

## 综述

# 雄激素及其受体在肥胖、肥胖相关疾病及糖脂代谢紊乱中的作用

尹利军, 王晓慧\*

上海体育学院运动科学学院, 上海 200438

**摘要:** 雄激素在肥胖及肥胖相关疾病如糖尿病、代谢综合征、动脉粥样硬化、高血压、心血管疾病等的发生及肥胖的糖脂代谢紊乱中的作用受到越来越多的关注。雄激素的作用主要通过雄激素受体(Androgen Receptor, AR)介导, AR属于核受体超家族成员, 在骨骼肌、肝脏、脂肪、脑等组织中均有分布和表达。低水平的睾酮和AR功能缺失能促进肥胖及其相关疾病的发生, 诱导糖脂代谢的紊乱。睾酮/AR能调控几乎所有与糖脂代谢、肥胖相关疾病发生有关的途径, 包括糖脂代谢关键酶和关键蛋白、核转录因子(PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、FoxO1)、炎症反应、下丘脑的瘦素敏感性、脂肪细胞的增殖和分化、线粒体功能和血管内皮细胞功能。此外, 与男性不同, 高水平雄激素的女性可出现肥胖及糖脂代谢的紊乱, 其机制还不清楚。本文主要就雄激素和AR在男性肥胖及其相关疾病的发生以及糖脂代谢紊乱中的作用及机制作一综述。

**关键词:** 雄激素; 雄激素受体; PPAR $\gamma$ ; LXR $\alpha$ ; FoxO1; 脂肪和炎症因子; 糖脂代谢酶

**中图分类号:** Q459

## Research advance in the effects of androgen and its receptor on the development of obesity, obesity-related diseases and disorders of glucose and lipid metabolism

YIN Li-Jun, WANG Xiao-Hui\*

School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China

**Abstract:** Recently, there has been a growing interest in the roles of androgen in the development of obesity and obesity-related diseases such as diabetes, metabolic syndrome, atherosclerosis (AS), hypertension and cardiovascular diseases, as well as in the disorders of glucose and lipid metabolism. Androgen exerts its biological role mainly through binding to the androgen receptor (AR), one of the nuclear receptors widely expressed in multiple tissues such as the skeletal muscle, liver, adipose tissue and brain. Low testosterone and AR deficiency result in obesity, obesity-related diseases and metabolic disorders. Androgen regulates almost all the intracellular transduction pathways related to glucose and lipid metabolism, including key metabolic enzymes/proteins, nuclear transcription factors (PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and FoxO1), inflammation, leptin sensitivity of hypothalamus, proliferation and differentiation of adipocyte, mitochondrial function and vascular endothelial function. In addition, females with high androgen are more likely to develop obesity as well as glucose and lipid metabolism disorders, while the underlying mechanisms remain unclear. This review focuses on the role and underlying mechanisms of androgen and AR in the development of obesity and obesity-related diseases as well as glucose and lipid metabolism disturbance in men.

**Key words:** androgen; androgen receptor; PPAR $\gamma$ ; LXR $\alpha$ ; FoxO1; adipokine and inflammatory factor; enzyme of glucose and lipid metabolism

肥胖及其相关疾病如代谢综合征、脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、冠心病、高血压等已成为全球流行的疾病, 严重威胁人的健康。大量的文献证明, 肥胖及其相关疾病的男性患

Received 2017-11-07 Accepted 2018-01-05

\*Corresponding author. Tel: +86-21-51253520; E-mail: wangpan96@126.com

者和雄性动物的血清睾酮水平常显著降低, 且与糖脂代谢紊乱、肥胖及其相关疾病的发生和严重程度密切相关<sup>[1-6]</sup>; 而外源补充睾酮能缓解肥胖及其相关疾病的发生、发展, 改善糖脂代谢<sup>[2, 7, 8]</sup>, 这证实了雄激素在这些疾病的发生及其糖脂代谢调控中的重要作用。

雄激素主要通过雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合来实现其多种生物学作用, 包括促进男性性器官成熟、维持男性第一、二性征, 增强肌肉质量和力量、增加骨密度; 而雄激素对糖脂代谢的调控也主要通过 AR 介导<sup>[9-11]</sup>。AR 属于核受体超家族中的一员, 除了在生殖系统高表达外, 还在脂肪组织、骨骼肌、肝、脾和大脑中均有分布和表达。随着肥胖的流行和人口老龄化, 雄激素缺乏已成为威胁中老年男性身心健康的一个全球问题, 但外源补充雄激素有较严重和广泛的副作用, 从而限制了它的广泛使用。近年来 AR 调节剂, 特别是具有组织特异性的新型非甾体类选择性 AR 调节剂已成为研究热点。目前, 已合成用于治疗肌肉流失、骨质丢失的新型选择性 AR 调节剂<sup>[12, 13]</sup>, 但尚缺乏针对改善糖脂代谢、防治肥胖及其相关疾病的 AR 调节剂的报道, 这是今后治疗肥胖及其相关疾病的一个新方向<sup>[13]</sup>。

比较有意思的是, 尽管女性体内的雄激素水平低 (来自于肾上腺), 约是男性的十分之一, 但也能调控女性的糖脂代谢, 且该作用与 AR 密切相关。然而与男性不同, 雄激素水平过高而非过低的女性, 如多囊卵巢综合征患者, 可出现肥胖、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗以及糖尿病等肥胖相关疾病<sup>[4, 5, 14]</sup>。本文主要就雄激素和 AR 在男性肥胖及其相关疾病的发生以及糖脂代谢紊乱中的作用及其机制作一综述, 并简要介绍雄激素和 AR 对女性糖脂代谢的影响, 以期防治肥胖、糖尿病、代谢综合征、AS、冠心病等慢性病提供新靶点。

## 1 雄激素和AR在男性肥胖及肥胖相关疾病的发生、糖脂代谢紊乱中的作用

血清睾酮水平低下时, 无论是性腺机能减退的男性、接受去雄激素治疗 (去势手术和 AR 拮抗剂氟他胺等) 的前列腺癌患者还是睾丸雌性化的雄性小鼠<sup>[15]</sup>, 都出现了肥胖 (特别是中心性肥胖)、高血糖、高血脂 [甘油三酯 (triglycerides, TG)、胆固醇和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 增

