

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.023

综述

雄激素对男性神经保护机制的研究进展

刘雷综述 王宝龙审校

基金项目:天津市卫生健康科技项目(zc20185)

作者单位:300052 天津,天津医科大学(刘雷);天津医科大学总医院泌尿外科(刘雷、王宝龙)

通信作者:王宝龙,E-mail:29081591@qq.com



【摘要】近年来,阿尔茨海默病、抑郁症、精神分裂症等部分神经系统疾病发病率显著升高,研究发现雄激素对男性神经细胞可能具有减轻炎症反应、抗氧化应激等保护作用,并且部分临床试验结果也表明,雄激素对男性阿尔茨海默病、抑郁症等部分神经系统疾病具有改善认知功能、缓解抑郁症状等效果。因此,学者们对雄激素可能存在的男性神经保护作用机制进行了相关探索,文章就雄激素对男性神经保护作用机制的研究进展作一综述。

【关键词】 雄激素;神经保护;作用机制;男性**【中图分类号】** R338 **【文献标识码】** A

Research progress on the protective mechanism of androgens on male nerves Liu Lei*, Wang Baolong.* Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Funding program: Tianjin Health Technology Project (zc20185)

Corresponding author: Wang Baolong, E-mail: 29081591@qq.com

【Abstract】 In recent years, the incidence of some neurological diseases such as Alzheimer's disease, depression and schizophrenia have increased significantly, which has attracted some scholars' attention. Subsequent studies have found that androgens may have protective effects on male nerve cells such as reducing inflammation and anti-oxidative stress. In addition, some clinical trial results also show that androgens can improve cognitive function and alleviate depressive symptoms in some neurological diseases, such as male Alzheimer's disease and depression. Therefore, scholars have explored the possible neuroprotective mechanism of androgens in males. This article reviews the research progress of androgens on the neuroprotective mechanism of males.

【Key words】 Androgen; Neuroprotection; Mechanism; Male

雄激素主要由男性的睾丸间质细胞分泌,受到下丘脑—垂体的负反馈系统调节,其在男性生殖系统的发育及性功能维持等方面发挥着重要作用,如促进阴茎生长和精子成熟、维持性欲等。此外,雄激素通过其促进肌肉生长、红细胞生成、骨骼生长等生理作用,在肌肉萎缩、再生障碍性贫血、骨质疏松等疾病中也有一定疗效。另外,随着世界人口老龄化加重以及社会竞争日益激烈,痴呆、抑郁症、精神分裂症等一些神经系统疾病的发病率显著上升,目前雌激素对于女性神经细胞的保护作用已被广泛研究,而雄激素对于男性神经细胞的潜在治疗作用也越来越受到人们的关注,已有多项研究表明,男性精神分裂症、阿尔茨海默病、抑郁症、多发性硬化症等神经系统疾病患者的血清睾酮水平往往低于正常同龄人。由此,人们推测雄激素可能对男性神经细胞有保护作用,并进行了相应的临床试验及机制研究。已有研究表明,雄激素对男性阿尔茨海默病、抑郁症、肌萎缩侧索硬化症的防治有一定效果^[1-3],既往研究已经证明雄激素对男性脑部尤其是海马体的突触连接和传递具有调节和保护作用,但除此之外可能还涉及一些其他机制。本文就雄激

素对男性神经保护作用机制的研究进展作一综述,为男性神经系统疾病的预防和治疗提供新的证据支持和思路。

1 雄激素及雄激素受体概述

人体内的雄激素包括睾酮、脱氢表雄酮和雄烯二酮等,其中睾酮大约占 95%。睾酮为一类固醇激素,主要由睾丸分泌,少部分来源于肾上腺。正常成年男性每天分泌 4~12 mg。睾酮在体内以 3 种形式呈现:游离睾酮、白蛋白结合睾酮、性激素结合球蛋白结合睾酮,其中游离睾酮和白蛋白结合睾酮具有生物学活性,并在体内发挥生理作用。睾酮在体内主要经靶细胞内的 5 α -还原酶转化为双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)使雄激素受体(AR)活化来发挥作用,但也有少量睾酮会由芳香化酶催化转变为雌激素并激活雌激素受体发挥作用。雄激素是引导胚胎时期男性表型及青春性成熟的关键因素。AR 是一种存在于胞浆和胞核的蛋白质,可与循环睾酮及局部合成的 DHT 结合发挥生物学效应,其有 3 个功能区:配体结合区、DNA 结合区、N-末端转录激活区。AR 在人体多个组织器官中都有所分布,如生殖器官、肝、肾、脑等,但其信号传导通路是十

