

重点选题“男性生殖健康”·专题专栏

衰老过程中睾丸免疫稳态的变化及干细胞在恢复睾丸免疫稳态的应用潜力[▲]

何湧洺¹ 吴 优² 陈志宏¹ 邓春华^{1*}

(1 中山大学附属第一医院男科, 广东省广州市 510080; 2 中山大学中山医学院, 广东省广州市 510080)



邓春华, 医学博士, 中山大学附属第一医院一级主任医师/二级教授, 博士研究生导师, 中山大学干细胞与再生医学研究中心兼职教授。主要研究方向为男科疾病发病机制与诊疗新方法研究、干细胞与再生医学临床转化研究、电生理技术在男科疾病诊治中的应用及新技术研究、男性健康管理等。承担各级科研基金30余项, 获国家专利8项、广东省科学技术进步奖二等奖、广东优生优育技术进步奖一等奖。在 *Nature Communications*、*Advanced Science*、*Cell Reports Medicine*、*Cell Research*、《中华男科学杂志》等期刊发表论文200余篇, 其中被SCI收录80余篇。主编中华医学会《男科疾病诊断治疗指南(2022版)》《男科疾病诊疗常规》《男性性腺功能减退症诊疗手册》《精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识》《电生理适宜技术在男科疾病诊治中的应用中国专家共识》等行业规范性文件; 主编《男科手术学》《男科疾病典型病例分析》《男科疾病误诊误治与防范》《男科疾病诊治学》《显微男科手术学》《泌尿男科罕见病》等专著; 主编《“性”命攸关》《修身养“性”》《男性生殖健康》等科普读物, 以及《男性不育与优生优育》《男性健康, 从“娃娃”抓起》等中华医学健康科普工程-中华医学会男科学分会男性健康系列科普丛书。担任中华医学会男科学分会第七届委员会主任委员, 广东省医学会男科学分会第一、第二届主任委员, 国家卫生健康委员会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等, 以及《中华男科学杂志》名誉主编、*Frontiers in Endocrinology* 客座主编、*Asian Journal of Andrology* 等杂志编委、*European Urology* 等杂志特邀审稿人。

【摘要】 睾丸是男性生殖系统的核心器官, 血睾屏障、局部免疫抑制微环境及各种免疫细胞共同构成睾丸的免疫微环境。睾丸独特的免疫微环境通过多种细胞分子机制维持睾丸免疫稳态, 这对于保障睾丸内分泌和生精功能的正常运行至关重要。然而, 在衰老过程中, 睾丸免疫稳态会发生显著变化, 主要表现为慢性低度炎症状态、免疫细胞亚群构成和功能改变等。睾丸免疫稳态失衡也会进一步加剧睾丸衰老。本文介绍睾丸免疫稳态的维持机制, 分析衰老过程中的睾丸免疫稳态变化及对男性生殖功能的影响, 并进一步探讨干细胞治疗在恢复睾丸免疫稳态中的应用前景。

【关键词】 睾丸免疫稳态; 衰老; 睾丸衰老; 免疫细胞; 干细胞; 综述

【中图分类号】 R 697.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2026)01-0019-09

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2026.01.03

▲基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82570930、82371609、82171564)

第一作者简介: 何湧洺, 在读博士研究生, 研究方向为男性生殖系统衰老相关疾病的机制与干预。

*邓春华为通信作者。

Changes in testicular immune homeostasis during aging and application potential of stem cells in restoring testicular immune homeostasis

HE Yongming¹, WU You², CHEN Zhihong¹, DENG Chunhua¹

(1 Department of Andrology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China;

2 Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China)

【Abstract】 The testis is a core organ of the male reproductive system. The blood-testis barrier, the local immunosuppressive microenvironment, and various immune cells collectively constitute the testicular immune microenvironment. The unique immune microenvironment of the testis maintains testicular immune homeostasis through multiple cellular and molecular mechanisms, which is crucial for ensuring the normal operation of endocrine and spermatogenic functions of the testis. However, during the aging process, significant changes occur in testicular immune homeostasis, primarily manifested as a chronic low-grade inflammatory state and alterations in the composition and function of immune cell subsets. The imbalance of testicular immune homeostasis can further exacerbate testicular aging. This paper introduces the mechanisms maintaining testicular immune homeostasis, analyzes the changes in testicular immune homeostasis during aging and their impact on male reproductive function, and further explores the application prospects of stem cell therapy in restoring testicular immune homeostasis.

【Key words】 Testicular immune homeostasis, Aging, Testicular aging, Immune cells, Stem cells, Review

《2023年度国家老龄事业发展公报》相关数据表明,我国已正式进入中度老龄化社会^[1],衰老相关慢性疾病日益受到关注。睾丸作为男性重要的生殖器官,其结构和功能会随年龄增长而发生渐进性退化,这一过程被称为睾丸衰老^[2]。睾丸衰老不仅导致生精功能衰退,影响男性生育力^[3],而且还导致睾酮分泌水平下降,进而引发体脂分布异常、肌肉萎缩、骨质疏松等一系列全身性症状,临床上称为迟发性性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH)。此外,睾丸衰老还与各种衰老相关慢性疾病密切相关,如肥胖、糖尿病、心脑血管疾病等^[4-6],严重威胁中老年男性的整体健康。由此可见,深入研究睾丸衰老的发病机制并提高其防治水平,对于提升中老年男性的健康水平和生活质量具有重要意义。

