

# 瘦素功能研究进展

李宏睿, 孙文夏 综述, 潘杰 审校

(浙江大学生命科学院, 浙江省杭州市 310029)

[关键词] 分子生物学; 瘦素功能研究; 综述; 肥胖; 基因工程修饰小鼠

[摘要] 瘦素由肥胖基因编码, 主要由脂肪组织合成, 通过受体介导, 作用于靶组织, 抑制食欲并参与调节能量代谢、神经内分泌和免疫反应等。瘦素受体属 I 类细胞因子受体家族, 广泛分布于中枢及外周组织。肥胖、糖尿病等疾病的发生与瘦素及其受体功能异常有密切关系。本文结合自己的工作, 从瘦素的生物学特性、作用机制及与相关疾病的关系进行综述。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

半个世纪前有人发现动物脂肪组织产生“循环饱感因子”, 作用于下丘脑, 调节摄食、能量消耗及维持体重恒定, 而缺少该因子的 ob/ob 小鼠表现为遗传性肥胖。1994 年, Zhang 等克隆了人和小鼠的肥胖基因 (obese gene, ob gene), 其编码产物即为“循环饱感因子”, 现称瘦素。1966 年 Hummel 等发现与 ob/ob 小鼠表型相似的 db/db 小鼠, 30 年后被证实是因为编码瘦素受体 (leptin receptor, LR 或 ob-R) 的糖尿病基因 (diabetes gene, db gene) 发生了自然点突变而导致无功能的受体蛋白的产生及信号转导障碍, 表现为严重肥胖、瘦素抵抗、高瘦素血症、胰岛素抵抗和家族性糖尿病等。现就瘦素及其受体功能研究进展作一综述。

## 1 瘦素基因

人 ob 基因位于第 7 号染色体长臂 3 区 1 带 3 亚带 (7q31.3), 单拷贝, 全长 20 kb, 包括 3 个外显子和 2 个内含子。外显子 2 和 3 为编码区, 长 501 bp, 为保守的单一开读框, 编码 N 端带有 21 个氨基酸信号肽的 167 个氨基酸多肽。ob 基因的 5' 侧翼顺序含有 TATA 盒、3 个拷贝的 GC 盒和 1 个 CCAAT/增强子结合蛋白结合位点。3' 端包括 3.7 kb 的非编码区和富含 CT 的序列。成熟瘦素是切掉信号肽后的 146 个氨基酸多肽, 分子质量为 16 kDa, 具有强亲水性。小鼠 ob 基因是位于第 6 号染色体近端的小眼基因, 其 cDNA 与人有 84% 的同源性, 两者的氨基酸序列有 87% 同源。大鼠相关基因因为 fatty 基因, 与小鼠和人瘦素氨基酸序列同源性分别为 96% 和 83%。猪 ob 基因与啮齿动物有 85% 同源, 与人和牛 ob 基因同源性分别为 88% 和 92%。ob 基因的表达具有脂肪组织特异性并与其分化程度密切相关。除皮下脂肪、大网膜、肠系膜、后腹膜有较高表达外, 棕色脂肪、骨骼肌、胃上皮、胎盘、卵巢、乳腺、胎儿心脏和成骨组织等也有少量合

