

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.05.002

1 166 例成年男性肥胖与血清睾酮水平的关系*

熊世敏¹, 刘方苇¹, 史勇军¹, 余 纳², 申旭波³, 李红钢⁴, 熊承良⁴, 周远忠^{1△}

(1. 遵义医学院公共卫生学院卫生毒理学教研室, 贵州遵义 563000; 2. 广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808; 3. 遵义医学院公共卫生学院预防医学教研室, 贵州遵义 563000; 4. 华中科技大学同济医学院计划生育研究所, 武汉 430030)

[摘要] **目的** 探讨社区成年男性肥胖与血清睾酮水平的关系。**方法** 以社区为单位分层整群抽取遵义市 20 岁及以上男性居民共 1 166 例行问卷调查和体格检查, 空腹抽取肘静脉血检测血清总睾酮(TT)、性激素结合球蛋白(SHBG)和黄体生成素(LH), 计算游离睾酮(cFT)、游离睾酮指数(FTI)和睾酮分泌指数(TSI)。**结果** 1 166 例成年男性血清 TT、SHBG、cFT、FTI、TSI、LH 水平分别为(16.83±4.90)nmol/L、(42.15±20.21)nmol/L、(0.31±0.10)nmol/L、0.46±0.19、3.40±2.04、(6.77±5.14)IU/L。Pearson 相关分析显示腰围身高比(WHtR)、体质量指数(BMI)、腰围(WC)分别与 TT、SHBG、TSI 和 LH 呈负相关, 与 FTI 呈正相关; WHtR 与 cFT 呈负相关, BMI 和 WC 与 LH 呈负相关, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多元线性回归分析显示 WHtR 与 TT、SHBG、TSI、LH 均呈负相关; 与 FTI 呈正相关, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 成年男性向心性肥胖可能与血清 TT、SHBG、TSI、LH 下降及 FTI 上升有关。

[关键词] 肥胖症; 睾酮; 成年人; 男性**[中图分类号]** R181.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)05-0580-04

Relationship between obesity and serum testosterone level in 1 166 adult males*

XIONG Shimin¹, LIU Fangwei¹, SHI Yongjun¹, YU Na², SHEN Xubo³, LI Honggang⁴,
XIONG Chengliang⁴, ZHOU Yuanzhong^{1△}

(1. Department of Toxicology, School of Public Health, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China; 3. Teaching and Researching Section of Preventive Medicine, School of Public Health, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China; 4. Institute of Family Planning, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between obesity and serum testosterone level among community adult males. **Methods** The stratified cluster sampling method was adopted to extract 1 166 male residents aged 20 years old and over in Zunyi City and conduct the questionnaire survey and physical examination. Fasting venous blood samples were collected for detecting the serum total testosterone(TT), sex hormone binding globulin(SHBG) and luteinizing hormone(LH). Then free testosterone index(cFT), free testosterone index(FTI) and testosterone secreting index(TSI) were calculated. **Results** The average levels of serum TT, SHBG, cFT, FTI, TSI and LH in 1 166 adult males were(16.83±4.90)nmol/L, (42.15±20.21)nmol/L, (0.31±0.10)nmol/L, (0.46±0.19)IU/L, (3.40±2.04)IU/L and(6.77±5.14)IU/L respectively; the Pearson correlation analysis showed that WHtR, BMI and WC were negatively correlated with TT, SHBG, TSI and LH, and were positively correlated with FTI, WHtR was negatively correlated with cFT, BMI and WC were negatively correlated with LH, the differences were statistically significant($P<0.05$). The multivariate linear regression analysis shown that WHtR was negatively correlated with TT, SHBG, TSI and LH; and was positively correlated with FTI, the differences were statistically significant($P<0.01$). **Conclusion** Adult male central obesity may be associated with the decrease of serum TT, SHBG, TSI and LH levels, and increase of FTI level.

