

# 瘦素抵抗与胰岛素抵抗

张莉, 柳涛, 郑培永, 季光

## ■背景资料

代谢性疾病的发病率逐年升高,但其机制尚未明确,从而给疾病的防治带来了很大困难。瘦素与胰岛素是调节能量代谢的主要激素,胰岛素抵抗和瘦素抵抗在多个层次、多个环节引发代谢紊乱,成为代谢性疾病的共同病理基础。

张莉, 柳涛, 郑培永, 季光, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032  
国家自然科学基金资助项目, No. 30772802, No. 30872360  
教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No. NCET 07-0563  
上海市教委重点学科基金资助项目, No. J50305  
作者贡献分布: 本综述由张莉、柳涛及郑培永完成, 季光审校。  
通讯作者: 季光, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科。  
jiliver@vip.sina.com  
电话: 021-51322045 传真: 021-64286261  
收稿日期: 2009-03-01 修回日期: 2009-03-30  
接受日期: 2009-04-08 在线出版日期: 2009-05-28

## Leptin resistance and insulin resistance

Li Zhang, Tao Liu, Pei-Yong Zheng, Guang Ji

Li Zhang, Tao Liu, Pei-Yong Zheng, Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30772802, No. 30872360; the Program for New Century Excellent Talents in University, No. NCET-07585; and the Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. J50305

Correspondence to: Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2009-03-01 Revised: 2009-03-30

Accepted: 2009-04-08 Published online: 2009-05-28

## Abstract

Leptin resistance and insulin resistance are the common pathology of various metabolic diseases, and make great contribution to the metabolic syndrome. Many researches have proved that the two processes affected each other, whereas the exploration of the resistance mechanism was often independently carried out. Here, we'd like to make a review focusing on the relationship between leptin resistance and insulin resistance, and their interactions at multiple levels.

Key Words: Leptin resistance; Insulin resistance; Signaling; Molecule

Zhang L, Liu T, Zheng PY, Ji G. Leptin resistance and insulin resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(15): 1534-1539

## 摘要

胰岛素抵抗和瘦素抵抗是多种代谢性疾病共同的病理基础,是引起机体能量代谢紊乱的重要因素。多项研究发现两者存在交互影响,但对胰岛素抵抗和瘦素抵抗的探索多是独立进行。本文拟从两者在多个水平、多个环节的相互作用作一综述。

关键词: 瘦素抵抗; 胰岛素抵抗; 信号; 分子

张莉, 柳涛, 郑培永, 季光. 瘦素抵抗与胰岛素抵抗. 世界华人消化杂志 2009; 17(15): 1534-1539

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1534.asp>

## 0 引言

瘦素与胰岛素都是调节能量代谢的主要激素,在调节食欲和能量代谢方面都具有重要的地位。两者都存在于血液循环中,其浓度与体脂容量相当,与能量平衡密切相关。近年来,大量研究分别探索了胰岛素和瘦素在机体能量代谢方面的变化,并提出了胰岛素抵抗和瘦素抵抗的概念,即高循环瘦素或胰岛素不能达到其应有的生物学效应,从而引起机体代谢紊乱。本文就胰岛素与瘦素的相关性以及胰岛素抵抗和瘦素抵抗之间可能的作用机制作一综述。

## 1 瘦素与胰岛素在分泌水平上的相互影响

1.1 胰岛素对瘦素分泌的影响 瘦素是贮存在低密度的分泌囊泡中,在调节因子等的作用下以胞吐的形式释放<sup>[1-2]</sup>。人体和动物实验模型都已证实了胰岛素是调节瘦素基因表达非常重要的因素,胰岛素可直接促进鼠类的白色脂肪组织合成分泌瘦素,对人类脂肪组织的研究也认为胰岛素可促进瘦素分泌。生理范围的血清胰岛素即可快速调节血清瘦素,维持长时间(>24 h)的大剂量胰岛素(>200 pmol/L)可促进瘦素的分泌。Lee *et al*<sup>[3]</sup>用脉冲追踪实验证实注射胰岛素30 min即可刺激瘦素的分泌,其机制主要是通过减少瘦素的贮存而增加瘦素释放。Bartella *et al*<sup>[4]</sup>观察MDA-MB-231乳腺癌细胞发现胰岛素可以

