

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01123

# 脂肪因子的信号转导通路及其在肥胖时的分泌改变

岳欣欣, 刘志民\*

第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

**[摘要]** 脂肪组织以往仅被看作为机体的燃料贮存库或组织器官间的填充剂,但随着一些脂肪细胞分泌的因子被发现,脂肪细胞的其他重要功能逐渐显现出来。脂肪组织还是一个内分泌器官,分泌的细胞因子通过自分泌、旁分泌和血液循环的方式作用于靶器官,在肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病发病机制中发挥重要作用。本文主要就其中的脂联素、瘦素及抵抗素的信号转导通路及其在肥胖时的分泌改变作一综述。

**[关键词]** 脂肪因子类;信号转导通路;肥胖症

**[中图分类号]** R 589.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)10-1123-05

## Adipokine signal transduction pathways and its secretion in obese patients

YUE Xin-xin, LIU Zhi-min\*

Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** Adipose tissue is traditionally regarded only as an energy storage and a filler between tissues/organs. However, other important functions of adipose tissue begin to be discovered with the discovery of adipokines. Adipose tissue is also an endocrine organ, which secretes different kinds of adipokines, affecting the target organs through autocrine, paracrine and the blood circulation, and playing important roles in the pathogenesis of the obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. This paper reviews the signal transduction pathways of adiponectin, leptin and resistin, and their changes during obesity.

**[Key words]** adipokines; signal transduction pathways; obesity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(10):1123-1127]

随着社会和经济的发展,肥胖症的发病率逐年增长,而与其相关的2型糖尿病、心血管疾病、高血压、代谢综合征的发病率和病死率也在不断增长。科学家们越来越重视对脂肪组织的研究,并取得了突破性的进展。脂肪组织的功能已不再是单纯的储存能量、产生热量及填充组织器官间隙,还具有内分泌功能,能够分泌多种生物活性物质——脂肪因子<sup>[1]</sup>,如脂联素(adiponectin)、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白介素(IL)-1b、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、胰岛素样生长因子(IGF)-1、转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、网膜素(omentin)、内脏脂肪素(visfatin)、chemerin、纤溶酶原激活物抑制物(PAD-1等)。脂肪组织通过这些物质与其他组织进行信息传递,统筹内分泌、代谢、免疫/炎症、心血管等系统的信号,以维持机体代谢平衡。许多脂肪因子的功能及作用机制尚不清楚,而且新的脂肪因子仍在不断被发现<sup>[2]</sup>。因此,本文主要就其中研究较多的脂联素、瘦素及抵抗素的信号转导通路及其在肥胖时的分泌改变作一综述。

## 1 脂联素

1.1 脂联素受体 Yamauchi等<sup>[3]</sup>研究发现了脂联素受体

(adiponectin receptor)的两个亚型 AdipoR1 和 AdipoR2。AdipoR1 mRNA 在骨骼肌含量丰富,其表达产物是 gAcrp30 的高亲和受体及脂联素低亲和受体,AdipoR2 mRNA 主要在肝脏中表达,其表达产物是脂联素和球状区脂联素(globular adiponectin gAcrp30)的中等亲和受体。脂联素受体单体含有7个跨膜域,N端在细胞内,C端在细胞外,T-钙黏素可能是脂联素的第3种受体,主要表达在内皮细胞和平滑肌中,T-钙黏素是脂联素六聚体和高分子复合物的受体,但由于缺乏胞内结构域,对其介导的脂联素生物学功能尚需进一步研究<sup>[4]</sup>。同时阻断 AdipoR1 和 AdipoR2 会导致胰岛素抵抗和显著的糖耐量异常<sup>[5]</sup>,这说明脂联素的功能主要由 AdipoR1 和 AdipoR2 介导。

