

Biological Function of Leptin

Jing Xu^{1*}, Yufen Tian^{2#}

¹The School Attached to Qufu Normal University, Qufu Shandong

²Library of Qufu Normal University, Qufu Shandong

Email: #xudl1975@163.com

Received: Nov. 19th, 2017; accepted: Dec. 5th, 2017; published: Dec. 11th, 2017

Abstract

Leptin is a protein hormone secreted mainly by the adipocytes, which has many biological actions. Leptin has been recognized to regulate energy homeostasis by depressing food intake and increasing energy expenditure. The loss of the role of leptin in energy balance is called leptin resistance, which is an important factor leading to obesity. The leptin receptor is expressed in various immune cells, which indicates its role in innate and adaptive immunity. Leptin can boost the release of GnRH by increasing the expression of Kiss-1 gene and its product Kisspeptin. The latter can activate the GnRH neurons which play an important role in reproduction.

Keywords

Leptin, Obesity, Immune Function, Reproduction

瘦素的生理功能

徐 婧^{1*}, 田玉芬^{2#}

¹曲阜师范大学附属中学, 山东 曲阜

²曲阜师范大学图书馆, 山东 曲阜

Email: #xudl1975@163.com

收稿日期: 2017年11月19日; 录用日期: 2017年12月5日; 发布日期: 2017年12月11日

摘 要

瘦素是由脂肪细胞分泌的一种蛋白质激素, 是一种多效性分子。瘦素可通过抑制食物摄入和增加能量消耗调节能量平衡, 瘦素作用的丧失即瘦素抵抗是造成肥胖的重要原因之一。瘦素受体在多种免疫细胞中

*第一作者。

#通讯作者。

的表达,说明瘦素在天然免疫、获得性免疫同样发挥着重要作用。瘦素可通过下丘脑Kiss-1/GPR54系统,促进GnRH的释放,进而影响动物的生殖活动。本文主要对瘦素在能量平衡、免疫和繁殖中的作用进行了综述。

关键词

瘦素, 肥胖, 免疫功能, 繁殖

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 瘦素的发现

20世纪60年代,科学家在研究遗传性肥胖小鼠 ob/ob 时推测,该小鼠体内可能缺乏某种可调节体重的“循环饱感因子”,该因子就是瘦素(leptin)。1994年,编码瘦素的基因肥胖基因(obese gene, ob)首次被克隆,分别定位于人和鼠的7号和6号染色体[1]。从此,有关瘦素的生物学作用受到广泛关注。瘦素是主要由脂肪细胞分泌的、含167个氨基酸残基、相对分子质量为16 kDa的非糖基化蛋白质激素,其生理作用具有多效性,除了可以通过作用于下丘脑来调节能量代谢,起到抑制摄食、增加能量消耗的作用外,瘦素在免疫、繁殖等生理过程中也发挥着广泛的调节作用[2] [3]。

2. 瘦素与肥胖

引起肥胖的因素很多,但主要是由于能量平衡发生改变的结果,也就是能量摄入大于能量的消耗,过多摄入的能量转变为脂肪大量储存,从而造成肥胖[4]。2016年,知名医学杂志《柳叶刀》发表了全球成年人体重调查报告,指出全球的胖子超过了瘦子,并且中国的肥胖人口居世界首位。中国健康营养调查(CHNS)发现,从1993年至2009年的近20年间,成年人超重/肥胖的患病率从13.4%增加至26.4%。肥胖不仅影响人的形体美和健康,而且是糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病和肿瘤发生的潜在危险因素[5] [6]。

瘦素在体重调节中的作用已得到普遍认可,最初的证明是以实验小鼠和大鼠为对象,外源注射瘦素的实验发现,瘦素可以减轻体重,抑制摄食,同时发现血清瘦素浓度与体脂重和体重呈明显正相关,体重的增加最主要是由于脂肪含量的增加导致的。瘦素的作用是通过与瘦素受体(obese receptor, OB-R)的结合实现的,糖尿病基因(diabetes, db)编码的OB-R共有6种类型:OB-Ra、b、c、d、e、f,其中OB-Rb在传递瘦素信号中至关重要[7] [8]。OB-Rb在下丘脑中表达量很高,正常情况下,瘦素可通过与下丘脑弓状核(arcuate nucleus, ARC)神经元上OB-Rb结合,从而抑制促食欲的神经肽AgRP和NPY的表达或升高抑食类神经肽POMC和CART的表达,以降低食物摄入和增加能量消耗,结果体重降低。肥胖者血清瘦素水平虽然很高,但高水平瘦素却失去了抑制摄食和增加能量消耗的作用,象这种机体对瘦素不敏感或无反应,表现为食欲旺盛、能量消耗减少、肥胖等症状的现象叫瘦素抵抗(leptin resistance),因此,瘦素抵抗是导致肥胖的重要原因之一[9]。