免疫微环境在衰老进程中扮演着至关重要的角色,不仅引起机体免疫系统功能衰退,还可能通过调控全身或局部组织的稳态,进而驱动衰老^[7]。睾丸免疫微环境主要由血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)、局部免疫抑制微环境和各种免疫细胞组成,在调控睾丸免疫稳态中发挥重要作用^[8]。免疫衰老是指随着年龄增长,人体出现的一种免疫系统功能障碍或

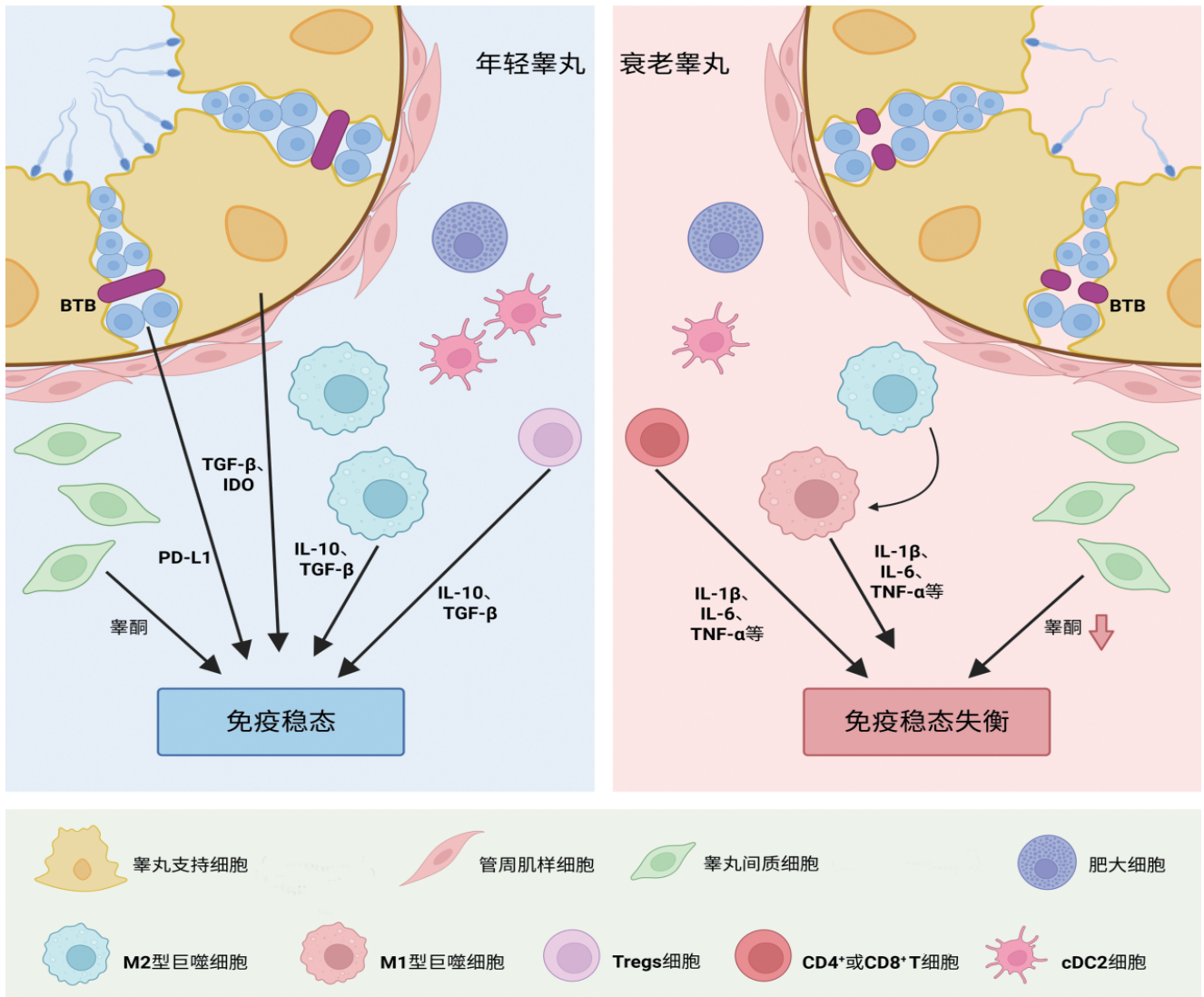
异常激活状态,与多种老年性疾病的发生密切相关,包括癌症、神经退行性疾病、代谢紊乱和心血管疾病等^[9]。在衰老过程中,睾丸免疫系统会发生年龄相关性变化,导致睾丸免疫稳态发生显著变化,主要表现为慢性低度炎症状态、免疫细胞构成和功能改变、免疫调节失衡等^[10-11],这些变化严重损害睾丸的正常生理功能,并可能进一步加速睾丸衰老。因此,深入研究免疫衰老对于理解睾丸衰老的生物学机制,开发针对男性生殖衰老的防治新策略,以及推动生殖免疫学的发展具有重要意义。本文将基于睾丸免疫稳态的维持机制,深入探讨在衰老过程中睾丸免疫稳态的变化,以及这种变化对男性生殖功能的影响,并介绍干细胞治疗在调控睾丸免疫稳态中的应用前景。

