

雄激素对去势雄性小鼠认知功能的影响

张雅琪¹, 惠灿灿², 任芳³, 许敏¹, 姜子龙⁴, 邓大同^{1,5}

(安徽医科大学第一附属医院¹内分泌科、²老年医学科、³全科医学科、⁴肿瘤内科,

⁵安徽医科大学内分泌代谢病研究所, 合肥 230022)

摘要 目的 通过构建雄性去势小鼠动物模型, 初步观察TRT对去势小鼠行为学、血清和组织病理的影响, 并探讨雄激素对认知功能的作用。方法 40只6月龄雄性C57/BL6J小鼠随机分为假手术组、去势组、丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组和丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组, 每组10只。经去势及予以不同浓度的丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)皮下注射进行雄激素替代治疗(TRT)后, 通过Morris水迷宫(MWM)实验、避暗实验检测各组小鼠学习记忆能力, ELISA检测小鼠血清睾酮与血清脑源性神经营养因子(BDNF)的表达, 通过HE染色观察小鼠海马组织病理学变化。结果 常规项目观察: 各组动物各时间点体质量差异无统计学意义。MWM实验: 与去势组相比, 假手术组、丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组第4、5天的逃避潜伏期显著缩短($P < 0.05$), 平台穿梭次数、目标象限停留时间显著增加($P < 0.05$)。避暗实验: 假手术组、丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组避暗错误次数显著降低($P < 0.05$), 假手术组、丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组避暗潜伏期均显著增加($P < 0.05$)。血睾酮及血BDNF检测: 假手术组、丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组血清睾酮、血清BDNF浓度均显著上升($P < 0.01$)。HE染色: 与假手术组相比, 去势组小鼠海马各区神经元密度略有降低; 丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组小鼠CA1和CA3区神经元排列较去势组凋亡细胞减少; 丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组小鼠CA3区锥体细胞层排列较去势组紧密, 凋亡细胞减少。结论 TRT可以改善去势雄性小鼠的学习记忆能力, 可能是通过影响小鼠海马BDNF通路而实现。

关键词 雄激素; 丙酸睾酮; 去势; TRT; 行为学实验; 脑源性神经营养因子; 认知

中图分类号 R 588.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)03-0455-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.03.010

雄激素主要由男性睾丸分泌, 是促进雄性生殖器官成熟和第二性征发育并维持其正常功能的一类激素。研究^[1]表明, 雄激素不仅参与生殖系统的调控, 还可通过影响海马突触可塑性、神经发生及神经保护调控学习记忆能力。其中, 雄激素可通过调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)影响突触传递^[2]。BDNF是维持中枢神经系统结构与功能可塑性的关键因子, 对大脑中突触可塑性以及调节海马区认知发挥重要作用^[3]。BDNF水平的下降及其受体酪氨酸激酶受体B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)的损伤是抑郁症、神经退行性疾病等认知功能下降相关疾病的危险因素^[4]。

多种原因可导致雄激素水平降低, 睾丸癌、前列腺癌以及外伤患者需行睾丸切除术, 术后睾酮水

平的下降对情绪和认知可产生不良影响^[5]。性腺完整的健康男性血液中的睾酮激素水平也会随年龄的增长逐渐下降^[6]。既往研究^[7-9]提示, 睾酮及雄激素替代治疗(testosterone replacement therapy, TRT)与认知功能存在相关性, 但TRT对认知功能的改善作用仍存在争议, 有研究^[10]认为前列腺癌诊断及雄激素剥夺治疗与认知障碍风险无明显相关性。本研究以雄性C57/BL6J小鼠为例, 探讨雄激素对小鼠认知功能的影响以及TRT能否改善去势引起的认知功能改变, 为临床男性(尤其老年或去势治疗患者)认知障碍的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂 丙酸睾酮、睾酮、BDNF ELISA试剂盒(货号:T818615、T771193、B770946, 上海麦克林生化科技股份有限公司); 4%多聚甲醛通用组织固定液(货号:G1101-3ML, 武汉塞维尔生物科技有限公司); HE染色试剂盒(货号:C0105S, 上海碧云天生物科技有限公司)。

1.2 实验动物

2025-12-01 接收

基金项目: 安徽省高校自然科学基金研究重点项目(编号:2022AH051141)

