

· 综述 ·

雄激素参与男性免疫炎症反应的研究进展

蔡美丽¹ 张曼娜^{1,2}¹ 同济大学附属第十人民医院内分泌代谢科, 上海 200072; ² 国家标准化代谢病管理中心, 上海 200072

通信作者: 张曼娜, Email: mannazhang@126.com

【摘要】 雄激素作为男性主要的性激素,除了在促进和维持男性第二性征发育方面有关键作用外,其在调节免疫炎症反应和免疫炎症相关性疾病方面亦发挥重要作用。越来越多的研究发现,雄激素与炎症相关标志物、免疫炎症反应相关基因、免疫炎症细胞及肠道菌群之间有着密切联系。因此,本综述拟围绕男性体内雄激素参与免疫炎症反应的最新进展展开,以全面认识雄激素在免疫炎症反应中的作用,旨在为临床上睾酮激素替代疗法改善男性患者全身慢性炎症反应状态及免疫炎症相关性疾病提供重要的指导依据。

【关键词】 雄激素;炎症反应;炎症细胞因子;炎症标志物

基金项目:国家自然科学基金(81601269)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200614-06035

Research progress of androgens involved in the male immune-inflammatory response Cai Meili¹, Zhang Manna^{1,2}. ¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China; ² National Metabolic Management Center, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Zhang Manna, Email: mannazhang@126.com

【Abstract】 As the main sex hormones of men, androgens play an important role in promoting and maintaining the development of male secondary sexual characteristics. Besides, they also play an important role in regulating immune inflammation response and immune inflammation-related diseases. Multiple studies have found that androgens are closely related to inflammation-related markers, immune-inflammatory response-related genes, immune-inflammatory cells, and intestinal flora. Therefore, this review intends to focus on the latest progress of androgens in the immune-inflammatory response in men, to comprehensively understand the importance of androgens in the immune-inflammatory response, and aim to provide vital guidance for clinical testosterone replacement therapy to improve the systemic chronic inflammatory state and immune inflammation-related diseases in male patients.

【Keywords】 Androgens; Inflammatory response; Inflammatory cytokines; Inflammation markers

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81601269)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200614-06035

炎症反应是机体对抗感染和损伤的重要防御机制。男性的全身性炎症性疾病常伴随不同程度的低雄激素血症和性腺功能减退症,特别是在代谢综合征^[1]、下丘脑炎症^[2-3]、炎症性肠病^[4]、心血管相关疾病^[5]等疾病中,两者可能存在密切联系。血清雄激素包括睾酮、游离睾酮、双氢睾酮、脱氢表雄酮和雄烯二酮,其中睾酮、双氢睾酮发挥主要的生物学活性。正常生理水平的雄激素可作为炎症调节剂参与机体免疫炎症反应,低水平雄激素会加剧炎症反应,

而睾酮替代疗法(testosterone replacement therapy, TRT)可改善炎症性疾病中老年男性患者体内炎症状态。因此,雄激素可能参与调节多个交织而复杂的细胞和分子途径,涉及许多免疫细胞和生化因子,这些因子共同作用参与调节机体的炎症反应。

1 雄激素与炎症因子

1.1 雄激素对血清炎症因子的调节作用 炎症因子是参与免疫炎症反应的重要媒介,可提示机体的炎症状态,其中经典的炎症因子包括白细胞介素

(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、巨噬细胞炎症蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein, MCP-1)。大量研究表明,雄激素与炎症因子水平密切相关,且与促炎性因子呈负相关。研究发现,睾酮与雌二醇比值低下的男性患者全身炎症反应更严重。睾酮与雌二醇比值与中性粒细胞数量、IL-6 和 IL-6 受体之间呈负相关^[5];老年男性血清中 TNF- α 和巨噬细胞炎症蛋白 1 的水平显著升高,且与总睾酮水平呈负相关^[6];以上现象可能表明雄激素缺乏或不足易引起男性的内脏脂肪组织堆积,并影响脂肪细胞的大小和代谢,脂肪细胞肥大引发趋化因子的分泌,导致全身慢性炎症反应^[7]。同样,在动物模型中^[8],血清睾酮抑制 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的产生,而 TRT 能降低炎症标志物水平;在人类风湿性关节炎成纤维细胞株模型中,双氢睾酮可改变炎症诱导核转录因子 (nuclear factor- κ -gene binding) 的活性,降低 TNF- α 、MCP-1、IL-6 以及 Toll 样受体 4 (toll-like receptor, TLR-4) 的表达^[9]。因此,雄激素可能通过炎症因子改善体内免疫炎症反应,而 TRT 则可纠正低雄激素状态的慢性炎症状态。