成<sup>[1]</sup>。

## 2 瘦素受体

作为蛋白质激素, 瘦素的多种生物学作用是通过靶细胞膜上的 LR 和相应信号转导系统实现的。LR 属 I 类细胞因子受体家族, 广泛分布于中枢和外周组织。LR 为单跨膜受体, 由胞外、跨膜和胞内三个结构域构成。根据胞内结构域氨基酸序列及不同长短, 将 LR 分成长受体和短受体两种亚型。已发现的 LR a、LR b、LR c、LR d、LR e 和 LR f 六种异形体中最重要的是短型 LR a 和长型 LR b。前者主要分布在大脑脉络丛及血脑屏障的微血管丛中, 作为瘦素结合/转运蛋白使瘦素通过血脑屏障进入脑脊髓液。LR b 主要分布于下丘脑多个核团区表达神经多肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 的细胞膜, 起信号转导作用。其它 4 种异形体均为短型受体, 分布于中枢神经系统、脂肪、心、肝、肺、肾、胰岛、生殖、造血和淋巴组织等, 瘦素与之结合后发挥不同的作用。各物种 LR b 高度保守。大鼠 LR b mRNA 在胃和十二指肠等消化道粘膜及粘膜下层广泛表达<sup>[2]</sup>; 猪 LR b 除大脑和垂体外, 也分布于外周组织<sup>[3]</sup>。人 db 基因位于第 1 号染色体短臂 3 区 1 带 (1p31), 长约 70 kb, 由 20 个外显子和 19 个内含子构成。cDNA 长 3.5 kb, 编码 165 个氨基酸残基构成的瘦素受体蛋白。小鼠 db 基因定位于第 4 号染色体的 5.1 cmol 间隙, mRNA 长 5.1 kb, 编码含 21 个氨基酸信号肽的 894 个氨基酸残基的蛋白质, 与人有 80% 同源<sup>[4]</sup>。

## 3 瘦素的功能及作用机制

### 3.1 瘦素功能

瘦素是一种多靶器官、功能广泛的蛋白激素, 其主要生理功能包括: 抑制摄食、增加能量消耗; ④调节生长发育; ⑤调节炎症反应、免疫功能; 促上皮细胞、血管生长; 调节神经内分泌; 保护消化系统功能; ⑧维持正常的血脂代谢等。

瘦素通过与下丘脑相关的反馈环实现抑制摄食、增加能量消耗, 在脂肪储存过程中发挥重要的作用。下丘脑部位存在多种调节进食的神经肽感受器分子所组成的食欲刺激网络, 瘦素与其发生复杂作用, 构成调节进食的基础。瘦素调

[收稿日期] 2003-07-08 [修回日期] 2003-12-26

[作者简介] 李宏睿, 硕士研究生, 主要从事应用微生物学研究, E-mail: crystalnucleusli@hotmail.com。孙文夏, 硕士研究生, 主要从事分子生物学与生物化学研究。E-mail: wenxia\_sun@hotmail.com。潘杰, 医学博士, 浙江大学生命科学院教授, 博士研究生导师, 现从事分子生物学研究, 主要研究方向为基因工程修饰动物模型的制作与应用, E-mail: nakayamapan@hotmail.com。

节能量代谢的神经机理主要依赖 NPY 递质系统和促黑皮质激素 (melanocyte stimulating hormone, MSH) 系统, 分别在低和高瘦素水平时发挥作用。瘦素与受体结合后作用于下丘脑饱食中枢, 抑制弓状核神经元合成与释放 NPY, 降低食欲。MSH 主要通过其受体抑制进食。瘦素也可通过增加能量消耗导致乙酰辅酶 A 羧化酶基因表达, 直接抑制脂肪生成<sup>[5]</sup>。当血中瘦素水平正常时, 瘦素主要通过下丘脑的作用抑制摄食, 对脂肪代谢无直接作用; 瘦素水平升高时, 可通过其对中枢及外周脂肪的直接作用, 在减少摄食的同时促进脂肪代谢。研究表明, 瘦素促进能量消耗的作用是通过抑制脂酰辅酶 A 脱氢酶 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD-1) 的活性实现的。抑制 SCD-1 的活性或 SCD-1 基因缺失小鼠会消耗大量的脂肪和脂肪酸, 体重显著减轻, 并使患有脂肪肝的小鼠脂肪含量降至正常水平<sup>[6]</sup>。

瘦素具有调节生殖发育的作用。给啮齿动物投喂瘦素能提前青春期的始动。瘦素在女性青春期的始动和结束过程中均发挥了作用。瘦素的表达水平必须达到一定的域值女性才能进入青春期, 这可能是造成不同营养程度女性青春期开始时间差异的主要因素。

