

瘦素在高血压中的研究进展

马昌瀚 潘斯斯 胡选义

摘要 瘦素是一种由肥胖基因编码的肽类激素,通过作用于瘦素受体而发挥一系列生物学效应。研究表明,瘦素与高血压的发生、发展相关。其机制包括交感神经活性增强、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)异常激活、水钠潴留,以及单独或与循环瘦素增加协同作用的内皮病变。瘦素主要通过下丘脑瘦素信号转导的下游效应来实现对血压的调控,激活心脏和肾脏中的交感神经,使 RAAS 系统激活、水钠潴留和循环扩张,最终使血压升高。这一系列反应已经在动物模型中得到了证明,但在人体上尚未得出令人信服的证据。因此,在人体中进一步研究下丘脑瘦素对高血压的具体作用及信号转导通路,将有助于更好地理解瘦素对血压调控的影响作用,并为高血压的诊治提供更多思路。

关键词 瘦素 瘦素受体 高血压

中图分类号 R654.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.040

瘦素是一种由肥胖基因编码肽类激素,主要在脂肪细胞中合成并分泌^[1]。瘦素通过作用于下丘脑、脉络丛、心脏、肝脏、胰腺、肺、肾脏及脂肪等部位的瘦素受体发挥一系列生物学效应,是维持新陈代谢和能量平衡的一项重要调节因素。随着对瘦素、瘦素受体及其转导机制的深入研究,发现瘦素的生理作用不仅限于调节摄食及能量代谢,还能调节生长发育、免疫功能、消化系统、神经系统及内分泌系统等,且与冠心病、慢性心力衰竭等多种心血管疾病存在着密切的联系^[2]。高血压是导致心血管疾病及相关死亡的最常见病因,高血压所导致的心脏改变包括左心室肥厚、心肌损伤、心脏功能受损并最终导致心力衰竭。近年来大量研究表明,瘦素通过氧化应激、交感神经系统及 RAAS 系统激活参与高血压发展过程中的病理生理机制等相关生物学作用^[3,4]。因此本文对瘦素与高血压相关性研究进行综述。

一、瘦素及其受体

瘦素一词来源于希腊语“瘦子”。在人体中,瘦素由肥胖基因(ob 基因)编码,该基因位于 7 号染色体上,长度为 20kb,由 3 个外显子和 2 个内含子组成^[5]。其表达产物能使动物体重减轻变瘦而被命名为“瘦素”。在小鼠研究中,ob 基因转录产生一个约

3.5kb 的 mRNA,主要在脂肪组织中翻译表达,也在胎盘、卵巢、骨骼肌和胃中表达^[6-9]。成熟瘦素由 167 个氨基酸组成,其氨基端的 21 个氨基酸残基组成分泌信号序列,该信号序列会导致瘦素移位到微粒体中,随后该段信号序列被移除,所以,通常瘦素含有 146 个氨基酸残基^[10]。

瘦素受体(ob receptor, OB-R)属于 I 类细胞因子受体家族,在人类中,已知存在 6 种不同形式的 OB-R,即 OB-R(a~f)^[11]。其广泛分布于下丘脑、垂体、心脏、脂肪组织、胰岛、肾脏、造血细胞等^[12]。虽然它们都有相同的 N 末端和胞外序列,但在 C 末端、跨膜和胞内区域有所不同^[13]。OB-Rb 是最长的异构体形式,主要分布于中枢神经系统,尤其在下丘脑中高度表达,发挥信号转导作用,调节食物摄取和能量消耗,故为最重要的功能受体形式^[14]。OB-Ra、OB-Rc、OB-Rd 和 OB-Rf 为短型异构体,有独特的 C 末端,功能尚不完全清楚,有研究称主要参与瘦素在脑内的转运及降解^[15]。

二、瘦素参与生理学中的意义

瘦素主要但不仅由脂肪组织产生。其他部位如在胎盘中,通过刺激滋养细胞中的金属蛋白酶表达,与先兆子痫、妊娠期糖尿病和高血压的发展相关,对胚胎功能调节具有重要意义^[6];在胃肠道中,对胃排空、小肠运动和吸收功能、黏膜生长和炎症发挥作用^[16]。此外,瘦素的其他生理作用包括调节免疫功能、调节生殖功能、以及在应激反应中与皮质醇发挥协同作用^[2,9,17]。研究证实,瘦素也可能在肥胖和非肥胖者的高血压发病中发挥重要作用^[18]。尤其在肥