### 1.2 脂联素信号转导通路

1.2.1 脂联素信号转导通路的接头蛋白 Mao等<sup>[6]</sup>研究发现脂联素与受体结合后与一种称为 APPL1(adaptor protein containing pleckstrin homology domain phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif)的接头蛋白相连接,调节葡萄糖的摄取和转化及脂肪酸氧化。APPL1 不但介导 Adi-

**[收稿日期]** 2010-02-20 **[接受日期]** 2010-05-12

**[作者简介]** 岳欣欣,硕士生. E-mail: yue2xinxin@126.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81870765, E-mail: zmliu\_yzhao@hotmail.com

poR 下游信号转导通路,而且也参与胰岛素受体的信号转导通路。

1.2.2 AMPK 信号转导通路 Yamauchi 等<sup>[3]</sup>用脂联素或 gAcrp30 作用 C2C12 肌细胞后,发现腺苷酸(AMP)活化蛋白激酶(AMPK)及乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)的磷酸化增加。结果说明脂联素通过与 AdipoR1 结合,激活了 AMPK。Tomas 等<sup>[7]</sup>用脂联素或 gAcrp30 作用于鼠肌细胞,体内外均引起 AMPK 活性增加、ACC 磷酸化,但是 AMPK 的活性是先出现的,且是短暂的;丙二酰辅酶 A (malonyl CoA)与 ACC 较迟出现,且较稳定。结果提示 ACC 是位于 AMPK 下游的信号因子,脂联素通过与受体结合激活 AMP-ACC 信号通路调节能量代谢。

1.2.3 p38MAPK-PPAR<sub>α</sub> 信号转导通路 AdipoR1 和 AdipoR2 均可使 AMPK 磷酸化,进而激活丝裂素活化蛋白激酶 p38(p38MAPK)的磷酸化及 PPAR<sub>α</sub> 的活性<sup>[3,8]</sup>。Barger 等<sup>[9]</sup>研究发现 p38MAPK 可直接使 PPAR<sub>α</sub> 磷酸化来提高配体依赖的 PPAR<sub>α</sub> 的转录活性,以及共转录因子 PGC-1 的磷酸化,刺激脂肪酸氧化。PPAR<sub>α</sub> 位于 p38MAPK 的下游,脂联素还可以通过 AMPK-p38MAPK-PPAR<sub>α</sub> 的顺序激活,上调 CPT-1 基因的表达,来调节心肌脂肪酸氧化<sup>[10]</sup>。

1.2.4 通过抑制 TNF- $\alpha$  增强胰岛素 PI3K 信号通路 Maeda 等<sup>[11]</sup>研究发现 Adiponectin/ACR30 敲除鼠(KO)的肌肉中出现低水平的脂肪酸转运蛋白(fatty-acid transport protein 1, FATP-1) mRNA;脂肪组织中出现高水平的 TNF- $\alpha$  mRNA,而 IRS-1、PI3K 活性降低。当 Adiponectin/ACR30 在 KO 小鼠中表达时可逆转上述效应。在肌细胞中,脂联素可增加 IRS-1、PI3K 活性,而 TNF- $\alpha$  的作用与之相反。球状脂联素本身不直接刺激 IR 或 IRS-1 及 PI3K 的磷酸化,但可逆转 TNF- $\alpha$  对胰岛素信号通路的抑制作用。结果提示脂联素可能通过抑制 TNF- $\alpha$  增强胰岛素 PI3K 信号通路活性,增加胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗。