瘦素可以促进白细胞介素 2 的分泌和 T 淋巴细胞的增殖, 诱导具有记忆功能的 T 细胞分泌干扰素, 并诱导外周血单核细胞白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的表达。肌体被感染或发生炎症反应时, 瘦素浓度增加, 刺激相关的免疫因子表达增加, 发生免疫应答。当瘦素浓度降低时, 细胞因子分泌失调, 肌体被感染的机率增加。因此, 瘦素在调节肌体免疫和炎症反应过程中发挥了一定的作用。

在肝脏中, 瘦素能够模仿胰岛素的某些合成代谢功能, 起到保护肝脏的作用。对于瘦素是否直接作用于肝脏, 存在争议。热量过多的高瘦素血症具有防止脂肪生成过多以及脂肪酸氧化增加, 防止非脂肪细胞出现脂肪变性及脂肪毒性的生理作用。肥胖患者的高瘦素血症的代谢优势可能是为了防止甘油三酯的过量积累。瘦素功能障碍时, 脂肪生成增加, 脂肪酸氧化下降, 出现皮脂腺疾病和脂肪毒性。另外, 瘦素也参与了促血管生成, 维持正常的血管系统代谢, 调节神经内分泌, 维持血脂代谢正常等生理过程。关于瘦素的生理功能与疾病的关系将在以下的章节叙述。

### 3.2 瘦素作用机制与信号转导

瘦素调节机体脂肪沉积的主要机制是: 通过抑制弓状核 NPY mRNA 的表达及分泌而实现其抑制食欲、减少能量摄取作用; ④作用于神经中枢, 增加交感神经活性, 使外周去甲肾上腺素释放增加, 激活脂肪细胞膜  $\beta_3$  受体, 使去偶联蛋白合成增加, 导致储存的能量转变为热能而释放出去, 从而使能量消耗增加; ⑤通过增加脂酶的合成、减少脂肪酸合成酶和细胞色素 C 氧化酶的产生, 抑制脂肪合成。

瘦素通过与受体结合起作用。LR b 在下丘脑部位高表达, 下丘脑被认为是瘦素通过激酶 J 酪氨酸蛋白激酶 (janus kinases, JAK) 发挥作用和活化信号转录激活蛋白 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 的重要位点。

酪氨酸磷酸化的 STAT 转运到细胞核, 缠绕在特定的 DNA 序列上, 活化对能量平衡具有重要作用的基因。如编码线粒体解偶联蛋白 2 基因和编码过氧化体增植物激活型受体  $\gamma$  基因, 以及编码类视黄醇基因等。

瘦素与 LR 结合形成二聚体后, 激活一系列信号转导途径。目前认为双向激活 JAK 激酶和 STAT, 即 JAK-STAT 途径是瘦素信号转导的主要途径<sup>[7]</sup>。LR 本身不具有酪氨酸激酶活性, 但可与 JAK 偶联发挥作用。LR a、LR b、LR c 及 LR d 有共同的 N 末端序列, 包括 29 个胞内氨基酸序列, 它们激活 JAK 依赖性信号传导, 在不同靶细胞发挥各种生物学效应。LR b 与其它细胞因子受体一样, 通过介导 JAK 家族酪氨酸激酶 (如 Jak 2 和 Jak 1) 自身磷酸化后被活化。LR b 与瘦素结合后经一系列变化后被活化。首先 LR b 上的 Tyr<sup>985</sup> 和 Tyr<sup>1138</sup> 发生磷酸化, 吸引转录因子 STAT 3, 磷酸化的 Tyr<sup>985</sup> 吸引含有 2 个 SH2 结构域的蛋白-酪氨酸磷酸激酶, 并吸引/上调细胞因子信号转导抑制蛋白, 介导反馈抑制 LR b 信号, LR b 相关酪氨酸磷酸化 Jak 2 介导进一步的磷酸化酪氨酸依赖的信号转导。LR b 胞内第 31~36 位氨基酸在 Jak 2 活化过程中起重要作用。其它类型的 LR 在 LR-JAK 蛋白激酶系统中的互作机理尚不十分明了。