## ■同行评议者

洪天配, 教授, 北京大学第三医院内分泌科

激活瘦素基因启动子而上调瘦素mRNA和蛋白的表达。

**1.2 瘦素对胰岛素分泌的影响** 瘦素对胰岛素的分泌既有直接又有间接的抑制作用。实验显示, 瘦素可引起胰岛 $\beta$ 细胞内一些蛋白的酪氨酸磷酸化, 促进即刻早期反应基因*c-fos*的表达, 并呈剂量相关性, 表明瘦素参与了胰岛 $\beta$ 细胞增殖的复杂机制<sup>[5]</sup>。瘦素可抑制胰岛素分泌, 既可通过抑制葡萄糖诱导的第二相胰岛素的分泌抑制胰岛素的释放, 又可通过其信号转导抑制胰岛素原mRNA表达<sup>[6]</sup>。Chen *et al*<sup>[7]</sup>将大鼠瘦素cDNA整合进入腺病毒, 将其给予体瘦的Wistar大鼠, 使大鼠血清瘦素浓度增加至约8  $\mu\text{g/L}$ , 此时机体脂肪量大大减少, 血清胰岛素浓度下降。Emilsson *et al*<sup>[8]</sup>给胰腺灌注瘦素发现葡萄糖介导的胰岛素的分泌受到抑制。

瘦素一方面抑制胰岛素分泌, 另一方面则增加胰岛素靶组织对胰岛素敏感性。而Dulloo *et al*<sup>[9]</sup>的实验表明, 瘦素并不影响骨骼肌细胞及脂肪细胞对葡萄糖的摄取。此外, 在肝脏中瘦素直接影响肝脏的糖代谢, 对糖原分解的作用类同胰岛素, 对糖异生的作用与胰生糖素类同<sup>[10]</sup>。

由此可见, 体内可能存在脂肪-胰岛内分泌轴。通过这个轴, 脂肪重量增加使瘦素的分泌增加, 瘦素抑制胰岛素的分泌, 减少脂肪合成和脂肪贮存; 而胰岛素则刺激瘦素的分泌。这样, 以胰岛素和瘦素为中介, 在脂肪组织和胰岛 $\beta$ 细胞之间建立了一个双向反调节环, 实现脂肪稳态与能量稳态的相互关联、平衡。一旦调节紊乱, 将引发机体的代谢障碍。

## 2 瘦素和胰岛素信号转导

循环胰岛素和瘦素都是通过与其特异性的受体结合, 将信号逐步上传给相应的效应分子, 但这些信号途径不是孤立的, 一些信号分子可以同时受到2种激素的调节, 并作用于靶器官发挥效应。

**2.1 胰岛素信号转导** 胰岛素是蛋白质类含氮激素, 由胰岛 $\beta$ 细胞合成、分泌后, 随血液循环运输到靶组织, 与靶细胞膜上特异的受体结合, 引发细胞内信号蛋白的级联反应, 从而将其对物质代谢(主要是对葡萄糖的摄取和代谢)的调节作用传导到细胞内。

胰岛素首先与胰岛素受体(insulin receptor, InsR)上的 $\alpha$ 亚基结合, 激活 $\beta$ 亚基, 使InsR构象发生改变, 进一步磷酸化胰岛素受体底物(insulin receptor substance, IRS)的酪氨酸残基, 激活底物

蛋白, 活化的底物蛋白与多种下游信号蛋白发生作用, 引发细胞内级联反应<sup>[11]</sup>。

胰岛素信号中最重要的是磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3-K)介导转导途径<sup>[12]</sup>, PI3-K上的p85亚基与IRS, 主要是IRS-1上特异的酪氨酸残基结合, 接近InsR并被锚定在细胞膜。活化的PI3-K一方面催化第二信使PI-3, 4, 5磷酸盐(PIP3)的形成, 另一方面, 与磷酸肌醇依赖的蛋白激酶-1(PDK-1)和/或蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的某一亚型结合, 激活PKB(也称为Akt)和某一非典型PKC亚型。

