

淫羊藿导致男性不育毒性反应的考证与现代研究

王卫明^{1,2}, 刘亮², 徐红¹, 张贵君² (1.淄博山万杰医院, 山东 淄博 255213; 2.淄博万杰中医药研究所, 山东 淄博 255213)

摘要: 淫羊藿是治疗男性不育症、阳痿和精液异常的常用药, 而古文献记载其可导致男性不育, 有必要对此进行考证。古文献中淫羊藿导致男性不育是由于长期使用或适应人群、适应证选择不当导致的, 因此可定义为毒性反应。产地、品种、采收期可影响淫羊藿的质量, 可以确认的是箭叶淫羊藿是毒性品种。淫羊藿炮制可导致化学成分、药动学、药效学的改变, 因此炮制也是考虑的重点因素之一。淫羊藿多种成分对性激素、性器官、精液具有保护作用, 毒理实验中发现可损伤睾丸。

关键词: 淫羊藿; 男性不育; 毒性反应; 考证; 现代研究

中图分类号: R282 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)04-0508-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.026

引用本文: 王卫明, 刘亮, 徐红, 等. 淫羊藿导致男性不育毒性反应的考证与现代研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 508-512.

Textual Research and Modern Research on the Toxic Reaction of Epimedium Folium to Male Infertility

WANG Weiming^{1,2}, LIU Liang², XU Hong¹, ZHANG Guijun² (1.Zibo Bashan Wanjie Hospital, Zibo 255213, China; 2.Zibo Wanjie Institute of Traditional Chinese Medicine, Zibo 255213, China)

ABSTRACT: Epimedium Folium is a commonly used medicine in the treatment of male infertility, impotence and semen abnormalities. Ancient literature records that Epimedium Folium can lead to male infertility, it is necessary to make a textual research on it. In ancient literature, the reason of male infertility caused by Epimedium Folium is due to long-term use, or improper selection of population and indication, so it can be defined as toxic reaction. Origin, variety and harvest time can affect the quality of Epimedium Folium. It can be confirmed that *Epimedium sagittatum* (sieb.et Zucc.) Maxim. is a toxic variety. Processing of Epimedium Folium can lead to changes in chemical composition, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Therefore, processing is also one of the important factors to be considered. Many components of Epimedium Folium have protective effects on sex hormones, sexual organs and semen, while toxicological experiments have found that it can damage testis.

KEYWORDS: Epimedium Folium; male infertility; toxic reaction; textual research; modern research

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿 *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, 具有补肾阳的功效。在《神农本草经》中列为中品, 有治疗阳痿绝伤的作用^[1], 是治疗男性不育症的核心药物之一, 也是治疗阳痿和精液异常的高频药物之一^[2-4]。然而另有古文献记载淫羊藿可导致男性不育, 为避免类似马兜铃、关木通、细辛等肾毒性事件的发生^[5], 有必要对此进行考证。

1 古本草对淫羊藿毒性反应的记载

淫羊藿导致男性不育首载于《名医别录》: 丈夫久服, 令人无子, 但标注无毒^[6]。明代《本草汇言》指出: 老人昏耄失灵, 此药辛温发达鼓动相火, 凡意索情疲欲子而无其为者, 宜加用之; 并

指出: 如年少之人血热气强精盛力充者, 服之阴阳频举意念妄为交御多而精血走耗, 不惟无子且损年^[7]。缪希雍^[8]也认为因久服阳旺则阳道数举频御女而精耗伤所致。陈士铎^[9]则认为戒久服有损是因命门有火而言, 称命门有火者初服即不相宜, 又何待日久始有损哉。汪切庵^[10]则称阳痿不起男宜久服, 阴绝不产女宜长用。

通过考证淫羊藿导致男性不育是由于长期服用或适应人群(血热气强精盛力充的年少之人)、适应证(命门有火)选择错误导致的, 属现代医学中的毒性反应。

2 淫羊藿毒性反应的基原考证

2.1 基原因素对淫羊藿质量的影响

不同产地、不同品种、不同采收期的淫羊藿所含的淫羊藿苷不同^[11]。各产地的朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 含量差异较大^[12]。已经证实不