[Key words] obesity; serum testosterone; adult; male

成年男性体内雄性激素主要以睾丸分泌的睾酮为主, 睾酮水平下降是迟发性性腺功能减退症、冠心病和代谢综合征的危险因素^[1-3]。有文献报道, 肥胖可影响血液中性激素水平^[4-5], 改变激素分泌方式与代谢途径及其在靶器官的作用^[6], 成年男性肥胖与其血清睾酮水平下降密切相关^[7-8]。因此, 本研究用“十二五”项目在贵州省遵义市开展调查获得的大样本数据来探究肥胖与成年男性血清睾酮水平的关系, 为进一步研究成年男性肥胖与其睾酮水平异常的关系提供基础数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用分层整群抽样的方式获取研究对象。考

虑到居民的生活方式、饮食习惯等因素可能对男性血清雄激素水平有影响, 将社区分为城市、城镇及乡村三层。于 2013 年 8—9 月, 以 1:10 的比例从每层随机抽取 7 个社区(居委会或村)作为抽样地点, 通知抽样地点所有 20 岁及以上的男性自愿参与调查。共 1 213 例男性参与调查, 排除信息填写不完整、未空腹采血和有性功能疾病等不合格调查对象 47 例, 最终有 1 166 份合格数据纳入统计分析。

1.2 方法

1.2.1 体格检查和实验室检查 按体格检查常规, 用统一标准测量调查对象身高、体质量、胸围和腰围(WC), 上午 7:00—

* 基金项目:“十二五”国家科技支撑课题(2012BAI32B03)。 作者简介:熊世敏(1990—), 硕士研究生, 主要从事生殖流行病学研究。

△ 通信作者, E-mail:zhouyuanzhong@163.com。

11:00 空腹抽取肘静脉血,编号存于 4℃冷藏箱,于 1 h 内分离血清分装至冻存管置于-80℃冰箱中保存待检。采用电化学发光分析法检测血清总睾酮(total testosterone, TT)、性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。游离睾酮(calculated free testosterone, cFT)采用 Vermeulen 公式计算^[9],并计算游离睾酮指数(free testosterone index, FTI)和睾酮分泌指数(testosterone secreting index, TSI)。FTI, TSI 计算公式如下:

$$FTI = TT / SHBG (\text{nmol} / \text{nmol}) \quad (1)$$

$$TSI = TT / LH (\text{nmol} / \text{IU}) \quad (2)$$

1.2.2 肥胖指标分类 按腰围身高比(WHtR)≥0.5、<0.5 分为肥胖组和非肥胖组^[10]; 体质量指数(BMI) < 24 kg/m² 为正常, BMI 24~<28 kg/m² 为超体质量, BMI ≥ 28 kg/m² 为肥胖; 男性 WC < 85 cm 为正常, WC 85~<95 cm 为轻度中心型肥胖, WC ≥ 95 cm 为重度中心型肥胖。将满足 WHtR ≥ 0.5 或 BMI ≥ 28 kg/m² 或 WC ≥ 85 cm 3 种分类指标其中 1 项或全部的调查对象归类为肥胖组, 共 474 例(40.65%); 其余为非肥胖组, 共 692 例(59.35%)。WHtR、BMI 计算公式如下:

$$WHtR = WC (\text{cm}) / \text{身高} (\text{cm}) \quad (3)$$

$$BMI = \text{体质量} (\text{kg}) / \text{身高}^2 (\text{m}^2) \quad (4)$$

1.3 统计学分析 数据采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。数据经正态性检验后, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验或方差分析; 分类资料组间比较采用 χ^2 检验; 用 Pearson 相关分析和多元线性回归模型分析血清睾酮与肥胖的关系, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 肥胖组与非肥胖组的职业和吸烟情况比较, 均差异有统计学意义(*P* < 0.05); 年龄、饮酒、输精管结扎情况

比较, 均差异无统计学意义(*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 调查对象基本情况比较

项目	非肥胖组(<i>n</i> =474)	肥胖组(<i>n</i> =692)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	51.12 ± 13.33	51.86 ± 12.46	0.340
职业[<i>n</i> (%)]			
务农	403(85.02)	556(80.35)	0.040
非务农	71(14.98)	136(19.65)	
吸烟情况[<i>n</i> (%)]			
吸烟	388(81.86)	532(76.88)	0.041
不吸烟	86(18.14)	160(23.12)	
饮酒情况[<i>n</i> (%)]			
饮酒	263(55.49)	405(58.53)	0.303
不饮酒	211(44.51)	287(41.47)	
输精管结扎[<i>n</i> (%)]			
结扎	36(7.59)	51(7.37)	0.886
未结扎	438(92.41)	641(92.63)	