瘦素具有促磷酸化作用, 可活化骨骼肌中 5'-AMP 活化蛋白激酶 (5'-AMP-activated protein kinase, AMPK) 的  $\alpha 2$  催化亚基。AMPK 具有监测细胞内能量状态的作用, 可通过抑制脂酰辅酶 A 羧化酶 (acyl CoA carboxylase, ACCase) 的活性, 有效地促进肌肉中脂肪酸的氧化, 降低脂肪酸的酯化。与 AMPK 的活化相平衡, 瘦素抑制 ACCase 的活性, 刺激脂肪酸在肌肉中的氧化。通过 AMPK-ACCase 的调节作用, 实现瘦素的信号转导。此外, 调节瘦素代谢功能的 LR 信号转导途径还包括 Ras-Raf-MEK-MAPK 途径以及磷酸肌醇激酶 3 (phosphoinositide 3-kinase, PI3-K) 途径, 即激活参与葡萄糖代谢的 PI3-K 通路。

瘦素通过作用于中枢神经系统与外周两种方式实现各种生理功能。瘦素通过外周的受体直接作用于靶组织, 是目前瘦素研究的热点之一。

## 4 瘦素的影响因素

瘦素水平受体脂含量、糖代谢、摄食、内分泌、运动以及细胞因子等多种因素的调节, 主要包括以下几个方面。

### 4.1 体脂因素

正常人体重增加时瘦素合成也随之增加。体脂含量增加可刺激瘦素合成分泌。葡萄糖代谢状况也是瘦素表达和分泌的重要影响因素<sup>[8]</sup>。增加脂肪的糖转运和代谢, 可刺激瘦素合成释放。肥胖者存在内源性瘦素抵抗, 瘦素难发挥正常的生物学效应, 而导致肥胖合并代偿性高瘦素血症。高脂饮食可导致瘦素水平明显升高, 暴饮暴食会削弱机体对瘦素的反应能力。

### 4.2 神经内分泌因素

瘦素通过下丘脑、胰腺、肾上腺、甲状腺和性腺的 LR 发挥调节神经内分泌系统作用的同时也受该系统的负反馈调控。如, 瘦素通过 LR 直接刺激  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 而后者又

促进瘦素的产生。另外,瘦素通过下丘脑抑制 NPY 的分泌,导致摄食减少和能量消耗增加,又使胰岛素分泌减少、瘦素释放降低。表明瘦素是脂肪——胰岛素轴调节机制中的中介激素,因此不难解释肥胖型糖尿病的发病机制。糖皮质激素是瘦素的强调节剂,存在负相关的昼夜节律性分泌特点,主要通过增加 NPY 的分泌、引起胰岛素抵抗以及直接作用 ob 基因转录等方式引起瘦素的增加。另外,甲状腺素、性激素以及生长激素等都与瘦素有一定的互动作用。研究发现,雌激素可促进瘦素分泌,女性绝经后瘦素分泌减少<sup>[9]</sup>。但也有不同的报道,故瘦素与雌激素的相互作用机制还需进一步研究<sup>[10]</sup>。雄激素受体可通过影响睾丸激素的分泌而调节体脂含量和血清瘦素浓度<sup>[11]</sup>。另外,细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\alpha$ 、胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor-1, IGF-1)等可通过直接作用促进瘦素合成及释放。