作者简介: 张雅琪, 女, 硕士研究生;

邓大同, 男, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 通信作者,

E-mail: 13855134251@163.com

1.2.1 实验动物和分组 40只斯贝福(北京)生物技术有限公司购买的健康雄性C57/BL6J小鼠,6月龄,体质量在28~30 g,动物许可证号:SYXK(皖)2024-013。在相同适宜环境下饲养,饲养期间所有小鼠均12 h明暗循环光照,自由饮水进食,温度控制在20~25℃,适应性饲养1周。将40只雄性C57/BL6J小鼠随机分为假手术组、去势组、丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组和丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组,每组10只。本研究所有动物实验均遵循《安徽医科大学实验动物管理和使用指南》相关规定,通过安徽医科大学实验动物伦理委员会伦理审批(批准号:LLSC20251969)。

1.2.2 模型制备和给药方法 去势组、丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组、丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组:各组小鼠经异氟烷麻醉后固定,刮毛备皮,常规消毒阴囊,在阴囊上竖直切开一小口,依次将双侧睾丸挤出并结扎切除缝合;假手术组:仅将阴囊皮肤切开再缝合,不伤及睾丸,术后保暖。丙酸睾酮(0.5 mg/kg、1.0 mg/kg)治疗组小鼠分别连续28 d颈部皮下注射0.5 mg/kg、1.0 mg/kg溶解于无菌芝麻油的丙酸睾酮溶液,假手术组、去势组均颈部皮下注射和丙酸睾酮等剂量的无菌芝麻油28 d。

1.3 实验方法

1.3.1 一般情况监测 实验期间,每天观察小鼠的饮食量和饮水量,每天记录小鼠的体质量,观察小鼠的存活、皮毛、活动、粪便及对刺激的反应等。

1.3.2 Morris水迷宫实验 完成各组小鼠皮下注射周期后,转移到水迷宫实验室环境下饲养2 d后,适应性训练各组小鼠依次在水池中自由游泳。正式实验从次日开始。

1.3.2.1 定位航行实验 将圆形平台放置于第二象限中环,将小鼠分别从4个象限的中点面朝池壁放入水池中,开始计时,观察小鼠游泳情况,当小鼠寻找到圆形平台并在平台上停留3 s后停止计时,即逃避潜伏期(s)。若120 s内小鼠未寻找到平台位置,则记录逃避潜伏期为120 s,同时将小鼠引导到平台上,在平台上停留15 s,将4个象限的逃避潜伏期的均值作为当天的逃避潜伏期,该实验共进行5 d。

1.3.2.2 空间探索实验 定位航行实验结束后,撤除圆形平台,将小鼠从第四象限面朝池壁放入水中,记录小鼠在2 min内进入该象限的次数,即平台穿梭次数;同时记录在该象限停留的时间,即目标

象限停留时间(s)。

1.3.3 避暗实验 在正式实验前1天进行训练实验,将各组小鼠依次背向避暗仪洞口放入明室,同时启动计时器,训练时长5 min,暗室刺激电压110 V,刺激电流0.6 mA,刺激持续时间10 s,动物穿过洞口进入暗室给予电击,依次训练。1 d后正式实验时步骤同训练实验,正式实验时无电击刺激,避暗仪自动记录小鼠首次进入暗室的时间,此时间即为潜伏期,实验5 min,记录潜伏期、5 min内进入暗室次数(错误次数)、进入暗室的动物数(错误率)。

1.3.4 血睾酮与血BDNF的检测 行为学实验结束后,所有小鼠经2.5%硫喷妥钠麻醉,进行眶后静脉丛取血,脱颈处死后,低温剥离小鼠海马组织。全血4℃静置4 h后,4℃离心,分离血清,采用ELISA试剂盒检测血睾酮、血BDNF的分泌水平。

1.3.5 HE染色 立即冰上取脑剥离海马组织后固定,经脱水、透明、浸蜡后石蜡包埋切片,经过二甲苯脱蜡和复水处理。对切片进行苏木精染色、盐酸乙醇返蓝和伊红水溶液染色。使用梯度乙醇脱水,再用二甲苯进行透明处理,并最终进行封片。使用全景玻片分析仪观察海马的组织结构和病理改变,分别在海马、CA1、CA3和DG区进行拍照。