1 睾丸免疫稳态的维持机制

睾丸是男性生殖系统中的核心器官,负责产生精子和睾酮。睾丸内分泌和生精功能的正常运行,有赖于睾丸免疫稳态的维持。睾丸是人体内具有免疫豁免的器官之一,这种特殊的免疫抑制状态可以延长异种或者同种异体移植物在睾丸间质中的存活

时间^[12-13]。最初的研究认为,睾丸支持细胞之间形成的BTB结构是睾丸免疫豁免状态形成的最主要因素。然而,越来越多的研究表明,睾丸细胞(睾丸支

持细胞、生殖细胞、睾丸间质细胞、免疫细胞等)及其分泌的免疫抑制因子在维持睾丸免疫稳态中也发挥着至关重要的作用^[8,14],见图1。



注:TGF-β指转化生长因子β,IDO指吲哚胺2,3-双加氧酶,PD-L1指程序性细胞死亡蛋白配体1,IL指白细胞介素,TNF-α指肿瘤坏死因子α,Tregs细胞指调节性T淋巴细胞,cDC2细胞指Ⅱ型经典树突状细胞。

图1 睾丸免疫稳态的维持机制及其在睾丸衰老过程中的变化

1.1 BTB BTB主要由睾丸支持细胞之间的紧密连接构成,将生精上皮分为基底室和管腔室^[15]。基底室包含精原细胞和早期精母细胞,管腔室包含处于减数分裂和精子形成阶段的生殖细胞。BTB可将管腔室中的生殖细胞与血液循环和淋巴系统隔离,从而使生殖细胞特异性抗原免受自身免疫系统的识别和攻击^[16]。研究表明,敲除小鼠BTB的紧密连接形成相关基因,可导致精原细胞分化、支持细胞极化和干细胞因子定位在生精小管基底室均发生障碍,同时导致自身抗体从睾丸间质渗透到生精小管中^[17]。BTB并不是一个静态的解剖结构,而是不断处于动态

重塑过程的结构,这有利于生殖细胞的迁移和成熟^[18]。研究发现,BTB的重塑过程受到F5-肽、非胶原酶结构域1-肽和层粘连蛋白α链C端球状结构域3/4/5-肽等多种生物活性肽的调节^[19-21]。由此可见,睾丸BTB的动态免疫屏障功能限制了免疫系统对生殖细胞的接触,有利于睾丸内精子发生的正常进行。

1.2 睾丸免疫抑制微环境 位于BTB之外的精原细胞和早期精母细胞同样可以避免受到自身免疫系统的攻击^[16],这说明BTB产生的免疫隔离作用并不是睾丸免疫豁免形成的唯一因素。近年来,越来越多

的研究发现,睾丸细胞及其分泌的免疫调节因子构成了独特的免疫抑制微环境,共同维持睾丸免疫稳态。例如,睾丸支持细胞可通过吞噬凋亡的生殖细胞,减轻炎症^[22],也可抑制补体系统的激活^[23]。此外,睾丸支持细胞还可分泌TGF- β 、IDO等免疫抑制因子^[8],形成适宜精子发生的微环境。在睾丸间质中,睾丸间质细胞分泌的睾酮不仅有助于BTB的维持,调节精子发生^[14],还可抑制睾丸免疫细胞合成炎症因子,潜在影响睾丸淋巴细胞活化^[8]。除了支持细胞和睾丸间质细胞,睾丸内的生殖细胞也参与了免疫抑制微环境的形成。有研究发现,生殖细胞可以表达PD-L1,抑制T细胞增殖并促进其凋亡^[24]。

1.3 睾丸免疫细胞 睾丸免疫微环境由各种免疫细胞组成,主要包括巨噬细胞、T淋巴细胞、树突状细胞和肥大细胞。睾丸免疫细胞在抵御病原体侵害和避免过度免疫反应之间保持动态平衡,在维持睾丸免疫稳态中至关重要。另外,睾丸免疫细胞产生的免疫因子同样参与免疫微环境的形成^[25]。

1.3.1 巨噬细胞:巨噬细胞是睾丸组织中数量最多的免疫细胞,约为睾丸间质细胞总数的20%^[8]。根据表型特征,睾丸巨噬细胞可分为间质巨噬细胞和小管周巨噬细胞,主要来源于胚胎和骨髓中的造血干细胞。间质巨噬细胞高表达免疫抑制细胞因子,如IL-10,通常被归类为M2型巨噬细胞;而小管周巨噬细胞高表达促炎性细胞因子,如IL-1 β ,故归类为M1型巨噬细胞^[8]。在正常睾丸组织中,M2型巨噬细胞占优势,形成低浓度TNF- α 和高浓度IL-10的免疫抑制微环境^[26-27]。同时,睾丸支持细胞和生殖细胞均可以诱导巨噬细胞转化为M2型巨噬细胞,从而抑制免疫反应^[26-27]。

此外,睾丸巨噬细胞在支持精子发生和睾酮合成功能中也至关重要。睾丸间质巨噬细胞与睾丸间质细胞之间的接触密切,可促进睾丸间质细胞合成睾酮^[25]。研究发现,睾丸组织驻留巨噬细胞可产生孕酮,可作为睾丸间质细胞合成睾酮的外源性底物^[28]。睾丸巨噬细胞还可分泌集落刺激因子1等细胞因子,促进精原细胞的增殖和分化,调控精子发生过程^[29]。

