

肥胖对男性生殖的影响研究进展

张爱萍,郝永璐,王燕超,马鹏程,王一青

(兰州大学第一医院生殖医学专科医院,甘肃省生殖医学与胚胎重点实验室,兰州 730000)

【摘要】由于生活习惯和饮食结构改变,全球肥胖人口逐渐增多,发展中国家肥胖人群比率也大幅增加。肥胖者能量摄取和消耗失衡,脂肪积累过度,干扰人体正常代谢,引起心血管疾病和代谢综合征,还影响男性生殖内分泌调节,引起全身和局部的炎症反应以及过度的氧化应激和凋亡,损害精子生成及成熟的内环境,造成男性的性功能障碍,精子质量下降,生育能力降低。

【关键词】肥胖;男性;生殖

【中图分类号】R698⁺.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-07-15

Advance in the influence of obesity on male reproduction

Zhang Aiping, Hao Yonglu, Wang Yanchao, Ma Pengcheng, Wang Yiqing

(The Assisted Reproductive Medicine Center of The First Hospital of Lanzhou University;

Key Laboratory for Reproductive Medicine and Embryo of Gansu Province)

【Abstract】Due to the changes of living habits and diet structure, the number of obese people in the world is increasing gradually, and the proportion of obese people in developing countries is also increasing greatly. Obese people have unbalanced energy intake, excessive obesity accumulation, interfering the normal metabolism of human body, and causing cardiovascular diseases and metabolic syndrome. And the obesity can cause systemic and local inflammatory response, excessive oxidative stress and apoptosis, and damage the internal environment of spermatogenesis and maturation by affecting male reproductive endocrine regulation, resulting in male sexual dysfunction, decreased sperm quality and fertility.

【Key words】obesity; male; reproduction

肥胖日益成为全世界范围的公共卫生问题。根据世界卫生组织的数据,2014 年超重和肥胖已达到人群的 23%^[1]。预测肥胖人数将从 2005 年的 3.96 亿人增加到 2030 年的 5.73 亿人^[2]。在中国这样一个人口众多的发展中国家,超重或肥胖的成年男性比例从 2002 年到 2010 年增加了 25%以上。超重和肥胖的特点是过度的脂肪积累,通常以体质指数(body mass index, BMI)来评估, BMI ≥ 25 kg/m² 且 < 30 kg/m² 为超重, BMI ≥ 30 kg/m² 为肥胖。肥胖主要是由于生活习惯,特别是高能量饮食的过度消费和减少体力活动导致能量摄取和消耗之间不平衡,这种过多的脂肪积累会干扰身体健康,包括心血管疾病、2 型糖尿病、恶性肿瘤、神经退化和加速衰老,同

样也会对男性的生殖功能产生影响。肥胖会带来睾丸激素水平下降、精子生成受损、勃起功能障碍和性欲低下的巨大风险。肥胖已成为男性生育能力低下或不育的主要原因之一。肥胖对男性生殖的负面影响也成为生殖医学领域研究的热点。本研究就肥胖对男性生殖的影响及相关机制进行综述,为临床治疗肥胖相关的男性生育力低下提供相关理论依据。

1 肥胖对男性生殖功能的影响

流行病学研究了 BMI 和生育率之间的相关性,证明肥胖对男性生殖功能有影响。2007 年丹麦国家出生队列研究对 47 835 对夫妇进行了分析,发现男性 BMI 增加与生育不足相关,肥胖男性(BMI > 30 kg/m²)的校正比值比(adjusted odds ratio, AOR)为 1.53(95%CI=1.32~1.77)^[3]。挪威 1 项 26 303 例的母婴队列研究发现这一 OR 值在超重男性为 1.2(1.04~

作者介绍:张爱萍, Email: 1481708533@qq.com,

研究方向:生殖遗传学。

通信作者:王一青, Email: 511508864@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81960624)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210407.1424.002.html>

(2021-04-08)

1.38),肥胖男性为 1.36(1.13~1.63)。来自美国农业健康研究的数据也显示 BMI 增加与不孕症有关;BMI 增加 3 kg/m²,低生育风险增加 1.21(1.07~1.38)。实验和流行病学数据表明,男性生殖能力可以通过减轻肥胖和超重男性的体质量来改善。

