

·男科疾病的诊断与治疗新技术·

编者按:近年来,随着人口老龄化加剧,男性健康问题愈加突出。广义的男性健康是指男性机体的各个系统、器官处于一种没有疾病的健康状态,在精神、心理和社会工作环境中,拥有一种良好的状态。狭义的男性健康是指没有男性生殖系统疾病或不适。据WHO报告,男科疾病是继心脑血管疾病、癌症之外,威胁男性整体健康的第三大杀手。男性健康问题与男科疾病不但影响男性本身的身心健康,也与家庭幸福、优生优育、社会和谐发展密切相关,是人口与健康领域的重大问题。幸运的是,围绕男科疾病的诊断和治疗新技术不断涌现,更新迭代迅速。为此,《中山大学学报(医学科学版)》特邀我组织有关专家,在本期集中发表男科疾病相关文章4篇,内容包括从多角度认识男性生殖衰老特征,最新的电生理适宜技术治疗难治性男科疾病佩罗尼氏病以及前列腺术后尿失禁的作用与临床疗效报道,解读男科门诊早泄患者的临床特征与影响因素。同时,未来我们还将陆续组织更多男科新技术、新方法的专题在《中山大学学报(医学科学版)》集中报道。最后,本人对所有参与本项工作的作者和编审专家表示衷心的感谢!也期待更多同行关注男科健康问题、造福中国男性!

专题主持人:邓春华

男性生殖衰老特征的多角度认识

李湘平, 邓春华

(中山大学附属第一医院泌尿外科,广东 广州 510080)



作者简介:邓春华,中山大学附属第一医院男科主任,泌尿外科教授/主任医师,博士生导师,中山大学干细胞与组织工程中心兼职教授。主要研究方向为男科疾病发病机制与诊疗新方法研究;电生理技术在男科疾病诊治中的应用及新技术研究;男科疾病干细胞与基因治疗临床转化研究;数字男性健康管理。担任中华医学会男科学分会主任委员,广东省医学会男科学分会第一、二届主任委员,国家卫生健康委医药科技发展研究中心项目专家,广东省干细胞临床研究专家委员会委员,吴阶平医学基金会男性生殖医学部理事,等。担任《中华男科学杂志》名誉主编,《Asian J Androl》《中国男科学杂志》《广东医学》《新医学》等杂志编委,《Eur Urol》《J Sex Med》《Andrology》《Urology》《Stem cells Dev》《Front. Endocrinol》《Asian J Androl》《Chin Med J》

等杂志特邀审稿人。承担各级科研基金30余项3000余万元,获国家专利7项,广东省科技进步二等奖、广东优生优育科技进步一等奖。E-mail: dengchh@mail.sysu.edu.cn。

摘要:随着婚育年龄推迟,大龄夫妇生育需求逐渐增加,生殖衰老成为社会发展面临的重要公共卫生问题。研究表明40~55岁可能为男性生育力的“分水岭”。然而,相比女性生殖衰老,男性生殖衰老特征缺乏鲜明特征,对机体的复杂影响表现为多方面。本篇综述中,我们从男性生殖内分泌、生殖腺,以及生殖附属性腺的衰老性变化角度,阐述对男性生殖衰老特征的认识。

关键词:男性生殖衰老;生育力;生殖内分泌;附属性腺

中图分类号:R699

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2022)06-0871-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0601

收稿日期:2022-07-19

基金项目:国家自然科学基金(82101819;81971314;82171604;81971759)

Male Reproductive Aging Characteristics: A Multi-perspective Understanding

LI Xiang-ping, DENG Chun-hua

(Department of Urology and Andrology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: DENG Chun-hua; E-mail: dengchh@mail.sysu.edu.cn

Abstract: With the postponement of marriage and childbirth age and the opening of the "three child" policy, the reproductive demand of advanced ages is increasing, and reproductive aging has become an important public health issue facing social development. Previous studies have shown that 40~55 years old may be the "watershed" of male fertility during aging. However, compared with female reproductive aging, male reproductive aging lacks distinctive characteristics, and its impact on the elderly men is multifaceted. In this review, we elaborated our understanding of the male reproductive aging from multiple perspectives of aging-related changes in male reproductive endocrine, gonads, and accessory sex glands.