1.3.2 T淋巴细胞:T淋巴细胞是免疫反应的中枢调节因子,在炎症中起关键作用。睾丸中存在特定的T淋巴细胞亚群,其中CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴

细胞主要分泌促炎性细胞因子(TNF- α 、干扰素 γ 和Fas配体等),而Foxp3⁺Tregs细胞主要发挥免疫抑制作用,共同参与维持睾丸免疫稳态^[8]。睾丸间质细胞分泌的睾酮可以剂量依赖性地促进Tregs细胞增殖分化,促进IL-10和TGF- β 分泌,并可抑制CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞亚群的活化^[30]。可见,睾丸组织中的特异性T淋巴细胞亚群有利于睾丸特殊免疫微环境的形成。

1.3.3 树突状细胞:树突状细胞是体内功能强大的抗原提呈细胞,能将抗原信息提呈给T淋巴细胞。正常睾丸组织中的树突状细胞数量较少,约为巨噬细胞数量的10%^[8]。在正常生理情况下,树突状细胞在睾丸免疫微环境中处于表型不成熟和免疫耐受状态,对于维持睾丸免疫豁免状态和保护睾丸功能至关重要^[31]。这些未成熟的树突状细胞参与效应T淋巴细胞的失活和Tregs细胞的发育,并可能参与识别正常精子抗原和诱导免疫耐受,有利于精子发生^[31]。

1.3.4 肥大细胞:肥大细胞是一种源于骨髓造血干细胞的免疫细胞,通常在IgE刺激下分泌组胺等,而引起过敏反应,但在某些情况下也可以抑制慢性炎症和过敏反应^[32]。人类睾丸间质内存在大量的肥大细胞,在调节睾丸血管通透性和免疫反应中发挥作用,有助于维持睾丸的免疫豁免状态和免疫稳态^[33]。但在睾丸炎患者和某些不育症患者中肥大细胞数量增加,并分泌促炎性细胞因子,从而损伤睾丸组织^[34]。上述研究表明,在睾丸免疫处于平衡状态时,肥大细胞可以起到维持免疫稳态的作用,但当睾丸受到刺激而处于炎性状态时,肥大细胞可能会进一步加剧炎症反应。

2 衰老过程中睾丸免疫稳态的变化及其对睾丸功能的影响

衰老是一个复杂的系统性过程,目前仍没有一个机制能完全解释衰老的复杂本质。研究者尝试将免疫与衰老整合成一个复杂的系统,深入探究免疫因素和炎症如何影响整个生物体的衰老进程。免疫衰老常伴随慢性低度炎症状态、免疫细胞亚群构成及功能的改变^[9]。对于男性而言,随着年龄的增长,睾丸免疫稳态失衡会引发局部持久的炎性微环境,

而这也是驱动睾丸衰老的关键因素^[35]。

2.1 慢性低度炎症状态 与急性炎症不同,免疫衰老所致的慢性低度炎症是持续性的,并且与衰老相关慢性疾病的发生、发展密切相关。人体内的多种促炎性细胞因子随着年龄的增长而增加。例如,研究发现,老年人血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子水平明显升高^[36-38]。此外,细胞在衰老过程中会表现出分泌多种生物活性分子的特征,被称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),这些生物活性分子包括促炎性细胞因子、趋化因子、生长因子、蛋白酶等^[39]。一项基于年轻和老年男性睾丸体细胞单细胞RNA测序分析的研究显示,在老年男性的睾丸支持细胞中SASP相关基因的表达水平升高,且基因本体论富集分析显示表达上调的基因富集于与炎症相关的生物学过程,如“急性炎症反应”“白细胞介素信号转导”等^[40]。衰老的睾丸间质细胞同样也高表达SASP相关基因。研究发现,睾丸间质细胞在衰老过程中出现p38丝裂原活化蛋白激酶、胰岛素样生长因子结合蛋白7等SASP关键转录激活因子的激活,促进促炎性细胞因子的分泌^[41-42]。这些促炎性细胞因子会渗透到睾丸组织中,形成持续的炎性微环境,进一步加剧睾丸衰老。

2.2 免疫细胞亚群改变 随着年龄的增长,外周血免疫细胞会发生一系列变化,并可诱导全身性炎症。在老年人的外周血中,T细胞是变化最显著的免疫细胞类型^[43],其中CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞的数量显著减少,与此同时炎症相关基因的表达明显上调^[44]。衰老过程产生的大量促炎性细胞因子可通过血液循环到达全身组织器官,可能引起整个机体的炎症反应,甚至累及男性生殖系统,影响正常的生殖功能^[43]。

研究表明,男性精子质量及生育能力的显著下降开始于40~45岁,睾丸各种免疫细胞的数量和功能状态也存在增龄性变化^[10]。近年来,单细胞转录组测序技术的蓬勃发展让研究者们得以全面解析睾丸衰老过程中免疫细胞的全景时序转录变化。巨噬细胞是睾丸组织中最主要的免疫细胞,其增龄性变化受到最多的关注。Zhang等^[45]通过构建年轻和老年小鼠睾丸的单细胞转录组图谱发现衰老诱导了巨噬细胞总数的增加,并且鉴定出一种衰老特异性巨噬