浆膜上PKB和PDK-1的同域化, 使得PDK-1可以促进PKBSer308发生磷酸化, 加速GLUT4向膜的转运, 调节细胞对葡萄糖的摄取, 另一方面, 通过抑制烯醇式丙酮酸羧激酶而抑制糖异生, 并可同时磷酸化某些转录因子, 最终产生多种生物学效应, 如调节葡萄糖转运、糖原合成、蛋白合成, 抗脂肪分解和抑制细胞凋亡等。

**2.2 瘦素信号转导** 瘦素是ob基因产物, 主要是由白色脂肪组织分泌入血, 瘦素在体内行使功能时必须由其受体(OB-R)介导。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有着很大的差异<sup>[13]</sup>。到目前为止, 发现了a, b, c, d, e, f 6种亚型的瘦素受体。其中长片段OB-Rb, 具有传导信号的功能, 其他5种短片段亚型的他们的生物功能目前还不是很清楚, 被认为可能在瘦素的清除方面起作用, 或者仅仅作为一种循环性的瘦素结合蛋白存在<sup>[14]</sup>。

瘦素的信号转导主要依赖Janus激酶(janus kinase, JAK)/信号转导转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路。瘦素与OB-Rb结合, OB-Rb本身不具备酪氨酸激酶活性, 但可通过偶联和激活JAK家族而实现信号转导。JAK在瘦素激活STAT通路中发挥着中枢作用, 活化的JAK激酶使受体胞内的某些酪氨酸(Tyr)残基磷酸化, 受体通过磷酸化的Tyr与STAT分子的SH2结构域相互作用, 使STAT分子的酪氨酸残基磷酸化。被JAK磷酸化的STAT分子可通过磷酸化的Tyr和SH2结构域形成二聚体, 并从受体复合物中解离。此二聚体可穿过核膜转位到细胞核内, 与靶基因上游的反向重复序列TTCCNGGAA结合, 启动特定基因的表达<sup>[15]</sup>。Håkansson-Ovesjö *et al*<sup>[16]</sup>研究发现, 在正常小鼠中, STAT3的mRNA和蛋白质在小鼠弓状核的腹侧神经元中有较高水平的表达。但在ob/ob小鼠中, 其mRNA的表达水平有明显的降低(减

### ■ 研发前沿

胰岛素抵抗的作用是目前研究中的热点, 而瘦素被证实为重要的脂肪因子并与胰岛素抵抗相互影响、相互作用, 但对两者共同的作用环节的研究尚需要进一步的展开。

### ■相关报道

目前,大量研究发现脂肪肝、II型糖尿病、肥胖等代谢性疾病中胰岛素抵抗和瘦素抵抗共同存在,并对其发生机制做了初步探讨。

少31%)。进一步说明,瘦素与STAT3协同起作用来调节体内特定的生命活动。

**2.3 交叉信号转导** 细胞信号转导的级联反应要求多个分子参与,这些分子在信号传递过程中可以同时激活多个效应分子,信号存在交叉转导。瘦素和胰岛素作为机体重要的2种激素,可以从不同途径活化同一个信号分子或信号通路。

胰岛素和瘦素都可以活化Ras蛋白通路。胰岛素与InsR结合,激活IRS蛋白,将信号传至适配蛋白生长因子受体结合蛋白2(Grb2),Grb2进而与GDP/GTP交换因子(mSOS)相互作用,进一步激活Ras。InsR也可直接酪氨酸磷酸化信号蛋白Shc,Shc再与Grb2相结合,经mSOS激活Ras;瘦素与其受体结合后,活化的JAK也可激活Ras蛋白。

