

# 肥胖对小鼠生殖功能影响及与性激素关系\*

翟玲玲<sup>1</sup>, 赵剑<sup>2</sup>, 白英龙<sup>1</sup>, 贾丽红<sup>1</sup>

**摘要:**目的 探讨肥胖倾向 (DD)、肥胖抵抗 (DD-R) 和对照小鼠性激素变化及肥胖引起生殖功能低下的关系。方法 分别在小鼠高脂膳食第 8、19 周各处死小鼠 36 只, 采集血清, 分离睾丸、附睾和精囊腺并称量, 采用酶联免疫吸附方法检测其血中的性激素水平。结果 实验第 19 周 DD 小鼠睾丸系数和附睾系数分别为 (0.62 ± 0.08)、(0.25 ± 0.05) g/100 g 明显低于对照小鼠 (0.75 ± 0.07)、(0.30 ± 0.02) g/100 g ( $P < 0.01$ ); DD 小鼠的精子活动度 (31.37 ± 13.86)% 明显低于对照小鼠 (49.76 ± 21.71)%; 实验第 8 周 DD 小鼠血清促性腺激素释放激素 (GnRH) 水平 (17.82 ± 1.98) mU/mL 明显低于对照小鼠 (33.46 ± 4.54) mU/mL ( $P < 0.05$ ); 第 19 周 DD 小鼠 GnRH 水平 (48.74 ± 8.95) mU/mL 明显高于对照组 (27.12 ± 4.54) mU/mL ( $P < 0.05$ )。结论 长期肥胖可能影响小鼠生殖器官的发育和精液品质; 肥胖小鼠血清性激素水平变化可能与肥胖引起雄性生殖功能下降有一定关系。

**关键词:** 肥胖; 生殖; 性腺; 性激素

中图分类号: R 339.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2011)02-0204-02

**Relationship between change of sex hormone and reproductive dysfunction caused by obesity in mice** ZHA I Ling-ling ZHAO Jian BAI Y ing- long et al Department of Child and Adolescent Health, School of Public Health, China Medical University (Shenyang 110001, China)

**Abstract Objective** To study the relationship between the change of sex hormone and reproductive dysfunction caused by obesity in mice **Methods** High fat diet was given to 96 mice for 8 and 19 weeks Blood samples were collected and testis epididymis and seminal vesicles were took out and weighed at the end of treatment Sex hormone levels were detected with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The weights of testis (0.62 ± 0.08 g/10g) and epididymis (0.25 ± 0.05 g/100g) of the diet induced obese (DIO) mice were significantly lower than those of the control (0.75 ± 0.07 g/100 g 0.30 ± 0.02 g/100g) after the treatment of 19 weeks Sperm activity of the DD mice (31.37 ± 13.86%) was significantly lower than that of the control (49.76 ± 21.71%). After treatment of 8 weeks, the level of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) of the DD mice (17.82 ± 1.98 mU/mL) was lower than that of the control (33.46 ± 4.54 mU/mL) ( $P < 0.05$ ). However, the level of GnRH of the DD mice (48.74 ± 8.95 mU/mL) was higher than that of the control (27.12 ± 4.54 mU/mL) ( $P < 0.05$ ) at the end of the treatment of 19 weeks **Conclusion** Obesity may affect the development of reproductive organs and affect sperm quality in mice. There is maybe a relationship between the change of sex hormone and reproductive dysfunction caused by obesity.

**Key words** obesity; reproduction; sex gonad; sex hormone

肥胖是由于能量摄入和消耗不平衡所致, 可影响男性的生殖功能<sup>[1-2]</sup>, 严重威胁人类的健康及生活质量, 但肥胖引起生殖功能低下的具体机制尚未清楚<sup>[3]</sup>。青春期是形成生育能力时期, 下丘脑-垂体-性腺轴系统起决定性作用, 性激素变化促进性器官相继发育, 但肥胖后激素的变化及对雄性生殖的影响值得探讨。本研究对青春期小鼠进行膳食诱导肥胖, 通过检测中期 (8 周) 和长期 (19 周) 肥胖小鼠雄性生殖器官和性激素的变化, 探讨性激素变化在肥胖对雄性生殖影响中的作用。

## 1 材料与方 法

1.1 实验动物 35 d 龄 C57bl/6 雄性小鼠 [上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 动物合格证号: SCXK(鄂)200320005], 体重 (16 ± 2) g 共 96 只。室温为 (22 ± 3) °C, 相对湿度为 (50 ± 5)% , 12 h 光照。研究期间, 动物可自由摄取食物和水, 摄食量、体重每周记录 1 次。基础饲料和高脂饲料配方与文献 [4] 相同。

