

· 综 述 ·

胃瘦素的研究新进展

李维辛, 严 祥

(兰州大学第一医院老年病科, 兰州 730000)

【摘 要】 瘦素是一种主要由脂肪组织产生的蛋白质激素, 在中枢性调控摄食和能量代谢上起重要作用。近年来发现胃组织也可产生瘦素(胃瘦素)。现有文献表明胃瘦素可能参与调节胃肠道碳水化合物、蛋白质和脂肪的吸收, 有独立的心血管调节作用以及可能对肥胖的预防和治疗产生重要影响; 并与脂肪瘦素协同控制着摄食行为和能量贮存。本文总结了近年来胃瘦素在营养物吸收、摄食和能量平衡调控、心血管调节等方面的研究进展; 我们也期待更多的研究来探索和证实胃瘦素的新作用。

【关键词】 瘦素; 胃; 摄食; 能量代谢; 心血管系统

【中图分类号】 R57; R54; R58

【文献标识码】 A

【文章编号】 10.3724/SP.J.1264.2012.00079

New researches on gastric leptin

LI Weixin, YAN Xiang

(Department of Geriatrics, First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 Leptin is a protein hormone which is a major product of adipose tissue, and plays an important role in the central regulation of food intake and energy metabolism. Recently, the stomach has been identified as an important source of leptin (gastric leptin). We searched MEDLINE (through PubMed), Science Citation Index (SCI) Expanded, CNKI, and WANFANG Database in April 2011, using the search terms including stomach, gastric and leptin, to seek the data of gastric leptin. The available literature demonstrated that gastric leptin can modulate carbohydrate, protein and fat absorption in the gastrointestinal tract, regulate the cardiovascular function independently, and may have an important effect on the prevention and treatment of obesity. It is also reported that gastric leptin and fat leptin synergistically control feeding behavior and energy storage. In this paper, we reviewed the new roles of gastric leptin reported in recent years, focusing on the nutrient absorption, cardiovascular regulation, food intake and energy balance. More researches to explore and confirm the new roles of gastric leptin are expected.

【Key words】 gastric leptin; food intake; energy balance; cardiovascular

This work was supported by Fundamental Research Funds for the Central Universities (lzujbky-2009-148), and the Gansu Province Research Projects of Health Sector (GSWST09-04).

近年来研究证实除脂肪组织外, 胃、胎盘、乳腺、骨骼肌和垂体等其他组织也可分泌瘦素; 其中胃瘦素为另一个重要的瘦素来源。自发现胃瘦素以来, 对其在胃黏膜损伤、胃肠动力、胃炎、胃溃疡及胃癌等胃相关疾病中的作用已有较多关注。本文就胃瘦素在营养物吸收、摄食和能量平衡调控、心血管调节等方面作用的研究进展做一综述。

1 胃瘦素及其受体的分布、结构及信号转导

1998 年, Bado 等首次报道在大鼠胃上皮细胞存在瘦素的 mRNA 和蛋白表达, 后又在人类胃黏膜上

发现瘦素及其受体的表达。通过免疫细胞化学的方法证实, 在胃黏膜的下半部分存在两种瘦素分泌细胞, 一种是位于胃小凹周围较多、较大的外分泌细胞, 即主细胞, 可分泌瘦素和瘦素的可溶性受体 (OB-Re), 两者结合可使瘦素在胃的酸性环境中保持稳定, OB-Re 缺乏会使瘦素迅速降解; 另一种是较小的、强染色、数量较少、分散在胃小凹间的细胞, 即瘦素内分泌细胞^[1]。内分泌和外分泌细胞分别分泌瘦素进入血液和胃腔, 其中外分泌细胞起主要作用^[2]。双重免疫染色发现, 瘦素和胃蛋白酶原共同位于主细胞, 而内分泌细胞只有瘦素的阳性表达。

收稿日期: 2011-05-03; 修回日期: 2011-06-08

基金项目: 兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金(lzujbky-2009-148); 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWST09-04)

通讯作者: 严 祥, Tel: 0931-8620768, E-mail: yanxiang2010@yahoo.com.cn

免疫电镜显示,瘦素沿着主细胞和内分泌细胞的粗面内质网-高尔基体-颗粒分泌途径存在。

胃肠系统,尤其是在肠道近端部分(十二指肠、空肠和回肠)有丰富的瘦素受体(OB-R),这些受体存在于肠细胞的管腔膜和基底膜^[3]。几种亚型的瘦素受体都是由同一基因转录后剪接而来,其细胞外域、转膜域和细胞内域的前29个氨基酸均相同。根据细胞内域的长度,将瘦素受体分为一个长亚型(OB-Rb)和四个短亚型(OB-Ra, c, d, f),它们在细胞内域的羧基端是有差别的;另一瘦素受体OB-Re缺乏转膜域,可能参与瘦素在血循环中的转运。

