

# Advances in Endocrine Research on Cryptorchidism

Dan Zhang Guangcheng Yang\*

Department of Pediatric Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Cryptorchidism, a prevalent congenital developmental abnormality within the pediatric urological and reproductive systems, is characterized by various manifestations of abnormal testicular position, including incomplete testicular descent, testicular ectopia, and testicular absence. The disease can be diagnosed through imaging examination if, after 6 months, one or both testicles are not palpable in the scrotum but can be felt at the entrance of the scrotum or in the inguinal canal. Simply put, it is a disorder that alters the normal positioning of the testicles. According to incomplete statistics, the prevalence of cryptorchidism in preterm infants reaches as high as 30%, while full-term neonates exhibit a prevalence rate of 3.4% to 5.8%. By the age of 1, the incidence rate is approximately 0.66%. Notably, this condition is more prevalent on the right side in clinical practice, with approximately 15% of cases exhibiting bilateral cryptorchidism. Research indicates that the emergence of cryptorchidism is influenced by a combination of genetic, endocrine, and anatomical factors. This paper will primarily delve into the latest research progress concerning endocrine factors implicated in the occurrence of cryptorchidism.

## Keywords

cryptorchidism; hormones; eproduction; mechanism of occurrence; review

## 隐睾相关的内分泌研究进展

张丹 杨广承\*

承德医学院附属医院儿外科, 中国·河北承德 067000

## 摘要

隐睾是一种先天性发育异常, 在小儿泌尿生殖系统最常见, 简单来说就是睾丸位置异常的不同表现, 比如睾丸下降不全、睾丸异位和睾丸缺如。因此如出现患儿6个月一侧或双侧阴囊空虚, 不可触及睾丸或在阴囊入口、腹股沟管内触及睾丸样物, 结合影像学检查即可诊断本病。据不完全统计, 早产儿隐睾的发病率能占到30%, 足月新生儿可达到3.4%~5.8%, 1岁则大概有0.66%, 该病在临床上以单侧好发, 并以右侧为主, 约15%为双侧隐睾。研究结果表明, 隐睾的发生与遗传、内分泌以及解剖学等多种因素相关。论文主要综述内分泌因素在隐睾发展中的研究进展。

## 关键词

隐睾; 激素; 生殖; 发生机制; 综述

## 1 引言

正常睾丸下降过程分为2个阶段: 腹腔阶段、腹股沟阴囊阶段。胚胎学已经证实睾丸下降与睾丸分化发育是同时发生的, 分化成熟的睾丸主要由生精小管和间质组织构成, 生精小管包括支持细胞和各分化阶段的生精细胞, 支持细胞负责为各阶段生精细胞提供营养支持, 主要分泌抗苗勒管激素 (AMH) 和抑制素 B (Inh B); 间质组织由间质细胞组成, 主要分泌睾酮 (T) 和胰岛素样因子 3 (INSL3)。因此, 人们普遍认为隐睾患者受影响的睾丸功能, 核心是支持

细胞、生精细胞和间质细胞的功能受损。

## 2 下丘脑-垂体-性腺轴 (HPGA)

### 2.1 促性腺激素释放激素 (GnRH)

研究发现完整的下丘脑-垂体-性腺轴才是动物睾丸下降的先导条件<sup>[1]</sup>。而 GnRH 是 HPGA 的首个调控物质, 也是调节生殖活动的关键激素, 受到多种神经肽的直接或间接的调节。Jacobson 等人曾通过模拟下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 的生理性脉冲式分泌, 成功地达到了治疗 GnRH 缺乏的目的。这在当时被认为是内分泌学领域的一项重要突破。随着科技的发展, 多学科领域专家也证实 GnRH 是以脉冲的方式分泌, 促进 LH、FSH 的生成。除此, 还发现该激素的分泌频率能够影响黄体生成素及卵泡刺激素的分泌, 即频率低 FSH 分泌增加、LH 分泌滞后。如今人们根据促性腺激素释放激素的分泌特性, 发明了能模拟 GnRH 生理脉冲的脉冲泵, 已经广泛用于治疗 GnRH 缺乏所致的

【作者简介】张丹 (1995-), 女, 中国山西长治人, 在读硕士, 从事小儿外科研究。

【通讯作者】杨广承 (1974-), 男, 回族, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 从事小儿外科相关疾病研究。