#### 4.3 瘦素代谢系统因素

瘦素的半衰期约为 10 min,在血液中可存在 3 h,主要通过肾小管上皮降解后排出体外。因此,肾脏病患者易造成体内瘦素的聚集。

简而言之,体脂含量增加、胰岛素、糖皮质激素以及某些细胞因子、内毒素等可促进瘦素合成。禁食、寒冷、 $\beta$ 受体阻滞剂、环磷酸腺苷和生长激素等抑制瘦素合成。

### 5 瘦素与疾病的关系

瘦素与多种生理功能有关,瘦素及其受体的异常涉及到肥胖、高脂血症、糖尿病、冠心病等多种心脑血管疾病及生殖系统疾病的发生发展。

#### 5.1 瘦素与肥胖

ob/ob 小鼠由于脂肪 ob 基因编码区第 105 位发生点突变,导致精氨酸密码子变为终止密码子,使产物丧失活性,失去对 NPY 的抑制而造成其合成增多、信号增强,小鼠出现高度肥胖、高胰岛素血症及生殖功能低下。1997 年,Montague 等发现在人类也存在 ob 基因点突变的病例,第 133 位点的鸟苷酸缺失,形成移码突变,致使瘦素在第 132 位的甘氨酸后引入了 14 个异常的氨基酸残基,产物不能分泌并缺失 C 端的二硫键结构,出现与 ob/ob 小鼠相似的表现。后来,Strotzel 等也发现了两例 ob 基因第 105 位的 C $\rightarrow$ T 突变的极度肥胖者并有生殖系统发育不全。此后未在肥胖人群中找到更多的 ob 基因编码区突变的病例,但非编码区序列有否突变?是否有其它潜在的非主流基因也参与该疾病的生成等问题还需深入研究。多数肥胖者和 db/db 小鼠对瘦素不敏感,而其体内并不缺乏瘦素,提示 LR 对瘦素的敏感性在体脂细胞中更为重要。大多数肥胖者体内瘦素浓度普遍较高,并存在明显的瘦素抵抗<sup>[1]</sup>。目前推测造成瘦素抗性的原因是:瘦素转运系统功能障碍<sup>[12]</sup>,如血脑屏障缺陷,即瘦素从血液运输到脑脊液的通路发生障碍;④LR 或受体的下游缺陷,即效应器缺陷;⑤瘦素与某些血清成分结合而减弱瘦素的作用,即循环缺陷;瘦素信号传导通路缺陷;TNF- $\alpha$  对于 ob 基因的表达具有重要作用。TNF- $\alpha$  可由前脂肪细胞和脂肪细胞产生,其功能缺陷可能会造成循环中的血瘦素浓度过高。

瘦素抵抗的详细发生机制尚需进一步研究。

#### 5.2 瘦素与 2 型糖尿病

部分 2 型糖尿病患者存在 db 基因第 20 外显子的多位点变异,与肥胖型 2 型糖尿病胰岛素敏感指数以及高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)呈负相关,与血糖、甘油三酯呈正相关,并导致受体不敏感,刺激脂肪细胞增殖、肥大,造成多数 2 型糖尿病患者腹部及内脏周围脂肪堆积<sup>[13]</sup>。

实验性糖尿病动物的下丘脑、脂肪、骨骼肌等组织的 ob 基因表达明显增多。这些改变是通过前述的“脂肪——胰岛内分泌轴”的双向反馈机制实现的。胰岛素可通过促进脂肪合成,增加 ob 基因表达和瘦素分泌。肥胖型 2 型糖尿病患者下丘脑 LR 对瘦素不敏感导致反馈性高瘦素水平,以增加 LR 对瘦素的敏感性,胰岛  $\beta$  细胞的 LR 对瘦素的不敏感而导致“脂肪——胰岛内分泌轴”失调。瘦素不能有效抑制  $\beta$  细胞产生胰岛素,从而导致高胰岛素血症及胰岛素抵抗,这样又促进了脂肪的合成,加重高瘦素血症。因此,下丘脑部位和胰岛  $\beta$  细胞 LR 对瘦素不敏感,可能是肥胖型 2 型糖尿病发病的重要原因之一。另外,IL-6 与瘦素有相同的信号转导通路,并相互竞争结合位点。2 型糖尿病伴有高甘油三酯血症、低 HDL、高血压、肥胖、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等 X 代谢综合征者,IL-6 水平升高,参与了 2 型糖尿病脂代谢紊乱的发生。

