

· 综 述 ·

瘦素信号转导与瘦素抵抗研究进展*



曹艳强, 魏守刚

【摘要】瘦素是由肥胖基因编码、脂肪组织分泌的一种肽类激素, 瘦素与瘦素受体结合激活多种信号转导通路, 发挥调节能量代谢和抑制食欲的作用。大多数肥胖患者体内存在瘦素抵抗现象, 即瘦素水平增高但作用减弱或消失。瘦素抵抗发生机制与多种因素有关, 目前尚未完全阐明, 但其主要原因在于受体后信号转导障碍。因此, 研究瘦素信号转导通路和瘦素抵抗对提出克服瘦素抵抗策略从而防治肥胖具有重要意义。

【关键词】瘦素; 瘦素信号转导; 瘦素抵抗

中图分类号: R 151.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2019)06-0789-04 DOI: 10.11847/zgggws1118628

Progress in researches on leptin signal transduction and leptin resistance

CAO Yan-qiang, WEI Shou-gang (Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

【Abstract】 Leptin is a peptide hormone encoded by fat gene and secreted by adipose tissue. Leptin binds to leptin receptor and activates a variety of signal transduction pathways, playing a role in regulating energy metabolism and appetite suppression. Leptin resistance is present in most obese patients, in which leptin level increased but effect diminished or disappeared. The mechanism of leptin resistance is related to many factors and not fully elucidated now, but its main reason is the post-receptor signal transduction disorder. Therefore, the study on leptin signaling pathways and leptin resistance is important to propose strategies to overcome leptin resistance and thus to prevent and control obesity.

【Key words】 leptin; leptin signal transduction; leptin resistance

瘦素 (leptin) 是肥胖基因表达的蛋白质产物, 在中枢神经系统, 瘦素结合其受体激活神经元, 通过多种细胞信号转导通路, 调控机体能量平衡和代谢稳态, 包括抑制食欲、增加能量消耗、减少脂肪合成和存储、降低体重等。瘦素被发现后, 人们对肥胖的认识取得了很大进展, 但后来研究结果与人们最初用瘦素治疗肥胖的预想相反, 除在瘦素突变的个体中瘦素能起到明显的减轻体重作用外, 在普通肥胖个体中外源补充瘦素未见明显效果。同时, 大多数肥胖患者体内瘦素水平很高^[1-2], 且身体质量指数 (body mass index, BMI) 与瘦素水平呈正相关^[3-4], 过量的瘦素并未起到抑制摄食及减轻体重作用, 这种现象被归因于产生负反馈瘦素抵抗 (leptin resistance)。瘦素抵抗发生在受体及受体后信号转导水平, 而在人类肥胖中瘦素受体基因突变发生的机率很小, 因此, 瘦素抵抗的发生主要原因在于受体后信号转导障碍。目前肥胖比例的显著增长正在影响全球慢性病发病率和死亡率^[5], 而瘦素抵抗机制尚未完全阐明, 它的解决对防治肥胖具有重要意义。本文针对瘦素信号转导及瘦素抵抗的研究进展综述如下。

1 瘦素的细胞信号转导通路

1.1 JAK2/STAT3 (STAT5) 通路 瘦素受体 (leptin

receptor, LepR) 是 I 型细胞因子受体^[6], 本身不具备酪氨酸激酶活性, 但它可通过偶联和激活 JAK (酪氨酸蛋白激酶家族) 而实现信号转导。而 LepR 中只有 LepRb 含有细胞内信号转导途径完全激活所需的完整胞内段, 因此, 负责瘦素的主要生物学作用。Leptin 与 LepRb 结合后通过招募酪氨酸激酶 2 (Janus family tyrosine kinases-2, JAK2)^[7], 使 LepRb 上的 3 个关键酪氨酸位点 Tyr⁹⁸⁵、Tyr¹⁰⁷⁷ 和 Tyr¹¹³⁸ 发生磷酸化, 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 STAT5 与 LepRb 中的 Tyr¹¹³⁸ 位点和 Tyr¹⁰⁷⁷ 位点结合后被磷酸化活化。磷酸化的 STAT3 和 STAT5 二聚化后转移到细胞核, 结合于阿片-促黑素细胞皮质素原 (proopiomelanocortin, POMC) 与刺鼠相关蛋白 (agouti-related peptide, AgRP) 启动子, 继而上调 POMC 表达, 下调 AgRP 与神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 表达, 最终降低摄食量。