分复杂且未被完全解释清楚的,尤其在非生殖器官或组织中。在大脑,AR 广泛分布于海马区、杏仁核、下丘脑、弓状核等部位,雄激素作为类固醇激素可以自由通过血脑屏障进入大脑,激活 AR 进而发挥生物学效应,其在脑的发育过程中可以永久改变脑的结构和功能,如有研究发现雄激素可激活 AR 引起的 mTOR 信号转导造成大脑放射状胶质细胞和兴奋性神经元数量的增加,并可能导致男女大脑体积的差异^[4]。此外,雄激素水平还被发现与青春期杏仁核和海马体的发育及 AR 分布情况密切相关^[5]。诸如此类,雄激素可通过激活 AR 在脑部发挥众多作用。然而,也有研究显示雄激素可通过独立于 AR 的途径影响神经功能^[6-7],不过其中的具体作用机制尚不明确,需要进一步研究。

2 雄激素对神经细胞保护的作用机制

2.1 促进神经营养因子表达

神经营养因子(neurotrophins, NT)是可影响神经元生长分化及功能完整性的一类蛋白质,包括脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等,其中 BDNF 含量最高。BDNF 在体内分布广泛,但主要分布在中枢神经系统内的海马区和皮质,BDNF 具有改善神经重塑,促进突触连接,维持神经元存活,改善学习记忆等功能。大脑的海马区被认为与学习记忆、空间记忆等认知功能有着密切联系,有研究表明^[8],雄激素可以促进海马区和纹状体中脑组织 NT 的表达,这可能是通过直接激活海马区 AR 或经芳香化酶转化为雌激素并激活雌激素受体来间接提高 NT 含量的。Fainanta 等^[9]在雌性阉割大鼠的海马体中发现了 BDNF 水平的降低,并且 Muthu 等^[10]也在阉割雄性大鼠中发现 NT-4 的含量显著减少,而雄激素补充治疗组未见这种变化。值得注意的是,尽管雄激素被认为可能会提高 NT 的表达,但是其作用效果与雌激素相比相距甚远。另外,也有研究表明^[11],雄激素并未影响老年雄性大鼠海马体的 BDNF 水平,这可能与 BDNF 的表达相关性会随着年龄的增长而降低有关^[8]。甚至部分研究表明高剂量雄激素水平与血清 BDNF 呈负相关^[12]。研究结论的差异原因尚不明确,可能与样本数量、雄激素的浓度、性别差异、AR 的敏感性等因素有关。

2.2 保护线粒体功能

有研究显示,体内雄激素浓度与线粒体功能呈正相关^[13]。线粒体是真核细胞生物特有的一种双层膜细胞器,是细胞进行有氧呼吸制造能量的主要场所,此外还具有参与细胞信息传递、调控细胞生长凋亡等其他作用,线粒体与神经元功能也有着密切联系^[14-15]。线粒体功能障碍可表现为线粒体复合物活性降低、线粒体钙离子超负荷、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增多等。血清雄激素浓度变化会引起线粒体功能的改变,例如线粒体内 Ca^{2+} 超载可引起线粒体损伤,而 Carter 等^[16]认为脑部雄激素可通过调节线粒体钠钙交换体和提高线粒体 ATP 合成效率来促进线粒体内的 Ca^{2+} 排出,维持线粒体 Ca^{2+} 稳态,从而减少神经细胞凋亡。此外, Yan 等^[17]发现雄激素缺乏会降低黑质线粒体复合物 I 的活性,之后通过实验证明雄激素可以使黑质线粒体复合物 V 活性提高,而且还发现雄激素可提高黑质和海马区线粒体含量并促进

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -共激活因子-1 α (PGC-1 α)、核呼吸因子-1(NRF-1)、线粒体转录因子 A(TFAM)的表达以诱导线粒体生物合成^[18-19]。由此发现,雄激素可通过多种途径改善线粒体功能以保护神经细胞。

