

瘦素在哺乳动物体重调节、繁殖和免疫中的作用

李兴升 王德华*

(中国科学院动物研究所农业虫害综合治理研究国家重点实验室, 北京, 100080)

摘要: 瘦素 (Leptin) 主要是由白色脂肪细胞分泌的、肥胖基因编码的、分子量为 16 KD 的蛋白类激素。其 N 端具有信号肽序列, 引导蛋白质进入分泌途径, 信号肽被切除后成为有生物学功能的成熟蛋白质。瘦素在动物的体重调节、发育与生殖、免疫和糖代谢等方面有重要作用。瘦素已经不仅仅是脂肪细胞分泌的蛋白类激素, 而是一个在许多方面发挥作用的神经内分泌调节因子。本文综述了瘦素在哺乳动物体重调节、繁殖和免疫中的作用及其调控机制, 主要包括: 动物血清瘦素浓度的季节性变化; 光周期、温度和食物等环境因子对瘦素浓度的影响; 瘦素与解偶联蛋白 (Uncoupling proteins, UCPs) 在能量代谢和产热中的互作; 瘦素与下丘脑神经肽 Y (Hypothalamus neuropeptide Y, NPY) 在体重调节和产热作用中的拮抗; 瘦素与甲状腺激素和胰岛素在能量代谢中的互作以及瘦素在生殖和免疫中的作用。

关键词: 瘦素; 能量平衡; 体重; 生殖; 免疫

中图分类号: Q958.1

文献标识码: A

文章编号: 1000 - 1050 (2003)

The Role of Leptin in the Regulation of Body Weight, Reproduction and Immunity in Mammals

LI Xingsheng WANG Dehua

(Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100080)

Abstract: Leptin is mainly an adipocyte secreted, obese gene encoded hormone with 16 KD molecular weight. It is a 167 amino acid protein whose amino terminal signal sequence is cleaved during secretion. It circulates as a 146 amino acid peptide in mouse and human plasma. Leptin has a broader role in the regulation of body weight, sexual maturation and reproduction, immunity and glucose metabolism. Much evidence showed that leptin is not only an adipocyte secreted hormone, but also a neuroendocrine regulator. In this paper, we reviewed the roles of leptin in the regulation of body weight, reproduction and immunity. It includes the following aspects: seasonal change of leptin levels in serum; the effect of environmental factors such as photoperiod, temperature, and food composition on serum leptin levels; the interactions between leptin and uncoupling proteins, hypothalamus neuropeptide Y, insulin, and thyroid in the regulation of body weight and thermogenesis; and the roles of leptin in reproduction and immunity.

Key words: Leptin; Energy balance; Body weight; Reproduction; Immunity

动物的能量平衡和调节机理是生理生态学的核心问题之一。自然环境中食物质量及丰富度、环境温度、光周期等因素的季节性变化对动物的生存、繁殖和能量代谢等各方面有重要影响^[1]。而动物只有在能量储存和能量消耗保持平衡的条件下, 才能维持正常的体重和繁殖功能^[2]。体重调节由于包含遗传、生理和行为等多方面内容, 目前其机理一

直还不是很清楚^[3]。

上个世纪 80 年代对褐色脂肪组织 (Brown adipose tissue, BAT) 的研究促进了对体重调节机制的理解^[4]。Rothwell 等^[5]提出了食物诱导产热的学说, 该学说认为动物摄入过多的能量而体重不增加, 主要是非颤抖性产热 (Nonshivering thermogenesis, NST) 将过多的能量以热的形式释放的结果。90 年

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30170151); 中国科学院创新工程资助项目 (KSCX2-SW-103) 和领域前沿项目 (KSCX3-IOZ-06); 中国科学院生物科学与生物技术研究特别支持费资助项目 (STZ-01-06)

作者简介: 李兴升 (1975 -), 男, 硕士研究生, 主要从事动物生理生态学研究。

收稿日期: 2002 - 02 - 04; 修回日期: 2002 - 05 - 10

*通讯作者, Wangdh@panda.ioz.ac.cn

代中期, Zhang 等^[6]对肥胖基因及其产物 Leptin - 瘦素的发现, 将体重调节机理的研究又推向了一个新的阶段。

1 瘦素的发现

长期以来人们一直认为白色脂肪组织 (White adipose tissue, WAT) 在哺乳动物体内主要有两种作用, 一是作为能量储存器官, 以度过食物短缺期, 再者是在皮下作为热的绝缘体起保持体温的作用。然而上世纪 90 年代瘦素的发现, 改变了人类的传统观念, WAT 不仅仅起能量储存和保温的作用, 而且是一个重要的内分泌器官^[7]。