细胞亚群,该细胞能够高表达炎症相关基因,并在睾丸局部持续性炎性环境的形成中起到关键作用。还有研究发现,衰老小鼠^[46]和衰老人类^[40]睾丸组织中巨噬细胞过度激活,M1型巨噬细胞数量增多,促炎性细胞因子分泌增加。此外,睾丸巨噬细胞的吞噬和抗原提呈能力也存在年龄相关性减弱^[10]。由此可见,睾丸巨噬细胞异常激活会引发局部炎性微环境,在睾丸衰老中起着关键驱动作用。

由于免疫细胞仅占睾丸总细胞数量的很少一部分,以及受研究方法和样本量的限制,以往的研究主要集中在睾丸巨噬细胞,而针对睾丸组织中其他免疫细胞类型(T淋巴细胞和树突状细胞等)的研究较少。最近,Jiang等^[10]通过分析33个21~69岁男性睾丸的单细胞转录组测序数据,成功鉴定了CD8⁺T淋巴细胞、单核细胞、cDC2细胞和多个巨噬细胞亚群,绘制出人类睾丸衰老的免疫细胞图谱。该研究表明,随着年龄增长,睾丸组织中的单核细胞浸润增加并表现出更强的促炎特性,并可分化为其他促炎型巨噬细胞亚型;CD8⁺T淋巴细胞数量增多,并且其具有更强的活性和更高的主要组织相容性复合体I类分子表达水平;而具有免疫耐受特性的cDC2细胞数量显著减少。

虽然已有研究表明在衰老过程中睾丸免疫细胞存在显著变化,并揭示睾丸免疫稳态失衡驱动睾丸衰老的潜在机制,但是目前大部分的研究还是基于单细胞转录组测序分析,睾丸免疫细胞的年龄相关性变化的具体机制尚未被阐明,未来有必要深入研究睾丸免疫细胞在睾丸衰老和相关疾病中的作用。

3 年龄相关性疾病对睾丸免疫稳态的影响

年龄相关性疾病是一类与年龄增长密切相关的非传染性疾病,包括高血压、糖尿病、癌症和心血管疾病等^[47]。某些年龄相关性疾病对男性生殖系统具有显著影响,可通过引起全身或局部炎症,影响睾丸免疫微环境,从而破坏睾丸免疫稳态,影响睾丸功能。

3.1 肥胖 肥胖是一种常见的代谢紊乱性疾病,主要特征是全身性代谢紊乱和慢性低度炎症,其对人体免疫系统的重塑作用受到了广泛的关注^[48]。肥胖引起的全身或局部炎症反应可通过血液循环影响睾

丸免疫稳态,损害男性生殖健康水平和男性生育力。大量研究表明,肥胖个体睾丸内的各种细胞(包括睾丸支持细胞、睾丸间质细胞、睾丸免疫细胞)处于炎症激活和过度氧化应激状态,导致睾丸睾酮合成与精子发生功能减退^[11,49-50]。此外,肥胖还可引起激素的代谢和分布异常,破坏睾丸免疫稳态。睾酮是一种脂溶性激素,体内脂肪的大量堆积会导致睾酮大量囤积于脂肪组织,引起全身循环睾酮浓度降低^[51]。肥胖患者通常伴随高瘦素血症,过量的瘦素可以破坏BTB完整性,并可引起睾丸间质细胞和睾丸支持细胞凋亡,从而增加男性性腺功能减退和男性不育的发生风险^[50,52]。

3.2 糖尿病 糖尿病是一种复杂的代谢性疾病,涉及多种复杂的病理生理机制,包括高血糖、高血压、脂质代谢异常、慢性炎症、氧化应激、线粒体功能障碍等。这些机制相互关联、相互作用,可引起全身各组织器官的结构和功能受损^[53]。大量临床试验和流行病学研究表明,男性生殖系统紊乱是糖尿病的一个重要并发症,包括男性不育、勃起功能障碍、射精障碍等^[54-56],其中,糖尿病引起的全身慢性炎症在睾丸免疫稳态失衡中发挥关键作用。在糖尿病患者循环血液中,免疫细胞亚群的构成发生显著改变:Tregs细胞、M2型巨噬细胞和产生IgM的B-1细胞减少,同时促炎型T细胞、M1型巨噬细胞和产生IgG的B-2细胞增加^[57]。在糖尿病小鼠模型中可观察到睾丸支持细胞受损和生精小管破坏,这可能源于高血糖状态促进睾丸组织驻留巨噬细胞由M2型向M1型极化^[58]。

3.3 高血压 高血压是导致心血管疾病的重要因素,患有高血压的男性容易伴有勃起功能障碍、血清睾酮水平下降、精子数量和活力降低,以及异常精子形态增加^[59-60]。研究发现,高血压小鼠模型的睾丸组织中M1型巨噬细胞显著增加,M2型巨噬细胞显著减少,同时各种炎症介质的基因表达增加^[61]。而在促进高血压小鼠模型的睾丸巨噬细胞向M2型极化后,整体睾丸组织的炎症得以减轻^[62]。这些研究表明,高血压可影响巨噬细胞免疫表型,形成睾丸局部炎症微环境,从而破坏睾丸的免疫稳态,进而引起性腺功能减退和生殖能力下降。

