis of properties and function of TCM with androgen-like effect

(5.00%)与涩(3.00%)占比较少;在归经的统计(图 5-C)中,显示具有雄激素样作用中药多归肾经(24.84%)、肝经(22.22%)、肺经(13.73%)、脾经(12.42%)和心经(10.46%)。为了进一步探索中药药性与功效之间的关系,本研究对具有雄激素样作用的中药药性与功效进行了聚类共现分析。结果如图 5-D 所示,肾经、肝经、甘味、温性为雄激素样作用中药的优势属性,而补肾助阳、补肝肾等与肝、肾相关的功效所占权重较大。肝经与苦味、温性更相关,肾经与甘味更相关,平性紧随其后。在聚类分析中,凉、肺经、大肠经与润肠通便相关功效聚为一类,膀胱经、清湿热、益肾功效聚为一类;酸、涩、补肝肾、活血功效聚为一类;肾经、心经、咸与肾相关的功效多聚为一类;温、脾经、补气升阳等功效聚为一类。

2.6 具有雄激素样作用中药的有效成分分析

中药有效成分是指中药中发挥防治疾病作用的成分。共筛选得到中药成分相关文献 165 篇,具有雄激素样作用的单体成分 37 个、有效部位 30 个,有效数据 175 条。

2.6.1 具有雄激素样作用中药的有效部位 中药有效部位是含有一组结构相近有效成分的提取分离部位。通过对具有雄激素样作用的中药有效部位进行分类统计,将单萜类如山茱萸总环烯醚萜苷、三萜类如三七总皂苷等统归为萜类。结果如图 6 所示,具有雄激素样作用中药的有效部位分为多糖类、黄酮类、萜类、蛋白质类、木脂素类、总苷类、生物碱类。其中多糖类和萜类占据比重较大,其次为蛋白质类、黄酮类。

2.6.2 具有雄激素样作用中药的有效成分 为进一步分析具有雄激素样作用中药与其有效成分之间的

关系,构建了“中药-成分”网络。其中红色、绿色节点分别为中药与化学成分,二者之间的联系以边表示。结果如图 7 所示,“中药-成分”网络是一个无方向的网络,平均节点度数为 2.2。网络图中共有 72 个节点,其中 38 个为具有雄激素样作用的单味中药,很多都通过共同的有效成分连接聚集,这些化学成分包括槲皮素、熊果酸、芹菜素、紫云英苷等,见表 1。但也有一些中药有其特有的成分,如淫羊藿苷、五味子甲素、巴戟甲素等,可能是其特殊的雄激素样作用物质基础。

2.7 具有雄激素样作用中药及其有效成分作用机制分析

为进一步分析具有雄激素样作用中药的分子机制,将“1.4.2”项机制文献中收集的中药名称、有效成分、作用靶点、相关通路等信息导入 Cytoscape 构建“雄激素样作用中药-成分-靶点-通路”网络图,并按不同的药理作用对靶点和通路进行聚类。其中红色、绿色节点分别代表中药以及文献记载的有效部位,节点大小代表权重的大小。结果如图 8 所示,淫羊藿苷、枸杞多糖为目前研究较多、涉及靶点较多的 2 个活性成分。具有雄激素样作用中药主要通过促进生精细胞的增殖与分化、抗氧化损伤、调节 HPG 轴功能、抑制细胞凋亡等途径恢复睾丸生精功能,提高精子活力,从而在男性生殖系统损伤过程中发挥保护作用。

2.8 系统发育树构建和可视化分析

为进一步探讨具有雄激素样作用中药的亲缘物种关系,将《中国药典》2020 年版上记载的所有中药的基原科的 taxonomy ID 导入 phylot 网站生成树文件,并上传到 ITOL 对系统发育树可视化,分析具有雄激素样作用中药在《中国药典》中基原物种生物系统发育树上的分布。树的末端节点表示了中药的科,不同颜色的圆环代表了动物、真菌、以及植物在门水平的分类,外环用红色条形图表示本科内单味即具有雄激素样作用中药的数目。

系统发育树结果如图 9 所示,所有具有雄激素样作用的中药在生物物种系统发育树上的分布具有较高的聚集性,主要集中分布在种子植物门。在种子植物门中,具有雄激素样作用中药主要分布在菊类植物(在系统发育树图内用红色分支显示),在菊类植物内又主要分布在桔梗分支。其中,桔梗分支中含有雄激素样作用中药的科是五加科(4 味,刺五加、倒卵叶五加、人参、西洋参)、菊科(3 味,