2.2 不同肥胖指标分组中血清睾酮水平比较 TT、SHBG、FTI 和 LH 平均水平在不同 WHtR、BMI 和 WC 组间比较, 差异有统计学意义(*P* < 0.05); TSI 平均水平在不同 WHtR 和 WC 组间比较, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 随着 WHtR、BMI 和 WC 增大, TT、SHBG、TSI 和 LH 水平呈下降趋势, FTI 水平呈上升趋势, 见表 2。

表 2 各肥胖指标分组中血清睾酮水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TT(nmol/L)	SHBG(nmol/L)	cFT(nmol/L)	FTI	TSI	LH(IU/L)
WHtR < 0.5 组	511	18.46 ± 4.90	48.63 ± 20.24	0.32 ± 0.96	0.43 ± 0.17	3.67 ± 2.27	7.17 ± 5.56
WHtR ≥ 0.5 组	655	15.56 ± 4.51 ^a	37.09 ± 18.71 ^a	0.31 ± 0.99	0.49 ± 0.21 ^a	3.19 ± 1.81 ^a	6.46 ± 4.76 ^a
BMI < 24 组	638	18.32 ± 4.86	49.81 ± 20.71	0.31 ± 0.10	0.41 ± 0.16	3.45 ± 2.03	7.55 ± 5.95
BMI 24~28 组	387	15.48 ± 4.29 ^b	34.82 ± 15.27 ^b	0.32 ± 0.09	0.50 ± 0.20 ^b	3.43 ± 2.20	5.99 ± 3.97 ^b
BMI ≥ 28 组	141	13.78 ± 4.16 ^{bc}	27.57 ± 13.22 ^{bc}	0.32 ± 0.10	0.57 ± 0.23 ^{bc}	3.11 ± 1.51	5.42 ± 2.99 ^b
WC < 85 组	728	18.16 ± 4.85	47.77 ± 20.67	0.32 ± 0.10	0.43 ± 0.17	3.56 ± 2.21	7.26 ± 5.74
WC 85~95 组	303	15.14 ± 3.91 ^d	34.16 ± 15.52 ^d	0.32 ± 0.08	0.51 ± 0.19 ^d	3.20 ± 1.74 ^d	6.05 ± 3.59 ^d
WC ≥ 95 组	135	13.47 ± 4.39 ^{de}	29.73 ± 14.77 ^{de}	0.30 ± 0.11	0.53 ± 0.24 ^d	3.01 ± 1.51 ^d	5.78 ± 4.29 ^d
合计	1 166	16.83 ± 4.90	42.15 ± 20.21	0.31 ± 0.10	0.46 ± 0.19	3.40 ± 2.04	6.77 ± 5.14

^a: *P* < 0.01, 与 WHtR < 0.5 组比较; ^b: *P* < 0.01, 与 BMI < 24 组比较; ^c: *P* < 0.01, 与 BMI 24~<28 组比较; ^d: *P* < 0.05, 与 WC < 85 组比较; ^e: *P* < 0.05, WC 85~<95 组比较

表 3 肥胖测量指标与各血清睾酮水平的相关性

指标	WHtR		BMI		WC	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TT	-0.284	<0.01	-0.371	<0.01	-0.308	<0.01
SHBG	-0.243	<0.01	-0.471	<0.01	-0.307	<0.01
cFT	-0.068	<0.05	0.045	>0.05	-0.033	>0.05
FTI	0.103	<0.01	0.318	<0.01	0.160	<0.01
TSI	-0.141	<0.01	-0.060	<0.05	-0.112	<0.01
LH	-0.040	>0.05	-0.187	<0.01	-0.087	<0.01

2.3 肥胖测量指标与血清睾酮水平的相关性 Pearson 相关分析显示 WHtR、BMI、WC 与 TT、SHBG 和 TSI 均呈负相关(*P* < 0.05), 与 FTI 呈正相关(*P* < 0.01), WHtR 与 cFT 呈负相关(*P* < 0.05), BMI 和 WC 与 LH 呈负相关(*P* < 0.01), 见表 3。

