

Asprosin 在性腺发育及其功能调节中的研究进展

任 洁综述,秦 洁审校

【摘要】 Asprosin 是一种脂肪细胞源性细胞因子,研究表明 Asprosin 在糖尿病、代谢综合征、食欲调控及肿瘤的发生发展等多种生理及病理过程中发挥作用。近年来,有多项研究发现 Asprosin 可通过调控下丘脑-垂体-睾丸轴、调节生精过程、调节卵泡发育和成熟过程,从而调节机体性腺激素水平及其功能。多囊卵巢综合征是一种常见的内分泌妇科疾病,研究发现 Asprosin 对于多囊卵巢综合征的卵泡发育具有一定的调节作用。因此,Asprosin 有望作为一种新的性腺发育及性腺功能评价的关键分子,成为临床治疗不孕不育症新的干预靶点。文章主要就 Asprosin 性腺发育及其功能调节中的研究进展进行综述。

【关键词】 Asprosin; 睾丸生精; 卵泡发育; 多囊卵巢综合征

【中图分类号】 R588

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2023)02-0173-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.02.013

Research progress of Asprosin in gonadal development and its function regulation

REN Jie reviewing, QIN Jie checking

(Department of Endocrinology, The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

【Abstract】 Asprosin is an adipocyte-derived cytokine and plays a role in various physiological and pathological processes, such as diabetes mellitus, metabolic syndrome, appetite regulation, and tumor development. In recent years, several studies have found that Asprosin can regulate the gonadal hormone levels and their function by regulating the hypothalamic-pituitary-testicular axis, spermatogenesis process, and follicle development and maturation process. Polycystic ovarian syndrome is a common endocrine-gynecological disease. Asprosin regulates the follicular development in polycystic ovarian syndrome. Therefore, Asprosin is expected to serve as a new key molecule for gonadal development and gonad function evaluation, and become a new intervention target for the clinical treatment of infertility. Here, we review the research progress of Asprosin in gonadal development and its functional regulation.

【Key words】 Asprosin; testicular spermatogenesis; follicle development; polycystic ovary syndrome

0 引 言

Asprosin 最早是在研究新生儿早衰综合征时被发现,并被命名为白脂素,是一种由原纤维蛋白-1 (Fibrillin-1, FBN1) 基因编码的新型脂肪细胞源因子,主要由白色脂肪合成和分泌, FBN1 被 Furin 酶切割裂解形成 Asprosin, Asprosin 具有昼夜节律,其分泌水平受饮食和运动影响,以嗅觉受体 OLFR734 为受体,到达肝、大脑、肌肉及胰腺等多个器官发挥作用,调节肝糖生成,维持葡萄糖稳态。多项研究已证实

Asprosin 与糖脂代谢、胰岛素抵抗及摄食中枢的调控相关,其与冠心病、缺血性脑血管病等也存在相关性。近年来,有研究发现 Asprosin 在性腺细胞的发育及性功能的调控中也具有重要作用,主要表现在激活下丘脑-垂体-性腺轴、促进卵泡细胞的分化与增殖进而调控性腺激素及其功能。本文对 Asprosin 对性腺的发育过程及功能调控进行综述,为临床中不育及不孕症的治疗和干预提供新的思路。

1 Asprosin 对下丘脑-垂体-性腺轴的影响

已有研究证实,约四分之一的男性不育症患者的病因是精子质量下降(包括生精功能受损、精子数量减少、精子形态异常),下丘脑-垂体-睾丸轴的主要任务是控制参与男性生殖系统的激素的分泌,确保健康精子细胞的形成和成熟,并执行生殖

基金项目:山西省研究生教育创新项目(2022Y394)

作者单位:030012 太原,山西医科大学第五临床医学院(山西省人民医院)内分泌科(任 洁、秦 洁)

通信作者:秦 洁, E-mail: hopejieqin@sohu.com

功能, HPT 轴的破坏可能导致生殖腺不能产生睾酮和精子。有研究发现, 在小鼠侧脑中灌注 Asprosin 可增加下丘脑中的促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) mRNA 和蛋白质表达, 从而激活下丘脑-垂体-睾丸轴, 使血清黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和睾酮水平升高, 而卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 并无明显变化^[2-4]。LH 和睾酮可通过不同的转录途径参与大鼠未成熟间质细胞功能的调节^[5], FSH 对睾丸干/祖细胞具有直接刺激作用, 促进细胞增殖, 其对卵巢和子宫干/祖细胞也有类似的作用^[6]。

