

肥胖对男性生殖细胞功能的影响及其机制研究进展

文海燕^{1,2}, 方今女¹, 王舒然²

(1 延边大学医学院, 吉林延吉 133000; 2 吉林医药学院公共卫生学院)

摘要: 肥胖可导致男性生殖功能下降, 表现为精子数量和精液质量下降、附睾中精子运动功能下降。其发生机制包括肥胖影响性激素分泌、促进生精细胞凋亡、促进氧化应激和导致生殖细胞表观遗传学改变。

关键词: 肥胖; 男性; 生殖细胞; 生精细胞; 性激素; 细胞凋亡; 氧化应激; 表观遗传学

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.35.036

中图分类号: 723.14 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2017)35-0109-04

世界卫生组织发现, 2014 年全世界超重的成年人已超过 19 亿, 在这些人群中约有 6 亿为肥胖患者。肥胖已经成为了一个世界性公共健康问题。由肥胖引发的疾病包括冠心病、高血压、糖尿病等。最近研究发现肥胖也可导致男性生殖功能下降, 其发生机制包括肥胖影响性激素分泌、促进生精细胞凋亡、促进氧化应激和导致生殖细胞表观遗传学改变。现综述如下。

1 肥胖对男性生殖功能的影响

睾丸被鞘膜脏层包覆, 实质由睾丸小叶和间质构成。一个睾丸大约 200~300 个睾丸小叶, 每个小叶有 1~4 条曲细精管。曲细精管是精子发生的场所, 内含生精细胞和支持细胞; 睾丸间质由结缔组织包绕曲细精管管腔构成, 含间质细胞, 具有分泌雄激素功能。间质细胞、生精细胞和支持细胞相互协同维持精子生成和雄激素正常分泌^[1]。睾丸细胞分化和发育从原始生殖细胞开始, 经过精原细胞、初级精母细胞(包括细线期、偶线期、粗线期、双线期、终变期)、次级精母细胞、精子细胞(包括长形精子细胞和圆形精子细胞), 最后分化为精子。在睾丸细胞生长发育的过程中无论哪个环节出现异常都会影响生殖功能。肥胖可以对精子数量和精液质量、附睾中精子运动功能产生影响, 其中前者研究较多。

1.1 肥胖对精子数量和精液质量的影响 Sermondade 等^[2]的研究显示, 肥胖组男性少精子或无精子症与正常体重组男性相比呈较高水平, 差异显著。同时, 腰围与射精量、精子总数呈负相关^[3], 腰

围和臀围还与活动精子总数呈负相关^[4]。

精液分析中, 评估精液质量的重要参数为精子活力、形态、密度等。研究显示, 形态异常精子(如大头精子、头不对称精子、短尾多尾或断尾精子等)在运动的过程中出现失衡、活动力减弱, 不能成功到达输卵管与卵子结合, 导致受精率降低^[5]。对 10 665 名男性的调查发现, 体质量指数(BMI)影响精液浓度和精子活力^[6], 降低精液质量。随着 BMI 增加, 少精、精子形态异常的发病率上升^[7]。肥胖影响精液质量, 导致男性生殖功能障碍^[8]。

1.2 肥胖对附睾精子运动功能的影响 附睾是精子储存的场所, 多种因素作用于精子, 促使精子成熟。Martini 等^[9]研究发现, BMI 不仅与精液的果糖水平呈正相关, 还对男性附睾功能有影响, BMI 与附睾液中的 α -葡萄糖苷酶(NAG)呈负相关, NAG 是附睾中精子成熟的调制器, 影响精子运动的过程, 表现为精液中总活动精子数或快速运动(A)级别的改变。

2 肥胖对男性生殖功能影响的机制

2.1 肥胖影响性激素分泌 下丘脑-垂体-性腺(HPT)轴具有调节雄性激素生物活性的功能。HPT 轴包括下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH)、促性腺激素抑制激素(GnIH)、垂体分泌卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)以及睾丸分泌的睾酮、雌二醇(E_2); 这些激素相辅相成构成负反馈调节轴系。维持 HPT 轴的生理平衡是精子发生的必备条件。由下丘脑神经元释放的 GnRH 可刺激脑垂体分泌促性腺激素、LH、FSH, 分别调节睾丸类固醇的生成和精子的发生^[10]。肥胖发生时, GnRH 脉冲分泌改变, 长期影响男性生殖功能。LH 是由垂体前叶嗜