生殖系统发育异常<sup>[2]</sup>。还有研究发现,如果在胚胎发育的中期至出生后的6个月的这个阶段 GnRH 缺乏,可能会导致隐睾和微小阴茎的发生。当进入青春期时,下丘脑释放的 GnRH 会刺激垂体合成并分泌 LH(促黄体生成素)和 FSH(促卵泡生成素)。这些激素进一步促进性腺分泌睾酮,从而启动青春期的第二性征发育,包括促进精子生成和维持生育功能。因此,如果 GnRH 缺乏,可能会导致青春期发育的障碍。在成人期,如果 GnRH 缺乏,可能会导致性功能障碍和不育<sup>[3]</sup>。如今 Beata Vincel 等人通过前瞻性研究证明了促性腺激素释放激素激动剂(LH-RHa)治疗可有效挽救双侧隐睾男孩的小青春期缺陷<sup>[4]</sup>。

## 2.2 黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)

黄体生成素和卵泡刺激素是精子发生启动的开关,特别是黄体生成素(LH)被认为对精子发生至关重要。因为研究发现 LH 的缺失引起支持细胞发育和增殖相关基因的改变,减少睾酮的生成。这些结果表明 LH 和 FSH 的协同作用对支持细胞的正常增殖和发育非常重要<sup>[5]</sup>。后人通过比较敲除 FSH 的小鼠与正常小鼠成年期后的睾丸容积,发现前者的睾丸容积缩小了 40%,支持细胞数量减少。而同时敲除雄激素 AR 的小鼠生精细胞甚至完全消失,睾丸萎缩也更加严重。因此,得出 FSH 或 T 雄激素虽然单独也会刺激生殖细胞发育,但它们协同能使生殖细胞的数量最大化的结论。因此 FSH 不是主要调节精子发生的物质,而是能优化生殖细胞产生的存在<sup>[6]</sup>。还有研究发现高 ITT(睾丸内睾酮)浓度对于精子发生来说不是必需的,强 FSH 刺激可以在没有 T 的情况下维持精子发生。这些发现对于精子发生的发展具有临床意义<sup>[7,8]</sup>。

## 2.3 雄激素

雄激素的主要来源于睾丸间质细胞,其中睾酮(T)的分泌量最多,生物活性也最强;另一种同样重要的雄激素是双氢睾酮(DHT),它由外周组织产生,当靶组织中的激素水平较低时,二氢睾酮比睾酮更有效。研究发现,在男性体内,睾丸释放的睾酮占据了血浆中约 95%,这一比例相当高。因此睾酮对男性的生殖系统发育和功能有着重要影响<sup>[9]</sup>。早些年,科学家们进行了一项实验,他们通过将小鼠管周肌样细胞中的 AR 基因敲除,结果发现所有的生精细胞都消失了。然后人们对性腺机能减退的小鼠进行睾酮处理后,观察到以下现象:睾丸容积、生精小管均有改善,并且部分生精小管出现精子发生,甚至这些精子可发育到圆形精子细胞的程度,因此证明生精细胞的分化由睾酮控制。此外,研究还发现注射外源性 T 能够抑制黄体生成素的分泌,当睾丸内的睾酮浓度随后被抑制到足够低的浓度时,精子发生就被阻止了。这为男性避孕药使用外源性睾酮提供了理论依据<sup>[10]</sup>。甚至还有研究认为当缺乏 T 时,睾丸支持细胞无法建立起有效的血睾屏障。这一论点被人们通过在电镜下观察睾丸高渗液体灌注后的小鼠睾丸细胞变化证实。除此之外,