此外, 研究也证实了 Asprosin 可增加小鼠的精子密度、活力和进行性运动, 且增加程度呈 Asprosin 剂量依赖性^[7]。OLFR734 作为一种 Asprosin 的受体, 在下丘脑及睾丸组织中高表达^[8-10]。Wei 等^[11]研究结果认为 Asprosin-OLFR734 信号对体重、睾丸重量、睾丸形态、睾丸组织学、精子数量、精子活力和精子形态无影响, 但对 OLFR734 基因敲除大鼠和正常大鼠给予外源性 Asprosin 可显著提高精子的进行性运动能力和生育能力^[11]。精子总数、精子密度和进行性精子运动能力是影响生育能力的最重要参数之一^[12], 精子的进行性运动能力表明精子运动活跃, 这在男性生殖过程具有重要作用^[11]。此外, 精子进入女性生殖道后需要足够的 ATP 提供能量, 研究证实, Asprosin-OLFR734 可激活 cAMP 信号通路, 而且可促进男性精子的进行性运动, 提高男性的生育能力^[13]。cAMP 通路是参与支持细胞增殖的主要信号转导通路^[14], cAMP 在精子获能过程中十分重要, 参与调节肌动蛋白聚合和运动^[15]。对大鼠予以 Asprosin 干预后, 其精子中的 ATP 和 cAMP 水平有了明显提升, 精子进行性运动能力和受精能力恢复。这些研究结果提示 Asprosin 在男性不育症中具有潜在意义, 并可能成为预防和治疗男性性功能障碍的又一新靶点。

2 Asprosin 对睾丸生精过程的影响

在睾丸的生精过程中, 需要多种关键细胞因子的共同作用, 如胰岛素能上调葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT)-8 的表达, 有助于葡萄糖输送到睾丸间质细胞和支持细胞, 这对性激素合成及生精过程至关重要^[16-17]。Asprosin-OLFR734 信号可诱导胰岛素介导的 GLUT8 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 活性增加, 促进睾丸摄取葡萄糖和将葡萄糖转化为乳酸, 同时, 还可诱导单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter

protein, MCT) 2 和 MCT4 介导的乳酸从支持细胞向发育中的生殖细胞转运, 为生殖细胞提供营养支持, 从而使小鼠睾丸生精能力增强。给予大鼠外源性 Asprosin 干预后, 可导致大鼠类固醇脱氢酶 (Steroid dehydrogenase, 3 β HSD 和 17 β HSD) 表达增加, 促进睾丸中睾酮的合成^[18]。这就表明, Asprosin 可能对类固醇合成及生精过程有一定的调节能力。Maurya 等^[18]通过检测不同发育阶段的小鼠睾丸中 Asprosin 表达的变化发现, 在生殖活跃期的小鼠中, Asprosin 的表达最高, 而在老龄小鼠睾丸中, 随着睾酮生成、睾丸葡萄糖和 OLFR734、胰岛素受体、GLUT-8 表达的下降, Asprosin 的表达显著下降, 随之产生精子的能力下降。这就提示我们, 随着年龄的增长, Asprosin 及其受体 OLFR734 表达的显著下降可能是睾丸功能减退的原因之一。

3 Asprosin 对卵泡发育过程的影响

原纤维蛋白-1 (FBN1) 是一种存在于白膜、卵巢间质和卵泡膜层的结构蛋白, 在微纤维的结构形成中起主要作用, 并作为生长因子信号^[19]。Meng 等^[20]研究发现, 卵母细胞 Furin 酶的表达缺失可导致小鼠早期次级卵泡细胞分化停止, 从而导致女性不育。因此, Asprosin 可能对卵泡发育具有一定的促进作用。在水牛卵泡膜细胞 (thecal cells, TC) 中发现, Asprosin 不影响孕酮的产生, 但在 LH 存在的情况下可增加睾酮的产生, 并且在体内给予 Asprosin 可诱导卵泡生长。OR4M1 是 OLFR734 的一种同源受体, 主要表达于牛卵巢的颗粒细胞 (granulosa, GC) 和 TC 中^[21], 因此, 更加证实了 Asprosin 可能在卵泡生长发育过程中具有一定作用^[22]。Prodoehl 等^[19]发现, 在较大的窦性卵泡中, FBN1 蛋白表达于上皮颗粒层, 并在大部分内膜层高度表达, 而卵泡内膜层对于卵泡成熟过程中所需营养物质的运输起到了至关重要的作用。