基金项目: 国家自然科学基金项目(81472964); 吉林省自然科学基金项目(201501012065C)。

通信作者: 方今女(E-mail: jnfang@ybu.edu.cn)

碱性细胞分泌而来的激素,可刺激睾丸间质细胞的发育并且促进其分泌睾酮。GnRH 转基因鼠的 LH 低于阳性对照组,且 LH 的缺陷导致 Sertoli 细胞数目下降,影响睾丸大小和各类生殖细胞的数量。在哺乳动物和人体内,Sertoli 细胞是唯一具有 FSH 受体的体细胞,FSH 通过 Sertoli 细胞调节精子的发生,因此 FSH 是预测睾丸生精功能的可靠标志。在肥胖男性体内,FSH 和 LH 与体质量指数呈负相关^[11],睾丸生精功能受到这两种激素的共同影响。

睾丸间质细胞分泌的睾酮扩散到曲细精管后促进精子发生。睾酮浓度与精子数量和浓度密切相关。脂肪增多降低睾酮分泌,影响精子数量和浓度。一项前瞻性的研究发现,肥胖可降低游离血清睾酮、睾酮水平^[12]。

瘦素由脂肪细胞分泌而来,调节生殖功能和维持机体能量平衡。研究发现,高脂饲料喂养的雄性肥胖大鼠,瘦素水平升高,睾酮、LH 水平降低^[13]。睾丸间质细胞的 17 羟孕酮可合成睾酮,瘦素抑制该过程直接影响睾酮分泌。此外,在下丘脑弓状核 (ARC) 中,尽管瘦素不能直接影响 GnRH 神经元活动,但是瘦素受体 (LRF) 受到高水平的瘦素长期作用后发生瘦素抵抗,加强 GnRH 神经元活性的降低,导致 LH 和 FSH 的释放减少最终导致性腺功能下降^[14]。

2.2 肥胖促进生精细胞凋亡 研究表明,FSH 通过睾丸支持细胞上唯一的 FSH 受体对生精细胞进行凋亡的调控。斑点杂交试验证实,粗线期精母细胞会因为 FSH 的缺失而发生凋亡^[15]。向体外共培养的支持细胞和粗线期精母细胞中加入睾酮或 FSH,凋亡的生精细胞数量明显减少^[16];睾酮水平随 LH 下降而下降,且凋亡的生精细胞数量随之增加^[17];粗线期及细线期精母细胞的凋亡数量随着睾酮水平降低而增加^[18]。还有研究表明,在肥胖男性 E₂ 水平增加,这可降低 FSH 和 LH 的分泌,导致睾丸功能下降,睾酮和循环睾酮水平下降^[19]。因此,肥胖引起 FSH、睾酮、LH 水平的降低可能会促进生精细胞凋亡。但具体机制尚不清楚,有待今后的探究。

2.3 肥胖诱导氧化应激 成熟的雄性哺乳动物每个精子尾部中段大约有 70~80 个线粒体^[20]。精子的有节律运动依赖于尾部鞭毛的摆动,三磷酸腺苷 (ATP) 为该运动供应能量。线粒体内膜的基质侧质子被泵至内膜外形成跨膜差。线粒体呼吸链的电子传递需要载体,细胞色素 C (Cyt C) 发挥重要的载体作用。电子的传递从还原底物开始,如还原型辅

酶 I (NADH) 和琥珀酸盐分别将 NADH 脱氢酶 (复合物 I) 或琥珀酸脱氢酶 (复合物 II) 转运到 Cyt C、Cyt C 还原酶 (复合物 III)、Cyt C 氧化酶 (复合物 IV)、泛醌,将电子传递至氧,与氧化磷酸化偶联产生 ATP。活性氧簇 (ROS) 在机体内产生过量或分解速度降低促使所有抗氧化防御措施超过机体的承受能力称为氧化应激。高脂饮食引发的肥胖机体内,ROS 大量产生发生氧化应激^[21]。氧化应激可促进肥胖及其相关疾病的发生发展^[22]。