人们还发现附睾的发育及功能也依赖于睾酮。若男性胎儿缺乏睾酮,则附睾不能发育。成人缺失则附睾重量下降,萎缩凋亡,甚至管腔内精子接近消失。

## 2.4 雌激素(E<sub>2</sub>)

雌激素在体内的主导是作用最强的雌二醇(E<sub>2</sub>)。有研究发现,在雄性动物体内,雌激素的来源之一是睾丸,占比达到三分之一,这意味着,睾丸在雄性动物的生殖系统中不仅负责产生精子,还参与雌激素的生成。此外,精液中的雌激素浓度也相当高,这可能对精子的生成和成熟过程产生影响<sup>[11]</sup>。雌激素受体可表达于睾丸 Leydig 细胞,结合后可调节雄激素的合成与释放,影响生殖细胞的发生、发育。Xenophon Sinopidis 等人发现在附睾(AT)中也有雄激素和雌激素受体,而且隐睾和 AMH 水平高的儿童在附睾中也有高的雌激素受体评分<sup>[12]</sup>。随着科研技术的进步,我们发现雌激素对雄性生殖系统的影响主要表现在对睾丸附着带和阴囊提肌的调节上,而这与睾丸下降密切相关。除此 Carreau 引导的团队将低剂量的 E2 加入体外培养的生精细胞中,结果发现细胞凋亡数量有所减少。基于这一发现,他们推断睾丸局部释放的内源性雌激素是一种对早期精子细胞存活、生长及分化具有促进作用的因子。此外也能有效促进小鼠精子获能,引发顶体反应,并提高其受精能力。综合以上各项研究,我们可以得出结论:雌激素对精子的发生、成熟过程具有促进和诱导作用,对顶体的形成和维持以及精子的受精能力具有关键影响<sup>[13]</sup>。Tancarczyk M 等人的研究发现,小剂量的雌激素能够刺激未成年田鼠精子发生,但大剂量雌激素或使用雌激素受体抑制剂却会导致睾丸萎缩。值得一提的是,这项研究强调了适度使用雌激素的重要性,以及了解其对生殖系统影响的必要性。

## 3 生殖细胞激素

抗苗勒管激素和抑制素 B 是性腺分泌的两种重要激素,目前主要应用于生殖功能评估<sup>[14]</sup>。Balogh O 团队的研究结果支持 AMH 和胰岛素样因子 3(INSL3)作为睾丸功能的独特生物标志物和旁分泌-自分泌调节因子,参与睾丸支持细胞和间质细胞之间的密切相互作用<sup>[15]</sup>。除此 Ivell 等人通过动物研究发现胰岛素样因子基因靶点失活能使胚胎期睾丸引带发育异常,使睾丸下降中断而致隐睾<sup>[16]</sup>。

### 3.1 抗苗勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)

由未成熟的 Sertoli 细胞分泌,主要通过调节雄激素的负面效应和促卵泡生成素(FSH)的正面作用来调节抗苗勒管激素的机制。多项临床研究显示,随着年龄增长,血清 AMH 水平会明显下降。在青春期,尽管睾丸会进一步发育,产生更多的睾酮,但分泌 AMH 的能力却会减弱。因此,检测抗苗勒管激素的水平可以评估青春期前睾丸组织中 Sertoli 细胞的功能和发育状况<sup>[17]</sup>。但 Dina Cortes 等人认

为 AMH 水平可能仅反映前 3 年增加的支持细胞数量。除此 Nadia Y Edelsztejn 通过大量生化实验得出雄激素可以抑制青春前期睾丸抗苗勒管激素 (AMH) 的产生的结论。Romina P Grinspon 等人通过回顾性、横断分析指出患有隐睾症的青春前期男孩,尤其是双侧性腺未降的男孩,AMH 产生减少,尽管血清 AMH 可能在正常范围内,但儿童时期睾丸功能障碍的患病率仍相当高。

### 3.2 抑制素 (inhibin, INH)

这是一种由糖蛋白激素组成的物质,它的独特之处在于具有阻止促卵泡生成素释放的功能<sup>[18]</sup>。在男性身体内,抑制素 B 是其主要的表现形式,幼年时 INHB 主要由幼稚的 Sertoli 细胞负责分泌。但是,成年期的间质细胞、生精细胞和支持细胞都会参与到抑制素 B 的合成和分泌过程中,因此我们认为抑制素 B 能直接代表男性的生殖能力<sup>[19]</sup>。有学者甚至认为,抑制素 B 的检测结果可以作为一种替代睾丸活检的方法,为男性生殖系统的健康检查提供新的可能。综合当前研究成果,Hipler 及其团队的研究进一步强调了抑制素 B 在医学领域的重要性。他们认为,抑制素 B 是目前我们所了解的评估睾丸功能的最优内分泌标志物。不仅如此,抑制素 B 还有可能成为反映输精管功能的关键指标,这对于输精管相关的疾病的诊断和治疗有着重要的意义<sup>[20,21]</sup>。临床研究发现,隐睾患者的血液中 INHB 水平通常较低。当这些患者接受睾丸下降固定术后,他们的血清抑制素 B 水平可能会升高。然而,这种升高的程度与患者接受手术干预的年龄有关。这在隐睾的诊断、治疗以及后续随访中,起着至关重要的作用。然而, Moyanjiu 提出,对于 1 至 8 岁患儿的睾丸支持细胞功能的综合评估,同时检测 AMH 和 Inh B 具有更广泛的临床意义。值得注意的是,隐睾对 Inhb 的影响往往早于 AMH。但是,这些检测结果通常需要结合激发试验等综合判断,以获得更准确的结果。