1.2.5 激活 cAMP-PKA 通路抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 NF- $\kappa$ B 的表达 Ouchi 等<sup>[12]</sup>研究发现,脂联素与人主动脉内皮细胞(HAECs)可特异结合,但并不影响 TNF- $\alpha$  与 HAECs 的结合;脂联素可特异性抑制 TNF- $\alpha$  刺激的 I $\kappa$ B- $\alpha$ -NF- $\kappa$ B 途径,另外,脂联素可以剂量依赖的方式增加 HAECs 中的 cAMP 水平。用 ACC 与 PKA 的特异抑制剂均可阻断脂联素对 TNF- $\alpha$  诱导的 I $\kappa$ B- $\alpha$  磷酸化作用的抑制。结果提示脂联素是通过 cAMP-PKA 抑制 TNF- $\alpha$  并进一步抑制其下游的 NF- $\kappa$ B,从而抑制 NF- $\kappa$ B 调控的黏附分子的表达,来参与拮抗动脉粥样硬化的形成。Tsaio 等<sup>[13]</sup>进一步研究发现,只有六聚的和较大脂联素的异构重组体才能激活 NF- $\kappa$ B,三聚的或者球状的脂联素不能激活 NF- $\kappa$ B。

## 2 瘦素

2.1 瘦素受体 瘦素受体(OB-R)是由 db 基因编码,属于 I 类细胞受体家族。它是一个跨膜分子,含有细胞外结构区域、胞膜结构域和细胞内结构域,胞外结构域为瘦素的结合部位。瘦素的基因序列是高度保守的,但其受体序列在不同物种之间存在很大差异<sup>[14]</sup>。瘦素受体有 6 种亚型,其中 OB-

Rb 是执行转导信号功能的主要受体,其他 5 种亚型的生物功能目前尚不很清楚,可能在瘦素的清除方面起作用,或仅作为一种循环性的瘦素结合蛋白存在<sup>[15-17]</sup>。

### 2.2 瘦素信号转导通路

2.2.1 JAK/STAT 信号转导通路 JAK/STAT 信号转导通路是瘦素信号传递的主要通路。OB-R 无酪氨酸蛋白激酶活性,瘦素与 OB-R 结合后使受体形成二聚体,募集胞质 JAK2,并使胞质 JAK2 非共价结合到配体-受体复合物上而使其 Tyr 磷酸化,同时 JAK2 的 Tyr 残基自磷酸化<sup>[18-25]</sup>。OB-R 蛋白上 Tyr1138 磷酸化为 STATs 蛋白的提供结合位点,主要是 STAT3<sup>[21]</sup>,募集来的 STATs 被 JAK2 磷酸化,磷酸化后的 STAT3 与配体-受体复合物解离,并形成二聚体,然后进入细胞核,作为转录因子,与特异的 DNA 序列结合,参与基因表达调控。

2.2.2 MAPK/ERK 途径 MAPK/ERK 途径既能被长型受体激活,也能被短型受体激活。瘦素与长型受体结合后,通过募集 JAKs,主要是 JAK1 和 JAK2,使长型受体的 Tyr985 磷酸化,磷酸化后的 Tyr985 为 SHP-2 提供结合位点,SHP-2 结合并被磷酸化,再与作为衔接分子的 Grb-2 结合,激活下游效应分子<sup>[26]</sup>。经短型受体激活的途径是,JAK2 非受体依赖性磷酸化,再与 SHP-2、Grb-2 结合,激活下一步的信号转导<sup>[26]</sup>。这两种途径都需要有完整的 SHP-2 接触反应区。随后经过 Ras-Raf-MEK1 或者由 SHP-2,活化上游信号分子 MEK1,激活的 MEK1 磷酸化 ERK1/2 后使其激活,导致参与细胞增殖和分化的靶基因(如 c-fos、egr-1 等)表达<sup>[27-28]</sup>。

