



《亚洲男性学杂志》(AJA, 双月刊)  
 主办: 上海药物研究所 上海交通大学  
 主编: 王一飞 教授  
 2012年SCI影响因子: 2.140  
 网站: <http://www.asiaandro.com>  
 在线投稿: <http://mc.manuscriptcentral.com/aja>



地址: 上海市太原路294号16号楼302室  
 电话: 021-5492-2824 传真: 021-5492-2825  
 E-mail: [aja@sibs.ac.cn](mailto:aja@sibs.ac.cn)  
 电子版阅读:  
<http://www.asiaandro.com>  
<http://www.ajandrology.com>

### “男性雄激素缺乏:一种多系统综合症”特刊

本期特刊由著名国际男科学专家Mathis Grossmann和 Frederick C Wu担任客座主编,邀请了十多位国际知名专家围绕“男性雄激素缺乏”从不同角度进行了综述。

### 特刊综述

1. 男性雄激素缺乏:一种多系统综合症  
Mathis Grossmann, Frederick C Wu.
2. 睾酮缺乏症的历史渊源  
Eberhard Nieschlag, Susan Nieschlag.
3. 利用雄激素受体敲除(ARKO)小鼠模型认识人类雄激素缺乏  
Kesha Rana, Rachel A Davey, Jeffrey D Zajac.
4. 睾酮和雌二醇检测方法面临的挑战和取得的进展  
Hubert W Vesper, Julianne C Botelho, Yuesong Wang.
5. 性腺功能低下在克氏综合征中的角色  
Christian Høst, Anne Skakkebaek, Kristian A Groth, and Anders Bojesen.
6. 迟发型性腺功能减退症:发病机制、诊断、和治疗的现有概念以及争议  
Ilpo Huhtaniemi.
7. 雄激素对骨骼肌的作用:对乏力的发展和治疗的意义  
Matthew DL O'Connell, Frederick CW Wu.
8. 骨骼两性异形中的雄激素和雌激素  
Michaël Laurent, Leen Antonio, Mieke Sinnesae, Vanessa Dubois, Evelien Gielen, Frank Classens, Dirk Vanderschueren.
9. 肥胖男性低睾酮的发生机制、发病率及其处理  
Mark Ng Tang Fui, Philippe Dupuis, Mathis Grossmann.
10. 性激素与糖代谢  
Carolyn A Allan.
11. 性激素和心血管疾病  
Bu Beng Yeap.
12. 雄激素和前列腺疾病  
Lori A Cooper, Stephanie T Page.
13. 选择性雄激素受体调节剂治疗迟发性男性性腺功能低下症  
Christopher C Coss, Amanda Jones, Michael L Hancock, Mitchell S Steiner, James T Dalton.
14. 男性睡眠障碍和睾酮的关系  
Gary Wittert

### 原创论文

15. 应关注男性不育的药物治疗——睾酮:用还是不用?
16. 5- $\alpha$ 还原酶在前列腺内的差异性表达及临床意义
17. 前列腺活检后MRI检查的最佳时机研究以指导保留神经的前列腺癌根治术
18. 德国东西部睾丸癌后发生第二原发癌的风险:关注对侧睾丸癌
19. 他达拉非治疗有血管风险的ED男性对改善内皮细胞损伤和修复效果不明显
20. 不育夫妇中男方的代谢综合征与前列腺异常情况
21. 前列腺组织弹性成像与间质中I、III型胶原纤维的关系
22. 小鼠杀菌渗透增强性蛋白起源于睾丸及附睾表达并定位于精子中
23. 同侧和对侧大鼠睾丸缺血再灌注损伤的生化效应和褪黑激素对此的保护作用
24. 组蛋白甲基转移酶基因SETDB1促进前列腺癌细胞的增殖、迁徙和侵袭

为感谢广大读者和作者的厚爱、促进国内外学术交流与合作,《亚洲男性学杂志》特推出当期中文摘要翻译:

### 1. 【特刊综述】男性雄激素缺乏:一种多系统综合征

雄激素对于多器官系统有重要影响,而这些器官系统对男性一生的健康比如调节性功能、身体功能和行为学功能起着决定性作用。雄激素缺乏是一种多系统综合征,表现出与明显的血清睾酮低水平相关的典型临床特征。雄激素缺乏的临床表现因年龄和其它诸如并存病、遗传因素、环境因素及社会文化因素等患者个体特性而不同。本期《亚洲男性学杂志》特刊旨在反映男性雄激素缺乏症的复杂性。此特刊提供了近期男性雄激素缺乏症在临床和实验室的最新研究进展的关键性资料,特别揭示了那些并非传统意义上或直接与性、生育功能相关的,而又对男性终身健康有重要意义的其他器官系统受的男性雄激素缺乏症的影响。此特刊在关注男性健康方面的研究进展的同时,还关注了许多领域内重要的争议和空白信息。

文献来源: Mathis Grossmann, Frederick C Wu. Male androgen deficiency: A multisystem syndrome. *Asian J Androl* 2014; 16: 159–160

