

基于配伍淫羊藿防治老年性疾病的药理机制研究进展

陈宇, 杨丽宁, 卢嘉丽, 施有琴, 李炆, 张鑫

甘肃省第二人民医院药学部(兰州 730000)

【摘要】淫羊藿为小檗科植物的干燥叶,常用于肾阳虚衰、筋骨痿软等病症。中医以“君臣佐使”为原则,充分考虑药物的特性进行组方,合理配伍可以增加中药疗效,减少不良反应,中医称之为“相须”“相使”。我国人口老龄化已是社会难题,骨质疏松症等老年性疾病困扰着众多中老年患者。目前,有诸多学者针对淫羊藿及其活性成分的配伍制剂防治老年性疾病进行了较为深入的研究,但缺乏对此类研究的系统整理。因此,本研究结合近10年的文献报道,对淫羊藿及其活性成分的配伍制剂防治骨质疏松症、痴呆症、性功能障碍的药理机制研究进行综述,为淫羊藿制剂防治老年性疾病的应用开发提供参考,为中药的配伍研究提供思路。

【关键词】淫羊藿;老年性疾病;活性成分;药理作用

Research progress on pharmacological effects of compatible preparations of *Epimedium brevicornu* in the treatment of geriatric diseases

Yu CHEN, Li-Ning YANG, Jia-Li LU, You-Qin SHI, Yang LI, Xin ZHANG

Department of Pharmacy, Second Provincial Peoples Hospital of Gansu, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Xin ZHANG, Email: w13919385148@163.com

【Abstract】*Epimedium brevicornu* is a dry leaf of berberidae, which is often used in kidney Yang deficiency. Traditional Chinese medicine takes full account of the characteristics of drugs to form prescriptions in a principle which is named Monarch, Minister, Assistant and Guide. Rational compatibility or prescription can not only increase curative effect, but also reduce adverse reactions. In traditional Chinese medicine, it is called "Xiangshu" and "Xiangzhi". The aging of Chinese population has become an increasingly serious social problem. Osteoporosis and other geriatric diseases are always bothering the elderly. In recent years, many scholars have made more in-depth research on the compatibility of epimedium and its active ingredients for the prevention and treatment of geriatric diseases, but there is a lack of comprehensive arrangement of such research. Therefore, this paper summarizes the research progress of the compatible preparations of epimedium and its active components in the treatment of osteoporosis, sexual dysfunction, and dementia by analyzing the literature in this decade, so as to provide reference for the development and application of Epimedium preparations in the treatment of geriatric diseases and provide ideas for the compatibility research of traditional Chinese medicine.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202310009

基金项目: 甘肃省中医药管理局项目(GZKP-2021-19)

通信作者: 张鑫, 副教授, 硕士研究生导师, Email: w13919385148@163.com

【Keywords】*Epimedium brevicornu*; Geriatric diseases; Active ingredients; Pharmacological effects

淫羊藿为小檗科淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim.、箭叶淫羊藿 *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.、柔毛淫羊藿 *Epimedium pubescens* Maxim. 或朝鲜淫羊藿 *Epimedium koreanum* Nakai 的干燥叶, 收录于中国药典 2020 年版, 常用于肾阳虚衰、筋骨痿软等病症。《本草纲目》中称其为“味甘气香, 性温不寒, 能益精气, 乃手足阳明、三焦、命门药也, 真阳不足者宜之”。淫羊藿含有多重活性物质, 以淫羊藿苷、朝藿定 A、朝藿定 B 等作为质量控制成分^[1]。传统中医中, 淫羊藿常用于骨质疏松症、勃起功能障碍等疾病。近年来, 越来越多的研究表明, 淫羊藿还具有抗衰老^[2]、抗肿瘤^[3]、神经保护^[4-5]、抗炎^[6]等其他功效。但与此同时, 淫羊藿也存在潜在的不良风险, 如肝毒性^[7]和遗传毒性^[8]。

由于疾病的发病机制和发展过程复杂, 中药往往不单独使用, 合理配伍或方剂可以增加疗效, 减少不良反应^[9]。两千多年来, 中医学经过长期的临床实践, 积累了 10 万多个方剂, 以“君臣佐使”为原则, 充分考虑药物的特性进行组方, 而药对是组方的基础。《神农本草经》总结了 7 种配伍关系, 包括单行、相须、相使、相畏、相恶、相反、相杀, 认为对此“七情”要“合和视之”。这让越来越多的研究者关注到两种或多种中药之间的相互作用, 研究大致分为两类: 药效学相互作用及药动学相互作用^[10]。其中, 两药发挥更高的疗效, 视为协同作用。药效协同作用主要通过影响生物受体或靶点, 而药动学通过调节两药的吸收、分布、代谢和排泄过程发挥作用^[11]。

我国是人口大国, 随着人口总数持续增长, 人口平均寿命不断延长, 老龄化已是愈演愈烈的社会难题。2021 年国家统计局发布了第 7 次全国人口普查数据, 60 岁及以上的人口为 26 402 万人, 占 18.70%, 与 2010 年相比, 60 岁以上人口的比重上升 5.44%, 许多老年性疾病都与细胞衰老相关, 其中诱因包括 DNA 损伤、代谢应激、炎症介质的分泌以及反复的细胞分裂等^[12]。老年性骨质疏松主要发生在 70 岁以上的人群^[13], 痴呆症发病率随年龄增长而增高^[14], 约 1/3 的老年人对自己的性功能产生抱怨^[15], 这些老年性疾病困

扰着众多中老年患者。因此, 本研究从 CNKI、Elsevier、ScienceDirect、PubMed、SpringerLink、Web of Science 和 Wiley Online Library 等国内外文献数据库中搜集近 10 年的相关文献, 对淫羊藿及其活性成分的配伍制剂防治骨质疏松症、痴呆症、性功能障碍的药理作用机制进行综述。

1 骨质疏松症

骨质疏松症属中医骨痿的范畴, 肾虚是骨痿的主要病因, 病机可能与肾精亏虚、脾胃虚弱、肝郁血虚和瘀血阻滞有关, 辨证分型包括肝肾阴虚证、肾虚血瘀证、脾肾阳虚证、肾阴阳两虚证^[16]。骨质疏松症的发生, 与骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞的分化和衰老相关, 许多转录因子、信号通路在调节骨细胞的细胞增殖、分化、凋亡中发挥着关键作用, 如骨形态发生蛋白 (BMP)、Wnt 和 Notch 等信号通路。同时作用下游转录因子, 如转化生长因子 1 (TGF-1)、Runx 相关转录因子 2 (Runx2)、Smad 蛋白等^[13]。淫羊藿配伍制剂通过调节以上相关靶点蛋白与通路, 平衡骨形成与骨吸收, 从而防治骨质疏松症。

