睾酮治疗抑郁症的作用机制研究进展

曾晓龙[1,2]，龚 琴[2]，庹炎君[1,2]，阿如罕[1,2]，王木兰[1,2]，李 俊[1,2*]

1. 江西中医药大学，江西 南昌 330004

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心，江西 南昌 330006

摘 要：抑郁症是全球范围内致残的主要原因之一，性激素可能参与抑郁症的发生、发展和情绪调节过程。睾酮水平异常可能不仅是男性抑郁症中的伴随现象，也可能通过神经内分泌、免疫炎症和神经可塑性等途径参与疾病进程。睾酮可通过调控抑郁相关神经内分泌和递质系统、调节神经可塑性和炎症稳态、双向调节和肠道菌群互作参与抑郁症的发生、发展和治疗反应，其作用涉及下丘脑－垂体－肾上腺轴（HPA）-下丘脑－垂体－性腺（HPG）轴串扰、单胺递质稳态、神经炎症、脑源性神经营养因子相关神经可塑性、奖赏环路功能以及肠道菌群介导的类固醇代谢。总结了睾酮治疗抑郁症的作用机制研究进展，有助于更全面地阐明睾酮在抑郁症中的病理意义和治疗价值。

关键词：睾酮；抑郁症；内分泌和递质系统；神经可塑性；炎症稳态；肠道菌群

中图分类号：R969 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2026)10 - 3006 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.040

Research progress on mechanisms of testosterone in treatment of depression

ZENG Xiaolong[1,2], GONG Qin[2], TUO Yanjun[1,2], A Ruhan[1,2], WANG Mulan[1,2], LI Jun[1,2]

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation of Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: Depression is one of the leading causes of disability worldwide, and sex hormones may play a role in its onset, progression, and emotional regulation. Abnormal testosterone levels may not only be a concomitant phenomenon in male depression but also contribute to the disease process through neuroendocrine, immune-inflammatory, and neuroplasticity pathways. Testosterone can influence the development, progression, and therapeutic response of depression by modulating depression-related neuroendocrine and neurotransmitter systems, regulating neuroplasticity and inflammatory homeostasis, bidirectionally affecting mood, and interacting with gut microbiota. Its mechanisms involve the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis crosstalk, monoamine neurotransmitter homeostasis, neuroinflammation, brain-derived neurotrophic factor-related neuroplasticity, reward circuit function, and steroid metabolism mediated by gut microbiota. This article summarizes research progress on the mechanisms of testosterone in treatment of depression, which helps to more comprehensively elucidate the pathological significance and therapeutic value of testosterone in depression.

Key words: testosterone; depression; neuroendocrine and neurotransmitter system; neuroplasticity; inflammatory homeostasis; gut microbiota

抑郁症是全球范围内致残的主要原因之一，据世界卫生组织估计，全球约 5.7%的成年人患有抑郁症[1]。抑郁症是由社会、心理和生物因素复杂相互作用的结果，其主要特征包括持续性情绪低落、兴趣减退及快感缺失，同时常伴有认知功能、睡眠、食欲、精神运动活动等多方面异常[2]。尽管选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂等单胺类抗抑郁药物应用广泛[3]，但存在起效延迟、治疗抵抗、性腺功能障碍等不良反应[4-5]，因此亟需开发更安全有效的替代或辅助疗法。

抑郁症的患病率、症状表现、治疗反应在性别间存在明显差异[6]，提示性激素可能参与抑郁症的

收稿日期：2026-06-24

基金项目：江西中医药大学中药学（新药创制方向）特区建设立项项目（TQ-3）

作者简介：曾晓龙（2000—），男，硕士研究生。E-mail: 2472794186@qq.com

***通信作者：**李 俊，男，教授，硕士生导师，研究方向为中药药效评价与作用机制。E-mail: 21363492@qq.com

发生、发展和情绪调节过程。既往关于性激素与抑郁症关系的研究多集中于雌激素波动、女性抑郁易感性，尤其是围绝经期、产后和月经周期相关情绪障碍等临床现象。相比之下，睾酮相关证据更多分布于男性低睾酮状态、性腺功能减退、睾酮替代治疗等特定情境中，较少被关注。睾酮在男性体内分泌受下丘脑－垂体－性腺（HPG）轴调控。除参与生殖内分泌调节外，睾酮还可作用于中枢神经系统，通过调节应激反应、奖赏加工、能量代谢、脑源性神经营养因子（BDNF）表达、神经可塑性等过程参与情绪调控[7]。流行病学研究显示，男性血清睾酮水平降低，尤其是游离睾酮水平降低，可能与抑郁症状、抑郁性疾病发生风险升高相关[8-9]。抑郁症患者中常见的疲乏、快感缺失和动机下降等表现也与低睾酮状态下的部分临床特征存在重叠[10]。因此，睾酮水平异常可能不仅是男性抑郁症中的伴随现象，也可能通过神经内分泌、免疫炎症和神经可塑性等途径参与疾病进程。睾酮可通过调控抑郁相关神经内分泌和递质系统、调节神经可塑性和炎症稳态、双向调节和肠道菌群互作参与抑郁症的发生、发展和治疗反应。本文总结了睾酮治疗抑郁症的作用机制研究进展，有助于更全面地阐明睾酮在抑郁症中的病理意义和治疗价值。

