

· 综述 ·

瘦素与男性不育症的关系

张齐 郑楷 钟秀宏 杨宁江

【摘要】 瘦素是由肥胖基因编码的一种蛋白质产物,属于 I 型细胞因子,瘦素受体广泛分布于下丘脑、脂肪、睾丸、胎盘等组织,具有不同的生物功能。瘦素需与靶细胞膜上的瘦素受体结合,并通过多种信号转导途径才能发挥多种生物学效应。瘦素缺乏及瘦素受体的异常均可使生殖器官形态异常和导致与生殖相关的性激素分泌异常,进而引起男性不育症。目前研究发现,瘦素水平升高与精索静脉曲张、慢性前列腺炎、肥胖引起的男性不育,以及免疫相关性不育有关。

【关键词】 瘦素;生殖;男性不育症

基金项目:吉林省教育厅课题[吉教科合字(2012)第 495 号];吉林省社科联资助课题(1123-2);吉林医药学院专项教改课题(ZX2015-YB014)

Relationship between leptin and male infertility Zhang Qi, Zheng Kai, Zhong Xiuhong, Yang Ningjiang. Department of Pathology, Jilin Medical College, Jilin 132013, China

Corresponding author: Zhong Xiuhong, Email: xzhong0611@163.com

【Abstract】 Leptin is a protein product encoded by the obese gene, belonging to the type I cytokine. It has been confirmed that leptin receptor is distributed in the hypothalamus, fat, testis and placenta tissue widely with different biological functions. Leptin showed a variety of biological effects with the target of leptin receptors on the cell membrane through a variety of signal transduction pathways. Deficiency of leptin or abnormality of leptin receptor can cause abnormality of reproductive organs and hormone secretion related to reproduction, thus resulting in male infertility. The present study showed that the increase of leptin levels was associated with male infertility induced by varicocele, chronic prostatitis, obesity and immune response.

【Key words】 Leptin; Reproduction; Male infertility

Found program: Subject of Jilin Province Department of Education (2012) No. 495; Project Supported by Jilin Province SheKeLian (1123-2); Jilin Medical College Specialized Educational Reform of the subject (ZX2015-YB014)

据调查,全世界约有 10% ~ 15% 未避孕育龄夫妇因各种因素而不能正常生育,其中男性因素占 50%^[1]。引起男性不育的主要原因有:精液质量下降、精子生成及成熟障碍、精子运输通道阻塞等。近年来,随着人们对生殖生理研究的不断深入,发现瘦素在生殖领域扮演着重要的角色,尤其与男性不育症有着密切的关系。本文将深入探讨瘦素与男性不育症发病机制的关系。

1 瘦素在生殖领域中的作用

瘦素是由肥胖基因编码的一种蛋白质产物,属于 I 型细胞因子,瘦素受体广泛分布于下丘脑、脂肪、睾丸、胎盘等组织,具有不同的生物功能。瘦素

需与靶细胞膜上的瘦素受体结合才能发挥多种生物学效应。研究发现,瘦素主要是与长型瘦素受体结合,通过多种信号转导途径,包括信号转导与转录激活因子(STAT)、蛋白酪氨酸磷酸酶和细胞外信号调节激酶信号通路、胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇 3 激酶通路、SH2B 衔接因子蛋白 1 等,发挥不同的生理作用,如食物的摄取、血糖的调节、生殖系统的发育等^[2-4]。

1.1 瘦素作为能量代谢信号启动青春期 Terasawa 等^[5]的实验表明,哺乳动物生殖系统的活动多是耗能的过程。青春期启动的关键因素不是年龄的增长,而是机体的营养状况,所以,人们猜测机体最先表达瘦素。Moschos 等^[6]发现,瘦素与其受体结合,作用于下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴),使促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲式释放,继而使黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)分泌,从而调节性器官的成熟和发育,启动青春期。但也有研究结果显示,