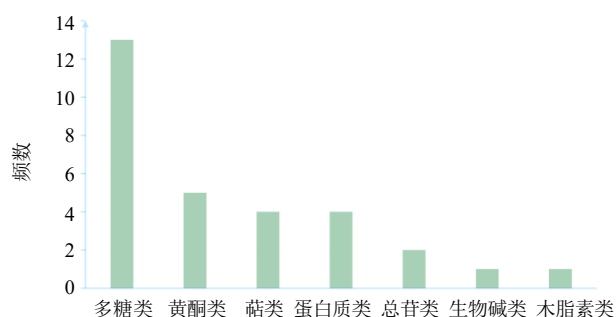


图 6 具有雄激素样作用中药的有效部位频数分布

Fig. 6 Frequency distribution of effective parts of TCM with androgen-like effect

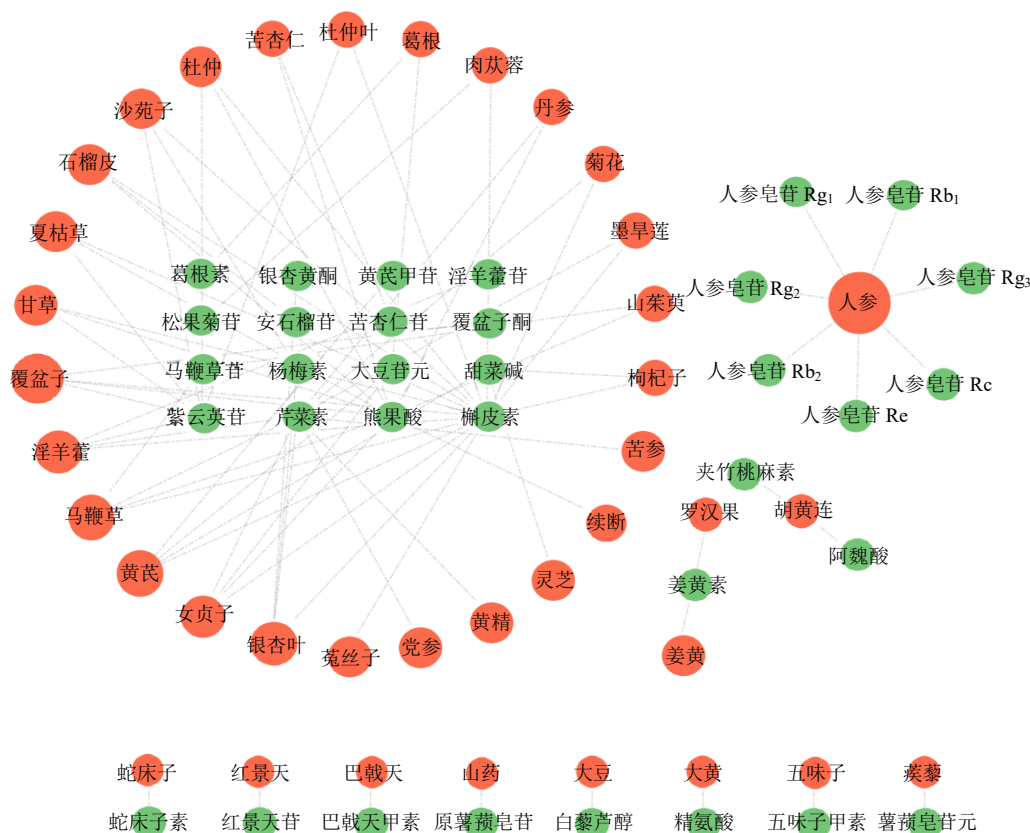


图7 “中药-活性成分”网络图

Fig. 7 Network diagram of “TCM-active component”

表1 节点数较高的中药成分及归属

Table 1 TCM components with higher number of nodes and its attribution

有效成分	中药归属
槲皮素	墨旱莲、菟丝子、杜仲、杜仲叶、覆盆子、甘草、枸杞子、黄芪、女贞子、肉苁蓉、沙苑子、银杏叶、淫羊藿
熊果酸	丹参、杜仲、覆盆子、甘草、苦杏仁、女贞子、山茱萸、续断
芹菜素	丹参、党参、黄精、苦参、墨旱莲、女贞子、银杏叶、淫羊藿
紫云英苷	杜仲、杜仲叶、覆盆子、甘草、淫羊藿