1　调控抑郁相关神经内分泌和递质系统

1.1　下丘脑－垂体－肾上腺（HPA）轴亢进与睾酮合成受抑

HPA 轴是连接睾酮调节和抑郁症发生的重要桥梁。抑郁症患者的神经内分泌紊乱常表现为 HPA 轴亢进与 HPG 轴功能抑制并存[11-12]。长期应激可持续激活 HPA 轴，使糖皮质激素分泌增加[13-14]。在 HPA 轴过度激活状态下，人类通常以皮质醇水平升高为主要内分泌特征，而啮齿类动物模型中则多表现为皮质酮水平升高，因此皮质酮常被用作评估应激负荷和 HPA 轴活化程度的重要指标。过量糖皮质激素不仅参与抑郁症相关的情绪调节、炎症反应和神经可塑性损伤，也可通过中枢和外周双重途径抑制 HPG 轴功能，从而影响睾酮生成。

在中枢层面，持续升高的糖皮质激素可干扰下丘脑促性腺激素释放激素（GnRH）神经元和垂体促性腺激素分泌，导致促黄体生成素（LH）释放减少，进而削弱 Leydig 细胞所接受的促性腺刺激[15]。在性腺层面，糖皮质激素可直接作用于睾丸 Leydig 细胞，抑制环磷酸腺苷/蛋白激酶 A（cAMP/PKA）信号转导和类固醇生成相关酶的表达或活性，影响胆固醇摄取、胞内转运和线粒体内胆固醇向孕烯醇酮的限速转化过程，最终降低睾酮合成能力[16]。动物实验证实，慢性应激模型大鼠的睾丸内睾酮和血清睾酮水平均明显低于正常组[17]，并伴随 Leydig 细胞脂滴减少以及 Ldlr、Srb1、Lhr 和 P450scc 表达下调，提示抑郁样状态下的高糖皮质激素暴露可能通过限制胆固醇摄取、脂质储备动员和线粒体类固醇合成过程抑制睾酮生物合成[18]。

此外，慢性应激动物被报道有睾丸曲细精管结构损伤、生精上皮变薄、睾丸细胞凋亡增加、Leydig 细胞相关基因下调[19]，进一步说明长期应激不仅通过中枢 HPA-HPG 轴串扰抑制促性腺激素释放，也可能在性腺局部直接损害睾酮合成微环境[20]。因此，HPA 轴持续亢进、糖皮质激素过度暴露可能构成抑郁状态下低睾酮发生的重要神经内分泌机制。

1.2　睡眠障碍和睾酮节律紊乱

抑郁症导致的睡眠障碍也可能进一步削弱睾酮分泌。正常情况下，男性睾酮水平多在睡眠过程中逐渐升高，并在清晨达到较高水平，这一节律与睡眠连续性、REM 睡眠有关[21]。抑郁症患者因为睡眠片段化、睡眠时间缩短或睡眠限制均可能减弱夜间睾酮升高幅度，甚至降低次日睾酮水平[22]。因此抑郁相关睡眠障碍可能通过扰乱睾酮昼夜节律进一步加重低睾酮状态下的情绪、认知、躯体症状。但睡眠障碍、睾酮下降与抑郁症状之间可能存在双向作用，其因果关系仍需更多研究进一步明确。

1.3　单胺递质和应激反应

低睾酮状态并非单独决定抑郁症发生，但可能作为神经内分泌失衡的重要组成部分，参与抑郁症状的维持和加重。抑郁症的发生涉及单胺递质异常、HPA 轴失调、神经可塑性下降、免疫炎症激活等多重机制[23]。慢性应激可持续激活 HPA 轴并导致糖皮质激素水平升高，进而通过促进小胶质细胞活化、NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）炎症小体激活、促炎因子释放，损害海马和前额叶皮层的突触可塑性和情绪调控功能[24-25]。在慢性应激和 HPA 轴亢进背景下，睾酮不足可能作为一种内分泌放大因素进一步削弱机体对应激负荷、奖赏加工和神经可塑性的适应性调节能力，使情绪低落、疲劳和快感缺失等抑郁相关表现更加突出[26]。

睾酮可能通过雄激素受体及其代谢产物参与单胺类神经递质系统的调控，进而影响情绪、奖赏

和动机相关神经环路的稳态[27]。睾酮水平变化与 5-羟色胺（5-HT）能和多巴胺能神经传递密切相关。睾酮及其代谢产物可参与调节中枢 5-HT 系统，包括影响 5-羟色胺 2A（5-HT2A）受体和 5-HT 转运体的表达或结合水平，也可作用于中脑－边缘和中脑－纹状体多巴胺系统，影响酪氨酸羟化酶、单胺氧化酶、儿茶酚-*O*-甲基转移酶、多巴胺转运体和多巴胺受体等相关分子的表达或功能，从而可能参与奖赏、动机和情绪调节过程[28]。因此，在低睾酮状态下，中缝背核 5-HT 系统活性和伏隔核等奖赏相关脑区的多巴胺能传导可能受到削弱，进而与情绪低落、快感缺失、疲劳和动机下降等抑郁相关表现相联系。相反，睾酮补充或睾酮水平恢复可能在一定程度上改善单胺类递质信号，增强情绪调节和奖赏动机功能。