是机体首先出现了瘦素缺乏,才促进了上述过程的发生^[7]。鉴于这两种观点,人们做了大量的研究,但尚未得出统一的结论。最近进行的一项研究,从反面论证是瘦素缺乏可启动青春期。该研究通过观察那些肥胖或是营养过度的青少年,发现由于这些青少年体内瘦素含量很低,所以他们会比同龄人提前进入青春期^[8-9]。但具体机制尚待深入研究。

1.2 瘦素直接作用于大脑激活 HPG 轴 Elias 和 Purohit^[10]研究发现,瘦素通过作用于 HPG 轴的各个层次,调节促性腺激素的释放,从而促进生殖器官的发育和成熟。但在体内和体外的研究中已证实,瘦素并不是直接作用于 HPG 轴发挥作用,而是作用于大脑来激活 HPG 轴,促使性激素释放^[11]。Elias^[12]采用基因工具(Cre-LoxP 重组酶系统),使用 3 类转基因鼠模型(LepRneo/neo、LepRflox/flox、LepRloxTB/loxTB)和相关病毒载体进行实验研究,发现在大脑初级运动区(PMV)区域存在瘦素作用的解剖位点,即表达瘦素受体基因(KISS-1 基因)的神经细胞,尤其是在机体负能量平衡时 KISS-1 基因可以编码出 kisspeptin(一种肽类激素),kisspeptin 可以促进 GnRH 释放,继而促进生殖器官的成熟和生殖系统的发育。Donato 等^[13]手术切断成年雌性 ob/ob 小鼠的 PMV 两侧神经细胞,人为阻断内源性瘦素受体信号转导通路,同时补充外源瘦素,待手术恢复后发现,雌鼠的生殖系统发育延迟,并且急性补充瘦素并没有使与发育相关的 LH 等激素水平升高。因此,瘦素与大脑 PMV 内 kisspeptin 受体结合,进而激活 HPG 轴,发挥对生殖系统的作用。

1.3 瘦素对睾丸功能的调节 Yuan 等^[14]用谷氨酸钠诱导代谢综合征小鼠模型,观察内源性高瘦素血症对模型鼠生殖系统发育的影响,并测得衡量生殖系统发育情况的相关参数:睾酮、睾丸体积和重量、曲细精管的直径、精原细胞数量、精母细胞、精子、睾丸间质细胞等,发现高浓度的瘦素抑制睾丸内分泌活动和生殖系统的生长发育,但低浓度瘦素却可以促进睾酮分泌;并推测高浓度瘦素抑制睾丸的生长发育可能是因为高浓度的瘦素可以抑制细胞因子信号 3 和磷酸化 STAT3 的表达。瘦素与其相应受体结合,通过信号转导途径,不但可以直接损害睾丸的生精细胞影响精子生成,还可以损害睾丸间质细胞,使睾酮分泌减少,导致睾酮与睾丸间质的支持细胞的结合率下降,从而破坏了生精细胞分化的内环境,使精子发生障碍,造成男性不育^[15-16]。

2 瘦素参与男性不育症发病机制

瘦素和(或)瘦素受体基因突变造成机体瘦素低表达,导致身体发育迟缓和青春期到来延迟^[17]。研究发现,瘦素导致不育的原因可归结为两方面:一

是瘦素异常高表达使生殖器官形态异常。如前列腺和睾丸等体积缩小,容易导致炎症反应发生,从而使精液环境质量下降,导致精子的发生和成熟障碍;二是瘦素增多会导致机体生理功能紊乱。主要体现在与生殖相关的性激素分泌异常,如 GnRH、LH、FSH 和胰岛素等^[18-19]。

2.1 精索静脉曲张(VC)相关性不育 精索静脉是指精索内蔓状静脉丛。由于左侧精索内静脉瓣膜缺损和静脉压力增高,故左侧精索静脉比右侧更易发生曲张。目前公认的精索静脉曲张导致不育的假说主要有:睾丸局部温度的增高导致精液质量下降;睾丸微循环障碍导致精子发生及成熟障碍。