基金项目:贵州省研究生科研资助基金资助项目{黔教合 YJSCXJH[2020]153}

作者单位:550001 贵州医科大学附属医院心脏外科

通信作者:胡选义,主任医师,硕士生导师,电子信箱:hxy99@hotmail.com

胖性高血压患者中,瘦素的过度表达很明显,其可能是通过对下丘脑的中枢调节和对局部外周血管作用来增加动脉血压^[19]。

三、瘦素参与的信号转导通路

瘦素是迄今发现在维持能量动态平衡中最关键的激素之一。瘦素主要作用于下丘脑内侧基底部的神经元,对调节摄食、产热和血糖水平有重要作用^[20]。在下丘脑神经元中,瘦素与质膜上的 OB-Rb 结合,启动了多个信号级联反应^[21]。已知瘦素有多个信号转导通路,包括酪氨酸蛋白激酶(janus kinase, JAK)/信号转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI₃K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(receptor serine/threonine kinases, Akt)通路、蛋白酪氨酸磷酸酶 2(protein tyrosine phosphatase 2, SHP2)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路、腺苷酸活化蛋白激酶(5'-AMP-activated protein kinase, AMPK)通路和哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/核糖体 S6 激酶(ribosomal S6 kinase, S6K)通路^[22]。其中 JAK/STAT 通路在瘦素信号转导中起主要作用。

瘦素通过膜受体介导的信号转导主要通过 JAK/STAT 通路实现。在所有的 OB-R 亚型中,只有 OB-Rb 亚型能够将激活信号完全转导到细胞内^[23]。OB-Rb 被认为是一种完全活性的受体,因为它含有激活 JAK/STAT 通路所必需的 3 个细胞内序列^[24]。

瘦素与 OB-Rb 结合后,使 OB-Rb 形成二聚体,并结合 JAK2 进一步形成 OB-Rb/JAK2 复合物,使 JAK2 激活,活化的 JAK2 酪氨酸激酶诱导 OB-Rb 的 3 个酪氨酸残基 Tyr985、Tyr1077 和 Tyr1138 的磷酸化^[25]。JAK/STAT 通路诱导内皮素-促黑素细胞皮质激素原(proopiomelanocortin, POMC)基因的表达,POMC 抑制机体食欲,该通路可同时下调神经肽 Y(nerve peptide Y, NPY)和豚鼠相关多肽(agouti-related peptide, AgRP)基因的表达,NPY 和 AgRP 可促进机体进食^[26]。被翻译后修饰的 POMC 能产生促黑素细胞激素,激活黑素皮质素受体(melanocortin receptors, MCR),MCR 普遍存在于中枢神经系统,包括下丘脑和脊髓,并能被 AgRP 抑制^[27]。被激活的 MCR 能提高交感神经活性导致血压升高^[28]。因此,抑制 MCR 可能会降低瘦素的部分生理作用。有研究表明,在小鼠中,MCR 基因的缺失虽然会导致肥胖,

但是在这种情况下即使长期注射瘦素也不会出现高血压^[29]。MCR 突变的肥胖动物似乎也不会患高血压^[30]。Tyr985 的磷酸化使其与 SHP2 的 SH2 结构域结合,进而介导瘦素刺激 ERK 通路的激活。此外,瘦素还能不依赖 SHP2 直接激活 ERK。由于大脑中 SH2 基因的缺失会导致小鼠出现肥胖,这些现象表明 SHP2 途径在瘦素介导的减肥作用中非常重要。有研究表明,药物抑制 ERK 通路还可以减少小鼠的摄食量和小鼠棕色脂肪组织的产热,进一步表明 SHP2/ERK 通路与机体产热和瘦素的减肥作用有关^[31]。

另一种途径中,瘦素通过 JAK2 的作用刺激 Tyr1077 磷酸化,然后 Tyr1077 与 STAT5 的 SH2 结构域结合,从而导致其磷酸化。中枢神经系统中 STAT5 的缺失会使小鼠出现过度肥胖,相反,激活下丘脑神经元中的 STAT5 则会让小鼠摄食减少,体质量减轻。但是与 Tyr985 和 Tyr1138 不同的是,Tyr1077 在瘦素信号转导中不起主要作用,当 Tyr985 和 Tyr1138 发生突变时,Tyr1077 不能被磷酸化,表明它不能被独立激活。OB-Rb/JAK2 复合体使 Tyr1138 磷酸化,然后与 STAT3 结合。STAT3 又能使 OB-Rb 相关的 JAK2 磷酸化,形成二聚体并出现核转位。在细胞核中,该二聚体调节细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)和神经肽的表达^[32]。SOCS3 能抑制 JAK2 对酪氨酸残基的磷酸化,从而下调 OB-Rb 信号转导,起负向调节作用。此外,胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS)/PI₃K 通路也是介导瘦素发挥作用所必需的,SH2B1 是一种含有 SH2 结构域的衔接蛋白,可与 JAK2 和 IRS 蛋白结合,并介导瘦素激活 PI₃K 途径,SH2B1 基因突变会导致肥胖和瘦素抵抗。其他涉及瘦素的信号通路,如 PI₃K/Akt 通路,mTOR/S6K 通路,都是 PI₃K 通路中重要的下游分子^[33]。此外,瘦素能活化 AMPK 使乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)磷酸化而失活,从而调节摄食与能量代谢^[34]。