1.2 IRS/PI3 通路 (1) IRS/PI3K/Akt/FoxO1 通路: JAK2 磷酸化胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 导致磷脂肌醇 3-激酶 (phosphoinositide-3 kinase, PI3K) 活化, PI3K 可以通过促进离子通道的改变并由此促进细胞活性而产生快速的细胞应答^[8]。转录因子 FoxO1 为瘦素信号转导负向调节因子, 蛋

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81373020; 81773451)

作者单位: 首都医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 北京 100069

作者简介: 曹艳强 (1992-), 女, 山东龙口人, 硕士在读, 研究方向: 肥胖的病因机制。

通信作者: 魏守刚, E-mail: shangwei@cmmu.edu.com

数字出版日期: 2018-04-19 13:36

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180419.1336.034.html>

白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 Akt) 通过抑制 FoxO1 活性, 促进 STAT3 与 POMC 和 AgRP 启动子结合; (2) IRS/PI3K/PDE3B/cAMP 通路: 瘦素活化磷酸二酯酶 3B (phosphodiesterase 3B, PDE3B), 其通过下丘脑中的 PI3K 途径导致环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平降低。抑制 PDE3B 活性可以逆转瘦素对食物摄入和体重的影响, 表明 PDE3B 在下丘脑介导瘦素信号转导中起重要作用^[9-10]; (3) IRS/PI3K/mTOR/S6K 通路: 瘦素通过下丘脑中的雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 刺激 p70 S6 激酶 (S6 kinase, S6K) 的磷酸化。抑制 mTOR 会减弱瘦素的抑食作用^[11]。下丘脑弓状核中 S6K1 的全身性缺失或 S6K 的选择性抑制则会消除瘦素的抑食作用^[12-13]。

1.3 SHP2/MAPK/ERK1/2 通路 磷酸化的 Tyr⁹⁸⁵ 能够招募并磷酸化激活含有 SH2 的蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SH2-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2), SHP2 被磷酸化后, 与作为衔接蛋白的生长因子受体结合蛋白 2 结合, 激活下游效应分子, 后经过 Ras、Raf 以及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、胞外信号调控激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的活化使 ERK 磷酸化, 活化的 ERK 入核, 启动相应转录子的转录^[14]。SHP2 的神经元特异性缺失导致小鼠肥胖和瘦素抵抗^[15]。而阻断下丘脑 ERK1/2 的作用可以消除瘦素在大鼠中的抑食和减轻体重作用。抑制 ERK 还能阻止瘦素诱导的棕色脂肪组织的交感神经激活, 表明该信号通路参与了瘦素调节食物摄入和能量消耗^[16]。

1.4 AMPK/ACC 通路 瘦素通过抑制下丘脑中的腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 使乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 活性增高并随后抑制食物摄取, 抑制下丘脑 ACC 可减轻瘦素介导的食物摄入和体重下降^[17-18]。

2 瘦素抵抗的机制

2.1 血脑屏障转运障碍 研究表明肥胖者血中瘦素浓度是消瘦者的 3 倍, 而脑脊液瘦素浓度仅为消瘦者的 30%^[19], 说明肥胖者瘦素通过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 功能低下; 消瘦者的脑脊液瘦素与血中瘦素比值是肥胖者比值的 5.4 倍^[20], 提示, 肥胖者瘦素的转运系统可能存在异常。另外循环中的瘦素需经 BBB 中的 LepRa 转入中枢, 瘦素水平过高可使 LepRa 饱和, 降低瘦素转运效率^[21-22]。实际上, 瘦素的中枢给药能够减少饮食诱导肥胖型小鼠的食物摄入量 and 体重, 表明瘦素抵抗与 BBB 损伤有关^[23]。

