

· 综述 ·

胰高糖素样肽-1 受体激动剂改善肥胖致雄性生殖功能下降的作用机制

贾卓雅¹, 陈晓依², 陈树春³

(1. 河北医科大学 研究生学院, 河北 石家庄 050017; 2. 河北北方学院 研究生院, 河北 张家口 075000;
3. 河北省人民医院 内分泌科, 河北 石家庄 050051)

摘 要: 肥胖可以通过诱发瘦素抵抗、诱导炎症和氧化应激等多种机制影响中央和外周的下丘脑—垂体—性腺轴, 导致雄性生殖功能下降, 包括精子发生改变、精子数量减少、精子 DNA 凋亡增加、性腺功能减退、睾酮合成和分泌减少、勃起功能障碍等。近期, 研究发现胰高糖素样肽-1 受体激动剂通过作用于性腺轴在改善肥胖所致雄性生殖功能下降方面有着巨大的潜力, 但其作用机制尚未完全阐明。本研究通过对胰高糖素样肽-1 受体激动剂改善肥胖致雄性生殖功能下降的作用机制进行综述, 旨在为临床诊治提供理论依据。

关键词: 肥胖症; 不育, 男(雄)性; 胰高糖素样肽-1 受体激动剂

中图分类号: R589.25 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2022)07-0658-05
doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2022.07.015

近年来, 随着生活水平的提高, 人们的生活方式和饮食结构发生改变, 导致超重和肥胖人群数量迅速增加, 并呈现年轻化趋势。最新发布的《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》显示, 成人(≥ 18 岁)的超重率为 34.3%, 肥胖率为 16.4%, 超重和肥胖的成年人已过半^[1]。研究发现, 肥胖可对人和实验鼠的生殖功能产生严重危害, 可能是导致男性生育力低下的重要原因之一^[2]。肥胖可以通过诱发瘦素抵抗、诱导炎症和氧化应激等多种机制影响中央和外周的下丘脑-垂体-性腺轴, 导致雄性生殖功能下降, 包括精子发生改变、精子数量减少、精子 DNA 凋亡增加、性腺功能减退、睾酮合成和分泌减少、勃起功能障碍等。胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) 已明确可用于 2 型糖尿病和肥胖的治疗, 而 2 型糖尿病和肥胖通常与生殖功能下降有关^[3]。随着肥胖、糖尿病患病率的上升, 需要相对安全的策略来管理共存的肥胖、糖尿病和性腺功能减退。研究发现, GLP-1RA 可能通过下丘脑 Kisspeptin 神经元回路、下丘脑 NO 和内源性大麻素逆行信号通路, 减轻睾丸炎症、恢复精子功能来改善肥胖所致雄性生殖功能下降^[4]。本研究通过对 GLP-1RA 改善肥胖致雄性生殖功能下降的作用机制进行综述, 旨在为临床诊治提供理论依据。

1 肥胖致雄性生殖功能下降的机制

1.1 肥胖导致激素失衡

1.1.1 瘦素抵抗 促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元没有瘦素受体, 所以瘦素对这些神经元的作用是间接的^[5]。脂肪组织产生的瘦素作用于下丘脑, 可调节吻素的分泌, 吻素作用于其受体(GPR54)进而促进下丘脑 GnRH 的合成与分泌, 以启动生殖轴^[6]。

国内外学者进行的大量实验研究结果均显示, 吻素能够通过 Kiss1/GPR54 系统促进下丘脑 GnRH 的合成与释放, 提示下丘脑 Leptin-Kisspeptin-GnRH 通路 with 机体生殖活动的调节密切相关^[7]。Zhai 等^[8]通过对高脂饮食喂养 19 周的雄性小鼠进行研究发现, 膳食诱导肥胖组(DIO 组)和膳食诱导肥胖抵抗组(DIO-R 组)瘦素水平、雌二醇水平平均高于对照组(CON 组), 睾酮水平、下丘脑 GPR54、GnRH、Kisspeptin 表达水平均明显低于对照组(CON 组)。该研究提示在肥胖状态下, 雄性肥胖小鼠血清瘦素水平显著升高, 发生瘦素抵抗导致瘦素不能发挥正常的生理功能。肥胖通过影响下丘脑 Leptin-Kisspeptin-GnRH 通路影响睾丸分泌睾酮, 进而影响雄性生殖功能。