4 干细胞治疗在恢复睾丸免疫稳态中的应用前景

间充质干细胞(mesenchymal stromal cell, MSC)是一类具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞,广泛分布于多种组织中,在组织修复和免疫调节中发挥着关键作用^[63]。MSC与免疫系统的相互作用体现在两个方面——旁分泌介质的产生和直接细胞接触,旁分泌介质包括细胞因子和外泌体等,直接细胞接触包括配体-受体结合和线粒体转移等。MSC与免疫细胞的相互作用,可调控免疫细胞的增殖、分化和活化,维持免疫稳态^[64-65]。MSC可以调控全身的免疫稳态,被广泛应用于各种自身免疫性疾病的治疗研究。例如,MSC可促进CD4⁺T淋巴细胞凋亡和Tregs细胞产生,抑制促炎性细胞因子分泌,有效改善系统性红斑狼疮患者各器官功能,提高生存率^[66]。MSC可通过线粒体转移、分泌细胞外囊泡等机制,抑制CD8⁺T淋巴细胞活化,促进抗炎性细胞因子分泌,可以有效治疗慢性移植物抗宿主病^[64,67]。

MSC治疗在男性生殖领域同样具有广阔的应用前景。研究表明,将人脐带来源MSC移植至睾丸间质后,可以减轻炎症反应、细胞凋亡和氧化应激,从而减轻睾丸细胞的急性缺血再灌注损伤^[68]。睾丸间质干细胞(stem Leydig cell, SLC)是睾丸组织的特异性MSC,在睾丸免疫稳态调控中发挥至关重要的作用,已成为男性生殖功能障碍的治疗新策略和干预新靶点。多项研究证明,SLC移植治疗可恢复老年小鼠、食蟹猴的血清睾酮水平和生精功能,并改善体脂率、骨密度、运动能力等LOH全身症状^[69-71]。此外,基因重编辑的SLC已被证明可重启遗传性性腺功能减退症小鼠模型的睾丸间质细胞发育,恢复睾酮合成和生殖系统发育,并重获生育能力,为遗传性睾丸早衰的治疗提供了新思路^[72]。最新的一项研究发现,SLC可快速感知睾丸巨噬细胞的激活,并通过建立隧道纳米管,将自身健康线粒体传递至巨噬细胞,恢复巨噬细胞免疫稳态,从而有效缓解睾丸衰老^[35]。这项研究揭示了SLC调控睾丸免疫稳态的新机制,并展现出干细胞治疗男性生殖衰老的广阔应用前景。然而,目前干细胞疗法应用于男性性腺功能减退和男性不育仍处于临床前研究阶段,相信随着相关研

究的不断深入,干细胞疗法对睾丸免疫稳态的调控机制将更加明确,在生殖衰老和再生医学领域将不断取得突破。

5 小结与展望

BTB、局部免疫抑制微环境和各种免疫细胞共同维持睾丸免疫稳态,在睾丸睾酮合成能力和生精功能中起重要调控作用。在机体衰老过程中,睾丸局部慢性低度炎症状态、免疫细胞亚群结构和功能改变会损害睾丸免疫稳态,进一步驱动睾丸衰老。近年来,男性生殖免疫衰老的研究越来越受到关注,但目前仍存在一定局限性:一方面,目前的研究主要关注睾丸巨噬细胞,而对其他免疫细胞类型(T淋巴细胞、树突状细胞、肥大细胞等)的研究较少,无法全面解析睾丸免疫稳态与睾丸衰老的复杂关系。另一方面,当前大多数研究基于单细胞转录组测序等生信分析,虽然提供了睾丸免疫稳态与睾丸衰老之间的潜在关联,但缺乏免疫细胞调控睾丸功能细胞的直接证据。此外,干细胞治疗男性生殖衰老的具体分子机制尚未完全阐明,且存在疗效不稳定等问题。因此,在未来的研究中需深入探究特定免疫细胞亚群在睾丸衰老发生和发展中的作用,探索通过靶向免疫稳态来缓解睾丸衰老的可行性。值得注意的是,干细胞是调控免疫稳态的有效手段,解析睾丸微环境中干细胞-免疫的对话机制,将有助于推动干细胞疗法在男性生殖衰老领域的临床转化。