此外, 有研究证实, Asprosin 可通过 TC 增加 LH 合成, 首次证明 Asprosin 对卵泡功能有直接影响。Asprosin 可增强 LH 诱导的 TC-雄烯二酮的产生, 减少了胰岛素样生长因子 (insulinlike growth factor, IGF)-1 诱导的 TC 增殖。FBN1、Furin 和 OR4M1 的发育调节以及 Asprosin 对 TC 的直接影响表明 Asprosin 可能是一种新的卵泡功能调节因子^[21]。Jones 等^[23]通过研究 Asprosin 在哺乳动物卵泡细胞功能中的作用表明, FBN1 在 TC 中的表达明显高于 GC, 但在大小卵泡之间无明显差异。Hatzirodos 等^[24]检测了不同妊娠阶段和成年牛和胎牛卵巢中

FBN1 的表达,结果表明,FBN1 作为 Asprosin 的前体,其在成年牛卵巢间质中的表达量大于胎牛卵巢,FBN1 介导的 TGF- β 途径在卵巢及胎儿发育过程中有着重要的作用。同时,有研究发现,妊娠期胎牛卵巢间质的表达量增加^[25]。这提示我们,卵巢 FBN1 基因表达可能作为 Asprosin 在卵巢内的表达的一种基础。这表明,Asprosin 可能直接促进 TC 分化,因此 Asprosin 可能作为卵巢功能的新的调节靶点^[19],而 Asprosin 对于卵泡细胞是否具有直接刺激作用及其相关机制仍有待进一步探讨。Leonard 等^[26]通过对比女性是否口服避孕药(oral contraceptive, OC)及卵泡不同阶段(卵泡早期、卵泡晚期及黄体期)的血浆 Asprosin 水平发现,OC 使用者血浆 Asprosin 水平明显下降,同时,OC 使用者的 Asprosin 在早期卵泡等效时间点最高,但非 OC 使用者在黄体中期最高,表明血浆 Asprosin 浓度可能存在月经周期的时相依赖性变化。因此,我们猜测 Asprosin 对于卵泡不同阶段的发育有着一定的作用。

Ouni 等^[27]研究了不同年龄、卵泡期的卵巢细胞外基质中 FBN-1 的水平,发现 FBN-1 水平与年龄有关,从青春期前,卵泡激活后,卵巢组织中的 FBN-1 水平升高,到育龄期并没有明显变化,而到绝经期后,FBN-1 水平下降一半,因此,Asprosin 水平随年龄增长而下降也可能成为卵巢功能逐渐退化的原因之一。Zhai 等^[28]的研究首次证明,趋化因子-2 (CCL2)和 FBN1 可作为预防猪卵巢细胞凋亡中的重要调节因子。CCL-2 作为一种常见的炎症介质,有报道称,在慢性睾丸炎症中,CCL-2 可诱导睾丸间质内炎症细胞的迁移和渗出^[29]。因此,我们推测,CCL-2 也可作为一种关键的检测分子。FBN1 有 66 个外显子,而 FBN2 有 65 个外显子,并有一个类似 Asprosin 的序列 (Placensin)。FBN2 在妊娠早期的细胞滋养层中表达,并在细胞滋养层分化和融合后的细胞滋养层和合体滋养层细胞中表达^[30]。这一结果表明,Furin 在人类滋养层合体化过程中具有重要作用^[31]。

4 Asprosin 对多囊卵巢综合征的影响

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种以能量代谢紊乱为表现的妇科综合征^[3],其主要表现为月经紊乱、不孕、高雄激素血症 (hyperandrogenemia, HA)、多囊卵巢形态 (polycystic ovary morphology, PCOM) 和代谢异常^[32]。有研究证实,卵巢和肾上腺有胰岛素受体表达,PCOS 患者多有高胰岛素血症或胰岛素抵抗,高胰岛素水平可