《日华子本草》曰: “淫羊藿治一切冷风劳气所致筋骨挛急, 四肢不任, 补腰膝”, 骨碎补大温兼涩性, 两药配伍在温肾壮阳、补肾强筋、祛风除湿功效上效果显著。《神农本草经本经》曰: “杜仲主腰脊痛, 补中益精气, 坚筋骨”, 其与淫羊藿合用, 补肾助阳, 暖肝温里, 以治肾阳虚损。《本草再新》记载女贞子“养阴益肾, 补气舒肝”, 与淫羊藿配伍可平补肾中阴阳, 用于肾阴虚、肾阳虚及肾精不足等证可取得较好的疗效。淫羊藿和仙茅作为最经典温补肾阳药对 (二仙), 始载于《本草纲目》, 两药配伍可补阳散寒强腰膝、散风通络。淫羊藿黄芪两药配伍可益气化瘀、温阳利水、补肾培本, 对肾气亏虚、脉络瘀滞有很好疗效。

1.1 淫羊藿和骨碎补

淫羊藿和骨碎补是骨质疏松症常用药物, 针对“骨痿”“骨枯”, 有补肾益精, 强筋健骨的功效。陈锋等^[17]基于网络药理学, 共筛选出淫羊藿和骨碎补治疗骨质疏松的相关活性成分 39 个, 17 个治疗靶点, 主要发挥作用的信号通路包

括核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路, 可以调控多种炎症因子的表达, 抑制破骨细胞的活动。Rebhun 等^[18]将 16 种不同中药及配伍组合作用于小鼠胚胎成骨细胞 (MC3T3-E1), 测试各中药对骨形成与骨吸收的影响, 研究发现, 骨碎补和淫羊藿配伍促进骨形成效果最为显著, 成骨细胞经 $25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 骨碎补和淫羊藿干预 7 d 后, 成骨标志物 Runx2 和 BMP4 的活性分别增长了 288% 和 200%, 相比单一给药, 联合给药高剂量组活性最高, 证明骨碎补 - 淫羊藿治疗骨质疏松症具有协同作用, 且呈剂量依赖性。其机制是由于骨碎补和淫羊藿活化腺苷 -3', 5'- 环状单磷酸酯反应元件 (CRE), CRE 可以影响甲状旁腺素 / 甲状旁素相关蛋白受体下游的靶点, 如 NF- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 等, 促进骨形成。

1.2 淫羊藿和杜仲

淫羊藿和杜仲的配伍在中药方剂中非常常见, 其配伍有滋补肝肾、活血化瘀等功效, 可用于防治骨质疏松症^[19]。两者的提取物淫羊藿总黄酮联合杜仲总黄酮对维甲酸所致骨质疏松症小鼠有一定的治疗作用^[20]。补肾活血胶囊是以淫羊藿和杜仲为主要成分的中成药, 可以减轻骨质疏松症大鼠骨小梁结构病理改变, 促进大鼠骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 增殖, 刺激 BMSCs 的成骨分化, 减少糖皮质激素引起的凋亡。通过网络药理学, 筛选出核心靶点为 Toll 样受体 4 (TLR4), 还可能与激活雌激素受体 (ESR1/ER α)、BMP/Smad、骨形态蛋白 - 丝裂原活化蛋白激酶 (BMP-MAPK) 等通路相关^[21]。研究^[22]发现淫羊藿 - 杜仲配伍后朝藿定 B 含量有所增加, 咖啡酸、绿原酸、宝藿苷 I、淫羊藿苷的含量有所减少。

1.3 淫羊藿和女贞子

骨质疏松症原因多样, 主要有衰老、绝经期雌激素水平下降以及药物因素等^[23]。淫羊藿和女贞子的配伍可以治疗各种病因造成的骨质疏松症, Chen 等^[24]通过雌性大鼠去卵巢 (OVX) 建立了绝经后骨质疏松 (PMOP) 模型, 发现淫羊藿和女贞子联合提取物通过上调骨保护素 (OPG)、胰岛素样生长因子 1、TGF-1 和 BMP2 的表达, 下调 RANKL、巨噬细胞集落刺激因子、Wnt5a 和 ATP6V0D2 的表达, 提高血清雌二醇 (E_2) 水平和骨密度, 增强骨强度, 抑制骨微结构退化。相较于单药组, 联合用药治疗 PMOP 效果更

好。对于自然衰老所致的骨质疏松症, 淫羊藿 - 女贞子通过上调相关骨调节因子的蛋白表达, 增加 OPG/RANKL, 平衡了骨质疏松症大鼠的骨重建^[25]。除此以外, 淫羊藿 - 女贞子还可改善糖皮质激素引起的骨质疏松 (GIOP), 其抗骨质疏松的生物活性组分为淫羊藿总黄酮、女贞子总环烯醚萜和总黄酮, 两药联合后 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4 的 mRNA 和蛋白表达升高, Smad7 的 mRNA 和蛋白表达减少, 证明淫羊藿 - 女贞子对于 GIOP 预防机制是通过激活 TGF- β 1/Smads 信号通路^[26]。同样, 对于维甲酸所致骨质疏松症, 淫羊藿 - 女贞子仍然能显著改善骨矿含量, 提高骨生物力学性能^[27]。淫羊藿 - 女贞子可联合碳酸钙增加 PMOP 大鼠骨密度, 作用机制可能与上调低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 有关^[28]。

1.4 淫羊藿和仙茅

淫羊藿又称为仙灵脾, 以仙茅与仙灵脾为主的方剂, 称为二仙汤, 具有温肾阳、补肾精的功效。研究^[29]发现, 相较淫羊藿单药, 二仙汤有效性和安全性更优, 二仙汤对骨密度和骨结构的改善更为显著 ($P < 0.01$), 子宫、乳腺和阴道的不良反应发生率更小。Wong 等^[30]也同样发现, 二仙汤比淫羊藿及仙茅单药具有更好的骨保护作用, 并证明是通过激活雌激素受体 - α 和雌激素受体 - β 介导的信号通路实现。还有其他研究^[31-32]表明, 二仙汤可以通过蛋白激酶 B/ 重组与合成蛋白 / 血红素加氧酶 -1 (AKT/NRF2/HO-1) 信号通路减少肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 的产生, 从而抑制成骨细胞凋亡, 还在磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 (PI3K-AKT) 信号、雌激素信号、Ca 信号等通路共同作用下, 发挥了一定的抗骨质疏松作用。Wang 等^[33]筛选出二仙汤中阿魏酸、仙茅苷等 13 种成分, 认为其可能是二仙汤抗骨质疏松症的核心活性成分。

1.5 淫羊藿和黄芪

黄芪具有补气升阳之功效, 常用于气虚乏力, 临床上常与淫羊藿配伍使用。孔令岩等^[34]发现, 与单味药组相比, 淫羊藿总黄酮配伍黄芪多糖可以显著改善 PMOP 大鼠的骨密度、血 Ca、血 P 和骨钙素水平 ($P < 0.05$)。将淫羊藿与黄芪按一定比例 (1:0, 2:1, 1:1, 1:2, 0:1) 配伍后发现, 淫羊藿苷等多种抗骨质疏松活性成分的含量增加, 其中以 1:1 的配伍比例作用最明显^[35]。