作者简介: 王卫明, 男, 副主任药师 Tel: 13455765282 E-mail: 13455765282@163.com

同产地细辛中有效成分、有毒成分含量有差异^[13]。诸多基因因素对淫羊藿的质量存在影响，势必影响其毒性反应。

2.2 淫羊藿毒性反应的品种考证

现行中国药典 2015 年版将前述 4 个品种作为淫羊藿的药用品种，同时收载且具有相同功效的巫山淫羊藿 *Epimedium wushanense* T.S.Ying 在 2005 年版且以前也作为淫羊藿的药用品种。5 种淫羊藿不仅地理分布、成分含量不同，而且毒性等方面也存在差异^[14]。

《本草经集注》和《新修本草》具有记载品种单一、淫羊藿毒性记载确切的特点，可作为淫羊藿毒性的基原品种考证的突破点。《本草经集注》中提及了产地为上郡阳山，还提及了因西川北部淫羊而得名^[15]。根据作者所处年代查阅《中国历史地名大辞典》，上郡位于陕西榆林市东南，西川即唐方镇剑南西川属四川成都^[16]。《新修本草》中记载：叶形似小豆而圆薄，茎细亦坚^[17]。根据似小豆圆形叶，以及记载的产地，符合小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim. 的一些特征^[18]，但不符合豆科植物具有羽状复叶的特征。《绍兴校定经史证类备急本草》也肯定了淫羊藿的不良反应，其药用基原为永康军(今四川省都江堰市)淫羊藿和沂州(今山东临沂市西)淫羊藿^[19]。《本草图经》也将此二者作为药用基原，性状：叶青似杏，叶上有刺，茎如栗杆，根紫色有须，

花白色亦有紫色；产地：江东(芜湖市、南京市长江以东的地区)、陕西、泰山、汉中(陕西汉中市)；湖湘出者俗呼三枝九叶草，高一、二尺许，叶如小豆，枝茎紧细，经冬不凋，根似黄连^[20]。通过对比《新修本草》及《本草图经》的永康军淫羊藿均与现行药用品种不符，有认为是川西淫羊藿 *Epimedium elongatum* Komar，沂州淫羊藿为非小檗科植物^[21]。箭叶淫羊藿在《中华人民共和国药典中药材及原植物彩色图鉴》^[22-23]中又称为三枝九叶草，其性状基本一致。因此淫羊藿造成男性不育的毒性反应的品种中，箭叶淫羊藿可以确认，其余品种还需进一步研究，见表 1。

3 炮制方法对淫羊藿的影响

3.1 羊毛脂等热法对淫羊藿的影响

在传统中医药理论中，中药材须经过炮制才能服用，炮制与非炮制品及不同辅料的炮制品具有不同的功效。《雷公炮炙论》中记载淫羊藿的炮制方法：凡使须用夹刀夹去叶四畔花欸尽后，细锉，用羊脂相对拌炒过，待羊脂尽为度^[24]。中药毒性一般在半夏、附子、天南星、川乌、草乌等传统毒性药的炮制中关注较多^[25]。而淫羊藿的炮制多关注化学成分、药动学、药效学等方面的改变，见表 2。

通过分析表 2 发现，淫羊藿炮制后化学成分、功效等发生了改变，相应的毒性改变及各品种间的对照研究较少。

表 1 淫羊藿有毒性的基原品种性状和产地对比

Tab. 1 Characters and origin contrast of toxicity source varieties of Epimedii Folium