Wang 等^[20]通过检测临床上不育夫妇的血清,发现在患有 VC 的样本中,其瘦素、肿瘤坏死因子- α 和活性氧簇的含量比未患有 VC 的高,据此推测,患有 VC 的夫妇发生不育的机制可能是由血清瘦素水平升高导致。VC 时睾丸内静脉回流不畅,导致阴囊内睾丸及附睾血液淤积,进而导致睾丸与附睾缺氧,而缺氧和低氧诱导因子-1 过度表达又可引起睾丸内瘦素的高表达^[21]。高浓度瘦素导致不育的机制前面已叙述。

2.2 慢性前列腺炎(CP)相关性不育 近年来 CP 的发病率越来越高,约占泌尿外科门诊患者的 8% ~ 25%,且 CP 已成为男性不育的主要病因之一。刘积平等^[22]测定了 CP 不育症患者的血清瘦素水平,即在忽略体重的影响下,发现 CP 不育症患者血清瘦素水平显著升高。Shang 等^[23]研究显示,CP 可以降低精子活力、精子总活力和活动精子百分率,使精子质量下降,导致男性不育。

2.3 与肥胖相关性不育 瘦素是机体能量代谢与生殖系统之间的连接信号^[24]。Fernandez 等^[25]通过用高脂的食物喂养 Sprague-Dawley 大鼠,发现大鼠血浆瘦素水平升高、生殖器官体积增大和精子计数增多,但精子活力却下降,从而认为肥胖会损伤大鼠的生育能力。Katib^[26]则进一步将这归结为体重指数增加,使体内高表达瘦素,高浓度瘦素一方面使精子浓度和血清睾酮水平下降,而另一方面却使雌二醇含量上升,即肥胖导致体内高表达的瘦素抑制了睾丸的生长发育,引起男性不育。

2.4 免疫相关性不育 精子作为机体的一种异物,当与机体的免疫细胞(如 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞等)接触时,便会产生抗精子抗体,导致精子数目和质量的下降,引发不育。目前认为,男性生殖道感染是引起免疫性不育的主要原因。某些微生物如沙眼衣原体、解脲支原体、大肠杆菌和淋球菌等感染生殖系统,可以引起生殖器官炎症反应。汤湘柳等^[27]通过对不育患者的精液白细胞相关因子含量变化检测

和分析,发现白细胞和其分泌的炎性介质不但可以反映生殖系统免疫状态,还与男性不育密切相关。研究发现,炎性反应可使瘦素分泌增多,而增多的瘦素一方面可以与精子分泌的瘦素受体结合,诱导单核巨噬细胞分泌多种炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-2 和 C 反应蛋白)等,继而产生抗精子抗体;另一方面,瘦素还可以诱导 T 细胞增殖,促进免疫应答。因此,瘦素参与了免疫性不育症的发病机制。