1.2 雄激素与中枢炎症因子相互影响 研究表明,雄激素除了与外周血清因子密切相关外,与中枢炎症因子亦有一定的联系。雄激素一方面可作为中枢炎症调节剂参与炎症反应,另一方面下丘脑炎症状态可通过下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamus-pituitary-gonads) 轴影响雄激素水平。Yang 等^[2]发现,双氢睾酮可在小胶质细胞水平通过抑制 TLR-4 介导的核转录因子和蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) p38 信号通路,减少内毒素诱导的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的释放,从而保护了 SH-SY5Y 神经元免受激活的小胶质细胞引起的炎症反应损害;进一步在去势小鼠体内证实:双氢睾酮的缺乏可导致内毒素诱导的血清和中枢炎症反应加剧,而外源性双氢睾酮替代可逆转此现象。一项纳入 41 例成年男性的临床研究发现,血清睾酮水平与男性下丘脑炎症程度呈负相关^[3]。对健康年轻男性和健康老年男性随机皮下注射生理盐水或 IL-2 的研究中发现:与对照组相比,注射 IL-2 后年轻男性和老年男性的黄体生成素 (luteinizing hormone) 及

睾酮水平均明显下降,提示炎症因子可抑制黄体生成素对睾酮的促分泌作用,并加剧睾酮对黄体生成素的负反馈作用^[10]。在内脏脂肪组织低度炎症状态下,中枢和外周脂肪组织芳香化酶活性增加,睾酮转化为雌二醇增多,这些改变都能抑制下丘脑-垂体-性腺轴功能,降低血清雄激素水平^[9]。

2 雄激素参与免疫炎症反应的机制探讨

2.1 雄激素参与免疫炎症反应相关基因的调节

多项研究从基因组学的角度证实,雄激素可通过调控参与免疫炎症反应相关因子的表达,参与机体免疫炎症反应。Cai 等^[11]以小型猪为动物模型,对高脂高胆固醇喂养的正常雄性组、去势手术组和去势后 TRT 组的肝脏组织进行基因本体论 (gene ontology, GO) 分析,发现去势手术组的上调基因主要集中在与免疫炎症反应和趋化因子相关的基因,如干扰素调节因子 7 (interferon regulatory factor 7, IRF7)、重组人趋化因子 1 (CXCL1) 和 MCP-1 等,予以 TRT 可逆转上述基因的表达趋势。Zhang 等^[12]对去势小型猪的内脏脂肪组织基因分析发现:与免疫炎症反应相关的基因表达显著上调,例如分化抗原 68 (cluster of differentiation 68, CD68)、表皮生长因子样激素受体 1 (EGF-like module containing mucin-like hormone receptor, EMR1)、脂蛋白转运蛋白 2 (lipocalin 2, LCN2) 等,在去势后小型猪中予以 TRT 治疗后则基因表达下调。因此,在基因水平的研究结果揭示,雄激素可能通过调节免疫炎症反应相关基因来影响炎症标志物的表达水平,参与免疫炎症反应的调节,尽管目前对雄激素参与调节机体免疫炎症反应相关基因的具体机制尚不清楚,但现有的结果能为进一步研究提供依据并指明方向。

2.2 雄激素对免疫炎症细胞的调控作用

免疫炎症细胞是参与免疫炎症反应的细胞,主要包括:淋巴细胞、粒细胞 (嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞) 和巨噬细胞等。在先天性免疫中,雄激素和雄激素受体 (androgen receptor) 可调节中性粒细胞的产生并维持其正常功能,募集巨噬细胞产生促炎症细胞因子^[13];研究发现,雄激素受体基因 (androgen receptor gene knockout, ARKO) 敲除小鼠感染风险增加^[14]。Rettew 等^[15]发现,去势雄性小鼠体内巨噬细胞表面 TLR-4 表达水平显著高于假手术组,而 TLR-4 是炎症和先天免疫的关键触发因子,提示

雄激素可能通过下调小鼠巨噬细胞表面TLR-4的表达来调控炎症反应。在适应性免疫中,雄激素和雄激素受体可抑制T细胞和B细胞的发育和激活,去除此抑制作用会导致胸腺增大和未成熟B细胞的过度输出^[13]。此外,最新研究发现男性内脏脂肪组织中调节性T细胞(Treg细胞)表达显著高于女性^[16]。在自身免疫性睾丸炎的小鼠动物模型中发现:与对照组相比,TRT组雄性小鼠睾丸组织内的CD4⁺T细胞的数量显著减少,同时Treg细胞(CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺)数量增加明显^[17];体外实验进一步证实:将睾酮处理幼稚T细胞可导致Treg细胞的聚集,提示雄激素可对Treg细胞的分化具有免疫调节作用。以上研究均证实,在细胞水平上,雄激素可能调节免疫炎症细胞的增殖、分化和凋亡,调节机体免疫系统,参与体内炎症反应过程。