品种基原	叶	花	产地
《本草经集注》	—	—	上郡阳山，西川
《新修本草》	似小豆而圆薄		上郡阳山
《本草图经》	叶青似杏，叶上有刺	花白色亦有紫色	江东、陕西、泰山、汉中
	叶如小豆		湖湘
《中华人民共和国药典中药材及原植物彩色图鉴》	巫山淫羊藿 一回三出复叶基生或茎生，披针形或狭披针形，边缘具刺齿	淡黄色	湖北、广西、四川、贵州
	淫羊藿 叶茎生，二回三出复叶，宽卵圆形或近圆形，边缘具锯齿	通常白色	全国大部分地区
	箭叶淫羊藿 三出复叶基生或茎生，缘具刺毛状锯齿	白色或黄色，花萼有紫色斑点	陕西、甘肃及长江以南各地区
	柔毛淫羊藿 一回三出复叶基生或茎生，狭卵形或披针形，边缘具细密刺齿	花瓣淡黄色，花萼带紫色	陕西、甘肃、湖北、四川、河南、贵州、安徽
	朝鲜淫羊藿 二回三出复叶，卵状，边缘具细刺齿	白色、淡黄色、玫瑰色或紫罗兰色	黑龙江、吉林、辽宁等地

表 2 炮制对淫羊藿影响的现代研究

Tab. 2 Modern studies on the effects of processing on Epimedium Folium

炮制品种	炮制方法	炮制作用
柔毛淫羊藿、朝 鲜淫羊藿、淫羊 藿、粗毛淫羊藿	羊脂油炙	成分改变 ^[26]
箭叶淫羊藿	炙淫羊藿、盐淫羊 藿、酒淫羊藿	成分均改变 ^[27]
朝鲜淫羊藿	羊毛脂炙	成分改变，易于吸收，增 效 ^[28]
黔淫羊藿	羊毛脂炙、酒炙 炒、盐炙、酒炙、 羊脂炙	成分均改变 ^[29] 酒炙淫羊藿成分改变 ^[30]
巫山淫羊藿	羊脂油炙	成分改变 ^[31] 分布吸收改善 ^[32]
	清炒、盐炙、酒炙、 羊脂油炙	成分均改变 ^[33]
淫羊藿	羊脂油炙	促进机体物质代谢 ^[34] 疗效降低 ^[35] 疗效增强 ^[36] 成分改变，吸收改善 ^[37] 功效增强 ^[38]
柔毛淫羊藿	羊毛脂炙	吸收改善 ^[39-40] 生物利用度提高 ^[41]

3.2 酒浸法对淫羊藿的影响

在《本草纲目》中有仙灵脾酒用淫羊藿一斤，酒一斗浸三日逐时饮之用于丈夫兴阳^[42]。现代研究发现，不同浓度的醇提取淫羊藿的成分不同^[43]。是否因为酒的浓度不同而引起功效、毒性的改变还没有记载和研究。

4 淫羊藿对男性生殖器官的作用

4.1 淫羊藿对男性生殖器官的药理作用

在现代研究中，淫羊藿对生殖系统的药理作用主要是保护作用，淫羊藿多种成分对性激素、性器官、精液具有保护作用，但无淫羊藿各基原品种对比研究，见表 3。

4.2 淫羊藿的毒理研究

对淫羊藿苷的急性毒性研究显示，临床成人日用量的 253.19 倍未出现毒性反应^[67]。淫羊藿总黄酮在临床成人日用量的 1 440 倍未出现毒性反应^[68]。淫羊藿总黄酮的长期毒性研究也发现无明显的长期毒性^[69]。针对小鼠精子的致突变性研究也未发现毒性^[70]。但在长时间、大剂量实验中淫羊藿醇提取高剂量组睾丸脏器系数出现异常^[71]。另有实验也发现淫羊藿苷能够抑制 TM3 睾丸间质细胞增殖^[72]。