1994 年美国 Rockefeller 大学 Friedman 实验室成功克隆了肥胖基因。并在 ob/ob 鼠中发现该基因突变可导致肥胖病和糖尿病。他们同时发现了人类的同源基因, 该基因具高度保守性, 与鼠具有 84% 的同源性^[6]。随后, 用免疫学方法确定了肥胖基因的表达产物 Leptin^[7]。Leptin 的希腊文为 Leptos, 是瘦小的意思^[8]。瘦素主要是由白色脂肪细胞分泌的、肥胖基因编码的、分子量为 16 KD 的蛋白类激素。其 N 端具有信号肽序列, 引导蛋白质进入分泌途径, 信号肽被切除后成为有生物学功能的成熟蛋白质^[6]。瘦素在动物体内的分布范围非常广, 除 WAT 和 BAT 外, 运用杂交和免疫化学方法发现妊娠鼠体内胎盘、心脏、骨骼、卵泡细胞等组织中也合成和分泌瘦素^[9]。许多研究已表明, 瘦素是重要的内分泌调节因子, 在能量代谢和体重调节、生殖发育、免疫、糖和胰岛素等代谢中发挥重要作用^[10] (图 1)。

2 瘦素的生物学作用

2.1 瘦素在体重调节中的作用

能量摄入和能量消耗的平衡机制决定了动物的脂肪储存, 肥胖基因表达蛋白瘦素是调节能量平衡的分子之一, 肥胖基因突变可导致肥胖病和糖尿病, 而瘦素作为信号通路的一部分调控体内脂肪的储存^[6]。血液中的瘦素, 以信号分子的形式随血液循环作用于下丘脑, 然后以反馈环的形式控制体内脂肪含量, 保持体重的稳定^[11]。Pellemounter 等^[12]在 C57BL/6J 模型鼠中发现肥胖基因突变后其体重增加, 但活动量、代谢和体温均降低。给小鼠注射瘦素后, 其体重、体脂和摄食量均降低, 但代

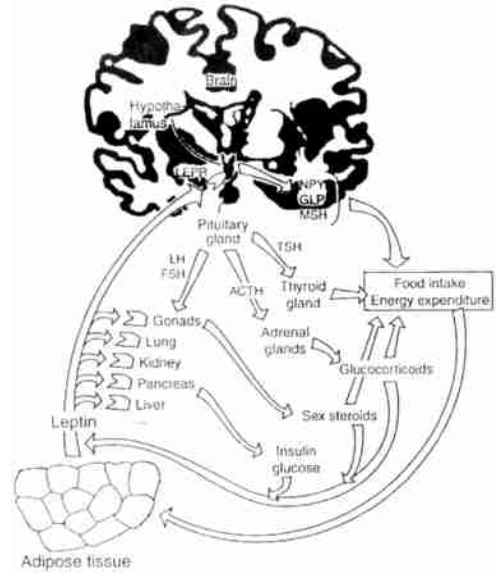


图 1 瘦素在能量代谢、体重调节和内分泌中的作用 (Wauters 等^[10])

Fig. 1 The actions of leptin on body weight regulation and on metabolic and endocrine parameters

注 Note: 瘦素 Leptin; 下丘脑神经肽 Y NPY; 胰高血糖素样肽 - 1 GLP - 1; 促黑素 MSH; 促甲状腺激素 TSH; 促肾上腺皮质激素 ACTH; 黄体生成素 LH; 卵泡刺激素 FSH; 下丘脑 Hypothalamus; 脑 Brain; 瘦素受体 LEPR; 垂体 Pituitary gland; 甲状腺 Thyroid gland; 肾上腺 Adrenal gland; 糖皮质激素 Guccocorticoids; 性腺 Gonads; 性激素 Sex steroids; 肺 Lung; 肾脏 Kidney; 胰腺 Pancreas; 肝脏 Liver; 胰岛素 Insulin; 糖 Glucose; 摄食 Food intake; 能量消耗 Energy expenditure; 脂肪组织 Adipose tissue