线粒体是氧化应激首要靶目标。在男性机体中,线粒体是生精细胞成熟、分化为精子活动过程中主要的能量工厂,同时也为射精后的精子顺利进入产道与卵子结合提供能量。因此,当肥胖男性体内发生氧化应激时,精子中的线粒体会遭受巨大的损害。同时精子对氧化应激有易感性,并且缺乏自我修复损害的能力^[23]。高脂饮食诱导肥胖小鼠体内发生氧化应激,抗氧化剂超氧化物歧化酶 (SOD) 活性由于 ROS 过量产生而下降,出现超氧阴离子 (O₂⁻) 和过氧化氢 (H₂O₂) 积累^[24],H₂O₂ 和 O₂⁻ 诱发精子线粒体膜受损,影响线粒体功能^[25]。线粒体受到氧化损伤后,各种与呼吸作用相关的酶受到影响,呼吸链的电子传递发生障碍,最终影响 ATP 的合成^[26-27]。氧化应激使精子内迅速丧失 ATP,精子轴丝受损,诱导精子形态缺陷,精子活力下降^[28-29]。此外,大量的 ROS 攻击精子核中的 DNA,破坏其完整性,导致核苷酸修饰、DNA 链断裂和染色质交联^[30],降低受精后胚胎质量^[31]。

氧化应激产物除了 O₂⁻、OH⁻、H₂O₂、亚硝酸盐外,还有一氧化氮 (NO) 等其他过氧化物^[32]。NO 具有广泛的生物学活性,比活性氧更活泼,具有第二信使和神经递质的作用。NO 对男性生殖系统的调节功能被人们广泛关注,如睾丸的血供和激素分泌的调节、介导阴茎勃起功能、参与精子的发生和获能等。但是,在高浓度的 NO 环境中,精子以及睾丸生精功能受损,引起精子质量下降、少精甚至死精,导致男性不育^[33]。NO 还对细胞凋亡产生双重影响,NO 浓度处于一定水平时,对精子的产生具有一定的促进作用;相反,NO 浓度很高时,端粒酶活性受抑制,生精细胞凋亡增多,降低精子数量和质量,最终使男性生殖功能发生障碍^[34]。

2.4 肥胖引起生殖细胞表观遗传改变 肥胖可能通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、单链非编码 RNA 三种机制影响男性生殖细胞的表观遗传。DNA 甲基化与转录抑制相关,启动子区域 5'-胞嘧啶鸟嘌呤-3' (CpG) 的甲基化增强促进基因转录抑制。研究发

现 肥胖者体内生殖细胞多呈现甲基化和乙酰化的状态^[35-36] ,抑制转录影响后代表型^[37] 。组蛋白可被甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化修饰 ,其中最常见的是甲基化、乙酰化。组蛋白赖氨酸去甲基酶在肥胖的发生中发挥作用^[38] 。Palmer 等^[39] 研究发现 ,高脂饮食喂养雄性小鼠的精子组蛋白乙酰化与精子 DNA 损伤呈正相关。肥胖者机体内组蛋白乙酰化引起精子染色质紧束状态下降低^[40] ,导致不育。单链非编码 RNA 分为许多亚群 ,如微小 RNAs(miRNA) 、小分子 RNA(piRNA) 、长链非编码 RNAs(lncRNA) 。Barbosa 等^[41] 研究发现 ,高脂饮食诱导了原代大鼠及其第一子代大鼠精子中 miRNA let-7c 的表达 ,以及第一子代大鼠脂肪组织中 miRNA let-7c 预测靶基因的表达。另有研究发现 ,肥胖男性精子 piRNA 的表达水平发生改变^[42] ,在精原细胞减数分裂 I 期 piRNA 含量丰富 ,而在精子成熟的前期出现一定程度的消失^[43] 。piRNA 基因突变会引起反转录转座子的过度表达 ,导致生殖细胞 DNA 损伤^[44] 。

参考文献:

[1] 祝辉 崔毓桂 周作民. 睾丸细胞生物学研究进展 [J]. 生殖医学杂志 2014 ,23(4):259-263.

[2] Sermondade N , Faure C , Fezeu L , et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis [J]. Human Reprod Update ,2013 ,19(3):221-231.

[3] Eisenberg ML , Kim S , Chen Z , et al. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study [J]. Human Reproduction ,2015 ,30(2):193-200.