当瘦素与 OB-Rb 型受体结合后,可激活 Janus 激酶(janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路;与短亚型受体(OB-Ra, c, d, f)结合后,激活有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路;而与 OB-Re 结合后,可通过中枢和外周机制降低 STAT-3 的磷酸化,从而阻止瘦素对摄食和体质量的调节作用^[4]。JAK/STAT 信号通路活化可导致瘦素受体 3 个不同位点的酪氨酸残基磷酸化,每一个酪氨酸磷酸化位点又可募集下游特异的信号蛋白。其中一个位点募集含有酪氨酸磷酸酶 2 的酪氨酸磷酸酶 Src 同源 2 域,诱导细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)和细胞因子信号转导抑制因子 3 的表达;第二个磷酸化位点导致 STAT-5 活化;而 STAT-3 活化是瘦素受体激活后的另一个下游信号通路^[5]。不同的信号转导通路参与瘦素在不同组织中的效应,如 STAT-3 介导了瘦素对摄食、肝葡萄糖产生和促性腺激素的分泌^[6];而控制脂肪组织的脂肪生成、诱导动脉内膜的形成、增加肽的吸收和瘦素在结肠及肝脏的促炎效应等却不由 STAT-3 途径^[7]。

外分泌和内分泌的胃瘦素以及胃肠道细胞膜存在的瘦素受体共同组成了一个胃-肠轴,协调着胃瘦素的生理作用。

2 胃瘦素分泌模式及在摄食及能量平衡中的作用

研究发现脂肪细胞和胃上皮细胞在瘦素合成、瘦素与可溶性受体形成复合物并以颗粒方式贮存以及激素和能量底物调节瘦素分泌方面有相似的特征。两种组织细胞合成的瘦素,均经过粗面内质网-高尔基体-颗粒途径分泌^[8];两种组织合成相同的可溶性瘦素受体 OB-Re,并与瘦素结合后分泌入血和胃液。

但胃上皮细胞在瘦素分泌模式及其在摄食和能量平衡中的作用有别于脂肪细胞:(1)摄食、胆碱能神经刺激以及胆囊收缩和胆汁分泌,可增加胃瘦素释放,摄食后胃瘦素可能以旁分泌的模式作用于紧邻的传入迷走神经末梢,这种模式不同于脂肪瘦素的作用方式^[9]。(2)脂肪组织以一种缓慢的内分泌方式分泌瘦素,而胃黏膜释放瘦素则多以迅速调节的外分泌模式进入胃液。胃源性瘦素被十二指肠细胞吸收后,又从肠细胞基底侧释放入血流。实验显示肠壁细胞在管腔膜处内化瘦素,再以时间-温度依赖以及饱和模式,在基侧膜通过转胞吞作用将瘦素释放入血液^[10],从而参与肠细胞的营养物质吸收、胃肠动力调节以及其他过程^[11];胃瘦素也可经转胞吞作用到达中枢神经系统,参与控制摄食。(3)胃瘦素主要参与消化的短期调控,并且不受时间和脂肪组织含量的影响;而白色脂肪细胞分泌的瘦素主要作用于下丘脑,长期调控摄食。

脂肪细胞和胃上皮细胞是两个彼此紧密联系的控制摄食和能量贮存的细胞类型,产自胃上皮细胞和脂肪细胞的瘦素,可以分别对摄食进行急性和慢性调节,并将外源性(来自食物)和内源性(脂肪库)的能量信息向大脑传递,从而参与摄食或饱感的短期和长期调控。脂肪瘦素和胃瘦素的协同分泌确保了摄食及能量平衡的实现。

3 胃瘦素对营养物质吸收的影响

3.1 胃瘦素对碳水化合物吸收的影响

小肠是食物中糖吸收的主要部位,钠依赖性葡萄糖转运体 1(sodium dependent glucose transporter-1, SGLT-1)表达于小肠和大肠黏膜,负责葡萄糖的吸收。SGLT-1 是餐前状态时一个主要的葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT),而在餐后状态, GLUT-5 及 GLUT-2 增多和活性增强。产自胃黏膜的瘦素,在肠细胞刷状缘通过直接的作用迅速减少 SGLT-1 的表达和活性;而全身循环中的瘦素(主要来自脂肪)经由胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)对 SGLT-1 发挥较慢的间接作用^[12]。空腹及餐后状态下,胃瘦素可在大鼠体内通过调节 SGLT-1 的活性,抑制肠道糖吸收^[13]。

近期有实验观察到,胃液瘦素可通过蛋白激酶 C 和单磷酸腺苷活化蛋白激酶-α的活化,增加 GLUT-2 和 GLUT-5 的转运活性;口服果糖可诱导小鼠胃液中胃瘦素的迅速及强力的释放,但血浆瘦素水平没有变化;胃瘦素和果糖之间存在正反馈调控环,果糖触发