活化的Ras蛋白可作用于多种靶蛋白,其中最重要的一种是Raf激酶。Raf-1是由原癌基因raf-1所编码的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,Raf-1一旦被Ras活化,就可磷酸化激活MAPKK,继而使丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)磷酸化激活。MAPK转位到核内,将转录因子,如c-Myc, ELK, c-Jun, c-Fos等磷酸化,进而进入核内调节与生长有关的基因转录<sup>[17]</sup>。

此外,瘦素还可以模拟胰岛素通过PI-3K途径对葡萄糖转运和糖原合成的作用,瘦素激活的JAK2引致IRS-2酪氨酸磷酸化从而进一步激活PI-3K,提示JAK2和IRS-2将瘦素的信号转导通路与胰岛素的信号转导通路偶合起来。

### 3 胰岛素抵抗和瘦素抵抗的调节分子

胰岛素和瘦素信号转导存在交叉,一些分子可同时被瘦素和胰岛素共同激活,而又进一步调节瘦素和胰岛素效应。这些分子在胰岛素抵抗或是瘦素抵抗过程中发挥重要作用,成为2条信号通路的共同调节分子。

**3.1 胰岛素受体底物** 胰岛素受体底物(IRS)蛋白是胰岛素信号转导的关键分子。目前已发现6种IRS蛋白,他们作为衔接蛋白调控SH2蛋白募集和下游信号通路。目前一般认为瘦素可以引起两种IRS的磷酸化,IRS1和IRS2,进而激活PI3K。

Tang *et al*<sup>[18]</sup>在分离培养鼠BV-2小胶质细胞中加入瘦素,24 h后检测到大量IL-6的产生,进一步检测发现IRS-1磷酸化增加,用RNA干扰IRS-1(siRNA),可以抑制瘦素诱导的IL-6产生。表明在瘦素诱导的IL-6产生过程中IRS-1发挥重要作用。Hennige *et al*<sup>[19]</sup>用Ala318位突变(ser318替代)

的IRS1转染L6细胞后,分析IRS的酪氨酸磷酸化,结果表明瘦素预处理后可以明显降低胰岛素诱导的IRS1磷酸化,提示瘦素对胰岛素信号通路的抑制作用可能通过IRS1来实现。

最近Wauaman *et al*<sup>[20]</sup>通过特异性细胞因子敲除后杂交方法,观察N38下丘脑细胞系,发现IRS4可能也参与了下丘脑瘦素信号通路。IRS4局限在下丘脑表达,但在小鼠的肌肉、肝脏、心脏以及肾脏也发现IRS4 mRNA的。IRS4缺失小鼠表现为轻微的生殖缺陷、糖代谢紊乱和生长发育迟缓,表明IRS4可能通过STAT3信号之外的另一条瘦素通路发挥效应。

**3.2 蛋白酪氨酸磷酸酶B** 蛋白酪氨酸磷酸酶B(protein tyrosine phosphatase B, PTP1B)是胰岛素和瘦素共同的负性调节因子。PTP1B基因敲除小鼠表现为对瘦素和胰岛素的高度敏感,高脂饮食也不会出现肥胖。Picardi *et al*<sup>[21]</sup>对大鼠第三脑室注射PTP1B的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)可以明显改善高脂饮食诱导的胰岛素和瘦素抵抗状态。

**3.2.1 PTP1B与胰岛素抵抗:** PTP1B几乎表达于所有组织细胞内,参与大量生长因子的信号途径,他能在其他酪氨酸磷酸酶参与下,与InsR、IRS等信号蛋白作用,阻断胰岛素信号级联反应的下传,因此在胰岛素信号中起着负调控作用。InsR和IRS的去磷酸化导致了胰岛素信号转导通路中下游的PKB、PKC和细胞外信号调节激酶的磷酸化受到影响<sup>[22-23]</sup>。PKC磷酸化的降低导致GLUT4的活性降低,最终影响血液中葡萄糖向细胞内的转运,导致血糖升高。PKB影响肝糖原、脂肪酸和蛋白质的合成,从而对代谢过程产生作用<sup>[24]</sup>。PTP1B活性的升高可以降低磷酸化细胞外信号调节激酶的磷酸化水平,使其在细胞内的表达水平降低,影响基因的转录、表达和翻译,调节细胞的生长和凋亡<sup>[23]</sup>。