2.2.3 PI3K/PDE3B/cAMP 通路 瘦素还能通过胰岛素信号转导中的一些组分来发挥作用。胰岛素自身起作用是通过其受体募集不同的胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS),并使其磷酸化。磷酸化的 IRSs 对其他信号分子的亲和力增强,其中最重要的是磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K),IRSs 激活 PI3K 是通过其调节子 p85 进行的,PI3K 能够产生三磷酸肌醇(inositol triphosphate, PIP<sub>3</sub>),增多的 PIP<sub>3</sub> 能够激活 PIP<sub>3</sub> 依赖的丝/苏氨酸激酶,如 PDK-1、2,再激活如 Akt-GSK3,使肝糖合酶(glycogen synthase)及 C/EBP $\alpha$  磷酸化。在中枢神经系统及脂肪组织、胰脏、肝脏中,瘦素与 OB-R 结合,使 JAK2 的 Tyr 自磷酸化,再引起 IRS 上的 Tyr 磷酸化,后者依次激活 PI3K 和磷酸二酯酶 3B(phosphodiesterase 3B, PDE3B),引起 cAMP 水平下降,NPY 神经元超极化,产生厌食和体质量减轻效应<sup>[29]</sup>。此外,PDE3B 的抑制剂西洛酰胺能够抑制 STAT3 的酪氨酸磷酸化,逆转瘦素对食物的摄取及体质量的影响,这提示 PI3K/PDE3B/cAMP 通路与 JAK/STAT 通路相互影响<sup>[30]</sup>。

2.2.4 AMPK 途径 瘦素通过 AMPK 的  $\alpha$ 2 催化亚基活化骨骼肌细胞中的腺苷酸活化蛋白激酶(5'-AMP activated protein kinase, AMPK),活化的 AMPK 使乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)失活,脂肪酸合成减少;同时活化丙二酸单酰辅酶 A 脱羧酶(malonyl coenzyme A decarboxylase, MCD),导致丙二酸单酰辅酶 A 浓度下降,解除

对肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyl transferase 1, CTP1) 的抑制, 促使脂肪酸  $\beta$  氧化, 以此防止非脂肪组织的脂肪堆积和“脂毒性”<sup>[31]</sup>。

2.2.5 瘦素与胰岛素的交叉信号转导 瘦素和胰岛素可在分泌水平上相互影响<sup>[32-33]</sup>。瘦素和胰岛素可以从不同途径活化同一个信号分子或信号通路。两者都可以活化 Ras 蛋白通路活化的 Ras 蛋白可作用于多种靶蛋白, 其中最重要的是 Raf, 活化的 Raf 可磷酸化激活 MAPKK, 继而使 MAPK 磷酸化<sup>[34]</sup>。此外, 瘦素还可以模拟胰岛素通过 PI3K 途径对葡萄糖转运和糖原合成的作用。Tang 等<sup>[35]</sup>研究发现 IRS 在瘦素诱导 IL-6 产生过程中发挥重要作用; Hennige 等<sup>[36]</sup>研究发现瘦素对胰岛素信号通路的抑制作用可能通过 IRS 来实现; Wauman 等<sup>[37]</sup>研究发现 IRS4 可能参与了下丘脑瘦素信号通路, IRS4 可能通过 STAT3 信号之外的另一条瘦素通路发挥效应。

2.2.6 PTP1B、SOCS-3 与瘦素抵抗 Lund 等<sup>[38]</sup>实验表明蛋白酪氨酸磷酸酶 B (protein tyrosine phosphatase B, PTP1B) 在大鼠下丘脑瘦素应答神经元聚集区表达, 可通过对 JAK2 的去磷酸化作用引起瘦素抵抗。脑部特异性 PTP1B 敲除小鼠体质量和脂肪组织量下降, 对瘦素敏感性增强, 糖代谢改善, 能量消耗增加。而其他特异性 PTP1B 敲除对小鼠无明显影响, 提示 PTP1B 主要是通过在海部的作用来调节体质量及脂肪量<sup>[39]</sup>。Morrison 等<sup>[40]</sup>研究发现下丘脑 PTP1B 表达增加与随着年龄增长而出现的瘦素抵抗有关。细胞因子信号转导抑制因子-3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3) 作为细胞信号抑制因子家族的主要成员, 不仅能负反馈调节胰岛素信号通路, 而且可由瘦素诱导产生并进而抑制瘦素信号转导, SOCS-3 升高是瘦素抵抗的标志, SOCS-3 抑制瘦素信号通路主要是结合在瘦素受体 Tyr985 位点, 抑制 STAT3 信号通路进行的<sup>[41]</sup>。