参 考 文 献

- [1] 国家民政部.2023年度国家老龄事业发展公报[EB/OL]. (2024-10-11)[2025-07-25].<https://www.mca.gov.cn/n156/n2679/c1662004999980001751/content.html>.
- [2] Matzkin ME, Calandra RS, Rossi SP, et al. Hallmarks of testicular aging: the challenge of anti-inflammatory and antioxidant therapies using natural and/or pharmacological compounds to improve the physiopathological status of the aged male gonad[J]. *Cells*, 2021, 10(11):3114.
- [3] Jimbo M, Kunisaki J, Ghaed M, et al. Fertility in the aging male: a systematic review[J]. *Fertil Steril*, 2022, 118(6): 1022-1034.
- [4] Eisenberg ML, Esteves SC, Lamb DJ, et al. Male infertility[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1):49.
- [5] Bhasin S, Lincoff AM, Nissen SE, et al. Effect of testosterone on progression from prediabetes to diabetes in men with hypogonadism: a substudy of the TRAVERSE randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(4):353-362.
- [6] Yeap BB, Marriott RJ, Antonio L, et al. Associations of serum testosterone and sex hormone-binding globulin with incident cardiovascular events in middle-aged to older men[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(2):159-170.
- [7] Borgoni S, Kudryashova KS, Burka K, et al. Targeting immune dysfunction in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70:101410.
- [8] Li SY, Kumar S, Gu XW, et al. Testicular immunity[J]. *Mol Aspects Med*, 2024, 100:101323.
- [9] Ajoobady A, Pratico D, Tang DL, et al. Immunosenescence and inflammaging: mechanisms and role in diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 101:102540.
- [10] Jiang QL, Cui LN, Nie XC, et al. A single-cell transcriptome atlas characterizes the immune landscape of human testes during aging[J]. *Aging Cell*, 2025, 24(6):e70032.
- [11] Cui L, Nie X, Guo Y, et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human testis across the reproductive lifespan[J]. *Nat Aging*, 2025, 5(4):658-674.
- [12] Washburn RL, Martinez-Marin D, Korać K, et al. The sertoli cell complement signature: a suspected mechanism in xenograft survival[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1890.
- [13] Head JR, Neaves WB, Billingham RE. Immune privilege in the testis. I. Basic parameters of allograft survival[J]. *Transplantation*, 1983, 36(4):423-431.
- [14] Chen Q, Deng T, Han D. Testicular immunoregulation and spermatogenesis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 59:157-165.
- [15] Luaces JP, Toro-Urrego N, Otero-Losada M, et al. What do we know about blood-testis barrier? Current understanding of its structure and physiology[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1114769.
- [16] Leathersich S, Hart RJ. Immune infertility in men[J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(6):1121-1131.
- [17] Sugawara T, Sonoda K, Chompusti N, et al. Claudin-11 regulates immunological barrier formation and spermatogonial proliferation through stem cell factor[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1):148.
- [18] Zhao XA, Zeng HL, Lei L, et al. Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(3): 712-727.
- [19] Liu SW, Li HT, Ge RS, et al. NCI-peptide derived from collagen $\alpha 3$ (IV) chain is a blood-tissue barrier regulator: lesson from the testis[J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(2):123-128.

- [20] Gao Y, Mruk DD, Lui WY, et al. F5-peptide induces aspermatogenesis by disrupting organization of actin- and microtubule-based cytoskeletons in the testis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39):64203–64220.
- [21] Gao Y, Mruk D, Chen HQ, et al. Regulation of the blood-testis barrier by a local axis in the testis: role of laminin $\alpha 2$ in the basement membrane [J]. *FASEB J*, 2017, 31(2):584–597.
- [22] Penberthy KK, Lysiak JJ, Ravichandran KS. Rethinking phagocytes: clues from the retina and testes [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(4):317–327.
- [23] Washburn RL, Dufour JM. Complementing testicular immune regulation: the relationship between sertoli cells, complement, and the immune response [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):317–327.
- [24] Cheng X, Dai H, Wan N, et al. Interaction of programmed death-1 and programmed death-1 ligand-1 contributes to testicular immune privilege [J]. *Transplantation*, 2009, 87(12):1778–1786.
- [25] Gu XW, Heinrich A, Li SY, et al. Testicular macrophages are recruited during a narrow fetal time window and promote organ-specific developmental functions [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):1439.
- [26] Meinhardt A, Dejucq-Rainsford N, Bhushan S. Testicular macrophages: development and function in health and disease [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(1):51–62.
- [27] Porubska B, Plevakova M, Fikarova N, et al. Therapeutic potential of sertoli cells *in vivo*: alleviation of acute inflammation and improvement of sperm quality [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):282.
- [28] Yamauchi S, Yamamoto K, Ogawa KZS. Testicular macrophages produce progesterone *de novo* promoted by cAMP and inhibited by M1 polarization inducers [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2):487.
- [29] DeFalco T, Potter SJ, Williams AV, et al. Macrophages contribute to the spermatogonial niche in the adult testis [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(7):1107–1119.
- [30] Fijak M, Damm LJ, Wenzel JP, et al. Influence of testosterone on inflammatory response in testicular cells and expression of transcription factor Foxp3 in T cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(1):12–25.
- [31] Ye LJ, Huang WS, Liu S, et al. Impacts of immunometabolism on male reproduction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:658432.
- [32] Zhang ZW, Kurashima Y. Two sides of the coin: mast cells as a key regulator of allergy and acute/chronic inflammation [J]. *Cells*, 2021, 10(7):1615.
- [33] Sadek A, Khramtsova Y, Yushkov B. Mast cells as a component of spermatogonial stem cells' microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23):13177.
- [34] Mayerhofer A, Walenta L, Mayer C, et al. Human testicular peritubular cells, mast cells and testicular inflammation [J]. *Andrologia*, 2018, 50(11):e13055.
- [35] Chi A, Yang BC, Dai H, et al. Stem leydig cells support macrophage immunological homeostasis through mitochondrial transfer in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2120.
- [36] Sellami M, Bragazzi NL, Aboghaba B, et al. The impact of acute and chronic exercise on immunoglobulins and cytokines in elderly: insights from a critical review of the literature [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:631873.
- [37] Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly [J]. *Afr Health Sci*, 2018, 18(1):120–131.
- [38] Zheng YF, Liu XX, Le WQ, et al. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19 [J]. *Protein Cell*, 2020, 11(10):740–770.
- [39] Wang BS, Han J, Elisseeff JH, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(12):958–978.
- [40] Nie XC, 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.
- [41] He JX, Li JD, Li YQ, et al. Single-cell transcriptomics identifies senescence-associated secretory phenotype (SASP) features of testicular aging in human [J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(4):3350–3362.
- [42] Luo D, Qi X, Xu X, et al. Involvement of p38 MAPK in Leydig cell aging and age-related decline in testosterone [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1088249.
- [43] Xing D, Jin Y, Jin B. A narrative review on inflammaging and late-onset hypogonadism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15:1291389.
- [44] Huang ZH, Chen BY, Liu XX, et al. Effects of sex and aging on the immune cell landscape as assessed by single-cell transcriptomic analysis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(33):e2023216118.
- [45] Zhang W, Xia S, Xiao W, et al. A single-cell transcriptomic landscape of mouse testicular aging [J]. *J Adv Res*, 2023, 53:219–234.