1.1 肥胖与男性勃起功能障碍

肥胖影响男性的性功能及生活质量^[4-5]。超重和肥胖人群中勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)患病率增高^[6]。有研究发现,与正常 BMI 受试者相比,BMI 高于 28.7 kg/m² 的患者 ED 的患病风险率高出 30%,肥胖患者实施减重手术后可以维持或恢复男性的勃起功能,即肥胖的 ED 患者可通过手术减重来改善。Khoo J 等^[7]在 1 项随机对照试验中显示减少热量摄入和增加体力活动,对肥胖受试者的 ED 有改善,适度减肥(减重 10%)对性功能有益。最近的 Meta 分析显示,减肥手术可以显著提高国际勃起功能指数(international index of erection function, IIEF)^[8]。Dallal RM 等^[9]的研究表明,胃旁路手术也可能恢复严重的性功能障碍,体质量减轻程度能独立预测改善情况。中国肥胖 ED 患者的回顾性研究中, Li K 等^[10]证明了 Roux-en-Y 胃旁路术(Roux-en-Y gastric by-pass, RYGB)对勃起功能有益,并显示 IIEF 评分提高。此外,肥胖还通过心理影响造成勃起功能障碍^[11]。

1.2 肥胖与男性精液质量

肥胖对精液质量有显著负面影响,通常表现为精液参数较差,包括精子活力、浓度低于平均水平和精子正常形态率下降^[12-13]。Sermondade N 等^[14]发现肥胖男性比正常体质量者患少精子症或无精子症的风险增加,超重和肥胖男性与正常 BMI 男性相比,产生异常精子的风险明显升高。在对 25 项的研究,涉及 26 814 人的 Meta 分析中发现 BMI 每增加 5 个单位,精子计数、精子浓度和精子体积的 SMD 分别比正常体质量下降 2.4%、1.3% 和 2.0%。

精子 DNA 完整性检测被认为是一种有前途的评估男性生育力的指标^[15]。有研究发现体质量和精子 DNA 完整性之间有相关性,使用精子染色质结构(sperm chromatin structure assay, SCSA)分析精子 DNA 完整性时,与正常体质量男性相比,超重和肥胖男性的 DNA 损伤精子的比例明显更高。Mir J 等^[16]的研究募集 126 名肥胖男性,用精子染色质分散试验(sperm chromatin dispersion test, SCDT)分别检测减重前后精子 DNA 完整性,发现减重后 DNA 损伤的精子细胞减少和总的活动精子数增加。有调查表明,超重或肥胖的男性与正常 BMI 男性相比,精子浓度、精子活力、顶体反应下降,同时精子 DNA 损伤指数增高,形成的胚胎碎片率高,质量下降^[17]。Samavat J 等^[18]研究发现,超重男性减重后,精子 DNA 碎片减少。

2 肥胖影响男性生殖功能的机制

2.1 肥胖对 HPT 轴的影响

下丘脑以脉冲的方式释放促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)入垂体门静脉系统,与腺垂体促性腺激素细胞膜 G 蛋白耦联型 GnRH 受体结合,促使其合成和分泌卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。GnRH 的释放脉冲频率和振幅对 FH 和 LH 的合成与分泌至关重要,垂体水平调节睾丸功能主要是通过分泌 FSH 和 LH 来进行。LH 与睾丸间质细胞(又称 Leydig 细胞)的膜受体结合,刺激睾酮合成,影响管周细胞、支持细胞(又称 Sertoli 细胞)和生殖细胞发育^[19],间质细胞通过芳香化酶 P450 不可逆地将睾酮转化为 17 β -雌二醇;FSH 对精子发生的调节作用是通过生精小管的支持细胞介导的,FSH 与支持细胞膜受体结合,激活素和抑制素 B 分别对垂体产生正/负反馈。男性生殖功能包括新陈代谢,依赖下丘脑-垂体-睾丸轴(hypothalamic-pituitary-testis, HPT)的功能和反馈调节的正常运行^[20]。

肥胖男性体内多余的白色脂肪组织中芳香化酶活性过高,导致雄激素过度转化为雌激素。雌激素水平增高, GnRH 脉冲分泌改变, HPT 受抑制, FSH、LH 分泌减少,影响睾酮产生,从而对男性生殖功能产生负面效应。Smith JT 等^[21]研究发现肥胖小鼠的 GnRH 分泌减少,通过下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonad, HPG),最终引起睾酮分泌降低,从而影响雄性生殖功能。性激素失衡可能是导致男性不育或肥胖导致的生育不足的重要原因之一。