2.3 雄激素与肠道菌群参与免疫炎症反应的相互作用 近年来,由于微生物组学的发展,雄激素与肠道菌群相互作用参与调节免疫炎症反应已成为研究热点,男性雄激素缺乏导致的全身低度炎症状态可能与肠道菌群失调以及肠道内毒素暴露有关。Harada等^[18]发现,高脂喂养的去势雄性小鼠盲肠部位的肠道厚壁菌/拟杆菌和乳酸杆菌的数量显著增加,普通饮食喂养的去势雄性小鼠肠道厚壁菌/拟杆菌也略有增加,说明雄激素缺乏可改变肠道微生物组。另有研究表明,肠道菌群的性别差异是以性激素依赖方式驱动的,可能导致局部胃肠道炎症、全身免疫力降低以及多种风湿性疾病的易感性^[19]。在雌性、正常雄性及去势雄性的狼疮肾炎小鼠模型中采用乳酸杆菌治疗发现^[20],乳酸杆菌治疗显著改善雌性和去势雄性小鼠的蛋白尿和肾脏炎症,而正常雄性小鼠组中未发现,表明雄激素可能抑制乳酸杆菌属的增长。此外,肠道菌群失调可能会损害肠外器官,肠道屏障完整性下降使革兰阴性菌能进入循环系统,其产生的脂多糖能激活外周炎症反应。综合上述研究结果,可见雄激素缺乏或不足可能导致肠道菌群失调,肠道屏障受损,肠道内毒素入血引起内毒素血症。

3 展望

雄激素作为男性主要的性激素,除了在促进和维持男性第二性征发育方面起关键作用外,其在调节免疫炎症反应和免疫炎症相关性疾病方面亦发挥

重要作用。生理水平的雄激素可能通过调节炎症因子、免疫炎症细胞以及免疫炎症相关基因的表达和功能,并通过参与肠道菌群的组成来减轻全身炎症反应,而予以TRT替代治疗则可以纠正低睾酮血症引起的相关慢性炎症状态。大量研究证实,性腺功能减退症或雄激素缺乏导致男性患者发生代谢综合征、心血管疾病的风险显著增加,而这些疾病均与慢性低度炎症状态密切相关。因此,深入了解雄激素与免疫炎症反应的关系,并揭示雄激素参与免疫炎症反应的具体机制,将有利于性腺功能减退症以及雄激素缺乏男性患者接受TRT来改善男性患者全身慢性炎症状态及免疫炎症相关性疾病提供重要的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ebrahimi F, Urwyler SA, Straumann S, et al. IL-1 antagonism in men with metabolic syndrome and low testosterone: a randomized clinical trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(9): 3466-3476. DOI: 10.1210/je.2018-00739.
- [2] Yang L, Zhou R, Tong Y, et al. Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation [J]. Neurobiol Dis, 2020, 140: 104814. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104814.
- [3] Berkseth KE, Rubinow KB, Melhorn SJ, et al. Hypothalamic gliosis by MRI and visceral fat mass negatively correlate with plasma testosterone concentrations in healthy men [J]. Obesity (Silver Spring), 2018, 26(12): 1898-1904. DOI: 10.1002/oby.22324.
- [4] Tremellen K, McPhee N, Pearce K, et al. Endotoxin-initiated inflammation reduces testosterone production in men of reproductive age [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 314(3): E206-E213. DOI: 10.1152/ajpendo.00279.2017.
- [5] van Koeveerden ID, de Bakker M, Haitjema S, et al. Testosterone to oestradiol ratio reflects systemic and plaque inflammation and predicts future cardiovascular events in men with severe atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(2): 453-462. DOI: 10.1093/cvr/cvy188.
- [6] Zhu C, Mei F, Gao J, et al. Changes in inflammatory markers correlated with increased testosterone after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese Chinese men with acanthosis nigricans [J]. J Dermatol, 2019, 46(4): 338-342. DOI: 10.1111/1346-8138.14783.
- [7] Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity [J]. Immunology, 2018, 155(4): 407-417. DOI: 10.1111/imm.13002.
- [8] Son BK, Kojima T, Ogawa S, et al. Testosterone inhibits aneurysm formation and vascular inflammation in male mice [J]. J Endocrinol, 2019, 241(3): 307-317. DOI: 10.1530/JOE-18-0646.