3. 瘦素与免疫

在饥饿和营养不良状态下瘦素浓度下降,胸腺、淋巴结萎缩,T淋巴细胞数量减少,动物的免疫功

能下降, 暗示着瘦素在免疫反应中具有重要作用。瘦素受体在各种免疫细胞包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突细胞、单核细胞/巨噬细胞和粒细胞中表达, 表明瘦素在天然和获得性免疫反应中均发挥着重要作用[10] [11]。

天生缺乏瘦素的患者表现出免疫功能的异常, 儿童期因感染而导致的死亡率增加, 而通过瘦素治疗则可以纠正这些病人中多种免疫异常; 同样, ob/ob 小鼠和 db/db 小鼠也都表现出免疫功能下降、淋巴结萎缩, 并且更易发生感染, 这些现象说明瘦素在天然免疫中起重要的作用[12] [13]。瘦素主要是通过作用于树突细胞、巨噬细胞/单核细胞、中性粒细胞和自然杀伤(NK)细胞等而对天然免疫起调控作用的。

OB-Rb 在 T 淋巴细胞不同亚群和 B 淋巴细胞中的表达以及体外利用瘦素信号特异阻断剂的研究, 充分证明了瘦素在获得性免疫中的直接作用。例如 ob/ob 和 db/db 小鼠 T 细胞和 B 细胞的发育和成熟受损, 表现在外周淋巴器官中淋巴细胞数减少, T 细胞介导的免疫反应发生异常[12] [13]。瘦素对获得性免疫的作用, 一方面可通过诱导树突细胞产生 IL-12 和 TNF- α , 从而促进未致敏 CD4⁺T 细胞向 Th1 的转变; 另外, 瘦素也可以直接促进 Th1 细胞产生 TNF- α 、IFN- γ 、IgG2 a, 并通过降低 IgG1 来抑制 Th2 细胞[11]。

4. 瘦素与繁殖

大量研究发现, 动物的性成熟与其体重尤其是脂肪储存有关, 动物体内储存的脂肪是动物发情和月经周期的关键性决定因子, 而瘦素作为脂肪组织分泌的蛋白质激素, 与动物的脂肪含量有明显正相关, 因此人们认为瘦素可能就是这一关键因子[14]。外源注射瘦素实验证明, 给正常的大鼠和小鼠注射瘦素后, 它们的发情期明显提前, 而禁食会导致小鼠血清瘦素浓度的下降并导致初情日龄的推迟, 而通过外源性注射瘦素时, 这种现象会消弱。瘦素受体 OB-Rb 在卵黄囊、妊娠和哺乳期乳腺、胎盘合体滋养层、卵巢颗粒细胞和膜细胞、睾丸等组织细胞中表达, 说明瘦素在生殖中发挥重要作用[3]。

瘦素对繁殖调节作用的机制比较复杂, 一般认为有三条途径。一是瘦素可通过作用于下丘脑 ARC 区域 Kiss-1 神经元, 促进 Kiss-1 基因的表达, 其表达产物 Kisspeptin 蛋白再作用于促性腺激素释放激素(GnRH)神经元的 GPR54 受体, 进而通过下丘脑-垂体-性腺轴(HPG), 促进生殖[15]。另外, 有研究发现瘦素能促进下丘脑视前叶的一氧化氮(NO)合酶神经元分泌 NO, 通过自由扩散直接作用于 GnRH 神经元, 进而通过 HPG 轴促进生殖[16]。此外, 瘦素还可作用于下丘脑 PMV 区域, 通过调节谷氨酸的旁分泌来控制 GnRH 神经元的脉冲频率, 进而促进动物的生殖[17]。当然, 瘦素对生殖作用的调节机制可能还存在未知的途径。