此外，睾酮还可能参与应激反应的调节。睾酮及其芳香化产物雌二醇可在下丘脑和垂体环节参与 HPG 轴的负反馈调节，降低 GnRH 脉冲频率并抑制 LH 分泌[29]；在中枢内，睾酮可经 5α-还原酶转化为二氢睾酮，也可经芳香化酶转化为雌二醇，分别通过雄激素受体、雌激素受体和相关非基因组信号影响情绪和应激相关神经环路[30-31]。动物研究表明，睾酮及其 5α-还原代谢物可抑制 HPA 轴对应激刺激的反应[32]。低睾酮状态可能削弱这种应激缓冲作用，使应激诱导的促肾上腺皮质激素和糖皮质激素反应增强或恢复延迟[33]，进而加重 HPA 轴功能紊乱及其相关的神经炎症和神经可塑性损伤。总体而言，睾酮不足可能通过“单胺递质调节受损-HPA 轴负反馈减弱”的双重途径，促进慢性应激背景下的神经功能异常和抑郁样表现。

2 调节神经可塑性和炎症稳态

2.1 炎症失衡和神经可塑性损伤

免疫炎症失衡被认为是抑郁症发生、发展过程中的重要病理机制之一。Meta 分析显示，约 27%的抑郁症患者存在以 C-反应蛋白（CRP）＞3 mg/L 为特征的低度炎症状态[34]，并与症状更严重、病程慢性化、治疗抵抗性增强等临床特征相关，提示炎症异常可能参与部分抑郁症患者的疾病进展，并与其临床表现和治疗反应差异有关。慢性应激可通过 HPA 轴紊乱、糖皮质激素受体抵抗和外周免疫过度激活，促进白细胞介素（IL）-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等促炎因子释放，从而将持续性外周炎症与中枢神经炎症、递质代谢异常、神经可塑性损害联系起来。

在免疫调节方面，睾酮参与机体炎症稳态的维持。生理水平的睾酮通常具有一定抗炎作用，可通过抑制 NF-κB、Toll 样受体 4（TLR4）等炎症相关信号通路降低 TNF-α、IL-6 等促炎因子的产生，并促进 IL-10 等抗炎因子的表达[35-37]。相反，低睾酮状态常与慢性低度炎症相关，表现为 CRP、IL-6、TNF-α 等炎症因子升高[38]。在低睾酮男性中，睾酮替代治疗可在一定程度上改善炎症因子谱，提示睾酮不足可能削弱机体对炎症反应的负向调控能力。

持续性外周炎症不仅局限于外周免疫环境，也可通过多种途径影响中枢神经系统稳态。外周促炎因子可破坏血脑屏障完整性，增强外周炎症信号向中枢神经系统的传递，并进一步诱导小胶质细胞和星形胶质细胞活化[39]。同时，炎症刺激可激活吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO），使色氨酸代谢由 5-HT 合成方向转向犬尿氨酸通路[40]。该过程不仅可能降低 5-HT 的可利用性，还可增加喹啉酸等神经活性代谢物生成[41]，进而增强 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸（NMDA）受体介导的谷氨酸兴奋性信号，并干扰多巴胺能奖赏环路功能。

上述炎症相关改变可进一步损害神经可塑性。促炎因子升高、胶质细胞过度活化、犬尿氨酸代谢异常均可能抑制 BDNF 等神经营养因子的表达，破坏突触结构和功能稳定性，降低海马、前额叶皮层对应激负荷的适应能力。因此，低睾酮状态所伴随的抗炎调节减弱可能通过放大炎症介导的递质紊乱和神经可塑性损害，参与抑郁症状的发生、发展。

除内源性睾酮及其经典雄激素受体信号外，近年来基于睾酮母核的结构修饰研究也提示该类甾体骨架具有一定抗神经炎症开发潜力。Hou 等[42]设计并合成了一系列含 1,2,3-三唑结构的睾酮衍生物，其中代表化合物 15b 可在脂多糖诱导的 BV-2 小胶质细胞炎症模型中下调 IL-1β、IL-6、TNF-α、诱导型 NO 合成酶（iNOS）、环氧化酶-2（COX-2）、NLRP3 的表达，提示其可能通过多靶点抑制小胶质细胞炎症反应发挥抗炎作用。然而，该研究对象为人工合成的睾酮衍生物，不能直接等同于生理水平睾酮或睾酮替代治疗的抗炎效应，但提示了睾酮相关甾体结构在抗神经炎症药物开发中的潜在价值。

2.2 调节神经可塑性

神经可塑性受损是抑郁症发生、发展的重要病理基础之一，主要表现为神经营养支持不足、树突

棘密度下降、突触连接减少以及情绪相关脑区功能网络异常[43-44]。海马、前额叶皮层、伏隔核和杏仁核等脑区共同参与情绪调节、应激适应、奖赏加工和认知控制，其结构和功能异常与抑郁症状密切相关[45]。睾酮作为重要的性腺类固醇激素，不仅参与外周内分泌稳态调控，也可通过雄激素受体及其代谢产物影响中枢神经系统功能。现有研究提示，睾酮可能通过增强神经营养信号、促进突触重塑、调节单胺递质和维持情绪环路稳态等多重机制，参与抑郁症状的调控。

2.2.1　神经营养和突触重塑　睾酮对神经可塑性的调节首先体现在神经营养支持和突触结构重塑方面。动物研究显示，雄激素可作用于海马、前额叶皮层等抑郁相关脑区，并部分通过雄激素受体（AR）依赖性机制促进成年海马齿状回新生神经元存活，同时调节树突棘形成、突触蛋白表达和神经网络稳定性，从而参与情绪和认知相关神经可塑性的维持[46-47]。睾酮及其代谢产物还可能通过调节 BDNF/原肌球蛋白受体激酶 B（TrkB）/环磷腺苷反应元件结合蛋白（CREB）、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（MAPK/ERK）、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）等信号通路增强神经元存活能力和突触可塑性[48]。其中 MAPK/ERK 信号与突触重塑、神经元适应性反应、情绪行为调节密切相关，部分动物研究提示睾酮的抗抑郁样效应可能与海马 MAPK/ERK2 信号激活有关。