1.4 统计学处理 此次实验数据均使用SPSS 27.0软件进行统计分析,符合正态分布的数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间变量比较采用单因素方差分析(ANOVA),不满足正态分布的数据采用非参数检验,组间差异采用LSD法进行多重比较,重复测量数据采用重复测量方差分析。分析结果用GraphPad Prism 9.5.1版本绘制图表, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况监测结果 实验期间,各组动物无明显异常,无动物死亡。结果显示,组间效应不显著[$F(3, 36) = 0.42, P = 0.73$]。表明不同组动物体质量变化差异无统计学意义,见图1。

2.2 Morris水迷宫实验结果

2.2.1 定位航线实验 如图2所示,在1~5 d的定位航行实验中,与去势组相比,假手术组、丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组定位航行第4天、第5天的逃避潜伏期均有减少,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.2 空间探索实验 如图3A所示,与去势组比

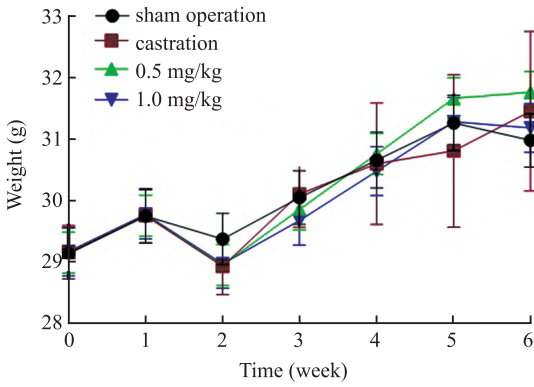


图1 各组小鼠每周体质量的变化

Fig. 1 Weekly changes in the body weights of mice in each group

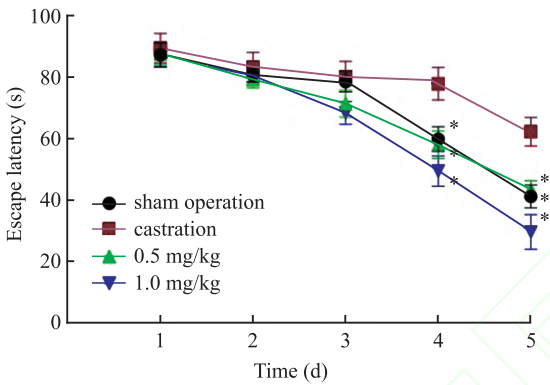


图2 各组小鼠1~5天逃避潜伏期的变化

Fig. 2 Comparison of escape latency of mice in each group at day 1 to day 5

* $P < 0.05$ vs castration group.

较,假手术组、丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组小鼠平台穿梭次数均显著性增加($P < 0.05$),丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组平台穿梭次数与丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组相比增多,但差异无统计学意义。如图3B所示,与假手术组比较,去势组小鼠目标象限停留时间显著性减少($P < 0.01$),丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组小鼠目标象限停留时间显著性增加($P < 0.01$);相较于去势组,丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组目标象限停留时间均显著性增加($P < 0.01$);丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组目标象限停留时间与丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组相比显著性增加($P < 0.01$)。

2.3 避暗实验结果 如图4A所示,与去势组相比,假手术组避暗实验错误次数显著降低($P < 0.05$),丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组错误次数显著降低($P < 0.01$)。如图4B所示,与假手术组比较,去势组小鼠避暗实验潜伏期显著增加($P < 0.05$),丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组小鼠避暗实验潜伏期显著增加($P <$