### 3 抵抗素

抵抗素是由 Stepan 等<sup>[42]</sup>首次发现, 因其可以抑制胰岛素信号转导通路, 抵抗胰岛素的作用, 故命名为抵抗素。抵抗素属于抵抗素样分子家族 (RELMs)<sup>[43]</sup>, 其主要在白色脂肪组织中表达, 棕色脂肪组织中表达较少<sup>[42]</sup>。Kawashima 等<sup>[44]</sup>研究发现胰岛素对抵抗素基因表达的抑制具有剂量依赖性和时间依赖性, 在 3T3-L1 脂肪细胞中, 胰岛素通过非 PI3K、非 ERK 和 p38 激酶通路下调抵抗素基因的表达。Stepan 等<sup>[45]</sup>研究发现, 在脂肪细胞 3T3-L1 中, 抵抗素通过胰岛素级联信号的抑制因子尤其是通过包括 SOCS-3 的增量调节机制来损伤胰岛素的信号系统, 并且提出, 抵抗素可能与胰岛素及其他肥胖诱导的炎症因子共同调节 SOCS-3 的水平并促成了全身的胰岛素抵抗。SREBP-1c 作为转录因子, 可以上调抵抗素基因的转录; 反之抵抗素也可以上调 SREBP-1c 基因的表达, 过表达的抵抗素抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 抑制 PPAR $\gamma$  和 IRS-2 的表达, 刺激葡萄糖 6 磷酸酶 (G6Pase)、SREBP-1c 和 SOCS-3 的表达, SREBP-1c 表达的增加可以抑制 IRS-2 转录, 阻断胰岛素信号转导通路。抵抗素对 PPAR $\gamma$  和 IRS-2 的抑制及对 SOCS-3 表达的上调损

害了胰岛素的正常信号转导通路, 导致胰岛素抵抗<sup>[46]</sup>。关于抵抗素的受体、作用机制及生理功能仍需要进一步研究。

### 4 肥胖时机体脂肪因子分泌水平的改变

肥胖时脂肪细胞体积增大和(或)数量增加。肥胖也可引起脂代谢紊乱, 主要表现为血游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA)、三酰甘油 (TG)、血糖的升高及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的降低, 且 FFA 与 TG、血糖显著正相关<sup>[47]</sup>; 同时肥胖患者血中胰岛素水平较高, 血中胰岛素水平与肥胖程度正相关, 且体质量下降后, 血中胰岛素水平也降低<sup>[48]</sup>。肥胖还可导致脂肪组织分泌的脂肪因子发生变化, 脂联素分泌减少, 瘦素分泌增加, 这是内脏脂肪增多后胰岛素敏感性发生改变的机制之一<sup>[49]</sup>。脂联素是唯一的在肥胖状态下被下调的脂肪因子, 与肥胖程度相比, 低脂联素血症与胰岛素抵抗的程度及高胰岛素血症关系更为密切。抵抗素在肥胖时表达增加, 通过某种分子机制增加脂肪蓄积, 导致胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生<sup>[45]</sup>。脂肪组织中的 PPAR $\gamma$  可影响脂肪因子的表达和分泌, PPAR $\gamma$  激活后可引起血浆脂联素水平上升, 血清瘦素水平降低, 血浆抵抗素水平下降, 空腹血糖、胰岛素水平降低, 胰岛素敏感性增加<sup>[50-52]</sup>。

