

## 瘦素与胃肠功能的维护

方辉, 陈强谱

### ■背景资料

瘦素是一种由肥胖基因(*obese*, *Ob*)编码的蛋白多肽类激素, 其主要在调节机体食欲控制和能量代谢方面起作用, 随着研究的深入, 发现瘦素通过与受体结合在调节机体的胃肠道功能及免疫和炎症反应、损伤修复、肿瘤血管新生等过程中也发挥重要作用。本文就瘦素对胃肠道功能的保护作用作一综述。

方辉, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢重点实验室 山东省滨州市 256600

方辉, 在读硕士, 主要从事肝胆外科肠黏膜屏障功能障碍的防治研究。

山东省科学技术发展计划基金资助项目, No.

2009GG10002047

作者贡献分布: 本文综述由方辉完成; 陈强谱审核。

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢重点实验室。drcqp@263.net

电话: 0543-3256797

收稿日期: 2015-04-09 修回日期: 2015-05-25

接受日期: 2015-06-01 在线出版日期: 2015-06-28

### Leptin and maintenance of gastrointestinal function

Hui Fang, Qiang-Pu Chen

Hui Fang, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Supported by: the Science and Technology Development Program of Shandong Province, No. 2009GG10002047

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Key Laboratory of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2015-04-09 Revised: 2015-05-25

Accepted: 2015-06-01 Published online: 2015-06-28

### Abstract

Leptin is a protein hormone encoded by the *obese* (*Ob*) gene, exerting an important biological role in the life. Initially, leptin is believed

to play a major role in regulating appetite control and energy metabolism, including adjusting the energy metabolism. However, recent data suggest that leptin also plays an important part in regulating the function of the gastrointestinal tract, immune and inflammation response, injury repair, and tumor angiogenesis. This article reviews the protective effects of leptin on the function of the gastrointestinal tract.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leptin; Gastrointestinal tract; Movement; Proliferation; Inflammation

Fang H, Chen QP. Leptin and maintenance of gastrointestinal function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2920-2927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2920.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2920>

### 摘要

瘦素是一种由肥胖基因(*obese*, *Ob*)编码的蛋白多肽类激素, 在生命活动中发挥重要的生物学作用。最初, 他被认为是主要在调节机体食欲控制和能量代谢方面起作用, 近期大量研究表明, 瘦素通过与受体结合在调节机体的胃肠道功能及免疫和炎症反应、损伤修复、肿瘤血管新生等过程中也发挥重要作用。本文就瘦素对胃肠道功能的保护作用作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 瘦素; 胃肠道; 运动; 增殖; 炎症

### ■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京中医药大学

**核心提示:** 近年来关于瘦素的研究方兴未艾, 研究的领域涉及多个方面, 本文主要综述了瘦素在消化系中的重要作用及涉及的可能机制, 从胃肠道这一点综合了瘦素在运动、相关激素的作用、黏膜增殖和凋亡、免疫、炎症反应及血管新生多个方面的维护作用, 以期以后的临床及实验室研究提供有力的理论依据。

方辉, 陈强谱. 瘦素与胃肠功能的维护. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2920–2927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2920.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2920>

## 0 引言

瘦素(leptin)最先起源于希腊文leptos, 意为“瘦”、“能使人饱的激素”, 是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白多肽。1994年Zhang等<sup>[1]</sup>首次利用定位克隆技术成功得到小鼠的肥胖基因(obese, *Ob*)和人类的同源序列, Halaas等<sup>[2]</sup>于1995年应用DNA重组技术从大肠杆菌合成*Ob*基因的蛋白表达产物并命名为瘦素leptin。瘦素主要通过靶细胞膜上的受体及相应的信号转导体系发挥广泛的生物学作用, 主要表现在调控机体的摄食行为和维持能量及代谢平衡。近年来, 大量临床和基础研究证实瘦素与消化系的生理和病理状态有密切关联, 人们发现瘦素受体在胃肠道、肝脏、胰腺、心、肺及淋巴结等外周组织也有分布, 并在机体各种正常和病理生理过程中发挥重要作用。本文就瘦素及其受体与胃肠道运动、黏膜增殖、免疫反应及炎症损伤修复方面进行综述。

## 1 胃肠道瘦素分泌及其受体分布

瘦素主要是由白色脂肪细胞合成和分泌的, 近年发现, 在人和大鼠的胃黏膜上皮细胞也能合成和分泌瘦素, 免疫印迹技术显示主要负责分泌瘦素的细胞是胃底主细胞, 后来发现胃黏膜内分泌P细胞颗粒中也含有瘦素蛋白<sup>[3]</sup>。此外, 在人体的肠系膜、大网膜、腹膜及血管壁中也发现有*Ob*基因的表达。瘦素在体内的分泌呈昼夜节律性, 其mRNA的表达以夜间最高, 饮食、体质量、性别、运动及胰岛素分泌等因素都可影响瘦素分泌的节律性。胃是消化系瘦素的主要来源, 其内总含量约10.4 ng。胃内的瘦素水平主要受营养状态和胆囊收缩素