PTP1B都可在胰岛素信号级联中的多个位点发挥负调控作用。过度表达的PTP1B能增加InsR、IRS-1、IRS-2的脱磷酸化,下调受体后信号。相反,抑制受体PTP1B结合或PTP1B的定点突变以及给予抑制性抗体或PTP1B的ASO等的实验方法均可增强胰岛素信号。

Gum *et al*<sup>[25]</sup>用PTP1B的ASO处理ob/ob小鼠,发现小鼠血糖及胰岛素水平下降,同时胰岛素敏感性增强。检测发现小鼠肝脏PTP1B表达下降60%。Qiu *et al*<sup>[26]</sup>通过腺病毒将PTP1B导入HepG2细胞中,发现胰岛素受体和IRS1的酪氨

酸磷酸化水平明显下降, 可见PTP1B的过表达抑制了InsR及IRS的磷酸化, 减弱了胰岛素信号转导. 在糖尿病的动物模型的肝脏和骨骼肌中降低PTP1B的水平可增强依赖胰岛素的代谢信号转导, 并提高胰岛素受体对胰岛素的应答<sup>[25]</sup>. Zabolotny *et al*<sup>[27]</sup>使转基因鼠过表达人PTP1B, 发现其骨骼肌中胰岛素刺激引起的InsR酪氨酸磷酸化水平降低35%, PI3K活性降低40%-60%, 葡萄糖转运所需的PKC活性也有所减弱.

此外, 通过高胰岛素-正常血糖钳夹技术发现, 过表达PTP1B的小鼠全身葡萄糖清除和肌肉的葡萄糖摄取减少了40%-50%. Xue *et al*<sup>[28]</sup>发现, 在InsR和IRS-1都缺陷的双杂合小鼠的肌肉和肝脏胰岛素诱导的InsR和IRS-1蛋白、PKB、糖原合成酶激酶3 $\beta$ 和p70的S6激酶的磷酸化均受损, 而同时有PTP1B缺失的双杂合的小鼠却有明显的改善, 进一步证明了PTP1B的负性作用.

**3.2.2 PTP1B与瘦素抵抗:** PTP1B在大鼠下丘脑瘦素应答神经元聚集区表达, 实验表明, PTP1B可通过对JAK2的去磷酸化作用引起瘦素抵抗<sup>[29]</sup>. Kaszubska *et al*<sup>[30]</sup>使PTP1B在下丘脑细胞系GT1.7中过量表达, 可见瘦素刺激后JAK2和STAT3的磷酸化水平较对照组明显降低, 并呈剂量依赖性. 特异性抑制PTP1B后, STAT3的DNA结合活性显著升高. 缺乏PTP1B的ob/ob鼠和PTP1B基因敲除小鼠体重不增加, 脂肪组织减少及静息代谢率提高, 瘦素敏感性增强<sup>[31-32]</sup>.

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主要是通过在大脑的作用来调节体质量及脂肪量<sup>[33]</sup>. Morrison *et al*<sup>[34]</sup>研究发现, 随鼠龄增加, 瘦素抵抗逐渐明显, 下丘脑PTP1B表达也增加, 给予PTP1B抑制剂, 瘦素抑制摄食的作用增强, 提示下丘脑PTP1B表达增加与随着年龄增长而出现的瘦素抵抗有关.

**3.3 细胞因子信号转导抑制因子-3** 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, 在胰岛素抵抗中发挥重要作用, 而且可由瘦素诱导产生并进而抑制瘦素信号转导, 因而是介导瘦素抵抗的重要因子之一; 同时引起的胰岛素抵抗使机体对胰岛素的生物效应降低, 是引起糖尿病发生的主要原因.