2.3 减少 β -淀粉样蛋白沉积

β -淀粉样蛋白($A\beta$)由 β 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经淀粉样蛋白途径由 β -分泌酶 1 和 γ -分泌酶依次水解而来,通常作为一种低水平的可溶性蛋白质存在于全身组织并循环于血液、脑脊液和脑间质液中,但是由 $A\beta$ 的异常累积而组装成的寡聚体在细胞质沉积后可产生神经毒性作用,进而导致神经元变性和死亡, $A\beta$ 被普遍认为在阿尔茨海默病的病情进展中起着关键作用,此外在脑卒中、颅脑损伤等一些其他神经系统疾病中也发现了 $A\beta$ 的异常升高。 $A\beta$ 沉积后对神经细胞会产生较大损害,其作用机制包括促进脑细胞膜脂质过氧化,诱导小胶质细胞产生促炎因子、使胞内钙离子异常升高、促进乙酰胆碱等神经递质的水解等。 $A\beta$ 水平被认为与雄激素水平呈负相关^[20],雄激素可以减少 $A\beta$ 的产生^[2],雄激素降低后 $A\beta$ 含量会增加。由于 APP 既可经淀粉样蛋白途径水解为 $A\beta$,又可经非淀粉样蛋白途径被 α -分泌酶水解为对神经具有保护作用的 sAPP α ,Takayama 等^[21]认为雄激素很可能通过激活 AR 直接促进 APP 转化为 sAPP α 并抑制 $A\beta$ 分泌从而减少 $A\beta$ 的沉积。除了雄激素本身作用外,另一项针对人神经母细胞瘤的实验则表明雄激素的局部代谢产物之一 3α -二醇也可通过 GABA 独立机制降低 $A\beta$ 产生的神经毒性^[22]。然而,超生理浓度的雄激素反而可能会增加 $A\beta$ 的积累损害认知功能^[23]。可见,雄激素对于男性 $A\beta$ 的作用效果可能是多方面的,而且主要和雄激素浓度相关。

2.4 改善脑部血供保护神经细胞

有研究显示,雄激素可使离体的大动脉如主动脉和冠状动脉显著扩张^[24],在一些脑部血液供应障碍性疾病如缺血性脑卒中的患者体内也发现雄激素水平较正常人低^[25],并且也有研究报道雄激素水平与海马区的局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)呈正相关^[26],以上这些研究表明雄激素可能通过改善血供,利于向脑部神经细胞提供氧气和营养物质,进而改善认知功能。Liu 等^[27]在对 646 例男性冠心病患者的试验中证明雄激素水平与生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)呈负相关,而 GDF-15 被认为在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要作用,这表明雄激素很可能会预防并延缓动脉粥样硬化,防止血管闭塞,进而改善血流。Hu 等^[28]通过实验证明雄激素对 VSMCs 的 Ca^{2+} 具有非转录调节作用,并通过与血管平滑肌细胞的细胞膜相互作用来抑制电压门控钙通道介导的 Ca^{2+} 流入,这可能是睾酮激素介导的血管扩张的机制之一。此外,雄激素还被认为可以促进血管内皮细胞生成 NO、内皮超极化因子、前列环素等舒血管物质而使血管扩张。除了以上几种常见机制外,由于血管本身的衰老也是血管僵硬、顺应性降低的重要原因之一,Chen 等^[29]认为雄激素可通过调节 Akt/FoxO1a 通路和 Gas6/Axl 通路来缓解血管平滑肌细胞衰老,进而保护血管和改善血流。然而,也有部分学者对此持不同见解,如 Mishra 等^[30]认为雄激素可通过 AR 介导的 ERK1/2 MAP 激酶途径下调血管紧张素 II-2

型受体表达,从而抑制血管扩张。Skogastierna 等^[31]则认为超生理浓度的雄激素会通过抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达而减少 NO 的产生,进而损害血管内皮功能。可见雄激素对于血管的收缩和舒张机制是较为复杂且矛盾的,但多数人依旧认为生理剂量的雄激素是有利于保护血管的。