加、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 降低] 和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。高血糖、高血脂, 特别是 IR (即尽管胰岛素水平增加, 但其降血糖的作用却减弱) 在肥胖及其相关疾病的发生、发展中具有非常重要的作用。IR 是肥胖患者发生糖尿病、代谢综合征等肥胖相关疾病的中心环节, 因为它一方面升高血糖, 诱导代谢综合征和糖尿病的发生; 另一方面, 它还会使脂代谢也出现紊乱, 使过多的脂质沉积在肝、动脉血管壁内, 促进脂肪肝和 AS 的发生<sup>[15]</sup>。男性睾酮水平每下降 25%, IR 的患病风险增加两倍<sup>[9]</sup>; 睾酮水平低下的男性患者代谢综合征的相对危险度 (odd risk, OR) 是 2.63 (95% 可信区间 1.56~4.61)<sup>[11]</sup>。所以, 血清睾酮的低下可导致肥胖、代谢综合征、糖尿病、AS、高血压等疾病的患病风险显著增加<sup>[1-3, 5-7, 15-17]</sup>。而雄激素的替代治疗能显著改善上述异常情况, 如性腺功能减退的青年男性、睾酮水平较低的男性肥胖患者和老年男性补充雄激素后, 其脂肪量、内脏脂肪量<sup>[18]</sup>、腰围、腰臀比<sup>[16]</sup>、血糖、血脂均降低、IR 改善以及糖尿病、代谢综合征、AS、高血压和心血管疾病的患病风险降低<sup>[2, 7-9, 16, 19]</sup>, 这证实了低水平睾酮是导致男性出现肥胖及其相关疾病、诱导糖脂代谢紊乱的原因之一。

不仅雄激素, AR 的异常也能导致肥胖患者出现糖脂代谢紊乱、并发糖尿病等肥胖相关疾病。如上述的睾丸雌性化雄性小鼠 (血清睾酮水平和 AR 功能都很低) 出现了糖脂代谢紊乱、脂肪肝和主动脉的脂质条纹增多等症状<sup>[15]</sup>。在 AR 基因敲除 (AR gene knockout, ARKO) 小鼠的研究中也证实了 AR 在糖脂代谢中的调控作用。全敲的 ARKO 小鼠, 某些组织特异性的 ARKO 小鼠如肝特异性、下丘脑特异性和神经细胞特异性的 ARKO 小鼠, 都出现了肥胖, 血清 TG、游离脂肪酸、胰岛素和瘦素的水平均显著升高, 但血清脂联素水平增加或降低<sup>[10, 20]</sup>。脂肪细胞特异性 ARKO 小鼠虽然体重正常、没有出现肥胖, 但喂以高脂饲料后, 该小鼠更容易发生中心性肥胖、糖耐量受损、高血糖、胰岛素分泌受损, 甚至脂肪肝<sup>[9, 10, 21]</sup>。比较有意思的是, 骨骼肌特异性 ARKO 小鼠的内脏脂肪减少, 推测其原因可能是骨骼肌 AR 敲除使骨骼肌向慢肌纤维转化即有氧化型肌肉增多, 导致能量消耗增加所致<sup>[10, 22]</sup>。而巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞特异性的 ARKO 对小鼠的脂肪分布和糖脂代谢无显著影响<sup>[10]</sup>。以上对 ARKO 小鼠的研究表明, AR 对糖脂代谢的调控

作用是有组织差异性的，即某些组织如骨骼肌、脂肪、肝和下丘脑的 AR 在糖脂代谢、肥胖及其相关疾病的发生和发展起重要作用，而其他组织中的 AR 无此作用。

## 2 雄激素和AR降低男性肥胖及肥胖相关疾病的发生、改善糖脂代谢紊乱的机制

### 2.1 雄激素和AR调控糖脂代谢的关键酶和关键蛋白

#### 2.1.1 调控糖代谢的关键酶和关键蛋白

肝脏在葡萄糖稳态调节中的重要作用主要是通过调控肝糖原合成和糖异生来维持血糖的稳定，而磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxy kinase, PEPCK) 是肝脏糖异生的关键调节酶。糖尿病、代谢综合征患者肝脏中 PEPCK 的表达和活性异常增加，导致肝糖异生功能增强，肝葡萄糖输出增加，引起内源性葡萄糖增加，这是空腹血糖升高的重要原因之一；而降低 PEPCK 的表达能够改善肝脏 IR<sup>[23]</sup>。磷酸果糖激酶和己糖激酶是糖酵解的关键酶，它们的减少阻碍糖酵解过程，使糖的分解利用减少。葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter protein 4, GLUT4) 是胰岛素敏感组织的主要葡萄糖转运蛋白，主要存在于脂肪和肌肉组织中，它对维持机体糖代谢平衡起到至关重要的作用，GLUT4 的减少是产生 IR 的主要原因。在 2 型糖尿病、肥胖症和高血压患者中均发现 GLUT4 募集及转位的障碍，骨骼肌和脂肪对糖的摄取量明显减少，导致了 IR 的发生<sup>[24]</sup>。

雄激素和 AR 能调控 PEPCK、糖酵解酶和 GLUT4 的水平。高脂饮食所致 2 型糖尿病小鼠的肝 PEPCK 水平增加，外源补充睾酮可显著降低其肝 PEPCK 水平，从而抑制糖异生，维持糖稳态<sup>[25]</sup>。睾丸雌性化小鼠 (其雄激素和 AR 功能都很弱) 出现糖代谢紊乱 (高血糖、IR) 的同时，骨骼肌、肝和脂肪组织的磷酸果糖激酶和己糖激酶、骨骼肌和皮下脂肪组织中的 GLUT4 均减少；而外源补充睾酮能显著增加磷酸果糖激酶、己糖激酶和 GLUT4 的水平<sup>[15]</sup>。以上结果表明，雄激素和 AR 通过调控骨骼肌、脂肪和肝的糖代谢关键酶和关键蛋白来调控糖异生、糖酵解和葡萄糖摄取，从而维持糖稳态。

#### 2.1.2 调控脂代谢的关键酶和关键蛋白

硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1) 是催化饱和脂肪酸向单不饱和脂肪酸转变的限速酶，能调节脂质合成 (为脂类大分子的

合成提供底物) 和抑制脂肪酸  $\beta$  氧化，在脂代谢中发挥重要作用。SCD1 在肝、脂肪组织中高表达，是脂质诱导 IR 的重要因素之一，与肥胖、脂肪肝和代谢综合征的发生、发展密切相关。SCD1 基因敲除小鼠即使喂以高脂饲料也表现为体重减轻、肝脏脂质沉积明显减少、脂肪酸  $\beta$  氧化增强、脂肪酸合成下降和血脂水平降低<sup>[26]</sup>。脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是动物组织中脂肪沉积的关键酶，脂肪沉积在脂肪组织必须有 LPL 的作用；同时它也是血液内的 TG (主要在乳糜微粒、LDL 和极低密度脂蛋白中) 降解为甘油和游离脂肪酸的限速酶，在脂质代谢和转运过程中起重要作用<sup>[27]</sup>。LPL 基因敲除小鼠不仅出现脂代谢紊乱，还出现 IR 和血糖升高。脂肪酸从头合成过程有两个限速酶：脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC)，它们的表达和活性增加能够促进脂肪酸的合成，在体脂生成和沉积中起到重要的作用<sup>[28]</sup>。