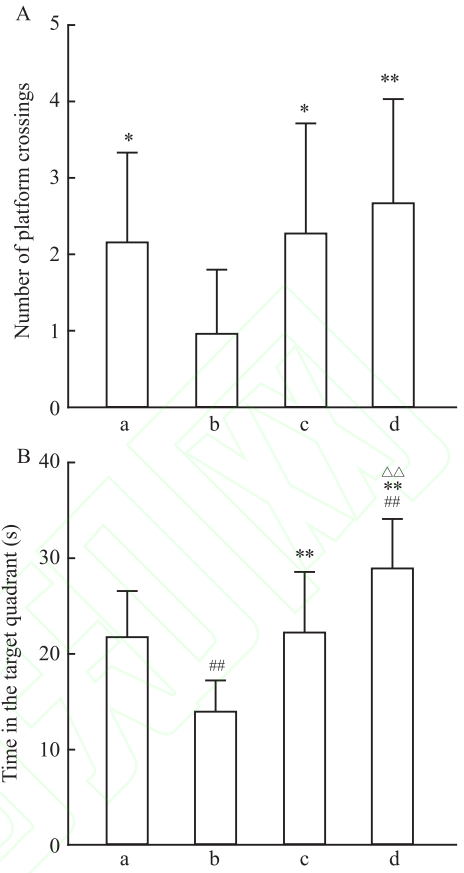


图3 各组小鼠平台穿梭次数的比较(A)和组小鼠目标象限停留时间的比较(B)

Fig. 3 Comparison of the number of platform crossings of mice in each group (A) and comparison of the time spent in the target quadrant of mice in each group (B)

a: sham operation; b: castration; c: 0.5 mg/kg; d: 1.0 mg/kg; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs castration group; ## $P < 0.01$ vs sham operation group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs 0.5 mg/kg group.

0.05);相较于去势组,丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组潜伏期均显著增加($P < 0.05$),并且,丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组避暗实验潜伏期与丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组相比显著性增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。说明丙酸睾酮治疗后,去势组学习记忆能力有所改善,均有较深的暗室电击记忆。

2.4 血睾酮与血BDNF检测结果 如图5A所示,与假手术组比较,去势组小鼠血清睾酮浓度显著性降低($P < 0.01$),代表造模成功;相较于去势组,丙酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组血清睾酮浓度均显著性降低($P < 0.01$),其中丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组血清睾酮浓度与丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组相比显著性降低($P < 0.01$),代表雄激素替代治疗有效。如图5B所示,与假手术组比较,去势组小鼠血清BDNF浓度显著性降低($P < 0.01$);相较于去势组,丙

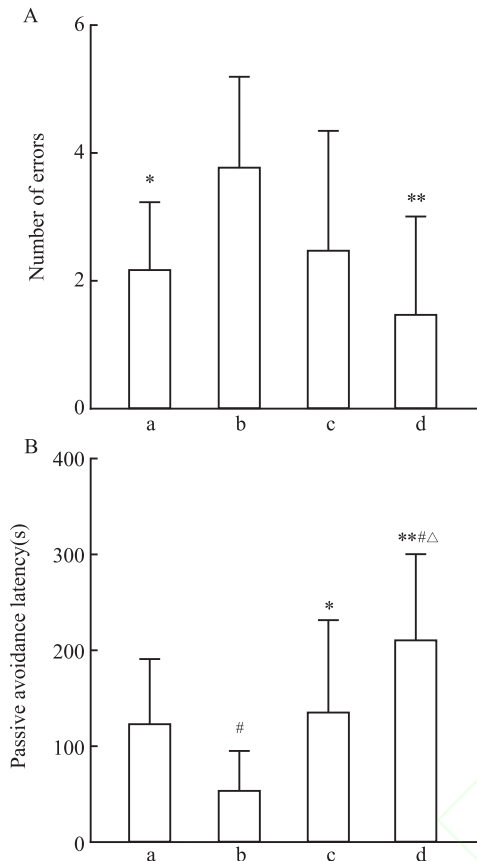


图4 各组小鼠避暗错误次数的比较(A)和各组小鼠避暗潜伏期的比较(B)

Fig. 4 Comparison of the number of errors in the passive avoidance test of mice in each group (A) and comparison of passive avoidance latency of mice in each group (B)

a: sham operation; b: castration; c: 0.5 mg/kg; d: 1.0 mg/kg; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs castration group; # $P < 0.05$ vs sham operation group; Δ $P < 0.05$ vs 0.5 mg/kg group.