胃瘦素释放,之后胃瘦素上调 GLUT-5 活性以及增强肝脏调节糖脂代谢的功能^[14]。这个研究指出在餐前,胃细胞产生的瘦素减少了葡萄糖的吸收;而餐后状态时,胃瘦素则增加葡萄糖摄取。

3.2 胃瘦素对蛋白质吸收的影响

胃瘦素可以通过增加小肠的小肽转运体-1 (peptide-transporters-1, PepT-1) 的 mRNA 和蛋白水平,增加蛋白质消化后的小肽产物的吸收^[15]。缺乏瘦素的小鼠 PepT-1 的表达和活性显著降低,补充瘦素后可以逆转这种变化^[16]。在饮食诱发的肥胖小鼠(慢性高瘦素血症状态)中,瘦素受体下调,导致小肠 PepT-1 表达和小肽吸收减少,该作用不是经由 STAT-3 或 STAT-5 信号途径,而是由 ERK1/2 信号通路调节的^[17]。

3.3 胃瘦素对脂肪吸收的影响

胃瘦素能增加体外培养的肠细胞对丁酸(一种短链脂肪酸)的摄取,抑制甘油三酯的分泌、载脂蛋白 B-100 和 B-48 的生物合成、乳糜微粒及低密度脂蛋白的产生^[18]。在体外,胃瘦素能增加肝脏和肠道脂肪酸结合蛋白的表达,这提示胃瘦素可能参与长链脂肪酸的摄取、胞内代谢和运输^[19]。

总之,胃瘦素可能参与调节胃肠道碳水化合物、蛋白质和脂肪的吸收,这需要更多的实验来进一步确证。

4 胃瘦素在心血管调节方面的作用

目前认为头端延髓腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)是心血管活动调控的关键区域。RVLM内存在一组向脊髓投射的神经元(前交感神经元),其紧张性活动是交感神经紧张活动的基础,它在应激、防御反应时的交感神经活动和心血管功能调控中起重要作用。Sartor等^[20]观察到,胃瘦素可在5 min内选择性降低麻醉后人工通气的SD大鼠的RVLM神经元活性,这种抑制效应能被随后输注的CCK-1受体拮抗剂消除;胃瘦素还能抑制大鼠内脏交感神经放电及降低动脉压和心率,而双侧颈迷走神经切除术可以消除胃瘦素引起的交感神经抑制、低血压和心动过缓。该实验结果提示胃瘦素可能具有独立于脂肪瘦素的急性交感抑制和短期心血管调节作用,该作用经由迷走神经传输和CCK-1受体活化。生理状态下,进餐后胃瘦素的释放可能参与了消化期胃肠血管扩张、以协助消化过程;同时反射性激活代偿机制,促使其他血管床的

血管收缩。

另有实验表明,胃瘦素和CCK作用于中高脂肪饮食诱发的肥胖鼠的传入迷走神经,可诱发心血管效应、反射抑制内脏交感神经放电。高脂饮食与胃瘦素和CCK造成的内脏交感神经放电的受抑有关,说明胃瘦素可能影响交感神经性血管舒缩运动^[21]。缺乏瘦素的ob/ob小鼠胃溃疡的愈合较野生型小鼠明显延迟,表现为血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达和血管新生的下降。补充瘦素后,胃溃疡愈合,VEGF表达和新生血管增加,同时胃溃疡边缘的胃瘦素受体表达也明显增加^[22],这一研究提示胃瘦素可能与胃黏膜血管病变有关。

总之,胃瘦素已越来越多地显示出在心血管调节方面的独立作用,这为我们开启了一个新的研究方向。

5 其他

近来有研究显示,在哺乳期口服瘦素的大鼠在成年后呈现出较高的胃瘦素表达,而瘦素受体 mRNA 水平以及脂肪瘦素水平无改变;该大鼠更能抵抗脂肪的蓄积,对瘦素引起的摄食调控更敏感;瘦素治疗组在成年时,较未治疗对照组有更低的体质量和体脂含量,摄取的热量更少^[23]。这提示,胃瘦素可能在肥胖的预防和治疗上发挥着重要的作用,期待更多的研究对之进行探索。

6 结语

胃源瘦素不同于脂肪源瘦素,也可参与摄食和能量平衡的调控。胃瘦素可影响营养物质的吸收,对机体营养状况、摄食和能量代谢具有调节作用;新发现的胃瘦素对心血管的调节作用更拓宽了对其进一步研究的范围。在将来,胃瘦素有可能会成为肥胖以及其他瘦素相关疾病(如糖尿病)的潜在防治靶点。