除了脂代谢酶，某些蛋白如三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 在脂代谢的调控中也发挥着重要的作用；特别是在控制胆固醇从细胞流出、进而调节细胞内胆固醇稳态中发挥了极其重要的作用<sup>[29, 30]</sup>，因此它们也被称为胆固醇转运蛋白。过多的胆固醇在巨噬细胞中积累形成泡沫细胞是发生 AS 的主要原因，所以 ABCA1 和 ApoE 具有抗 AS 作用。此外，ApoE 除促进胆固醇流出外，还能调控 TG 的产量而清除血脂<sup>[29]</sup>；ABCA1 还能调控 HDL 的生成<sup>[30]</sup>。

雄激素在组织、细胞水平降低 SCD1 活性<sup>[31]</sup>、增加 LPL 活性<sup>[32]</sup>的作用早已被证实。在在体水平，睾丸雌性化小鼠在出现高血脂、脂肪肝和主动脉脂质条纹的同时，脂肪 SCD1 增加、脂肪 LPL 减少、肝和脂肪的 FAS 和 ACC 增加以及 ApoE 和 ABCA1 降低；而外源补充睾酮能逆转上述这些脂代谢关键酶和关键蛋白的改变，并降低血脂，改善脂肪肝，缩小主动脉脂质条纹<sup>[15]</sup>。以上结果表明，雄激素和 AR 通过调控多个脂代谢关键酶和关键蛋白，实现其调控脂肪合成、分解和胆固醇流出，从而维持脂稳态的作用。

### 2.2 雄激素和AR调控糖脂代谢的主要调控子——核转录因子PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 和FoxO1

过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  (peroxisome



proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 是一个核转录因子, 它不仅是脂肪分化、合成和脂代谢 (调控脂肪酸和 TG 的合成, 促进胆固醇流出而降低胆固醇) 的关键调控因子, 还是保持胰岛素敏感性所必需的分子, 因此对血糖和血脂的稳定具有非常重要的作用<sup>[33]</sup>。PPAR $\gamma$  已成为降糖、降脂药最重要的靶点, 临床常用的格列酮类降糖药、贝特类降脂药都是 PPAR $\gamma$  的激动剂<sup>[34]</sup>。PPAR $\gamma$  主要表达在脂肪组织, PPAR $\gamma$  被激活后会调控许多涉及脂质和糖代谢的基因表达, 包括脂代谢关键酶 SCD1、LPL、脂肪甘油三酯水解酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL, 脂肪内 TG 分解的关键限速酶), 脂代谢关键蛋白固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs, 调控与脂质代谢相关基因的表达)、脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4, 调控脂肪酸的运输)、围脂滴蛋白 (perilipin, 双重调控脂肪 TG 的代谢, 既阻止脂肪酶接近脂滴降低基础状态下的脂解, 又促进激素刺激的脂肪分解), 糖异生关键调节酶 PEPCK 以及糖转运蛋白 GLUT4 等, 从而发挥降糖减脂作用<sup>[33]</sup>。

肝 X 受体  $\alpha$  (liver X receptor  $\alpha$ , LXR $\alpha$ ) 也是核转录因子, 能被氧化性固醇激活。LXR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  是胆固醇代谢途径的两个关键受体; 且 PPAR $\gamma$  的促胆固醇流出作用就是通过活化 LXR $\alpha$ , 进而调节 ABCA1 的表达实现的, 即 PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1 通路的激活抑制巨噬细胞的胆固醇流出, 从而发挥抗 AS 作用<sup>[35]</sup>。LXR $\alpha$  控制胆固醇分布与流出的作用除了通过调节 ABCA1 的表达外, 还可通过调节 ApoE 的转录来实现<sup>[36]</sup>。此外, 和 PPAR $\gamma$  一样, LXR $\alpha$  对糖脂代谢也有调控作用。很多糖脂代谢酶和关键蛋白都是 LXR $\alpha$  的靶基因, 包括脂代谢酶 SCD1、LPL、FAS、ACC 和 SREBPs, 脂代谢关键蛋白 ApoE 和 ABCA1, 糖异生关键调节酶 PEPCK 以及葡萄糖转运蛋白 GLUT4。

核转录因子叉头框蛋白 1 (forkhead box O1, FoxO1) 主要表达在肝、脂肪、胰岛和血管内皮细胞中。FoxO1 可调控糖脂代谢、胰岛  $\beta$  细胞增殖分化和凋亡, 并参与 IR 和糖尿病的发生和发展。FoxO1 的靶基因有 PEPCK 和葡萄糖 -6- 磷酸酶 (调控糖异生的 2 个关键调节酶)、微粒体 TG 转运蛋白、载脂蛋白 C-III (调控脂质代谢) 以及胆固醇 7 $\alpha$ - 羟化酶 (调控胆固醇代谢), 从而实现其调控脂代谢的作用<sup>[37]</sup>。

雄激素和 AR 能调控 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、FoxO1 的

水平。在细胞水平, 雄激素通过 AR 的介导来调控前列腺癌细胞的 PPAR $\gamma$ <sup>[38]</sup>、LXR $\alpha$ <sup>[39]</sup> 和 FoxO1<sup>[40]</sup> 的表达和活性。在在体水平, 睾丸雌性化小鼠在糖脂代谢紊乱、糖脂代谢关键酶和关键蛋白异常的情况下, 其内脏脂肪组织的 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  表达显著下降; 而睾酮替代治疗可升高 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  的水平, 并逆转糖脂代谢酶和关键蛋白的改变, 改善糖脂代谢状况<sup>[15]</sup>。但在在体水平研究 AR 对 FoxO1 的作用及其在糖脂代谢紊乱中作用还很少, 仅有一篇文献报道了去势大鼠的肝 FoxO1 蛋白的表达和活性增强, 且这可能是去势导致肝 IR 的机制之一<sup>[41]</sup>。以上结果表明, 睾酮/AR 通过调控 PPAR $\gamma$  和 LXR $\alpha$  的表达和活性 (对 FoxO1 的作用仍需证实) 来影响糖脂代谢关键酶和关键蛋白, 进而影响糖脂代谢 (包括胆固醇代谢)。

### 2.3 雄激素和AR调控炎症反应

肥胖及肥胖相关疾病是一种系统性的慢性低度炎症, 其最显著的特征表现为两方面, 一是脂肪、肝、骨骼肌等全身多种组织、器官中有巨噬细胞等炎细胞的浸润, 二是血浆中炎症和脂肪因子的增加。慢性低度炎症与肥胖及肥胖相关疾病的糖脂代谢紊乱密切相关。肥胖等疾病导致脂肪和炎症因子增加, 而增加的脂肪和炎症因子又会加重糖脂代谢紊乱、促进肥胖及肥胖相关疾病的发生、发展, 因此抗炎成为肥胖、糖尿病、高血压等疾病的有效治疗方法<sup>[42]</sup>。在这些炎症因子中, 最经典的脂肪和炎症因子包括瘦素 (leptin)、脂联素 (adiponectin)、白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 -1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和反映巨噬细胞浸润的关键标记物——分化抗原 68 (cluster of differentiation 68, CD68)。