- [9] Xu J, Itoh Y, Hayashi H, et al. Dihydrotestosterone inhibits interleukin-1 α or tumor necrosis factor α -induced proinflammatory cytokine production via androgen receptor-dependent inhibition of nuclear factor- κ B activation in rheumatoid fibroblast-like synovial cell line [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34 (11): 1724-1730. DOI: 10.1248/bpb.34.1724.
- [10] Vedhuis J, Yang R, Roelfsema F, et al. Proinflammatory cytokine infusion attenuates LH's feedforward on testosterone secretion: modulation by age [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (2): 539-549. DOI: 10.1210/jc.2015-3611.
- [11] Cai Z, Jiang X, Pan Y, et al. Transcriptomic analysis of hepatic responses to testosterone deficiency in miniature pigs fed a high-cholesterol diet [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16 (1): 59. DOI: 10.1186/s12864-015-1283-0.
- [12] Zhang L, Cai Y, Wei S, et al. Testosterone deficiency induces changes of the transcriptomes of visceral adipose tissue in miniature pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (12): 2125. DOI: 10.3390/ijms17122125.
- [13] Chuang KH, Altuwaijri S, Li G, et al. Neutropenia with impaired host defense against microbial infection in mice lacking androgen receptor [J]. *J Exp Med*, 2009, 206 (5): 1181-1199. DOI: 10.1084/jem.20082521.
- [14] Lai JJ, Lai KP, Zeng W, et al. Androgen receptor influences on body defense system via modulation of innate and adaptive immune systems: lessons from conditional AR knockout mice [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181 (5): 1504-1512. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.07.008.
- [15] Rettew JA, Huet-Hudson YM, Marriott I. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity [J]. *Biol Reprod*, 2008, 78 (3): 432-437. DOI: 10.1095/biolreprod.107.063545.
- [16] Vasanthakumar A, Chisanga D, Blume J, et al. Sex-specific adipose tissue imprinting of regulatory T cells [J]. *Nature*, 2020, 579 (7800): 581-585. DOI: 10.1038/s41586-020-2040-3.
- [17] Fijak M, Schneider E, Klug J, et al. Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (9): 5162-5172. DOI: 10.4049/jimmunol.1001958.
- [18] Harada N, Hanaoka R, Hanada K. Hypogonadism alters cecal and fecal microbiota in male mice [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7 (6): 533-539. DOI: 10.1080/19490976.2016.1239680.
- [19] Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16 (11): 628-644. DOI: 10.1038/s41584-020-0503-4.
- [20] Mu Q, Zhang H, Liao X, et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota [J]. *Microbiome*, 2017, 5 (1): 73. DOI: 10.1186/s40168-017-0300-8.

(收稿日期: 2020-06-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对参考文献格式的有关要求

本刊参考文献的著录格式基本执行 GB/T 7714—2015《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。尽量避免引用摘要、综述作为参考文献。综述参考文献要求为作者亲自阅读过的近 5 年内公开发表的国内、外文献, 其中近 3 年文献占 2/3 以上。以 15~30 篇为宜, 以期刊为主。论著参考文献以 10~20 篇为宜。引用文献(包括文字和表达的原意)务请作者与原文核对无误。同一文献不超过 3 人全部著录, 超过 3 人只著录前 3 人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点, 不同作者之间用“,”隔开。外文期刊名称用缩写, 以《Index Medicus》中的格式为准, 中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。每年连续编码的期刊可以不著录期号。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI, 列于该条文献末尾。

期刊文献的著录格式示例:

- [1] Paneni F, Costantino S, Battista R, et al. Adverse epigenetic signatures by histone methyltransferase Set7 contribute to vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8 (1): 150-158. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000671.
- [2] 李明, 白晓春, 刘俊, 等. 抗氧化剂对去卵巢大鼠骨密度和血清生化指标的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24 (4): 368-371. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6699.2008.04.006.

书籍著录格式示例:

- [1] 诸骏仁, 昏厥与休克 [M]//董承琅, 陶寿淇, 陈灏珠, 主编. 实用心脏病学. 第 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 561-585.

会议录、论文集、论文汇编著录格式示例:

- [1] 董家祥, 关仲英, 王兆奎, 等. 重症肝炎的综合基础治疗 [C]//张定凤, 编. 第三届全国病毒性肝炎专题学术会议论文汇编, 南宁, 1984. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 203-212.

本刊编辑部