谢率、体温和活动量升高。这说明瘦素有减轻体重, 促进摄食和产热的作用。瘦素在人类和啮齿类血浆中的浓度与体内脂肪含量呈正相关, 且与人类的体重指数 (Body mass index, BMI) 呈正相关^[13]。啮齿类肥胖模型中, 血浆瘦素水平较正常个体高, 同时瘦素可以使野生型鼠体重减轻 12%, 体脂下降 11.5%, 从而证明瘦素对野生型鼠也具有调节体内脂肪储存的作用, 但体重减轻幅度较肥胖鼠低^[14]。随着转基因技术的迅猛发展, Furuhashi 等^[15]发现生长激素转基因肥胖鼠其体内瘦素水平较对照组高, 对照组注射外源瘦素后, 摄食减少, 体重减轻, 而肥胖鼠对瘦素的敏感性降低, 转基因鼠对瘦素敏感性降低的原因是瘦素从脂肪组织向神经中枢运输的通路被阻断。

2.1.1 瘦素浓度的季节性变化

为阐明瘦素在哺乳动物中能量平衡的调节机制及外界环境因素的影响, Nieminen 等^[16]以及 Con-cannon 等^[17]分别对普通 (*Sorex araneus*) 和美洲旱獭 (*Marmota flaviventris*) 血清瘦素浓度进行了季节性测定, 实验发现, 无论在野外还是实验室条件下啮齿类动物血清瘦素浓度均存在明显的季节性波动。对野外条件下普通 血清瘦素的季节测定表明, 随着温度下降, 瘦素浓度升高, 在最冷月份瘦素浓度最高, 而体重降到最低点, 随温度上升, 瘦素浓度又逐渐恢复到基础水平, 其体重也逐渐升高。瘦素的季节性变化可能主要是用来消耗脂肪、促进产热、减轻体重, 以适应寒冷环境。在实验室条件下, 美洲旱獭血清瘦素, 摄食量和体重随着光周期的改变而呈现季节性变化。这方面的研究资料仍比较少。

2.1.2 光周期、食物成分和温度对瘦素的影响

为进一步阐明在哺乳动物中影响瘦素浓度的外界环境因子, 越来越多的研究集中在光周期、温度和食物成分等环境因子对动物体内瘦素浓度和体重的影响。Marie 等^[18]发现, 羊血浆瘦素浓度在长日照 (Long day, LD) 条件下较短日照 (Short day, SD) 条件下高, 同时进食量、体重和脂肪含量均增加。但瘦素浓度在进食后 2~8 h 达到高峰, 去除食物 24 h 后瘦素浓度下降到基础水平, 说明在光周期的影响下, 瘦素对能量平衡起短期调控的作用。在 LD 和 SD 条件下对黑线毛足鼠 (*Phodopus sungorus*) 注射外源瘦素, 体重均下降, 但 SD 条件下动物的体脂下降幅度较大, 说明 SD 条件下动物对瘦素的敏感性增加^[19]。食物成分也是影响瘦素水平的一个重要因素, 高脂肪食物和低脂肪食物饲养的大鼠注射外源瘦素, 低脂肪食物组摄食量 4 h 后降低, 而高脂肪食物组摄食无变化, 说明高脂肪食物组对瘦素的敏感性降低^[20]。在饥饿状态下血浆瘦素浓度明显下降, 给雄性小鼠剥夺食物 48 h 后体重下降 16%, 而瘦素浓度从 3.87 ng/ml 下降到 1.5 ng/ml, 腹腔注射外源瘦素, 6~12 h 后体内瘦素浓度恢复正常^[21]。而 Schneider 等^[22]在对金色中仓鼠 (*Mesocricetus auratus*) 的研究中发现, 肥胖鼠饥饿 12 h 瘦素浓度下降明显, 但正常鼠饥饿 12 h 没有显著性变化, 饥饿 24 h 后瘦素和体脂显著下降。节食喂养也影响瘦素浓度, 对羊的进食量控制到正常摄食量的 90%, 其瘦素浓度、摄食量、体