### 2. 【特刊综述】睾酮缺乏症的历史渊源

睾丸和睾酮的生物学作用在远古时代就被知晓。亚里士多德对于阉割效果的认识,和他关于受精的假说是生殖生物学上的第一次科学偶遇。几个世纪以前阉割已经成为了一种惩罚手段,同时用于产生顺从的奴隶,和保留青春期前的男童高音。古代中国皇家(以及东方其他国家)招募太监作为后宫的监察员,他们往往能获得较高的政治地位。1786年在伦敦, John Hunter 将睾丸移植到了阉鸡上,从此开启了睾丸移植和器官疗法的新时代。Hunter 的实验目的在于证明“救命原则”是现代移植医学的基础,但他并没有考虑到内分泌方面的因素。1849年在哥根廷, Arnold Adolph Berthold 通过他的睾丸移植实验提出了内在分泌功能假说,因此他被称为内分泌之父。通过他的研究,睾丸制剂,尽管充其量只有安慰剂效果,开始应用于治疗。1889年 Charles-Edouard Brown-Séquard 在伦敦进行了自体实验后,睾酮制剂流行起来。20世纪20年代 Sergio Voronoff 将动物的睾丸移植到男人身上,但其有效性被否定了。时至今日,睾丸移植正被干细胞研究和生殖细胞移植逐步精细化。现代雄激素治疗始于1935年 Ernest Lacquer 在阿姆斯特丹从公牛睾丸中分离出了睾酮。同年,哥根廷的 Adolf Butenandt 和巴塞尔的 Leopold Ruzicka 分别独立通过化学方法合成了睾酮。因为睾酮口服无效,所以曾经被压缩成皮下颗粒或制成能口服的  $17\alpha$ -甲基睾酮,但由于其有肝毒性现已过时了。睾酮治疗的早期阶段与 Klinefelter, 和 Kallmann, DelCastillo 及 Pasqualini 第一次描述的性腺功能减退症的最突出症状相一致。20世纪50年代,长效注射型庚酸睾酮成为首选治疗方法。20世纪50、60年代,研究集中

在雄激素的化学修饰上,以加强其合成代谢作用。虽然促蛋白合成类固醇已经基本上不作为临床药物使用,但他们仍作为兴奋剂在体育竞技中被非法使用。20世纪70年代,高效的口服十一酸睾酮被添加到了这个睾酮制剂家族中。最近,透皮凝胶和长效注射制剂为生理性睾酮替代治疗提供了新的选择。

关键词: 阉割, 睾酮, 睾酮缺乏症

文献来源: Eberhard Nieschlag, Susan Nieschlag. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl* 2014; 16: 161–168

### 3. 【特刊综述】利用雄激素受体敲除(ARKO)小鼠模型认识人类雄激素缺乏

雄激素的作用机理很复杂。最近,使用转基因修饰小鼠模型进行的雄激素受体研究使我们对雄激素作用机理有了更进一步的理解。Cre-loxP系统能够完成组织和/或细胞特异性的敲除。通过使用Cre-loxP系统已经获得了大量整体性或组织特异性雄激素受体(ARKO)敲除模型。这些ARKO模型的多个雄激素作用位点,包括心血管系统、免疫和造血系统、骨骼、肌肉、脂肪组织、前列腺和脑,均已被检测。本篇综述着重阐述了通过针对这些雄激素作用位点的ARKO小鼠模型而取得的人类雄激素缺乏的研究成果,并且指出充分理解Cre-loxP小鼠模型的优缺点才能正确认识其表型。

关键词: 雄激素受体, ARKO小鼠模型, 雄激素缺乏

文献来源: Kesha Rana, Rachel A Davey, Jeffrey D Zajac. Human androgen deficiency: insights gained from androgen receptor knockout mouse models. *Asian J Androl* 2014; 16: 169–177

### 4. 【特刊综述】睾酮和雌二醇检测方法面临的挑战和取得的进展

在患者护理、公共卫生、科学研究过程中类固醇激素的检测方法需要正确而精准,因为这些检测的标准可以保证所有的临床机构和研究机构的结果具有可比性。本文陈述了目前有关检验结果易变的主要问题以及最近美国疾病预防控制中心(CDC)针对提升检验效果所做的工作。目前,睾酮和雌二醇的检测方法还无法达到高度的正确性和精准性。虽然类固醇激素检测方法已经有了长足的进步,但是实验室内部和实验室之间的检测差异仍然未能得到相应的改善。检测标准和特异性的差异被认为是测量精度变异性的来源。最终认为,类固醇激素检测的不准确性似乎是由综合因素造成的,其中不一致的检验标准和缺乏特异性被认为是产

生结果变异的两个主要因素。目前,同一批次内的化验结果也变异较大,特别是在样本浓度低的情况下。2007至2011年间的质谱分析法和CDC参考方法之间的平均绝对偏差下降了50%,由此可以看出CDC激素标准化测试程序正在提高临床化验的准确性。这种测试程序可以为CDC参考方法提供追溯源头的途径,从而减少产生测量结果变异的因素。

关键词: CDC激素检测标准化, CDC HoSt, 雌二醇, 类固醇激素检测, 睾酮

文献来源: Hubert W Vesper, Julianne C Botelho, Yuesong Wang. Challenges and improvements in testosterone and estradiol testing. *Asian J Androl* 2014; 16: 178-184

#### 5. 【特刊综述】性腺功能低下在克氏综合征中的角色

克氏综合征(47, XXY)(KS)是最常见的性染色体异常,也是男性不育和性腺功能低下的常见原因。大部分KS患者终其一生都不知道自己患有这个疾病,只有25%的患者得到诊断,而在青春前期被诊断的更是少数。除了性腺功能低下和无精子症,大多数KS患者都有一定程度的学习障碍,并且可能有多种精神问题。长期性腺功能低下的影响可能使其难以与额外的X染色体引起的基因剂量效应相辨别。不管是什么原因,KS患者常出现身体成分的改变,包括脂肪增加、肌肉减少和骨矿物质流失,同时发生代谢障碍的风险也增加,例如患2型糖尿病和代谢综合征。这些发现应该引起我们的重视,因为他们不仅仅是简单的化验结果,流行病学调查表明KS患者因不同的疾病住院和死亡的风险均增加。KS患者应该在青春早期就被给予睾丸激素治疗,尽管目前证据不足,因为至今仍未有随机对照试验的文章发表过。在这篇文章里,我们回顾了近期关于KS患者性腺功能低下症的研究进展和睾丸激素治疗的合理性,希望能为这个常见但往往被忽视的综合征提出我们的最佳建议。