2.2 受体突变 大量动物实验证明, 糖尿病鼠 (db/db) 的瘦素受体基因突变能导致瘦素抵抗^[24-25]。db/db 小鼠 LepR 胞内区的外显子内发生单个核苷酸变异, 由 G 变成 T, 产生一种异常的 LepR mRNA, 经翻译生成的 LepR 胞内部分较短, 它可以与瘦素结合, 但不能将信号传至胞内, 导致瘦素不能发挥抑制摄食、增加能量消耗和降低体重的作用, 即发生了瘦素抵抗。LepRb 基因突变会导致其胞内区缩短, 虽可与瘦素结合, 但不能有效转导信号。有实验证明单纯性肥胖患儿存在瘦素抵抗及 LepR 基因第 20 外显子基因突变, 二者可影响儿童脂质代谢, 且有一定的协同作用^[26]。

2.3 细胞信号转导异常 炎症因子白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等能导致细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 等负向调节因子过度表达, 从而抑制瘦素信号转导。SOCS3 是 JAK2/STAT3 信号通路的靶基因。它通过结合 LepRb 上的 Tyr⁹⁸⁵ 和抑制 JAK2 来减弱瘦素受体信号传导, 从而提供关键的负反馈机制, 并防止过度激活瘦素信号通路^[27]。PTP1B 和 T 细胞蛋白酪氨酸磷酸酶 (TCPTP) 均是蛋白酪氨酸磷酸酶; PTP1B 介导 JAK2 的去磷酸化, TCPTP 去磷酸化 STAT3, 限制瘦素作用的程度^[28]。

2.4 自噬缺陷 自噬在调节能量平衡中起到重要作用, 可通过自噬相关蛋白 7 神经元特异性缺失改变小鼠的表型。特别是当自体吞噬组分被选择性地敲入 POMC 神经元中时, 小鼠表现出肥胖的表型, 可能是因为这种缺失也与瘦素诱导的 STAT3 磷酸化的减少有关; 与此一致的是, 在 AgRP 神经元中该基因的缺失导致脂肪量减少^[29-30]。这些数据显示, 下丘脑自噬缺陷涉及瘦素抗性和肥胖。

2.5 下丘脑内质网应激 大多数分泌蛋白和跨膜蛋白在内质网合成、折叠和分选。蛋白质过载导致内质网内未折叠或错误折叠蛋白质的积累, 引起内质网应激。内质网应激抑制瘦素诱导的 STAT3 磷酸化活化, 导致瘦素抵抗。内质网应激激活未折叠的蛋白应答 (UPR) 途径, 包括肌醇需要蛋白 - 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1), 激活转录因子 - 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK) 途径^[31], 它们共同试图抵消内质网应激, 恢复内质网内稳态^[32-33]。

3 克服瘦素抵抗的策略

3.1 控制热量摄入和锻炼 控制热量摄入是治疗肥胖降低循环瘦素水平的首选方法。长期运动不仅降低瘦素水平^[34], 而且刺激下丘脑弓状核中

STAT3 和 AMPK 信号通路的激活^[35]。运动可预防瘦素抵抗,食高脂肪饮食的大鼠经过运动表现出下丘脑 SOCS3 mRNA 表达和 JAK2/STAT3 信号传导途径的减少。而且控制热量与锻炼相结合比单独运动或者限制饮食效果更显著^[36]。