#### 5.3 瘦素与血管系统代谢及心脑血管疾病

瘦素可刺激大鼠骨髓干细胞增殖,与粒细胞刺激因子协同刺激造血细胞的增殖。另外瘦素与血管内皮生长因子以及纤维原细胞生长因子等血管生成因子协同作用促进血管生成<sup>[14]</sup>。瘦素可使角膜和脂肪等组织的血管内皮聚集,促进血管新生。脂肪产生的瘦素还以旁分泌的形式作用于脂肪组织上皮,增加脂肪酸的氧化,促进血管生成应答,维持血液供应和能量代谢平衡。

瘦素与肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症、高甘油三酯、高低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高血压以及脂蛋白脂酶活性等心脑血管疾病危险因素有关。肥胖型 2 型糖尿病患者伴有 db 基因变异,造成脂质代谢紊乱,甘油三酯增高、HDL 降低,而且高血糖可致 LDL 糖基化及高甘油三酯血症,后者可产生致密的 LDL 颗粒并易氧化,这些修饰的 LDL 可促进单核细胞迁入动脉内膜并转变为泡沫细胞,参与 As 的发生发展<sup>[15]</sup>。高水平胰岛素可促进动脉壁平滑肌细胞增殖。另外,瘦素与血纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)活性增高有关,后者与 As 有密切关系。人血小板膜上可表达短型 LR,瘦素与之结合后,发挥浓度依赖性促血小板凝集作用。因此不难理解高瘦素血症是肥胖患者血栓形成的危险因素之一。

#### 5.4 瘦素与其它疾病

饮食性肥胖与前列腺癌的分化和发展也有一定的关系<sup>[16]</sup>;瘦素可促进辅助性 T 淋巴细胞 1 亚群(T helper cell-1, Th 1)的细胞应答、抑制 Th 2 亚群的细胞活性、诱导 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞高表达细胞间粘附分子和缓慢抗原,通过调节炎症反应,参与免疫功能的发挥<sup>[17,18]</sup>。鉴于瘦素及其受体在体

内的广泛分布及其参与多种正常生理功能的发挥,一旦出現瘦素和 LR 功能异常,必然会产生相应的生理功能异常,导致或诱发疾病的发生。

## 6 基因突变小鼠与瘦素研究

### 6.1 基因自然突变动物

目前已经发现的与肥胖有关的基因自然突变动物包括: ob 基因突变的 ob/ob 小鼠以及 db 基因点突变的 db/db 小鼠、Zucker 肥胖 fa/fa 大鼠和 Koletsky 肥胖 f/f 大鼠等。

db/db 小鼠由于 db 基因胞内区外显子内一个 G<sup>-</sup>T 的点突变,而转录成胞内部分较短的无功能 LR 产物,失去将信号传至胞内的作用,突变个体高度肥胖。fa/fa 大鼠的第 880 位核苷酸有点突变,使 269 位氨基酸由谷氨酰胺突变为脯氨酸;Koletsky 肥胖鼠 LR 胞外结构域有一个 Tyr<sup>763</sup> stop 无义突变。虽非普遍现象,人类肥胖与 db 基因突变的关系也有报道,如: db 基因突变和多态性位点,其变异与早发性糖尿病、男性 2 型糖尿病合并高血压有关。瘦素相关因子与人肥胖及其相关疾病的关系还需更多的研究。另外,用链脲佐素引发的实验性 2 型糖尿病动物瘦素 mRNA 也大大减少。