墨旱莲等)、伞形科(1味,蛇床子)、桔梗科(1味,党参)。此外,豆类植物中(在系统发育树图内用蓝色分支显示)的豆科(7味,补骨脂、黄芪、苦参、甘草、沙苑子、甘草、葛根、大豆黄卷)也有较多具有雄激素样作用中药。

3 讨论

植物雄激素与目前研究较多的植物雌激素作用方式类似,可与雄激素受体结合发挥雄激素样作用,主要用于治疗肾虚证所致的生殖功能障碍。近年来,人们对具有雄激素样作用中药的研究主要集中于补虚药,如枸杞子、淫羊藿、肉苁蓉、杜仲、巴

戟天、菟丝子、冬虫夏草、黄芪、人参等,该类药物以补虚扶弱、治疗虚症为主,具有补气、补血、补阴、补阳等不同功效。雄激素缺乏所致的疾病在临床上多表现为虚证,这与中医药临床选药的范围吻合。部分研究者对收涩药如五味子、山茱萸、覆盆子的雄激素样作用进行了研究,这可能与其固精缩尿的功效有关。此外,温里药如附子、安神药如蒺藜、活血化瘀药如丹参也有研究证明其具有雄激素样作用。中药复方中药物的频数分布与雄激素样作用单味中药大体一致,新增了部分利水渗湿药如茯苓、车前子,可能与经典补肾方剂六味地黄丸、

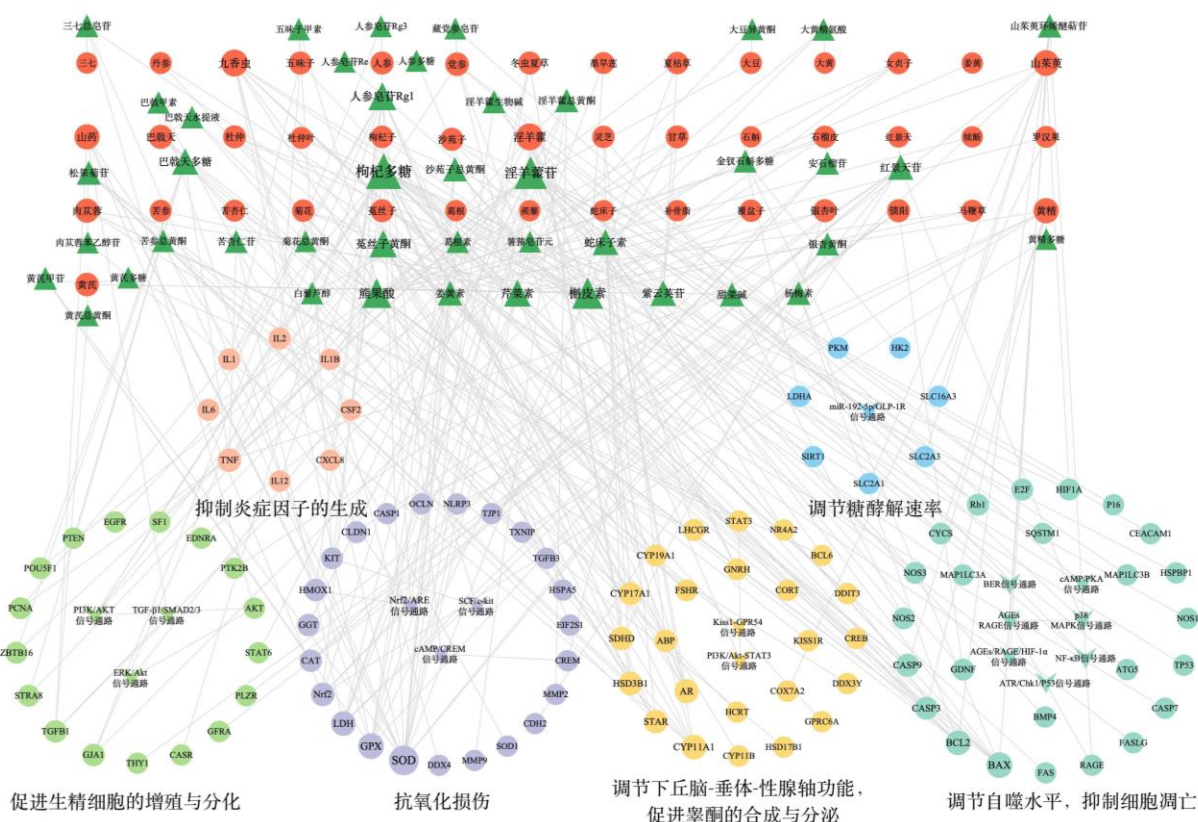


图 8 “中药-成分-靶点-通路”网络图

Fig. 8 Network diagram of “TCM-component-target-pathway”