关键词: 雄激素受体, 身体成分, 骨密度, 性腺功能低下症, 不孕, 克氏综合征, 学习障碍, 男性, 睾丸激素

文献来源: Christian Høst, Anne Skakkebaek, Kristian A Groth, and Anders Bojesen. The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome. *Asian J Androl* 2014; 16: 185-191

#### 6. 【特刊综述】迟发型性腺功能减退症: 发病机制、诊断、和治疗的现有概念以及争议

尽管血清睾酮(T)受抑制在中老年男性中常见,但仅有一小

部分人发展成伴有弥漫性(如勃起功能障碍),生理性(如缺乏活力和虚弱)以及心理性(如抑郁)症状的真正的低雄激素综合征。这种综合征有多种称法,包括男性更年期或更年期,男人更年期和中老年男性部分雄激素缺乏。迟发型性腺功能减退症(LOH)最恰当地描述了这类综合征因而被普遍接受。在LOH中睾酮的降低是轻微的,因此性腺功能减退症可由原发性睾丸衰竭造成(睾酮水平低,黄体生成素水平高),也可继发于下丘脑-垂体轴功能障碍(睾酮水平低,黄体生成素水平低或不正常)。后一种形式更常见,而且经常与超重/肥胖或慢性疾病相关(如2型糖尿病、代谢综合征、心脏病以及慢性阻塞性肺病、虚弱)。LOH诊断的问题是症状(在20%~40%随机男性中)和低水平的循环睾酮(占70岁以上的男性的20%)不相符。欧洲男性增龄研究(EMAS)近期为LOH定义了严格的诊断标准,包括同时存在可再生的低水平血清睾酮(总睾酮 $< 11 \text{ nmol l}^{-1}$ 且游离睾酮 $< 220 \text{ pmol l}^{-1}$ ),以及性功能方面的三个症状(勃起功能障碍,性幻想和晨勃频次的减少)。以这个标准来看,仅有2%的40~80岁男性患有LOH。比之生理年龄本身,低水平睾酮的原因更常见的是肥胖,尤其是总体健康受损的那种。关于LOH是否需要治疗以及如何治疗的循证资料是非常稀缺的。最合理的方法是改变生活方式,降低体重以及对合并疾病进行有效治疗。雄激素替代治疗被广泛应用,但该法的真正疗效以及短期和长期的风险尚缺乏循证资料的支持。在这篇综述中,我们将总结迟发型性腺功能减退症的发病机制、诊断、和治疗的现有概念以及存在的争议。

关键词: 性腺功能减退症, 男性增龄, 肥胖, 睾丸功能, 睾酮

文献来源: Ilpo Huhtaniemi. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl* 2014; 16: 192-202

#### 7. 【特刊综述】雄激素对骨骼肌的作用: 对乏力的发展和治疗的意义

雄激素对骨骼肌合成有明显影响,随着年龄增大,雄激素的下降常伴随肌量和肌力的下降。这种肌量和肌功能的下降,被称为少肌症或肌体老化,是老年人体质弱化(男性化减退)进展的关键事项。也是导致快速机能衰退及其不良后果的关键。雄激素水平下降对老年男性体质弱化(男性化减退)的潜在影响和对躯体功能的促进治疗作用无疑已经引起了相当的关注。本综述概述了近期关于肌肉老化、少肌症、老年体质弱化的概念、定义,并评估了关于雄激素和老年体质弱化的研究进展。近期源于观测性和介入性研究的证据强烈支持雄激素对老年男性肌量的作用,但雄激素对肌力和特有的躯体功能的效用并不明确。研究显示,雄激素治疗在老年男性中通常有良好的耐受性,而近期的研究则关



注于雄激素的高剂量治疗和对于心血管风险较高人群的治疗。雄激素受体调节剂(SARMs)的初期试验研究显示传统雄激素治疗对于老年患者在肌量和肌功能方面有相同的效用。将来的重要研究方向包括利用这类雄激素治疗并结合适用于不同老年患者群体促进躯体功能的运动训练,同时将更多地关注近期关于激素水平、身体成分及躯体功能间关系的观测性(回顾性)研究。

关键词: 老化, 雄激素, 身体成分, 体质弱化, 肌肉, 躯体功能, 少肌症, 雄激素受体调节剂, 性激素, 睾酮

文献来源: Matthew DL O'Connell, Frederick CW Wu. Androgen effects on skeletal muscle: implications for the development and management of frailty. *Asian J Androl* 2014; 16: 203-212

#### 8. 【特刊综述】骨骼两性异形中的雄激素和雌激素

骨骼是表达雄激素、雌激素受体以及类固醇代谢酶的一种内分泌组织。循环性激素的生物活性通过六种性激素结合球蛋白以及在骨组织中的局部转变来进行调节,例如,睾酮通过芳香酶转变成雌二醇,或通过5 $\alpha$ 还原酶转变成双氢睾酮。由于高分辨外周CT应用的增多,我们对造成骨骼强度性别差异的结构基础的认识在近几年有很大进步。这些对微小结构的观察是理解性激素对男性峰值骨量及对骨皮质和骨小梁之间转变的影响的基础。最近的研究利用Cre/LoxP技术使我们在整体基因敲除小鼠上机械的认识精确到性激素及其在成骨细胞、破骨细胞、骨细胞以及其它造成男性骨质疏松的细胞上的核受体的直接作用。同时,这些研究加强了这样的观点:雄激素和雌激素的缺乏通过与例如胰岛素样生长因子1、炎症、氧化应激、骨骼代谢的中枢神经系统控制、机械负荷的适应等的交互作用发挥直接和多种效应。这篇综述将总结性激素在男性骨骼自身平衡作用这个领域有关方面最近的进展。