### 3.3 胰岛素样因子 3 (INSL3)

在哺乳动物中,胰岛素样 3 肽 (INSL3) 主要在睾丸间质细胞和卵巢卵泡细胞中产生,与其他主要的睾丸间质细胞激素一起,对睾丸经腹期下降至关重要<sup>[22]</sup>。但是人们发现在生后 6 个月内睾丸还可以自发下降。Patrick Fénelichel 等人认为这是因为出生后黄体生成素 (LH) 的激增从生理上刺激了 INSL3 的分泌,使 INSL3 的分泌正常化,使得在出生后 6 个月内仍然存在发育正常的睾丸自发下降。而且他们还发现 INSL3 与 LH 呈正相关,与 AMH 负相关,但与其他激素均无相关性。除此还有研究发现 INSL3 在人类产前、新生儿以及成人间质细胞中都有不同程度地产生,并且受到发育环境的影响,故 INSL3 还被认为在生殖细胞存活中发挥着旁分泌作用,是间质 (Leydig) 细胞损伤的一种特异性和敏感性的标志<sup>[23]</sup>。在临床上,可以成为监测基础间质细胞功能的工具。

## 4 胰岛素 (INS)

胰岛素是参与能量代谢过程,并调节细胞增殖和分化的关键激素。但是有临床数据表明,胰岛素缺乏患者可能出现不同程度的性功能障碍、性欲减退和勃起功能障碍。为了进一步研究这个问题,人们建立糖尿病大鼠模型。发现其睾丸重量、精子数量和活动率显著降低,镜下观察睾丸组织发现 Sertoli 细胞显著减少,曲细精管中只有少数精母和精原细胞。然而,经过胰岛素治疗后,这些指标有明显逆转。这表明胰岛素可能对糖尿病大鼠的睾丸组织具有保护作用。还有研究认为胰岛素缺乏会导致睾丸间质细胞功能和睾酮水平下降,进而导致卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成激素 (LH) 水平下降,从而影响精子生成和生育力。这些研究结果进一步证实了胰岛素缺乏和抵抗会损害下丘脑、脑垂体、性腺和性腺。使促性腺激素释放激素、促卵泡激素、黄体生成素、睾酮等性激素分泌减少,导致睾丸萎缩、间质细胞萎缩、精小管损伤、生精细胞损伤等男性生殖器官结构性损伤<sup>[24]</sup>。

## 5 瘦素

瘦素是一种由脂肪细胞产生和分泌的蛋白质类激素,它在能量平衡和热调节中起着关键作用,同时对生殖系统也有调节作用<sup>[25,26]</sup>。研究发现,当建立瘦素缺陷的雄性小鼠模型时,它们的睾丸体积较小,镜检发现其曲细精管中的精子数量减少,且睾丸支持细胞出现萎缩。这表明瘦素在维持睾丸健康和精子生成中起着重要作用。进一步的研究在实验对象的下丘脑和垂体中发现了瘦素受体,并受到其调控<sup>[27]</sup>。并且 Schoeller 的研究团队发现,大剂量瘦素治疗胰岛素抵抗小鼠模型也可以减轻小鼠睾丸萎缩,并维持精子数量。因此有人猜测瘦素治疗可能有助于恢复下丘脑-垂体-睾丸轴的功能,从而提高黄体生成素和睾酮水平,维持精子生成,使动物进入性成熟期,从而影响其生育能力<sup>[28]</sup>。总而言之,这些发现为我们提供了一种可能的治疗思路,以改善因瘦素缺乏或受体破坏导致的生育问题<sup>[29]</sup>。