重和体脂也降低^[18]。

2.1.3 瘦素与 UCPs 在产热方面的互作

UCPs 是存在于线粒体内膜上的一种与产热相关的蛋白, 可以使内膜外质子不通过 ATP 合成途径而进入膜内, 从而增加了线粒体膜的通透性, 提高代谢速率, 促进产热, 减少脂肪储存^[23]。瘦素能促进 UCP 蛋白的表达, 对大鼠静脉注射瘦素可以使 BAT 中 UCPs mRNA 的水平增加近 30%, 瘦素通过中枢神经系统调节 UCPs 的表达而实现对能量平衡的调节^[24]。给鼠每天注射 0.9 mg 瘦素, 3 d 后发现, 在未损伤神经的个体中, UCP2 和 UCP3 mRNA 的表达提高 30%, 在损伤神经个体中, UCP2 和 UCP3 mRNA 的表达分别提高了 57% 和 76%。瘦素调控 BAT 产热可能有两途径: 一是通过交感神经的作用而提高 BAT 中 UCP1 mRNA 的表达, 再者是在不依赖交感神经的支配下提高 BAT 中 UCP2 和 UCP3 mRNA 的表达, 但交感神经对保持 UCP3 mRNA 的基础水平是必须的^[25]。在 *ob/ob* 鼠中, 注射瘦素后, BAT 中 UCPs mRNA 水平升高, 能量消耗增加, 说明能量消耗的增加是通过 BAT 产热而实现的^[26]。

2.1.4 瘦素与 NPY 之间的作用

Rothwell 等^[5]在恒温实验条件下使成年小鼠的摄食量提高 80%, 3 周后其体重仅增加 27%, 身体成分分析发现, 仅有 BAT 重量增加, 适应性的产热也增加。该学说在阐明食物诱导产热的同时, 也说明能量的调节可以通过产热来实现。Stephen 等^[27]发现 NPY 有促进摄食, 减少产热的作用。而注射外源瘦素后, NPY mRNA 表达水平下降。说明瘦素与 NPY 有拮抗作用, 瘦素可以通过抑制 NPY 的表达而降低摄食, 增加产热, 降低体重^[28]。为进一步确定瘦素对 NPY 的作用途径, Kotz 等^[29]给雄性大鼠注射外源 NPY 后, 动物摄食量增加, BAT UCP mRNA 水平下降, 而注射瘦素后, 情况相反。同时发现, 外源注射 NPY 导致的动物摄食量增加和 BAT UCP mRNA 水平下降没有因为再注射外源瘦素而改变, 但是正常大鼠注射外源瘦素后 NPY mRNA 表达下降, 这说明瘦素主要是通过抑制 NPY 的生物合成来调节摄食和产热。

2.1.5 瘦素与激素间的互作

瘦素可以通过与甲状腺激素和胰岛素等激素的互作来调节能量代谢。甲状腺素的功能与能量消耗

相关。甲状腺素可以提高代谢率。饥饿鼠体内瘦素和甲状腺素的浓度均下降，但注射瘦素可阻止 T4 (Thyroxine) 的下降。主要是瘦素通过调节下丘脑室旁核促甲状腺素释放激素 (Thyroxine releasing hormone, TRH) 前体的基因表达而选择性地调控下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴 (Hypothalamic - pituitary - thyroid axis, HPT) 的结果^[21]。然而，在啮齿类动物中，甲状腺激素和血清瘦素浓度有拮抗作用，在切除甲状腺的动物中瘦素浓度显著升高，而注射 T3 或 T4 后瘦素浓度又下降。将 T3 注入甲状腺功能减退鼠的脂肪组织中，瘦素的 mRNA 表达降低^[30, 31]。胰岛素是调节体重和能量平衡的另一信号分子，它通过血液循环作用于中枢神经系统，从而减少能量摄入。给饥饿鼠注射外源瘦素后，胰岛素的水平会较饥饿时稍高，但仍低于对照组，说明瘦素有促进胰岛素产生，进而提高糖代谢的作用^[21]。动物的进食行为受中枢神经系统控制，饥饿状态下人和啮齿类动物瘦素浓度迅速下降，而进食后高水平的瘦素和胰岛素相互作用，作用于神经中枢，抑制同化作用，促进异化作用，进食减少，能量消耗增加，导致体重下降^[32]。

因此，瘦素的主要作用是抑制进食、促进产热、降低体重。瘦素以一种反馈机制来调节体内脂肪的含量，进而保持体重平衡。其作用途径为：(1) 瘦素可以促进 UCPs 的表达，提高线粒体膜的通透性，进而提高代谢率，降低脂肪储存。(2) 瘦素可以和 NPY 相拮抗，减少进食、促进产热，消耗脂肪。(3) 瘦素能刺激 HPT，提高代谢率，降低体脂含量。