酸睾酮(0.5、1.0 mg/kg)治疗组血清BDNF浓度均显著性升高($P < 0.01$),其中丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组血清BDNF浓度与丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组相比显著性升高($P < 0.01$)。

2.5 HE染色结果 根据HE染色结果可知,假手术组小鼠海马结构完整,神经元排列紧密规整,胞核圆润、染色均匀,核仁清晰,CA1区锥体细胞层和DG区颗粒细胞层细胞密度高,无明显空泡或核固缩,基质均匀。与假手术组相比,去势组小鼠海马各区神经元密度略有降低,出现部分细胞深染(凋亡迹象),CA3区锥体细胞排列显著松散。丙酸睾酮(0.5 mg/kg)治疗组小鼠CA1和CA3区神经元排列较去势组改善,凋亡细胞减少,丙酸睾酮(1.0 mg/kg)治疗组小鼠神经元形态接近假手术组,CA3区锥体细胞层排列较去势组明显整齐、紧密,凋亡细胞

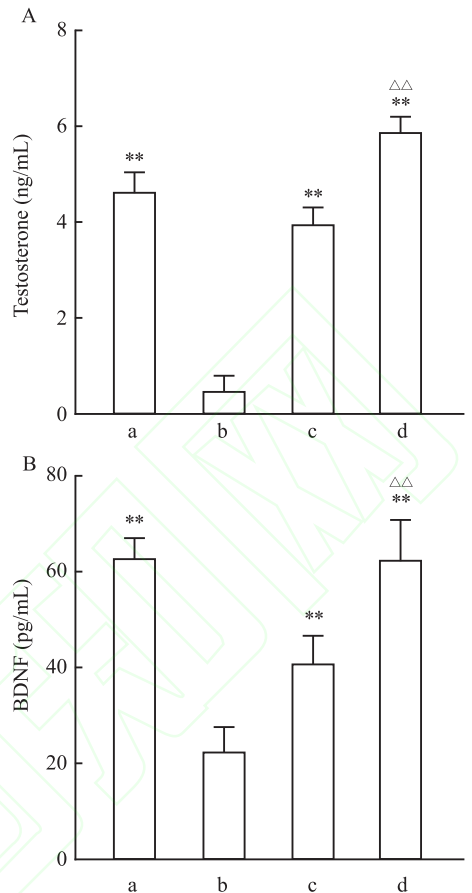


图5 各组小鼠血清睾酮浓度的比较(A)和各组小鼠血清BDNF水平的比较(B)

Fig. 5 Comparison of serum testosterone concentration of mice in each group (A) and comparison of serum BDNF concentration of mice in each group (B)

a: sham operation; b: castration; c: 0.5 mg/kg; d: 1.0 mg/kg; ** $P < 0.01$ vs castration group; Δ $P < 0.01$ vs 0.5 mg/kg group.

明显减少。见图6。

3 讨论

雄激素受体(androgen receptors, AR)分布在大脑前额叶皮质、海马(含齿状回)、基底神经节等区域,有研究^[11]对睾丸切除术后雄性大鼠睾酮快速给药后,出现了记忆增强,海马CA1区根尖状树突棘密度增加,表明雄激素对树突棘可塑性和神经元存活等功能的快速影响可能是由其介导的。Kusters et al^[12]使用孟德尔随机化分析,得出较高浓度的雄激素与男性阿尔茨海默病风险降低有关的结果,验证了雄激素的神经保护作用。雄激素也可以作用于其他受体独立调节,如甲酰胺受体2等^[13],维持神经元完整性,改善认知功能。