关键词: 雄激素受体, 骨矿物质密度, 雌二醇, 雌激素受体, 男性, 成骨细胞, 破骨细胞, 骨细胞, 骨质疏松, 性激素结合球蛋白, 睾酮

文献来源: Michaël Laurent, Leen Antonio, Mieke Sinnesae, Vanessa Dubois, Evelien Gielen, Frank Classens, Dirk Vanderschueren. Androgens and estrogens in skeletal sexual dimorphism. *Asian J Androl* 2014; 16: 213-222

#### 9. 【特刊综述】肥胖男性低睾酮的发生机制、发病率及其处理

随着亚洲现代化和城市化的日益进展,肥胖流行病的未来焦

点多在亚洲地区。肥胖男性常会出现低睾酮水平,但他们并不一定有可识别的下丘脑-垂体-睾丸轴(HPT)病理变化。中度肥胖主要降低总睾酮水平,这是由胰岛素抵抗相关的性激素结合球蛋白减少所致。比较严重的肥胖与游离睾酮水平降低有关,这是由下丘脑-垂体-睾丸轴的抑制所致。低睾酮本身可导致肥胖的高风险增加,产生一个恶性循环的代谢综合征。肥胖相关的低睾酮血症是一个功能状态,而非恒定状态。这种状态是可以被逆转的,但这需要持续的减肥。虽然睾酮治疗可以引起中度的脂肪减少,但肥胖本身,在没有雄激素缺乏症状的情况下,不是既定的睾酮治疗的适应症。睾酮治疗可能会导致未经治疗的睡眠呼吸暂停恶化,损害生育能力等。睾酮治疗是否增加饮食或者运动诱导的体重降低需要在充分设计的随机对照临床试验中评估。

关键词: 肥胖, 雄激素, 睾酮, 性腺机能减退, 减肥

文献来源: Mark Ng Tang Fui, Philippe Dupuis, Mathis Grossmann. Lowered testosterone in male obesity: Mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl* 2014; 16: 223-231

#### 10. 【特刊综述】性激素与糖代谢

在患有代谢综合征和2型糖尿病的男性中睾酮水平较低,而睾酮水平也可预示这些不利的代谢状态的出现。身体构成(或称BMI,腰围)是这种关系的重要中介。性激素结合球蛋白也与胰岛素抵抗和2型糖尿病负相关,但是有关雌激素的数据是不一致的。包括克兰费尔特综合征以及治疗晚期前列腺癌的雄激素剥夺疗法在内的雄激素缺乏临床模型确认了雄激素和血糖状态的关联。对胰岛素/血糖环境的实验操作和对内源性睾丸功能的抑制提示了雄激素和胰岛素敏感性的关系是双向的。在没有糖尿病的男性中,雄激素疗法不能区分到底是胰岛素抵抗的效果还是脂肪量的效果,特别是内脏型肥胖。与之类似的是,几个小规模临床研究验证了外源性睾酮在治疗患有2型糖尿病的男性中的效果,但是在排除了身体构成的影响后,雄激素在减轻胰岛素抵抗中的作用仍是不确定的。

关键词: 雄激素, 糖代谢, 性激素, 睾酮

文献来源: Carolyn A Allan. Sex steroids and glucose metabolism. *Asian J Androl* 2014; 16: 232-238

#### 11. 【特刊综述】性激素和心血管疾病

男人变老时雄激素水平会下降,这个变化的意义一直受到争论。支持低水平循环睾酮或其代谢产物双氢睾酮和雌二醇在男性

动脉硬化和心血管疾病的发生中起作用的证据很有限。观测性研究把低于基线水平的睾酮与颈动脉粥样硬化、主动脉和周围血管疾病、以及心血管事件的发病率和死亡率联系起来。用质谱法的研究表明,当总睾酮测定最佳时,游离睾酮或双氢睾酮的测定计算并不一定会提高风险分层。能够支持雌二醇与心血管疾病有关联的证据很有限。用睾酮治疗男性冠状动脉疾病的干预性研究已经表明治疗对运动诱发的心肌缺血有利。然而,在男性的雄激素治疗中具有预定的心血管事件或死亡的结果的有安慰剂对照的随机临床试验还很少。对2010以前的随机对照试验的荟萃分析显示睾酮治疗对心血管事件、死亡率或前列腺癌没有什么提高。最近,针对有活动限制的老年男性的随机试验表明,大剂量睾酮对心血管是有害的。这种现象不是从适合比较的男子接受保守剂量睾酮的试验中得到的,报告建议在治疗有心血管疾病的体弱老年男性时应当采取审慎的态度。需要有充分有力的随机临床试验来证实在中老年男性中激素干预是否会减少心血管疾病的发病率。

关键词: 动脉硬化, 心血管疾病, 双氢睾酮, 雌二醇, 死亡率, 睾酮

文献来源: Bu Beng Yeap. Sex steroids and cardiovascular disease. *Asian J Androl* 2014; 16: 239–247