此外，睾酮在脑内可经芳香化酶作用转化为雌二醇[49]，并进一步通过雌激素受体相关信号参与树突棘形成、突触传递效率、突触相关基因表达的调控[50]。提示睾酮对神经可塑性的影响并非完全依赖经典 AR 通路，而可能同时涉及 AR 介导的基因组效应、膜受体相关的快速非基因组效应以及雌二醇转化后的间接调节作用。睾酮处理可增加海马树突棘密度，并上调 PSD95、GluA1 等突触相关蛋白表达，提示其可能增强兴奋性突触结构和突触后可塑性[51]。由此可见，睾酮可能通过“神经营养因子上调突触蛋白表达增加－树突棘和突触连接重塑”这一连续过程，改善慢性应激状态下受损的海马和前额叶皮层可塑性。

值得注意的是，睾酮对神经可塑性的作用可能并不完全等同于促进成年海马神经发生。部分研究提示，睾酮相关抗抑郁样效应可在不完全依赖神经发生的情况下出现[52]，这说明其作用可能更多涉及突触功能维持、神经环路重塑和应激相关脑区功能恢复。因此，在低睾酮状态下，神经营养支持减弱、突触结构稳定性下降以及应激损伤加重可能共同削弱海马和前额叶皮层的可塑性基础，从而增加抑郁症状发生的风险。

2.2.2　情绪环路和兴奋－抑制平衡　抑郁症并非单一脑区病变，而是涉及多个情绪调节脑区及其神经环路的功能失衡。海马主要参与记忆加工、应激反馈和情绪情境调节[53]；前额叶皮层参与认知控制、情绪调节和应激适应[54]；伏隔核是奖赏加工和动机行为的重要节点[55]；杏仁核与威胁识别、焦虑反应和情绪记忆密切相关[56]。睾酮对这些脑区调控可能构成其影响抑郁症状的重要神经生物学基础。

睾酮可通过调节腹侧海马－伏隔核（vHPC-NAc）环路兴奋性影响个体对应激诱导快感缺失样行为的易感性[57]。在雄性小鼠中，睾酮可能通过 AR 相关机制降低该环路的过度兴奋性，从而增强对应激诱导奖赏功能损害的抵抗能力。提示睾酮可能通过调节海马与伏隔核之间的信息传递影响奖赏环路稳定性和应激易感性。

前额叶皮层是睾酮参与情绪行为调控的重要脑区之一。慢性应激可诱导前额叶皮层树突萎缩、树突棘减少、局部神经网络连接减弱，从而削弱其对应激反应和情绪行为的自上而下调控能力[58]。同时，睾酮可影响前额叶皮层–杏仁核等情绪相关环路的功能连接，并且睾酮及其代谢产物可参与前额叶皮层突触结构重塑。

睾酮可调节前额叶－杏仁核的功能连接。在人类功能磁共振研究中，Volman 等[59]发现在需要抑制自动化情绪反应的社会趋避任务中，内源性睾酮水平会影响腹外侧前额叶与杏仁核之间的有效连接。低睾酮水平个体在执行情绪控制任务时，往往需要更强的前额叶募集，并表现出更明显前额叶－杏仁核负性耦合，提示前额叶需要加强对杏仁核反应的抑制；而较高睾酮水平可能降低这种前额叶调控依赖，个体更倾向于自动化的趋近或防御性反应。另有研究指出外源性睾酮可降低杏仁核与眶额叶或背外侧前额叶之间的功能连接，提示睾酮能快速重塑情绪调控网络，使杏仁核对威胁性信息的反应更容易摆脱前额叶抑制[60]。

除脑区和环路调控外，睾酮还可能通过调节谷氨酸能和 γ-氨基丁酸（GABA）能神经传递参与情绪相关神经网络兴奋/抑制平衡的维持。慢性应激和

抑郁状态下，前额叶皮层、海马、扣带回等脑区常出现谷氨酸/GABA 稳态紊乱，进而导致兴奋性突触功能异常、GABA 能抑制不足和神经网络可塑性下降[61-62]。研究显示，睾酮及其代谢产物可影响海马树突棘形态以及 PSD95、synapsin、GluA1 等突触相关蛋白表达，提示其可能参与兴奋性突触形成和突触后可塑性调节[63]；同时，临床磁共振波谱研究发现抑郁患者血清总睾酮和游离睾酮水平与局部 GABA+水平相关[64]，其中 GABA+指磁共振波谱检测到的 GABA 和共编辑大分子信号。提示睾酮可能与脑内 GABA 能张力变化有关，睾酮相关抗抑郁作用可能不局限于单胺递质系统，也涉及谷氨酸/GABA 兴奋－抑制平衡的调节。

综上，睾酮可能通过 AR 介导的突触可塑性调节、vHPC-NAc 奖赏环路兴奋性控制、胶质细胞反应调节以及谷氨酸/GABA 兴奋－抑制平衡重塑影响海马、前额叶皮层和伏隔核等抑郁相关脑区的功能适应。低睾酮状态下，上述调节作用减弱可能导致神经营养支持不足、突触结构稳定性下降和应激相关神经炎症增强，进而削弱情绪环路的可塑性储备，增加抑郁症状发生和维持的风险。