(cholecystokinin, CCK)的管理<sup>[4]</sup>。在进食或胃扩张的情况下, 胃黏膜上皮细胞通过内质网-高尔基体途径分泌瘦素至胃腔, 瘦素与主细胞分泌的可溶性受体(soluble receptor, SLR)结合后能稳定存在于胃的酸性环境中, 并且SLR能够阻止瘦素蛋白的降解进而与后续的功能型受体(Ob-Rb)结合, 然后以整蛋白的形式输送到十二指肠发挥相应的生物学作用。

瘦素受体在中枢主要位于下丘脑视丘部。胃黏膜受体主要位于胃窦及胃底部, 应用免疫组织化学技术检测到肠黏膜瘦素受体多存在于小肠上皮细胞的刷状缘、基底外侧膜和胞浆。在人和大鼠的十二指肠、空肠和结肠中的受体表达主要以长型瘦素受体居多。瘦素与小肠缘的功能型长型受体结合主要与营养物质的转运有关, 具体作用机制尚不清楚<sup>[5,6]</sup>。迷走神经的传入与传出神经末端也有瘦素受体的存在, 瘦素在调控机体的免疫反应及进食活动中主要通过迷走神经起作用, 瘦素可直接与迷走传入神经末端的受体结合刺激肠道机械感受器来调控胃腔内瘦素的分泌<sup>[7]</sup>。近来发现, 胃肠道L细胞和主管分泌CCK的十二指肠内分泌细胞STC-1也有瘦素受体的表达, 经十二指肠给予瘦素可以明显增加CCK的血浆浓度。

## 2 瘦素相关激素及受体信号传导通路

作为一种内分泌激素, 瘦素与许多神经内分泌器官分泌的激素相互作用影响胃肠道的功能活动。胰岛素、胰高血糖素被认为是血浆瘦素水平的影响因素, 瘦素受体的表达能够改变胰岛素与受体结合的敏感性进而调节消化系摄食和葡萄糖平衡<sup>[8]</sup>, 有资料显示瘦素也能通过多种途径从基因和蛋白水平抑制胰高血糖素的分泌, 同时瘦素也能通过下丘脑-垂体-靶腺轴发挥对甲状腺素及生长激素的调节作用, 进而调节机体的能量平衡和代谢活动。

经典的酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STATs)途径被认为是瘦素信号传导的主要途径。Ob-Rb由于缺少酪氨酸激酶活性, 首先与胞质内的JAK(JAK-2、JAK-3)激酶偶联, 然后与瘦素结合通过构象变化引起受体分子的二聚化, 相互靠近的JAK激酶通过交互的酪氨酸磷酸化而活化, JAK激活后然后催化受体上其他

## ■ 研究前沿

目前关于瘦素与胃肠道黏膜屏障相互作用的研究大多还局限于基础和实验室的层面, 关于其具体的相关作用机制及与临床各种疾病的关系还需要更多的研究来诠释。

### ■ 相关报道

自从1994年Zhang等首次利用定位克隆技术成功得到小鼠的Ob基因和人类的同源序列后, 关于瘦素在各领域的研究屡见不鲜, 从最初的能量代谢和体质量控制, 至今瘦素已在心血管、脑、肝脏、消化系、性腺等机体的多个系统表现出复杂的生物学作用, 瘦素对胃肠道作用的研究已初步开展。

的酪氨酸残基磷酸化, 继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列招募含有SH2结构域的STAT蛋白。激酶JAK催化结合在受体上的STAT3蛋白发生磷酸化修饰, 活化的STAT3蛋白以二聚体的形式进入细胞核内调控靶基因的转录<sup>[9]</sup>。最后, 瘦素通过刺激促黑皮质素受体系统和降低神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)的浓度, 起到抑制摄食的作用。最新研究<sup>[10]</sup>发现瘦素干预神经系统星形胶质细胞瘤的分化过程主要通过JAK-STAT3信号通路。瘦素与短受体亚型结合激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号传导通路。首先激活胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2的磷酸化, 然后通过两种不同的方式激活MAPK信号通路: JAK激酶激活受体酪氨酸的磷酸化或单独的受体磷酸化, 这两种方式在下游信号传递的过程中都需要完整SHP-2结构域的催化。在人胃癌细胞中发现表皮生长因子受体的反式激活参与了瘦素对JAK2和ERK1/2的激活过程。瘦素与瘦素受体结合通过激活JAK激酶使受体胞内区的胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)1/2磷酸化, 磷酸化的IRS1/2与p85结合直接激活Akt[又称蛋白激酶B(protein kinase, PKB)]、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)及磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)3B, 这个通路最大的作用就是减少环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平促进下游信号的传递, 对调控外周血单核细胞及免疫炎症反应、促进黏膜上皮增殖有非常重要的作用, 尤其在乳腺癌的转移和侵袭方面, 瘦素能够通过JAK-STATs和PI3K/AKT通路直接上调基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)-9及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 的表达水平<sup>[11]</sup>。瘦素还可以直接作用于肌肉和肝脏激活组织中的腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 磷酸化下游的乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)使其失活来发挥作用。