青春期的睾丸发育和成年期的精子发生维持都依赖于高水平的睾酮,正常睾丸内睾酮水平是血清睾酮水平的 50~94 100 倍。事实上,这种高水平的睾丸内睾酮是维持血-睾丸屏障、支持细胞之间的特异性细胞连接以及维持支持细胞和生殖细胞之间的细胞黏附所必需的。睾酮在减数分裂进程和精子细胞成熟过程中是必不可少的。与支持细胞相关的高水平睾酮在精子发生的不同阶段为发育中的生殖细胞构建了合适的内环境。此外,FSH 是支持细胞的另一个重要调节因子,调节功能与精子发生有关。因此,肥胖男性的低睾酮和 FSH 水平可能是精子发生受损的一个原因,并最终导致精子数量和生育能力下降。

2.2 肥胖与瘦素表达的关系

瘦素是由白色脂肪组织按储存的身体脂肪比例分泌的,调节机体的能量平衡和生殖功能。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

(或)导致与生殖相关的性激素分泌异常,进而引起男性不育症。

瘦素受体在下丘脑中表达,可以调节下丘脑弓状核 Kisspeptin 的分泌,影响 GnRH 的合成与释放,进而通过 HPT 调节男性生育功能。有研究提示 Kisspeptin 神经元是下丘脑内瘦素的直接目标。Kisspeptin 是转移抑制基因 Kiss1 的肽产物,它通过 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR) 54 发挥作用。瘦素能够调节下丘脑中 Kiss1 的表达,瘦素水平低会抑制 HPT 的功能;肥胖者体内脂肪过多导致瘦素浓度升高,此时瘦素受体受到高水平瘦素的长期作用,敏感性降低发生瘦素抵抗,间接降低 GnRH 神经元的活性,导致促 LHRH/LH 的脉冲幅度,对 HPT 产生抑制作用^[23],随之导致睾丸促凋亡途径上调,最终导致肥胖男性精子生成减少^[23]。

瘦素能通过血-睾丸屏障,其受体在睾丸组织中表达,通过与睾丸间质细胞受体的直接作用调节睾丸中类固醇的合成。男性体内高浓度的瘦素对睾丸间质细胞功能有抑制作用。循环中过量的瘦素可能是肥胖男性中雄激素减少的一个重要因素。有研究发现瘦素可直接抑制人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)对大鼠睾丸间质分泌睾酮的刺激作用,这可以解释与肥胖相关的某些形式的性腺功能减退。瘦素还可以损伤睾丸间质细胞的增殖,通过控制生殖细胞增殖/分化平衡影响睾丸的生精功能。

2.3 雄性激素变化对生殖的影响

睾酮是男性最重要的性激素,在睾丸发育、精子发生和维持正常的男性化过程中起重要作用。男性肥胖本身与血浆睾酮水平较低有关。肥胖男性中白色脂肪组织芳香化酶活性增加,将睾酮转化为雌激素。睾丸激素减少和雌激素增加扰乱了 HPG 的负反馈环,而 HPG 的负反馈环干扰精子发生的正常过程。睾丸激素分泌太少引起睾丸功能障碍,雄激素的减少会造成睾丸的生精功能下降、精液质量变差、性腺功能减退。

有研究提示,当高脂饲料喂养小鼠 8 周或 19 周时,小鼠平均体质量明显增加的情况下,睾丸、附睾的平均质量未发生显著变化(即相对质量显著降低),出现血浆睾酮水平较低,精子活力下降,睾丸间质细胞因凋亡增加而受^[24]。有学者对中国 1 166 位成年男性进行研究,结果提示肥胖与血清游离总睾酮、游离睾酮指数和睾酮分泌指数的降低有关^[25]。男性肥胖可能导致性腺功能减退,这是一种睾丸功能紊乱,与睾酮分泌降低有关。

2.4 肥胖对性激素结合球蛋白的影响

性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)作为性激素的转运体,主要由肝脏分泌,与循环中的性激素结合,调节血液中性激素的浓度,影响性激素生物利用度。