- [46] Shao J, Wang J, Wen X, et al. Effects of aging and macrophages on mice stem Leydig cell proliferation and differentiation *in vitro*[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1139281.
- [47] Kopp W. Aging and "age-related" diseases-what is the relation?[J]. *Aging Dis*, 2024, 16(3): 1316-1346.
- [48] Jiang ZW, Tabuchi C, Gayer SG, et al. Immune dysregulation in obesity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2025, 20(1): 483-509.
- [49] Zhang ZL, Chen HL, Li QW. High-fat diet led to testicular inflammation and ferroptosis *via* dysbiosis of gut microbes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113235.
- [50] Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al. Adipose tissue dysfunction and obesity-related male hypogonadism [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8194.
- [51] Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, et al. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(7): 1617-1625.
- [52] Cannarella R, Curto R, Condorelli RA, et al. Molecular insights into sertoli cell function: how do metabolic disorders in childhood and adolescence affect spermatogonial fate?[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5582.
- [53] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S17-S38.
- [54] Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, et al. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus?[J]. *Int Urol Nephrol*, 2009, 41(4): 777-784.
- [55] Ding GL, Liu Y, Liu ME, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis [J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(6): 948-953.
- [56] Huang RC, Chen JW, Guo BY, et al. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 11.
- [57] SantaCruz-Calvo S, Bharath L, Pugh G, et al. Adaptive immune cells shape obesity-associated type 2 diabetes mellitus and less prominent comorbidities [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(1): 23-42.
- [58] Tavares RS, Portela JMD, Sousa MI, et al. High glucose levels affect spermatogenesis: an *in vitro* approach [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2017, 29(7): 1369-1378.
- [59] Machado NR, Miyazaki MA, Oliveira TD, et al. Systemic alpha-1 adrenergic receptor inhibition reduces sperm damage in adult and aging spontaneously hypertensive rats [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28808.
- [60] Navaneethabalakrishnan S, Goodlett BL, Lopez AH, et al. Hypertension and reproductive dysfunction: a possible role of inflammation and inflammation-associated lymphangiogenesis in gonads [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(24): 3237-3257.
- [61] Navaneethabalakrishnan S, Wilcox BK, Goodlett BL, et al. Hypertension induces gonadal macrophage imbalance, inflammation, lymphangiogenesis, and dysfunction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(11): 879-894.
- [62] Navaneethabalakrishnan S, Goodlett BL, Smith HL, et al. Differential changes in end organ immune cells and inflammation in salt-sensitive hypertension: effects of increasing M2 macrophages [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138(14): 921-940.
- [63] Soliman H, Theret M, Scott W, et al. Multipotent stromal cells: one name, multiple identities [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(10): 1690-1707.
- [64] Vaillant L, Akhter W, Nakhle J, et al. The role of mitochondrial transfer in the suppression of CD8⁺ T cell responses by mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 394.
- [65] Chen B, Chen Z, He M, et al. Recent advances in the role of mesenchymal stem cells as modulators in autoinflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1525380.
- [66] Zare Moghaddam M, Mousavi MJ, Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic lupus erythematosus [J]. *J Transl Autoimmun*, 2024, 8: 100241.
- [67] Doglio M, Crossland RE, Alho AC, et al. Cell-based therapy in prophylaxis and treatment of chronic graft-versus-host disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1045168.
- [68] Zhong L, Yang MB, Zou XY, et al. Human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells alleviate acute ischemia-reperfusion injury of spermatogenic cells *via* reducing inflammatory response and oxidative stress [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 294.
- [69] Xia K, Ma YC, Feng X, et al. Endosialin defines human stem Leydig cells with regenerative potential [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(10): 2197-2212.
- [70] Jiang MH, Cai B, Tuo Y, et al. Characterization of nestin-positive stem Leydig cells as a potential source for the treatment of testicular Leydig cell dysfunction [J]. *Cell Res*, 2014, 24(12): 1466-1485.
- [71] Xia K, Chen H, Wang JC, 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.
- [72] Xia K, Wang FL, Tan ZP, et al. Precise correction of Lhcgr mutation in stem Leydig cells by prime editing rescues hereditary primary hypogonadism in mice [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(29): 2300993.

(收稿日期:2025-10-07 修回日期:2025-12-11)