BDNF受体包括高亲和力受体TrkB和低亲和力

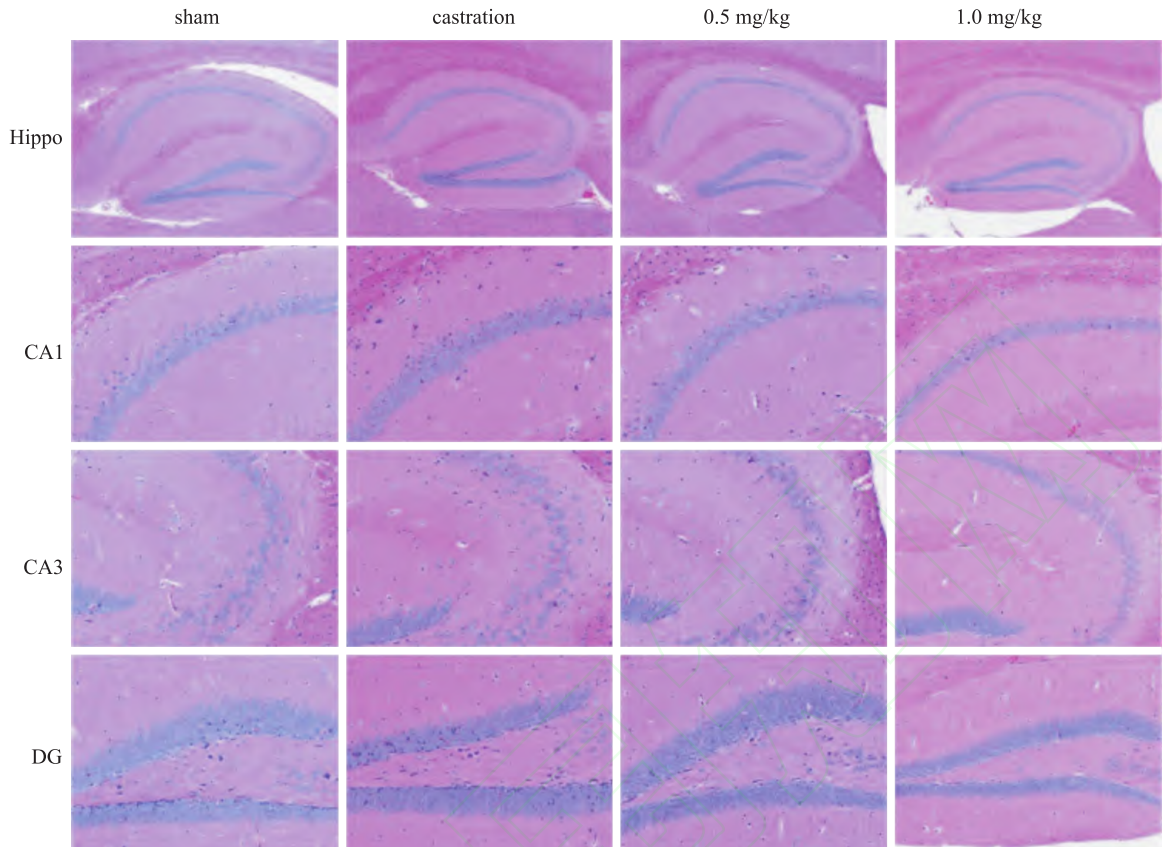


图6 HE染色细胞形态比较

Fig. 6 Comparison of the morphology of HE-stained cell

Hippo magnification $\times 200$; CA1, CA3, DG magnification $\times 400$.

受体 p75-NGFr, 在高频刺激下, BDNF 通过 NMDA 亚型谷氨酸受体或电压门控型 Ca^{2+} 通道对 Ca^{2+} 的流入进行识别^[14]。BDNF 也可以从突触后棘或突触前末端分泌, 通过与高亲和力 TrkB 受体结合激活细胞内信号级联反应^[15]。BDNF-TrkB 信号通路激活至少可以调节 3 种信号转导途径: 磷脂酶 $\text{C}\gamma$ (PLC γ) 途径, 导致蛋白激酶 C 活化; 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 途径, 激活丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT; 丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK, 或细胞外信号相关激酶 ERK) 途径, 激活多个下游效应子^[16]。这些信号转导途径均赋予细胞 BDNF 独特的功能。此外, BDNF 与 TrkB 结合后诱导受体内吞, 内吞过程是 PI3K/AKT 信号通路激活的必要步骤, 抑制 TrkB 受体内吞可以特异性地阻断 BDNF 下游 PI3K/AKT 信号通路的激活, 进而抑制 BDNF 的促神经元存活和促树突生长的生物学作用, 同时抑制了 BDNF 引起的 TrkB 受体特异性降解作用和突触传递长时程增强作用, 部分影响了 BDNF 的促树突棘密度增加作用^[17]。因此, BDNF/TrkB 信号通路对于神经营养因子下游信号通路的完全激活和生物学功能具有重要的特异性调控作

用。在大脑中, 免疫组化检测显示包括大脑皮质、海马、纹状体等部位 BDNF 阳性颗粒以海马和皮质含量最高, 表明其在对学习和记忆至关重要的区域中发挥重要作用^[18]。