### 5 其他脂肪因子

网膜素 (omentin) 由 Yang 等<sup>[53]</sup>首先发现的特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子, 该基因主要在网膜脂肪组织的血管基质细胞 (SVCs) 中表达, 而在网膜脂肪细胞几乎不表达。初步研究表明网膜素可以促进脂肪细胞胰岛素介导的葡萄糖摄取作用, 并促进胰岛素受体后信号通路中的 Akt 磷酸化<sup>[54]</sup>。内脏脂肪素 (visfatin) 是由 Fukuhara 等<sup>[35]</sup>发现的, 它与前 B 细胞克隆增强因子 (pre-B cell colony-enhancing factor, PBEF) 结构相似, 通过激活胰岛素信号转导通路而发挥作用, 可以促进葡萄糖摄取, 抑制葡萄糖释放, 加速葡萄糖合成三酰甘油, 从而起到降低血糖的作用。Goralski 等<sup>[56]</sup>于 2007 年最先提出 chemerin 是一种脂肪细胞因子, 在分离的小鼠和人的白色脂肪组织中有 chemerin 和 chemerin-R 的 mRNA 大量表达, 而在棕色组织中仅有低水平的表达。其表达与肥胖、脂肪细胞的分化、脂解、脂肪细胞内胰岛素信号转导相关。

综上所述, 脂肪组织不仅是机体的能量储存库, 还是体内重要的内分泌器官。它所分泌的激素和细胞因子, 通过内分泌、自分泌和旁分泌的方式作用于中枢神经系统、免疫系统、内分泌系统及各组织器官, 发挥着既广泛又重要的生物学作用。对脂肪因子的深入研究可能会为某些疾病的发生、发展和治疗提供新的思路和理论依据。

### [参考文献]

- [1] Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome[J]. Semin Vasc Med, 2005, 5:34-39.
- [2] Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role[J]. Proc Nutr Soc, 2005, 64:163-169.
- [3] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic

- metabolic effects[J]. *Nature*,2003,423:762-769.
- [4] Hug C,Wang J,Ahmad N S,Bogan J S,Tsao T S,Lodish H F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2004,101:10308-10313.
- [5] Yamauchi T,Nio Y,Maki T,Kobayashi M,Takazawa T,Iwabu M,et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions[J]. *Nat Med*,2007,13:332-339.
- [6] Mao X,Kikani C K,Riojas R A,Langlais P,Wang L,Ramos F J,et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function[J]. *Nat Cell Biol*,2006,8:516-523.
- [7] Tomas E,Tsao T S,Saha A K,Murrey H E,Zhang C C,Itani S I,et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2002,99:16309-16313.
- [8] Kadowaki T,Yamauchi T,Kubota N,Hara K,Ueki K,Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*,2006,116:1784-1792.
- [9] Barger P M,Browning A C,Garner A N,Kelly D P. p38 mitogen-activated protein kinase activates peroxisome proliferator-activated receptor alpha: a potential role in the cardiac metabolic stress response[J]. *J Biol Chem*,2001,276:44495-44501.
- [10] Li L,Wu L,Wang C,Liu L,Zhao Y. Adiponectin modulates carnitine palmitoyltransferase-1 through AMPK signaling cascade in rat cardiomyocytes[J]. *Regul Pept*,2007,139(1-3):72-79.
- [11] Maeda N,Shimomura I,Kishida K,Nishizawa H,Matsuda M,Nagaretani H,et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30[J]. *Nat Med*,2002,8:731-737.
- [12] Ouchi N,Kihara S,Arita Y,Okamoto Y,Maeda K,Kuriyama H,et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. *Circulation*,2000,102:1296-1301.
- [13] Tsao T S,Murrey H E,Hug C,Lee D H,Lodish H F. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)[J]. *J Biol Chem*,2002,277:29359-29362.
- [14] Ramos M P,Rueda B R,Leavis P C,Gonzalez R R. Leptin serves as an upstream activator of an obligatory signaling cascade in the embryo-implantation process[J]. *Endocrinology*,2005,146:694-701.
- [15] Yoon S J,Cha K Y,Lee K A. Leptin receptors are down-regulated in uterine implantation sites compared to interimplantation sites[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2005,232(1-2):27-35.
- [16] Kloek C,Haq A K,Dunn S L,Lavery H J,Banks A S,Myers M G Jr. Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences[J]. *J Biol Chem*,2002,277:41547-41555.
- [17] Bates S H,Stearns W H,Dundon T A,Schubert M,Tso A W,Wang Y,et al. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction[J]. *Nature*,2003,421:856-859.
- [18] Baumann H,Morella K K,White D W,Dembski M,Bailon P S,Kim H,et al. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1996,93:8374-8378.
- [19] Bendinelli P,Maroni P,Pecori Giralaldi F,Piccoletti R. Leptin activates Stat3,Stat1 and AP-1 in mouse adipose tissue[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2000,168(1-2):11-20.
- [20] Briscoe C P,Hanif S,Arch J R,Tadayyon M. Fatty acids inhibit leptin signalling in BRIN-BD11 insulinoma cells[J]. *J Mol Endocrinol*,2001,26:145-154.
- [21] Briscoe C P,Hanif S,Arch J R,Tadayyon M. Leptin receptor long-form signalling in a human liver cell line[J]. *Cytokine*,2001,14:225-229.
- [22] Ghilardi N,Ziegler S,Wiestner A,Stoffel R,Heim M H,Skoda R C. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1996,93:6231-6235.
- [23] Goïot H,Attoub S,Kermorgant S,Laigneau J P,Lardeux B,Lehy T,et al. Antral mucosa expresses functional leptin receptors coupled to STAT-3 signaling, which is involved in the control of gastric secretions in the rat[J]. *Gastroenterology*,2001,121:1417-1427.
- [24] Sanchez-Margalet V,Martin-Romero C. Human leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells: activation of the JAK-STAT pathway[J]. *Cell Immunol*,2001,211:30-36.
- [25] Tsumanuma I,Jin L,Zhang S,Bayliss J M,Scheithauer B W,Lloyd R V. Leptin signal transduction in the HP75 human pituitary cell line[J]. *Pituitary*,2000,3:211-220.
- [26] Banks A S,Davis S M,Bates S H,Myers M G Jr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor[J]. *J Biol Chem*,2000,275:14563-14572.
- [27] Ahima R S,Flier J S. Leptin[J]. *Annu Rev Physiol*,2000,62:413-437.
- [28] Bjørbaek C,Buchholz R M,Davis S M,Bates S H,Pierroz D D,Gu H,et al. Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors[J]. *J Biol Chem*,2001,276:4747-4755.
- [29] Zhao A Z,Shinohara M M,Huang D,Shimizu M,Eldar-Finkelman H,Krebs E G,et al. Leptin induces insulin-like signaling that antagonizes cAMP elevation by glucagon in hepatocytes[J]. *J Biol Chem*,2000,275:11348-11354.
- [30] Zhao A Z,Huan J N,Gupta S,Pal R,Sahu A. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding[J]. *Nat Neurosci*,2002,5:727-728.
- [31] Minokoshi Y,Kim Y B,Peroni O D,Fryer L G,Müller C,Carling D,et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Nature*,2002,415:339-343.
- [32] Lee M J,Fried S K. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue[J]. *J Lipid Res*,2006,47:1984-1993.
- [33] Bartella V,Cascio S,Fiorio E,Auriemma A,Russo A,Surmacz E. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*,2008,68:4919-4927.
- [34] Bennett W L,Keeton A B, Ji S,Xu J,Messina J L. Insulin regu-