### 12. 【特刊综述】雄激素和前列腺疾病

越来越多的文献认同睾酮治疗在性腺机能低下患者中具有促合成代谢作用。而关于老年男性使用外源性雄激素的风险和其对前列腺潜在副作用的研究数据仍然匮乏。老年和性腺机能低下男性接受睾酮治疗是否会加重下尿路症状或加剧、揭露,甚至刺激前列腺癌发展,这一问题使采用睾酮治疗的热情有所减缓,与此同时前列腺疾病被视作睾酮治疗的相对禁忌。雄激素对于前列腺的发育和维护是必要的。无论如何,流行病学研究并没有一致地发现内源性血清雄激素浓度与前列腺疾病风险之间存在正相关。虽然最新研究显示5 $\alpha$ 还原酶抑制剂降低了患低级别前列腺癌的风险,说明抑制雄激素代谢有利于前列腺健康,但是对于高级别前列腺癌并没有类似作用,因此对这些药物化学预防的真正临床效益提出了质疑。鉴于缺乏大样本随机试验,很难了解如何最好地研究雄激素和前列腺疾病发展之间的关系。越来越多研究质疑雄激素在血清中的变化与其在前列腺激素环境中的变化有类似效应或者改变腺体内雄激素的调节过程。需要长期的干预性研究来真正证实雄激素对前列腺组织和疾病风险的操控。然而,现有数据认为恢复血清雄激素至生理水平并不会触发前列腺疾病。

关键词: 雄激素, 男性性腺机能减退症, 前列腺, 睾酮

文献来源: Lori A Cooper, Stephanie T Page. Androgens and prostate disease. *Asian J Androl* 2014; 16: 248–255

### 13. 【特刊综述】选择性雄激素受体调节剂治疗迟发性男性性腺功能低下症

几种睾酮制剂用于治疗老年男性性腺功能减退。这些疗法在其便利性、灵活性、区域供应和费用等方面有区别,但有共同的药代动力学基础,同时缺乏长期安全性数据。简洁和成本较低的基于药代动力学的注册临床试验使得开发改善性的治疗迟发性性腺功能减退的新疗法的商业动机减少了。在前列腺、头发、皮肤受雄激素缺乏影响的患者中,选择性雄激素受体调节剂已被证明可以提供合成代谢的好处。(目前,选择性雄激素受体调节剂的临床进展集中在在有限定身体功能的临床终点的急性肌肉萎缩和低体重)。在具有有益的药理、理想的药代动力学的选择性雄激素受体调节剂应用于治疗迟发性男性性腺功能低下症前,其在男性性腺功能低下治疗中关于临床缺陷的更清晰的监管是必须的。

关键词: 性腺功能低下症, 迟发性性腺功能低下症, 选择性雄激素受体调节剂, 睾酮

文献来源: Christopher C Coss, Amanda Jones, Michael L Hancock, Mitchell S Steiner, James T Dalton. Selective androgen receptor modulators for the treatment of late onset male hypogonadism. *Asian J Androl* 2014; 16: 256–261

### 14. 【特刊综述】男性睡眠障碍和睾酮的关系

血浆睾酮水平呈现昼夜节律变化,睡眠时达高峰,午后降至最低,伴随一个叠加的具有反映黄体生成素(LH)脉冲式分泌基础节律的每90分钟一次脉冲的超昼夜节律。能促进睾酮增加的是睡眠而不是昼夜节律,依赖并需要至少三个小时正常结构的睡眠。多种睡眠障碍包括睡眠质量、持续时间异常、昼夜节律紊乱、睡眠呼吸障碍可能会导致睾酮水平下降。睡眠限制或昼夜节律紊乱不依赖于性激素结合球蛋白而直接影响睾酮的证据或共存疾病的存在是模棱两可的,总的看起来证据不足。在对年龄和肥胖进行调整后,阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)看起来似乎对睾酮没有直接影响。尽管如此,也许存在一种潜在的由OSA对肥胖的影响所介导的间接因果过程。大多数研究中采用持续正压通气(CPAP)治疗中到重度OSA并没有真正提高睾酮水平。相反,体重减轻却的确提高了睾酮水平,并且与体重下降情况成线性比例。睾酮治疗除了具有非常短暂的毒副作用,对OSA并没有不利影响。睡眠质量对睾酮影响的研究数据可能取决睾酮给药是作为替代、超治疗剂量还是在滥用的范围。实验数据显示睾酮可以调

节睡眠限制的主观症状的个体易患性。睾酮低下可能会影响整个睡眠质量，给予替代剂量可以得到改善。大剂量外源性雄激素和促进合成或促进雄激素产生的甾体激素滥用与睡眠持续时间和结构异常有关。

关键词：肥胖，阻塞性睡眠呼吸暂停，轮班，睡眠限制，睾酮

文献来源：Gary Wittert. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian J Androl* 2014; 16: 262–265

#### 15. 【原创论文】应关注男性不育的药物治疗——睾酮：用还是不用？

在男性不育的治疗中是否使用睾酮是一个重要问题。2013年欧洲泌尿外科学会（EAU）在其最新版的男性不育治疗指南中明确指出“睾酮替代治疗是男性不育治疗的严格禁忌证”，这个论断引起了广泛的关注和争议。尽管目前还缺乏设计良好的临床对照研究来提供足够证据支持男性不育症的药物治疗，用来证明这些药物的有效性的研究机会不能被剥夺，药物治疗的研究应该被鼓励和加强（而不是简单地禁止）。无论从基本的医学原则、医学发展、医学专业知识方面，以及人文医学角度，包括睾酮在内的药物治疗都应该作为一线的治疗方法或基础治疗。因此，我认为EAU指南中于注男性不育治疗严格禁忌使用睾酮的论断考虑有欠周全，使用睾酮治疗男性不育的主要理由在本文中进行了充分的讨论。

文献来源：Hong-Jun Li. More attention should be paid to the treatment of male infertility with drugs—testosterone: to use it or not? *Asian J Androl* 2014; 16: 270–273