SHBG 对睾酮的亲合力高,对雌二醇的亲合力低,SHBG 与睾酮的结合不产生生物学效应,只有 1%~2% 的未结合游离睾酮具有生物学活性。SHBG 水平降低会导致游离睾酮水平增加,后者是芳香化酶转化为雌二醇的良好底物。肥胖者脂肪组织中芳香化酶活性增强,游离睾酮转化为雌二醇,高浓度雌二醇对 HPT 产生抑制作用。

SHBG 浓度与 BMI 呈负相关。国内学者 Saboor-Aftab SA 等^[26]对 223 名男性的研究发现肥胖组 SHBG 水平明显高于正常 BMI 组($P<0.05$)。此外,患有胰岛素抵抗并因此导致高胰岛素血症的肥胖男性更容易出现低 SHBG 浓度。

2.5 肥胖与炎症因子

肥胖会在体内产生一种慢性炎症状态,这种炎症状态会影响睾丸,肥胖导致睾丸中促炎细胞因子、炎症标志物和巨噬细胞浸润水平升高。

肥胖的情况下脂肪组织通过脂肪细胞的增生和肥大对额外营养物质的刺激作出反应^[27]。随着进行性脂肪细胞增大和肥胖,脂肪细胞的血液供应减少,导致缺氧^[28]。缺氧可诱导脂肪组织坏死和巨噬细胞浸润的诱因,引起促炎症介质的过度生成。最终导致脂肪组织的局部炎症,在体内产生一种慢性炎症状态^[29]。炎症介质中,巨噬细胞产生 3 种:肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和脂联素。促炎性细胞因子 TNF- α 能直接抑制 LH 功能,进而导致睾酮水平低下和男性生育能力低下^[30]。因此,肥胖男性血清中系统性炎症细胞因子的增加可在 HPT 的不同水平上导致雄激素产生的减少。

在睾丸中,促炎细胞因子可直接损害生精上皮。支持细胞对许多促炎细胞因子有反应,其中最显著的是白介素-1(interleukin-1, IL-1)、TNF- α 和干扰素。据推测,这些分子影响连接蛋白的表达和组装、肌动蛋白-肌球蛋白细胞骨架蛋白,从而诱导相邻支持细胞之间的细胞连接开放,导致生态位的紊乱对 136 个精子发生至关重要的生精上皮^[31]。

在附睾中,肥胖引起的促炎状态也可通过改变附睾内的环境,改变附睾内的附睾体含量,增加中性粒细胞和巨噬细胞进入附睾管腔,诱导男性生殖道严重炎症和氧化应激,损伤附睾上皮功能,导致细胞因子高表达和上皮细胞凋亡,阻碍精子成熟和受精能力。此外,阴囊区高脂肪含量导致阴囊温度升高,持续性腺热增加,损害精子生成。因此,肥胖改变了附睾中精子成熟的关键区域环境,最终导致精子质量差,包括精子活力降低,精子形态异常,顶体反应、膜脂改变, DNA 损伤增加。

此外,因为肝脏排出游离脂肪酸,循环中的三酰甘油促进脂肪组织释放细胞因子(IL-6),进而触发肝细胞表达和 C 反应蛋白释放^[32]。肥胖引起睾丸和生殖道的慢性炎症,直接

或间接损害睾丸组织,精子贮存的内环境平衡破坏,精子质量下降。

2.6 肥胖诱导氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)是由于抗氧化剂水平和活性氧(reactive oxygen species, ROS)之间的失衡而导致的一种状态。ROS 在生殖过程中影响体细胞和生殖细胞中的许多信号通路,直接作用于细胞信号通路蛋白,并通过不同 ROS 相关信号通路进行相互作用^[31]。ROS 对精子行使功能有重要作用。氧化剂/抗氧化剂平衡是维护正常睾丸功能的重要条件。当 ROS 的生成超过细胞的抗氧化能力时,它们就不再具有维持体内平衡的能力,这时就会出现氧化应激的情况。