壮骨方是以淫羊藿、黄芪为主的中药复方,给药3个月后,OVX大鼠骨密度有不同程度的提高,其中高剂量组最显著($P < 0.01$),通过增加骨形成/骨吸收比,平衡骨代谢,改善骨微观结构完整性。壮骨方对PMOP的疗效与瘦蛋白(leptin)、生长激素释放肽(ghrelin)、肽YY的表达有关,这些物质可以影响胃肠道能量代谢,进而影响骨代谢^[36]。同时,研究发现当淫羊藿、黄芪、当归以质量比5:5:1配伍时,对PMOP大鼠具有良好的骨保护作用^[37]。

2 痴呆症

《素问·调经论篇》云:“血并于下,气并于上,乱而喜忘”,表明邪热炽盛,化生热毒,邪热灼津,毒损络脉,脑窍失养,元神失用,因而健忘、反应迟钝,而成痴呆。痴呆患者常见脾虚痰浊证、热毒血瘀证、脾肾两虚证^[38]。最常见的痴呆症包括阿尔茨海默病和血管性痴呆。阿尔茨海默病是一种不可逆的神经退行性疾病,以进行性记忆丧失、认知功能障碍为特征,其机制与细胞外 β -淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑相关。血管性痴呆是由脑血管病引起的缺血性或出血性脑损伤导致的认知功能丧失^[44]。淫羊藿配伍制剂通过调节相关炎症因子表达,抑制氧化应激反应,减少A β 的沉积,从而改善认知。

《日华子本草》曰:“淫羊藿治老人昏耄,中年健忘”。而肾气不足,五脏之气皆不足,且气血虚衰,久而血虚血瘀,上扰头部,造成痴呆,《本草纲目拾遗》谓:“人参补气第一,三七补血第一”,人参“大补元气,补脾益肺”,三七通脉行瘀,淫羊藿常与这两药配伍补肾活血。黄芪补气健脾,升清降浊,取其气旺则血行,其也常与淫羊藿配伍使用。痰瘀阻络,气血不能上荣于脑,也会诱发痴呆,所以淫羊藿可配伍石菖蒲“补肝益心,去湿逐风,除痰消积”,从而化痰祛浊,醒脑开窍。

2.1 淫羊藿和三七

淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分,常作为质量控制物质,为黄酮苷类化合物。三七总皂苷从五加科植物三七中提取而来,由三七皂苷R1、人参皂苷Rg1、人参皂苷Re等化合物组成^[1]。淫羊藿苷-三七总皂苷能显著改善缺血再灌注大鼠的认知功能,降低血液黏度,抑制氧化应激反

应,减少海马CA1区锥体神经元细胞凋亡,提示淫羊藿苷与三七总皂苷联合应用对血管性痴呆具有防治作用,且单独使用淫羊藿苷或三七总皂苷不能明显改善认知损害^[39]。A β 在大脑中的积累是阿尔茨海默病发病的主要因素,体外实验用A β 25-35处理PC12细胞,建立阿尔茨海默病细胞模型。发现淫羊藿苷-三七总皂苷可协同抑制A β 25-35诱导的PC12细胞早期凋亡,且联合效果显著优于单药($P < 0.05$)^[40]。淫羊藿苷-三七总皂苷改善阿尔茨海默病小鼠记忆障碍的机制还可能与调节肠道微生物多样性有关。研究^[41]发现,阿尔茨海默病组的细菌多样性最低,给药组的细菌多样性明显增加。经中剂量淫羊藿苷($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)-三七总皂苷($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗后,可能下调巨噬细胞炎性蛋白3蛋白(MIPT3)的表达,上调抑癌蛋白(TCHP)的表达,从而抑制老年斑形成及A β 沉积。

2.2 淫羊藿和人参

气虚、血瘀、脑血管闭塞是血管性痴呆的病因改变。人参-淫羊藿复方可改善血管性痴呆患者的认知功能障碍、神经功能损害、血液黏度,提高日常生活能力,治疗血管性痴呆的有效率达75%^[42]。两药的活性成分,人参总皂苷联合淫羊藿苷治疗血管性痴呆大鼠3周后,能提高大鼠的学习记忆能力,提高脑组织超氧化物歧化酶(SOD)水平($P < 0.05$),降低丙二醛(MDA)含量($P < 0.01$),清除血管性痴呆大鼠大脑自由基,防止氧化应激引起的海马CA1区神经细胞凋亡^[43]。

近年来,大量实验针对人参、淫羊藿、远志、莪术(GEPT)4种药物提取物改善阿尔茨海默病症状进行多靶点、多机制研究。首先,GEPT可通过抑制早老素基因1(PS1),促进胰岛素降解酶和神经内肽酶降低阿尔茨海默病小鼠的A β 水平^[44]。其次,GEPT还可有效提高小鼠脑内突触素(SYP)的表达,SYP是突触囊泡蛋白,突触丢失的速度与阿尔茨海默病的进展直接相关,GEPT通过保护突触从而改善小鼠的空间学习和记忆能力^[45]。也有研究^[46]认为该疗效与保护大脑胆碱能神经元、减轻氧化应激损伤有关。此外,Tau蛋白磷酸化与阿尔茨海默病患者神经元细胞病理相关,细胞周期蛋白依赖性激酶5(CDK5)和蛋白磷酸酶2A(PP2A)是导致Tau蛋白异常磷酸化的主要

酶, GEPT 可以通过抑制 CDK5, 激活 PP2A, 从而抑制海马神经元中 Tau 蛋白的异常过度磷酸化, 减缓阿尔茨海默病进程^[47]。最后, GEPT 还可增加阿尔茨海默病转基因小鼠海马中 PI3K、AKT、葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 和 GLUT3 的表达, 通过增加大脑葡萄糖摄取与转运, 改善胰岛素信号通路, 防止大脑葡萄糖代谢损伤^[48]。

2.3 淫羊藿、黄芪和葛根

脑铁水平异常升高, 会导致神经元死亡诱发阿尔茨海默病。淫羊藿、黄芪和葛根有效成分能够调节脑铁代谢相关的蛋白——二价金属转运体 1 (DMT1) 和膜铁转运蛋白 1 (FPN 1), 缓解小鼠脑组织铁超载和 A β 沉积, 有效改善小鼠学习记忆障碍^[49]。铁调素 (HAMP) 浓度升高会抑制肠道铁吸收, 增加肝细胞、骨髓细胞和巨噬细胞对铁的摄取, 促进铁的储存和利用。淫羊藿、黄芪、葛根的活性成分可能通过 HAMP 介导的途径, 有效缓解铁超载, 促进淀粉样前体蛋白水解中关键酶人解整合素样金属蛋白酶 10 (ADAM10) 和 ADAM17 的表达, 抑制 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (BACE1), 减少 A β 沉积, 从而减缓阿尔茨海默病进展^[50]。三药联合还可下调转铁蛋白 (TF)、转铁蛋白受体 1 (TFR1), 上调铜蓝蛋白 (CP)、亚铁氧化酶 (HEPH) 等铁代谢蛋白的表达, 减轻铁超载情况下的中枢神经系统损伤, 改善记忆和认知功能下降^[51]。