### 3 瘦素与胃肠道运动

瘦素主要通过中枢和外周调节胃肠道的运动功能。瘦素与下丘脑的Ob-Rb结合, 抑制NPY的

活动, 引起胃体远端平滑肌的收缩, 直接导致胃排空的延迟, 这是一种长期的中枢调节效应。瘦素对胃排空的外周调节主要通过CCK的介导, CCK可以与胃体上的受体结合: 一方面直接引起胃窦平滑肌的收缩; 另一方面CCK刺激迷走神经反射性引起近端胃内压降低和远端胃收缩, 此外, 瘦素还能激活中枢边缘系统的受体减弱胃肠道的活动<sup>[6]</sup>。瘦素本身也能激活迷走神经发挥抑制摄食和延迟胃排空的作用。研究证实胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GRED)的患者的Ghrelin水平降低, 而瘦素水平较高, 推测可能是二者的协同作用共同导致了胃排空的延迟, 最终促成了GRED的发病<sup>[12]</sup>。

CCK在瘦素调节胃肠道运动的过程中发挥着举足轻重的作用。在正常的机体内瘦素与CCK存在着正反馈的调节机制。瘦素与CCK的协同作用能减少正常大鼠在短期内的进食, 同时CCK-1受体拮抗剂能阻断瘦素对进食的抑制作用并刺激胰腺的外分泌活动。在生理条件下瘦素也能通过提高CCK的灵敏性增强对迷走神经的活动, 起到抑制摄食和调控基因表达的作用<sup>[13]</sup>。瘦素还能通过激活1型和抑制2型迷走神经纤维的方式调节机体的摄食行为, 当CCK存在时调节进食和促进食欲; 在CCK缺席的情况下表现为增强的胃肠道活动, 因此瘦素能够抑制胃酸分泌, 也能促使餐后胃泌素水平升高。研究发现瘦素与CCK的协同作用主要通过PI3K和STAT3信号通路, 这种交互作用能够调节机体在短期内的饱腹感, 同时也有可能导导致某些临床疾病食欲不振的症状<sup>[14]</sup>。

### 4 瘦素与胃肠道营养物质吸收

在生理及病理状态下, 瘦素对许多营养物质的吸收具有复杂的生物学效应。首先, 中枢性瘦素通过下丘脑和肝脏迷走神经的作用以抑制肝脏葡萄糖的产生, 同时瘦素也能通过交感神经和AMPK信号传导通路改变葡萄糖和脂质在外周器官的代谢方式<sup>[15]</sup>。此外, 瘦素还能通过调节外周组织胰岛素的敏感性和胰腺的内分泌活动等来维持机体的葡萄糖稳态。

瘦素与小肠上皮细胞刷状缘的受体结合对调控糖类的转运有重要作用。钠葡萄糖转运体-1(sodium glucose luminal co-transporters-1, SGLT-1)是表达在肠黏膜负责葡萄糖和半乳



糖吸收的一种协同转运蛋白, 果糖在肠细胞的进出主要依赖于葡萄糖载体2/5(glucose transporters 2/5, GLUT2/5), 同时胃来源的瘦素是小肠迅速转运葡萄糖的主要调节器. 体外实验发现瘦素能够减弱葡萄糖的转运活动, 瘦素对肠细胞吸收葡萄糖的活动具有抑制作用, 其机制可能与SGLT-1从胞内池到顶端膜的聚集减少有关, 导致葡萄糖的吸收障碍<sup>[16,17]</sup>, 与十二指肠不同的是, 空肠瘦素通过神经介导的Ob-Rb→PI3K信号级联放大通路起到抑制糖蛋白(glycoprotein, GP)的作用, 进而增加葡萄糖的灌注速率<sup>[18]</sup>. 瘦素与受体结合后主要通过激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和AMPK $\alpha$ 来增强GLUT2/5在小肠黏膜刷状缘的活动, 进而增强半乳糖和果糖的转运, 同时葡萄糖的水平也能影响瘦素与受体结合激活的JAK-STATs信号通路, 这是因为糖酵解的过程需要葡萄糖通过AMPK在一定程度上增强瘦素信号<sup>[19,20]</sup>.

瘦素能够通过调控小肽转运蛋白(peptide transporter, PepT1)的水平增加短肽蛋白产物的吸收, 其短效机制可能与PepT1分子从胞内池到顶端膜的募集增加有关. 研究发现瘦素缺陷的小鼠表现出PepT1在储存和表达水平上的明显减少, 同时瘦素在微观水平能持续的激活*PepT1*基因表达并增强PepT1 mRNA的转录. Ducroc等<sup>[21]</sup>发现瘦素可以通过减少肠黏膜上氨基酸溶质载体(solute carrier, SLC)1A5/ASCT2和SLC6A19/B0AT1(载体基因/载体蛋白)的水平来抑制谷氨酰胺在肠黏膜的吸收. 瘦素在调节载脂蛋白的合成过程中可以通过减少脂质释放入血来调节全身的能量平衡. 在人结肠癌Caco2细胞中, 瘦素能够通过增加顶端膜单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter 1, MCT-1)的表达调节丁酸盐的吸收, 这种调控作用直接导致肠黏膜短链脂肪酸的稳定性发生改变, 从而影响正常结肠黏膜的分化增殖等一系列的胞内事件, 后期研究<sup>[22]</sup>证实瘦素对肠上皮细胞致有丝分裂和抗凋亡效应主要包括核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和ERK-1/2两条信号通路.