Key words: male reproductive aging; fertility; reproductive endocrine; accessory sex glands

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(6): 871-877]

从生物学角度,衰老是复杂的分子和细胞损伤逐渐累积导致的各个器官、细胞功能进行性降低的过程,也是一种不可避免的自然进程^[1]。同时,衰老常常伴随机体生理功能进行性丧失,影响个体生活质量和人群整体健康。受经济社会发展、人均寿命延长、“少子化”等影响,全球范围人口老龄化问题日益加剧。与此同时,我国人口婚育年龄推迟,大龄夫妇生育需求逐渐增加,生殖衰老成为社会发展面临的重要公共卫生问题。新近人口普查显示,我国初婚夫妇年龄较前推迟3.78岁^[2]。而据英国一项社会人口调查显示,20世纪80年代以来,男性生育一孩的平均年龄延后约2.9岁^[3]。

男性在中老年期仍持续保留一定生精功能和生育潜能,相比以月经周期终止(闭经)和排卵功能耗竭为显著特征女性生殖衰老缺乏鲜明的特征^[3-4]。男性生殖衰老对机体的影响表现为多方面,所涉及的生物学过程和机制可能更为复杂。并且,既往研究者对男性生殖的衰老的认识通常局限于其中某一方面,比如生殖内分泌功能下降或者生育力下降。全面地认识男性生殖衰老是开展相关领域研究的基础。本文根据相关领域研究进展并结合笔者的研究方向,从多角度对男性生殖衰老的特征进行简要探讨。

1 男性生殖内分泌衰老

从女性类比延伸,最广为人知的男性生殖衰老被通俗称为男性更年期(Andropause 或 male menopause)^[5]。该概念从生殖内分泌学角度狭义地将男性生殖衰老理解为睾丸类固醇合成、分泌功能的下降。临床上与睾酮缺乏相关的生理变化及临床症状被称为男性迟发性性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH)^[6]。男性生殖内分泌功能下降最早可能发生于30~35岁,伴随着骨密度、肌肉量下降等全身性改变^[5]。据报道30岁以上男性的循环总睾酮浓度每年平均约下降0.5%~1.5%,而游离睾酮浓度每年下降2%~3%^[7]。国外流行病学调查显示,LOH总体发病率为2.1%~40%,且随年龄增加而增加,其中60岁以上男性血清睾酮缺乏比例为20%,80岁以上大于50%^[8]。我国的社区问卷调查研究显示,LOH发病率约为5%~16%^[9-12],而以衰老男性症状(aging male symptoms, AMS)和老年男性雄激素缺乏症状问卷(androgen deficiency in aging males, ADAM)为诊断评估指标,60~70岁两个问卷阳性率分别达到91.7%和64.8%^[9]。由此可见,男性生殖内分泌功能下降导致的睾酮缺乏影响的人群甚广。

在下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴的调控下,全身约95%的睾酮由辜

丸间质的 Leydig 细胞合成、分泌^[13]。在衰老过程中,睾丸内分泌功能进行性下降是男性生殖衰老最显著的特征之一,其中 Leydig 细胞数量、功能下降,以及 HPG 轴功能失调是其可能的原因^[14]。睾酮靶器官众多遍布全身,包括生殖器官、肌肉、骨骼、造血系统、心血管系统和神经系统等。因而,衰老相关睾酮合成、分泌下降不仅可以直接导致勃起功能障碍、性欲下降、精子发生成熟障碍,还可导致了衰老相关疾病发病风险升高,例如肥胖、2型糖尿病、代谢综合征、骨质疏松症、抑郁症和阿尔茨海默病等^[6, 15]。血清低睾酮水平还与新冠肺炎男性患者重症和死亡风险升高相关^[16-17]。目前,激素替代治疗包括外源性补充睾酮或者睾酮替代治疗(testosterone replacement therapy, TRT)和针对有生育需求的促性腺激素补充治疗是 LOH 治疗的主要手段,而本课题组团队基于 Leydig 细胞及其干细胞移植的治疗手段是未来临床前研究的方向之一^[18-21]。