#### 2.3.1 调控脂肪因子

瘦素和脂联素在调节脂质代谢、糖代谢及能量平衡方面的重要作用已被人们所熟知。瘦素具有降低食欲和增加能量消耗的作用<sup>[43]</sup>, 而脂联素通过促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收、抑制糖异生来实现改善 IR 和抗 AS 的作用<sup>[44]</sup>。肥胖、2 型糖尿病及心血管疾病患者的血清瘦素水平增加、脂联素水平降低、瘦素/脂联素比值增加<sup>[45]</sup>。视黄醇结合蛋白 4 (retinal binding protein 4, RBP4) 是近年来新发现的脂肪因子, 它可抑制胰岛素受体底物 1 的酪氨酸磷酸化, 诱发 IR 和 2 型糖尿病。重组 RBP4 注

射大鼠已成为一种制备 IR 模型的方法<sup>[23]</sup>; 高水平的 RBP4 与糖脂代谢紊乱、IR、糖尿病、AS 和心血管疾病的发生密切相关<sup>[46]</sup>。抵抗素 (resistin) 也是近年来新发现的脂肪因子, 因其抵抗胰岛素作用而得名。抵抗素能抑制肝、脂肪和骨骼肌对胰岛素的敏感性, 导致 IR、影响糖脂代谢, 从而促进糖尿病和 AS 的发生<sup>[47]</sup>。

雄激素和 AR 能调控瘦素、脂联素、RBP4 和抵抗素的水平。在体外, 双氢表雄酮能调控脂肪组织瘦素、脂联素和抵抗素的水平<sup>[31]</sup>、降低 3T3 脂肪细胞的 RBP4 水平<sup>[21]</sup>。在在体水平, 睾酮缺失的小型猪的血清瘦素水平增加<sup>[16]</sup>; 脂肪细胞特异性的 ARKO 小鼠喂以高脂饲料出现肥胖、高脂血症的同时, 血清和脂肪组织的瘦素升高、脂联素降低<sup>[9]</sup>, RBP4 水平升高<sup>[21]</sup>; 且该脂肪细胞特异性的 ARKO 小鼠经过睾酮替代治疗之后, 瘦素<sup>[14]</sup>和 RBP4<sup>[21]</sup>水平均下降。以上结果表明, 雄激素和 AR 通过调控多种脂肪因子如瘦素、脂联素、RBP4 和抵抗素的表达实现糖脂代谢的自稳。

### 2.3.2 调控炎症因子

常用的、经典的反映炎症状态的炎症因子有 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  以及反映巨噬细胞浸润的 CD68。雄激素能调控这些炎症因子水平, 如降低大鼠的睾酮水平 (双侧睾丸切除的去势) 能增加血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的水平<sup>[48]</sup>、去势小型猪内脏脂肪的 CD68 水平升高<sup>[16]</sup>、以及低睾酮水平的高血压<sup>[49]</sup>、糖尿病<sup>[50]</sup> 患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平升高等。而睾酮替代治疗后, 去势小型猪和低睾酮水平高血压患者的上述炎症因子水平均显著降低, 同时紊乱的糖脂代谢得以改善、高血压的症状减轻<sup>[16,49]</sup>。上述结果表明, 睾酮可通过调控炎症因子来改善肥胖的糖脂代谢紊乱。AR 在炎症细胞调控脂代谢中的作用在对 ARKO 小鼠的研究中也得到证实, 造血系细胞特异性 ARKO 雄性小鼠尽管糖自稳、胰岛素敏感性等不受影响, 但出现内脏脂肪聚积增加, 表明来源于造血系炎症细胞的 AR 能调控脂代谢<sup>[51]</sup>。

### 2.3.3 炎症、脂肪因子与糖脂代谢主要调控子的相互关系

综上, 睾酮 /AR 既能通过糖脂代谢主要调控子 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  和 FoxO1 来调控糖脂代谢, 又能通过炎症、脂肪因子来调控糖脂代谢。炎症、脂肪因子与这些核转录因子是什么关系呢? 目前认为它们

之间存在相互作用。一方面, PPAR $\gamma$  激活后能抑制肥胖、糖尿病、高血压等疾病的炎症、脂肪因子, 具有抗炎作用, 且该作用是通过抑制炎症反应的上游开关——核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 来抑制促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等的表达<sup>[38,52]</sup> 以及降低 RBP4<sup>[53]</sup>、抵抗素<sup>[54]</sup>、瘦素<sup>[45]</sup> 的水平, 增加脂联素的水平<sup>[45]</sup> (它们都是 PPAR $\gamma$  的靶基因) 实现的。另一方面, 上述的炎症和脂肪因子也能调控 PPAR $\gamma$  的表达和活性<sup>[53-55]</sup>。与 PPAR $\gamma$  类似, LXR $\alpha$ <sup>[56]</sup> 和 FoxO1<sup>[57]</sup> 近年也都被发现既有调控炎症反应 (LXR $\alpha$  抗炎、FoxO1 促炎)、又有调控糖脂代谢的双重作用。所以, 雄激素 /AR 通过调控炎症反应来调控糖脂代谢的作用, 很可能是由糖脂代谢的主要调控子如 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、FoxO1 介导的。

## 2.4 雄激素和AR影响糖脂代谢、防治肥胖相关疾病的其他机制

### 2.4.1 促进下丘脑的瘦素敏感性

下丘脑是血糖调节中枢, 主要通过调控胰岛产生的胰岛素、脂肪细胞产生的瘦素来实现其调控能量摄入 (食欲)、能量消耗和糖代谢作用<sup>[58]</sup>。在肥胖及其相关疾病患者中, 由于长期的血瘦素水平过高和 / 或下丘脑的炎症反应降低了瘦素敏感性、出现了瘦素抵抗 (瘦素生物效应降低), 减弱了瘦素降低食欲、增加能量消耗的作用, 诱导 IR、糖代谢和能量代谢的紊乱<sup>[59]</sup>。

雄激素通过 AR 的介导能提高下丘脑的瘦素敏感性, 改善下丘脑和肝的 IR, 从而减少脂肪、调控糖代谢的自稳<sup>[49]</sup>。雄激素 /AR 上调下丘脑瘦素敏感性的作用在神经细胞特异性 ARKO 小鼠中也得到证实, 该 ARKO 小鼠出现下丘脑的瘦素抵抗, 这与其出现中心性肥胖、脂代谢紊乱 (血清 TG 和游离脂肪酸增多) 以及下丘脑和肝 IR 密切相关<sup>[14,22]</sup>。