2.4 WHtR 与 BMI、WC 的相关性分析 WHtR 与 BMI、WC 呈正相关(*r* = 0.677、0.913, *P* < 0.01), BMI 与 WC 呈正相关(*r* = 0.703, *P* < 0.01)。将 WHtR 与 BMI、WC 同时纳入多元线性回归分析存在共线性, 因此本研究选择其中反映肥胖程度较好的指标 WHtR 来探讨肥胖与血清睾酮的关系。

2.5 血清睾酮与 WHtR、年龄、职业、吸烟、饮酒和输精管结扎等情况的多元线性回归分析 以年龄、职业、吸烟、饮酒和输精管结扎及 WHtR 为自变量,各血清睾酮为因变量纳入多元线性回归模型,校正因素为年龄、职业、吸烟、饮酒和输精管结扎情况,结果显示 WHtR 与 TT、SHBG、TSI 和 LH 均呈负相关 ($P < 0.01$),与 FTI 呈正相关 ($P < 0.01$),与 cFT 无相关性 ($P > 0.05$),见表 4。

表 4 校正后 WHtR 与各血清睾酮水平的多元线性回归分析

指标	β	t	P	95%CI	r
TT	-18.443	-10.097	0.000	-22.027~-14.859	-0.284
SHBG	-73.865	-11.065	0.000	-86.963~-60.767	-0.309
cFT	-0.048	-1.395	0.163	-0.116~-0.020	-0.041
FTI	0.352	5.556	0.000	0.227~0.476	0.161
TSI	-2.935	-4.107	0.000	-4.337~-1.533	-0.120
LH	-4.996	-2.779	0.006	-8.523~-1.469	-0.081

3 讨论

本研究单因素分析发现 WHtR、BMI 和 WC 与成年男性血清雄激素均存在相关性,与既往研究结果一致^[11-13]。由于 BMI 反映整体体质量超重程度,对肌肉发达、腹型肥胖、水肿等导致的超重不能准确区分^[14]。WC 用于评价向心性肥胖,但受身高和骨架差异的影响。而 WHtR 是近年来国外常用于评价向心性肥胖与代谢性疾病发生关联程度的指标^[15],其与内脏脂肪分布密切相关^[16],它调整了个体身高差异对腹围的影响^[17],评价向心性肥胖几乎不受性别和身高等因素影响^[18],国内也有研究表明用 WHtR 反映向心性肥胖优于 WC^[19]。因此,用 BMI 或 WC 作为肥胖指标研究与男性血清睾酮之间的关系均存在不足。此外,血清睾酮水平可能受年龄、吸烟、饮酒等因素影响^[20-22],本研究在校正这些因素后分析血清睾酮与 WHtR 的关系,发现 WHtR 与 TT、SHBG、TSI 和 LH 均呈负关联,与 FTI 呈正关联,与既往研究结果相似^[11,23];与 cFT 无关联,与 FUKAI 等^[24]研究结果相同,但与 SVARTBERG 等^[25]研究结果不同。可能与调查人群的种族、地区差异和样本量大小等有关。

肥胖与血清睾酮水平异常的因果关系目前尚不清楚,有研究认为睾酮受下丘脑分泌的促性腺释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)调控,肥胖状态下机体分泌的 GnRH 降低^[26]。严重肥胖者其下丘脑-垂体-睾丸(HPT)轴将发生功能性改变,使性激素水平下降^[7]。腹型肥胖还会促进体内局部糖皮质激素增多,进而破坏下丘脑-垂体-肾上腺的平衡,引起雄激素水平下降,睾酮水平下降又会促进腹部脂肪堆积,促使腹型肥胖形成,进入恶性循环^[8]。另一方面,男性睾酮水平降低是胰岛素抵抗发生的危险因素^[27],而机体发生胰岛素抵抗会代偿性分泌过多胰岛素,胰岛素水平升高会使肝脏合成 SHBG 减少^[28],使肥胖者体内 SHBG 降低。此外,LH 也受 GnRH 调控^[29],肥胖状态影响 HPT 轴功能,使 LH 分泌减少。TSI 是 TT 与 LH 之比,反应睾丸产生睾酮的能力,肥胖状态下 TT 和 LH 均受 HPT 轴影响而下降,且二者下降比例相近,进而使 TSI 相应减小,本研究中 WHtR 与 TT、SHBG、TSI 和 LH 的关系符合上述观点。FTI 是 TT 与 SHBG 的比值,是早期评价女性多毛症雄激素水平的指标,其评估男性雄激素水平的价值尚存在争议。本研究发现 FTI 与 WHtR 呈正相关,可