#### 16. 【原创论文】5- $\alpha$ 还原酶在前列腺内的差异性表达及临床意义

人类良性或恶性前列腺疾病的发展与雄激素密切相关。雄激素主要包括睾酮（T）和双氢睾酮（DHT）。通过5- $\alpha$ 还原酶（5-AR）的作用，睾酮转化成双氢睾酮。在人类良性和恶性前列腺组织中观察到5- $\alpha$ 还原酶的表达具有差异性。5- $\alpha$ 还原酶抑制剂（5-ARI）通常用于良性前列腺增生（BPH）的治疗，近年曾用于前列腺癌（PCa）的预防。本篇综述主要讨论在人类前列腺的正常发育和良性前列腺增生及前列腺癌发生与进展过程中，5- $\alpha$ 还原酶差异性表达所发挥的作用。

关键词：5- $\alpha$ 还原酶；5- $\alpha$ 还原酶抑制剂，雄激素，良性前列腺增生，前列腺，前列腺癌

文献来源：Kai Wang, Dong-Dong Fan, Song Jin, Nian-Zeng Xing and Yi-Nong Niu. Differential expression of 5-alpha reductase

isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian J Androl* 2014; 16: 274–279

#### 17. 【原创论文】前列腺活检后MRI检查的最佳时机研究以指导保留神经的前列腺癌根治术

本研究目的是探讨前列腺活检与MRI检查的间隔期对肿瘤简单定位准确性的影响，并探讨前列腺活检后MRI检查的最佳时机，以指导保留神经的前列腺癌根治术。本研究未制定前列腺活检后常规行MRI检查的方案，共184例患者在前列腺癌根治术前行MRI检查，从活检至MRI的平均间隔期为 $30.8 \pm 18.6$ 天。MRI对肿瘤进行简单定位（右、左、双侧、无）的准确性为44.6%。在病理与MRI存在差异的病人中（差异组），最常见的情况是MRI提示单侧肿瘤，而病理报告为双侧病变（58.3%），其次为MRI未见而病理报告前列腺癌（32.0%）。多变量分析显示：与结果一致组相比，差异组在MRI检查前的间隔期更短（ $25.0 \pm 14.3$  vs.  $38.1 \pm 20.6$ 天， $P < 0.01$ ），MRI发现的出血率更高（80.4% vs. 54.8%， $P < 0.01$ ）。在ROC分析中，MRI间隔期的曲线下面积（AUC）对肿瘤定位的准确预测值是0.707（ $P < 0.001$ ）。MRI间隔期为28.5天时，灵敏度为73.2%，特异度为63.7%。MRI间隔期短于28天时，累积准确率仅有26.1%（23/88）；间隔期大于28天时，累积准确率则为61.5%（59/96）。本研究表明：前列腺活检后至少4周行MRI检查能为手术提供精确的参考。

关键词：核磁共振，前列腺活检，保留神经，前列腺癌根治术

文献来源：Young Hwii Ko, Phil Hyun Song, Ki Hak Moon, Hee Chang Jung, Jun Cheon, Deuk Jae Sung. The optimal timing of post-prostate biopsy magnetic resonance imaging to guide nerve-sparing surgery. *Asian J Androl* 2014; 16: 280–284

#### 18. 【原创论文】德国东西部睾丸癌后发生第二原发癌的风险：关注对侧睾丸癌

上世纪70年代起以顺铂为基础的化疗使睾丸癌的存活率显著提高。然而，化疗和放疗具有潜在的致癌性。本研究的目的是评估德国睾丸癌存活者患第二原发癌（包括原发性组织学类型精原细胞瘤和非精原细胞瘤）的风险。我们确认了德国东部地区（1961-1989年和1996-2008年）癌症登记的16990例睾丸癌和德国西部地区萨尔州（1970-2008年）癌症登记的1401例睾丸癌。我们用标准化发病率（SIRs）和95%可信区间（95%CI）估计第二原发癌的风险。我们将估计的年标准化发病率绘制成图以显示趋势。德国东部1961-1989年观察到301例第二原发癌（SIR: 1.9; 95%CI: 1.7~2.1），1996-2008年观察到159例第二原发癌（SIR: 1.7; 95%CI: 1.4~2.0）。两地癌症登记的对侧睾丸癌增加（SIR: 萨尔



6.0, 德国东部13.9)。与其它地区相比, 德国东部精原细胞瘤的SIR增加更为显著。数据分析显示对侧睾丸癌的SIR有稳定的趋势。大多数其它癌症(包括组织学特异性肿瘤)的SIRs的估计精度低, 可能与样本量较小有关。睾丸癌患者患第二原发癌尤其是对侧睾丸癌的风险增加, 因此应进行严密随访。

关键词: 癌症登记, 发病率, 肿瘤, 第二原发, 睾丸肿瘤

文献来源: Carsten Rusner, Brigitte Streller, Christa Stegmaier, Pietro Trocchi, Oliver Kuss, Katherine A. McGlynn, Katherine A McGlynn, Britton Trabert, Andreas Stang. Risk of second primary cancers after testicular cancer in East and West Germany: a focus on contralateral testicular cancers. *Asian J Androl* 2014; 16: 285–289