## 5 瘦素与胃肠道黏膜增殖

瘦素作为一种胃肠道的营养因子能够刺激肠黏膜上皮细胞增殖, 抑制其凋亡. 瘦素对肠黏膜形态、黏膜上皮细胞的分化及肠细胞刷状缘酶的活性等诸多方面都有广泛的刺激作用.

瘦素缺陷的Ob/Ob小鼠在小肠切除后表现出减弱的小肠细胞增生和增强的肠细胞凋亡<sup>[23]</sup>. 在大面积小肠切除的大鼠模型中应用瘦素, 发现肠上皮细胞表现出的增殖和凋亡效应与定时PCR检测的小肠绒毛中瘦素受体的表达情况基本一致, 这也证实了瘦素在维持肠黏膜屏障的稳定方面有着积极的意义. 作为一种血管生长促进因子, 瘦素可以通过表达血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子改变血管的通透性, 增强内皮细胞的存活能力, 并在一定程度上通过调节酪氨酸Src家族激酶和整合素来增强循环血管细胞的总体效能, 进而促进胎盘、淋巴结及炎症、肿瘤等组织血管的再生<sup>[24,25]</sup>. Aronis等<sup>[26]</sup>的最新研究首次发现, 生理或药物剂量的瘦素均不能在人体起到调节血管再生的作用, 这说明瘦素促进血管新生的作用还存在争议. 此外, 瘦素还能促进肝星状细胞的增殖, 抑制其凋亡, 促进肝纤维化的细胞因子的形成<sup>[27]</sup>. 给予丝裂原活化蛋白激酶MAPK和PI3K通路的阻断剂可以减弱瘦素对结直肠癌细胞的促有丝分裂及抗凋亡作用, 提示瘦素的作用机制是通过MAPK和PI3K通路进行的.

瘦素的促凋亡和增殖效应使他本身成为一种潜在的致癌因子, 现已证实瘦素和他的受体在癌组织中都有表达或高表达, 瘦素可能以自分泌或旁分泌的方式促进肿瘤的发生过程, 主要体现在促进癌细胞的增殖和扩散, 抑制其凋亡及促进新生血管的形成, 增强恶性肿瘤的侵袭和迁移能力. 体外实验表明瘦素能够激活MAPK通路并增强胃黏膜细胞系的增殖分化程度. Yoon等<sup>[28]</sup>发现外源性瘦素可通过JAK和ERK信号通路增强结肠癌细胞黏附和侵袭, 导致结肠上皮细胞的增殖明显增加, 这说明瘦素的促增殖效应可能和结肠癌的发生有一定的关系, 而Gialamas等<sup>[29]</sup>的Meta分析指出瘦素可能只参与了结肠癌形成的早起阶段, 即结肠腺瘤的形成, 而血清瘦素的水平与结肠癌个体的具体生理状态、体质量指数等未发现有显著的相关性. 此外, 瘦素还能改善肿瘤生存的微环境, 增加机体活性氧的产生, 有助于肿瘤的生长和延续<sup>[30]</sup>. 研究<sup>[31]</sup>发现, 瘦素拮抗剂在体内和体外的实验模型中都能成功的起到抑制肿瘤生长和食物摄取的作用. 此外, 瘦素在胆管癌细胞的高表达也证实了瘦素的促癌作用, 瘦素通过提高增殖基因的表达促进癌细胞的

## 创新盘点

瘦素与功能型受体结合通过多种信号传导通路发挥广泛的生物学作用. 本文主要从胃肠道运动、黏膜增殖、免疫应答及炎症损伤修复等方面综合阐述瘦素对胃肠道的保护作用.

### 应用要点

国内外大量基础和临床数据表明, 瘦素对许多严重感染、应激及危重病状态下的胃肠道黏膜屏障有一定的维护作用, 这为临床肠黏膜屏障的防治提供了更多的理论依据。

增殖, 同时降低凋亡执行酶的活性来抑制癌细胞的凋亡<sup>[32]</sup>。Beales等<sup>[33]</sup>的研究发现外源性瘦素可以明显促进食管癌细胞的增殖及抑制其凋亡。