能原因是随着 WHtR 增加 SHBG 下降较 TT 明显。

综上所述,肥胖与男性血清 TT、SHBG、FTI、TSI 和 LH 水平密切相关,与 cFT 无关联,建议对成年男性肥胖症者应定期检测血清雄激素水平,提前采取干预治疗。本研究同时纳入 3 个常用肥胖评价指标进行比较,并选择其中最能反映向心性肥胖的 WHtR 分析其对血清睾酮水平的独立影响,能较好的反应肥胖与血清睾酮水平的真实关系。但由于本研究属于横断面调查,不能直接证实肥胖和血清睾酮水平异常之间孰因孰果,未来需要前瞻性队列研究证实因果关系,动物实验探讨其可能的机制。

参考文献

- [1] LIN J W, LEE J K, WU C K, et al. Metabolic syndrome, testosterone, and cardiovascular mortality in men[J]. J Sex Med, 2011, 8(8): 2350-2360.
- [2] MORRIS P D, CHANNER K S. Testosterone and cardiovascular disease in men[J]. Asian J Androl, 2012, 14(3): 428-435.
- [3] 杨海. 性激素水平与男性冠心病及其病变程度的相关性研究[D]. 南昌:南昌大学, 2013.
- [4] GUTOROVA N V, KLESHCHYOV M A, TIPISOVA E V, et al. Effects of overweight and obesity on the spermogram values and levels of reproductive hormones in the male population of the European North of Russia[J]. Bull Exp Biol Med, 2014, 157(1): 95-98.
- [5] 周新丽, 赵家军. 肥胖与性激素[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(4): 257-259.
- [6] LU J C, JING J, DAI J Y, et al. Body mass index, waist-to-hip ratio, waist circumference and waist-to-height ratio cannot predict male semen quality: a report of 1231 subfertile Chinese men[J]. Andrologia, 2015, 47(9): 1047-1054.
- [7] 贾艳飞, 郭颖, 杨镒缸, 等. 肥胖对男性生殖功能影响的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(1): 88-92.
- [8] 姚玉婷, 高天. 男性血清睾酮对代谢综合征的影响[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21(1): 63-65.
- [9] 郑晓春, 陈淑英, 郑松柏, 等. 结合计算法和单一酶免法测定血清游离睾酮结果比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(12): 839-841.
- [10] 赵连成, 李莹, 彭亚光, 等. 中国成人中心性肥胖腰围身高比值的适宜切点的研究[J]. 中国预防医学杂志, 2012, 13(7): 481-485.
- [11] REN Y, WANG B, LIU X, et al. Association between body fat distribution and androgen deficiency in middle-aged and elderly men in China[J]. Int J Impot Res, 2014, 26(3): 116-119.
- [12] SVARTBERG J, VON M D, SUNDSFJORD J, et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study[J]. Eur J Epidemiol, 2004, 19(7): 657-663.
- [13] BEKAERT M, VAN N Y, CALDERS P, et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity[J]. Endocrine, 2015, 50(1): 202-211.
- [14] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006.