五子衍宗丸的组方有关。五子衍宗丸在中药复方的研究频数中居于首位,该方由枸杞子、菟丝子、五味子、覆盆子、车前子 5 味中药组成,是临床治疗男性不育症的常用复方。

本研究对具有雄激素样作用中药及复方所治疾病进行了统计,研究较多的为男性不育症和男性性功能障碍。男性不育症是一种由多种因素引发的复杂疾病,主要包括泌尿生殖系统畸形、泌尿生殖道感染(如解脲支原体感染^[15])、阴囊温度升高(如精索静脉曲张)、内分泌失调、遗传畸变、免疫学因素等^[16]。根据潜在病因,男性迟发性性腺功能减退症可分为器质性和功能性性腺机能减退症。器质性性腺功能减退的特征是性激素或促性腺激素水平的变化,占本研究统计疾病的多数。而功能性性腺机能减退的 HPG 轴没有任何公认的器质性改变^[17]。男性性功能障碍的发病机制复杂,生殖系统神经损伤、其他非生殖系统疾病(如糖尿病^[18]、代谢综合征^[19]等)以及心理因素均可能导致勃起功能障碍、性功能障碍以及性欲减退等症状的发生。同时,筛选得到了治疗疾病种类较多的 3 味药以及 8 个《中国药典》收

录的中药复方,均为男性生殖系统疾病中的常用中药及经典复方。

“药性”是反映药物作用或性能的概念,包括四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒等,是中药有别于天然药物的本质特征,也是中药作用于机体所产生生物效应的高度概括^[20]。通过对具有雄激素样作用单味中药的药性分析发现,温性为雄激素样作用中药的优势属性。温性药具有止痛、活血、行气、补肾等基本功能,能改善机体热量和能量不足的现象,常用于治疗虚证所致的男性生殖功能障碍^[21]。在药味的分析中,具有雄激素样作用中药以甘味为主,其次为苦、咸味。甘味药能补、能缓、能和,具有调节机体免疫、调控神经-内分泌系统功能等作用^[22]。苦味药能泄、能燥、能坚,《素问·脏气法时论》:“肾欲坚,急食苦以坚之”,具有抗炎、抗菌等药理作用,与甘、咸等滋补药物常协同应用于阴虚或细菌感染所致的生殖疾病^[23]。在归经与功效的分析中,具有雄激素样作用中药多归肝、肾经,功效多与肝、肾相关。肾藏精,主生殖,男子生殖之精是在天癸的促进作用之下由肾精化生而来,其