### 6.2 基因工程修饰动物与瘦素

利用基因工程技术特异性地修饰目的基因,并制备可用于基础与应用研究的动物模型,两者在功能基因研究中作为重要的技术与材料平台,已引起广泛关注,对于研究人类重要基因的功能、疾病发病机理以及药物开发与筛选都有着十分重要的意义。

目前,国外学者利用基因工程技术已经建立了多种肥胖相关的基因工程修饰动物模型。美国科学家发现了一种与肥胖有关的叫做 PTP1B (protein tyrosine phosphatase 1B) 的新蛋白质。PTP1B 基因缺失小鼠对胰岛素和瘦素的敏感度增加,新陈代谢加快,表现为明显消瘦。Agouti 是最早被克隆的肥胖基因。广泛且过度表达该基因的转基因小鼠表现为肥胖。Erikson 制备了 NPY 和 ob 基因双重缺失小鼠,该小鼠的摄食量比 ob/ob 小鼠减少,体重明显下降,显示 NPY 是 ob/ob 小鼠肥胖的关键因素之一。神经细胞特异性 (LRSynIKO) 和肝细胞特异性 (LR<sup>Alb</sup> KO) 的 LR 基因敲除小鼠也制备成功。LRSynIKO 小鼠肥胖的程度与下丘脑中的 LR 水平呈负相关。下丘脑中低水平表达 LR 的小鼠表现为肥胖和高水平的血浆瘦素、葡萄糖、胰岛素和皮质激素,这些小鼠下丘脑中刺鼠相关蛋白和 NPY RNA 也增加。LR<sup>Alb</sup> KO 小鼠与对照组体重相当,而 db/db 小鼠和 LR<sup>Syn</sup> KO 小鼠则表现为脂肪肝。

我们的研究发现,db/db 小鼠在幼龄期外型基本正常,正常饮食组从 5 周龄开始出现进行性向心性肥胖、高血糖和不育(图 1, Figure 1)。高脂肪饮食对 db/db 小鼠的肥胖和高血糖发生过程没有明显影响,但加重了联合血脂代谢蛋白基因缺失的多基因突变小鼠 (apoE<sup>-/-</sup>/LDLR<sup>-/-</sup>/db/db) 遗传基因异常以及小鼠 As 的程度。因此,该类多基因突变小鼠模型在研究高脂饮食、肥胖以及糖尿病等多因素诱导下的 As 发生机理和各危险因素之间的关系是非常有意义的。

瘦素作为减肥治疗药物,正在进行的研究包括在动物乳腺中表达人 ob 基因,并探索用表达产物治疗人肥胖症及其

相关疾病的可行性。瘦素通过能量摄取与消耗来降低脂肪组织数量的效应已经在 ob/ob 小鼠以及人体实验中得到证实<sup>[19]</sup>,然而对 db/db 小鼠没有减肥效果。我国学者成功制备了乳腺高水平表达人 ob 基因的转基因小鼠<sup>[20]</sup>,在研究瘦素功能异常与其它多种相关疾病的工作中将发挥重要的作用。

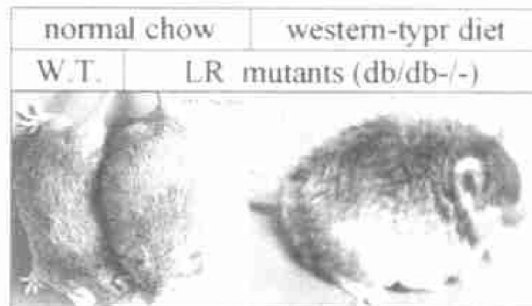


图 1. 不同饮食喂养的 db/db 小鼠

## 7 问题与展望

瘦素及 LR 与多种正常生理功能的维持有着密切的关系。目前对于瘦素作用的详细机制以及与各种相关代谢途径甚至癌症发生关系的研究,需要进一步深入开展。LR 的其它异型体与瘦素有何关系,尤其是在 LR b 功能异常时机体的代偿反应如何,可借助基因工程手段,如建立 LR 其它异型体基因修饰小鼠模型进行研究。深入研究肥胖者瘦素抵抗的原因,ob 基因信号系统在 2 型糖尿病、冠心病、高血压及高脂血症等肥胖相关疾病发生中的作用机理,对于阐明瘦素、LR 在多种生理效应以及疾病发生中的机理是十分重要的。