- [15] CORREA M M, THUME E, DE OLIVEIRA E R, et al. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: A systematic literature review [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 31(65): 174-182.
- [16] 汪宏莉, 韩延柏, 刘宇, 等. 代谢综合征肥胖指标诊断及其切点研究[J]. *中国公共卫生*, 2011, 27(4): 440-442.
- [17] NAMBIAR S, HUGHES I, DAVIES P S. Developing waist-to-height ratio cut-offs to define overweight and obesity in children and adolescents [J]. *Public Health Nutr*, 2010, 13(10): 1566-1574.
- [18] 徐林发, 叶林军, 汪素珍, 等. 腰围身高比值在成人代谢综合征中诊断价值的研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2010, 18(3): 235-237, 240.
- [19] 曾伟, 黄晓波, 贾勇, 等. 不同肥胖指标对糖尿病风险预测效果分析 [J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(9): 1095-1097.
- [20] WU F W, TAJAR A, PYE S R, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors; the European Male Aging Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2737-2745.
- [21] 刘太华, 杨瑞峰, 孔祥斌, 等. 不同年龄段男性血清总睾酮和游离睾酮水平分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2014, 6(9): 16-18.
- [22] 余纳, 申旭波, 郑懿, 等. 基于社区人群的吸烟与男性睾酮水平关系的初步研究 [J]. *环境与健康杂志*, 2015, 32(8): 684-687.
- [23] FILLO J, LEVCIKOVA M, ONDRUSOVA M, et al. Importance of different grades of abdominal obesity on testosterone level, erectile dysfunction, and clinical coincidence [J]. *Am J Mens Health*, 2017, 11(2): 240-245.
- [24] FUKAI S, AKISHITA M, MIYAO M, et al. Age-related changes in plasma androgen levels and their association with cardiovascular risk factors in male Japanese office workers [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2010, 10(1): 32-39.
- [25] SVARTBERG J, MIDTBY M, BONAA K H, et al. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men; the Tromsø Study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(2): 145-152.
- [26] 翟玲玲, 赵剑, 白英龙, 等. 肥胖对小鼠生殖功能影响及与性激素关系 [J]. *中国公共卫生*, 2011, 27(2): 204-205.
- [27] PITTELOU N, HARDIN M, DWYER A A, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2636-2641.
- [28] 庞晓虹. 2 型糖尿病患者血清 SHBG 水平及吡格列酮干预研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2001.
- [29] 彭进强, 姜涛, 郑磊, 等. TT、TSI、FTI 评估男性雄激素水平价值的初步研究 [J]. *中国性科学*, 2013, 22(10): 45-49.

(收稿日期: 2017-06-18 修回日期: 2017-09-26)

(上接第 579 页)

- et al. Biodistribution and function of extracellular miRNA-155 in mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(5): 10721.
- [17] ALEXANDER M, HU R, RUNTSCH M C, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin [J]. *Nat Commun*, 2015(6): 7321.
- [18] PANT S, HILTON H, BURCZYNSKI M E. The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(11): 1484-1494.
- [19] MORATTI E, VEZZALINI M, TOMASELLO L, et al. Identification of protein tyrosine phosphatase receptor gamma extracellular domain (sPTPRG) as a natural soluble protein in plasma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119110.
- [20] CHARRIER A, CHEN R, CHEN L, et al. Exosomes mediate intercellular transfer of pro-fibrogenic connective tissue growth factor (CCN2) between hepatic stellate cells, the principal fibrotic cells in the liver [J]. *Surg*, 2014, 156(3): 548-555.
- [21] RODRÍGUEZSUÁREZ E, GONZALEZ E, HUGHES C, et al. Quantitative proteomic analysis of hepatocyte-secreted extracellular vesicles reveals candidate markers for liver toxicity [J]. *J Proteomics*, 2014, 103(3): 227-240.
- [22] JAVIER C V, EVA R S, ESPERANZA G, et al. Candidate biomarkers in exosome-like vesicles purified from rat and mouse urine samples [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2010, 4(4): 416-425.
- [23] SUGIMACHI K, MATSUMURA T, HIRATA H, et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3): 532-538.
- [24] WANG H, HOU L, LI A, et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(2): 864894.
- [25] SZABO G, BALA S. MicroRNAs in liver disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(9): 542-552.
- [26] MOMEN-HERAVI F, SAHA B, KODYS K, et al. Increased number of circulating exosomes and their microRNA cargos are potential novel biomarkers in alcoholic hepatitis [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 1-13.
- [27] MOMENHERAVI F, BALA S, BUKONG T, et al. Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-155 inhibitor to macrophages [J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(7): 1517-1527.
- [28] TAN C Y, LAI R C, WONG W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(3): 1-14.
- [29] LI T, YAN Y, WANG B, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Liver Fibrosis [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(6): 845-854.

(收稿日期: 2017-11-20 修回日期: 2017-12-28)