5. 展望

瘦素的生物学作用多种多样, 在以下几方面, 瘦素的作用还需要深入研究。一是瘦素抵抗是肥胖的发生重要原因, 其机制还需要进一步研究。二是瘦素与免疫之间的关系还需要在更多物种中开展。三是瘦素对繁殖功能调节的分子机制也需要深入研究。另外, 瘦素在神经内分泌、糖代谢、骨形成、造血作用、自身免疫性疾病等多种生命过程中发挥着广泛的调节作用[3] [18] [19], 瘦素如何将这么多生理过程或功能联系起来, 同样是非常重要的研究方向。

参考文献 (References)

- [1] Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J.M. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- [2] 李宏睿, 孙文夏, 潘杰. 瘦素功能研究进展[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2004, 12(1): 108-111.
- [3] Oteroa, M., Lagoa, R., Lagob, F., Casanuevac, F.F., Dieguezd, C., Jesús Gómez-Reinoe, J. and Gualilloa, O. (2005) Leptin, from Fat to Inflammation: Old Questions and New Insights. *FEBS Letters*, 579, 295-301.

<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.11.024>

- [4] Steiner, A.A. and Romanovsky, A.A. (2007) Leptin: At the Crossroads of Energy Balance and Systemic Inflammation. *Progress in Lipid Research*, **46**, 89-107. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2006.11.001>
- [5] 郭春丽, 龙腾腾. 瘦素与肥胖并发症关系的研究进展[J]. 吉林医学, 2016, 37(3): 698-700.
- [6] 王俊婷, 郗爱旗. 瘦素及脂联素与冠心病关系的研究进展[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(13): 4-5.
- [7] 邬楠, 谭焕然. 瘦素受体的分子生物学研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2004, 26(2): 148-151.
- [8] 荣小丽, 杨建增, 王岩. 瘦素介导的信号通路研究新进展[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(2): 329-331.
- [9] 杨晓宁, 张辰雨, 王炳蔚, 等. 瘦素信号与瘦素抵抗机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2015, 46(5): 327-333.
- [10] 李丽, 赵跃然, 王春霞. 瘦素的免疫调节作用及信号转导研究进展[J]. 现代免疫学, 2007(1): 77-81.
- [11] Lam, Q.L.K. and Lu, L. (2007) Role of Leptin in Immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, **4**, 1-13.
- [12] Chandra, R.K. (1980) Cell-Mediated Immunity in Genetically Obese C57BL/6J (ob/ob) Mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **33**, 13-16.
- [13] Mandel, M.A. and Mahmoud, A.A. (1978) Impairment of Cell-Mediated Immunity in Mutation Diabetic Mice (*db/db*). *The Journal of Immunology*, **120**, 1375-1377.
- [14] Navarro, V.M. and Tena-Sempere, M. (2012) Neuroendocrine Control by Kisspeptins: Role in Metabolic Regulation of Fertility. *Nature Reviews Endocrinology*, **8**, 40-53. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.147>
- [15] Roa, J., Castellano, J.M., Navarro, V.M., Handelsman, D.J., Pinilla, L. and Tena-Sempere, M. (2009) Kisspeptins and the Control of Gonadotropin Secretion in Male and Female Rodents. *Peptides*, **30**, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.08.009>
- [16] Altarejos, J.Y., Goebel, N., Conkright, M.D., et al. (2008) The Creb1 Coactivator Crtc1 Is Required for Energy Balance and Fertility. *Nature Medicine*, **14**, 1112-1117. <https://doi.org/10.1038/nm.1866>
- [17] 花伦, 卓勇, 徐盛玉, 等. 瘦素对哺乳动物初情启动的影响及其可能机制[J]. 中国畜牧杂志, 2016, 52(13): 91-94.
- [18] 赵晓萌, 赵文国, 任文清. 瘦素对骨及软骨作用研究的新进展[J]. 科技经济市场, 2016: 132-133.
- [19] 朱冰, 曲伸. 瘦素调节糖代谢的机制研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(11): 1040-1043.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-1589, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: jps@hanspub.org