有文献报道, Leptin/JAK2/STAT3 通路在男性生殖功能中发挥重要的调节作用^[7]。柳成荫等^[9]对高脂喂养 19 周的雄性小鼠进行研究发现: 与对照组(CON 组)相比, 膳食诱导肥胖组(DIO 组)小鼠的血清瘦素显著增高, 睾丸中 STAT3、JAK2 表达量显著下降, 与 Yi 等^[10]实验结果一致。肥胖引起瘦素水平升高、睾丸中 JAK2/STAT3 蛋白表达下降, 可能是肥胖致雄性生殖功能降低的机制之一。因此, 肥胖可能通过 Leptin/JAK2/STAT3 通路影响下丘脑-垂

通信作者: 陈树春, Email: guang6701@sina.com

体-睾丸轴,进而影响雄性生殖功能,但其具体机制尚未明确。

上述研究表明,肥胖患者脂肪组织可以产生高水平的瘦素,瘦素可能通过作用于 Leptin-Kisspeptin-GnRH 及 Leptin/JAK2/STAT3 信号通路产生瘦素抵抗来影响雄性生殖功能。

1.1.2 芳香化作用加强导致更多的雄激素转化为雌激素 下丘脑-垂体-睾丸轴控制血清中睾酮的生物合成和分泌,下丘脑能够释放 GnRH 刺激垂体促性腺激素[黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)]的释放。在睾丸中, LH 主要刺激睾丸间质细胞合成睾酮,而 FSH 刺激睾丸支持细胞促进精子的发生。研究发现,相比体重正常者,肥胖患者 GnRH、性激素结合球蛋白、血清总睾酮、游离睾酮明显降低,雌激素水平明显升高^[11]。肥胖患者脂肪细胞中编码芳香化酶 P450 的 CYP19 基因转录增强,进而导致芳香化酶 P450 表达升高,而此种酶可以将睾酮转换为雌二醇。随着肥胖患者身体白色脂肪量的增加,体内的芳香化酶也会增加,进而会诱导更多的雄激素转化为雌激素,引起睾酮水平的下降,雌激素水平的升高。此外雌二醇水平的增加会负反馈抑制下丘脑-垂体-睾丸轴,进一步减少睾酮的分泌^[12]。

1.2 炎症反应增强 肥胖患者机体处于一种低度炎症状态,白色脂肪组织分泌的脂肪细胞因子大多数具有促炎作用^[13]。Fan 等^[14]通过对高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型及肥胖患者的观察发现,肥胖小鼠睾丸和附睾内白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、炎症小体 3(inflammasome 3, NLRP3),血清中免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)和皮质酮水平显著上升。此外,受 TNF- α 调节的信号因子,即 p38、核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Jun N-末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK),在睾丸中的表达水平较高。对于超重和肥胖男性患者,在其精浆中也观察到 TNF- α 和 IL-6 水平升高^[14]。而这些蛋白均会破坏血睾屏障结构的完整性,进而损伤睾丸生精功能,导致雄性生殖功能下降^[15]。

1.3 氧化应激失衡 在生物体内,氧化还原状态通过氧化和抗氧化酶的表达和调控来精细地维持细胞内稳态。一旦机体的氧化与还原失衡,多余的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会对体内的蛋白质、DNA 等重要物质造成氧化、破坏,从而影响其正

常功能^[16]。研究发现,持续高脂饮食致肥胖组小鼠睾丸组织中过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性和 mRNA 表达及总抗氧化能力显著降低,氧化应激产物丙二醛、超氧化物歧化酶等均显著增加,体内的氧化还原失调^[15]。人体和动物实验研究均表明,肥胖状态时机体处于高氧化应激水平^[16]。精液内高水平的 ROS 容易破坏线粒体自身结构和功能,降低膜电位,从而导致线粒体 ATP 生成障碍,还可以造成 DNA 碎片化。ROS 对线粒体自身结构的损害又将进一步促进 ROS 的生成,加重氧化损伤^[17]。如此恶性循环,精子氧化损伤持续增加,最终影响雄性生殖功能。