2.5 减轻神经炎症反应 促炎因子是免疫细胞分泌的一类可诱发炎症反应的蛋白质,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)等,可抑制神经元的生长分化及损伤修复,严重时可引起神经元死亡,而抗炎因子如 IL-4、IL-10 等则与之相反。大量研究表明精神分裂症、抑郁症、阿尔茨海默病等一些神经系统疾病患者体内的促炎因子含量高于正常人,这表明促炎因子的含量与认知功能有明显相关性,促炎因子可引起神经细胞功能障碍,这可能是由于促炎因子可导致神经细胞淀粉样蛋白沉积、脑动脉粥样硬化进而引起血流不畅、血脑屏障破坏等后果。雄激素被认为可以减轻神经炎症反应,Mohamad 等^[32]研究表明雄激素可以减少炎症细胞因子的含量,而雄激素低于正常水平则会使炎症因子水平升高。Yang 等^[33]通过小鼠实验证明雄激素可通过抑制 Toll 样受体 4 介导的 NF- κ B 和 MAPK p38 信号通路,进而抑制脑部小胶质细胞中脂多糖(LPS)诱导的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的释放。反之,Shen 等^[34]通过实验也表明 LPS 也可通过抑制下丘脑—垂体—性腺(HPG)轴进而损害睾丸功能,所以雄激素可能会引起脑中促炎因子减少的良性循环。而 Peng 等^[35]还认为雄激素可与雌激素协同通过 Traf6/TAK1 轴抑制小胶质细胞产生的炎症反应。此外,雄激素除了可以抑制促炎因子外,也能促进抗炎因子如 IL-10 的生成^[36]。不过,也有部分人认为雄激素可以促进神经炎症反应,如 Kanwore 等^[37]认为雄激素可引起核因子 E2 相关因子 2(NRF2)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 sirtuin 5(SIRT5)的表达上调,诱发大脑神经元和星形胶质细胞的炎症反应。

2.6 抗细胞氧化应激 ROS 是 O₂ 正常代谢所产生的副产物,在细胞内信号传导和维持体内稳态平衡等方面具有重要作用,生理浓度的 ROS 可以促进轴突再生,但是 ROS 的异常升高会使细胞受到严重损害,称为氧化应激(oxidative stress, OS)。与其他组织器官相比,脑组织似乎更容易受到氧化损伤,因为它有着高耗氧率、铁和过氧化脂肪酸含量较高、抗氧化能力弱等特点。OS 被发现与多种神经系统疾病有关,如阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症等,低水平的雄激素被认为与 OS 密切相关。Wang 等^[38]通过小鼠实验表明雄激素可降低全脑 OS 标志物 MDA 水平,并使抗氧化物质 SOD 和 GSH-Px 的活性升高,这与 Yan 等^[39]实验结果一致。雄激素也可抑制压力诱导的应激激素皮质酮的释放^[40],低浓度皮质酮可以抑制 OS,然而由于海马体易受到皮质酮的影响,高浓度皮质酮可通过诱导 ROS 的产生引起海马体损伤,目前皮质酮可促进 OS 已得到了学术界的普遍认可^[41-42],并且皮质酮也能通过干扰线粒体氧化磷酸化而损害神经功能^[43-44]。值得注意的是,皮质酮也可反过来抑制雄激素的产生^[45],由此猜测,高水平的雄激素可能更不容易使皮质酮对神经元造成损害。雄激素的代谢产物之

一 3 α -二醇近来也发现可以保护神经细胞免受细胞外调节蛋白激酶(ERK)的磷酸化相关 OS 的影响^[46]。有趣的是,早些年也有研究表明 OS 的程度决定了雄激素对神经功能的作用效果^[47],即在低 OS 情况下,雄激素可起到神经保护作用,而高 OS 状态下雄激素会进一步加剧 OS 损害。因此,雄激素和 OS 之间似乎也存在着相互作用的关系。

3 小结与展望

雄激素与神经细胞功能状态有着密切联系,大量研究已经证明雄激素可通过多种机制保护男性神经细胞,这为防治部分男性神经系统疾病如阿尔茨海默病、精神分裂症、抑郁症等提供了新的证据支持,另外雄激素对脑卒中、颅脑损伤、多发性硬化症、非感染性神经炎等疾病的潜在治疗作用也可以做进一步临床研究。但是迄今为止,雄激素关于神经保护的作用机制也并未完全解释清楚,并且对雄激素的适用疾病、对象和疗效也尚有争议,仍需长期大量的临床试验进一步支持。而且由于人体的复杂性以及雄激素功能的多样性,补充雄激素很可能会因内分泌代谢紊乱而引起相应的并发症,如诱发男性的前列腺增生、心血管疾病等。此外,雄激素可以通过 AR 独立于雌激素途径保护神经,但仍有部分雄激素会经芳香化酶转化为雌激素,这部分被转化的雌激素在男性神经保护方面起着多大作用也不明确。更值得注意的是,近来也有学者认为高剂量的雄激素可能会造成严重的神经损害^[48-49]。总之,若将雄激素正式应用于临床,还需要更多的试验明确雄激素的适应证及疗效,并充分衡量应用雄激素的利弊,制定适用人群标准,明确雄激素使用阈值等,才能为雄激素补充治疗用于神经系统疾病保驾护航。