目前,我们对男性年龄相关的生殖内分泌功能减退的认识还存在一定的争议和局限性。由于血清中仅存在少部分游离睾酮被认为是发挥真正生理效应的功能性睾酮,血清总睾酮、游离睾酮水平与临床症状程度关联尚仍存在一定争议^[22-23]。有学者认为,在实际临床实践和研究中,循环性睾酮浓度降低、病理性性腺减退综合征和年龄相关睾酮缺乏症三者概念缺乏严谨的区分,难以界定真正需要关注的病理状态^[24]。此外,TRT 可能缓解 LOH 相关生理改变,包括改善冠状斑块形成、降低心血管疾病风险^[25-26]。然而,TRT 并不能逆转 LOH 相关的骨质疏松和认知能力^[27-29],这提示男性生殖衰老相关内分泌功能下降并不止通常认识的睾酮缺乏症或者 LOH。此外,除睾酮以外,睾丸还负责分泌抗苗勒氏管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、抑制素 B(inhibin B, INHB)、胰岛素样因子 3(insulin-like factor 3, INSL3)、雌二醇等其他功能性激素。AMH 和 INHB 主要参与生精过程的内分泌调控,而 INSL3 和雌二醇参与骨代谢的调节^[30-31]。这些激素血清水平均在老年男性中降低并可能影响相应调节功能维持^[30, 32]。

2 生殖腺与生殖细胞衰老

从人类进化和发展历史来看,生殖细胞似乎是“永生不老”的,由此保证世代繁衍。早在 19 世纪,

德国生物学家 August Weismann 提出了著名的“种质论”(germ-plasm theory),该理论富有争议但影响深远。他将机体细胞分为生殖细胞(germplasm)和体细胞(somaplasm)两类,其中生殖细胞具有无限的再生和增殖能力,其他的体细胞由生殖细胞衍生而来作为保证生殖细胞传代的有限生命载体^[33]。从表观遗传学角度,生殖细胞在分化、减数分裂、受精过程中进行了“重编程”,以对传代产生的影响进行重置^[34]。然而,部分国家地区的精液分析结果提示,人类精子质量逐年下降,并且工业化越高的地区下降越显著^[35]。并且,生殖细胞重置并不完全,因此男性生殖细胞是否在更大时间尺度发生衰老仍值得探讨^[36-37]。可以肯定的是,从个体角度来看,生殖细胞(germline cells)衰老仍然存在。在男性中,已有大量的临床证据支撑男性生殖细胞衰老的发生。高龄被认为与精子浓度、活力和正常形态率呈负相关。Stone 等^[38]对美国 5 081 例 16~73 岁的男性精液分析结果进行统计发现,男性精子质量最早从 34 岁即开始下降,精子浓度和正常形态比例自 40 岁开始显著降低,而精子活动力从 43 岁显著降低^[39]。类似地,Levitas 等^[39]发现男性精子数量的峰值出现在 30~35 岁,精子活动力峰值出现于 25 岁,精液整体质量从 55 岁开始显著降低。与此对应,来自英国团队的队列研究表明 40~45 岁以上相比 25 岁以下男性备孕时长大大延长,男性不育症发病风险升高^[40-41]。