**3.3.1 SOCS-3调节胰岛素抵抗:** SOCS-3可以在多

个水平调节胰岛素效应. Emanuelli *et al*<sup>[35]</sup>在InsR转染的COS-7细胞中, 胰岛素使SOCS-3表达增加了1.4倍, 推测胰岛素可以诱导SOCS-3的表达. Steppan *et al*<sup>[36]</sup>在3T3-L1细胞发现SOCS-3参与了抵抗素诱导的胰岛素抵抗, 抵抗素使SOCS-3表达增加, 并促进他与InsR结合, 从而抑制该细胞中胰岛素信号转导. SOCS-3还调节信号蛋白降解从而诱导胰岛素抵抗, Rui *et al*<sup>[37]</sup>发现胰岛素对SOCS-3磷酸化诱导是依赖于SH2结构域、通过JAK途径实现的Tyr204磷酸化, 推测SOCS-3“接头”作用, 从而干扰胰岛素信号转导. Senn *et al*<sup>[38]</sup>证实SOCS-3可通过其SOCS盒降解IRS-1和IRS-2, 从而抑制胰岛素信号.

此外一些细胞因子, 如IL-6、TNF- $\alpha$ 等, 也能刺激SOCS-3表达而引起胰岛素抵抗. Peralta *et al*<sup>[39]</sup>发现在伴有胰岛素抵抗的老年SD大鼠下丘脑中, SOCS-3 mRNA表达水平增加, 实施饮食控制后得到了控制, 表明SOCS-3至少部分参与了老年性胰岛素抵抗.

**3.3.2 SOCS-3引起瘦素抵抗:** SOCS-3升高是瘦素抵抗的标志. 研究表明<sup>[40]</sup>, 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. 在瘦素治疗的大鼠中, SOCS-3蛋白水平在瘦素治疗后2-3 h达到高峰并持续20 h<sup>[41]</sup>. SOCS-3是潜在的瘦素抵抗因子, 突变分析显示, Tyr985对STAT3信号转导并非必需, 但SOCS-3却需要与这个位点结合来抑制瘦素信号转导, 超过生理水平的SOCS-3可直接与JAK2结合而抑制瘦素的信号转导.

除了影响瘦素受体水平, SOCS-3还可以干预受体后信号. Wang *et al*<sup>[42]</sup>发现瘦素刺激后细胞的脂肪酸分解代谢关键酶如脂酰辅酶A氧化酶和肉碱棕榈酸酰基转移酶1 mRNA水平明显升高, 而SOCS-3过度表达的细胞则无此现象.

## 4 结论

目前, 对胰岛素和瘦素抵抗机制的还缺乏统一的认识, 在各自的研究领域中偶然发现的一些共同调节因子, 但对这2个重要的病理改变的始动环节以及先后顺序的探讨还没有深入. 胰岛素抵抗和瘦素抵抗与多种重要疾病如肥胖症、糖尿病、动脉粥样硬化病等代谢性疾病的发生发展有着密切联系. 今后以两者交叉信号分子为重要的分子靶标, 用反义寡核苷酸技术、小分子有机物、信号促进或阻断技术对两者的相关性研究将成为一个重点.

## ■应用要点

代谢性疾病的发病机制问题是目前医学研究中的重点和难点, 本文主要针对现阶段机制研究中的一些成果做出小结, 试图把握当前的研究动态, 为以后的研究做基础.

## ■同行评价

本文系统、全面阐述了该领域的研究进展,内容丰富,可读性好。

随着社会的发展,代谢性疾病称为困扰许多人健康的重要因素,但药物干预效果并不让人满意,其重要的原因就是病变机制认识的局限性。对胰岛素抵抗和瘦素抵抗的深入认识和进一步探讨将对代谢性疾病的预防和治疗提供新的视角和思路。