参考文献

- [1] Sun T, Peng R, Sun X, et al. Associations between Sex Hormones and Circulating Growth Differentiation Factor-15 in Male Patients with Major Depressive Disorder[J]. Brain Sci, 2021, 11(12):1612. DOI:10.3390/brainsci11121612.
- [2] Bianchi VE. Impact of testosterone on Alzheimer's disease[J]. World J Mens Health, 2022, 40(2):243-256. DOI: 10.5534/wjmh.210175.
- [3] Lara A, Esperante I, Meyer M, et al. Neuroprotective Effects of Testosterone in Male Wobbler Mouse, a Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(5):2088-2106. DOI: 10.1007/s12035-020-02209-5.
- [4] Kelava I, Chiaradia I, Pellegrini L, et al. Androgens increase excitatory neurogenic potential in human brain organoids[J]. Nature, 2022, 602(7895):112-116. DOI:10.1038/s41586-021-04330-4.
- [5] Vijayakumar N, Youssef G, Allen NB, et al. The effects of puberty and its hormones on subcortical brain development[J]. Compr Psychoneuroendocrinol, 2021, 7: 100074. DOI: 10.1016/j.cpnec.2021.100074.
- [6] Sankar JS, Hampson E. Androgen receptor polymorphism, mental rotation, and spatial visualization in men[J]. Psychoneuroendocrinology, 2021, 129:105239. DOI:10.1016/j.psyneuen.2021.105239.
- [7] Zhang Y, Chen M, Chen H, et al. Testosterone reduces hippocampal synaptic damage in an androgen receptor-independent manner[J]. J