#### 19. 【原创论文】他达拉非治疗有血管风险的ED男性对改善内皮细胞损伤和修复效果不明显

循环成血管细胞数(CACs)与来源于循环单核细胞的集落形成单位数(CFU<sub>s</sub>) 在实验室检测中代表内皮细胞的修复能力。具有血管危险因素(VRF)的ED男性血清中内皮细胞损伤/功能障碍的标志物水平增加以及来源于健康男性的循环成血管细胞数和集落形成单位数减少。我们研究了选择性磷酸二酯酶5抑制剂他达拉非能否改善有VRF的ED男性内皮细胞的修复能力以及减少血清内皮细胞损伤/功能障碍标志物的水平。36例ED患者的20%血清培养健康男性的单核细胞以检测循环成血管细胞和集落形成单位。检测ED患者服用他达拉非(隔日20毫克)及安慰剂前及用药4周后的血清标志物。他达拉非治疗能改善勃起功能( $P=0.0028$ ), 但不能减轻ED患者的血清对健康男性的CACs和CFUs的抑制。与基线及安慰剂比较, 治疗后内皮素-1的水平( $P=0.011$ )和组织型纤溶酶原激活物( $P=0.005$ )均减少, 而E-选择素水平无变化。有血管危险因素ED患者经他达拉非治疗后实验室检测内皮细胞损伤与修复能力显示只有轻微影响。PDE5抑制剂对血管稳态的可能益处尚需进一步研究。

关键词: 心血管风险, 循环成血管细胞, 内皮细胞, 勃起功能障碍, 他达拉非

文献来源: Fiore Pelliccione, Anatolia D'Angeli, Settimio D'Andrea, Arcangelo Barbonetti, Alfonso Pezzella, *et al.* Tadalafil treatment had a modest effect on endothelial cell damage and repair ability markers in men with erectile dysfunction and vascular risk. *Asian J Androl* 2014; 16: 290–294

#### 20. 【原创论文】不育夫妇中男方的代谢综合征与前列腺异常的情况

目前尚无年轻男性不育症患者代谢综合征与前列腺相关的症状

和体征之间关系的系统研究。我们研究了171对不育夫妇中的男性(36.5±8.3岁), 代谢综合征是根据国家胆固醇教育计划成人治疗专题小组第三次报告确定。所有人接受了激素(包括总睾酮和胰岛素)、精液(包括白细胞介素8, 精浆中白细胞介素8(SIL-8))、阴囊及经直肠超声评估。因为我们此前已有大样本队列研究了不育男性代谢综合征和阴囊检测指标之间的相关性, 这里我们重点研究代谢综合征与经直肠前列腺B超资料的相关性。前列腺相关症状采用美国国立卫生研究院评估慢性前列腺炎症状指数(NIH-CPSI)和国际前列腺症状评分(IPSS)。22位受试者符合代谢综合征的诊断标准。经年龄调整后的有序多项Logistic回归模型分析显示: 胰岛素水平增加是代谢综合征的一个组分(Wald=29.5,  $P<0.0001$ )并与TT负相关(调整后的 $r=-0.359$ ,  $P<0.0001$ )。未观察到代谢综合征和NIH-CPSI或IPSS评分之间有相关性。经年龄、睾酮、胰岛素校正后有序多项Logistic回归模型显示: 代谢综合征组分数目的增加与正常精子形态负相关(Wald=5.59,  $P<0.02$ )、与前列腺炎的分子标志物血清sIL-8水平正相关(Wald=4.32,  $P<0.05$ ), 与前列腺总体积和移行带体积(Wald=17.6和12.5,  $P<0.0001$ )、动脉收缩期峰值流速(Wald=9.57,  $P=0.002$ )、质地不均匀性(HR=1.87[1.05-3.33],  $P<0.05$ )、钙化灶大小(Wald=3.11,  $P<0.05$ )正相关, 但不与精囊体积或功能指标正相关。总之, 不育夫妇中的男性代谢综合征与前列腺增大、生化指标(sIL8)和前列腺炎的超声指标呈正相关, 而与前列腺相关症状无正相关, 表明代谢综合征可能是良性前列腺增生症的早期亚临床表现的触发点。

关键词: 代谢综合征, 前列腺相关症状与体征, 经直肠超声, IL-8, 不育男性, 精液分析

文献来源: Francesco Lotti, Giovanni Corona, Linda Vignozzi, Matteo Rossi, Elisa Maseroli, Sarah Cipriani, Mauro Gacci, Gianni Forti, Mario Maggi. Metabolic syndrome and prostate abnormalities in male subjects of infertile couples. *Asian J Androl* 2014; 16: 295–304

#### 21. 【原创论文】前列腺组织弹性成像与间质中I、III型胶原纤维的关系

本文探讨前列腺弹性成像显示的组织硬度情况与I、III型胶原纤维的含量及二者相互走行方式的关系。对62例患者进行经直肠组织弹性成像检查(TRTE), 常规12针系统穿刺活检后, 对前列腺进行TRTE引导下靶向穿刺, 所取组织进行天狼腥红染色, 观察I、III型胶原纤维的分布情况, 并分别计算二者的容积指数(CVF)。结果得出I型胶原纤维的CVF在质硬、软组分别为:  $0.05\pm 0.02$ 和 $0.02\pm 0.01$ ; 两组之间的差异显著( $P=0.002$ ); III型胶原纤维的CVF在质硬、软组分别为:  $0.05\pm 0.04$ 与 $0.07\pm 0.03$ ; 两组之间的差异不显著( $P=0.13$ )。圆分布的统计结果表明胶原纤维在质软组和质硬组均走行紊乱, I型胶原和III型胶原之间主要呈相互交叉走行, 部分呈平行走行, 二者的相互走行关系在质软、质硬组之间的差异显著( $P=0.03$ )。前列腺弹性成像显示的组织硬度主要取决于组织中I型

胶原纤维的含量,另外,I型、III型胶原纤维的相互走行方式也可影响组织的弹性。

关键词: 睾酮, 性腺功能减退症, 2型糖尿病, 代谢

文献来源: Jie Tang, Yan Zhang, Ming-Bo Zhang, Yan-Mi Li, Xiang Fei, Zhi-Gang Song. Tissue elasticity displayed by elastography and its correlation with the characteristics of collagen type I and type III in prostatic stroma. *Asian J Androl* 2014; 16:305-308