3 双向调节和肠道菌群互作

肠道菌群可通过神经、免疫、内分泌和代谢等途径参与菌群－肠－脑轴的双向调节，进而影响情绪、认知和应激反应。已有研究表明，肠道微生态重塑可与 BDNF/TrkB/CREB 等神经营养相关信号通路协同参与抗抑郁作用[65]。近年来的菌群－肠－脑轴研究已从单纯描述菌群组成差异，逐渐转向特定菌株、功能酶和微生物代谢产物的机制验证。随着特定菌株和功能酶的探索，提示肠道菌群可能在低睾酮状态与抑郁发生之间发挥桥梁作用。

在睾酮与抑郁的关系中，肠道菌群提供了一个新的解释角度。过去观点主要认为是慢性应激导致 HPA 轴亢进，进而通过中枢和性腺水平抑制 HPG 轴功能，降低睾酮合成。然而，最新研究显示，部分肠道微生物本身也可能直接参与宿主性激素代谢，从而影响外周和中枢睾酮水平。Li 等[66]从睾酮缺乏并伴有抑郁的男性患者粪便中分离出睾酮降解菌新金色分枝杆菌，体外实验证实，该菌可将睾酮转化为雄烯二酮。动物实验灌胃该菌可降低大鼠血清和脑内睾酮水平，并诱导抑郁样行为。3β-羟基类固醇脱氢酶（3β-HSD）作为甾体激素合成和代谢过程中的重要酶，在甾体激素的生成和转化中发挥关键作用[67]。携带 3β-HSD 的工程菌同样可降低动物睾酮水平并诱发抑郁样表现。人群样本中，抑郁患者粪便中 3β-HSD 阳性比例高于非抑郁者，提示“肠道菌群－睾酮降解－抑郁样行为”可能构成部分男性抑郁发生的微生物内分泌机制。

低睾酮状态不仅可能来源于 HPA 轴亢进对 HPG 轴的抑制，也与肠道中特定类固醇代谢菌增多有关。若肠道菌群表达较高水平的 3β-HSD，其对睾酮的降解能力增强，可能导致外周睾酮和脑内睾酮供应下降，进而削弱睾酮对 HPA 轴应激反应和反馈稳态的调节作用[68]，并可能通过前述单胺递质、神经炎症和神经可塑性相关机制进一步影响情绪调节，从而促进情绪低落、快感缺失、疲劳和动机下降等抑郁相关表现。因此，肠道菌群可能是连接低睾酮、神经内分泌和神经功能异常与抑郁样行为的重要中介环节。

菌群对类固醇激素的作用并不局限于“降解睾酮、加重抑郁”。Wang 等[69]研究显示，不同个体肠道菌群降解皮质醇的能力存在差异。降解能力较低的菌群移植给小鼠后，动物更易出现抑郁样行为。通过从粪便菌群中分离出皮质醇降解菌株铜绿假单胞菌，发现其表达的 des-like enzyme 可将皮质醇转化为雄激素样产物，并通过降低皮质醇、增加雄激素相关代谢物而改善小鼠抑郁样行为。通过构建表达该 des-like enzyme 的枯草芽孢杆菌，发现其可在一定程度上抵抗皮质醇升高和相关抑郁样表现。提示菌群对糖皮质激素的代谢能力可能影响机体对应激负荷的耐受性，为“肠道菌群－HPA 轴－雄激素代谢－抑郁”之间的联系提供了依据。

此外，微生物介导的性激素降解可能并不限于肠道。Xiang 等[70]研究发现，抑郁患者鼻腔菌群中金黄色葡萄球菌丰度与抑郁评分呈正相关，鼻腔代谢组则显示抑郁患者局部睾酮和雌二醇水平下降。将抑郁患者鼻腔菌群移植至小鼠后，可诱导抑郁样行为。机制研究阐明，金黄色葡萄球菌表达的 17β-羟基类固醇脱氢酶可降解睾酮和雌二醇，导致小鼠脑内多巴胺和 5-HT 水平降低，并促进抑郁样行为。该研究提出了“鼻－脑轴”概念，也从另一个体腔微生态角度支持了“微生物－性激素降解－单胺递质异常－抑郁样行为”的机制链条。

综合来看，睾酮与肠道菌群之间可能存在双向互作。一方面，睾酮作为重要的类固醇激素，可影响宿主免疫状态、肠屏障功能和菌群生态位，从而

间接调节肠道菌群结构。另一方面，肠道菌群也可通过类固醇代谢酶直接降解睾酮或调控糖皮质激素代谢，进而影响 HPA 轴活性、HPG 轴功能和脑内单胺递质信号。由此可见，低睾酮状态可能并非单纯由宿主内分泌轴异常造成，也受到肠道菌群类固醇代谢功能的共同调控。未来若能结合 16S rRNA 测序、宏基因组、粪便/血清类固醇代谢组以及睾酮、皮质醇、5-HT、多巴胺等指标，将有助于进一步阐明“菌群－类固醇代谢－肠脑轴”在男性抑郁发生和治疗反应中的作用。

4　结语

睾酮水平并非抑郁症的特异性诊断指标，但可作为男性抑郁患者内分泌状态评估和疾病分层的辅助参考指标。尤其在低睾酮或性腺功能减退相关抑郁表型中，睾酮下降可能与疲劳、快感缺失、动机减退和情绪低落等症状相关，并为解释 HPA-HPG 轴失衡、单胺递质异常、炎症稳态破坏、神经可塑性受损提供一定生物学依据。