### 2.4.2 通过 $\beta$ -连环蛋白来抑制脂肪细胞的增殖和分化

睾酮替代治疗可减少睾酮水平低下男性的脂肪含量, 这与睾酮调控脂肪前体细胞的来源、增殖和分化有关。在体外, 睾酮使多能间充质干细胞向肌源系而非脂肪系分化, 从而减少脂肪前体细胞的来源。该作用与雄激素间接通过胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 增强  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin, 生肌、抑脂干细胞生成的调控因子) 的活性有关<sup>[14]</sup>。不仅如此, 雄激素还能抑制脂肪前体细胞的增殖<sup>[60]</sup> 以及分化为成熟的脂肪细胞过程<sup>[32,60]</sup>。进一步的研究显示, 雄激素抑制前脂肪细胞 3T3-L1



的分化作用与调控巨噬细胞的极性、促进其向 M2 型巨噬细胞转化有关<sup>[61]</sup>。

### 2.4.3 通过 PGC-1 $\alpha$ 来维持正常的线粒体功能

线粒体是糖脂有氧氧化的主要场所。代谢产生的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 的还原态 (NADH) 和氧化态 (NAD<sup>+</sup>), 又称还原型和氧化型辅酶 I, 是监控活体内线粒体功能的最佳参数。在正常细胞中, 线粒体的 NAD<sup>+</sup>/NADH 比例稳定, 保证线粒体电子传递链的完整性及正常的氧化作用, 避免氧化应激。而在糖尿病的进程中, 常常伴有线粒体的功能异常和氧化应激。进一步的研究显示, 该作用与 FoxO1 的表达和活性增加, 进而降低过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  ( $\alpha$  subunit of peroxisome proliferators-activated receptor gamma coactivator-1, PGC-1 $\alpha$ ) 的水平 and 活性有关。PGC-1 $\alpha$  有改善线粒体功能、增加线粒体生物合成、对抗高水平活性氧等作用。所以, 肥胖、糖尿病等疾病通过 FoxO1-PGC-1 $\alpha$  途径来抑制线粒体的脂肪酸代谢和 ATP 的产生, 从而增强线粒体的氧化呼吸、产生活性氧<sup>[37]</sup>。而活性氧既可损伤线粒体、抑制线粒体的生物合成, 又可导致组织损伤, 引起炎症反应。

睾酮水平与线粒体功能呈正相关关系<sup>[62]</sup>。去势小型猪出现了氧化应激, 表现为腹腔内脏脂肪的氧化相关基因上调和抗氧化相关基因下调, 补充睾酮能逆转上述改变<sup>[16]</sup>。睾酮可降低去势的心肌梗死大鼠的心肌线粒体损伤, 从而提高线粒体的功能、抑制心肌细胞的凋亡, 且该作用通过提高 PGC-1 $\alpha$  的表达和活性实现<sup>[63]</sup>。AR 的缺失可使小鼠骨骼肌的线粒体生物合成减少, 而补充睾酮能增加该小鼠的线粒体生物合成和能量消耗; 且该作用也是通过增加 PGC-1 $\alpha$  的表达和活性实现<sup>[64]</sup>。由此证明睾酮 / AR 通过 PGC-1 $\alpha$  来调控线粒体的氧化呼吸、结构完整和生物合成, 从而维持线粒体的正常功能, 调节糖脂代谢、能量消耗和氧化 / 抗氧化状态。

### 2.4.4 通过 ADTRP、血管因子来改善血管内皮细胞功能, 防治 AS 和冠心病

血管内皮是一个十分活跃的内分泌代谢器官, 具有调节血管的舒缩、抑制白细胞粘附与炎症反应、抗凝、抗血栓等作用。肥胖患者的高血糖、高血脂、IR、氧化应激和慢性低度炎症都是损伤血管内皮功能的危险因素。目前认为内皮功能不全是糖尿病的血管病变、AS、冠心病和急性冠脉综合征 (冠心病

的一种严重类型, 以冠状 AS 斑块破裂或侵袭, 继发性血栓形成病理基础, 出现心肌梗死和不稳定型心绞痛) 的关键发病机制之一。内皮功能不全时, 内皮依赖性舒张下降、内皮细胞迁移增加 (内皮细胞迁移参与粥样斑块中新生血管的形成)、斑块破裂出血的风险增加、血管壁炎性细胞粘附并释放炎症因子、甚至激活凝血机制形成血栓、诱导内皮细胞凋亡。因此, 保护和改善内皮功能成为防治 AS 和急性冠脉综合征的重要措施。

睾酮 / AR 对 AS、急性冠脉综合征有防治作用, 其机制与雄激素依赖的组织因子通路抑制剂调控蛋白 (androgen dependent tissue factor pathway inhibitor regulating protein, ADTRP) 的增加有关。顾名思义, ADTRP 促进内皮细胞分泌组织因子途径抑制物 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI)、特异性抑制组织因子 - 凝血启动阶段的关键蛋白来增强内皮抗凝活性, 防止血栓形成。ADTRP 还介导雄激素 / AR 对内皮细胞迁移、血管壁炎性细胞粘附的抑制作用<sup>[65]</sup>。此外, 雄激素和 AR 还可调控血管内皮的其他多种功能, 包括血管的收缩功能 (去势的雄性大鼠血管舒张因子一氧化氮释放减少, 强效血管收缩因子内皮素 1 释放增加)<sup>[66]</sup>、血管前内皮细胞的增殖和血管形成<sup>[67,68]</sup> 以及缺血应激后的血管再生<sup>[69]</sup>, 以保护和维持血管内皮功能。

此外, 睾酮及 AR 还可以通过增加肌肉质量、提高体力活动水平和促进儿茶酚胺的分泌分别实现其提高基础代谢、增加能量消耗和促进脂肪分解的作用, 从而改善糖脂代谢<sup>[70]</sup>。

## 3 男性低水平睾酮与肥胖及肥胖相关疾病互为因果

事实上, 不仅低下的雄激素和 AR 缺失是导致肥胖、糖尿病、AS、冠心病等疾病的发生及紊乱的糖脂代谢的原因, 肥胖<sup>[3,6]</sup> 及肥胖相关疾病如代谢综合征<sup>[4]</sup>、糖尿病<sup>[1]</sup>、高血压<sup>[5]</sup>、AS<sup>[4]</sup> 也是导致男性患者或雄性动物血清雄激素水平降低的原因; 且肥胖程度越严重, 血清睾酮水平越低<sup>[71]</sup>, 有糖尿病等并发症的血清睾酮水平更低。体脂的减少, 无论是通过生活方式改变 (饮食控制和 / 或运动) 或减重手术均可使肥胖男性, 特别是已有肥胖相关疾病的男性血清睾酮水平显著升高, 且升高的程度与体重减轻的程度相关<sup>[72,73]</sup>。可见, 男性低水平睾酮与肥胖及肥胖相关疾病互相促进, 形成恶性循环; 而