3.2 逆转 SOCS3 和 PTP1B 的抑制作用 SOCS3 和 PTP1B 是瘦素受体信号转导的负性调节因子。因此,它们的下调被认为是恢复瘦素抵抗的有效方法。在 LepRb 突变转基因小鼠中因与 SOCS3 结合失效,导致食物摄入量减少,瘦素敏感性增加和抑制体重增长^[37]。此外,有研究表明,下丘脑 SOCS3 沉默的大鼠对饮食诱导的肥胖具有抗性,不产生瘦素抗性^[38]。敲除小鼠 PTP1B 可增加瘦素的敏感性,减轻体重并增加能量消耗^[39],而噻唑烷二酮类化合物作为 PTP1B 抑制剂可发挥抗肥胖作用^[40]。

3.3 激活 POMC 神经元 瘦素影响能量平衡的终末靶分子是 POMC 神经元,因此,它的激活是克服瘦素受体信号诱导 α -促黑激素对抑制食物摄入和体重增长及增加能量消耗调节的另一种策略。有报告称茶皂素治疗降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠下丘脑炎症以及中枢性瘦素抗性,长期茶皂素治疗也会抑制能量的摄入,并增加下丘脑中产生厌食神经肽 POMC 的表达^[41]。

3.4 增加瘦素受体的表达 有研究表明,二甲双胍作用于下丘脑 LepRb 基因,能够增加受体表达和瘦素的敏感性,并发挥抑食作用,因此将瘦素和二甲双胍联合用于治疗肥胖症^[42]。此外,大麻素受体 1 的反向激动剂 JD5037 能够克服瘦素抵抗并减轻体重增加^[43]。过氧化物酶体增殖剂活化受体 α 激动剂棕榈酰基乙醇酰胺可诱导肥胖的切除卵巢的大鼠瘦素抵抗的逆转,减少瘦素水平,增加 LepRb 的表达,从而减少食物摄入和体重^[44]。

3.5 通过 BBB 改善瘦素转运 当瘦素通过 BBB 转运受损时,瘦素抵抗可以通过甘油三酯水平的降低而恢复,表明它们在瘦素抵抗中的作用^[45]。类似地,急性期 C 反应蛋白在瘦素抵抗中起作用,限制瘦素通过 BBB。研究显示,高剂量的 C 反应蛋白通过改善中枢神经系统中的细胞旁通透性来增加瘦素进入^[46]。此外,瘦素对其结合蛋白的亲合力增加可诱导脑内瘦素浓度增加^[47]。为改善通过 BBB 的瘦素通道,设计了新的 LepR 激动剂或瘦素类似物^[48],聚乙二醇化的瘦素尽管具有较长的半衰期,但不能穿过血脑屏障^[49],因此它不会改变人体的体重^[50]。

3.6 减少内质网应激 4-苯基丁酸酯(4-PBA)和牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)可降低下丘脑内质网应激,减少瘦素抵抗,降低饮食诱导的肥胖小鼠的食物摄入量和体重^[32]。5-羟色胺摄取抑制剂氟伏沙明可以减轻内质网应激诱导的瘦素抵抗,增加 STAT3

的磷酸化,并减少小鼠的食物消耗^[51]。氟比洛芬是一种非甾体类抗炎药也可以减少蛋白质聚集并减轻内质网应激诱导的瘦素抵抗^[52]。

4 小 结

近年来对瘦素信号转导与瘦素抵抗的研究表明,瘦素在机体能量与代谢的调控中发挥重要作用,而瘦素抵抗亦为肥胖和诸多代谢性疾病的重要危险因素。基于瘦素抵抗的研究研发出的抗肥胖的药物已展示出富有前景的疗效。虽然瘦素抵抗发生机制尚未完全阐明,但随着研究深入,其机制将更加明确,与瘦素抵抗有关的问题将有望得到改善,肥胖的研究与防治将进入一个全新的时期。