2.2 瘦素在发育和生殖中的作用

瘦素除作为脂肪信号而作用于中枢神经系统减少摄食量和体重外，在生殖和发育中也有重要作用。在啮齿类动物体内，血浆瘦素浓度存在性别差异。雌性小鼠的瘦素浓度明显高于雄性小鼠，这可能与有机体组成的性别差异有关^[33]。雌性 C57BL 小鼠注射外源瘦素后，阴道开口由 30.3 d 提前到 29.2 d，在第 35 d 时，15 只鼠中有 11 只发情，而对照组注射生理盐水，15 只小鼠中只有 3 只发情，说明在正常小鼠中，瘦素有促进发情的作用。缺少内源性瘦素的基因型肥胖小鼠无繁殖能力，而注射外源瘦素后则恢复了繁殖能力^[34]。哺乳动物的繁殖系统对外界能量的变化是非常敏感的，动物能量

的迅速变化会导致 HPT 的发育作相应调整^[35]。瘦素能促进下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的发育，通过提高促性腺激素释放激素 (Gonadotropinreleasing hormone, GnRH) 的活动，促进促性腺激素的释放和卵泡刺激素 (Follicle-stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) 的分泌，促进性成熟^[36]。有一种假说认为，瘦素是连接营养与生殖的关键分子，它可以告知大脑体内能量的贮存是否足以支持繁殖期对能量的大量需求，也是决定发情期的关键分子^[37]。处于发情期小鼠饥饿 48 h，体内瘦素浓度下降，并转入非发情期，这证实了上述假说^[22]。饥饿破坏鼠的繁殖功能是由于下丘脑降低了促性腺激素和类固醇激素的释放所致^[21]。

瘦素在繁殖期有重要作用。大棕蝠 (*Eptesicus fuscus*) 在妊娠期瘦素水平显著升高，于哺乳期下降，在妊娠 3 个月时，瘦素水平升到最高值，一直持续到分娩。在分娩后一周，瘦素浓度下降到基线水平，并认为在妊娠期高水平的瘦素是在一些因子的协同下由胎盘产生的，从而控制卵巢等腺体的发育，促进催乳激素的产生。泌乳期瘦素水平的下降是由于胎盘丢失和泌乳耗能的结果^[38]。

Cunningham 等^[35]认为，瘦素对生殖的作用机制为瘦素首先和下丘脑表达的瘦素受体 (Leptin receptor, OB - R) 的神经元作用，然后这些神经元又刺激 GnRH 神经元，GnRH 神经元再作用于垂体，释放 FSH 和 LH 激素，作用于生殖器官。尽管瘦素在生殖发育中的作用及其机制还有待进一步研究，但至少可以认为在动物的生殖和发育中瘦素是必要的，但仍需其它因子的协同作用^[39]。

2.3 瘦素在免疫方面的作用

动物的营养状态与其免疫功能密切相关。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 细胞数量减少，降低了小鼠的免疫能力，免疫和炎症反应减弱。注射外源瘦素后，胸腺重量和 T 细胞数量均增加，免疫反应增强，消除了因饥饿导致的免疫抑制效应^[40]。瘦素及其受体的结构与白细胞介素 (Interleukin, IL) 细胞因子家族具有相似性，且瘦素与 IL 可以相互作用。瘦素可以促进白细胞介素 - 2 (Interleukin - 2, IL - 2) 的分泌和自然性 T 细胞的增殖，能诱导记忆性 T 细胞分泌干扰素 - g (Interferon - g, IFN - g) 而不能促其增

殖^[41]。在外周血单核细胞中瘦素可诱导白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达^[42]。金色中仓鼠注射内毒素后, 体重和摄食明显下降, 但脂肪组织瘦素及其 mRNA 水平急剧升高。饥饿组注射内毒素后, 瘦素水平与正常鼠相似^[43]。在机体被感染或发生炎症反应时, 瘦素浓度升高, 当瘦素浓度降低时, 机体被感染几率增加, 同时伴有细胞因子分泌的失调, 这说明瘦素与细胞因子互作在机体免疫中发挥作用^[44]。然而, Deborah 等^[45]在以黑线毛足鼠为对象研究瘦素与免疫的关系时发现, 光周期的变化确实影响免疫功能。短光照条件下免疫功能增强, 但光周期介导的免疫功能变化与血清瘦素浓度变化无相关性。