本实验从行为学、血清学到组织病理学观察去势雄性小鼠在经过 TRT 后认知功能的改变, 关键结果如下: ① 去势手术诱发的认知功能衰退: 在水迷宫实验中, 去势组小鼠第 4、5 天的逃避潜伏期延长, 穿越平台次数减少, 表明其空间学习与记忆能力有所减退。避暗实验中去势组小鼠避暗错误次数增加, 避暗潜伏期缩短, 提示其场景恐惧记忆的巩固和提取功能减退。去势组小鼠血清睾酮降至低水平, 血清 BDNF 水平显著降低, 表明雄激素减少可能通过下调 BDNF 的表达导致认知功能衰退。② TRT 对去势引起的认知功能改变有修正作用: 丙酸睾酮 (1.0 mg/kg) 治疗组小鼠在行为学上改善效果在统计学上可表现为高于丙酸睾酮 (0.5 mg/kg) 治疗组, 而丙酸睾酮 (0.5 mg/kg) 治疗组可表现为与假手术组相比差异无统计学意义。这种剂量依赖性效应具有重要的临床和生物学意义, 这提示在临床实践

中,TRT的剂量可能需要个体化优化,以达到最佳的认知保护效果。随着社会老龄化,与年龄相关的雄激素水平自然下降及因前列腺癌等疾病接受去势治疗的患者群体,可能会雄激素减少影响认知功能的改变,进而影响生活质量。本研究为TRT在临床上的应用提供了一定的参考证据支持,表明适当疗程、适量剂量地补充雄激素可能有助于预防或延缓这类人群的认知负面改变。

参考文献

- [1] Brandt N, Fester L, Rune G M. Neural sex steroids and hippocampal synaptic plasticity [J]. *Vitam Horm*, 2020, 114: 125-43. doi:10.1016/bs.vh.2020.06.001.
- [2] Zhang K J, Ramdev R A, Tuta N J, et al. Dose-dependent effects of testosterone on spatial learning strategies and brain-derived neurotrophic factor in male rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 121: 104850. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104850.
- [3] Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777. doi:10.3390/ijms21207777.
- [4] Liu F, Jia Y, Zhao L, et al. Escin ameliorates CUMS-induced depressive-like behavior *via* BDNF/TrkB/CREB and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathways in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 984: 177063. doi:10.1016/j.ejphar.2024.177063.
- [5] Buskbjerg C R, Amidi A, Agerbaek M, et al. Cognitive changes and brain connectomes, endocrine status, and risk genotypes in testicular cancer patients—a prospective controlled study [J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (18) : 6249-60. doi: 10.1002/cam4.4165.
- [6] Ellis L, Hoskin A, Buker N H. The androgen receptor gene and criminal offending: evidence derived from international data [J]. *Early Hum Dev*, 2024, 198: 106113. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2024.106113.
- [7] Grainger S A, Mead J K, Vanman E J, et al. The relationship between testosterone and social cognition in younger and older adults [J]. *Biol Psychol*, 2021, 161: 108072. doi:10.1016/j.biopsycho.2021.108072.
- [8] Elahi F M, Casaletto K B, La Joie R, et al. Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16 (4) : 681-95. doi:10.1016/j.jalz.2019.09.004.
- [9] Popiołek A, Brzoszczyk B, Jarzowski P, et al. Prostate-specific antigen and testosterone levels as biochemical indicators of cognitive function in prostate cancer survivors and the role of diabetes [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5307. doi:10.3390/jcm10225307.
- [10] Alonso Quiñones H J, Stish B J, Hagen C, et al. Prostate cancer, use of androgen deprivation therapy, and cognitive impairment: a population-based study [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2020, 34 (2) : 118-21. doi: 10.1097/WAD.0000000000000366.
- [11] Qiao D, Mu C, Chen H, et al. Implications of prenatal exposure to hyperandrogen for hippocampal neurodevelopment and autism-like behavior in offspring [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2025, 136: 111219. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111219.
- [12] Kusters C D J, Paul K C, Romero T, et al. Among men, androgens are associated with a decrease in Alzheimer's disease risk [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19 (9) : 3826-34. doi: 10.1002/alz.13013.
- [13] 刘鹏飞, 李炎. 苁蓉散对晚发型阿尔茨海默病模型小鼠认知障碍的影响 [J]. *中医药导报*, 2023, 29(10): 1-5, 11. doi: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.10.001.
- [13] Liu P F, Li Y. Effect of Congrong San (苁蓉散) on cognitive impairment in mice with late onset Alzheimer's disease model [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 29 (10) : 1-5, 11. doi: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.10.001.
- [14] Bazzari A H, Bazzari F H. BDNF therapeutic mechanisms in neuropsychiatric disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (15) : 8417. doi:10.3390/ijms23158417.
- [15] 李庆春, 韩全成, 刘小郁, 等. 下颌后缩对大鼠记忆和认知功能的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(9): 1661-9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.013.
- [15] Li Q C, Han Q C, Liu X Y, et al. The impact of mandibular retrognathism on memory and cognitive function in rats [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(9): 1661-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.013.
- [16] Soumiya H, Mori S, Kageyama K, et al. Distinct contributions of BDNF/MEK/ERK1/2 signaling pathway components to whisker-dependent tactile learning and memory [J]. *Brain Res*, 2025, 1848: 149404. doi:10.1016/j.brainres.2024.149404.
- [17] Mao M J, Yu H L, Liu Q Z, et al. TSPO activation ameliorates maternal immune activation induced PV interneuron deficits *via* BDNF/TrkB signaling [J]. *Psychopharmacology*, 2025, 242 (6) : 1303-19. doi:10.1007/s00213-024-06728-0.
- [18] Roszkowicz-Ostrowska K, Młotkowska P, Marciniak E, et al. Activation of BDNF-TrkB signaling in specific structures of the sheep brain by kynurenic acid [J]. *Cells*, 2024, 13(23): 1928. doi:10.3390/cells13231928.