## 5 参考文献

- Roh C, Thoidis G, Farmer SR, Kandror KV. Identification and characterization of leptin-containing intracellular compartment in rat adipose cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E893-E899
- Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A, Páth G, Hauner H, Tsokos M, Chrousos GP, Scherbaum WA. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes* 2000; 49: 532-538
- Lee MJ, Fried SK. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue. *J Lipid Res* 2006; 47: 1984-1993
- Bartella V, Cascio S, Fiorio E, Auriemma A, Russo A, Surmacz E. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 4919-4927
- Islam MS, Morton NM, Hansson A, Emilsson V. Rat insulinoma-derived pancreatic beta-cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 851-855
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670-676
- Chen NG, Swick AG, Romsos DR. Leptin constrains acetylcholine-induced insulin secretion from pancreatic islets of ob/ob mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 1174-1179
- Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-316
- Dulloo AG, Stock MJ, Solinas G, Boss O, Montani JP, Seydoux J. Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle. *FEBS Lett* 2002; 515: 109-113
- Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T, Sato N. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 1399-1410
- 陈燕, 汪恕萍. 胰岛素作用的信号转导与胰岛素抵抗. 安徽卫生职业技术学院学报 2002; 1: 42-44
- 谢平, 宁惠萍. 胰岛素信号蛋白与胰岛素抵抗. 国外医学·病理、生理科学与临床分册 2001; 21: 48-50
- Ramos MP, Rueda BR, Leavis PC, Gonzalez RR. Leptin serves as an upstream activator of an obligatory signaling cascade in the embryo-implantation process. *Endocrinology* 2005; 146: 694-701
- Yoon SJ, Cha KY, Lee KA. Leptin receptors are down-regulated in uterine implantation sites compared to interimplantation sites. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 232: 27-35
- Yanagisawa M, Nakashima K, Arakawa H, Ikenaka K, Yoshida K, Kishimoto T, Hisatsune T, Taga T. Astrocyte differentiation of fetal neuroepithelial cells by interleukin-11 via activation of a common cytokine signal transducer, gp130, and a transcription factor, STAT3. *J Neurochem* 2000; 74: 1498-1504
- Håkansson-Ovesjö ML, Collin M, Meister B. Down-regulated STAT3 messenger ribonucleic acid and STAT3 protein in the hypothalamic arcuate nucleus of the obese leptin-deficient (ob/ob) mouse. *Endocrinology* 2000; 141: 3946-3955
- Bennett WL, Keeton AB, Ji S, Xu J, Messina JL. Insulin regulation of growth hormone receptor gene expression: involvement of both the PI-3 kinase and MEK/ERK signaling pathways. *Endocrine* 2007; 32: 219-226
- Tang CH, Lu DY, Yang RS, Tsai HY, Kao MC, Fu WM, Chen YF. 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 Immunol* 2007; 179: 1292-1302
- Hennige AM, Stefan N, Kapp K, Lehmann R, Weigert C, Beck A, Moeschel K, Mushack J, Schleicher E, Häring HU. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate 1. *FASEB J* 2006; 20: 1206-1208
- Wauaman J, De Smet AS, Catteeuw D, Belsham D, Tavernier J. Insulin receptor substrate 4 couples the leptin receptor to multiple signaling pathways. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 965-977
- Picardi PK, Calejari VC, Prada Pde O, Moraes JC, Araújo E, Marcondes MC, Ueno M, Carvalheira JB, Velloso LA, Saad MJ. Reduction of hypothalamic protein tyrosine phosphatase improves insulin and leptin resistance in diet-induced obese rats. *Endocrinology* 2008; 149: 3870-3880
- Zhang SQ, Yang W, Kontaridis MI, Bivona TG, Wen G, Araki T, Luo J, Thompson JA, Schraven BL, Philips MR, Neel BG. Shp2 regulates SRC family kinase activity and Ras/Erk activation by controlling Csk recruitment. *Mol Cell* 2004; 13: 341-355
- Kennedy BP, Ramachandran C. Protein tyrosine phosphatase-1B in diabetes. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 877-883
- Seale AP, de Jesus LA, Kim SY, Choi YH, Lim HB, Hwang CS, Kim YS. Development of an automated protein-tyrosine phosphatase 1B inhibition assay and the screening of putative insulin-enhancing vanadium(IV) and zinc(II) complexes. *Biotechnol Lett* 2005; 27: 221-225
- Gum RJ, Gaede LL, Koterski SL, Heindel M, Clampit JE, Zinker BA, Trevillyan JM, Ulrich RG, Jirousek MR, Rondinone CM. Reduction of protein tyrosine phosphatase 1B increases insulin-dependent signaling in ob/ob mice. *Diabetes* 2003; 52: 21-28
- Qiu W, Avramoglu RK, Dubé N, Chong TM, Naples M, Au C, Sidiropoulos KG, Lewis GF, Cohn JS, Tremblay ML, Adeli K. Hepatic PTP-1B expression regulates the assembly and secretion