3 瘦素的调控机制

目前有关瘦素在体重调节方面的假说主要有两种: 反馈环假说 (Feedback loop hypothesis) 和滑脱调定点假说 (Sliding set-point hypothesis)。反馈环假说认为, 动物体重的平衡是通过一种反馈机制来实现的, 瘦素的浓度反映了体内脂肪的储存状态, 与体脂含量呈正相关。瘦素以信号分子形式通过血液循环刺激下丘脑, 然后由下丘脑来调节摄食和能量消耗, 保持能量平衡^[46]。在啮齿类动物中已经证明 (1) 脂肪细胞分泌的瘦素浓度可以反映体内的脂肪含量。(2) 下丘脑神经中枢由于含有瘦素的受体, 可以接受和整合这一信号。(3) 恒定的体重是由能量摄入和能量消耗的平衡来决定的^[3]。调定点假说认为信号分子瘦素调节动物体重处于最适水平。当动物处于 SD 或限制性摄食状态时, 瘦素浓度下降到一个与体重相适的稳定阈值, 以保证能量摄入和能量消耗保持平衡, 使体重维持在适于生存和繁殖的水平, 瘦素作为调定点的阈值是可变的, 当动物重新处于 LD 和自由摄食条件时, 体重增加, 瘦素的阈值又会上升, 体重最后达到一个稳定的水平^[19]。

瘦素在动物体内和体外的分泌和肥胖基因 mRNA 的表达受到许多因子的影响, 胰岛素和糖皮质激素可以促进肥胖基因表达, 而雄性性激素可以抑制其表达, 切除垂体后肥胖基因 mRNA 水平下降, 注射生长激素并没有使肥胖基因 mRNA 水平上升^[47]。瘦素还受到其他因子的调节作用, 包括刺

激因子 (如胰岛素、糖皮质激素、转化生长因子- β 、雌激素等) 和抑制因子 (如儿茶酚胺、肾上腺素、去甲肾上腺素等)^[48]。瘦素与胰岛素的相互作用已经比较明确, 二者均为脂肪信号, 其浓度与体重指数呈正相关, 由脂肪组织分泌的胰岛素和瘦素作用于下丘脑, 低浓度时同化作用加强, 进食增加, 能量消耗减少; 高浓度时异化作用加强, 进食减少, 代谢率增加, 能量消耗增加, 两方面互作控制能量平衡^[32]。Tartaglia 等^[49]发现了在鼠的脉络丛和下丘脑表达的瘦素受体 OB-R。它是细胞因子受体超家族中的一员, 其分子结构特点和作用机理是: 分为膜外和膜内区两部分, 膜外区为瘦素结合区, 膜内具有蛋白激活酶结合位点, 可以使转录因子起始蛋白 (Signal transducer and activator of transcription, STAT) 的酪氨酸磷酸化, 酪氨酸磷酸化后的 STAT 蛋白进入细胞核, 可以诱导瘦素依赖性基因的表达。关于瘦素的调控通路目前比较普遍的观点认为, 瘦素通过血液循环而作用于其它组织或器官。一方面可以在转运体的作用下通过血脑屏障作用于下丘脑, 再由神经纤维作用于效应器官, 从而调节进食、能量消耗与储存、糖和脂肪的代谢等, 以实现对身体重的调节作用; 另外在下丘脑、肝、肾等器官存在 OB-R, 血液中的瘦素与 OB-R 结合, 作用于 T 细胞、胰岛素细胞等组织器官, 发挥免疫等功能^[46]。

4 结论

瘦素作为能量代谢和体重调节的信号分子, 可以间接通过与 UCPs、NPY、下丘脑的作用或直接作用于 BAT 和 WAT 而调节体重平衡。在其调控过程中, 瘦素的表达和分泌受到胰岛素和甲状腺素等激素的影响, OB-R 也起到了关键作用。瘦素可以促进动物的性成熟和生殖, 瘦素对生殖系统的作用机制是通过刺激 HPT 的发育, 分泌 GnRH 促进 FSH、LH 等的分泌来实现。瘦素通过与 IL 等细胞因子的互作而在免疫方面起作用, 动物的免疫功能还与营养状态有关。