中药基原科所属类别

- 褐藻门
- 真菌界
- 动物界
- 蕨类植物门
- 种子植物门

具有雄激素样作用中药数量

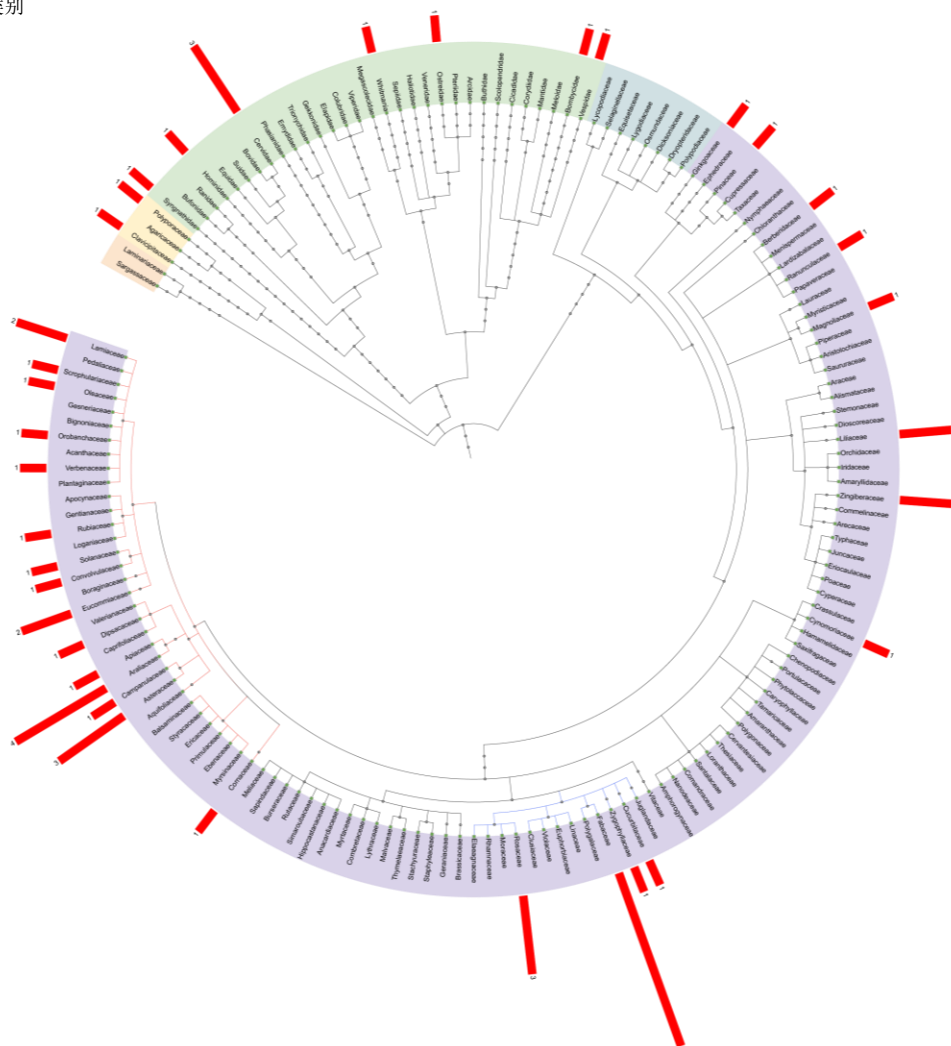


图 9 具有雄激素样作用中药在《中国药典》基原物种系统进化树上的分布

Fig. 9 Distribution of TCMs with androgen-like effect on phylogenetic tree of primitive species in Chinese Pharmacopoeia

机制可能与调控 HPG 轴从而影响男性生殖机能有关^[24-25]。肝藏血，主疏泄，与肾同源，肝失疏泄，亦可累及肾精室失调以致男子射精异常。有研究认为肝主疏泄的生理功能与下丘脑的功能密切相关，体内激素稳态水平的微变化负反馈作用于下丘脑，通过大脑皮层整合表现为情志变化，是肝经中药治疗情感活动障碍性疾病的实质^[26]。王军尧等^[27]对肝经中药治疗的疾病分布进行了研究，发现肝经中药蛋白靶点在精神和行为障碍疾病、妊娠、分娩等相关疾病上有较高频率的分布。此外，具有雄激素样作用中药的性、味、归经之间也存在一定关联。肾经与甘味更相关，平性紧随其后。有研究探索了肾经中药药性组合与药理作用关联关系，发现温、甘、归肾经中药具有补肾温阳、强健腰膝、固精止遗、

延缓衰老、抗氧化之功，平、甘、归肾经中药则与抗菌、免疫促进的药理作用相关^[28]，上述药理作用与雄激素的生理功能均有所关联。肝经与苦味、温性更相关，这与既往肝经药物的气-味组合研究规律相同^[29]。由此可见，中药的雄激素样作用与性、味、归经、功效存在一定联系，这些结果为具有雄激素样作用中药的筛选以及临床用药提供了理论依据。

在具有雄激素样作用中药的组分分析中，多糖类、萜类、黄酮类成分占比较高。多糖是中药中的主要成分，具有抗氧化、抗糖尿病（如山茱萸多糖）、防辐射（如枸杞多糖）、免疫调节等重要生物活性，其分离、表征和生物活性检测已成为研究热点^[30-31]。黄酮类化合物是一类广泛分布在多种植物中的多酚类化合物，抗氧化作用为其基本的生物活性^[32]。

部分黄酮类化合物如菟丝子黄酮、淫羊藿总黄酮等不仅能通过抗氧化作用保护生精细胞免受自由基损伤,还能调节激素水平,从多个角度发挥生殖保护作用^[33-34]。分析具有雄激素样作用“中药-成分”网络图可以发现,许多中药都具有相同的活性成分,表明槲皮素、熊果酸、紫云英苷及芹菜素可能是雄激素样作用中药共有的物质基础。