表 3 淫羊藿对男性生殖器官的药理作用

Tab. 3 Pharmacological effects of Epimedium Folium on male reproductive organs

活性成分	药理作用
3,7 位糖基取代的黄酮苷	提高睾酮含量 ^[44]
淫羊藿苷	提高精子功能 ^[45] 雄激素样作用 ^[46] 保护睾丸 ^[47-48] 促进睾酮释放，抗氧化 ^[49] 改善精子活力，增加精子密度 ^[50] 提高阴茎勃起功能 ^[51] 保护睾丸，促进睾酮分泌，促进精子发生 ^[52] 减轻附睾上皮显微结构损害 ^[53] 减轻睾丸酒精损伤 ^[54] 保护精子 ^[55] 保护附睾 ^[56]
淫羊藿多糖	升高睾丸组织睾酮含量 ^[57] 维持精子冻后的活力 ^[58]
脱水淫羊藿素同系物	治疗勃起功能障碍 ^[59]
淫羊藿及其酮类提取物	促进雄激素的分泌 ^[60]
淫羊藿总黄酮	促进睾酮释放，保护睾丸 ^[61-62] 保护精子 ^[63] 保护睾丸 ^[64]
淫羊藿次苷II	治疗勃起功能障碍 ^[65-66]

5 小结

淫羊藿作为男性科常用药之一，导致男性不育是一个很严重的问题。该毒性反应主要与长期、大量、不恰当服用有关。在对毒性品种的考证中发现，仅箭叶淫羊藿可以确认。淫羊藿传统上以羊油脂炮制或酒渍后服用，羊油脂炮制淫羊藿可改变化学成分、增效和改善药动学，不同浓度的乙醇可浸渍淫羊藿中不同的成分，但缺少对毒性影响的相关研究。现代药理学研究发现，淫羊藿对生殖器官具有保护作用，但高剂量可伤害睾丸间质细胞。《本草纲目》中有酒渍治疗阳痿的记载，而淫羊藿醇提取物导致睾丸脏器系数出现异常须引起重视。

淫羊藿导致男性不育的研究需综合考虑各种因素，针对不同品种、不同化学成分进行对比筛查，以免影响整类饮片、成药等相关产品的应用。淫羊藿的临床应用中应该严格参照适应证，避免长期、大剂量等滥用现象的发生。

REFERENCES

[1] 顾观光. 神农本草经[M]. 杨鹏举 校注. 北京: 学苑出版社, 2007: 158-159.
[2] 李立煌. 中医治疗男性不育症规律的探讨[D]. 福州: 福建