1.4 生精微环境破坏 肥胖是由脂肪组织大量堆积导致,脂肪组织包括白色脂肪组织和棕色脂肪组织两种主要的类型。脂肪细胞通过合成和释放脂肪因子如瘦素、脂联素、抵抗素和簇集蛋白等与神经中枢及周围器官进行信息传递^[18]。在体内,通过睾丸曲细精管显微注射的方法将抵抗素和簇集蛋白注射到小鼠睾丸内,苏木素-伊红染色结果显示睾丸曲细精管生精上皮细胞严重脱落;聚合酶链式反应和蛋白印迹结果显示合成睾酮的关键基因和转录因子胆固醇侧链裂解酶(cytochrome p450 cholesterol side chain lyase, P450scc)、17 α -羟化酶(cytochrome p450 17 α -hydroxylase, P450c17)、类固醇合成快速调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)和核受体 Nur77 表达水平降低,睾酮分泌减少;酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)结果显示睾酮以及抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)、胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、抑制素(inhibin, INH)的分泌减少,证明高脂诱导的白色化脂肪组织分泌抵抗素和簇集蛋白抑制小鼠睾丸间质细胞分泌睾酮、支持细胞分泌 AMH、GDNF、INH,从而破坏小鼠睾丸生精微环境,影响小鼠生殖功能^[19]。

1.5 精子质量下降及性欲降低 精液质量的评估需要精子活力、形态、密度等重要的参数。体质量指数(body mass index, BMI)可影响精液浓度和精子活力,从而降低精液质量^[20]。随着肥胖患者 BMI 的增加,少精、精子形态异常率上升^[11]。Maghsoumi-Norouzabad 等^[21]研究发现,低生育力夫妇的男性精子浓度和活动精子总数受到高 BMI 的不利影响,精子前向运动百分率及精浆 α -葡萄糖苷酶活性会随着 BMI 的增加而降低。相关研究发现,随着 BMI 的增加,肥胖患者往往表现出较低的性欲,性交难度也明

显增加^[22]。

2 GLP-1RA 改善肥胖致雄性生殖功能下降的作用机制

胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是由胃肠道 L 细胞和胰岛细胞分泌的一种含 30 个氨基酸的内源性多肽。但机体可在短时间内快速降解放入血的天然 GLP-1, 导致其活性丧失^[23]。为延长其活性, GLP-1RA 诞生。GLP-1RA 类降糖药物包括利拉鲁肽、艾塞那肽、利司那肽、阿必鲁肽等。GLP-1RA 能刺激胰岛素合成分泌、抑制胰高血糖素的分泌、延缓胃排空抑制食欲, 从而起到降血糖、调血脂、减轻体质量等作用^[24]。除此之外, 一项纳入 30 例男性为期 16 周的前瞻性随机开放研究表明, 皮下注射利拉鲁肽会增加肥胖致性腺功能减退男性的睾酮水平^[25]。并且越来越多的研究发现 GLP-1RA 对肥胖患者生殖过程的调节活性^[26]。

2.1 GLP-1RA 作用于下丘脑

GLP-1 可通过与 GnRH 系统的相互作用调控下丘脑—垂体—睾丸轴^[27]。Vastagh 等^[28]使用整体免疫细胞化学和光遗传学的方法在雄性小鼠中发现了 GLP-1 和 GnRH 系统的假定网络, 证明了 GLP-1 神经元与 GnRH 细胞之间存在联系, 而这种联系对 GnRH 系统具有兴奋性。这种兴奋作用是通过以下机制完成的:

2.1.1 下丘脑 Kisspeptin 神经元回路

产生 GLP-1 的纤维与下丘脑弓状核的 Kisspeptin 神经元紧密相连, 且下丘脑弓状核的 Kisspeptin 位于 GnRH 神经元上游, 对 GnRH 神经元脉冲式释放 GnRH 起关键调节作用^[29]。Oride 等^[30]研究发现, GLP-1 给药导致大鼠下丘脑样本中 Kiss1 受体 mRNA 表达增加、Kiss1 含量增加, 从而导致 GnRH mRNA 的表达增加及 GnRH 的分泌增加。此外, 一项电生理实验表明, 利拉鲁肽增加了小鼠脑切片中下丘脑弓状核 (arcuate nucleus, ARC) Kiss1 细胞膜动作电位激发并导致去极化^[31]。GLP-1RA 可直接调节下丘脑细胞系和胎鼠脑神经元细胞中 Kiss1 mRNA 的表达, 间接影响 GnRH 神经元 GnRH mRNA 的表达。