雄性配子——精子提供受精卵一半的遗传物质,除此之外精子还携带表观遗传学信息,包括 miRNA (microRNA, miRNA)、piRNA、DNA 甲基化等。许多研究表明,老年男性精子更有可能携带遗传和/或表观遗传缺陷,从而增加妊娠失败和子代出生缺陷的概率^[42]。妊娠流产风险的独立预测指标——精子 DNA 碎片率随年龄增长而升高^[43]。Nature 报道的一项遗传学调查研究显示子代新发突变数(de novo mutations)与受孕时父亲年龄密切相关,父亲年龄每增加 1 岁,子代父源性突变增加 1.51 个,而母源性的突变增加速度仅为 0.37 个/年^[44]。流行病学调查亦显示,父亲年龄的增加与某些特定精神性疾病(例如,自闭症、Apert 综合征、精神分裂症、双相情感障碍)患病风险增加有关,发生该变化的时间转折点出现在 35~45 岁之间^[45]。已有部分研究表明精子表观遗传特征也可以受年龄影响,其携带的 miRNA 信息可能随年龄发生改变^[43]。在哺乳动物中精子核糖体 DNA 和重复序列

元件的甲基化程度呈现年龄相关上调趋势^[46]。考虑到这些因素,国内外人类精子库一般将男性捐献精子的年龄限制为小于40或者45岁^[47]。

近年来单细胞测序(Single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)用于生殖腺衰老的研究中。两项近期针对睾丸的scRNA-seq研究提示生殖细胞系的衰老相关改变似乎不那么明显,因此生殖细胞衰老是否继发于对应的体细胞衰老还存在许多未知点^[48-49]。相比生殖细胞,睾丸体细胞的炎症、代谢、性激素分泌相关信号通路在衰老过程中富集更显著。笔者团队在另一项传统测序研究中于组织学层面观察到,小鼠睾丸间质在衰老过程中 β -半乳糖苷酶阳性衰老细胞增加相比生精小管内增加更为显著,同时免疫激活相关通路在衰老富集显著,也支持睾丸非生殖细胞更具衰老易感性^[50]。当然,笔者团队在同期一项scRNA-seq研究中亦发现了生殖细胞相关的衰老性变化(未发表数据)。此外,基于模式动物果蝇的精子 and 精浆蛋白质组学分析提示,生殖细胞和体细胞衰老因素共同导致生殖衰老^[51]。因而,男性生殖衰老的始动因素到底为生殖细胞本身衰老,还是体细胞衰老仍然有待研究。

3 生殖附属腺衰老

男性生殖系统除了生殖腺——睾丸本身以外,还具有较长的睾丸后生殖管道结构和外分泌器官,包括生殖附属腺(或称附属性腺)附睾、精囊腺、前列腺等。其中,最受关注的附睾是雄性生殖系统中功能最重要的器官之一。精子在通过附睾过程中发生了多方面生理和分子水平的转变,对精子成熟、获能过程具有重要意义^[52]。来自主细胞顶端泡的附睾小体可以向精子运送蛋白质和小RNA,影响精子成熟甚至子代代谢功能状态^[53]。附睾也是具有典型节段性特征的生殖器官。在解剖上,附睾可以被粗略分成头、体、尾三个节段,或者起始段、头、体尾部四个节段。在小鼠和大鼠中,附睾还可以被筋膜结缔组织间隔(connective tissue septa, CTS)分别细分为10和19个节段^[54-55]。多项研究包括近期报道的小鼠附睾的scRNA-seq研究发现附睾各个节段在细胞构成、结构和功能的存在节段依赖性的特征^[56-57]。良性前列腺增生也是老年男性最普遍的衰老性变化,但由于前列腺在生殖过程中的相对次要功能和老年男性生育需求较少,未得到关注。

尽管既往大多数有关男性生殖衰老的研究都关注于睾丸,一些间接临床证据也提示附属性腺,尤其是附睾衰老性变化对老年男性生殖能力可能产生影响。部分临床数据表明,与精子浓度、总数、正常形态率和精液体积相比,精子活力下降是老年男性精液参数异常的最常见表现形式,占比约为40%^[58-59]。在高龄不育男性中,精子活力减弱而非其他精液参数异常是显著影响辅助生殖技术的结局的负面因素^[60]。此外,辅助生殖技术结局,包括不同年龄男性行人工授精和使用供卵的体外受精周期数据,也提示精子授精潜能也随年龄而降低^[61-62]。这些结果表明,除了精子发生,精子成熟过程也可能受到年龄影响。