低睾酮状态可能并非男性抑郁患者中单纯的伴随性内分泌改变，而可能通过影响神经内分泌调节、单胺递质传递、免疫炎症反应、神经可塑性以及肠－脑轴稳态等多条途径，参与抑郁症状的发生和维持。在慢性应激背景下，HPA 轴持续亢进、糖皮质激素过度暴露可通过中枢和性腺双重途径抑制 HPG 轴功能，降低 Leydig 细胞睾酮合成能力；而低睾酮状态又可能削弱机体对应激反应的负反馈调节能力，进一步加重 HPA 轴亢进及其相关的神经炎症和神经可塑性损伤。同时，睾酮可通过调节 5-HT 能和多巴胺能神经传递、影响 BDNF 表达、维持突触结构稳定性和调控奖赏相关神经环路功能，参与情绪、动机和认知过程的调节。因此，睾酮不足可能通过“神经内分泌失衡－单胺递质异常－炎症放大－神经可塑性受损”的综合机制促进抑郁样表现。

遗传学研究提示，睾酮相关性状与重度抑郁症可能存在部分共享遗传基础。*NT5C2*、*NR3C1* 和 *PRMT6* 等共同候选基因可能涉及免疫炎症、HPA 轴调节和糖皮质激素信号等过程[71]，说明睾酮异常和抑郁发生可能并非单纯的外周激素水平改变，而是受到多基因易感背景和神经内分泌－免疫网络共同调控。此外，肠道菌群可通过 3β-HSD 等类固醇代谢酶参与睾酮和糖皮质激素代谢，进而影响内分泌稳态和抑郁样行为。这些发现拓展了传统 HPG 轴框架，提示睾酮与抑郁的关系还应结合肠脑轴、类固醇代谢进行分析。

需要指出的是，外周血清睾酮水平并不能完全代表中枢神经系统内的雄激素信号活性。睾酮在脑内的作用不仅取决于循环浓度，还受到血脑屏障转运、局部代谢转化、芳香化酶活性、5α-还原酶活性以及雄激素受体表达水平等因素影响。因此，未来动物实验和临床研究在评价睾酮状态时，应进一步规范睾酮相关指标的选择和检测。现有研究多以血清总睾酮作为评价雄激素状态的主要指标，但该指标难以充分反映游离睾酮、生物可利用睾酮和中枢雄激素信号活性。后续研究可在检测血清总睾酮的基础上联合游离睾酮、生物可利用睾酮、性激素结合球蛋白、LH、FSH、皮质醇或皮质酮水平，以及海马、前额叶皮层、伏隔核等关键脑区的雄激素受体表达和类固醇代谢酶活性，从外周循环、HPG 轴反馈调节和中枢受体信号 3 个层面评价睾酮状态。

从治疗角度看，睾酮的抑郁干预潜力并不意味着其可作为普遍适用的抗抑郁药物，而更应被理解为针对特定内分泌背景和抑郁亚型的辅助治疗策略。动物研究也提示睾酮可能具有联合传统抗抑郁药物的潜在价值[72]。对于合并明确低睾酮、性腺功能减退、疲乏、快感缺失、动机下降或治疗抵抗特征的男性患者，睾酮补充治疗可能具有一定临床价值。然而，目前相关研究仍存在样本量有限、研究对象异质性较大、睾酮基线水平和给药方案不统一、疗程、结局指标差异明显等问题，其长期安全性、获益人群筛选标准和机制性生物标志物仍需进一步明确。未来研究应加强随机对照临床试验和机制研究的结合，建立基于内分泌状态、炎症水平、遗传背景、菌群特征和神经影像学指标的分层评价体系，以明确哪些患者更可能从睾酮相关干预中获益。

总体而言，睾酮可能通过多靶点、多系统调节参与抑郁症的发生、发展和治疗反应，其作用涉及 HPA-HPG 轴串扰、单胺递质稳态、神经炎症、BDNF 相关神经可塑性、奖赏环路功能以及肠道菌群介导的类固醇代谢，但目前睾酮相关干预的适用人群、长期安全性、机制性生物标志物仍需进一步明确。未来若能进一步整合内分泌学、神经生物学、遗传学和微生态学证据，将有助于更全面地阐明睾酮在抑郁症中的病理意义和治疗价值，也可能为抑郁症的个体化辅助治疗提供新的理论依据和干预靶点。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] World Health Organization. Depressive disorder (depression) [EB/OL]. (2025-08-29) [2026-05-28]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression.

[2] Otte C, Gold S M, Penninx B W, *et al*. Major depressive disorder [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16065.

[3] 杨辉, 罗瑾, 杨国萍. 2023—2025 年新疆精神卫生中心抗抑郁药物的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2026, 41(7): 2120-2125.

[4] 曹志永, 刘美杉, 赵巧玲, 等. 抑郁症的抗炎诊疗策略 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(22): 1-6.

[5] 张云波, 吴威, 周佳欣, 等. 中药治疗抑郁症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2672-2688.

[6] Eid R S, Gobinath A R, Galea L A M. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 176: 86-102.

[7] Hauger R L, Saelzler U, Pagadala M S, *et al*. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing men [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(6): 1259-1273.

[8] Almeida O P, Yeap B B, Hankey G J, *et al*. Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(3): 283-289.

[9] Shores M M, Moceri V M, Sloan K L, *et al*. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: Effects of age and medical morbidity [J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(1): 7-14.