2.1.2 NO 和内源性大麻素逆行信号通路

在 Farkas 等^[32]的研究中, 松散的膜片钳记录显示 GLP-1 类似物 Exendin-4 通过激活 GLP-1 受体提高了雄性小鼠下丘脑 GnRH 神经元的放电率; 全细胞膜片钳测量表明 Exendin-4 给药后兴奋性 γ -氨基丁酸能微型突触后电流频率增加, GLP-1 受体拮抗剂可以消除这种频率, 表明 GLP-1 通过 GLP-1 受体对 GnRH 神经元发挥直接促进作用。对细胞内 NO 的清除作用可部分减弱 Exendin-4 的兴奋作用; 阻断内

源性大麻素途径同样实现了类似的部分抑制; 同时阻断 NO 和内源性大麻素信号通路消除了 Exendin-4 的作用, 表明 NO 和内源性大麻素信号通路都参与了这种逆行机制, 证明 GLP-1 通过 GLP-1 受体对 GnRH 神经元发挥直接的促进作用, 并通过调节 NO 和大麻素逆行信号机制控制 GnRH 神经元的突触前兴奋性 γ -氨基丁酸神经递质的释放^[33-34]。

2.2 GLP-1RA 作用于垂体

关于 GLP-1RA 对下丘脑—垂体—性腺轴影响的最新临床研究报告称, 患有性功能减退症的中年肥胖男性在利拉鲁肽干预 16 周后 LH 和总睾酮显著增加, 性功能改善^[25]。与下丘脑水平相比, 在发情前期和发情期间小鼠垂体中的 GLP-1R mRNA 表达下降; 相反, GLP-1 在下丘脑水平增加了 Kiss1 的含量及 Kiss1 受体的表达水平, 表明 GLP-1 在垂体水平上的作用较弱^[30]。Han 等^[35]对 Kisspeptin 受体缺失小鼠进行的实验表明, Kisspeptin 是弓状核 Kisspeptin 神经元诱导垂体产生 LH 的关键神经肽。有研究表明, GLP-1 通过激活下丘脑 Kiss1 系统来调节下丘脑—垂体—睾丸轴, 进而升高 GnRH 水平, 作为刺激 LH 分泌和增加性腺类固醇循环水平的主要机制^[36]。GLP-1 对垂体的影响主要是通过刺激下丘脑 GnRH 释放间接介导的, GLP-1 对垂体释放 LH 无显著的直接影响。

2.3 GLP-1RA 作用于靶腺

GLP-1RA 治疗肥胖 2 型糖尿病男性患者可能有额外改善精子功能和生育能力的益处。Zhang 等^[37]研究发现, 艾塞那肽 (24 nmol/kg · d, 连续 8 周) 能够改善高脂饮食诱导肥胖小鼠的精子活力、线粒体膜电位和 DNA 完整性的损伤, 降低睾丸 TNF- α 等炎症基因的表达以减轻睾丸炎症。通过将精子与不同浓度的艾塞那肽一起孵育, 发现在 300 pmol/L 浓度时, 精子活力显著增加^[26]。Martins 等^[38]在睾丸支持细胞中发现了 GLP-1 受体, 证明 GLP-1 对雄性生育能力产生影响。GLP-1 受体也在睾丸间质细胞和生殖细胞中被发现^[39-40], 推测 GLP-1RA 不仅通过触发精子中 GLP-1 受体的表达直接影响精子质量和功能, 而且可通过支持细胞中的 GLP-1 受体间接影响精子质量和功能^[40]。此外, 有学者认为哺乳动物雷帕霉素靶点激酶是 GLP-1 改善精子线粒体膜电位过程中的关键, GLP-1 可以通过干扰哺乳动物雷帕霉素靶点来改善线粒体功能和葡萄糖代谢, 使 GLP-1 在维持雄性生殖功能中发挥重要作用^[41]。对 30 例肥胖中年男性应用 16 周利拉鲁肽后发现利拉鲁肽可显著改善性功能, 增加总睾酮浓度, 有利于改善性健康和总体健康^[25]。利拉鲁肽还可通过调节氧化应激和

RhoA/ROCK 通路来改善糖尿病患者的勃起功能障碍^[42]。综上,鉴于糖尿病和肥胖对人类性功能的负面影响,GLP-1RA 的使用可能在代谢失调患者的低睾酮血症和不育症的管理中发挥重要作用。