[4] Hammiche F , Laven JS , Twigt JM , et al. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples [J]. Hum Reprod ,2012 ,27(8):2365-2372.

[5] 刘瑞华 陶晓海 孙彬桂 等. 精液质量参数与生殖内分泌激素水平关系的研究 [J]. 中国妇幼保健 ,2015 ,30(19):3223-3226.

[6] Belloc S , Cohen-Bacrie M , Amar E , et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study [J]. Fertil Steril ,2014 ,102(5):1268-1273.

[7] Tsao CW , Liu CY , Chou YC , et al. Exploration of the association between obesity and semen quality in a 7630 male population [J]. PLoS One ,2015 ,10(3):454-458.

[8] Binder NK , Sheedy JR , Hannan NJ , et al. Male obesity is associated with changed spermatozoa Cox 4i1 mRNA level and altered seminal vesicle fluid composition in a mouse model [J]. Mol Hum Reprod ,2015 ,21(5):424-434.

[9] Martini AC , Tissera A , Estofan D , et al. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients [J]. Fertil Steril ,2010 ,94(5):1739-1743.

[10] Landry D , Cloutier F , Martin LJ. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction [J]. Reproduct Biol ,2013 ,13(1):1-4.

[11] Du PS , Cabler S , Mcalister DA , et al. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility [J]. Nat Rev Urol ,2010 ,7(3):153-161.

[12] Camacho EM , Huhtaniemi IL , O'Neill TW , et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study [J]. Euro J Endocrinol ,2013 ,168(3):445-455.

[13] Sanchez-Garrido MA , Ruiz-Pino F , Manfredi-Lozano M , et al. Obesity-induced hypogonadism in the male: premature reproductive neuroendocrine senescence and contribution of Kiss1-mediated mechanisms [J]. Endocrinol ,2014 ,155(3):1067-1079.

[14] Teerds KJ , de Rooij DG , Keijzer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models [J]. Hum Reprod Update ,2011 ,17(5):667-683.

[15] Sinha N , Adhikari N , Saxena DK. Effect of endosulfan during fetal gonadal differentiation on spermatogenesis in rats [J]. Environ Toxicol Pharmacol ,2001 ,10(1-2):29-32.

[16] Vigier M , Weiss M , Perrard MH , et al. The effect of FSH and of testosterone on the completion of meiosis and the very early steps of spermiogenesis of the rat: an in vitro study [J]. J Mol Endocrinol ,2004 ,33(3):729-742.

[17] 张明. 环境激素双酚 A 对 SD 大鼠睾丸生精细胞凋亡作用的实验研究 [D]. 河北医科大学 2013.

[18] 崔毓桂 陈子庆 沙家豪. 激素对精子发生的调控 [J]. 中华男科学 2004 ,10(6):465-467.

[19] Hammoud AO , Gibson M , et al. Impact of male obesity on infertility a: critical review of the count literature [J]. Fertil Steril ,2008 ,90(4):897-904.

[20] Rajender S , Rahul P , Mahdi AA. Mitochondria , spermatogenesis and male infertility [J]. Mitochondrion ,2010 ,10(5):419-428.

[21] Seo H , Lee NH , Ryu S. Antioxidant and antiapoptotic effects of pine needle powder ingestion and endurance training in high cholesterol-fed rats [J]. J Exerc Nutrition Biochem ,2014 ,18(3):301-309.

[22] Fernandezsanchez A , Madrigalsantillan E , Bautista M , et al. Inflammation , oxidative stress , and obesity [J]. Int J Mol Sci ,2011 ,12(5):3117-3132.

[23] Agarwal A , Virk G , Ong C , et al. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction [J]. World J Mens Health ,2014 ,32(1):1-17.

[24] Emami SR , Jafari M , Haghshenas R , et al. Impact of eight weeks endurance training on biochemical parameters and obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats [J]. J Exerc Nutrition Biochem ,2016 ,20(1):29-35.

[25] Ghaleno LR , Valojerdi MR , Hassani F , et al. High level of intracellular sperm oxidative stress negatively influences embryo pronuclear formation after intracytoplasmic sperm injection treatment [J]. Andrologia ,2014 ,46(10):1118-1127.

[26] Kofman AE , McGraw MR , Payne CJ. Rapamycin increases oxidative stress response gene expression in adult stem cells [J]. Aging ,2012 ,4(4):279-289.