促进卵巢睾酮的产生,当睾酮水平过高时可导致女性出现月经紊乱、多毛、痤疮、不孕等表现^[33]。数据表明,女性血浆 Asprosin 水平升高与患 PCOS 的风险呈正相关,并与 PCOS 女性的游离睾酮指数^[2]和总睾酮呈正相关^[4]。此外,研究发现,PCOS 患者血清 Asprosin 水平与卵巢颗粒细胞分泌的雌二醇呈正相关,但与性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 及泌乳素 (prolactin, PRL) 呈负相关^[4]。

Deniz 等^[3]发现亚抑素 (Subpatin) 水平降低和 Asprosin 水平升高在 PCOS 的发病过程中有重要作用,且 PCOS 患者的 Asprosin/Subpatin 比值大于 3。PCOS 患者的 Asprosin、硫酸脱氢表雄酮 (DHEA-SO₄) 水平显著高于健康人群,但亚抑素水平较低。Asprosin 和亚抑素与 FSH 相关,随着 FSH 的增加,Asprosin 显著增加,而亚抑素水平显著降低。而 FSH 可时间依赖性的方式促进孕酮和雌二醇的产生,同时,FSH 还可通过 ERK1/2 信号促进卵泡颗粒细胞 (GC) 中增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达和性激素生成^[34]。而研究发现,PCOS 患者的 LH 水平升高更为明显,LH 与 FSH 比值升高。这一表现可能是 PCOS 患者出现排卵障碍的原因之一。PCOS 患者的 LH/GnRH 脉冲式分泌持续升高,将导致高雄激素血症和卵泡成熟障碍。同时,血浆 Asprosin 水平也可能是多囊卵巢综合征的独立危险因素,并且它们可能是 PCOS 诊断和随访中新的指标。

5 结 语

Asprosin 是一种新发现的细胞因子,不仅参与机体能量代谢等过程,其对于睾丸生精及卵巢发育甚至妊娠过程都有一定的作用,而目前对于 Asprosin 与 PCOS 的相关性研究结果并不一致,需要更多的临床实验数据证实。而当机体出现能量代谢障碍,如 2 型糖尿病或肥胖症时,性腺功能减退逐渐成为其常见的并发症之一,Asprosin 对于性腺的综合作用仍有待进一步研究。在不孕症的研究中,Asprosin 具有良好的研究前景,有望成为一个新的干预靶点,为不孕症的治疗带来新的希望。

【参考文献】

- [1] Antinozzi C, Lista M, Caponecchia L, et al. Exploratory Analysis in the Differences in Blood Serum and Seminal Plasma of Adipose-Tissue Related Peptides in Obese and Non-Obese Men and Their Correlations With Semen Parameters[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 681939.
- [2] Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, et al. Asprosin: a novel peptide

- hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019,35(3):220-223.
- [3] Deniz R, Yavuzkir S, Ugur K, *et al.* Subfatin and asprosin, two new metabolic players of polycystic ovary syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021,41(2):279-284.
- [4] Li X, Liao M, Shen R, *et al.* Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2018,2018:7375294.
- [5] Li X, Zhu Q, Wen Z, *et al.* Androgen and Luteinizing Hormone Stimulate the Function of Rat Immature Leydig Cells Through Different Transcription Signals[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12:599149.
- [6] Patel H, Bhartiya D. Direct action of FSH on testicular stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019,10(1):261.
- [7] Keskin T, Erden Y, Tekin S. Intracerebroventricular asprosin administration strongly stimulates hypothalamic-pituitary-testicular axis in rats[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021,538:111451.
- [8] Duerschmid C, He Y, Wang C, *et al.* Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (12): 1444-1453.
- [9] Kocaman N, Kuloglu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model[J]. *Tissue Cell*, 2020,66:101397.
- [10] Romere C, Duerschmid C, Bournat J, *et al.* Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone[J]. *Cell*, 2016, 165(3):566-579.
- [11] Wei F, Long A, Wang Y. The Asprosin-OLFR734 hormonal signaling axis modulates male fertility[J]. *Cell Discov*, 2019,5:55.
- [12] Cicek O, Kaya G, Alyuruk B, *et al.* The association of seminal oxidation reduction potential with sperm parameters in patients with unexplained and male factor infertility[J]. *Int Braz J Urol*, 2021,47(1):112-119.
- [13] Balbach M, Beckert V, Hansen J N, *et al.* Shedding light on the role of cAMP in mammalian sperm physiology[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018,468:111-120.
- [14] Meroni SB, Galardo MN, Rindone G, *et al.* Molecular Mechanisms and Signaling Pathways Involved in Sertoli Cell Proliferation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019,10:224.
- [15] Chiarante N, Alonso C, Plaza J, *et al.* Cyclic AMP efflux through MRP4 regulates actin dynamics signalling pathway and sperm motility in bovines[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):15619.
- [16] Banerjee A, Anuradha, Mukherjee K, *et al.* Testicular glucose and its transporter GLUT 8 as a marker of age-dependent variation and its role in steroidogenesis in mice[J]. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol*, 2014,321(9):490-502.
- [17] Choubey M, Ranjan A, Bora PS, *et al.* Role of adiponectin as a modulator of testicular function during aging in mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019,1865(2):413-427.
- [18] Maurya S, Singh A. Asprosin modulates testicular functions during ageing in mice [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2022,323-324:114036.
- [19] Prodoehl MJ, Irving-Rodgers HF, Bonner WM, *et al.* Fibrillins and latent TGFbeta binding proteins in bovine ovaries of offspring following high or low protein diets during pregnancy of dams[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009,307(1-2):133-141.
- [20] Meng TG, Hu MW, Ma XS, *et al.* Oocyte-specific deletion of furin leads to female infertility by causing early secondary follicle arrest in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2017,8(6):e2846.
- [21] Maylem E, Spicer LJ, Batalha I, *et al.* Discovery of a possible role of asprosin in ovarian follicular function[J]. *J Mol Endocrinol*, 2021,66(1):35-44.
- [22] Maylem E, Spicer LJ, Atabay EP, *et al.* A potential role of fibrillin-1 (FBN1) mRNA and asprosin in follicular development in water buffalo[J]. *Theriogenology*, 2022,178:67-72.
- [23] Jones A, Shikanov A. Follicle development as an orchestrated signaling network in a 3D organoid[J]. *J Biol Eng*, 2019,13:2.
- [24] Hatzirodos N, Bayne RA, Irving-Rodgers HF, *et al.* Linkage of regulators of TGF-beta activity in the fetal ovary to polycystic ovary syndrome[J]. *FASEB J*, 2011,25(7):2256-2265.
- [25] Hatzirodos N, Hummitzsch K, Irving-Rodgers HF, *et al.* Transcript abundance of stromal and thecal cell related genes during bovine ovarian development [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (3):e213575.
- [26] Leonard AN, Shill AL, Thackray AE, *et al.* Fasted plasma asprosin concentrations are associated with menstrual cycle phase, oral contraceptive use and training status in healthy women[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2021,121(3):793-801.
- [27] Ouni E, Bouzin C, Dolmans MM, *et al.* Spatiotemporal changes in mechanical matrisome components of the human ovary from prepuberty to menopause [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35 (6): 1391-1410.
- [28] Zhai B, Liu H, Li X, *et al.* BMP15 prevents cumulus cell apoptosis through CCL2 and FBN1 in porcine ovaries[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013,32(2):264-278.
- [29] Guazzone VA, Jacobo P, Theas MS, *et al.* Cytokines and chemokines in testicular inflammation: A brief review[J]. *Microsc Res Tech*, 2009,72(8):620-628.
- [30] Yu Y, He JH, Hu LL, *et al.* Placensin is a glucogenic hormone secreted by human placenta [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21 (6):e49530.
- [31] Zhou Z, Zhang Q, Lu X, *et al.* The proprotein convertase furin is required for trophoblast syncytialization [J]. *Cell Death Dis*, 2013,4:e593.
- [32] Jiang Y, Liu Y, Yu Z, *et al.* Serum asprosin level in different subtypes of polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2021,67(4):590-596.
- [33] 董思彤, 贾双硕, 王秀霞. 白脂素功能及其在多囊卵巢综合征中的作用[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021,37(8):869-871.
- [34] Liu YX, Zhang Y, Li YY, *et al.* Regulation of follicular development and differentiation by intra-ovarian factors and endocrine hormones[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 24 (5): 983-993.

(收稿日期:2022-12-18; 修回日期:2023-01-18)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一起)