四、瘦素信号转导对血压的影响

瘦素对血压的调控主要作用于中枢神经系统,尤其是对下丘脑腹内侧核的影响,可使血压升高^[35,36]。在动物实验中发现,瘦素激活的 PI₃K 通路对肾脏交感神经的作用比较独特^[37]。特异性阻断小鼠的 PI₃K 通路后,肾脏交感神经活性(renal sympathetic nerve system, RSNA)显著降低,使血压下降,但其他组织中的交感神经活性却不受影响。与此相反的是,在阻断小鼠 STAT3 通路后,尽管能诱导 RSNA 的增加,但其

他组织的交感神经活性却显著下降。同样的,阻断 ERK 通路后,其他组织中交感神经活性大幅下降,但 RSNA 的敏感度反而增加。以上结果提示,瘦素的升压作用可能是通过激活 PI_3K 通路增加 RSNA 得以实现,ERK 通路和 STAT3 通路对这一过程可能起着负向调控作用。

此外,中枢神经系统促黑素细胞皮质素原-黑素皮质素受体 3/4 (proopiomelanocortin-melanocortin receptor 3/4, POMC-MC3/4R) 通路也是瘦素激活中枢神经系统的重要机制之一^[30]。瘦素通过 POMC 激活 MC4R,能增强交感神经活性,从而调节心血管功能。研究发现,在人类以及动物实验模型中,MC4R 功能障碍的人表现为严重肥胖和代谢综合征,但却没有高血压,甚至与对照组比较,他们的血压更低^[38]。在 MC4R 缺陷的小鼠中也观察到类似的结果,尽管出现了严重肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症和代谢综合征,但这些小鼠并没有出现高血压。同时,在向高血压大鼠侧脑室内注入 MC3/4R 拮抗剂后,能发现大鼠血压显著降低,类似于阻断肾上腺素能受体带来的效果。瘦素还能激活肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 以及通过 STAT3 通路刺激神经轴索生长而直接增强外周组织对交感神经的反应性。所以,瘦素是通过中枢机制及非中枢机制诱导交感神经活性增强,对血压进行调节。

五、瘦素通过肾脏以及血管系统对血压的影响

瘦素一般在肾脏中清除,因此,慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 患者体内,血浆瘦素水平会随着疾病严重程度而上升。高血压可能是 CKD 的原因或结果,无论在何种情况下,都存在异常的水钠代谢紊乱。瘦素影响高血压方面的作用是通过肾脏直接或间接调节来实现的,包括 RAAS 和交感神经系统在内的多种相互关联机制。肥胖患者去肾脏神经后可减少水钠潴留和降低血压。肾脏去甲肾上腺素的释放与血浆瘦素浓度呈正相关,通过 OB-R 信号途径激活肾交感神经。心脏、肾交感神经的激活既可增加心排出量,又可减少水钠排泄,导致循环血容量增加和血压上升。

在小鼠研究中,静脉注射瘦素几天后出现肾脏水钠重吸收增加,导致血压升高。除此之外,瘦素也可以通过 AMPK 和 Akt 信号转导通路激活一氧化氮 (NO) 合成酶刺激如 NO 和内皮源性超极化因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF) 产生,从而诱导内皮依赖性血管舒张。不过,在长期肥

胖和代谢综合征情况下,不仅瘦素诱导 NO 生成途径受损,EDHF 生成途径也会受损,将导致内皮功能受损,而致高血压。

在正常生理状态下,瘦素几乎不会使血压显著升高,因为其交感神经收缩血管作用与其诱导产生的 NO 释放和抑制细胞内钙动员的血管扩张作用相平衡。然而,在长期肥胖和代谢综合征情况下,这种平衡会被诸如自由基、细胞因子和其他血管活性物质等通过慢性炎症的作用所打破,使内皮素和 RAAS 激活,导致升压效应变得突出,并超过瘦素的特异性血管舒张效应,出现高血压和高瘦素血症。

基于血管组织的体外研究,瘦素对血压的调节作用可总结为:①刺激内皮素和肿瘤生长因子 β (tumor growth factor- β , TGF- β) 的产生,发挥强大的收缩血管和血管重塑作用;②刺激基质金属蛋白酶的产生,通过降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、引发炎症反应和调控相关因子,参与动脉粥样硬化的全过程;③通过刺激血管内皮生长因子促进血管生成,进而加速血管内皮细胞的生长和迁移,这一过程使高瘦素血症患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病的风险增加。总之,在正常个体中,瘦素的血管收缩和特异性血管舒张作用之间存在动态平衡,维持正常生理状态,有效防止高血压的发生。