1.2 仪器与试剂 680 酶标仪 (美国 BD-RAD 公司)。血清雄激素 (T)、雌激素 (E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素 (follicle stimulating

hormone FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone LH) 和促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone GnRH) 酶联免疫吸附试剂盒 (美国 R & D 公司)。

1.3 方法 (1) 动物分组与处理: 动物适应性饲养 1 周后, 随机分为 2 组: 对照组 24 只, 高脂组 72 只。对照组给予基础饲料, 高脂组给予高脂饲料。肥胖倾向 (DD)、肥胖抵抗 (DIO-R) 小鼠造模及制定标准见文献 [4]。高脂组体重增长最多的 1/3 小鼠判定为肥胖倾向小鼠, 共 24 只; 体重增长最少的 1/3 小鼠判定为肥胖抵抗小鼠, 共 24 只; 剩余的 24 只小鼠弃之。实验第 8、19 周分别处死对照组 12 只, DD 和 DD-R 小鼠各 12 只<sup>[5]</sup>, 高脂组实验第 8、19 周分别处死动物 36 只, 下腔静脉抽血后全部断头处死, 分离睾丸、附睾与精囊腺称重, 进行精子活动度检测<sup>[6]</sup>, 参照试剂盒说明书采用酶联免疫吸附法检测血清 T、E<sub>2</sub>、FSH、LH 和 GnRH。(2) 标本采集与处理: 所有小鼠分别在正式实验开始后第 8、19 周, 禁食 12 h, 于下腔静脉取血 1.5 mL。采集的血样在室温下静置 2 h 后, 以 3000 r/min 离心 20 min, 分离血清, 密封于 -70 °C 深冻冰箱中保存, 待测。

1.4 统计分析 应用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析和最小显著差 (LSD) - *t* 检验。

## 2 结 果

2.1 不同组别小鼠生殖器官质量和系数变化 实验第 8 周,

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (30800920 30700669)

作者单位: 1. 中国医科大学公共卫生学院儿童少年卫生学教研室, 辽宁 沈阳 110001; 2. 沈阳药科大学

作者简介: 翟玲玲 (1977-), 女, 辽宁大连人, 讲师, 博士, 研究方向: 肥胖的内分泌调控。

3组小鼠睾丸、附睾和精囊腺相对、绝对质量均未见变化;实验第 19周, 3组小鼠睾丸、附睾和精囊腺绝对质量未见变化, 但 DD 小鼠睾丸系数和附睾系数分别为  $(0.62 \pm 0.08)$ ,  $(0.25 \pm 0.05)$  g/100 g 明显低于对照小鼠  $(0.75 \pm 0.07)$ ,  $(0.30 \pm 0.02)$  g/100 g ( $P < 0.01$ ); DD 小鼠睾丸系数明显低于 DD-R 小鼠  $(0.72 \pm 0.05)$  g/100g ( $P < 0.01$ )。

表 1 不同组别小鼠实验第 8、19周精子数、精子活动度比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	第 8 周		第 19 周	
	精子数 ( $\times 10^6$ /mL)	精子活动度 (%)	精子数 ( $\times 10^6$ /mL)	精子活动度 (%)
DD	60.35 ± 15.42	36.58 ± 11.95	62.17 ± 20.78	31.37 ± 13.86 <sup>a</sup>
DD-R	70.35 ± 21.02	46.35 ± 20.76	82.00 ± 33.83 <sup>a</sup>	44.63 ± 23.23
对照	56.57 ± 30.66	50.14 ± 19.51	51.56 ± 36.23	49.76 ± 21.71

注: 与对照组比较,  $aP < 0.05$ 。

2.3 不同组别小鼠实验第 8、19周性腺激素变化情况 (表 2) 实验第 8周, DD 小鼠血清雄激素、卵泡刺激素、黄体生成素和促性腺激素释放激素水平均低于对照小鼠, 其中 GnRH 水

2.2 不同组别小鼠实验第 8、19周精子数、精子活动度比较 (表 1) 实验第 19周, DD 小鼠和 DIO-R 小鼠的精子数均高于对照小鼠, 其中 DD-R 小鼠精子数明显高于对照小鼠 ( $P < 0.05$ ); DIO 小鼠和 DD-R 小鼠的精子活动度均低于对照组小鼠, 其中 DIO 小鼠的精子活动度明显低于对照小鼠 ( $P < 0.05$ )。

平明显低于对照小鼠 ( $P < 0.05$ ); 实验第 19周末, DD 小鼠和 DD-R 小鼠性激素水平均高于对照组, 其中 GnRH 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