- 中医药大学, 2013.
- [3] ZHANG S, WU J R, ZHANG X M, et al. Analysis on medication rules of traditional Chinese medicine for treating impotence based on data mining [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(22): 209-213.
 - [4] WU S, WU J R, LIU X D. Traditional Chinese medicine in seminal abnormality: Amedication based on data mining [J]. World Chin Med J(世界中医药), 2017, 12(7): 1688-1692.
 - [5] DAI Y Y, MA M H, WANG X H, et al. Advances of the nephrotoxic effects and quality control of aristolochic acid [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(10): 1304-1310.
 - [6] 陶弘景. 名医别录(辑校本)[M]. 尚志钧 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 143-144.
 - [7] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 戴慎, 陈仁寿, 虞顺 点校. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 93-94.
 - [8] 仁春荣. 缪希雍医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 145-146.
 - [9] 柳长华. 陈士铎医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 193-194.
 - [10] 汪切庵. 本草易读[M]. 吕广振, 陶振岗, 王海亭, 等 点校. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 128.
 - [11] 袁佳, 钱冬女, 滕俊. HPLC 法测定不同产地淫羊藿饮片中淫羊藿苷的含量[J]. 海峡药学, 2014, 26(5): 56-57.
 - [12] 雷永涛, 梁妍, 郝小燕, 等. 不同产地淫羊藿中 4 种活性成分含量的高效液相色谱法测定[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1404-1405.
 - [13] ZANG P, WU X L, HAO Y G, et al. Comparative research on effective components and toxic components of Asari Radix et Rhizoma from different areas [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(4): 416-421.
 - [14] WANG D, JIA D X, LI Z Z, et al. Discussion on safety evaluation and risk control measures of Epimedii Folium [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(8): 1715-1723.
 - [15] 陶弘景. 本草经集注(辑校本)[M]. 尚志钧, 尚元胜 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 301-302.
 - [16] 魏嵩山. 中国历史地名大辞典[M]. 广州: 广东教育出版社, 1995.
 - [17] 苏敬. 新修本草[M]. 尚志钧 辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1981: 225-226.
 - [18] KANG S, LU J, ZHANG J, et al. Study on original investigation, macroscopic and microscopic identification of pharmacopoeia contained species of Epimedii Folium [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(4): 696-703.
 - [19] 王继先. 绍兴本草校注[M]. 尚志钧 校注. 北京: 中国古籍出版社, 2007: 114.
 - [20] 苏颂. 本草图经[M]. 尚志钧 辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994: 189.
 - [21] 王家葵, 王佳黎, 贾君君. 中药材品种沿革及道地性[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 232-235.
 - [22] 国家药典委员会, 中国医学科学院药用植物研究所. 中华人民共和国药典中药材及原植物彩色图鉴(上册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 522-523.
 - [23] 国家药典委员会, 中国医学科学院药用植物研究所. 中华人民共和国药典中药材及原植物彩色图鉴(下册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1041-1047.
 - [24] 雷敦. 雷公炮炙论[M]. 尚志钧 辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1991: 49-50.
 - [25] HUANG Q W, GUO Z X, MA L K, et al. Analysis on processing of toxic traditional Chinese medicines in Zhejiang Province of Processing Chinese Crude Drugs 2015 Edition [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(6): 786-789.
 - [26] JIN X Y, JIA X B, SUN E, et al. Research on variation regularity of five main flavonoids contents in Epimedium and processed Epimedium [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(21): 2738-2742.
 - [27] 陆兔林, 张余生, 毛春芹, 等. 炮制对淫羊藿中淫羊藿苷及总黄酮的影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(6): 64-65.
 - [28] SUN E, WEI Y J, ZHANG Z H, et al. Processing mechanism of Epimedium fried with suet oil based on absorption and metabolism of flavonoids [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(3): 383-390.
 - [29] ZHANG Q, OUYANG L Q, YANG L, et al. Effects of different processing methods on chemical constituents and product quality of Epimedium [J]. J Hubei Univ Chin Med(湖北中医药大学学报), 2018, 20(1): 52-56.
 - [30] 王全洪. 不同炮制方法对黔产淫羊藿中总黄酮及淫羊藿苷的影响[J]. 陕西中医, 2015, 36(11): 1538-1540.
 - [31] TAN L, ZHONG L L, LEI H M, et al. Analysis of fatty acid compounds in different processed products of *Epimedium wushanense* T.S.Ying by GC-MS [J]. Chin J Inform Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2012, 19(4): 55-57.
 - [32] TAN P, ZHONG L L, YANG L, et al. Analysis of oil-water partition coefficient of flavonoids in different processed products of *Epimedium wushanensis* folium [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2013, 33(8): 1289-1292.
 - [33] XIE J P, XIANG J M, WANG H D. Effects of different processed products on the main ingredient of epimedin C and icariin of *Epimedium wushanense* [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(4): 674-677.
 - [34] LU F, FENG Z K, YANG X X, et al. Four-property for crude and processed *Epimedium brevicornu* leaf based on metabolism of substance and energy of rats [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2017, 40(10): 2320-2324.
 - [35] ZHAO Y, HOU Y Y, TANG G S, et al. Studies on ACE, α -glucosidase inhibitory activity and nitrite scavenging activity of different extracts of unprocessed and processed *Epimedium brevicornu* Maxim. [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(8): 1329-1334.
 - [36] 吴文辉, 胡麟, 冯健, 等. 淫羊藿炮制前后对正常和肾阳虚小鼠肾上腺 Vc 水平的影响[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2397-2399.
 - [37] 崔莉. 炙淫羊藿炮制前后黄酮类化合物吸收、代谢及其自组装束吸收的差异性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
 - [38] 侯健. 基于代谢组学的炙淫羊藿温肾助阳炮制机制研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2017.
 - [39] CUI L, SUN E, QIAN Q, et al. Comparative study on effect of crude and different processed products of epimedium on pharmacokinetics characteristics in mice [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2013, 38(10): 1614-1617.
 - [40] CUI L, SUN E, FAN H W, et al. Determination pharmacokinetics parameters of raw and different processed epimediums by pharmacology effect method [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2013, 36(3): 370-373.