在具有雄激素样作用中药的分子机制分析中,多条途径都与睾酮合成的靶器官——睾丸间质细胞(Leydig cell)有关。抗氧化损伤为网络图中涉及靶点、药物均较多的途径。有研究表明,活性氧的积累不仅会导致睾丸间质细胞凋亡增加,还可通过抑制神经生长因子诱导的基因 B (nerve growth factor-induced gene B, Nur77) 转录降低睾酮合成酶基因表达,进而影响睾酮分泌^[35]。Leydig 细胞线粒体、内质网上分布着多种睾酮合成酶,包括调控胆固醇转运的类固醇激素快速调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR),睾酮下游合成关键酶如细胞色素 P450 同工酶(cytochrome P450, CYP) 17A1、CYP11A1 以及羟基类固醇脱氢酶(3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, HSD3B)等^[36]。自噬与凋亡同属于细胞的主动性死亡,虽然二者在作用机制、显微特征等方面均不相同,但二者在发生发展过程中存在一些共同作用的靶点蛋白,在一定条件下可以相互抑制、相互转换^[37]。自噬水平与睾酮的分泌水平呈正相关,敲除 Leydig 细胞自噬关键基因 B 淋巴细胞瘤-2 同源结构域蛋白 BECN 1 后, Leydig 细胞自噬显著降低,微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 蛋白和 StAR 蛋白表达均下调^[38]。雄激素不仅在生殖系统疾病的发生发展中发挥重要作用,对 2 型糖尿病的临床症状也有所改善^[39],部分雄激素样作用中药可通过调节糖酵解相关基因表达从而改善血糖水平。

系统发育树能够分析不同物种间的演化关系^[40],亲缘关系不同的物种其活性产物的代谢途径和特征不同^[41],可通过观察具有雄激素样作用中药在系统发育树的科属分布规律,预测潜在雄激素样作用中药及成分所属的基原物种。在《中国药典》记载的中药所属科做出的系统发育树中,种子植物门呈现明显聚集性,种子植物门内具有雄激素样作用中药又主要集中在菊类的五加科和蔷薇类的豆科中。胆固醇是雄激素合成的前体,经类固醇生成酶

催化转化为雄激素^[42]。有研究表明,五加科植物能调节胆固醇代谢从而发挥调血脂、改善神经退行性疾病的作用,通过抗氧化起到肝肾保护、免疫调节、抗糖尿病等作用^[43]。

通过用药规律分析发现,许多补虚药及补益剂具有雄激素样作用的同时亦有雌激素样作用,即双激素样作用,如枸杞子、淫羊藿、肉苁蓉、杜仲、巴戟天、菟丝子、冬虫夏草、黄芪、人参、锁阳以及左归丸、右归丸、六味地黄丸等补肾方剂^[44]。传统中医理论认为肾藏精主生殖,是联系五脏、六腑以及奇恒之腑功能的核心。“天癸”是两性生殖活动的物质基础,虽然男女的生理结构截然不同,但二者在生育方面的协同以及生殖功能与人体生长发育的同步变化,说明两性体内存在着相同的物质结构影响人体的生殖与发育^[45-46]。现代药理学研究表明,补虚药能够调节神经-内分泌-免疫网络,通过 HPG 轴促进性器官的成熟和性激素的分泌^[47],根据内分泌靶器官(卵巢、睾丸)的不同从而发挥雌激素或雄激素样作用,可与传统理论中的肾-天癸系统对应。在生理结构方面,睾酮是雌二醇的合成前体,雌、雄激素在结构方面具有一定相似性,且雌激素受体(estrogen receptor, ER)与雄激素受体(androgen receptor, AR)属于核激素受体超家族,具有相似的功能结构域^[48],致使雌雄激素及其相应受体在两性生物体内介导相似的生理作用。

植物雌激素是与 17 β -雌二醇结构相似的植物来源的化合物,在内源性雌激素水平较低时,可以竞争性地与 ER 结合,影响类固醇生成、类固醇受体表达,调节核受体的激活,从而诱导激素信号转导途径的改变^[49],产生雌激素样作用。笔者团队认为植物雄激素作用方式与植物雌激素类似,是植物来源的具有雄激素样活性的天然化合物,在体内雄激素水平较低时,可以与 AR 结合,产生拟雄激素样作用。由于 AR 与 ER 相似的功能结构域,在药理作用方面,植物雌激素与植物雄激素对两性的更年期综合征、骨丢失、肥胖及代谢综合征等疾病具有治疗作用。

4 结论

本研究通过对具有雄激素样作用中药及复方数据进行分析,发现枸杞子、淫羊藿、巴戟天研究较多且治疗疾病种类较多,复方中五子衍宗丸研究较多,另有 7 个《中国药典》记载的复方均具有雄激素样作用。具有雄激素样作用中药的药性多为温、