- lation of growth hormone receptor gene expression: involvement of both the PI-3 kinase and MEK/ERK signaling pathways[J]. *Endocrine*, 2007, 32: 219-226.
- [35] Tang C H, Lu D Y, Yang R S, Tsai H Y, Kao M C, Fu W M, et al. Leptin-induced IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, NF-kappaB, and p300 pathway in microglia[J]. *J Immunol*, 2007, 179: 1292-1302.
- [36] Hennige A M, Stefan N, Kapp K, Lehmann R, Weigert C, Beck A, et al. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate 1[J]. *FASEB J*, 2006, 20: 1206-1208.
- [37] Wauman J, De Smet A S, Catteeuw D, Belsham D, Tavernier J. Insulin receptor substrate 4 couples the leptin receptor to multiple signaling pathways[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22: 965-977.
- [38] Lund I K, Hansen J A, Andersen H S, Møller N P, Billestrup N. Mechanism of protein tyrosine phosphatase 1B-mediated inhibition of leptin signalling[J]. *J Mol Endocrinol*, 2005, 34: 339-351.
- [39] Bence K K, Delibegovic M, Xue B, Gorgun C Z, Hotamisligil G S, Neel B G, et al. Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action[J]. *Nat Med*, 2006, 12: 917-924.
- [40] Morrison C D, White C L, Wang Z, Lee S Y, Lawrence D S, Cefalu W T, et al. Increased hypothalamic protein tyrosine phosphatase 1B contributes to leptin resistance with age[J]. *Endocrinology*, 2007, 148: 433-440.
- [41] Dunn S L, Björnholm M, Bates S H, Chen Z, Seifert M, Myers M G Jr. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3[J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19: 925-938.
- [42] Stepan C M, Bailey S T, Bhat S, Brown E J, Banerjee R R, Wright C M, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. *Nature*, 2001, 409: 307-312.
- [43] Patel S D, Rajala M W, Rossetti L, Scherer P E, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones[J]. *Science*, 2004, 304: 1154-1158.
- [44] Kawashima J, Tsuruzoe K, Motoshima H, Shirakami A, Sakai K, Hirashima Y, et al. Insulin down-regulates resistin mRNA through the synthesis of protein(s) that could accelerate the degradation of resistin mRNA in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Diabetologia*, 2003, 46: 231-240.
- [45] Stepan C M, Wang J, Whiteman E L, Birnbaum M J, Lazar M A. Activation of SOCS-3 by resistin[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 1569-1575.
- [46] Zhou L, Li Y, Xia T, Feng S, Chen X, Yang Z. Resistin overexpression impaired glucose tolerance in hepatocytes[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2006, 17: 189-195.
- [47] 李红艳, 李静, 宋腾耀, 魏力强, 张新利. 超重及肥胖患者血浆游离脂肪酸浓度、血糖、血脂水平及其关系分析[J]. *陕西医学杂志*, 2007, 36: 993-995.
- [48] 邵建华, 高妍, 袁振芳, 李长红, 王淑凤. 游离脂肪酸对基础状态 $\beta$ 细胞胰岛素分泌和前胰岛素原 mRNA 表达的影响[J]. *北京医科大学学报*, 1998, 30: 127-130.
- [49] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley R E, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes; close association with insulin resistance and hyperinsulinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1930-1935.
- [50] Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies L J, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 200-206.
- [51] Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies L J, Pratipanawatr T, DeFronzo R A. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28: 783-789.
- [52] 吴静, 雷闽湘, 陈慧玲, 孙志香. 罗格列酮对 2 型糖尿病患者血清瘦素及胰岛素抵抗的影响[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2004, 29: 623-626.
- [53] Yang R Z, Xu A, Pray J. Cloning of omentin: a new adipocytokine from omental fat tissue in human[J]. *Diabetes*, 2005, 52 (suppl 1): A1.
- [54] Yang R Z, Lee M J, Hu H, Pray J, Wu H B, Hansen B C, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290: E1253-E1261.
- [55] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Scienc*, 2005, 307: 426-430.
- [56] Goralski K B, McCarthy T C, Hanniman E A, Zabel B A, Butcher E C, Parlee S D, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 28175-28188.

[本文编辑] 贾泽军