基于啮齿动物模型,不少研究也关注了年龄对附睾的影响包括形态学和组织学上附睾上皮细胞高度的降低,且其年龄相关改变具有一定节段依赖性特征^[63]。部分基因表达芯片或者传统RNA定量(如qPCR、Northern blot)研究也关注了附睾功能相关基因、氧化应激相关基因表达随年龄的变化^[64-65]。鉴于附属性腺受睾丸性激素影响较大^[66],这些变化亦可能继发于睾丸内分泌功能的减退。笔者课题组通过转录组测序技术全面分析了小鼠附睾四个节段(起始段、头、体、尾部)中与年龄相关的基因表达变化^[50]。通过测序数据分析我们发现免疫反应相关生物学过程与上调基因密切相关,如T细胞激活、细胞因子产生、白细胞-细胞黏附;另一方面,衰老过程中下调表达的基因与细胞外基质结构相关,包括各种胶原蛋白及其亚家族基因和弹性纤维基因(Elastin, *Eln*)^[50]。总体而言,老年小鼠附睾表现为显著的“炎性衰老”特征,但其中涉及的免疫炎症机制有待进一步挖掘,附睾不同节段的结构、功能差异也将增加研究的挑战性、复杂性。

4 小结

结合现有临床和基础研究发现,男性生殖的衰老特征表现为多方面,不仅涉及男性生殖腺——睾丸本身、内分泌代谢系统、免疫系统功能的增龄性变化,还可能涉及附属性腺功能的减退。生殖细胞本身衰老、体细胞衰老及其相互作用是男性生殖衰老的焦点问题。随着对男性生殖衰老特征认识的深入,未来男性生殖腺和附属性腺衰老相关分子机制的研究值得关注。

参考文献

- [1] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing[J]. *Lancet*, 2016, 387(10033): 2145–2154.
- [2] 国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 中国人口普查年鉴–2020[M]. 北京: 中国统计出版社, 2022.
- The Leading Group Office for the Seventh National Census of the State Council. *China's Census Yearbook–2020* [M]. Beijing: China Statistics Press, 2022.
- [3] Bray I, Gunnell D, Davey Smith G. Advanced paternal age: how old is too old? [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2006, 60(10): 851–853.
- [4] Tilly JL, Sinclair DA. Germline energetics, aging, and female infertility [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(6): 838–850.
- [5] Snyder PJ. Chapter 15 – Male Reproductive Aging. In: Jerome F. Strauss RLB ed. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 8th ed [M]. Netherlands. Elsevier, 2019: 357–364.e2.
- [6] Halpern JA, Brannigan RE. Testosterone deficiency [J]. *JAMA*, 2019, 322(11): 1116.
- [7] Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 37.
- [8] Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 625434.
- [9] Sun K, Liang GQ, Chen XF, et al. Survey for late-onset hypogonadism among old and middle-aged males in Shanghai communities [J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(2): 338–340.
- [10] Liu ZY, Zhou RY, Lu X, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men from a community of China [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(5): 747–753.
- [11] Liu YJ, Shen XB, Yu N, et al. Prevalence of late-onset hypogonadism among middle-aged and elderly males in China: results from a national survey [J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(2): 170–177.
- [12] Li H, Gu Y, Shang X, et al. Decreased testosterone secretion index and free testosterone level with multiple symptoms for late-onset hypogonadism identification: a nationwide multicenter study with 5980 aging males in China [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 26012–26028.
- [13] Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation [J]. *Biol Reprod*, 2018, 99(1): 101–111.
- [14] Midzak AS, Chen H, Papadopoulos V, et al. Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 299(1): 23–31.
- [15] Basaria S. Male hypogonadism [J]. *Lancet*, 2014, 383(9924): 1250–1263.
- [16] Toscano-Guerra E, Martínez-Gallo M, Arrese-Muñoz I, et al. Recovery of serum testosterone levels is an accurate predictor of survival from COVID-19 in male patients [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 129.
- [17] Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19 [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(5): e2111398.
- [18] Khodamoradi K, Khosravizadeh Z, Parmar M, et al. Exogenous testosterone replacement therapy versus raising endogenous testosterone levels: current and future prospects [J]. *F S Rev*, 2021, 2(1): 32–42.
- [19] Zang ZJ, Wang J, Chen Z, et al. Transplantation of CD51+ stem Leydig cells: a new strategy for the treatment of testosterone deficiency [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5): 1222–1232.
- [20] Xia K, Chen H, Wang J, et al. Restorative functions of autologous stem Leydig cell transplantation in a testosterone-deficient non-human primate model [J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8705–8720.
- [21] Feng X, Xia K, Ke Q, et al. Transplantation of encapsulated human Leydig-like cells: a novel option for the treatment of testosterone deficiency [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 519: 111039.
- [22] Goldman AL, Bhasin S, Wu F, et al. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(4): 302–324.