平;药味多为甘、苦、咸;归经主要分布在肝经、肾经;功效以补肝肾、温肾助阳等与肝肾相关的功效为主。具有雄激素样作用中药有效组分以多糖类、黄酮类占比较大,槲皮素、熊果酸、紫云英苷、芹菜素为许多具有雄激素样作用中药的共有成分,主要通过促进生精细胞增殖、调控睾丸自噬水平以及 HPG 轴功能促进睾酮的合成与分泌。在中药系统发育树中,具有雄激素样作用中药集中分布在菊类中的五加科、伞形科、菊科、桔梗科和豆类中。后续研究可根据上述规律进行具有雄激素样作用中药的挖掘和新药研发,为男性生殖功能障碍相关疾病的组方用药提供新思路。

目前,具有雄激素样作用中药的研究仍有一些问题需要注意:①单味中药或其活性成分可能因为给药剂量的不同表现出不同的激素样活性,因激素效应较为敏感,难以摸索具体的量-效关系;②单味中药与中药复方雄激素样作用机制阐释不完全,目前的分子机制研究多为单一通路,或是复方网络药理学的靶点预测,缺少对各个作用机制之间关系的实验研究;③具有雄激素样作用中药长期使用的不不良反应、用量以及安全性等方面缺乏统一标准,限制了其在临床中的可实施性。随着相关问题越来越广泛深入的研究,具有雄激素样作用中药及复方的作用机制将会逐渐阐明,充分发挥中医药在生殖健康治疗方面的优势,为男性生殖健康相关疾病的药物研发提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李宏军,洪锴,李铮,等.男性不育诊疗指南[J].中华男科学杂志,2022,28(1):66-76.
- [2] Min K B, Min J Y. Exposure to environmental noise and risk for male infertility: A population-based cohort study [J]. *Environ Pollut*, 2017, 226: 118-124.
- [3] 徐奎,黄文强,洪岭,等.雄激素治疗男性不育的研究进展[J].世界临床药物,2019,40(8):538-541.
- [4] Khera M. Controversies in testosterone supplementation therapy [J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(2): 175-176.
- [5] 周兴,唐雪,周青,等.男性迟发性性腺功能减退症的中西医认识与中医药干预可能机制探讨[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1327-1331.
- [6] 张菁菁,蔡心银,张紫佳,等.中药的雄激素样作用研究进展[J].现代中药研究与实践,2019,33(3):77-80.
- [7] 中国药典[S].一部.2020.
- [8] 国家中药学管理局《中华本草》编委会.中华本草:精选本[M].上海:上海科学技术出版社,1998.
- [9] 卫生报馆编辑部.中药大辞典[M].影印本.上海:上海交通大学出版社,2018.
- [10] Pfeiffer J, Mrvar A, Batagelj V. Txt2pajek: Creating pajek files from text files [R]. Pittsburgh: Carnegie Mellon School Computer Science, Institute for Software Research, 2013.
- [11] Edouard M J, Miao L, Fan G W, et al. Yang-tonifying traditional Chinese medicinal plants and their potential phytoandrogenic activity [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(5): 321-334.
- [12] 谷翊群,李芳萍.男性青春期发育延迟诊治专家共识[J].中华男科学杂志,2021,27(8):753-758.
- [13] 高丰衣,李国平.中老年男性迟发型性腺功能减退症的研究进展[J].中华老年医学杂志,2017,36(11):1267-1270.
- [14] 陈央娣,孙自学.中医药治疗男性不育症的实验研究述评[J].中华中医药学刊,2022,40(4):28-33.
- [15] 孙劲铭,林炜,吴磊.解脲支原体感染对男性不育的影响分析[J].山西医药杂志,2021,50(20):2901-2903.
- [16] 宋春生,陈志威,赵家有.《EAU 男性不育症指南(2017年版)》精索静脉曲张性不育症解读[J].中国性科学,2017,26(6):97-101.
- [17] Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European association of urology guidelines on sexual and reproductive health-2021 update: Male sexual dysfunction [J]. *Eur Urol*, 2021, 80(3): 333-357.
- [18] 杨俭,周燕,何洪浩.2型糖尿病患者性功能障碍现状及影响因素研究[J].华南预防医学,2020,46(3):267-269.
- [19] 万朝晖,文一波,丁群芳,等.系统评价睾酮治疗对男性性功能障碍患者代谢综合征相关因素的作用[J].中华男科学杂志,2010,16(6):510-515.
- [20] 李学林,高晓洁,刘瑞新,等.试论中药药性理论的整体性[J].中华中医药杂志,2016,31(6):2038-2041.
- [21] 李瑞奇,苗明三.药性温的现代研究及相互关系[J].中医学报,2012,27(11):1456-1459.
- [22] 高晓山.中药药性论[M].北京:人民卫生出版社,1992:172-173.
- [23] 孔祥英,李玉忠.论苦之“坚阴”作用[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(9):1201-1202.
- [24] 石中玉,陈晓莹,何昶昊,等.基于肾主生殖理论探讨男子生殖之精和胎孕的关系[J].北京中医药大学学报,2021,44(2):108-113.
- [25] 秦灵鸽.基于《内经》“天癸”理论对附子调节生殖效应的部分机制研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
- [26] 张和韡,田甜,肖遥,等.从神经内分泌角度探讨肝主疏泄调畅情志的现代理论内涵[J].环球中医药,2018,