随着瘦素研究的不断深入, 其在体重调节等方面的机理会得到进一步阐明。瘦素的研究在医学上对于肥胖病、糖尿病等的治疗也具有较大的应用价值。

参考文献：

- [1] Heldmaier G. Seasonal acclimatization of energy requirements in mammals: Functional significance of body weight control, hypothermia, torpor and hibernation [A]. In: Wieser W, Gnaiger E eds. Energy Transformations in Cells and Organism [C]. Stuttgart: Georg Thieme, 1989. 130 - 139.
- [2] Ahima R S, Dushay J, Flier S N, Prabakaran D, Flier J S. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99: 391 - 395.
- [3] Friedman J M, Halaas J L. Leptin and the regulation of body weight in mammals [J]. *Nature*, 1998, 395: 763 - 770.
- [4] Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis and obesity [J]. *Prog Lipid Res*, 1989, 28: 67 - 115.
- [5] Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis [J]. *Nature*, 1979, 281: 31 - 35.
- [6] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372: 425 - 432.
- [7] Considine R V. Weight regulation, leptin and growth hormone [J]. *Horm Res*, 1997, 48: 116 - 121 (supplement).
- [8] Trayhurn P, Beattie J H, Rayner D V. Leptin signals and secretions from white adipose tissue [A]. In: Heldmaier G, Klingspor M eds. Life in the Cold [C]. Berlin: Springer-Verlag, 2000. 459 - 469.
- [9] Hoggard N, Hunter L, Trayhurn P, Williams L M, Mercer J G. Leptin and reproduction [J]. *Proc Nutr Soc*, 1998, 57: 421 - 427.
- [10] Wauters M, Considine R V, Gual F V. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143: 293 - 311.
- [11] Campfield L A, Smith F G, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks [J]. *Science*, 1995, 269: 546 - 549.
- [12] Pelleymounter M A, Cullen M J, Baker M B, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effect of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice [J]. *Science*, 1995, 269: 540 - 543.
- [13] Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley R E, Lee G H, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern P A, Friedman J M. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects [J]. *Nat Med*, 1995, 1: 1155 - 1161.
- [14] Halaas J L, Gajiwala K S, Maffei M, Cohen S L, Chait B T, Rabinowitz D, Lallone R L, Burley S K, Friedman J M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene [J]. *Science*, 1995, 269: 543 - 546.
- [15] Furuhashi Y, Kagaya R, Hirabayashi K, Ikeda A, Chang K T, Nishihara M, Takahashi M. Development of obesity in transgenic rats with low circulating growth hormone levels: Involvement of leptin resistance [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143: 535 - 541.
- [16] Nieminen P, Hyvarinen H. Seasonality of leptin levels in the BAT of the Common Shrew (*Sorex araneus*) [J]. *Verlag der Zeitschrift fur Naturforschung*, 2000, 55: 455 - 460.
- [17] Concannon P, Levac K, Rawson R, Tennant B, Bensadoun A. Seasonal changes in serum leptin, food intake, and body weight in phototrained woodchucks [J]. *Am J Physiol*, 2001, 281: R951 - 959.
- [18] Marie M, Findlay P A, Thomas L, Adam C L. Daily patterns of plasma leptin in sheep: Effects of photoperiod and food intake [J]. *J Endocrinol*, 2001, 170: 277 - 286.
- [19] Klingspor M, Niggemann H, Heldmaier G. Modulation of leptin sensitivity by short photoperiod acclimation in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus* [J]. *J Comp Physiol*, 2000, 170: 37 - 43.
- [20] Lin L, Martin R, Schaffhauser A O, York D A. Acute changes in the response to peripheral leptin with alteration in the diet composition [J]. *Am J Physiol*, 2001, 280: R504 - R509.
- [21] Ahima R S, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier J S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting [J]. *Nature*, 1996, 382: 250 - 252.
- [22] Schneider J E, Blum R M, Wade G N. Metabolic control of food intake and estrous cycles in Syrian hamsters. I. Plasma insulin and leptin [J]. *Am J Physiol*, 2000, 278: R476 - 485.
- [23] Ricquier D, Bouillaud F. Mitochondrial uncoupling protein: from mitochondria to the regulation of energy balance [J]. *J Physiol*, 2000, 529: 3 - 10.
- [24] Cusin I, Zakrzewska K E, Boss O, Muzzin P, Giacobino J P, Ricquier D, Jeanrenaud B, Rohrer - Jeanrenaud F. Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose and favors the expression of uncoupling proteins [J]. *Diabetes*, 1998, 47: 1014 - 1019.
- [25] Scarpace P J, Matheny M, Moore R L, Kumar M V. Modulation of uncoupling protein 2 and uncoupling protein 3: regulation by denervation, leptin and retinoic acid [J]. *J Endocrinol*, 2000, 164: 331 - 337.
- [26] Scarpace P J, Matheny M, Pollock B H, Turner N. Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273: E226 - 230.
- [27] Stephens T W, Basinski M, Bristow P K, Bue - Valleskey J M, Burgess S G, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hslung H M, Kralclunas A, Mackellar W, Rostock P R, Schoner B, Smith D, Tinsley F C, Zhang X, Helman M. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product [J]. *Nature*, 1995, 377: 530 - 532.
- [28] Commins S P, Watson P M, Padgett M A, Dudley A, Argyropoulos G, Gettys T W. Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin [J]. *Endocrinology*, 1999, 140: 292 - 300.
- [29] Kotz C M, Briggs J E, Pomonis J D, Grace M K, Levine A S, Billington C J. Neural site of leptin influence on neuropeptide Y signaling pathways altering feeding and uncoupling protein [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275: R478 - 484.