- Endocrinol, 2023, 260 (2) : e230114. DOI: 10. 1530/JOE-23-0114.
- [8] Zhang KJ, Ramdev RA, Tuta NJ, et al. Dose-dependent effects of testosterone on spatial learning strategies and brain-derived neurotrophic factor in male rats [J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 121 : 104850. DOI: 10. 1016/j. psyneuen. 2020. 104850.
- [9] Fainanta T, Jaroenporn S, Wititsuwankul P, et al. Chronological molecular changes in neuronal communication in androgen-deficient rats [J]. J Mol Neurosci, 2019, 69 : 83-93. DOI: 10. 1007/s12031-019-01335-7.
- [10] Muthu SJ, Lakshmanan G, Seppan P. Influence of testosterone depletion on neurotrophin-4 in hippocampal synaptic plasticity and its effects on learning and memory [J]. Dev Neurosci, 2022, 44 (2) : 102-112. DOI: 10. 1159/000522201.
- [11] Jaeger ECB, Miller LE, Goins EC, et al. Testosterone replacement causes dose-dependent improvements in spatial memory among aged male rats [J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 113 : 104550. DOI: 10. 1016/j. psyneuen. 2019. 104550.
- [12] Bjornebekk A, Scarth M, Neupane SP, et al. Use of high-dose androgens is associated with reduced brain-derived neurotrophic factor in male weightlifters [J]. Neuroendocrinology, 2023, 113 (1) : 36-47. DOI: 10. 1159/000526418.
- [13] 沈洁, 易东. 雄激素与糖尿病和胰岛素抵抗关系的研究进展 [J]. 海南医学, 2016, 27 (18) : 3029-3031. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2016. 18. 036.
- [14] De Oliveira LG, Angelo YS, Iglesias AH, et al. Unraveling the link between mitochondrial dynamics and neuroinflammation [J]. Front Immunol, 2021, 12 : 624919. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 624919.
- [15] Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and intracellular mitochondrial trafficking in health and disease [J]. Ageing Res Rev, 2020, 62 : 101128. DOI: 10. 1016/j. arr. 2020. 101128.
- [16] Carteri RB, Kocczynski A, Rodolphi MS, et al. Testosterone administration after traumatic brain injury reduces mitochondrial dysfunction and neurodegeneration [J]. J Neurotrauma, 2019, 36 (14) : 2246-2259. DOI: 10. 1089/neu. 2018. 6266.
- [17] Yan W, Kang Y, Ji X, et al. Testosterone upregulates the expression of mitochondrial ND1 and ND4 and alleviates the oxidative damage to the nigrostriatal dopaminergic system in orchietomized rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017 : 1202459. DOI: 10. 1155/2017/1202459.
- [18] Zhang T, Wang Y, Kang Y, et al. Testosterone enhances mitochondrial complex V function in the substantia nigra of aged male rats [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12 (11) : 10398-10414. DOI: 10. 18632/aging. 103265.
- [19] Yan W, Zhang T, Kang Y, et al. Testosterone ameliorates age-related brain mitochondrial dysfunction [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13 (12) : 16229-16247. DOI: 10. 18632/aging. 203153.
- [20] Khairy EY, Salama OA. Effect of exercise on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in a rat model of Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1) : 14300. DOI: 10. 1038/s41598-023-41415-8.
- [21] Takayama KI, Fujiwara K, Inoue S. Amyloid precursor protein, an androgen-regulated gene, is targeted by RNA-binding protein PSF/SFPQ in neuronal cells [J]. Genes Cells, 2019, 24 (11) : 719-730. DOI: 10. 1111/gtc. 12721.
- [22] Mendell AL, Chung BYT, Creighton CE, et al. Neurosteroid metabolites of testosterone and progesterone differentially inhibit ERK phosphorylation induced by amyloid β in SH-SY5Y cells and primary cortical neurons [J]. Brain Res, 2018, 1686 : 83-93. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2018. 02. 023.
- [23] Kaufman MJ, Kanayama G, Hudson JI, et al. Supraphysiologic-dose anabolic-androgenic steroid use: A risk factor for dementia [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 100 : 180-207. DOI: 10. 1016/j. neubiorev. 2019. 02. 014.
- [24] Yue P, Chatterjee K, Beale C, et al. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta [J]. Circulation, 1995, 91 (4) : 1154-1160. DOI: 10. 1161/01. cir. 91. 4. 1154.
- [25] Bhadra J, Seth S, Kulshrestha M, et al. Testosterone and estradiol in men with acute ischemic stroke: A North Indian case control [J]. Curr J Neurol, 2021, 20 (4) : 202-207. DOI: 10. 18502/cjn.v20i4. 8345.
- [26] Moffat SD, Resnick SM. Long-term measures of free testosterone predict regional cerebral blood flow patterns in elderly men [J]. Neurobiol Aging, 2007, 28 (6) : 914-920. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2006. 04. 001.
- [27] Liu H, Lyu Y, Li D, et al. Potential relation between soluble growth differentiation factor-15 and testosterone deficiency in male patients with coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18 (1) : 21. DOI: 10. 1186/s12933-019-0823-3.
- [28] Hu Z, Ma R, Gong J. Investigation of testosterone-mediated non-transcriptional inhibition of Ca^{2+} in vascular smooth muscle cells [J]. Biomed Rep, 2016, 4 (2) : 197-202. DOI: 10. 3892/br. 2015. 557.
- [29] Chen YQ, Zhao J, Jin CW, et al. Testosterone delays vascular smooth muscle cell senescence and inhibits collagen synthesis via the Gas6/Axl signaling pathway [J]. Age (Dordr), 2016, 38 (3) : 60. DOI: 10. 1007/s11357-016-9910-5.
- [30] Mishra JS, Hankins GD, Kumar S. Testosterone downregulates angiotensin II type-2 receptor via androgen receptor-mediated ERK1/2 MAP kinase pathway in rat aorta [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2016, 17 (4) : 1470320316674875. DOI: 10. 1177/1470320316674875.
- [31] Skogastierna C, Hotzen M, Rane A, et al. A supraphysiological dose of testosterone induces nitric oxide production and oxidative stress [J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21 (8) : 1049-1054. DOI: 10. 1177/2047487313481755.
- [32] Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men [J]. Aging Male, 2019, 22 (2) : 129-140. DOI: 10. 1080/13685538. 2018. 1482487.
- [33] Yang L, Zhou R, Tong Y, et al. Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation [J]. Neurobiol Dis, 2020, 140 : 104814. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2020. 104814.
- [34] Shen P, Ji S, Li X, et al. LPS-induced systemic inflammation caused mPOA-FSH/LH disturbance and impaired testicular function [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13 : 886085. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 886085.