减重或睾酮替代治疗均能打破这一恶性循环, 证实了男性低水平睾酮与肥胖及肥胖相关疾病之间存在互为因果的关系。

肥胖及肥胖相关疾病导致男性睾酮水平显著降低的原因, 最早认识到是芳香化酶(雄激素转变为雌二醇的限速酶)的活性增强所致。肥胖及肥胖相关疾病患者中的芳香化酶活性增强, 且增强的幅度与体脂量成正比。芳香化酶促进睾酮转变成雌二醇, 水平升高的雌二醇可作用于下丘脑-垂体负反馈抑制睾酮分泌, 从而降低睾酮水平。基于此, 芳香化酶抑制剂成为男性肥胖及肥胖相关疾病患者增加睾酮水平的靶点, 并被证实有效<sup>[74]</sup>。除了上述机制, 炎症机制也备受关注。肥胖、糖尿病等疾病的慢性低度炎症, 一方面通过调控瘦素、脂联素等脂肪因子来抑制雄激素的分泌, 另一方面可引起睾丸炎症, 导致分泌睾酮的睾丸 Leydig 细胞功能障碍, 减少睾酮的分泌量<sup>[75]</sup>。睾酮替代治疗减少脂肪量、降低血脂和改善 IR 的作用与睾酮的抗炎作用有关<sup>[76]</sup>。

#### 4 雄激素及AR对女性肥胖的发生和糖脂代谢的影响

雄激素/AR 在肥胖及肥胖相关疾病的发生及糖脂代谢紊乱中作用的研究大多都是针对男性或雄性动物。事实上, 女性体内虽然只存在少量雄激素, 但也参与女性糖脂代谢的调控。与男性不同, 睾酮水平高、而非低的女性如多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 患者, 出现肥胖、IR 和糖脂代谢紊乱等状况<sup>[77]</sup>。

事实上, AR 不仅在男性性器官高表达, 在女性性器官也高表达; 且男、女的脂肪、肝、骨骼肌、脑和脾等组织中都有 AR 分布<sup>[78]</sup>。为什么雄激素对糖脂代谢的调控存在性别差异, 是双相调控呢? 目前还不清楚。下丘脑、骨骼肌、肝、脂肪组织和胰岛  $\beta$  细胞的 AR 活化存在性别差异, 这可能是低睾酮水平的男性、高睾酮水平的女性都出现糖脂代谢紊乱的机制之一<sup>[14]</sup>。Schiffer 等人认为雄激素最终对糖脂代谢的影响取决于它在脂肪组织和骨骼肌发挥作用的平衡性(雄激素致脂肪功能障碍, 包括脂肪生成增加、分解减少和 IR 的发生, 但雄激素对骨骼肌的促蛋白合成作用能抵消脂肪功能障碍, 改善糖脂代谢)<sup>[79]</sup>。雄激素促进女性骨骼肌蛋白合成作用较弱, 这可能是 PCOS 女性糖脂代谢紊乱的机制之一。Newell-Fugate 则更关注睾酮调控脂肪组织

的代谢和功能时其他性激素如雌激素的水平及其对睾酮作用的影响, 包括对睾酮调控脂肪分化、脂肪合成和分解、IR 和产生脂肪因子的影响, 这也可能是 PCOS 女性糖脂代谢紊乱的机制之一<sup>[80]</sup>。但以上结论都有待进一步的研究证实。

总之, 男性低水平睾酮与肥胖及肥胖相关疾病如糖尿病、AS、冠心病、高血压的发生及紊乱的糖脂代谢互相促进、互为因果。低水平睾酮促进男性肥胖及肥胖相关疾病的发生及糖脂代谢紊乱的机制与睾酮/AR 调控多条信号通路有关。睾酮/AR 一方面通过调控糖脂代谢主要调控子 (PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  和 FoxO1) 来调控糖代谢(如 PEPCK、糖酵解酶和 GLUT4) 和脂代谢(如 SCD1、LPL、ATGL、FAS、ACC、APOE 和 SREBPs) 的关键酶和关键蛋白; 另一方面通过调控多种脂肪和炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、CRP、瘦素、脂联素等) 的分泌来调控糖脂代谢, 该作用可能是 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、FoxO1 介导的(因为脂肪和炎症因子与 PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  和 FoxO1 相互作用)。此外, 雄激素和 AR 还能通过其他机制影响糖脂代谢、防治肥胖相关疾病, 如促进下丘脑的瘦素敏感性、抑制脂肪细胞的增殖和分化、维持正常的线粒体功能、改善血管内皮细胞功能等。与男性不同, 雄激素水平高的女性会出现肥胖及糖脂代谢的紊乱, 其机制仍待进一步研究。

\* \* \*

致谢: 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 31271274) 和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室 (上海体育学院) 项目 (No. 11DZZ2261100) 资助。

#### 参考文献

- 1 Cheung KK, Lau ES, So WY, Ma RC, Ozaki R, Kong AP, Chow FC, Chan JC, Luk AO. Low testosterone and clinical outcomes in Chinese men with type 2 diabetes mellitus - Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123: 97-105.
- 2 Cheung KK, Luk AO, So WY, Ma RC, Kong AP, Chow FC, Chan JC. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Investig* 2015; 6(2): 112-123.
- 3 Fui MN, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl* 2014; 16(2): 223-231.
- 4 Boese AC, Kim SC, Yin KJ, Lee JP, Hamblin MH. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estro-