- [30] Escobar - Morreale H F, Escobar del Rey F, Morreale D E, Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat [J]. *Endocrinology*, 1997, **138**: 4485 - 4488.
- [31] Fain J, Coronel E, Beauchamp M, Bahouth S. Expression of leptin and beta 3 - adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states [J]. *Biochem J*, 1997, **322**: 145 - 150.
- [32] Schwartz M W, Woods S C, Porter D Jr, Seeley R J, Baskin D G. Central nervous system control of food intake [J]. *Nature*, 2000, **404**: 661 - 671.
- [33] Landt M, Giegerich R L, Havel P J, Mueller W M, Schoner B, Hale J E, Heiman M L. Radioimmunoassay of rat leptin: Sexual dimorphism reversed from humans [J]. *Clin Chem*, 1998, **44**(3): 565 - 570.
- [34] Barash I A, Cheung C C, Kuijper J L, Clifton D K, Steiner R A. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system [J]. *Endocrinology*, 1996, **137**: 3144 - 3147.
- [35] Cunningham M J, Clifton D K, Steiner R A. Leptin actions on the reproductive axis: Perspectives and mechanisms [J]. *Biol Reprod*, 1999, **60**: 216 - 222.
- [36] Apter D, Butzow T L, Laughlin G A, Yen S S. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, **76**: 940 - 949.
- [37] Ahima R S, Dushay J, Flier S N, Prabakaran D, Flier J S. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice [J]. *J Clin Invest*, 1997, **99**: 391 - 395.
- [38] Kunz T H, Bicer E, Hood W R, Axtell M J, Harrington W R, Silvia B A, Widmayer E P. Plasma leptin decrease during lactation in insectivorous bats [J]. *J Comp Physiol B*, 1999, **169**: 61 - 66.
- [39] Cheung C C, Thornton J E, Nuran S D, Clifton D K, Steiner R A. A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse [J]. *Neuroendocrinology*, 2001, **74**: 12 - 21.
- [40] Howard J K, Lord G M, Matarese G, Vendetti S, Ghatei M A, Ritter M A, Lechler R I, Bloom S R. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in *ob/ob* mice [J]. *J Clin Invest*, 1999, **104**: 1051 - 1059.
- [41] Matarese G. Leptin and immune system: How nutritional status influence the immune response [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2000, **11**(1): 7 - 14.
- [42] Zarkesh - Esfahani H, Pockley G, Metcalfe R A, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, Weetman A P, Strasburger C J, Ross R J. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes [J]. *J Immunol*, 2001, **167**(8): 4593 - 4599.
- [43] Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, Feingold K R. Endotoxin and cytokines induce expression of Leptin, the *ob* gene product, in hamsters [J]. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2152 - 2157.
- [44] Faggioni R, Feingold K R, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition [J]. *FASEB J*, 2001, **15**: 2565 - 2571.
- [45] Drzen D L, Kriegsfeld L G, Schneider J E, Nelson R J. Leptin, but not immune function, is linked to reproductive responsiveness to photoperiod [J]. *Am J Physiol*, 2000, **278**: R1401 - 1407.
- [46] Friedman J M, Halaas J L. Leptin and the regulation of body weight in mammals [J]. *Nature*, 1998, **395**: 763 - 770.
- [47] Zakrzewska K E, Cusin I, Sainsbury A, Rohner - Jeanrenaud, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: Toward an understanding of leptin resistance [J]. *Diabetes*, 1997, **46**: 717 - 719.
- [48] Trayhurn P, Hoggard N, Mercer J G, Rayner D V. Leptin: Fundamental aspects [J]. *J Obesity*, 1999, **23**: 22 - 28.
- [49] Tartaglia L A, Damski M, Weng X, Deng N, Devos R, Richard G J, Campfield L A, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore K J, Smutko J S, Mays G G, Wolf E A, Monroe C A, Tepper R I. Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R* [J]. *Cell*, 1995, **83**: 1263 - 1271.