## 6 甲状腺激素

甲状腺激素对支持细胞群的建立有着重要的影响,这一点已经得到了广泛的研究。研究表明,甲状腺激素可通过直接或间接的方式影响支持细胞增殖<sup>[30,31]</sup>。一般来说,支持细胞上甲状腺激素的间接途径是通过三碘甲状腺原氨酸 (T3) 介导的,T3 抑制 FSH 的产生,导致支持细胞增殖减少。有研究表明 T3 处理可降低支持细胞增殖活性,降低支持细胞增殖周期和支持细胞数量<sup>[32]</sup>。类似地,T3 也被描述为可在体外刺激支持细胞的成熟,这意味着 T3 可以终止支持细胞的增殖,并有利于支持细胞的最终成熟<sup>[33]</sup>。因此,发育早期甲状腺激素水平的平衡对支持细胞的最终分化至关重要。

## 7 总结与展望

在医学技术不断进步和医学研究者持续钻研的背景下,内分泌机制对睾丸功能的影响日益受到关注。除了经典的下丘脑-垂体-性腺轴外,许多直接或间接作用于生殖细胞的激素也被证实存在,它们通过内分泌或旁分泌方式发挥作用<sup>[34]</sup>。针对隐睾的治疗,早期手术干预至关重要。然而,由于地区或其他因素的限制,术后睾丸功能恢复情况的评估尚无确切且统一的参考标准。论文通过总结与睾丸功能相关的内分泌机制,旨在为临床提供一种便捷、经济的检测方法,以便更好地了解睾丸功能恢复情况。这不仅可以改善患者的预后,还能降低患儿家属的抵触情绪,获得他们的配合,为改善睾丸发育及日后生育能力提供数据支持。论文提到的一些作用机制经过不断完善,已经逐渐明晰。然而,在日趋复杂的社会和生活环境中,新的挑战不断出现,这需要我们保持高度热情,继续深入研究。

### 参考文献

- [1] 侯晓鸿,郝卫东. 丘脑-垂体-性腺轴调节睾酮合成的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变,2018,30(6):483-485.
- [2] 下丘脑促性腺激素释放激素脉冲泵在男科疾病中应用专家共识[J]. 中华男科学杂志,2022,28(3):273-280.
- [3] Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*,2019,5(1):38.
- [4] Vincel B, Verkauskas G, Bilius V, Dasevicius D, Malcius D, Jones B, Hadziselimovic F. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Corrects Defective Mini-Puberty in Boys with Cryptorchidism: A Prospective Randomized Study. *Biomed Res Int*. 2018,3(2018):4651218.
- [5] Shah W, Khan R, Shah B, Khan A, Dil S, Liu W, Wen J, Jiang X. The Molecular Mechanism of Sex Hormones on Sertoli Cell Development and Proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2021,23(12):648141.
- [6] I H. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Hormonal regulation of spermatogenesis; mutant mice challenging old paradigms. [J]. *European journal of endocrinology*,2018.
- [7] 赵梓宇,王晓宁,徐鸿毅,等. 促黄体生成素在辅助生殖技术中的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2023,32(3):469-474.
- [8] 骆强翔,黄昌平,廖勇彬,等. 非梗阻性无精子症患者血清促卵泡刺激素及抑制素B水平与睾丸组织病理分型的相关性[J]. 山西医药杂志,2021,50(14):2165-2168.
- [9] Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2022,36(4):101665.
- [10] Yuen F, Nguyen BT, Swerdloff RS, Wang C. Continuing the search for a hormonal male contraceptive. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2020(66):83-94.
- [11] Hess RA, Sharpe RM, Hinton BT. Estrogens and development of the rete testis, efferent ductules, epididymis and vas deferens. *Differentiation*,2021(118):41-71.
- [12] Sinopidis X, Kostopoulou E, Rojas-Gil AP, Panagidis A, Kourea E, Skiadopoulos S, Georgiou G, Spiliotis BE. Association of antimüllerian hormone with the size of the appendix testis, the androgen and estrogen receptors and their expression in the appendix testis, in congenital cryptorchidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021,34(10):1247-1255.
- [13] Guercio G, Saraco N, Costanzo M, Marino R, Ramirez P, Berensztein E, Rivarola MA, Belgorosky A. Estrogens in Human Male Gonadotropin Secretion and Testicular Physiology From Infancy to Late Puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2020(25):11-72.
- [14] Rey RA. Biomarkers of male hypogonadism in childhood and adolescence. *Adv Lab Med*,2020 Apr 21;1(2):20200024.
- [15] Balogh O, Somoskői B, Kollár E, Kowalewski MP, Gram A, Reichler IM, Klein R, Kawate N, Mester L, Walter B, Müller L. Anti-Müllerian hormone, testosterone, and insulin-like peptide 3 as biomarkers of Sertoli and Leydig cell function during deslorelin-induced testicular downregulation in the dog. *Theriogenology*,2021,11(175):100-110.
- [16] Ivell R, Mamsen LS, Andersen CY, Anand-Ivell R. Expression and Role of INSL3 in the Fetal Testis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022,6(13):868313.
- [17] Edelsztein NY, Valeri C, Lovaisa MM, Scheingart HF, Rey RA. AMH Regulation by Steroids in the Mammalian Testis: Underlying Mechanisms and Clinical Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,31(13):906381.
- [18] Lucas-Herald AK, Mitchell RT. Testicular Sertoli Cell Hormones in Differences in Sex Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022,13:919670.
- [19] Schneider F, Dabel J, Sandhowe-Klaverkamp R, Neuhaus N, Schlatt S, Kliesch S, Wistuba J. Serum and intratesticular inhibin B, AMH, and spermatogonial numbers in trans women at gender-confirming surgery: An observational study. *Andrology*. 2021,9(6):1781-1789.
- [20] Jankowska K, Suszczewicz N, Rabijewski M, Dudek P, Zgliczyński W, Maksym RB. Inhibin-B and FSH Are Good Indicators of Spermatogenesis but Not the Best Indicators of Fertility. *Life (Basel)*,2022,12(4):511.
- [21] Corinne TM, Anatole PC, Jeanne NY. Comparison of Serum Inhibin B and Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Level between Normal and Infertile Men in Yaoundé. *Int J Reprod Med*,2020(23):4765809.
- [22] Esteban-Lopez M, Agoulnik AI. Diverse functions of insulin-like 3 peptide. *J Endocrinol*,2020,247(1):R1-R12.