## 6 瘦素与胃肠道免疫

瘦素通过调节固有免疫和适应性免疫的方式, 促进多种免疫细胞的增殖、活化及各种细胞因子的合成, 影响机体的免疫应答反应。

6.1 固有免疫 瘦素主要通过激活PI3K和MAPK信号通路抑制单核细胞的凋亡, 同时还能直接刺激单核细胞产生白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 等细胞因子来参与机体的免疫应答<sup>[34]</sup>。瘦素还可以通过一氧化氮合酶和环丙烷-加氧酶2途径增强巨噬细胞的吞噬功能和抗原呈递的能力<sup>[35,36]</sup>。曹红等<sup>[37]</sup>通过RT-PCR检测单核细胞THP1瘦素受体的表达发现, 瘦素可能通过促进单核细胞THP1分泌趋化因子, 局部分泌和释放的瘦素可能通过促炎性细胞因子的相互作用来参与机体的免疫应答。瘦素通过蛋白激酶C和一氧化氮依赖途径刺激外周血单核细胞分泌生长激素, 这对于维持机体免疫内环境的稳定也具有重要意义。

瘦素通过抑制凋亡来影响树突状细胞(dendritic cell, DC)的发育和成熟, 维持其细胞存活和调节DC的功能。研究发现瘦素主要通过Akt通路介导对STAT信号的激活, 促进抗原提呈DC细胞的分化来增强Th1细胞反应<sup>[38]</sup>。自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的表面也表达OB-Rb, 通过与其配体结合进而影响自身的发育、促进增殖分化、增强细胞毒性及抑制细胞凋亡。瘦素受体缺陷的小鼠则表现出减弱的自然杀伤细胞活性<sup>[39]</sup>。

6.2 适应性免疫 瘦素通过诱导抗凋亡蛋白抑制Fas介导的T、B淋巴细胞的凋亡。瘦素不但能特异性调节T细胞的增殖, 而且还能通过促进IL-2、 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的释放和抑制IL-4的分泌来调节CD4<sup>+</sup> T细胞的分化, 促进Th1细胞的产生, 抑制Th2细胞因子的产生, 从而逆转饥饿引起的免疫抑制<sup>[40]</sup>。而且, 瘦素在维持老年人的功能性幼稚CD8<sup>+</sup> T细胞和健康的免疫系统都是必不可少的。瘦素抑制B细胞凋亡的方式主要是通过诱导B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)和CyclinD1

的表达, 促使细胞进入有丝分裂的细胞周期。有报道指出瘦素主要通过IL-12诱导B细胞分泌IL-10发挥免疫保护的作用, Agrawal等<sup>[41]</sup>证明瘦素可以通过JAK2/STAT3和p38MAPK/ERK1/2信号通路直接激活B细胞分泌TNF- $\alpha$ , IL-6和IL-10等细胞因子。而且, 瘦素在维持老年人的功能性幼稚CD8<sup>+</sup> T细胞和健康的免疫系统都是必不可少的<sup>[42]</sup>。

除了为血细胞和淋巴细胞的生成提供增殖信号, 瘦素还能诱导中性粒细胞的趋化作用, 刺激其释放过氧化氢等活性物质, 增强其对病原微生物的吞噬、杀伤功能。Demas等<sup>[43]</sup>在西伯利亚仓鼠的活体实验中发现瘦素在增强淋巴细胞增殖的同时, 还能够明显增加脾脏细胞的分裂增生。

## 7 瘦素与胃肠道炎症及损伤修复

瘦素在胃肠道炎症反应和损伤修复中起着重要的调节作用。瘦素作用于中枢神经系统, 增加交感神经活性, 刺激促肾上腺皮质激素的分泌。同时慢性外源性瘦素也能抑制促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素的分泌, 减少糖皮质激素的产生。瘦素还能够调节促炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6)的产生, 同时这些细胞因子也能调节瘦素基因的表达, 这就形成了一种机体慢性的抗炎状态。很多炎症相关基因包括基因编码的急性期反应蛋白, 组织纤溶酶原激活物及载脂蛋白等都是瘦素的诱导下产生的, 因此在急性炎症反应过程中经常出现迅速升高的瘦素水平, 诸如外科胆囊切除术后、急性感染和脓毒症等<sup>[44]</sup>。

瘦素在急性结肠炎的实验模型中也有一定的抗炎效应, 瘦素缺陷的小鼠表现为IFN- $\gamma$ 、嗜中性粒细胞的明显减少以及缺失的STAT3磷酸化和环氧酶(cyclooxygenase, COX2)途径的诱导, 这说明瘦素在调节结肠炎症过程中可能与瘦素对肠道淋巴细胞的免疫调节有关, 研究证实这种调节作用主要依赖于下丘脑-垂体-肾上腺功能轴发挥的嗜中性粒细胞机制。同时瘦素能够保护消化系免受阿米巴感染的原因主要是与肠黏膜上的瘦素受体结合进而激活STAT3和ERK信号通路<sup>[45]</sup>。

黏液层是结肠上皮保护系统的重要组成部分, 肠道内瘦素与受体结合定向激活PKC、PI3K和MAPK通路, 增加黏蛋白基因的表达,

激活位于结肠的杯状细胞分泌黏蛋白保护肠黏膜免受生理的、微生物及化学性损伤. 研究发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)感染的胃黏膜有高水平的血清瘦素及IL-1B和IL-6水平, 推测瘦素可能通过炎症前细胞因子的相互作用来参与*H pylori*感染的免疫和炎症应答. 瘦素能够通过PI3K依赖的信号通路诱导肝脏产生C反应蛋白(C reactive protein, CRP), 体内和体外的实验发现外源性瘦素能够提升血浆CRP的聚集, 相比之下, 瘦素和CRP在细胞和动物模型的直接作用显示CRP能够抑制瘦素的活动<sup>[46]</sup>.