参 考 文 献

- [1] Frederich RC, Löllmann B, Hamann A, et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity[J]. Journal of Clinical Investigation, 1995, 96(3): 1658 - 1663.
- [2] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans[J]. New England Journal of Medicine, 1996, 334(5): 292 - 295.
- [3] Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals[J]. Nature, 1998, 395(6704): 763 - 770.
- [4] Król E, Speakman JR. Regulation of body mass and adiposity in the field vole, *Microtus agrestis*: a model of leptin resistance[J]. Journal of Endocrinology, 2007, 192(2): 271 - 278.
- [5] Rillamas-Sun E, Lacroix AZ, Waring ME, et al. Obesity and late-age survival without major disease or disability in older women[J]. JAMA Internal Medicine, 2014, 174(1): 98 - 106.
- [6] Gorska E, Popko K, Stelmasczyk-Emmel A, et al. Leptin receptors[J]. European Journal of Medical Research, 2010, 15 Suppl 2(S2): 50 - 54.
- [7] Banks AS, Davis SM, Bates SH, et al. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(19): 14563 - 14572.
- [8] Jr DJ, Frazza OR, Elias CF. The PI3K signaling pathway mediates the biological effects of leptin[J]. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia, 2010, 54(7): 591 - 602.
- [9] Zhao AZ, Huan JN, Gupta S, et al. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding[J]. Nature Neuroscience, 2002, 5(8): 727 - 728.
- [10] Sahu A. Intracellular leptin-signaling pathways in hypothalamic neurons: the emerging role of phosphatidylinositol-3 kinase-phosphodiesterase-3B-cAMP pathway[J]. Neuroendocrinology, 2011, 93(4): 201 - 210.
- [11] Cota D, Proulx K, Smith KA, et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake[J]. Science, 2006, 312(5775): 927 - 930.
- [12] Cota D, Matter EK, Woods SC, et al. The role of hypothalamic mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in diet-induced obesity[J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2008, 28(28): 7202 - 7208.
- [13] Blouet C, Ono H, Schwartz GJ. Mediobasal hypothalamic p70 S6 kinase 1 modulates the control of energy homeostasis[J]. Cell Metabolism, 2008, 8(6): 459 - 467.
- [14] 李晓环, 邹宁. 瘦素信号转导与瘦素抵抗研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(2): 179 - 180.
- [15] Zhang EE, Chapeau E, Hagihara K, et al. Neuronal Shp2 tyrosine phosphatase controls energy balance and metabolism[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(45): 16064.
- [16] Kamal R, Sigmund CD, Haynes WG, et al. Hypothalamic ERK