- gen and androgen signaling in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 313(3): H524–H545.
- 5 Moretti C, Lanzolla G, Moretti M, Gnassi L, Carmina E. Androgens and hypertension in men and women: a unifying view. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(5): 44.
  - 6 Bekaert M, Van Nieuwenhove Y, Calders P, Cuvelier CA, Batens AH, Kaufman JM, Ouwens DM, Ruige JB. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine* 2015; 50(1): 202–211.
  - 7 Lee OD, Tillman K. An overview of testosterone therapy. *Am J Mens Health* 2016; 10(1): 68–72.
  - 8 Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, Saad F, Mannucci E, Maggi M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(3): R99–R116.
  - 9 Yu IC, Lin HY, Sparks JD, Yeh S, Chang C. Androgen receptor roles in insulin resistance and obesity in males: the linkage of androgen-deprivation therapy to metabolic syndrome. *Diabetes* 2014; 63(10): 3180–3188.
  - 10 Chang C, Yeh S, Lee SO, Chang TM. Androgen receptor (AR) pathophysiological roles in androgen-related diseases in skin, bone/muscle, metabolic syndrome and neuron/immune systems: lessons learned from mice lacking AR in specific cells. *Nucl Recept Signal* 2013; 11: e001.
  - 11 Huang CK, Lee SO, Chang E, Pang H, Chang C. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases. *J Endocrinol* 2016; 229(1): R1–R16.
  - 12 Clark RV, Walker AC, Andrews S, Turnbull P, Wald JA, Magee MH. Safety, pharmacokinetics and pharmacological effects of the selective androgen receptor modulator, GSK2881078, in healthy men and postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(10): 2179–2194.
  - 13 Thirumalai A, Berkseth KE, Amory JK. Treatment of hypogonadism: current and future therapies. *F1000Res* 2017; 6: 68.
  - 14 Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(4): 713–719.
  - 15 Kelly DM, Akhtar S, Sellers DJ, Muraleedharan V, Channer KS, Jones TH. Testosterone differentially regulates targets of lipid and glucose metabolism in liver, muscle and adipose tissues of the testicular feminised mouse. *Endocrine* 2016; 54(2): 504–515.
  - 16 Zhang L, Cai Y, Wei S, Ling Y, Zhu L, Li D, Cai Z. Testosterone deficiency induces changes of the transcriptomes of visceral adipose tissue in miniature pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12). pii: E2125. doi: 10.3390/ijms17122125.
  - 17 Cao J, Li J, Hao W, Li X, Wang H, Liu L, Zhu B, Guo Z. Correlation of sex hormone and androgen receptor with diabetes mellitus in elderly men. *Aging Male* 2011; 14(3): 162–167.
  - 18 Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(8): 496–503.
  - 19 Onasanya O, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S, Alexander GC. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(11): 943–956.
  - 20 De Gendt K, Verhoeven G. Tissue- and cell-specific functions of the androgen receptor revealed through conditional knockout models in mice. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 352(1–2): 13–25.
  - 21 McInnes KJ, Smith LB, Hunger NI, Saunders PT, Andrew R, Walker BR. Deletion of the androgen receptor in adipose tissue in male mice elevates retinol binding protein 4 and reveals independent effects on visceral fat mass and on glucose homeostasis. *Diabetes* 2012; 61(5): 1072–1081.
  - 22 Rana K, Davey RA, Zajac JD. Human androgen deficiency: insights gained from androgen receptor knockout mouse models. *Asian J Androl* 2014; 16(2): 169–177.
  - 23 Zhang MJ (张明军). Effects of exercise on PTP1B, PEPCK expression of liver in RBP4-induced insulin resistance rats. *J Tianjin Univ Sport (天津体育学院学报)* 2013; 28(2): 176–179 (in Chinese with English abstract).
  - 24 Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013; 93(3): 993–1017.
  - 25 Pal M, Gupta S. Testosterone supplementation improves glucose homeostasis despite increasing hepatic insulin resistance in male mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2016; 6(12): e236.
  - 26 Poloni S, Blom HJ, Schwartz IV. Stearoyl-CoA desaturase-1: is it the link between sulfur amino acids and lipid metabolism? *Biology (Basel)* 2015; 4(2): 383–396.
  - 27 Zhang X (张昕), Wang ZB, Tang CK. Advances in the regulation of lipoprotein lipase in various tissues. *Chin J Arterioscler (中国动脉硬化杂志)* 2017; 25(6): 630–634 (in Chinese with English abstract).
  - 28 Cui LH (崔莲花), Yu J, Yan CG. Research progress of the key genes of lipid metabolism in animal. *Heilongjiang Anim Sci Vet Med (黑龙江畜牧兽医)* 2014; (23): 60–61 (in Chinese).
  - 29 Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E - a multifunctional protein with implications in various pathologies as a result of its structural features. *Comput Struct Biotechnol J* 2017; 15: 359–365.
  - 30 Deng ZX (邓资翔), Zuo Z. Current understanding of ABCA1 in lipid accumulation. *Basic Clin Med (基础医学与临床)* 2017; 37(6): 869–873 (in Chinese with English abstract).



- abstract).
- 31 Karbowska J, Kochan Z. Effects of DHEA on metabolic and endocrine functions of adipose tissue. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2013; 14(2): 65–74.
- 32 Zerradi M, Dereumetz J, Boulet MM, Tchernof A. Androgens, body fat distribution and adipogenesis. *Curr Obes Rep* 2014; 3(4): 396–403.
- 33 Wang S, Dougherty EJ, Danner RL. PPAR $\gamma$  signaling and emerging opportunities for improved therapeutics. *Pharmacol Res* 2016; 111: 76–85.
- 34 Zhang Y (张瑜), Xing ZJ, Ma YH, Yang H. Research progress of PPAR $\gamma$  agonists. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志) 2015; 24(7): 771–777 (in Chinese with English abstract).
- 35 He XW, Yu D, Li WL, Zheng Z, Lv CL, Li C, Liu P, Xu CQ, Hu XF, Jin XP. Anti-atherosclerotic potential of baicalin mediated by promoting cholesterol efflux from macrophages via the PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ -ABCA1/ABCG1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2016; 83: 257–264.
- 36 Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(6): 433–444.
- 37 Chen JW (陈锦文), Wang ZF, Tie L, Li XJ. Research progress of the role of transcription factor FoxO1 in diabetes. *Prog Physiol Sci* (生理科学进展) 2014; 45(1): 55–60 (in Chinese).
- 38 Olokpa E, Bolden A, Stewart LV. The androgen receptor regulates ppar $\gamma$  expression and activity in human prostate cancer cells. *J Cell Physiol* 2016; 231(12): 2664–2672.
- 39 Tsui KH, Chung LC, Feng TH, Lee TY, Chang PL, Chen WT, Juang HH. Divergent effect of liver X receptor agonists on prostate-specific antigen expression is dependent on androgen receptor in prostate carcinoma cells. *Prostate* 2015; 75(6): 603–615.
- 40 Zhao Y, Tindall DJ, Huang H. Modulation of androgen receptor by FOXA1 and FOXO1 factors in prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2014; 10(6): 614–619.
- 41 Xia FZ (夏芳珍). The expression of FoxO1 in androgen deficiency induced by castration liver, muscle and pancreatic tissues of rats. The Proceedings of the 12th Conference of the Society of Endocrinology, 2013, 1 (in Chinese).
- 42 Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Dore J, Franceschi C, Lehtinen MJ, Recker T, Salvioli S, Visioli F. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 2017; 40: 95–119.
- 43 Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's physiologic role: does the emperor of energy balance have no clothes? *Cell Metab* 2017; 26(1): 24–26.
- 44 Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18(6).
- 45 Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, Ouchi N. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J* 2017; 81(7): 920–928.
- 46 Zhang XF (张小芳), Zhao W, Li SX. The new advance in the role of retinal binding protein 4 in cardiovascular disease. *South China J Cardiovas Dis* (岭南心血管病杂志) 2017; 23(1): 105–107 (in Chinese).
- 47 Ren Y (任毅), Zuo ZC, Wan TM. Resistin: It's role in insulin resistance and mechanism of action. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2016; 68(1): 65–74 (in Chinese with English abstract).
- 48 Chin KY, Ima-Nirwana S. The effects of testosterone deficiency and its replacement on inflammatory markers in rats: a pilot study. *Int J Endocrinol Metab* 2017; 15(1): e43053.
- 49 Morford JJ, Wu S, Mauvais-Jarvis F. The impact of androgen actions in neurons on metabolic health and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2017; pii: S0303-7207(17)30468-9. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.001.
- 50 Rovira-Llopis S, Banuls C, de Maranon AM, Diaz-Morales N, Jover A, Garzon S, Rocha M, Victor VM, Hernandez-Mijares A. Low testosterone levels are related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction and altered subclinical atherosclerotic markers in type 2 diabetic male patients. *Free Radic Biol Med* 2017; 108: 155–162.
- 51 Rubinow KB, Wang S, den Hartigh LJ, Subramanian S, Morton GJ, Buaas FW, Lamont D, Gray N, Braun RE, Page ST. Hematopoietic androgen receptor deficiency promotes visceral fat deposition in male mice without impairing glucose homeostasis. *Andrology* 2015; 3(4): 787–796.
- 52 Mukohda M, Lu KT, Guo DF, Wu J, Keen HL, Liu X, Ketsawatsomkron P, Stump M, Rahmouni K, Quelle FW, Sigmund CD. Hypertension-causing mutation in peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs nuclear export of nuclear factor-kappaB p65 in vascular smooth muscle. *Hypertension* 2017; 70(1): 174–182.
- 53 Majerczyk M, Olszanecka-Glinianowicz M, Puzianowska-Kuznicka M, Chudek J. Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2016; 70(0): 1267–1275.
- 54 Rak-Mardyla A, Drwal E. *In vitro* interaction between resistin and peroxisome proliferator-activated receptor gamma in porcine ovarian follicles. *Reprod Fertil Dev* 2016; 28(3): 357–368.
- 55 Guan W, Cheng F, Wu H, Cao Q, Zhu X, Fan Y, Zhu H, Zhou Y. GATA binding protein 3 is correlated with leptin regulation of PPAR $\gamma$ 1 in hepatic stellate cells. *J Cell Mol Med* 2017; 21(3): 568–578.