2.4 淫羊藿和石菖蒲

β - 细辛醚是石菖蒲的重要成分, 淫羊藿苷和 β - 细辛醚联合应用可能通过诱导线粒体自噬降解, 改善线粒体的功能, 减少阿尔茨海默病的病理损伤。淫羊藿苷联合 β - 细辛醚使大脑中 A β 40 和 A β 42 的含量显著降低 ($P < 0.01$)。治疗后可以增加自噬相关蛋白 (Beclin-1、PINK1、P/Par-kin) 的表达, 减少病理代谢产物淀粉样前体蛋白、A β 、SYP 和 BACE1 的表达, 改善阿尔茨海默病小鼠学习能力和认知缺陷。此外, 联合治疗还可增加突触蛋白的表达, 疗效优于单药治疗^[52]。

2.5 淫羊藿、女贞子和槲皮素

糖尿病可引起中枢神经系统损害, 患者表现出学习、记忆、思考和推理能力下降, 称为糖尿病认知功能障碍, 齐墩果酸是从女贞子中分离提取的一种三萜类化合物。槲皮素是一种黄酮醇类化合物, 在植物界分布广泛。研究发现槲皮素、

齐墩果酸、淫羊藿苷及其配伍可减轻高糖培养的海马神经元凋亡, 可能是通过抑制 p38MAPK 和 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 信号通路的激活而实现。且三药联用时, 对 JNK 信号通路的抑制作用比两药组和单药组更强^[53]。

3 性功能障碍

《素问·上古天真论篇》中有过记载: “丈夫二八, 肾气盛, 天癸至, 精气溢泄, 阴阳合, 故能有子”。肾中之精气的充足乃阴茎勃起的重要条件, 阳痿等男性性功能障碍根源乃肾虚, 阴虚燥热、湿热、毒邪壅结、气滞、淤血是其主要致病因素。勃起功能障碍是男性常见性功能障碍, 睾酮 (T) 水平低下是重要诱因, 其中阴茎平滑肌舒张信号通路包括一氧化氮 / 环磷酸鸟苷 (NO/cGMP) 通路和阴茎平滑肌收缩信号通路, 其外周递质包括血管紧张素 II 等在阴茎勃起过程中发挥主要调控作用^[54]。淫羊藿配伍制剂通过减少活性氧 (ROS) 产生, 抑制细胞凋亡, 减少线粒体及内质网损伤, 提高 T 水平, 并上调 NO 水平, 促进阴茎勃起。

《神农本草经》记载: “淫羊藿主阳痿绝伤, 茎中痛”, 巴戟天主大风邪气, 阳痿不起, 真阳不足者宜之, 两药配伍, 相须为用, 补火助阳, 常用于治疗肾阳亏虚之阳痿。淫羊藿配伍菟丝子最早载于《中国民间疗法》, 用于补肾阳、固肾精, 二者一补一固, 相得益彰。《雷公炮制药性解》谓: “车前子主淋漓癃闭, 阴茎肿痛”, 淫羊藿配伍车前子可通过渗湿止泻, 从而强阴益精。除此以外, 淫羊藿和补血圣药当归配伍也可补肾益气, 和血通脉。

3.1 淫羊藿和巴戟天

《神农本草经》记载, 淫羊藿主阳痿绝伤, 茎中痛。巴戟天主大风邪气, 阳痿不起, 真阳不足者宜之。两药配伍常用于治疗肾阳亏虚之阳痿。张圭珍等^[55]筛选出淫羊藿 - 巴戟天治疗勃起功能障碍的有效成分, 包括槲皮素、山柰酚、木犀草素、谷甾醇等。这些活性成分通过影响 PI3K-AKT 等信号通路, 刺激磷酸化蛋白激酶 (p-AKT) 的表达, 调节阴茎平滑肌细胞, 减少精氨酸酶、腺苷脱氨酶和乙酰胆碱酯酶的活性, 上调 NO 水平, 抑制磷酸二酯酶 -5 (PDE-5) 活性, 诱导海绵体平滑肌松弛, 从而促进阴茎勃起, 可能是淫羊藿 - 巴

戟天治疗勃起功能障碍的机制。

3.2 淫羊藿和人参

人参常用于气血亏虚、阳痿宫冷^[56]。Etana 是由淫羊藿、人参等 5 种中药组成的复方制剂，给药后 ($7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对雄性大鼠阴茎勃起指数较西地那非 ($0.36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 有显著改善作用 ($P < 0.001$)，且优于复方中各单一组分，在急性和亚急性毒性实验中显示出良好的安全性。其作用机制可能是由于淫羊藿苷促进海绵体 NO 的释放，人参皂苷作用于下丘脑和垂体，增加血浆卵泡刺激素 (FSH) 和促黄体生成素 (LH)，从而激活睾丸，增加 T 水平促进精子形成^[57]。温肾生精汤由人参、锁阳、淫羊藿等 7 味药材构成，可抑制生精小管上皮细胞凋亡及成熟精子早期凋亡，减少环孢素导致雄性小鼠的精子损伤^[58]。淫羊藿和人参配伍还可以提高慢性前列腺炎患者的生活质量，一定程度上改善性功能^[59]。但也有研究^[60]证明高浓度淫羊藿苷和人参皂苷 CK ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 对精子的致死作用明显，使用时需要控制剂量。

3.3 淫羊藿和仙茅

在环磷酸胺致少精子症小鼠模型中，二仙汤减少氧化应激损伤，从而增加精子浓度，改善精子活力^[61]。同样，在奥硝唑诱导的弱精子症大鼠模型中，低、中、高剂量组的二仙汤分别将精子活力提高了 45.51%，49.43% 和 58.31%，与模型组比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)，逆转了弱精子症大鼠睾丸和附睾的形态异常和组织紊乱^[62]。

3.4 淫羊藿和当归

淫羊藿和当归的乙醇提取物可改善大鼠的精子数量和活力，治疗组的 SOD 水平显著高于模型组 ($P < 0.05$)，氧化应激会导致精子形态、活力、浓度和 DNA 完整性异常，因此淫羊藿-当归通过清除自由基，减少 ROS，恢复睾丸内分泌调节^[63]。

3.5 淫羊藿和菟丝子

菟丝子临床常用于肝肾不足，阳痿遗精，遗尿尿频。八子补肾方由菟丝子、枸杞、淫羊藿等中药组成，可以改善小鼠精子质量，逆转睾丸恶化，使血清还原型谷胱甘肽 / 氧化型谷胱甘肽 (GSH/GSSG)、T、E₂ 和 FSH 水平升高，MDA、TNF- α 和 8-羟基去氧鸟苷 (8-OH-DG) 水平降低，通过减少炎症反应调节衰老小鼠的性功能。八子补肾方可降低衰老睾丸组织中 P53、

诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 NF- κ B-PP65 的表达，上调沉默调节蛋白 6 (Sirt6) 和 CYP19 的表达，从而减少精母细胞凋亡和精子 DNA 断裂，延缓生殖衰老^[64]。