ROS 可以损伤精子的不同部位,包括细胞核和线粒体 DNA,但与体细胞不同的是,成熟精子缺乏细胞质。由于细胞质是抗氧化物质的主要来源,成熟精子细胞质的缺乏导致抗氧化防御和内源性修复机制的缺失。精子质膜中含有大量多不饱和脂肪酸,它们对 ROS 非常敏感。在氧化应激条件下,精子中的 ROS 和睾丸组织中的脂质过氧化产物,如丙烯醛、丙二醛、4-羟基壬醛等^[34]的形成可改变蛋白结构和功能的蛋白聚合物^[35],影响线粒体复合体 I 结构和(或)功能,引起线粒体功能障碍。过量 ROS 的产生导致精子功能和受精能力改变。已知过量的 ROS 会导致精子核 DNA 损伤和精子线粒体突变。

ROS 水平的降低还会促进精子获能、顶体反应和超活化。此外,精浆含有多种酶和非酶的抗氧化剂^[36],它们能弥补抗氧化系统的不足。总的来说,抗氧化酶的降低或活性氧水平的升高会破坏精子的生理功能,影响精子的活力和受精过程。肥胖时机体的抗氧化能力降低,研究发现抗氧化剂谷胱甘肽在肥胖个体的血清和各种身体组织中含量降低^[37]。谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSS)是谷胱甘肽合成的关键酶。GSS 的减少可能直接限制谷胱甘肽的合成, GSS 水平降低能显著削弱肥胖男性精子中基于谷胱甘肽的抗氧化防御。肥胖男性由于精浆巨噬细胞活化增加导致氧化应激水平增加,从而损害精子 DNA 完整性。不育组的精子浓度和向前运动力明显低于有生育能力的对照组。不育组精子丙二醛和 ROS 水平明显高于对照组。不育组的过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平明显低于对照组,不育男性的 ROS 生成增加和抗氧化能力降低与精子浓度和活力呈负相关。

2.7 肥胖诱导细胞凋亡

细胞凋亡是细胞内程序激活的结果,导致细胞死亡而不引起炎症反应。睾丸间质细胞凋亡反映其退行性改变,同时也降低间质细胞睾酮的分泌。凋亡通过消耗多余的生殖细胞和去除异常精子来控制睾丸的功能很重要^[38],不适当的凋亡激活可能通过促进睾丸退化和降低睾酮生成在男性亚生育

中起直接作用,包括抗凋亡 Bcl2 和促凋亡 Bax 在内的一些关键蛋白似乎参与了凋亡途径的调控。在特定情况下,由于肥胖, Bax/Bcl2 比率增加^[39],导致线粒体膜通道中断、细胞色素 c 释放和 caspase-3 激活,进而导致 DNA 降解和凋亡,这表明生殖细胞凋亡与睾丸内减少密切相关。Sishi B 等^[40]研究证明,肥胖可能是睾丸细胞凋亡的介导因素,而睾丸细胞凋亡似乎是导致男性不育的原因之一。

肥胖已经发展到流行病的程度,肥胖对男性生殖功能的影响是多方面的,从全身到局部多因素、多途径损害重要的生精过程和成熟精子的功能,降低男性性功能,最终导致生育能力降低。研究肥胖影响男性生殖功能的机制,有利于临床上对此类人群进行对症治疗,改善精子质量,提高男性功能。

参 考 文 献

- [1] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766–781.
- [2] Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(9): 1431–1437.
- [3] Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in over-weight and obese couples[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(6): 1634–1637.
- [4] Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility[J]. *Cent European J Urol*, 2015, 68(1): 79–85.
- [5] Fullston T, Ohlsson-Teague EMC, Palmer NO, et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content[J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 4226–4243.
- [6] Di Vincenzo A, Busetto L, Vettor R, et al. Obesity, Male reproductive function and bariatric surgery[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 769.
- [7] Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, et al. Effects of a low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(9): 1396–1403.
- [8] Glina FPA, de Freitas Barboza JW, Nunes VM, et al. What is the impact of bariatric surgery on erectile function? A systematic review and meta-analysis[J]. *Sex Med Rev*, 2017, 5(3): 393–402.
- [9] Dallal RM, Chernoff A, O'Leary MP, et al. Sexual dysfunction is common in the morbidly obese male and improves after gastric bypass surgery[J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 207(6): 859–864.
- [10] Li K, Zhang P, Di J, et al. Significant improvement of erectile function after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese Chinese men