[10] Liu X, Feng Z, Galling B, *et al*. Gender specific sexual dysfunction in patients with depression [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1194228.

[11] Ceruso A, Martínez-Cengotitabengoa M, Peters-Corbett A, *et al*. Alterations of the HPA axis observed in patients with major depressive disorder and their relation to early life stress: A systematic review [J]. *Neuropsychobiology*, 2020, 79(6): 417-427.

[12] Son Y L, Ubuka T, Tsutsui K. Regulation of stress response on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis via gonadotropin-inhibitory hormone [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2022, 64: 100953.

[13] Pillerová M, Borbélyová V, Pastorek M, *et al*. Molecular actions of sex hormones in the brain and their potential treatment use in anxiety disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 972158.

[14] George M Y, Abdel Mageed S S, Mansour D E, *et al*. The cortisol axis and psychiatric disorders: An updated review [J]. *Pharmacol Rep*, 2025, 77(6): 1573-1599.

[15] Breen K M, Karsch F J. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2006, 27(2): 233-245.

[16] Andric S A, Kostic T S. Regulation of Leydig cell steroidogenesis: Intriguing network of signaling pathways and mitochondrial signalosome [J]. *Curr Opin Endocr Metab Res*, 2019, 6: 7-20.

[17] 杨利敏, 赵华, 康玉明, 等. 抑郁症模型大鼠睾酮水平的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(20): 2613-2615.

[18] Huang J, Li X, Zhang D, *et al*. Depression-related testosterone deficiency is linked to reduced cholesterol levels in Leydig cells of CUMS mice [J]. *Reproduction*, 2024, 168(4): e240081.

[19] Zou P, Wang X G, Yang W, *et al*. Mechanisms of stress-induced spermatogenesis impairment in male rats following unpredictable chronic mild stress (uCMS) [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4470.

[20] Meng X, Peng L, Xu J, *et al*. Betaine attenuate chronic restraint stress-induced changes in testicular damage and oxidative stress in male mice [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 80.

[21] Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, *et al*. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1134-1139.

[22] Andersen M L, Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: Its bidirectional interaction with erectile function [J]. *Sleep Med Rev*, 2008, 12(5): 365-379.

[23] Cui L L, Li S, Wang S M, *et al*. Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 30.

[24] McEwen B S, Nasca C, Gray J D. Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(1): 3-23.

[25] Feng X, Zhao Y, Yang T, *et al*. Glucocorticoid-driven NLRP3 inflammasome activation in hippocampal microglia mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 210.

[26] Herrera-Pérez J J, Martínez-Mota L, Chavira R, *et al*. Testosterone prevents but not reverses anhedonia in middle-aged males and lacks an effect on stress vulnerability in young adults [J]. *Horm Behav*, 2012, 61(4): 623-630.

[27] Kranz G S, Wadsak W, Kaufmann U, *et al*. High-dose testosterone treatment increases serotonin transporter binding in transgender people [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(8): 525-533.

[28] Fink G, Sumner B, Rosie R, *et al*. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: Relevance for mood,

mental state and memory [J]. *Behav Brain Res*, 1999, 105(1): 53-68.

[29] Pitteloud N, Dwyer A A, DeCruz S, *et al*. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: Evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 784-791.

[30] Domonkos E, Hodosy J, Ostatníková D, *et al*. On the role of testosterone in anxiety-like behavior across life in experimental rodents [J]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2018, 9: 441.

[31] Zuloaga D G, Lafrican J J, Zuloaga K L. Androgen regulation of behavioral stress responses and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *Horm Behav*, 2024, 162: 105528.

[32] Handa R J, Kudwa A E, Donner N C, *et al*. Central 5-alpha reduction of testosterone is required for testosterone's inhibition of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to restraint stress in adult male rats [J]. *Brain Res*, 2013, 1529: 74-82.

[33] Sommers V, Gentenaar M, David K, *et al*. Androgens suppress corticosteroid binding globulin in male mice, affecting the endocrine stress response [J]. *Endocrinology*, 2024, 165(10): bqae119.

[34] Osimo E F, Baxter L J, Lewis G, *et al*. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-analysis of CRP levels [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(12): 1958-1970.

[35] Bianchi V E. The anti-inflammatory effects of testosterone [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(1): 91-107.

[36] Traish A, Bolanos J, Nair S, *et al*. Do androgens modulate the pathophysiological pathways of inflammation? Appraising the contemporary evidence [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12): 549.

[37] Mohamad N V, Wong S K, Wan Hasan W N, *et al*. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men [J]. *Aging Male*, 2019, 22(2): 129-140.

[38] Ketchem J M, Bowman E J, Isales C M. Male sex hormones, aging, and inflammation [J]. *Biogerontology*, 2023, 24(1): 1-25.

[39] Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: An overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1130989.

[40] Felger J C, Lotrich F E. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications [J]. *Neuroscience*, 2013, 246: 199-229.

[41] Dantzer R. Role of the kynurenine metabolism pathway in inflammation-induced depression: Preclinical approaches [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31: 117-138.

[42] Hou X, Wang H, Guo J, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of testosterone derivatives as potential anti-tumor and anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Chem*, 2026, 175: 109777.

[43] Duman R S, Aghajanian G K, Sanacora G, *et al*. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants [J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 238-249.

[44] Yang T, Nie Z, Shu H, *et al*. The role of BDNF on neural plasticity in depression [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 82.

[45] Qiao H, Li M X, Xu C, *et al*. Dendritic spines in depression: What we learned from animal models [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 8056370.