3.6 淫羊藿和车前子

勃起功能障碍是原发性高血压的常见并发症，可能与微血管内皮损伤、海绵状平滑肌细胞异常有关。淫羊藿和车前子配伍给药后可显著提高原发性高血压大鼠海绵体的血管紧张素-(1-7) [Ang(1-7)]、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和 NO 水平以及上调 ACE2、Mas 受体和 nNOS 的表达。证明淫羊藿和车前子配伍可以通过调节 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴，改善原发性高血压所致的勃起功能障碍^[65]。

3.7 淫羊藿其他配伍与制剂

淫羊藿苷配伍金盏花素对于原发性高血压导致的勃起功能障碍也有一定疗效，且配伍比单药效果更好^[66]。日本的非处方药 LEOPIN ROYAL 含淫羊藿等 6 种中药，通过临床试验发现，给药 6 个月后，可以明显改善勃起功能障碍患者的勃起功能，但血清中雄激素水平没有显著变化，可能与雄激素以外的机制有关，如通过促进 NO 合成从而舒张外周血管^[67]。泰国制剂 Cappra 以淫羊藿、锁阳、红花、肉苁蓉为主要成分，针对 61 例勃起功能障碍患者，Cappra 组的国际勃起功能指数调查表 (IIEF) 评分有改善，最常见的不良反应是轻度头晕，但发生率与安慰剂组差异无统计学意义 (13.3% Cappra vs. 9.6% 安慰剂)^[68]。

4 结语及展望

虽然我国临床常用的中药只有几百种，但通过合理的配伍，约有 10 万个方剂用于治疗各种疾病。近年来，部分研究者开始关注中药配伍效应，包括药对和方剂。本研究通过综述淫羊藿的配伍针对骨质疏松症、痴呆症、男性功能障碍等老年性疾病的药理作用，发现在各个疾病中淫羊藿配伍使用的药理活性优于单药使用。其中研究较多的为淫羊藿-巴戟天、淫羊藿-三七、淫羊藿-仙茅、淫羊藿-女贞子等配伍中生物活性成分的变化及药理作用 (表 1)。作为常用药对，淫羊藿威灵仙、淫羊藿肉苁蓉、淫羊藿鸡血藤在《本草求真》《日华子本草》等典籍中均有记载，但研究较少。

表1 淫羊藿配伍治疗老年性疾病的作用与机制

Table 1. Pharmacological action and mechanism of compatibility of epimedium

配伍	治疗疾病	研究对象	作用	机制	参考文献
淫羊藿-骨碎补	骨质疏松症	骨质疏松症大鼠、MC3T3-E1细胞	抑制破骨细胞形成、增加骨密度	CRE \uparrow 、NF- κ B \downarrow	[17-18]
淫羊藿-杜仲	骨质疏松症	骨质疏松症大鼠、BMSCs	增加骨密度、减轻骨小梁结构病理改变；促进BMSCs增殖，刺激BMSCs的成骨分化	TLR4 \downarrow 、ESR1/ER α \uparrow 、BMP/Smad \uparrow 、BMP- MAPK \uparrow	[19-21]
淫羊藿-女贞子	骨质疏松症	骨质疏松症大鼠	提高骨密度、增加骨强度、改善骨矿含量、抑制骨微结构退化、调控骨重建稳态	OPG/RANKL \uparrow 、 TGF- β 1/Smads \uparrow	[24-27]
淫羊藿-黄芪	骨质疏松症	骨质疏松症大鼠	提高骨密度、平衡骨代谢，改善骨微结构完整性	Leptin \uparrow 、Ghrelin \uparrow 、 PYY \uparrow	[34-37]
淫羊藿-仙茅	骨质疏松症	骨质疏松症大鼠、PMOP患者	改善骨质疏松症大鼠骨密度和骨结构	TNF- α \downarrow	[29-33]
	男性功能障碍	弱精子大鼠	改善弱精子症大鼠睾丸和附睾的形态异常和组织紊乱	DJ-1 \uparrow	[61-62]
淫羊藿-巴戟天	男性功能障碍	性功能障碍男性患者	改善性功能障碍男性精液指标	PI3K-AKT \uparrow 、NO \uparrow 、 PDE-5 \downarrow	[55]
淫羊藿-当归	男性功能障碍	雄性弱精子大鼠	恢复雄性大鼠睾丸内分泌调节，改善精子质量和活力	自由基 \downarrow 、ROS \downarrow	[63]
淫羊藿-菟丝子	男性功能障碍	弱精子小鼠	改善弱精子小鼠睾丸和精子质量，调节精浆环境，平衡性激素水平	GSH/GSSG \uparrow 、T \uparrow 、 E $_2$ \uparrow 、FSH \uparrow 、MDA \downarrow 、 TNF- α \downarrow 、8-OH-DG \downarrow 、 P53 \downarrow 、NF- κ B-PP65 \downarrow	[64]
淫羊藿-车前子	男性功能障碍	雄性高血压大鼠	改善大鼠勃起功能	ACE2/Ang(1-7)/MAS \uparrow 、 eNOS \uparrow 、nNOS \uparrow	[66]
淫羊藿-人参	男性功能障碍	雄性大鼠、精子损伤雄性小鼠、前列腺炎患者、新鲜液化的精液	增加雄性大鼠勃起功能；改善精子损伤雄性小鼠精子数量、活力、形态；改善前列腺炎患者临床症状，进而改善性功能	NO \uparrow 、FSH \uparrow 、LH \uparrow 、T \uparrow	[57-60]
	认知功能障碍	血管性痴呆患者、血管性痴呆大鼠	改善血管性痴呆患者的认知功能障碍；提高血管性痴呆大鼠的学习记忆能力	SOD \uparrow 、MDA \downarrow 、自由 基 \downarrow 、ROS \downarrow	[43]
淫羊藿、人参、远志、菝葜	认知功能障碍	阿尔茨海默病小鼠	提高阿尔茨海默病小鼠的学习记忆能力	PS1 \downarrow 、SYP \uparrow 、CDK5 \downarrow 、 PP2A \uparrow 、PI3K \uparrow 、 AKT \uparrow 、GLUT1 \uparrow 、 GLUT3 \uparrow	[44-48]
淫羊藿-三七	认知功能障碍	血管性痴呆大鼠、PC12细胞、阿尔茨海默病小鼠	改善缺血再灌注大鼠的学习能力和认知功能；改善阿尔茨海默病小鼠记忆障碍	肠道微生物多样性 \uparrow 、 MIPT3 \downarrow 、NF- κ B \downarrow 、 MAPK \downarrow 、TCHP \uparrow	[39-41]
淫羊藿-石菖蒲	认知功能障碍	阿尔茨海默病小鼠	改善阿尔茨海默病小鼠学习能力和认知缺陷	Beclin-1 \uparrow 、PINK1 \uparrow 、 P/Par-kin \uparrow	[52]

续表1

配伍	治疗疾病	研究对象	作用	机制	参考文献
淫羊藿、黄芩、葛根	认知功能障碍	阿尔茨海默病小鼠	改善阿尔茨海默病小鼠学习记忆障碍	DMT1↑、FPN 1↑、HAMP↑、ADAM10↑、ADAM17↑、HEPH↑、BACE1↓、TF↓、TFR1↓	[49-51]
淫羊藿、女贞子、槲皮素	认知功能障碍	海马神经元	减少海马神经元凋亡	JNK↓	[53]