- of apolipoprotein B-containing lipoproteins: evidence from protein tyrosine phosphatase-1B overexpression, knockout, and RNAi studies. *Diabetes* 2004; 53: 3057-3066
- 27 Zabolotny JM, Haj FG, Kim YB, Kim HJ, Shulman GI, Kim JK, Neel BG, Kahn BB. Transgenic overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in muscle causes insulin resistance, but overexpression with leukocyte antigen-related phosphatase does not additively impair insulin action. *J Biol Chem* 2004; 279: 24844-24851
  - 28 Xue B, Kim YB, Lee A, Toschi E, Bonner-Weir S, Kahn CR, Neel BG, Kahn BB. Protein-tyrosine phosphatase 1B deficiency reduces insulin resistance and the diabetic phenotype in mice with polygenic insulin resistance. *J Biol Chem* 2007; 282: 23829-23840
  - 29 Lund IK, Hansen JA, Andersen HS, Møller NP, Billestrup N. Mechanism of protein tyrosine phosphatase 1B-mediated inhibition of leptin signalling. *J Mol Endocrinol* 2005; 34: 339-351
  - 30 Kaszubska W, Falls HD, Schaefer VG, Haasch D, Frost L, Hessler P, Kroeger PE, White DW, Jirousek MR, Trevillyan JM. Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 195: 109-118
  - 31 Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, Chaubey VP, Lee-Loy A, McGlade CJ, Kennedy BP, Tremblay ML. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell* 2002; 2: 497-503
  - 32 Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, Haj F, Wang Y, Minokoshi Y, Kim YB, Elmquist JK, Tartaglia LA, Kahn BB, Neel BG. PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev Cell* 2002; 2: 489-495
  - 33 Bence KK, Delibegovic M, Xue B, Gorgun CZ, Hotamisligil GS, Neel BG, Kahn BB. Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat Med* 2006; 12: 917-924
  - 34 Morrison CD, White CL, Wang Z, Lee SY, Lawrence DS, Cefalu WT, Zhang ZY, Gettys TW. Increased hypothalamic protein tyrosine phosphatase 1B contributes to leptin resistance with age. *Endocrinology* 2007; 148: 433-440
  - 35 Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Sawka-Verhelle D, Hilton D, Van Obberghen E. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *J Biol Chem* 2000; 275: 15985-15991
  - 36 Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1569-1575
  - 37 Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002; 277: 42394-42398
  - 38 Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 13740-13746
  - 39 Peralta S, Carrascosa JM, Gallardo N, Ros M, Arribas C. Ageing increases SOCS-3 expression in rat hypothalamus: effects of food restriction. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 425-428
  - 40 Dunn SL, Björnholm M, Bates SH, Chen Z, Seifert M, Myers MG Jr. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 925-938
  - 41 Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. SOCS-3 expression in leptin-sensitive neurons of the hypothalamus of fed and fasted rats. *Regul Pept* 2000; 92: 9-15
  - 42 Wang ZW, Pan WT, Lee Y, Kakuma T, Zhou YT, Unger RH. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of aging. *FASEB J* 2001; 15: 108-114

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

# 中国科技期刊引证报告(核心版)发布 WJG 2007 年影响因子 0.745

本刊讯 2007年World Journal of Gastroenterology(WJG)的总被引频次为4431, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第14位, 内科医学类28中期刊的第1位. 2007年WJG的影响因子为0.745, 内科医学类28中期刊的第10位. 即年指标0.163, 他引率0.85, 引用刊数482种, 扩散因子10.88, 学科影响指标0.73. (编辑: 程剑侠 2009-05-28)