[46] Blankers S A, Galea L A M. Androgens and adult neurogenesis in the hippocampus [J]. *Androg Clin Res Ther*, 2021, 2(1): 203-215.

[47] Kuwahara N, Nicholson K, Isaacs L, *et al*. Androgen effects on neural plasticity [J]. *Androg Clin Res Ther*, 2021, 2(1): 216-230.

[48] Carrier N, Kabbaj M. Extracellular signal-regulated kinase 2 signaling in the hippocampal dentate gyrus mediates the antidepressant effects of testosterone [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(7): 642-651.

[49] Azcoitia I, Mendez P, Garcia-Segura L M. Aromatase in the human brain [J]. *Androg Clin Res Ther*, 2021, 2(1): 189-202.

[50] Sheppard P A S, Choleris E, Galea L A M. Structural plasticity of the hippocampus in response to estrogens in female rodents [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 22.

[51] 李莎, 冯宝峰, 陈欢, 等. 雄激素对急性海马脑片神经元树突棘和突触蛋白的快速非基因组作用 [J]. 解剖学杂志, 2025, 48(4): 282-286.

[52] McHenry J, Carrier N, Hull E, *et al*. Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(1): 42-57.

[53] Shen S Y, Liang L F, Shi T L, *et al*. Microglia-derived interleukin-6 triggers astrocyte apoptosis in the hippocampus and mediates depression-like behavior [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2025, 12(11): e2412556.

[54] Riga M S, Pérez-Fernández M, Miquel-Rio L, *et al*. Scn1a haploinsufficiency in the prefrontal cortex leads to cognitive impairment and depressive phenotype [J]. *Brain*, 2024, 147(12): 4169-4184.

[55] Kim H D, Wei J, Call T, *et al*. SIRT1 coordinates transcriptional regulation of neural activity and modulates

depression-like behaviors in the nucleus accumbens [J]. *Biol Psychiatry*, 2024, 96(6): 495-505.

[56] Asim M, Wang H, Waris A, *et al*. Basolateral amygdala parvalbumin and cholecystokinin-expressing GABAergic neurons modulate depressive and anxiety-like behaviors [J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 418.

[57] Williams E S, Manning C E, Eagle A L, *et al*. Androgen-dependent excitability of mouse ventral hippocampal afferents to nucleus accumbens underlies sex-specific susceptibility to stress [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(6): 492-501.

[58] Woo E, Sansing L H, Arnsten A F T, *et al*. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: Architectural and molecular changes [J]. *Chronic Stress* (Thousand Oaks), 2021, 5: 24705470211029254.

[59] Volman I, Toni I, Verhagen L, *et al*. Endogenous testosterone modulates prefrontal-amygdala connectivity during social emotional behavior [J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(10): 2282-2290.

[60] van Wingen G, Mattern C, Verkes R J, *et al*. Testosterone reduces amygdala-orbitofrontal cortex coupling [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(1): 105-113.

[61] Sarawagi A, Soni N D, Patel A B. Glutamate and GABA homeostasis and neurometabolism in major depressive disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 637863.

[62] Ritter C, Buchmann A, Müller S T, *et al*. Evaluation of prefrontal γ-aminobutyric acid and glutamate levels in individuals with major depressive disorder using proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(12): 1209-1216.

[63] Zhang Y Z, Chen M Q, Chen H, *et al*. Testosterone reduces hippocampal synaptic damage in an androgen receptor-independent manner [J]. *J Endocrinol*, 2024, 260(2): e230114.

[64] Flores-Ramos M, Alcauter S, López-Titla M, *et al*. Testosterone is related to GABA+ levels in the posterior-cingulate in unmedicated depressed women during reproductive life [J]. *J Affect Disord*, 2019, 242: 143-149.

[65] 刘昊林, 吴欠欠, 凌霞, 等. 经鼻吸入川芎油调控 BDNF/TrkB/CREB 通路及重塑肠道微生态的抗抑郁作用机制 [J]. 中草药, 2026, 57(10): 3792-3806.

[66] Li D, Liu R, Wang M, *et al*. 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase expressed by gut microbes degrades testosterone and is linked to depression in males [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3): 329-339.e5.

[67] 王威仪, 张彬, 徐国恒. 3β-羟基类固醇脱氢酶在甾体激素生成组织中的功能 [J]. 生理科学进展, 2015, 46(3): 215-219.

[68] Rubinow D R, Roca C A, Schmidt P J, *et al*. Testosterone suppression of CRH-stimulated cortisol in men [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(10): 1906-1912.

[69] Wang X, Wu Q, Zeng H L, *et al*. Gut bacteria improve depressive symptoms by degrading cortisol into androgen [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2026, 13(11): e08468.

[70] Xiang G, Wang Y, Ni K, *et al*. Nasal *Staphylococcus aureus* carriage promotes depressive behaviour in mice via sex hormone degradation [J]. *Nat Microbiol*, 2025, 10(10): 2425-2440.

[71] Lu W, He X, Peng H, *et al*. Exploring the shared genetic architecture between testosterone traits and major depressive disorder [J]. *BMC Psychiatry*, 2025, 25(1): 651.

[72] Wainwright S R, Workman J L, Tehrani A, *et al*. Testosterone has antidepressant-like efficacy and facilitates imipramine-induced neuroplasticity in male rats exposed to chronic unpredictable stress [J]. *Horm Behav*, 2016, 79: 58-69.

[责任编辑 解学星]