瘦素通过单核细胞介导内皮细胞的激活, 刺激内皮细胞的分化和迁移, 上调内皮细胞黏附分子的产生和诱导氧化应激. Behnes等<sup>[47]</sup>通过实验观察脓毒症患者中血清瘦素的水平普遍较高, 并且应用脓毒症治疗药Drotrecogin  $\alpha$ 能显著提升血瘦素的水平, 推测瘦素可能参与脓毒症的炎症反应过程, 并可能扮演着“抗炎蛋白”的角色. 同时Shapiro等<sup>[48]</sup>指出瘦素可能通过单核细胞介导内皮细胞的激活, 刺激内皮细胞的分化和迁移, 上调内皮的氮氧化物的产生和活性氧的富集, 进而导致内皮细胞的炎症和屏障功能的紊乱, 最终加重脓毒症的发病率和死亡率. 这两种互为矛盾的结果的一致性在于脓毒症患者的血清瘦素及受体水平都是升高的, 具体的作用机制仍有待于进一步实验去阐释.

胃黏膜受到损伤后, 胃组织的瘦素表达增加并发挥一定的保护作用, 主要表现在维持胃黏膜上皮细胞的完整性和对胃脏的营养保护作用. 瘦素对胃黏膜细胞的保护作用主要包括增加血流量和氮氧化物、前列腺素E<sub>2</sub>的产生以及依赖迷走神经的调节机制. 研究<sup>[49]</sup>发现瘦素能通过增加胃黏膜黏液的分泌抑制吡哆美辛引起的溃疡形成, 胃溃疡面的边缘瘦素表达增加, 推测瘦素介导促进溃疡愈合的机制是通过在溃疡周围上调TGF- $\alpha$ 、COX及NO通路从而加速溃疡的愈合<sup>[50]</sup>.

## 8 结论

瘦素对消化系的功能活动有复杂的生物学作用. 瘦素及其受体在调节胃肠道运动和营养物质吸收、促进黏膜增殖和血管新生及调控机体的免疫状态及炎症反应的过程等方面都有着

及其重要的作用. 但瘦素在调节局部血管再生及消化系肿瘤、胃肠道黏膜屏障等方面还不清楚, 未来关于瘦素与消化系生理和病理疾病的具体作用机制还有待于我们进一步去探索.

## 9 参考文献

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432 [PMID: 7984236 DOI: 10.1038/372425a0]
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546 [PMID: 7624777 DOI: 10.1126/science.7624777]
- Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol* 2012; 45: 1-16 [PMID: 22536547 DOI: 10.5115/acb.2012.45.1.1]
- Singh UP, Singh NP, Guan H, Busbee B, Price RL, Taub DD, Mishra MK, Fayad R, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. The emerging role of leptin antagonist as potential therapeutic option for inflammatory bowel disease. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 23-33 [PMID: 23841494 DOI: 10.3109/08830185.2013.809071]
- Iqbal J, Li X, Chang BH, Chan L, Schwartz GJ, Chua SC, Hussain MM. An intrinsic gut leptin-melanocortin pathway modulates intestinal microsomal triglyceride transfer protein and lipid absorption. *J Lipid Res* 2010; 51: 1929-1942 [PMID: 20164094 DOI: 10.1194/jlr.m005744]
- Cammisotto PG, Bendayan M, Sané A, Dominguez M, Garofalo C, Levy E. Receptor-Mediated Transcytosis of Leptin through Human Intestinal Cells In Vitro. *Int J Cell Biol* 2010; 2010: 928169 [PMID: 20454702 DOI: 10.1155/2010/928169]
- de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One* 2012; 7: e32967 [PMID: 22412960 DOI: 10.1371/journal.pone.0032967]
- Varela L, Horvath TL. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep* 2012; 13: 1079-1086 [PMID: 23146889 DOI: 10.1038/embor.2012.174]
- Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 73 [PMID: 25343030 DOI: 10.12703/p6-73]
- Wang YN, Yang M, Yu LH, Guo J, Chen N, He L. [Leptin play the key role in astroglial differentiation of mouse neural stem cells and regulated the STAT3 signaling through Jak-STAT3 pathway]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 45: 552-556, 562 [PMID: 25286674]
- Wang L, Cao H, Pang X, Li K, Dang W, Tang H, Chen T. [The effect of leptin and its mechanisms on the migration and invasion of human breast cancer MCF-7 cells]. *Xibao Yu Fenzi Mianyi Xue Zazhi* 2013; 29: 1272-1276 [PMID: 24321071]
- Chang P, Friedenber F. Obesity and GERD.