- 11(6): 850-853.
- [27] 王俊尧, 陈建新, 赵慧辉. 基于网络药理学研究肝经中药与治疗疾病的关系 [J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 581-584.
- [28] 任颖龙, 顾浩, 王耘, 等. 基于药性组合的归肾经中药药理作用特征研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2413-2416.
- [29] 杨天歌. 归肝经中药色-气-味特征组合规律及其量化表征初步探索 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [30] Zeng P J, Li J, Chen Y L, *et al.* The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 423-444.
- [31] 张芳, 郭盛, 钱大玮, 等. 枸杞多糖的提取纯化与分子结构研究进展及产业化开发现状与前景分析 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 424-432.
- [32] 张晓萌, 王圆圆, 王洪晶. 中药材黄酮类化合物的研究进展 [J]. 广东化工, 2020, 47(24): 55-56.
- [33] 刘倩, 田元春, 宾彬, 等. 菟丝子黄酮对生殖系统的保护作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2020, 26(12): 148-151.
- [34] 史杰, 宫燕, 谢高宇, 等. 淫羊藿总黄酮对四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠睾丸病变的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(5): 428-431.
- [35] Lee S Y, Gong E Y, Hong C Y, *et al.* ROS inhibit the expression of testicular steroidogenic enzyme genes via the suppression of Nur77 transactivation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(11): 1591-1600.
- [36] Beattie M C, Adekola L, Papadopoulos V, *et al.* Leydig cell aging and hypogonadism [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 87-91.
- [37] D'Arcy M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-592.
- [38] Li W R, Chen L, Chang Z J, *et al.* Autophagic deficiency is related to steroidogenic decline in aged rat Leydig cells [J]. *Asian J Androl*, 2011, 13(6): 881-888.
- [39] Gibb F W, Strachan M W J. Androgen deficiency and type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(10/11): 940-949.
- [40] Ciccarelli F D, Doerks T, von Mering C, *et al.* Toward automatic reconstruction of a highly resolved tree of life [J]. *Science*, 2006, 311(5765): 1283-1287.
- [41] Schenck C A, Busta L. Using interdisciplinary, phylogeny-guided approaches to understand the evolution of plant metabolism [J]. *Plant Mol Biol*, 2022, 109(4/5): 355-367.
- [42] Zhou J F, Wang Y L, Wu D L, *et al.* Orphan nuclear receptors as regulators of intratumoral androgen biosynthesis in castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(15): 2625-2634.
- [43] Liu L, Xu F R, Wang Y Z. Traditional uses, chemical diversity and biological activities of *Panax* L. (Araliaceae): A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 112792.
- [44] 赵元, 郑红霞, 徐颖, 等. 中药植物雌激素的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3474-3487.
- [45] 常惠, 王喜军, 吴效科. 基于生殖腺理论探析: 多囊卵巢综合征的中医病机 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(7): 1192-1196.
- [46] 赖敏, 贾春华. 从古代解剖知识探讨中医肾藏象学说的构建 [J]. 中医杂志, 2021, 62(19): 1657-1662.
- [47] 陆茵, 马越鸣. 中药药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 274-306.
- [48] Yu X Z, Yi P, Hamilton R A, *et al.* Structural insights of transcriptionally active, full-length androgen receptor coactivator complexes [J]. *Mol Cell*, 2020, 79(5): 812-823.e4.
- [49] Lacouture A, Lafront C, Peillex C, *et al.* Impacts of endocrine-disrupting chemicals on prostate function and cancer [J]. *Envir Res*, 2022, 204(Pt B): 112085.

[责任编辑 潘明佳]