3 小结

综上,肥胖是导致机体代谢异常的主要诱因之一,可从多方面损害雄性的生殖功能。而 GLP-1RA 不仅可以降血糖,调血脂,降低体质量,还可以改善肥胖患者的生殖功能。但现阶段此类药物主要用于2型糖尿病和肥胖症的治疗,相信未来会有更多关于GLP-1RA 在改善肥胖诱导生殖功能损伤中应用的研究。

参考文献:

- [1] Zhu Z, Tang Y, Zhuang J, et al. Physical activity, screen viewing time, and overweight/obesity among Chinese children and adolescents: An update from the 2017 physical activity and fitness in China-the youth study[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1):197.
- [2] Ye J, Luo D, Xu X, et al. Metformin improves fertility in obese males by alleviating oxidative stress-induced blood-testis barrier damage[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9151067.
- [3] Jensterle M, Janez A, Fliers E, et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: From physiology to therapeutic perspective[J]. Human Reproduction Update, 2019, 25(4): 504-517.
- [4] Izzi-Engbeaya C, Jones S, Crustna Y, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on the reproductive axis in healthy men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4):1119-1125.
- [5] Zhai LL, Zhao J, Bai YL, et al. Combined effects of obesity and di-(2-ethylhexyl) phthalate on testosterone levels and kisspeptin/GPR54 expression in hypothalamus and testes of male mice[J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(11): 1020-1028.
- [6] Feng J, Xu R, Li Y, et al. The effect of high-fat diet and exercise on KISS-1/GPR54 expression in testis of growing rats[J]. Nutr Metab (Lond), 2021, 18(1): 1.
- [7] Chang B, Song C, Gao H, et al. Leptin and inflammatory factors play a synergistic role in the regulation of reproduction in male mice through hypothalamic kisspeptin-mediated energy balance[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 12.
- [8] Zhai L, Zhao J, Zhu Y, et al. Downregulation of leptin receptor and kisspeptin/GPR54 in the murine hypothalamus contributes to male hypogonadism caused by high-fat diet-induced obesity[J]. Endocrine, 2018, 62(1): 195-206.
- [9] 柳成荫,刘倩男,赵剑,等. 膳食诱导肥胖小鼠睾丸 JAK2/STAT3 蛋白表达变化研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(12): 1413-1416.
- [10] Yi X, Gao H, Chen D, et al. Effects of obesity and exercise on testicular leptin signal transduction and testosterone biosynthesis in male mice[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2017, 312(4):R501-R510.
- [11] Salas-Huetos A, Maghsoumi-Norouzabad L, James ER, et al. Male adiposity, sperm parameters and reproductive hormones: An updated systematic review and collaborative meta-analysis[J]. Obes Rev, 2021, 22(1): e13082.
- [12] Yang C, Li P, Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility[J]. Hum Reprod Update, 2021, 28(1):30-50.
- [13] Lautenbach A, Stoll F, Mann O, et al. Long-term improvement of chronic low-grade inflammation after bariatric surgery[J]. Obes Surg, 2021, 31(7): 2913-2920.
- [14] Fan W, Xu Y, Liu Y, et al. Obesity or overweight, a chronic inflammatory status in male reproductive system, leads to mice and human subfertility[J]. Front Physiol, 2018, 8: 1117.
- [15] Yi X, Tang D, Cao S, et al. Effect of different exercise loads on testicular oxidative stress and reproductive function in obese male mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:3071658.
- [16] Abbasihormozi SH, Babapour V, Kouhkan A, et al. Stress hormone and oxidative stress biomarkers link obesity and diabetes with reduced fertility potential[J]. Cell J, 2019, 21(3): 307-313.
- [17] Lu Y, Li Y, Sun Y, et al. Differences in energy metabolism and mitochondrial redox status account for the differences in propensity for developing obesity in rats fed on high-fat diet[J]. Food Sci Nutr, 2021, 9(3): 1603-1613.
- [18] Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(6): 731-752.
- [19] 焦涛. 高脂饮食诱导的脂肪组织白色化对小鼠生精微环境的影响及其调控机制研究[D]. 北京:协和医学院, 2019.
- [20] Leisegang K, Almaghrawi W, Henkel R. The effect of Nigella sativa oil and metformin on male seminal parameters and testosterone in Wistar rats exposed to an obesogenic diet[J]. Biomed Pharmacother, 2021: 133111085.
- [21] Maghsoumi-Norouzabad L, Zare Javid A, Aiiashi S, et al. The impact of obesity on various semen parameters and sex hormones in Iranian men with infertility: A cross-sectional study[J]. Res Rep Urol, 2020, 12:357-365.
- [22] Bag S, Akbas F. The impact of obesity on sexual functions and dyadic consensus in patients with obesity[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2020, 18(6):308-312.
- [23] Keleidari B, Mohammadi Mofrad R, Shahabi Shahmiri S, et al. The impacts of gastroileostomy rat model on glucagon-like peptide-1: A promising model to control type 2 diabetes mellitus[J]. Obes Surg, 2018, 28(10):3246-3252.
- [24] Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, et al. Long-term cost-effectiveness of two GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Italian setting: Liraglutide versus lixisenatide[J]. Clin Ther, 2017, 39(7):1347-1359.
- [25] Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, et al. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men[J]. Endocr Connect, 2019, 8(3): 195-202.
- [26] Rago V, De Rose D, Santoro M, et al. Human sperm express