- [41] QIAN Q, SUN E, FAN H W, et al. Effect of suet oil on *in vivo* pharmacokinetic characteristics of icaraside I in extract from processed *Epimedium herba* in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2012, 43(10): 1981-1985.
- [42] 李时珍. 本草纲目新校注本(中)[M]. 刘衡如, 刘山永 校注. 北京: 华夏出版社, 2008: 524-525.
- [43] YAN Y J, SHEN Y, HUANG W, et al. Studies on the *Epimedium* extract with different ethanol consistency [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*(中国中医基础医学杂志), 2011, 17(5): 568-570.
- [44] XUE D, YANG X X, WANG Y, et al. Screening effective constituents of *Epimedium* based on the sex hormone-like effect [J]. *Inform Tradit Chin Med*(中医药信息), 2015, 32(5): 13-17.
- [45] ZHAO Z, XU J, XIANG R K, et al. Effect of β -sitosterol and icariin on porcine spermatozoa capacitation *in vitro* [J]. *Chin J Veter Sci*(中国兽医学报), 2010, 30(7): 996-999.
- [46] ZHANG Z B, YANG Q T. Experimental studies on anti-Partial androgen deficiency effects of icariin [J]. *Chin J Androl*(中国男科学杂志), 2006, 20(3): 47-50.
- [47] XIE G Y, CHEN K, LIU H R, et al. Effect of icariin on expression of MMP-2 and MMP-9 of testis tissue in D-galactose-induced aging rats [J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2012, 32(16): 3458-3460.
- [48] ZHANG W X, JIA D H, WANG R, et al. Protective effect of icariin on radiation damage of laydig cells in rats [J]. *Acta Acad Med Mil Tert*(第三军医大学学报), 2013, 35(12): 1229-1232.
- [49] 陈凯, 刘浩然, 苏燕慧, 等. 淫羊藿苷对 D-半乳糖致衰老模型小鼠睾丸病变的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(10): 1816-1818.
- [50] CAO B, SHI Y, WANG L J. Effect of icariin on sperm quality and spermatid nuclear protein of rats [J]. *J Mod Med Health*(现代医药卫生), 2018, 34(3): 366-368.
- [51] LONG H, JIANG J, XIA J, et al. Icariin improves SHR erectile function via inhibiting eNOS uncoupling [J]. *Andrologia*, 2018, 50(9): e13084.
- [52] GAO X Y, LIN S, HAN M S. Effect of icariin on hypothalamus-pituitary-testicular axis of rat with impaired spermatogenesis induced cyclophosphamide [J]. *Chin J Anatomy*(解剖学杂志), 2018, 41(2): 147-151.
- [53] CHA W L, YU W, BAI Y T, et al. Effects of icariin on the epididymal oxidative stress level of varicocele-induced rats [J]. *Mod J Integr Tradit Chin Western Med*(现代中西医结合杂志), 2014, 23(11): 1144-1146.
- [54] LIU Z P, LI Z X, PAN X Y, et al. Effect of icariin on apoptosis of spermatogenic cells in alcohol-treated testis of mice [J]. *Mater Child Health Care China*(中国妇幼保健), 2014, 29(15): 2438-2440.
- [55] LIU Z P, LI Z X, TIAN H Y, et al. Effects of icariin on reproductive damage in alcohol-treated male mice [J]. *Chin J Androl*(中国男科学杂志), 2014, 28(12): 3-6.