淫羊藿的配伍研究中多为药效学研究，今后还可以从以下方面拓展：①分离分析淫羊藿配伍后活性成分的改变。在体外，中药配伍煎煮的过程中可能会发生复杂的物理和化学反应，导致活性成分发生质或量的变化，在体内，不同成分可能影响体内的吸收、分配、代谢和排泄，因此，有必要对配伍制剂的活性成分进行研究；②可以采用多角度评价淫羊藿配伍药效，如单药和药对的比较；药对和方剂之间的比较；不同配伍比例、不同提取方法的比较；同一药对的不同炮制品的比较；③通过药理研究，解释淫羊藿配伍产生协同作用的机制，阐明配伍如何发挥增效减毒的作用；④根据疾病不同证型，评价淫羊藿配伍制剂药效，探讨潜在机制。通过系统的实验室研究和临床研究，为淫羊藿的开发提供线索，更好地服务于临床。

参考文献

- 1 中国药典 2020 年版 . 一部 [S]. 2020: 340.
- 2 Wu B, Xiao X, Li SS, et al. Transcriptomics and metabonomics of the anti-aging properties of total flavones of *Epimedium* in relation to lipid metabolism[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 229: 73-80. DOI: 10.1016/j.jep.2018.09.039.
- 3 Fan C, Yang Y, Liu Y, et al. ICA displays anticancer activity against human esophageal cancer cells via regulating endoplasmic reticulum stress-mediated apoptotic signaling[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 1-15. DOI: 10.1038/srep21145.
- 4 Chen B, Niu SP, Wang ZY, et al. Local administration of icariin contributes to peripheral nerve regeneration and functional recovery[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(1): 84-89. DOI: 10.4103/1673-5374.150711.
- 5 Kou Y, Wang Z, Wu Z, et al. *Epimedium* extract promotes

peripheral nerve regeneration in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 954798. DOI: 10.1155/2013/954798.

- 6 Yan N, Wen DS, Zhao YR, et al. *Epimedium sagittatum* inhibits TLR4/MD-2 mediated NF-κB signaling pathway with anti-inflammatory activity[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 303-318. DOI: 10.1186/s12906-018-2363-x.
- 7 Zhang L, Xu AL, Yang S, et al. In vitro screening and toxic mechanism exploring of leading components with potential hepatotoxicity of *Herba Epimedii* extracts[J]. Toxicol In Vitro, 2020, 62: 104660. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.104660.
- 8 Hwang YH, Yang HJ, Yim NH, et al. Genetic toxicity of *Epimedium koreanum* Nakai[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 87-90. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.050.
- 9 Qiu J. Traditional medicine: a culture in the balance[J]. Nature, 2007, 448(7150): 126-128. DOI: 10.1038/448126a.
- 10 Spinella M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines[J]. Altern Med Rev, 2002, 7(2): 130-137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11991792/>.
- 11 Ung CY, Li H, Cao ZW, et al. Are herb-pairs of traditional Chinese medicine distinguishable from others? Pattern analysis and artificial intelligence classification study of traditionally defined herbal properties[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111: 371-377. DOI: 10.1016/j.jep.2006.11.037.
- 12 王凌, 尤鸿美, 潘雪银, 等. 老年性疾病通过 cGAS-STING 通路调控衰老相关分泌表型 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(4): 450-454. [Wang L, You HM, Pan XY, et al. Senile disease regulates aging-related secretion phenotype through cGAS-STING pathway[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2021, 37(4): 450-454.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.04.002.

- 13 Qadir A, Liang S, Wu Z, et al. Senile osteoporosis: the involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 349. DOI: 10.3390/ijms21010349.
- 14 Hoang CL, Ha GH, Pham KTH, et al. Global mapping of interventions to improve quality of life of patients with Alzheimer's disease during 1990–2018[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, 48(5–6): 221–233. DOI: 10.1159/000505741.
- 15 Camacho ME, Reyes-Ortiz CA. Sexual dysfunction in the elderly: age or disease?[J]. *Int J Impot Res*, 2005, 17(1): S52–S56. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901429.
- 16 葛继荣, 王和鸣, 郑洪新, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1717–1725. [Ge JR, Wang HM, Zheng HX, et al. Traditional Chinese medicine expert consensus on the prevention and treatment of primary osteoporosis (2020)[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2020, 26(12): 1717–1725.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–7108.2020.12.001.
- 17 陈锋, 章晓云, 陈跃平, 等. 基于网络药理学及生物信息学研究骨碎补–淫羊藿治疗骨质疏松的作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(5): 727–734. [Chen F, Zhang XY, Chen YP, et al. Study on the mechanism of the *Drynariae Rhizoma-Epimedii Folium* in the treatment of osteoporosis based on network pharmacology and bioinformatics[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2021, 27(5): 727–734.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–7108.
- 18 Rebhun JF, Du Q, Hood M, et al. Evaluation of selected traditional Chinese medical extracts for bone mineral density maintenance: a mechanistic study[J]. *J Tradit Complement Med*, 2018, 9(3): 227–235. DOI: 10.1016/j.jtcme.2017.07.004.
- 19 郑自然, 唐仕欢. 骨质疏松症与骨性关节炎中医治疗方剂用药规律比较分析[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(16): 3172–3175. [Zheng ZR, Tang SH. Comparative analysis on composition principles of traditional Chinese medicine prescriptions for osteoporosis and osteoarthritis[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2014, 39(16): 3172–3175.] DOI: 10.4268/cjcm20141633.
- 20 杜鹏, 肖润梅, 陈勇. 淫羊藿总黄酮、杜仲总黄酮对维甲酸所致小鼠骨质疏松的实验研究[J]. *湖北大学学报(自然科学版)*, 2005, 27(4): 392–394. [Du P, Xiao RM, Chen Y. Effects of *Epimedium sagittatum* flavonoids and *Eucommia ulmoides* flavonoids on osteoporosis mice induced by retinoic acid[J]. *Journal of Hubei University (Natural Science Edition)*, 2005, 27(4): 392–394.] DOI: 10.3969/j.issn.1000–2375.2005.04.024.
- 21 Li JC, Liang XZ, Luo D, et al. Study on the molecular mechanism of BuShenHuoXue capsule in treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1680. DOI: 10.21037/atm-20-7040.
- 22 张凌风, 洪雅丹, 骆嫣, 等. HPLC法测定杜仲–淫羊藿药对中8个化学成分的含量[J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(5): 772–779. [Zhang LF, Hong YD, Luo Y, et al. Simultaneous determination of eight ingredients in drug pair of *Eucommiae Cortex* and *Epimedii Folium* by HPLC[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2019, 39(5): 772–779.] DOI: 10.16155/j.0254–1793.2019.05.02.
- 23 Jihnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (Suppl 2): S3–7. DOI: 10.1007/s00198–004–1702–6.
- 24 Chen Y, Li X, Tang X, et al. Combined extracts of *Herba Epimedii* and *Fructus Ligustri Lucidi* rebalance bone remodeling in ovariectomized rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019: 1596951. DOI: 10.1155/2019/1596951.
- 25 唐秀凤, 高莹莹, 李晓曦, 等. 淫羊藿女贞子配伍对自然衰老骨质疏松大鼠骨调节因子表达的影响研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(3): 529–532. [Tang XF, Gao YY, Li XX, et al. Effects of the combination of *Herba Epimedii* and *Fructus Ligustri Lucidi* on bone regulatory factor in senile osteoporosis rats[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2021, 32(3): 529–532.] DOI: 10.3969/j.issn.1008–0805.
- 26 Yang Y, Nian H, Tang X, et al. Effects of the combined *Herba Epimedii* and *Fructus Ligustri Lucidi* on bone turnover and TGF- β 1/Smads pathway in GIOP rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 201: 91–99. DOI: 10.1016/j.jep.2017.02.033.
- 27 Liu RH, Kang X, Xu LP, et al. Effects of the combined extracts of *Herba Epimedii* and *Fructus Ligustri Lucidi* on bone mineral content and bone turnover in osteoporotic rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 112–117. DOI: 10.1186/s12906–015–0641–4.