the receptor for glucagon-like peptide-1 (GLP-1), which affects sperm function and metabolism[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(4):bqaa031.

[27] Arbabi L, Li Q, Henry BA, et al. Glucagon-like peptide-1 control of GnRH secretion in female sheep[J]. *J Endocrinol*, 2021, 248(3): 325-335.

[28] Vastagh C, Farkas I, Scott MM, et al. Networking of glucagon-like peptide-1 axons with GnRH neurons in the basal forebrain of male mice revealed by 3DISCO-based immunocytochemistry and optogenetics [J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(1): 105-120.

[29] Kanasaki H, Tsalmeg M, Oride A, et al. Pulsatile kisspeptin effectively stimulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-producing neurons[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(9):721-727.

[30] Oride A, Kanasaki H, Mijiddorj T, et al. GLP-1 increases Kiss-1 mRNA expression in kisspeptin-expressing neuronal cells[J]. *Biol Reprod*, 2017, 97(2): 240-248.

[31] Heppner KM, Baquero AF, Bennett CM, et al. GLP-1R signaling directly activates arcuate nucleus Kisspeptin action in brain slices but does not rescue luteinizing hormone inhibition in ovariectomized mice during negative energy balance[J]. *eNeuro*, 2017, 4(1):ENEURO.0198-16.2016.

[32] Farkas I, Vastagh C, Farkas E, et al. Glucagon-like peptide-1 excites firing and increases GABAergic miniature postsynaptic currents (mPSCs) in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons of the male mice via activation of nitric oxide (NO) and suppression of endocannabinoid signaling pathways [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:214.

[33] Maccarrone M, Rapino C, Francavilla F, et al. Cannabinoid signalling and effects of cannabis on the male reproductive system[J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(1): 19-32.

[34] Bellefontaine N, Chachlaki K, Parkash J, et al. Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2550-2559.

[35] Han SY, McLennan T, Czielesky K, et al. Selective optogenetic activation of arcuate kisspeptin neurons generates pulsatile luteinizing hormone secretion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(42):13109-13114.

[36] Outeirino-Iglesias V, Romani-Pérez M, González-Matías LC, et al. GLP-1 increases preovulatory LH source and the number of mature follicles, as well as synchronizing the onset of puberty in female rats[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 4226-4237.

[37] Zhang E, Xu F, Liang H, et al. GLP-1 receptor agonist exenatide attenuates the detrimental effects of obesity on inflammatory profile in testis and sperm quality in mice[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(5): 457-466.

[38] Martins AD, Monteiro MP, Silva BM, et al. Metabolic dynamics of human Sertoli cells are differentially modulated by physiological and pharmacological concentrations of GLP-1[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019:3621-8.

[39] Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis[J]. *Andrology*, 2020, 8(6): 1935-1945.

[40] Cannarella R, Calogero AE, Condorelli RA, et al. Is there a role for glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of male infertility? [J]. *Andrology*, 2021, 9(5): 1499-1503.

[41] Oliveira PF, Cheng CY, Alves MG. Emerging role for mammalian target of rapamycin in male fertility[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(3): 165-167.

[42] Yuan P, Ma D, Gao X, et al. Liraglutide ameliorates erectile dysfunction via regulating oxidative stress, the RhoA/ROCK pathway and autophagy in diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1257.

收稿日期:2022-05-10 编辑:王晶璇