- [56] GONG Y, SHI J, XIE G Y, et al. Amelioration of icariin for the epididymis impairment induced by streptozocin [J]. *Chin J Appl Phys*(中国应用生理学杂志), 2013, 29(1): 47-50.
- [57] 赵东海, 黄建玉, 唐际兰, 等. 淫羊藿多糖对醋酸铅致生精障碍小鼠的治疗作用[J]. *中国兽医杂志*, 2016, 52(10): 29-31, 49.
- [58] 李军伟. 淫羊藿多糖对猪精液冷冻保存的影响[D]. 南京: 南京农业大学, 2013.
- [59] ZHUANG L, WAN H Z. Anhydroicaritin homologues in the treatment of dysfunctionmale erectile [J]. *Chin J Human Sex*(中国性科学), 2013, 22(4): 58-60.
- [60] WU X, YANG W, ZHANG L, et al. Influence of hypothalamus-pituitary-gonadal axis blocking on sex hormone secretion promoted by *Epimedium Folium* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(5): 161-164.
- [61] ZHANG Z T, XIE G Y, CHEN K, et al. Alteration of marker enzymes in adenine-induced impaired testis and the interference of total flavonoids of *herba epimedium* in rats [J]. *Chongqing Med*(重庆医学), 2012, 41(7): 683-685.
- [62] SHI J, GONG Y, XIE G Y, et al. Protective effect of total flavonoids of *herba epimedium* on testis degeneration in diabetic mice [J]. *Chin J Appl Phys*(中国应用生理学杂志), 2013, 29(5): 428-431.
- [63] CHEN Y Q, LIU C Y, CHEN Q. Study on the effects of total flavonoids of *herba epimedium* on sperm quality and DNA damage of intemperance model in mice [J]. *Chin Hosp Pharm J*(中国医院药学杂志), 2012, 32(18): 1426-1429.
- [64] 宋来新, 赵海霞, 袁丁, 等. 淫羊藿总黄酮对自然衰老大鼠睾丸细胞凋亡及 p-P53、p-P38 表达的影响[J]. *中药材*, 2016, 39(10): 2347-2350.
- [65] GUAN R L, LEI H E, TANG Y, et al. Effect of icaraside II on miR-181c and its targeting genes KLF6, KLF9, KLF10 and KLF15 in a diabetic-like human cavernous endothelial cells [J]. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)*(中华临床医师杂志 电子版), 2016, 10(1): 56-61.
- [66] ZHOU F, XIN H, LIU T, et al. Effects of icaraside II on improving erectile function in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. *J Androl*, 2012, 33(5): 832-844.
- [67] 牛红妹. 淫羊藿苷急性毒性试验研究[J]. *神经药理学报*, 2018, 8(2): 40-41.
- [68] LI D M, YIN X F, CAI D W. Experimental study on acute toxicity with total flavonoids of *Epimedium* in mice [J]. *China Pharm*(中国药师), 2007, 10(10): 1011-1012.
- [69] 李冬梅, 尹晓飞, 刘晋华, 等. 淫羊藿总黄酮的长期毒性研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(7): 60-62.
- [70] 刘佳, 俞红, 吴克枫. 淫羊藿的致突变性观察[J]. *寄生虫病与感染性疾病*, 2007, 5(1): 23-25.
- [71] WANG Q, ZHANG P Y, YUAN X M, et al. Long-term toxicity of different extracts of *Epimedium brevicornu* Maxim in mice [J]. *Chin J Pharmacov*(中国药物警戒), 2018, 15(2): 65-69.
- [72] 梁龙龙, 潘志强, 王晓敏, 等. 不同温补肾阳中药有效成分对 TM3 小鼠睾丸间质细胞生长抑制作用比较研究[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(12): 2879-2881.

收稿日期: 2019-02-14
(本文责编: 李艳芳)