- 28 陈浩凡, 林秋雄, 李宗文, 等. 钙联合淫羊藿及女贞子对低骨密度大鼠的改善作用研究 [J]. 中国药师, 2020, 23(12): 2403–2408. [Chen HF, Lin QQ, Li ZW, et al. Ameliorative effect of calcium combined with *Epimedium* and *Fructus Ligustri ligustri* in rats with low bone density[J]. China Pharmacist, 2020, 23(12): 2403–2408.] DOI: 10.3969/j.issn.1008–049X.
- 29 Xue L, Wang Y, Jiang Y, et al. Comparative effects of er-xian decoction, *Epimedium* herbs, and icariin with estrogen on bone and reproductive tissue in ovariectomized rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012: 241416. DOI: 10.1155/2012/241416.
- 30 Wong KC, Lee KS, Luk HK, et al. Er-xian decoction exerts estrogen-like osteoprotective effects *in vivo* and *in vitro*[J]. Am J Chin Med, 2014, 42(2): 409–426. DOI: 10.1142/S0192415X1450027X.
- 31 Wang N, Xin H, Xu P, et al. Erxian decoction attenuates TNF- α induced osteoblast apoptosis by modulating the Akt/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 988. DOI: 10.3389/fphar.2019.00988.
- 32 Yang L, Fan L, Wang K, et al. Analysis of molecular mechanism of erxian decoction in treating osteoporosis based on formula optimization model[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6641838. DOI: 10.1155/2021/6641838.
- 33 Wang N, Xu P, Wang X, et al. Integrated pathological cell fishing and network pharmacology approach to investigate main active components of Er-Xian decoction for treating osteoporosis[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 241: 111977. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111977.
- 34 孔令岩, 柴仪, 李倩, 等. 淫羊藿总黄酮和黄芪多糖配伍对骨质疏松大鼠的保护作用 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(4): 24–26, 31. [Kong LY, Chai Y, Li Q, et al. Protective effect of the compatibility of *Epimedium* Flavonoids and *Astragalus* polysaccharides on osteoporosis rats[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, 2021, 29(4): 24–26, 31.] <https://doc.taixueshu.com/journal/20210045zgzygsk.html>.
- 35 罗毅, 杨俊, 马郁文, 等. 高效液相色谱法测定淫羊藿与黄芪配伍后淫羊藿苷煎出量的变化 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(3): 362–363. [Luo Y, Yang J, Ma WY, et al. Determination of the changes in the decocted amount of icariin after the compatibility of *Epimedium* and *Astragalus* by HPLC[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2006, 26(3): 362–363.] DOI: 10.3321/j.issn:1001–5213.2006.03.063.
- 36 Chen Y, Bai R, Chen W, et al. Zhuang-Gu-Fang treats osteoporosis in ovariectomized rats by increasing the osteogenesis-related factors Leptin, Ghrelin, and PYY[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8164064. DOI: 10.1155/2020/8164064.
- 37 Xie QF, Xie JH, Dong TT, et al. Effect of a derived herbal recipe from an ancient Chinese formula, Danggui Buxue Tang, on ovariectomized rats[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(3): 567–575. DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.041.
- 38 王晶, 于跃怡, 杨宏伟, 等. 路易体痴呆与阿尔茨海默病中医证候及脑葡萄糖代谢对比研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(3): 397–405. [Wang J, Yu YY, Yang HW, et al. Comparison of traditional Chinese medicine patterns and brain glucose metabolism between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2023, 46(3): 397–405.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–2157.2023.03.017.
- 39 Zheng M, Qu L, Lou Y. Effects of icariin combined with *Panax notoginseng* saponins on ischemia reperfusion-induced cognitive impairments related with oxidative stress and CA1 of hippocampal neurons in rat[J]. Phytother Res, 2008, 22(5): 597–604. DOI: 10.1002/ptr.2276.
- 40 Zhang T, Zhang Z, Dong K, et al. Yizhijianao Granule and a combination of its effective monomers, icariin and *Panax notoginseng* saponins, inhibit early PC12 cell apoptosis induced by beta-amyloid (25–35)[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(24): 1845–1850. DOI: 10.3969/j.issn.1673–5374.2012.24.001.
- 41 Zhang T, Dong K, Xiao L, et al. Effects of Co-administration of icariin and *panax notoginseng* saponins on intestinal microbiota and hippocampal protein expression in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 2169–2179. DOI: 10.2147/NDT.S253972.
- 42 王发渭, 郝爱真, 王治宽, 等. 人参和淫羊藿复方中药治疗血管性痴呆的作用途径 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(31): 152–153. [Wang FW, Hao AZ, Wang ZK, et al. Mechanism of compound *ginseng* and *epimedium* in the treatment of vascular dementia[J]. Chinese Journal