【参考文献】

- [1] Cammisotto PG, Renaud C, Gingras D, *et al.* Endocrine and exocrine secretion of leptin by the gastric mucosa[J]. *Histochem Cytochem*, 2005, 53(7): 851-860.
- [2] Cammisotto PG, Gingras D, Renaud C, *et al.* Secretion of soluble leptin receptors by exocrine and endocrine cells of the gastric mucosa[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(2): G242-G249.
- [3] Barrenetxe J, Villaro AC, Guembe L, *et al.* Distribution of the long leptin receptor isoform in brush border, basolateral

- membrane, and cytoplasm of enterocytes[J]. Gut, 2008, 50(6): 797-809.
- [4] Zhang J, Scarpace PJ. The soluble leptin receptor neutralizes leptin-mediated STAT3 signalling and anorexic responses *in vivo*[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(2): 475-482.
- [5] Gong Y, Ishida-Takahashi R, Villanueva EC, *et al.* The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms[J]. J Biol Chem, 2007, 282(42): 31019-31027.
- [6] Buettner C, Pocai A, Muse ED, *et al.* Critical role of STAT3 in leptin's metabolic actions[J]. Cell Metab, 2006, 4(1): 49-60.
- [7] Buettner C, Muse ED, Cheng A, *et al.* Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms[J]. Nat Med, 2008, 14(6): 667-675.
- [8] Cammisotto PG, Bendayan M. Leptin secretion by white adipose tissue and gastric mucosa[J]. Histol Histopathol, 2007, 22(2): 199-210.
- [9] Peters JH, McKay BM, Simasko SM, *et al.* Leptin-induced satiation mediated by abdominal vagal afferents[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 288(4): R879-R884.
- [10] Cammisotto PG, Bendayan M, Sané A, *et al.* Receptor-mediated transcytosis of leptin through human intestinal cells *in vitro*[J]. Int J Cell Biol, Epub 2010: 928169.
- [11] Cammisotto PG, Levy E, Bukowiecki LJ, *et al.* Cross-talk between adipose and gastric leptins for the control of food intake and energy metabolism[J]. Prog Histochem Cytochem, 2010, 45(3): 143-200.
- [12] Ducroc R, Guilmeau S, Akasbi K, *et al.* Luminal leptin induces rapid inhibition of active intestinal absorption of glucose mediated by sodium-glucose cotransporter 1[J]. Diabetes, 2005, 54(2): 348-354.
- [13] Iñigo C, Patel N, Kellett GL, *et al.* Luminal leptin inhibits intestinal sugar absorption *in vivo*[J]. Acta Physiol (Oxf), 2007, 190(4): 303-310.
- [14] Sakar Y, Nazaret C, Lettéron P, *et al.* Positive regulatory control loop between gut leptin and intestinal GLUT2/ GLUT5 transporters links to hepatic metabolic functions in rodents[J]. PLoS One, 2009, 4(11): e7935.
- [15] Nduati V, Yan Y, Dalmasso G, *et al.* Leptin transcriptionally enhances peptide transporter (hPepT1) expression and activity *via* the cAMP-response element-binding protein and Cdx2 transcription factors[J]. J Biol Chem, 2007, 282(2): 1359-1373.
- [16] Kiely JM, Noh JH, Svatek CL, *et al.* Altered small intestinal absorptive enzyme activities in leptin-deficient obese mice: influence of bowel resection[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(7): 1243-1249.
- [17] Hindlet P, Bado A, Kamenicky P, *et al.* Reduced intestinal absorption of dipeptides *via* PepT1 in mice with diet-induced obesity is associated with leptin receptor down-regulation[J]. J Biol Chem, 2009, 284(11): 6801-6808.
- [18] Stan S, Levy E, Bendayan M, *et al.* Effect of human recombinant leptin on lipid handling by fully differentiated Caco-2 cells[J]. FEBS Lett, 2001, 508(1): 80-84.
- [19] Buyse M, Sitaraman SV, Liu X, *et al.* Luminal leptin enhances CD147/MCT-1-mediated uptake of butyrate in the human intestinal cell line Caco2-BBE[J]. J Biol Chem, 2002, 277(31): 28182-28190.
- [20] Sartor DM, Verberne AJ. Gastric leptin: a novel role in cardiovascular regulation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(2): H406-H414.
- [21] How JM, Fam BC, Verberne AJ *et al.* High-fat diet is associated with blunted splanchnic sympathoinhibitory responses to gastric leptin and cholecystokinin: implications for circulatory control[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(3): H961-H967.
- [22] Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, *et al.* Leptin promotes gastric ulcer healing *via* upregulation of vascular endothelial growth factor[J]. Digestion, 2010, 81(2): 86-95.
- [23] Picó C, Oliver P, Sánchez J, *et al.* The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life[J]. Int J Obes (Lond), 2007, 31(8): 1199-1209.

(编辑: 任开环)