综上所述,瘦素已成为机体能量代谢和生殖系统之间的纽带,继续深入研究其在生殖领域和能量代谢方面发挥的作用,可以找出不育发生的具体病因,为男性不育的预防和治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Esteves SC, Hamada A, Kondray V, et al. What every gynecologist should know about male infertility: an update [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286 (1): 217-229. DOI: 10.1007/s00404-012-2274-x.
- [2] Allison MB, Myers MG Jr. 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function [J]. J Endocrinol, 2014, 223 (1): T25-T35. DOI: 10.1530/JOE-14-0404.
- [3] Tsou RC, Bence KK. Central regulation of metabolism by protein tyrosine phosphatases [J]. Front Neurosci, 2013, 6: 192. DOI: 10.3389/fnins.2012.00192.
- [4] Shpilman M, Niv-Spector L, Katz M, et al. Development and characterization of high affinity leptins and leptin antagonists [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (6): 4429-4442. DOI: 10.1074/jbc.M110.196402.
- [5] Terasawa E, Kurian JR, Keen KL, et al. Body weight impact on puberty: effects of high-calorie diet on puberty onset in female rhesus monkeys [J]. Endocrinology, 2012, 153 (4): 1696-1705. DOI: 10.1210/en.2011-1970.
- [6] Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review [J]. Fertil Steril, 2002, 77 (3): 433-444.
- [7] Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility [J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70 (5): 841-862. DOI: 10.1007/s00018-012-1095-1.
- [8] Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido MA, et al. Early metabolic programming of puberty onset: impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic kisspeptin system [J]. Endocrinology, 2011, 152 (9): 3396-3408. DOI: 10.1210/en.2010-1415.
- [9] Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions [J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23 (1): 9-15. DOI: 10.1016/j.tem.2011.09.002.
- [10] Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility [J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70 (5): 841-862. DOI: 10.1007/s00018-012-1095-1.
- [11] Wójcik-Gładysz A, Wańkowska M, Misztal T, et al. Effect of intracerebroventricular infusion of leptin on the secretory activity of the GnRH/LH axis in fasted prepubertal lambs [J]. Anim Reprod Sci, 2009, 114 (4): 370-383. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2008.10.009.
- [12] Elias CF. A critical view of the use of genetic tools to unveil neural circuits: the case of leptin action in reproduction [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 306 (1): R1-R9. DOI: 10.1152/ajpregu.00444.2013.
- [13] Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (1): 355-368. DOI: 10.1172/JCI45106.
- [14] Yuan M, Huang G, Li J, et al. Hyperleptinemia directly affects testicular maturation at different sexual stages in mice, and suppressor of cytokine signaling 3 is involved in this process [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12: 15. DOI: 10.1186/1477-7827-12-15.
- [15] Ma Y, Chen B, Wang H, et al. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker [J]. Hum Reprod, 2011, 26 (2): 294-298. DOI: 10.1093/humrep/deq337.
- [16] 王阳, 曹志强. 精索静脉曲张患者血清性激素水平与精液质量关系研究 [J]. 中国性科学, 2015, 24 (1): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2015.01.001.
- [17] Murray PG, Read A, Banerjee I, et al. Reduced appetite and body mass index with delayed puberty in a mother and son: association with a rare novel sequence variant in the leptin gene [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164 (4): 521-527. DOI: 10.1530/EJE-10-0656.
- [18] Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility [J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70 (5): 841-862. DOI: 10.1007/s00018-012-1095-1.
- [19] El-Eshwawy MM, Abdel Aal IA, El Hawary AK. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2010, 8: 153. DOI: 10.1186/1477-7827-8-153.
- [20] Wang H, Lv Y, Hu K, et al. Seminal plasma leptin and spermatozoan apoptosis in patients with varicocele and leucocytospermia [J]. Andrologia, 2015, 47 (6): 655-661. DOI: 10.1111/and.12313.
- [21] 杨传慧, 李萍, 何庆, 等. 不同时间持续缺氧对 3T3-L1 脂肪细胞脂肪因子基因表达的影响 [J]. 天津医科大学学报, 2015, 21 (1): 1-5.
- [22] 刘积平, 李江丽, 汤丽霞, 等. 慢性前列腺炎不育症患者血清瘦素水平相关分析 [J]. 中国医药导报, 2012, 26 (9): 25-26. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.26.009.
- [23] Shang Y, Liu C, Cui D, et al. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies [J]. Sci Rep, 2014, 4: 7233. DOI: 10.1038/srep07233.
- [24] Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function [J]. Biochimie, 2012, 94 (10): 2075-2081. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.02.022.
- [25] Fernandez CD, Bellentani FF, Fernandes GS, et al. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9: 32. DOI: 10.1186/1477-7827-9-32.
- [26] Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility [J]. Cent European J Urol, 2015, 68 (1): 79-85. DOI: 10.5173/cej.2015.01.435.
- [27] 汤湘柳, 秦雪, 何雨. 精液白细胞相关因子含量变化与男性不育的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28 (35): 5842-5844. DOI: 10.7620/zgfybj.issn.1001-4411.2013.35.37.

(收稿日期: 2015-07-20)