- with erectile dysfunction[J]. *Obes Surg*, 2015, 25(5): 838–844.
- [11] Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(24): 2978–2984.
- [12] Oliveira JBA, Petersen CG, Mauri AL, et al. Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study[J]. *Andrologia*, 2018, 50(3): e12889.
- [13] Ramaraju GA, Teppala S, Prathigudupu K, et al. Association between obesity and sperm quality[J]. *Andrologia*, 2018, 50(3): e12888.
- [14] Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(3): 221–231.
- [15] Aitken RJ, De Iulius GN. Origins and consequences of DNA damage in male germ cells[J]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 14(6): 727–733.
- [16] Mir J, Franken D, Andrabi SW, et al. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men[J]. *Andrologia*, 2018, 2018: e12957.
- [17] Soubry A, Guo L, Huang Z, et al. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: results from the TIEGER study[J]. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 51.
- [18] Samavat J, Cantini C, Lotti F, et al. Massive weight loss obtained by bariatric surgery affects semen quality in morbid male obesity: a preliminary prospective double-armed study[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(1): 69–76.
- [19] Walker WH, Cheng J. FSH and testosterone signaling in sertoli cells[J]. *Reproduction*, 2005, 130(1): 15–28.
- [20] Cominos AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(2): 153–174.
- [21] Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, et al. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse[J]. *J Neuroendocrinol*, 2006, 18(4): 298–303.
- [22] Cardoso AM, Alves MG, Mathur PP, et al. Obesogens and male fertility[J]. *Obes Rev*, 2017, 18(1): 109–125.
- [23] Kumari P, Jaiswar SP, Shankhwar P, et al. Leptin as a predictive marker in unexplained infertility in North Indian population[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): 28–31.
- [24] Zhao J, Zhai L, Liu Z, et al. Leptin level and oxidative stress contribute to obesity-induced low testosterone in murine testicular tissue[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 190945.
- [25] 熊世敏, 刘方苇, 史勇军, 等. 166 例成年男性肥胖与血清睾酮水平的关系[J]. *重庆医学*, 2018, 47(5): 580–583.
- [26] Saboor-Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3): 330–337.
- [27] Pini T, Parks J, Russ J, et al. Obesity significantly alters the human sperm proteome, with potential implications for fertility[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(4): 777–787.
- [28] Amaral A, Castillo J, Ramalho-Santos J, et al. The combined human sperm proteome: cellular pathways and implications for basic and clinical science[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(1): 40–62.
- [29] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue[J]. *Br J Nutr*, 2004, 92(3): 347–355.
- [30] Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, et al. Neonatal lipopolysaccharide exposure attenuates the homotypic stress-induced suppression of LH secretion in adulthood in male rat[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27(4): 345–349.
- [31] Zhang H, Yin Y, Wang G, et al. Interleukin-6 disrupts blood-testis barrier through inhibiting protein degradation or activating phosphorylated ERK in Sertoli cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4260.
- [32] Zhang S, Liu Q, Wang J, Harnish DC. Suppression of interleukin-6-induced C-reactive protein expression by FXR agonists[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2): 476–479.
- [33] Zhang J, Wang X, Vikash V, et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4350965.
- [34] Gujjala S, Putakala M, Gangarapu V, et al. Protective effect of Caralluma fimbriata against high-fat diet induced testicular oxidative stress in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 167–176.
- [35] Pini T, Parks J, Russ J, et al. Obesity significantly alters the human sperm proteome, with potential implications for fertility[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(4): 777–787.
- [36] Adewoyin M, Ibrahim M, Roszaman R, et al. Male infertility: the effect of natural antioxidants and phytochemicals on seminal oxidative stress[J]. *Diseases*, 2017, 5(1): 9.
- [37] Norris KM, Okie W, Kim WK, et al. A high-fat diet differentially regulates glutathione phenotypes in the obesity-prone mouse strains DBA/2J, C57BL/6J, and AKR/J[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(12): 1316–1324.
- [38] Shaha C, Tripathi R, Mishra DP. Male germ cell apoptosis: regulation and biology[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2010, 365(1546): 1501–1515.
- [39] Zhao L, Gu Q, Xiang L, et al. Curcumin inhibits apoptosis by modulating Bax/Bcl2 expression and alleviates oxidative stress in testes of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 1099–1105.
- [40] Sishi B, Loos B, Ellis B, et al. Diet-induced obesity alters signalling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model[J]. *Exp Physiol*, 2011, 96(2): 179–193.