- [35] Peng R, Dai W, Li D, et al. Gonadal hormone trigger the dynamic microglial alterations through Traf6/TAK1 axis that correlate with depressive behaviors [J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 152: 128-138. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.06.026.
- [36] Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men [J]. *Aging Male*, 2019, 22 (2): 129-140. DOI: 10.1080/13685538.2018.1482487.
- [37] Kanwore K, Kanwore K, Guo X, et al. Testosterone upregulates glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and promotes neuroinflammation to enhance glioma cell survival and proliferation [J]. *Inflamm Regen*, 2023, 43 (1): 49. DOI: 10.1186/s41232-023-00300-7.
- [38] Wang L, Pei JH, Jia JX, et al. Inhibition of oxidative stress by testosterone improves synaptic plasticity in senescence accelerated mice [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82 (20): 1061-1068. DOI: 10.1080/15287394.2019.1683988.
- [39] Yan XS, Yang ZJ, Jia JX, et al. Protective mechanism of testosterone on cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (4): 649-657. DOI: 10.4103/1673-5374.245477.
- [40] Green MR, Zeidan M, Hodges TE, et al. Age-dependent regulation by androgens of gene expression in the anterior hypothalamus and stress-induced release of adrenal hormones in adolescent and adult male rats [J]. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31 (6): e12714. DOI: 10.1111/jne.12714.
- [41] Jiang Y, Botchway BOA, Hu Z, et al. Overexpression of SIRT1 inhibits corticosterone-induced autophagy [J]. *Neuroscience*, 2019, 411: 11-22. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.05.035.
- [42] Samad N, Rafeeqe M, Imran I. Free-L-Cysteine improves corticosterone-induced behavioral deficits, oxidative stress and neurotransmission in rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38 (3): 983-997. DOI: 10.1007/s11011-022-01143-w.
- [43] Gong Q, Yan XJ, Lei F, et al. Proteomic profiling of the neurons in mice with depressive-like behavior induced by corticosterone and the regulation of berberine: Pivotal sites of oxidative phosphorylation [J]. *Mol Brain*, 2019, 12 (1): 118. DOI: 10.1186/s13041-019-0518-4.
- [44] Ruan Y, Cheng J, Dai J, et al. Chronic stress hinders sensory axon regeneration via impairing mitochondrial cristae and OXPHOS [J]. *Sci Adv*, 2023, 9 (40): eadh0183. DOI: 10.1126/sciadv.adh0183.
- [45] Ren L, Zhang Y, Xin Y, et al. Dysfunction in Sertoli cells participates in glucocorticoid-induced impairment of spermatogenesis [J]. *Mol Reprod Dev*, 2021, 88 (6): 405-415. DOI: 10.1002/mrd.23515.
- [46] Mendell AL, MacLusky NJ. The testosterone metabolite 3 α -androstenediol inhibits oxidative stress-induced ERK phosphorylation and neurotoxicity in SH-SY5Y cells through an MKP3/DUSP6-dependent mechanism [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 696: 60-66. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.012.
- [47] Holmes S, Abbassi B, Su C, et al. Oxidative stress defines the neuroprotective or neurotoxic properties of androgens in immortalized female rat dopaminergic neuronal cells [J]. *Endocrinology*, 2013, 154 (11): 4281-4292. DOI: 10.1210/en.2013-1242.
- [48] Scarth M, Bjornebekk A. Androgen abuse and the brain [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28 (6): 604-614. DOI: 10.1097/MED.0000000000000675.
- [49] Zellerroth S, Nylander E, Nyberg F, et al. Toxic Impact of anabolic androgenic steroids in primary rat cortical cell cultures [J]. *Neuroscience*, 2019, 397: 172-183. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.11.035.

(收稿日期: 2024-04-07)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

作者提供的形态学图片既应用于论文的出版,也应用于论文的评审和编辑,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰,对比度好,色彩正常。基本要求如下:

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。
2. 数码照片的图像分辨率调整为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150 万 ~ 200 万像素或以上,图像文件用 tif 格式。
3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。
4. 大体标本图片上应有标尺,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。
5. 插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 Shift 键,再进行缩放操作)。