## ■名词解释

瘦素(leptin): 最先起源于希腊文leptos, 意为“瘦”、“能使人饱的激素”, 是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白多肽; 酪氨酸激酶-信号传导及转录激活因子(JAK-STATs): 瘦素信号传导的主要信号通路, JAK激酶主要通过受体结合相互作用招募含有SH2结构域的STAT蛋白, 然后催化STAT蛋白发生磷酸化修饰, 活化的STAT蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与Ob基因结合, 调控基因的转录.



## ■ 同行评价

本研究详细综述了瘦素在胃肠道不同功能中的可能参与作用, 较全面充实的阐述了瘦素的胃肠道功能, 具有一定的临床意义。

- Gastroenterol Clin North Am 2014; 43: 161-173 [PMID: 24503366 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009]
- 13 de Lartigue G, Ronveaux CC, Raybould HE. Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Mol Metab* 2014; 3: 595-607 [PMID: 25161883 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.06.003]
- 14 Heldsinger A, Grabauskas G, Song I, Owyang C. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin in the rat nodose ganglia is mediated by PI3K and STAT3 signaling pathways: implications for leptin as a regulator of short term satiety. *J Biol Chem* 2011; 286: 11707-11715 [PMID: 21270124 DOI: 10.1074/jbc.m110.198945]
- 15 Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64: 13-23 [PMID: 25305050 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.010]
- 16 Ducroc R, Guilmeau S, Akasbi K, Devaud H, Buyse M, Bado A. Luminal leptin induces rapid inhibition of active intestinal absorption of glucose mediated by sodium-glucose cotransporter 1. *Diabetes* 2005; 54: 348-354 [PMID: 15677491 DOI: 10.2337/diabetes.54.2.348]
- 17 El-Zein O, Kreydiyyeh SI. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK. *PLoS One* 2013; 8: e83360 [PMID: 24340098 DOI: 10.1371/journal.pone.0083360]
- 18 Rasmussen BA, Breen DM, Duca FA, Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Filippi BM, Lam TK. Jejunal leptin-PI3K signaling lowers glucose production. *Cell Metab* 2014; 19: 155-161 [PMID: 24361011 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.02.005]
- 19 Le Dréan G, Segain JP. Connecting metabolism to intestinal barrier function: The role of leptin. *Tissue Barriers* 2014; 2: e970940 [PMID: 25610758 DOI: 10.4161/21688362.2014.970940]
- 20 Su H, Jiang L, Carter-Su C, Rui L. Glucose enhances leptin signaling through modulation of AMPK activity. *PLoS One* 2012; 7: e31636 [PMID: 22359610 DOI: 10.1371/journal.pone.0031636]
- 21 Ducroc R, Sakar Y, Fanjul C, Barber A, Bado A, Lostao MP. Luminal leptin inhibits L-glutamine transport in rat small intestine: involvement of ASCT2 and B0AT1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G179-G185 [PMID: 20448142 DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2010]
- 22 Drew JE. Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 175-180 [PMID: 22014041 DOI: 10.1017/S0029665111003259]
- 23 郭松, 陈强谱, 林绪涛, 张帆, 张兴元. 梗阻性黄疸患者肠黏膜瘦素及其受体表达变化与肠黏膜细胞增殖、凋亡的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3510-3516
- 24 Adya R, Tan BK, Randeva HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 648239 [PMID: 25650072 DOI: 10.1155/2015/648239]
- 25 Pucino V, De Rosa V, Procaccini C, Matarese G. Regulatory T cells, leptin and angiogenesis. *Chem Immunol Allergy* 2014; 99: 155-169 [PMID: 24217608 DOI: 10.1159/000353557]
- 26 Aronis KN, Diakopoulos KN, Fiorenza CG, Chamberland JP, Mantzoros CS. Leptin administered in physiological or pharmacological doses does not regulate circulating angiogenesis factors in humans. *Diabetologia* 2011; 54: 2358-2367 [PMID: 21660636 DOI: 10.1007/s00125-011-2201-x]
- 27 薛秀兰, 林菊生. 靶向瘦素基因小干扰RNA抑制肝星状细胞增殖和细胞内钙离子浓度. *华中科技大学学报(医学版)* 2014; 43: 631-635
- 28 Yoon KW, Park SY, Kim JY, Lee SM, Park CH, Cho SB, Lee WS, Joo YE, Lee JH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Leptin-induced adhesion and invasion in colorectal cancer cell lines. *Oncol Rep* 2014; 31: 2493-2498 [PMID: 24700392 DOI: 10.3892/or.2014.3128]
- 29 Gialamas SP, Sergeantanis TN, Antonopoulos CN, Dessypris N, Chrousos GP, Petridou ET. Circulating leptin levels and risk of colorectal cancer and adenoma: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 2129-2141 [PMID: 24085585 DOI: 10.1007/s10552-013-0290-1]
- 30 Chetboun M, Abitbol G, Rozenberg K, Rozenfeld H, Deutsch A, Sampson SR, Rosenzweig T. Maintenance of redox state and pancreatic beta-cell function: role of leptin and adiponectin. *J Cell Biochem* 2012; 113: 1966-1976 [PMID: 22253064 DOI: 10.1002/jcb.24065]
- 31 Oral EA, Chan JL. Rationale for leptin-replacement therapy for severe lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010; 16: 324-333 [PMID: 20061299 DOI: 10.4158/EP09155.RA]
- 32 戴轲, 杨丽华, 龚作炯. 瘦素对人胆管癌细胞QBC939增殖和凋亡的影响. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 223-226
- 33 Beales IL, Garcia-Morales C, Ogunwobi OO, Mutungi G. Adiponectin inhibits leptin-induced oncogenic signalling in oesophageal cancer cells by activation of PTP1B. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382: 150-158 [PMID: 23994026 DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.013]
- 34 Gan L, Guo K, Cremona ML, McGraw TE, Leibel RL, Zhang Y. TNF- $\alpha$  up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism. *Endocrinology* 2012; 153: 5821-5833 [PMID: 23070544 DOI: 10.1210/en.2012-1510]
- 35 Barnes MA, Carson MJ, Nair MG. Non-traditional cytokines: How catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system. *Cytokine* 2015; 72: 210-219 [PMID: 25703786 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.01.008]
- 36 Amarilyo G, Iikuni N, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin enhances availability of apoptotic cell-derived self-antigen in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2014; 9: e112826 [PMID: 25401752 DOI: 10.1371/journal.pone.0112826]
- 37 曹红, 王林, 李矿发, 庞雪利, 苏敏, 黄云秀, 魏兰, 陈婷梅. 瘦素对单核细胞THP1分泌趋化因子的影响及其作用机制. *吉林大学学报(医学版)* 2014; 40: 482-487
- 38 吕力为. 瘦素免疫调节剂功能研究进展. *现代免疫学* 2013; 33: 1-5
- 39 Lo CK, Lam QL, Yang M, Ko KH, Sun L, Ma R, Wang S, Xu H, Tam S, Wu CY, Zheng BJ, Lu L. Leptin signaling protects NK cells from apoptosis during development in mouse bone marrow. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 353-360 [PMID: 19887048 DOI: 10.1007/s10237-009-9101-1]