- [23] Tsogtgerel M, Komyo N, Murase H, et al. Serum concentrations and testicular expressions of insulin-like peptide 3 and Anti-Müllerian hormone in normal and cryptorchid male horses. *Theriogenology*,2020,15(154):135-142.
- [24] He Z, Yin G, Li QQ, et al. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In Vivo*. 2021 Sep-Oct;35(5):2503-2511.
- [25] 金明昊,黄文一,张梦旖,等.雄性生殖系统中瘦素表达及功能的研究进展[J].*国际生殖健康/计划生育杂志*,2021,40(1):38-43.
- [26] 夏燕,孔梅.PCOS患者血清瘦素、鸢尾素、胰岛功能及生殖激素的变化与BMI变化的关系[J].*解放军预防医学杂志*,2020,38(4):60-62.
- [27] Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The Importance of Leptin to Reproduction. *Endocrinology*,2021,162(2):bqaa204.
- [28] 刘思敏.睾丸组织Leptin/Kisspeptin/GnRH在高脂诱导肥胖引起的雄性小鼠生殖功能下降中的作用研究[D].北京:中国医科大学,2021.
- [29] Ma J,Wang B ,Li H, et al. Association between obesity-associated markers and semen quality parameters and serum reproductive hormones in Chinese infertile men.[J]. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*,2020,18(1).
- [30] Hernandez A. Thyroid Hormone Role and Economy in the Developing Testis. *Vitam Horm*. 2018;106:473-500.
- [31] 陈逗逗,刘坤钰,郑旭琴.甲状腺疾病对生殖障碍的影响[J].*中国现代医学杂志*,2020,30(16):55-58.
- [32] Rodrigues Maira S., Tovo Neto Aldo, Rosa Ivana F., et al. Thyroid Hormones Deficiency Impairs Male Germ Cell Development: A Cross Talk Between Hypothalamic-Pituitary-Thyroid, and—Gonadal Axes in Zebrafish[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022,10:865948-865948.
- [33] Rodrigues Maira S., Fallah Hamideh P., Zanardini Maya, et al. Interaction between thyroid hormones and gonadotropin inhibitory hormone in ex vivo culture of zebrafish testis: an approach to study multifactorial control of spermatogenesis[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2021,:111331.
- [34] Tao Y. Endocrine aberrations of human nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2022 May-Jun;2024(3):274-286.