[27] Kofman AE , Huszar JM , Payne CJ. Transcriptional analysis of

histone deacetylase family members reveal similarities between differentiating and aging spermatogonial stem cells[J]. *Stem Cell Rev*, 2013, 9(1): 59-64.

[28] Bansal AK, Bilaspuri GS. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions[J]. *Vet Med Int*, 2011, 2011(1): 1-7.

[29] Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7): 1628-1640.

[30] Said TM, Agarwal A, Sharma RK, et al. Impact of sperm morphology on DNA damage caused by oxidative stress induced by beta-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(1): 95-103.

[31] Ghaleño LR, Valojerdi MR, Hassani F, et al. High level of intracellular sperm oxidative stress negatively influences embryo pronuclear formation after intracytoplasmic sperm injection treatment [J]. *Andrologia*, 2014, 46(10): 1118-1127.

[32] Devine PJ, Perreault SD, Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity[J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(86): 221-228.

[33] 刘蕾, 张树民, 马爱英, 等. 生育男性和异常精子症病人精浆一氧化氮水平的差异[J]. *中华男科学* 2003, 9(4): 254-256.

[34] 叶哲伟, 陈晓春, 鲁功成, 等. A 型精原细胞体外分离纯化及其端粒酶活性抑制后的形态学变化[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2003, 18(10): 617-619.

[35] Youngson NA, Whitelaw E. The effects of acquired paternal obesity on the next generation [J]. *Asian J Androl*, 2011, 13(2): 195-196.

[36] Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals [J]. *Nat Rev Genet*. 2012, 13(3): 153-162.

[37] Youngson Neil, Lecomte V, Christopher, et al. Obesity? induced sperm DNA methylation changes at satellite repeats are reprogrammed in rat offspring [J]. *Asian Journal Andrology*, 2016, 18(6): 930-936.

[38] Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, et al. Role of Jhd-m2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance [J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 757-761.

[39] Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, et al. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity [J]. *Reprod Fertil Dev* 2011, 23(7): 929-939.

[40] Vieweg M, Dvorakovahtova K, Dudkova B, et al. Methylation analysis of histone H4K12ac-associated promoters in sperm of healthy donors and subfertile patients [J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 19(1): 1-17.

[41] Barbosa TDC, Ingerslev LR, Alm PS, et al. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring [J]. *Mol Metab*, 2015, 5(3): 184-197.

[42] Donkin I, Verstehey S, Ingerslev L, et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 369-378.

[43] Guard A, Sachidanandam R, Hannon GJ, et al. A germline-specific class of small RNAs binds mammalian Piwi proteins [J]. *Nature*, 2006, 442(7099): 199-202.

[44] Esposito T, Magliocca S, Formicola D, et al. piRNA belongs to Piwi-associated RNAs regulates expression of the human melatonin receptor 1A gene [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): 3007-3024.

(收稿日期: 2017-03-25)

• 作者 • 编者 • 读者 •

一些常用词汇可直接用缩写

胎牛血清(FBS)	体质量指数(BMI)	天冬氨酸转氨酶(AST)
磷酸盐缓冲液(PBS)	总胆固醇(TC)	人类免疫缺陷病毒(HIV)
变异系数(CV)	甘油三酯(TG)	甲型肝炎病毒(HAV)
磁共振成像(MRI)	低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)	乙型肝炎病毒(HBV)
血红蛋白(Hb)	高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)	丙型肝炎病毒(HCV)
核因子-κB(NF-κB)	重症监护病房(ICU)	酶联免疫吸附测定(ELISA)
逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)	严重急性呼吸综合征(SARS)	动脉血氧分压(PaO ₂)
肿瘤坏死因子(TNF)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	干扰素(IFN)
凝血酶时间(TT)	一氧化氮(NO)	白细胞介素(IL)
活化部分凝血活酶时间(APTT)	纤溶酶原激活物抑制物(PAI)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
凝血酶原时间(PT)	纤维蛋白降解产物(FDP)	精制结核菌素试验(PPD)
自然杀伤细胞(NK 细胞)	红细胞沉降率(ESR)	丙氨酸转氨酶(ALT)
数字减影血管造影(DSA)	Glasgow 昏迷评分(GCS)	Glasgow 预后评分(GOS)