- 10.1038/cmi.2009.46]
- 40 Batra A, Okur B, Glauben R, Erben U, Ihbe J, Stroh T, Fedke I, Chang HD, Zeitz M, Siegmund B. Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2010; 151: 56-62 [PMID: 19966187 DOI: 10.1210/en.2009-0565]
  - 41 Agrawal S, Gollapudi S, Su H, Gupta S. Leptin activates human B cells to secrete TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *J Clin Immunol* 2011; 31: 472-478 [PMID: 21243519 DOI: 10.3410/f.718529421.793498556]
  - 42 Chen J, Li J, Lim FC, Wu Q, Douek DC, Scott DK, Ravussin E, Hsu HC, Jazwinski SM, Mountz JD. Maintenance of naïve CD8 T cells in nonagenarians by leptin, IGFBP3 and T3. *Mech Ageing Dev* 2010; 131: 29-37 [PMID: 19941883 DOI: 10.1016/j.mad.2009.11.003]
  - 43 Demas GE. In vivo but not in vitro leptin enhances lymphocyte proliferation in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Gen Comp Endocrinol* 2010; 166: 314-319 [PMID: 19896948 DOI: 10.1016/j.ygcen.2009.10.011]
  - 44 Moraes Ados S, Pisani LP, Corgosinho FC, Carvalho LO, Masquio DC, Jamar G, Sanches RB, Oyama LM, Dâmaso AR, Belote C, Caranti DA. The role of leptinemia state as a mediator of inflammation in obese adults. *Horm Metab Res* 2013; 45: 605-610 [PMID: 23670346 DOI: 10.1055/s-0033-1343450]
  - 45 Vedantam G, Viswanathan VK. Leptin signaling protects the gut from *Entamoeba histolytica* infection. *Gut Microbes* 2012; 3: 2-3 [PMID: 22356851 DOI: 10.4161/gmic.19424]
  - 46 Hribal ML, Fiorentino TV, Sesti G. Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 609-615 [PMID: 23688010 DOI: 10.2174/13816128113199990016]
  - 47 Behnes M, Brueckmann M, Lang S, Putensen C, Saur J, Borggrete M, Hoffmann U. Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 217 [PMID: 22973876 DOI: 10.1186/1471-2334-12-217]
  - 48 Shapiro NI, Khankin EV, Van Meurs M, Shih SC, Lu S, Yano M, Castro PR, Maratos-Flier E, Parikh SM, Karumanchi SA, Yano K. Leptin exacerbates sepsis-mediated morbidity and mortality. *J Immunol* 2010; 185: 517-524 [PMID: 20519646 DOI: 10.4049/jimmunol.0903975]
  - 49 Joffin N, Niang F, Forest C, Jaubert AM. Is there NO help for leptin? *Biochimie* 2012; 94: 2104-2110 [PMID: 22750650 DOI: 10.1016/j.biochi.2012.06.017]
  - 50 Schinzari F, Tesauro M, Rovella V, Di Daniele N, Mores N, Veneziani A, Cardillo C. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1235-1241 [PMID: 23372172 DOI: 10.1210/jc.2012-3424]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