### [参考文献]

- [1] Chicurel M. Whatever happened to leptin? *Nature*, 2000, **404**: 538-540
- [2] 章孝荣, 刘国庆, 中国明. 长型瘦素受体 mRNA 在大鼠消化道中的表达. *安徽农业大学学报*, 2002, **29**: 276-278
- [3] Lin J, Barb CR, Matteri RL, Kraeling RR, Chen X, Meinersmann RJ, et al. Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary and other tissues in the pig. *Domestic Animal Endocrinology*, 2000, **19**: 53-61
- [4] Tenar-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Navarro J, Dieguez C, Casanueva F, et al. In Vitro pituitary and testicular effects of leptin-related synthetic peptide, leptin(116-130) amide, involve actions both similar and distinct to those of the native leptin molecule in the adult rat. *Eur J Endocrinol*, 2000, **142**: 406-410
- [5] Van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC, et al. Variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young dutch adults. *Obes Res*, 2003, **11**: 377-386
- [6] Paul Cohen, Makoto Miyazaki, Nicholas D Socci, Aaron Haggel-Greenberg, Wolfgang Liedtke, Alexander A Soukas, et al. Role for stearyl-CoA desaturase 1 in leptin-mediated weight loss. *Science*, 2002, **297**: 240-243
- [7] Udagawa Jun, Hata Toshihisa, Naora, Hiroyuki, Otani, Hiroki PP, et al. Expression of the long form of leptin receptor (Obr-Rb) mRNA in the brain of mouse embryos and newborn mice. *Brain Res*, 2000, **868**: 251-258
- [8] Wellhoener P, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Dantz D, Kerner W, Born J, et al. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**: 1 267-271
- [9] Di Carlo C. Leptin and female reproduction. *J Endocrinol Invest*, 2003, **26**: 93-95
- [10] Tommaselli GA, Di Carlo C, Nasti A, Giordano E, Pisano G, Pellicano M, et al. Effects of bilateral ovariectomy and postoperative hormonal replacement therapy with 17beta-estradiol or raloxifene on serum leptin levels. *Menopause*,

- 2003, **10**: 1 640-644
- [ 11] Zitzmann M, Gromoll J, Von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. *Diabetologia*, 2003, **46**: 31-39
- [ 12] Banks WA, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, **285**( 1): 5-10
- [ 13] 王季猛, 王建平, 汪学军. 2型糖尿病家系中一级亲属的脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 152-154
- [ 14] 杨志明, 萧传实. 促血管新生研究进展. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10**: 182-184
- [ 15] 田庆印. 氧化型低密度脂蛋白与血栓形成. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8**: 279-282
- [ 16] Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol*, 2003, **169**: 1 308-311
- [ 17] Landman RE, Puder JJ, Xiao E, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**: 1 285-291
- [ 18] Pulido-Mendez M, De Sanctis J, Rodriguez-Acosta A. Leptin and leptin receptors during malaria infection in mice. *Folia Parasitol (Praha)*, 2002, **49**: 249-251
- [ 19] Bowles L, Kopelman P. Leptin: of mice and men? *J Clin Pathol*, 2001, **54**: 1-3
- [ 20] 刘建忠, 李宁, 熊远著, 安晓荣, 王莉莉, 陈永福. 人肥胖基因 (Obese) 转基因小鼠动物模型的建立. *农业生物技术学报*, 2000, **8**: 33-36
- (此文编辑 文玉珊)