## 22. 【原创论文】小鼠杀菌渗透增强性蛋白起源于睾丸及附睾表达并定位于精子中

杀菌渗透增强性蛋白(BPI)是具有抗革兰氏阴性菌活性的内源性杀菌蛋白。在本研究中,我们通过自行制备的多克隆抗体,检测了BPI蛋白在小鼠出生后睾丸及附睾组织中的表达,以及在附睾精子头部的亚细胞定位。实验结果表明,睾丸和附睾均独立表达BPI基因。在附睾中,自起始段至尾部,BPI蛋白的表达水平递减,并逐步特异性富集于亮细胞的胞质中。在顶体反应前的顶体基质内可见BPI蛋白,应起源于睾丸表达;顶体反应后,可见BPI蛋白分布于整个精子头部质膜表面,尤其是赤道板区域,可能有睾丸或附睾表达的两种起源。我们的研究结果提示,BPI蛋白可能参与顶体反应前后精子质膜结构的调控,并参与后续的精卵融合过程。

关键词: 顶体, 抗菌蛋白, 杀菌渗透增强性蛋白, 附睾, 睾丸

文献来源: Zhong-Ping Zhou, Xiao-Yu Xia, Qiang-Su Guo, Chen Xu. Bactericidal/permeability-increasing protein originates in both the testis and the epididymis and localizes in mouse spermatozoa. *Asian J Androl* 2014; 16: 309-313

## 23. 【原创论文】同侧和对侧大鼠睾丸缺血再灌注损伤的生化效应和褪黑激素对此的保护作用

睾丸扭转(TT),是一个多发于青春期的泌尿急症,如果不及治疗,可致不孕不育。睾丸扭转所致缺血再灌注(I/R)损伤在睾丸损伤的病理生理过程中起一定作用。我们研究了褪黑激素在单侧睾丸扭转大鼠中同侧和对侧睾丸的氧化损伤效应:将21只青春雄性Wistar大鼠分成三组,每组七只,处理如下:第1组(假手术组):行左睾丸和双侧睾丸假切除术;第2组(I/R组):通过以下方式诱发缺血再灌注损伤(顺时针720°旋转左侧睾丸2小时,2小时后复位);第3组(I/R+MEL组):大鼠经诱导缺血再灌注损伤和一次性褪黑激素注射(50 mg kg<sup>-1</sup>,i.p)。处理后离体分离各组大鼠双侧睾丸,用于检测睾丸组织中抗氧化过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,丙二醛、蛋白质羰基和一氧化

氮的组织水平。较对照组,褪黑激素注射组同侧睾丸的脂质过氧化水平,相关酶活性降低,具有显著性( $P < 0.05$ ),而在对侧的睾丸中相关酶活性变化无统计学意义( $P > 0.05$ )。在对侧睾丸中,丙二醛水平改变具有明显统计学意义( $P = 0.009$ )。应用褪黑素能减轻大鼠同侧睾丸扭转所致缺血再灌注损伤的不利影响,而对于对侧睾丸,睾丸扭转影响不大。

关键词: 抗氧化剂, 缺血再灌注(I/R), 脂质过氧化, 褪黑激素, 睾丸扭转(TT)

文献来源: Bekir S Parlaktas, Dogan Atilgan, Huseyin Ozyurt, Yusuf Gencten, Ali Akbas, Fikret Erdemir, Nihat Uluocak. The biochemical effects of ischemia-reperfusion injury in the ipsilateral and contralateral testes of rats and the protective role of melatonin. *Asian J Androl* 2014; 16: 314-318

## 24. 【原创论文】组蛋白甲基转移酶基因SETDB1促进前列腺癌细胞的增殖、迁徙和侵袭

SETDB1已在部分人类肿瘤中被确立为癌基因。本研究的目的是检测SETDB1基因及蛋白在人前列腺癌组织、细胞系、前列腺增生组织、前列腺上皮细胞中的表达。并研究SETDB1基因对前列腺癌细胞在体外的增殖、迁徙、侵袭的作用。方法:应用实时定量聚合酶链反应(Real-time qPCR)免疫组化检测SETDB1基因及蛋白在人前列腺癌组织、细胞系、前列腺增生组织、前列腺上皮细胞中的表达。借助siRNA下调SETDB1在前列腺癌细胞系的表达,分别应用细胞计数实验、细胞克隆形成实验、流式细胞技术;细胞划痕实验、细胞小室侵袭实验对SETDB1下调后的细胞进行检测。结果:SETDB1在人前列腺组织、细胞中高表达,下调SETDB1在前列腺癌细胞系的表达后,前列腺癌细胞的增殖、迁徙、侵袭能力降低。结论:SETDB1可以作为前列腺癌的癌基因进一步研究。

关键词: 组蛋白甲基化转移酶, SETDB1, 前列腺癌, 表观基因组学

文献来源: Yi Sun, Min Wei, Shan-Cheng Ren, Rui Chen, Wei-Dong Xu, Fu-Bo Wang, et al. Histone methyltransferase SETDB1 is required for prostate cancer cell proliferation, migration and invasion. *Asian J Androl* 2014; 16: 319-324

致谢: 本期刊摘要的翻译工作得到了涂响安、万子、杨其运、尧冰、臧志军、张亚东、赵良运、庄锦涛、邱佳和、赵亮、石华等学者的协助,在此表示由衷感谢!

注: 以上翻译有不到位处敬请谅解并欢迎指正!如需全文信息(英文)或相关科研信息,请与《亚洲男性学杂志》编辑部联系。

E-mail: aja@sibs.ac.cn; Tel: 021-5492-2824; Fax: 021-5492-2825