- [23] Tsametis CP, Isidori AM. Testosterone replacement therapy: for whom, when and how? [J]. *Metabolism*, 2018, 86: 69–78.
- [24] Handelsman DJ. Testosterone and male aging: faltering hope for rejuvenation [J]. *JAMA*, 2017, 317(7): 699–701.
- [25] Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(40): 2706–2715.
- [26] Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone [J]. *JAMA*, 2017, 317(7): 708–716.
- [27] Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens–Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment [J]. *JAMA*, 2017, 317(7): 717–727.
- [28] Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 1802–1822.
- [29] Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(3): 314–377.
- [30] Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Estradiol in elderly men [J]. *Aging Male*, 2002, 5(2): 98–102.
- [31] Ferlin A, Selice R, Carraro U, et al. Testicular function and bone metabolism—beyond testosterone [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(9): 548–554.
- [32] Chong YH, Pankhurst MW, McLennan IS. The testicular hormones AMH, InhB, INSL3, and testosterone can be independently deficient in older men [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(4): 548–553.
- [33] Nilsson EE, Maamar MB, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance and the weismann barrier: the dawn of Neo–Lamarckian theory [J]. *J Dev Biol*, 2020, 8(4): 28.
- [34] Sabour D, Schöler HR. Reprogramming and the mammalian germline: the Weismann Barrier revisited [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(6): 716–723.
- [35] Levine H, Jørgensen N, Martino–Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta–regression analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(6): 646–659.
- [36] Ljubuncic P, Reznick AZ. The evolutionary theories of aging revisited—a mini–review [J]. *Gerontology*, 2009, 55(2): 205–216.
- [37] Calarco JP, Borges F, Donoghue MT, et al. Reprogramming of DNA methylation in pollen guides epigenetic inheritance via small RNA [J]. *Cell*, 2012, 151(1): 194–205.
- [38] Stone BA, Alex A, Werlin LB, et al. Age thresholds for changes in semen parameters in men [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(4): 952–958.
- [39] Levitas E, Lunenfeld E, Weisz N, et al. Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples [J]. *Andrologia*, 2007, 39(2): 45–50.
- [40] de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age \geq 40 years: an important risk factor for infertility [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(4): 901–905.
- [41] Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79 Suppl 3: 1520–1527.
- [42] Alio AP, Salihu HM, McIntosh C, et al. The effect of paternal age on fetal birth outcomes [J]. *Am J Mens Health*, 2012, 6(5): 427–435.
- [43] Paoli D, Pecora G, Pallotti F, et al. Cytological and molecular aspects of the ageing sperm [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(2): 218–227.
- [44] Jónsson H, Sulem P, Kehr B, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland [J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 519–522.
- [45] D’Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, et al. Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity [J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(4): 432–438.
- [46] Potabattula R, Zacchini F, Ptak GE, et al. Increasing methylation of sperm rDNA and other repetitive elements in the aging male mammalian germline [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(8): e13181.
- [47] 张欣宗, 朱文兵, 黄川, 等. 关于筛查合格供精志