- mediates the anorectic and thermogenic sympathetic effects of leptin[J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 536–542.
- [17] Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus[J]. *Nature*, 2004, 428(6982): 569–574.
- [18] Gao S, Kinzig KP, Aja S, et al. Leptin activates hypothalamic acetyl-CoA carboxylase to inhibit food intake[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(44): 17358–17363.
- [19] Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance[J]. *Lancet*, 1996, 348(9021): 159–161.
- [20] Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans[J]. *Nature Medicine*, 1996, 2(5): 589–593.
- [21] mYERS MGJr, Heymsfield SB, Haft C, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(2): 150–156.
- [22] Yu MH, Kang GM, Byun K, et al. Leptin-promoted cilia assembly is critical for normal energy balance[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(5): 2193–2197.
- [23] Heek MV, Compton DS, France CF, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1997, 99(3): 385–390.
- [24] Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene[J]. *Diabetes*, 1996, 45(11): 1455–1462.
- [25] Qiu J, Ogus S, Mounzih K, et al. Leptin-deficient mice backcrossed to the BALB/cJ genetic background have reduced adiposity, enhanced fertility, normal body temperature, and severe diabetes[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(8): 3421–3425.
- [26] 丁文玲, 刘长云, 宋茂媛, 等. 瘦素抵抗及其受体基因变异对单纯性肥胖患儿脂代谢的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2012, 27(7): 492–494.
- [27] Bjorbak C, Lavery HJ, Bates SH, et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(51): 40649–40657.
- [28] Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance[J]. *Frontiers of Medicine*, 2013, 7(2): 207–222.
- [29] Quan W, Kim HK, Moon EY, et al. Role of hypothalamic proopiomelanocortin neuron autophagy in the control of appetite and leptin response[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(4): 1817–1826.
- [30] Kaushik S, Rodriguez-Navarro JA, Arias E, et al. Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 14(2): 173–183.
- [31] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(7): 519–529.
- [32] Ozcan L, Ergin AS, Lu A, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance[J]. *Cell Metabolism*, 2009, 9(1): 35–51.
- [33] Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity[J]. *Cell*, 2008, 135(1): 61–73.
- [34] Murakami T, Iida M, Shima K. Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1995, 214(3): 1260–1267.
- [35] Kimura M, Tateishi N, Shiota T, et al. Long-term exercise down-regulates leptin receptor mRNA in the arcuate nucleus[J]. *Neuroreport*, 2004, 15(4): 713–716.
- [36] Tan Y, Chen WH, Guo L. Mechanism of exercise and diet interventions on central posterior receptor signaling of leptin resistance rats[J]. *China Sport Science*, 2011, 31: 57–66.
- [37] Björnholm M, Münzberg H, Leshan RL, et al. Mice lacking inhibitory leptin receptor signals are lean with normal endocrine function[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(5): 1354–1360.
- [38] Bai X, Liu Z, Wang Y, et al. Down-regulation of suppressor of cytokines signaling 3 expression in hypothalamus attenuates high-fat diet-induced obesity in rats[J]. *Chin J End Met*, 2012, 28: 63–67.
- [39] Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene[J]. *Science*, 1999, 283(5407): 1544–1548.
- [40] Bhattarai BR, Kafle B, Hwang JS, et al. Novel thiazolidinedione derivatives with anti-obesity effects: dual action as PTP1B inhibitors and PPAR- γ activators[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(22): 6758–6763.
- [41] Yu Y, Wu Y, Szabo A, et al. Teasaponin reduces inflammation and central leptin resistance in diet-induced obese male mice[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(9): 3130–3140.
- [42] Aubert G, Mansuy V, Voirol MJ, et al. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression[J]. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2011, 60(3): 327–334.
- [43] Tam J, Cinar R, Liu J, et al. Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 16(2): 167–179.
- [44] Mattace RG, Santoro A, Russo R, et al. Palmitoylethanolamide prevents metabolic alterations and restores leptin sensitivity in ovariectomized rats[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(4): 1291–1301.
- [45] Banks WA, Dipalma CR, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity[J]. *Peptides*, 1999, 20(11): 1341–1345.
- [46] Hsueh H, Mishra PK, Kastin AJ, et al. Saturable leptin transport across the BBB persists in EAE mice[J]. *Journal of Molecular Neuroscience Mn*, 2013, 51(2): 364–370.
- [47] Dietrich MO, Spuch C, Antequera D, et al. Megalin mediates the transport of leptin across the blood-CSF barrier[J]. *Neurobiology of Aging*, 2008, 29(6): 902–912.
- [48] Yi X, Yuan D, Farr SA, et al. Pluronic modified leptin with increased systemic circulation, brain uptake and efficacy for treatment of obesity[J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 191(15): 34–46.
- [49] Elinav E, Nivspecter L, Katz M, et al. Pegylated leptin antagonist is a potent orexigenic agent: preparation and mechanism of activity[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(7): 3083–3091.
- [50] Hukshorn CJ, van Dielen FM, Buurman WA, et al. The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects[J]. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2002, 26(4): 504–509.
- [51] Hosoi T, Miyahara T, Kayano T, et al. Fluvoxamine attenuated endoplasmic reticulum stress-induced leptin resistance[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2012, 3: 12.
- [52] Hosoi T, Yamaguchi R, Noji K, et al. Flurbiprofen ameliorated obesity by attenuating leptin resistance induced by endoplasmic reticulum stress[J]. *Embo Molecular Medicine*, 2014, 6(3): 335–346.

收稿日期: 2018-02-05

(解学魁编校)