表 2 不同组别小鼠实验第 8周性激素水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	E2 (pg/mL)	T (ng/mL)	LH (ng/mL)	FSH (mU/mL)	GnRH (mU/mL)
DD	221.69 ± 61.28	2.61 ± 0.80	861.47 ± 377.26	37.32 ± 27.42	17.82 ± 1.98 <sup>a</sup>
DD-R	261.36 ± 72.80	7.10 ± 2.43	2454.87 ± 505.05	41.54 ± 6.87	23.47 ± 2.53
对照	156.13 ± 16.48	3.62 ± 1.27	1731.46 ± 277.17	45.30 ± 2.65	33.46 ± 4.54

注: 与对照组比较,  $aP < 0.05$ 。

表 3 不同组别小鼠实验第 19周性激素水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	E2 (pg/mL)	T (ng/mL)	LH (ng/mL)	FSH (mU/mL)	GnRH (mU/mL)
DD	137.79 ± 13.13	3.44 ± 1.10	1431.16 ± 439.81	73.90 ± 27.42	48.74 ± 8.95 <sup>a</sup>
DD-R	178.66 ± 30.78	4.68 ± 1.68	1898.04 ± 696.84	36.90 ± 6.87	44.45 ± 4.35
对照	134.48 ± 22.13	2.68 ± 1.00	1080.31 ± 204.89	30.54 ± 2.65	27.12 ± 4.54

注: 与对照组比较,  $aP < 0.05$ 。

### 3 讨论

高脂饮食第 19周, DD 小鼠睾丸和附睾系数明显低于对照小鼠, 提示长期高脂饮食可能会抑制睾丸和附睾的生长发育; 第 8、19周 DD 小鼠的精子活动度明显低于对照小鼠。有研究发现, 由于男性精子质量问题导致的不育数量超过由于女性原因导致不育的 3 倍<sup>[5]</sup>。Magnusdottir 等<sup>[7]</sup>发现精子的密度与体质指数 (BMI) 呈负相关, 原因可能是机体通过影响雄激素分泌和精子获能, 最终抑制精子的活力, 但其确切机制目前尚不清楚。雄性生殖功能是在下丘脑-垂体-睾丸轴的内分泌调控下, 通过雄激素合成与分泌等一系列生理活动来完成<sup>[8]</sup>。实验第 8周, DIO-R 小鼠血清 GnRH, LH, FSH, T 水平下降, E<sub>2</sub> 水平上升, 原因可能在肥胖早期, 机体可能通过直接抑制 T 的分泌, 另一方面也可能 GnRH 水平下降, 抑制 LH 的分泌而间接抑制 T 的分泌, 由于 T 分泌减少以及 T 和 LH 的协同作用而抑制了幼年睾丸组织发育和功能发挥, 第 19周 DD 小鼠睾丸和附睾系数明显低于对照小鼠。第 19周, DD 小鼠性激素水平高于对照组, 可能由于各激素第 8周下降, 反馈到下丘脑, 使下丘脑 GnRH 分泌增加, 进而垂体 FSH 和 LH 分泌增高, 结果 T, E<sub>2</sub> 分泌也升高, 这可能是机体的自我调节, 但性激素水平升高未改善精子的质量。

### 参考文献

- [1] Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, et al Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis [J]. Clinical Endocrinology, 2005, 63(4): 381-394
- [2] Kort HI, Massey JB, Eskner CW, et al Impact of body mass index values on sperm quantity and quality [J]. J Androl 2006, 27(3): 450-452
- [3] Hammoud AO, Gibson M, Matthew Peterson C, et al Obesity and male reproductive potential [J]. American Society of Andrology, 2006, 27: 619-626
- [4] 翟玲玲, 赵剑, 姚兴家, 等. 肥胖与肥胖抵抗大鼠瘦素、胰岛素水平分析 [J]. 中国公共卫生, 2007, 23(7): 785-786
- [5] Yu Y, Deng C, Huang XF. Obese reversal by a chronic energy restricted diet leaves an increased Arc NPY/AgRP, but no alteration in POMC/CART mRNA expression in diet induced obese mice [J]. Behav Brain Res 2009, 205(1): 50-56
- [6] 刘舒瑜, 李芝兰, 骆晓红, 等. 可乐对小鼠精子质量影响 [J]. 中国公共卫生, 2008, 24(1): 77-79
- [7] Magnusdottir EV, Thorsleinsson T, Thorsleinsson S, et al Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility [J]. Hum Reprod 2005, 20: 208-215
- [8] 龚肇华, 江一平. 生殖生物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 258-259

收稿日期: 2010-07-01

(王奕编辑 郑新校对)