- 愿者的标准更新的中国专家共识[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(9): 7-10.
- Zhang X, Zhu W, Huang C, et al. Chinese expert consensus on updating the criteria for screening qualified sperm donors[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecology, 2021, 13(9): 7-10.
- [48] Alfano M, Tascini AS, Pederzoli F, et al. Aging, inflammation and DNA damage in the somatic testicular niche with idiopathic germ cell aplasia[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5205.
- [49] Nie X, Munyoki SK, Sukhwani M, et al. Single-cell analysis of human testis aging and correlation with elevated body mass index[J]. Dev Cell, 2022, 57(9): 1160-1176.e5.
- [50] Huang Y, Li X, Sun X, et al. Anatomical transcriptome atlas of the male mouse reproductive system during aging[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 782824.
- [51] Sepil I, Hopkins BR, Dean R, et al. Male reproductive aging arises via multifaceted mating-dependent sperm and seminal proteome declines, but is postponable in *Drosophila* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(29): 17094-17103.
- [52] Gervasi MG, Visconti PE. Molecular changes and signaling events occurring in spermatozoa during epididymal maturation [J]. Andrology, 2017, 5(2): 204-218.
- [53] James ER, Carrell DT, Aston KI, et al. The role of the epididymis and the contribution of epididymosomes to mammalian reproduction [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5377.
- [54] Johnston DS, Jelinsky SA, Bang HJ, et al. The mouse epididymal transcriptome: transcriptional profiling of segmental gene expression in the epididymis [J]. Biol Reprod, 2005, 73(3): 404-413.
- [55] Jelinsky SA, Turner TT, Bang HJ, et al. The rat epididymal transcriptome: comparison of segmental gene expression in the rat and mouse epididymides [J]. Biol Reprod, 2007, 76(4): 561-570.
- [56] Shi J, Fok KL, Dai P, et al. Spatio-temporal landscape of mouse epididymal cells and specific mitochondria-rich segments defined by large-scale single-cell RNA-seq [J]. Cell Discov, 2021, 7(1): 34.
- [57] Rinaldi VD, Donnard E, Gellatly K, et al. An atlas of cell types in the mouse epididymis and vas deferens [J]. Elife, 2020, 9: e55474.
- [58] Pino V, Sanz A, Valdés N, et al. The effects of aging on semen parameters and sperm DNA fragmentation [J]. JBRA Assist Reprod, 2020, 24(1): 82-86.
- [59] Beltramone F, Estofan G, Molina RI, et al. Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics. [J]. Fertil Steril, 2018, 110(1): 68-75.e4.
- [60] Vogiatzi P, Pouliakis A, Sakellariou M, et al. Male age and progressive sperm motility are critical factors affecting embryological and clinical outcomes in oocyte donor ICSI cycles [J]. Reprod Sci, 2022, 29(3): 883-895.
- [61] Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome [J]. Hum Reprod, 1998, 13(8): 2110-2114.
- [62] Setti AS, Braga D, Vingris L, et al. Early and late paternal contribution to cell division of embryos in a time-lapse imaging incubation system [J]. Andrologia, 2021, 53(11): e14211.
- [63] Serre V, Robaire B. Segment-specific morphological changes in aging brown Norway rat epididymis [J]. Biol Reprod, 1998, 58(2): 497-513.
- [64] Jervis KM, Robaire B. Changes in gene expression during aging in the brown Norway rat epididymis [J]. Exp Gerontol, 2002, 37(7): 897-906.
- [65] Zubkova EV, Robaire B. Effect of glutathione depletion on antioxidant enzymes in the epididymis, seminal vesicles, and liver and on spermatozoa motility in the aging brown Norway rat [J]. Biol Reprod, 2004, 71(3): 1002-1008.
- [66] Hu SG, Zou M, Yao GX, et al. Androgenic regulation of beta-defensins in the mouse epididymis [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12: 76.

(编辑 孙慧兰)