- of Tissue Engineering Research, 2006, 10(31): 152–153.] DOI: 10.3321/j.issn:1673–8225.2006.31.063.
- 43 郑彩霞, 李喜平, 陈丽萍. 人参总皂苷联合淫羊藿苷对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马神经细胞凋亡的影响研究[J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1444–1447. [Zheng CX, Li XP, Chen LP. Effects of total Saponins of *Panax Ginseng* combined with icariin on learning, memory and apoptosis of hippocampal neural cells in vascular dementia rats[J]. China Pharmacist, 2014, 17(9): 1444–1447.] DOI: 10.3969/j.issn.1008–049X.2014.09.002.
- 44 Tian J, Shi J, Zhang L, et al. GEPT extract reduces Abeta deposition by regulating the balance between production and degradation of Abeta in APPV717I transgenic mice[J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6(2): 118–131. DOI: 10.2174/156720509787602942.
- 45 Shi J, Tian J, Zhang X, et al. A combination extract of *ginseng*, *epimedium*, *polygala*, and *tuber curcuma* increases synaptophysin expression in APPV717I transgenic mice[J]. Chin Med, 2012, 7(1): 13–14. DOI: 10.1186/1749–8546–7–13.
- 46 Liu Z, Qain G, Mana L, et al. GAPT regulates cholinergic dysfunction and oxidative stress in the brains of learning and memory impairment mice induced by scopolamine[J]. Brain Behav, 2020, 10(5): e01602. DOI: 10.1002/brb3.1602.
- 47 Ni JN, Shi J, Zhang X K, et al. Effect of GAPT extract on expression of tau protein and its phosphorylation related enzymes in hippocampal neurons of APPV717I transgenic mice[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(8): 605–610. DOI: 10.1007/s11655–017–2545–7.
- 48 Mana L, Feng H, Dong Y, et al. Effect of Chinese herbal compound GAPT on the early brain glucose metabolism of APP/PS1 transgenic mice[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 1–13. DOI: 10.1177/2058738419841482.
- 49 Dong XH, Gao WJ, Kong WN, et al. Neuroprotective effect of the active components of three Chinese herbs on brain iron load in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(4): 1319–1327. DOI: 10.3892/etm.2015.2234.
- 50 Dong XH, Ma DX, Zhang TC, et al. The effect of TCM–induced HAMP on key enzymes in the hydrolysis of AD model cells[J]. Neurochem Res, 2021, 46(5): 1068–1080. DOI: 10.1007/s11064–021–03235–y.
- 51 Yu W, An S, Shao T, Xu H, et al. Active compounds of herbs ameliorate impaired cognition in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(23): 11186–11201. DOI: 10.18632/aging.102522.
- 52 Wang N, Wang H, Pan Q, et al. The combination of β –asarone and icariin inhibits amyloid– β and reverses cognitive deficits by promoting mitophagy in models of Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7158444. DOI: 10.1155/2021/7158444.
- 53 Yan B, Wang JB, Tian GQ. Efficacy of quercetin, oleanolic acid, icariin on apoptosis and mitogen–activated protein kinases signaling pathways in hippocampal neurons of Sprague–Dawley rats cultured with high glucose medium[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41(5): 732–738. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2021.05.008.
- 54 Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction[J]. Lancet, 2013, 381(9861): 153–165. DOI: 10.1016/j.pop.2019.02.006.
- 55 张圭珍, 霍巧玲, 王继升, 等. 网络药理学探讨淫羊藿–巴戟天药对治疗勃起功能障碍的潜在机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(15): 2275–2281. [Zhang GZ, Huo QL, Wang JS, et al. mechanism research of *Epimedium–Morinda* in treating erectile dysfunction based on network pharmacological method[J]. World Chinese Medicine, 2021, 16(15): 2275–2281.] DOI: 10.3969/j.issn.1673–7202.2021.15.01
- 56 Paik HJ, Choe S, Park NC. Effects of Korean red *ginseng* on semen parameters in male infertility patients: a randomized, placebo–controlled, double–blind clinical study[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(7): 490–495. DOI: 10.1007/s11655–015–2139–9.
- 57 Qinna N, Taha H, Matalka KZ, et al. A new herbal combination, Etana, for enhancing erectile function: an efficacy and safety study in animals[J]. Int J Impot Res, 2009, 21(5): 315–230. DOI: 10.1038/ijir.2009.18.
- 58 Pan X, Wang X, Wang X, et al. Protective effects of new Wenshen Shengjing Decoction on cyclosporine–induced impairment of testosterone synthesis and spermatogenic apoptosis[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 813–821. DOI: 10.3892/etm.2017.5473.
- 59 黄英, 魏辉, 程志刚, 等. 人参淫羊藿肠溶胶囊联合坦索罗辛治疗 IIIB 型前列腺炎的疗效观察[J]. 中外医学

- 研究, 2015, 13(10): 8–10. [Huang Y, Wei H, Cheng ZG, et al. Clinical effect of *Ginseng Epimedium* nteric capsules and tamsuiosin in the treatment of type IIIB prostatitis[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2015, 13(10): 8–10.] DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.10.004.
- 60 余宏亮, 常明秀, 曹恒海, 等. 人参皂苷 CK、淫羊藿苷对体外培养精子的剂量负荷试验 [J]. 中国工程科学, 2015, 17(6): 86–88. [Yu HL, Chang XM, Cao HH, et al. The lethal dose test of Ginsenoside CK and icariin for sperm in vitro[J]. Strategic Study of CAE, 2015, 17(6): 86–88.] DOI: 10.3969/j.issn.1009–1742.2015.06.019.
- 61 刘波, 李叶子, 吴琪, 等. 二仙汤对环磷酰胺致少精子症模型小鼠生殖功能的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(6): 547–552. [Liu B, Li YZ, Wu Q, et al. Effect of erxian decoction on cyclophosphamide-induced oligospermia in mice[J]. National Journal of Andrology, 2018, 24(6): 547–552.] DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2018.06.012.
- 62 Liu SM, Yao WL, Li CX, et al. Er-Xian decoction exhibits protective activity in a rat model of asthenospermia through a mechanism associated with DJ-1 protein upregulation[J]. J Physiol Pharmacol, 2021, 72(1): 97–103. DOI: 10.26402/jpp.2021.1.10.
- 63 Park HJ, Koo YK, Park MJ, et al. Restoration of spermatogenesis using a new combined herbal formula of *Epimedium koreanum* Nakai and *Angelica gigas* Nakai in an luteinizing hormone-releasing hormone agonist-induced rat model of male infertility[J]. World J Mens Health, 2017, 35(3): 170–177. DOI: 10.5534/wjmh.17031.
- 64 Li L, Chen B, An T, et al. BaZiBuShen alleviates altered testicular morphology and spermatogenesis and modulates Sirt6/P53 and Sirt6/NF- κ B pathways in aging mice induced by D-galactose and NaNO₂[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113810. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113810.
- 65 Zhang H, Liu Y, Rao L, et al. Upregulation of the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis by a combination of Yinyanghuo (*Herba Epimedii Brevicornus*) and Cheqianzi (*Semen Plantaginis*) improves erectile function in spontaneously hypertensive rats[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(5): 836–844. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2020.05.014.
- 66 Li Y, Jiang J, He Y, et al. Icariin combined with breviscapine improves the erectile function of spontaneously hypertensive rats[J]. J Sex Me, 2014, 11(9): 2143–2152. DOI: 10.1111/jsm.12614.
- 67 Nishimasue H, Kitamura T, Yamada D, et al. Improvement of symptoms of aging in males by a preparation LEOPIN ROYAL containing aged garlic extract and other five of natural medicines-comparison with traditional herbal medicines (Kampo)[J]. Aging Male, 2014, 17(2): 112–116. DOI: 10.3109/13685538.2013.771328.
- 68 Punyawudho B, Puttlerpong C, Wirotsaengthong S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of Cappa[®] for the treatment of mild or mild to moderate erectile dysfunction in Thai male[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2012, 10(2): 310–315. DOI: 10.4314/ajtcam.v10i2.16.

收稿日期: 2023 年 04 月 12 日 修回日期: 2023 年 05 月 12 日
 本文编辑: 钟巧妮 杨 燕