- 56 Schulman IG. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett* 2017; 591(19): 2978–2991.
- 57 Kandula V, Kosuru R, Li H, Yan D, Zhu Q, Lian Q, Ge RS, Xia Z, Irwin MG. Forkhead box transcription factor 1: role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 44.
- 58 Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech* 2017; 10(6): 679–689.
- 59 Engin A. Diet-induced obesity and the mechanism of leptin resistance. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 381–397.
- 60 McNelis JC, Manolopoulos KN, Gathercole LL, Bujalska IJ, Stewart PM, Tomlinson JW, Arlt W. Dehydroepiandrosterone exerts antigluco-corticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305(9): E1134–E1144.
- 61 Ren X, Fu X, Zhang X, Chen S, Huang S, Yao L, Liu G. Testosterone regulates 3T3-L1 pre-adipocyte differentiation and epididymal fat accumulation in mice through modulating macrophage polarization. *Biochem Pharmacol* 2017; 140: 73–88.
- 62 Shen J (沈洁), Yi D. Research progress in the relationship between androgen and diabetes and insulin resistance. *Hainan Med J (海南医学)* 2016; 27(18): 3029–3031 (in Chinese).
- 63 Wang F, Yang J, Sun J, Dong Y, Zhao H, Shi H, Fu L. Testosterone replacement attenuates mitochondrial damage in a rat model of myocardial infarction. *J Endocrinol* 2015; 225(2): 101–111.
- 64 Usui T, Kajita K, Kajita T, Mori I, Hanamoto T, Ikeda T, Okada H, Taguchi K, Kitada Y, Morita H, Sasaki T, Kitamura T, Sato T, Kojima I, Ishizuka T. Elevated mitochondrial biogenesis in skeletal muscle is associated with testosterone-induced body weight loss in male mice. *FEBS Lett* 2014; 588(10): 1935–1941.
- 65 Luo C, Pook E, Tang B, Zhang W, Li S, Leineweber K, Cheung SH, Chen Q, Bechem M, Hu JS, Laux V, Wang QK. Androgen inhibits key atherosclerotic processes by directly activating ADTRP transcription. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1863(9): 2319–2332.
- 66 Tan SJ (谈世进), Wang YN, Ding ZX. Effects of testosterone levels on vascular endothelial function in castrated male rats. *J Tongji Univ (Med Sci) (同济大学学报医学版)* 2012; 33(6): 27–30 (in Chinese with English abstract).
- 67 Torres-Estay V, Carreno DV, Fuenzalida P, Watts A, San Francisco IF, Montecinos VP, Sotomayor PC, Ebos J, Smith GJ, Godoy AS. Androgens modulate male-derived endothelial cell homeostasis using androgen receptor-dependent and receptor-independent mechanisms. *Angiogenesis* 2017; 20(1): 25–38.
- 68 Torres-Estay V, Carreno DV, San Francisco IF, Sotomayor P, Godoy AS, Smith GJ. Androgen receptor in human endothelial cells. *J Endocrinol* 2015; 224(3): R131–R137.
- 69 Yoshida S, Ikeda Y, Aihara K. Roles of the androgen–androgen receptor system in vascular angiogenesis. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23(3): 257–265.
- 70 Rana K, Fam BC, Clarke MV, Pang TP, Zajac JD, MacLean HE. Increased adiposity in DNA binding-dependent androgen receptor knockout male mice associated with decreased voluntary activity and not insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301(5): E767–E778.
- 71 Høst C, Gormsen LC, Christensen B, Jessen N, Hougaard DM, Christiansen JS, Pedersen SB, Jensen MD, Nielsen S, Gravholt CH. Independent effects of testosterone on lipid oxidation and VLDL-TG production a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Diabetes* 2013; 62(5): 1409–1416.
- 72 Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J* 2015; 62(5): 423–430.
- 73 Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JI. Prevalence of ‘obesity-associated gonadal dysfunction’ in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23(4): 390–408.
- 74 Xu X, Sun M, Ye J, Luo D, Su X, Zheng D, Feng L, Gao L, Yu C, Guan Q. The effect of aromatase on the reproductive function of obese males. *Horm Metab Res* 2017; 49(8): 572–579.
- 75 Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. *Urol Clin North Am* 2016; 43(2): 163–176.
- 76 Saad F. Androgen therapy in men with testosterone deficiency: can testosterone reduce the risk of cardiovascular disease? *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 2: 52–59.
- 77 Kanaya N, Vonderfecht S, Chen S. Androgen (dihydrotestosterone)-mediated regulation of food intake and obesity in female mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 100–106.
- 78 Dart DA, Waxman J, Aboagye EO, Bevan CL. Visualising androgen receptor activity in male and female mice. *PLoS One* 2013; 8(8): e71694.
- 79 Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O’Reilly MW. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(3): R125–R143.
- 80 Newell-Fugate AE. The role of sex steroids in white adipose tissue adipocyte function. *Reproduction* 2017; 153(4): R133–R149.