Effects of androgens on cognitive function in castration male mice

Zhang Yaqi¹, Hui Cancan², Ren Fang³, Xu Min¹, Jiang Zilong⁴, Deng Datong^{1,5}

(¹Department of Endocrinology, ²Department of Geriatrics, ³Department of General Practice, ⁴Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, ⁵Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To establish a castrated male mouse model and to preliminarily investigate the effects of testosterone replacement therapy (TRT) on behavior, serum indices, and histopathological changes in castrated mice, as well as to explore the role of androgens in cognitive function. **Methods** Forty 6-month-old male C57/BL6J mice were randomly divided into sham operation group, castration group, testosterone propionate (0.5 mg/kg) treated group, and testosterone propionate (1.0 mg/kg) treated group, with 10 mice in each group. Following castration and subcutaneous administration of testosterone propionate at different doses (0.5 and 1.0 mg/kg) for TRT, learning and memory abilities were assessed using the Morris water maze (MWM) test and the passive avoidance test. Serum testosterone and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels were measured by ELISA, and histopathological changes in the hippocampus were examined using hematoxylin-eosin (HE) staining.

Results Routine observations: there were no statistically significant differences in body weight among groups at any time point. MWM test: compared with castration group, sham operation group and testosterone propionate-treated groups (0.5, 1.0 mg/kg) showed significantly reduced escape latency on days 4 and 5 ($P < 0.05$), while the number of platform crossings and the time spent in the target quadrant significantly increased ($P < 0.05$). Passive avoidance test: the number of passive avoidance errors significantly decreased in sham operation group and testosterone propionate (1.0 mg/kg)-treated group ($P < 0.05$), and the passive avoidance latency was significantly prolonged in sham-operated group and testosterone propionate-treated groups (0.5, 1.0 mg/kg) ($P < 0.05$). Serum testosterone and serum BDNF assays: serum testosterone levels and serum BDNF concentrations significantly increased in sham operation group and testosterone propionate-treated groups (0.5, 1.0 mg/kg) ($P < 0.01$). HE staining: compared with sham operation group, neuronal density in all hippocampal subregions was slightly reduced in castration group; in the testosterone propionate (0.5 mg/kg)-treated group, neuronal arrangement in the CA1 and CA3 regions was improved and apoptotic cells were reduced compared with castration group; in testosterone propionate (1.0 mg/kg)-treated group, the pyramidal cell layer in the CA3 region was more compactly arranged, with fewer apoptotic cells than in castration group. **Conclusion** TRT improves learning and memory performance in castration male mice, potentially through modulation of hippocampal BDNF signaling pathways.

Key words androgen; testosterone propionate; castration; TRT; behavioral tests; brain-derived neurotrophic factor; cognition

Fund program Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH051141)

Corresponding author Deng Datong, E-mail: 13855134251@163.com