六、瘦素通过内分泌系统对血压的影响

有研究指出,瘦素能通过内分泌系统直接或间接对血压进行调控。生理状态下,瘦素在局部直接作用于肾集合管,促尿钠排泄。而在慢性高瘦素血症状态下,瘦素的促尿钠排泄作用受影响,表现为对水钠的重吸收增加而出现水钠潴留,通过 RAAS 系统使血压升高。瘦素还能调节垂体中促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 和促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的分泌,发挥这两种激素对血压的直接和间接调控作用。除此之外,在压力和禁食状态下,瘦素能抑制下丘脑-垂体-甲状腺和肾上腺轴的正常生理调控作用,这可能在应激性高血压的发病中起重要作用。

七、瘦素的人体研究

肥胖和高血压患者往往也是高瘦素血症患者,而瘦素活性上调导致的高血压患者却不一定伴有肥胖^[2]。虽然先天性瘦素表达异常相对罕见,但确实为研究人体中瘦素的病理生理提供了独特观点。据报道,先天性瘦素缺乏、瘦素功能丧失以及 OB-R 突变的患者,即使出现肥胖,也不一定增加其患高血压

的风险。甚至部分患者由于交感神经活动受损和(或)RAAS激活减少而出现体位性低血压。因此在这类患者中,长期的瘦素治疗可能会有益,并不会使血压上升出现高血压。

在瘦素诱导高血压的易感性方面,人与人之间可能存在基因差异。瘦素和 OB-R 的多种不同基因类型已有报道。瘦素基因启动子区 2548 位 G/A 核苷酸多态性影响瘦素的表达,与高血压相关性较大,并与妊娠时血压调节有关。A/A 基因型人群尽管肥胖,但收缩压、舒张压、平均动脉压均显著低于 G/A 和 G/G 基因型肥胖人群。有研究表明,OB-R 基因外显子区域的 Q223R 和 K109R 核苷酸多态性与高血压相关,不过其变异频率较高,可能导致蛋白翻译改变,并与中年男性出现低血压有关。瘦素与瘦素受体基因多态性可能介导了非肥胖相关高血压的发生、发展,也解释了为什么肥胖并不总是与高血压相关。

综上所述,瘦素作为一种多效性激素,影响食物和能量代谢、生殖和血流动力学等许多方面,生理状态下的瘦素通过中枢神经系统以及外周肾脏系统维持机体血流动力学稳定。但是在长期慢性高瘦素血症状态下,又可以通过对中枢及外周的调节诱导高血压的发生,其主要通过下丘脑核团中 OB-R 介导的信号转导发挥作用,最终结果是增加了肾脏的交感神经活性,升高血压。其次,瘦素及其受体的基因多态性也显著影响血压。然而,目前这些研究主要集中在动物实验中,来自人体的证据尚显不足,值得进一步探究,而解决这些问题无疑为高血压的诊治提供了新的思路。

参考文献

- Kiernan K, MacIver NJ. The role of the adipokine leptin in immune cell function in health and disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(5): 622-668
- Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, *et al.* Hypertension in obesity: novel insights[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2020, 16(1): 30-36
- van Duinkerken E, Ryan CM. Diabetes mellitus in the young and the old: effects on cognitive functioning across the life span[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134(3): 104-118
- Myers CA, Mire EF, Katzmarzyk PT. Trends in adiposity and food insecurity among US adults[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(8): 201-236
- Lee E, Miedzybrodzka EL, Zhang X, *et al.* Diet-induced obese mice and leptin-deficient lep(ob/ob) mice exhibit increased circulating GIP levels produced by different mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 10-25
- Schanton M, Maymó J, Camisay MF, *et al.* Crosstalk between estradiol and NFκB signaling pathways on placental leptin expression[J].

- Reproduction, 2020, 160(4): 591-602
- Idrizaj E, Garella R, Squecco R, *et al.* Adipocytes - released peptides involved in the control of gastrointestinal motility[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(6): 614-629
- Korczynska J, Czumaj A, Chmielewski M, *et al.* The causes and potential injurious effects of elevated serum leptin levels in chronic kidney disease patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4-20
- Yvan-Charvet L, Bonacina F, Guinamard RR, *et al.* Immunometabolic function of cholesterol in cardiovascular disease and beyond[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(9): 1393-1407
- Neefs J, Boekholdt SM, Khaw KT, *et al.* Body mass index and body fat distribution and new-onset atrial fibrillation: Substudy of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition in Norfolk (EPIC - Norfolk) study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(7): 692-700
- Harris RBS. Loss of leptin receptor-expressing cells in the hindbrain decreases forebrain leptin sensitivity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(5): 806-816
- Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders[J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): 136-149
- Uchoa ET, Marangon PB, Rorato R, *et al.* Adrenalectomy impairs insulin-induced hypophagia and related hypothalamic changes[J]. *J Endocrinol*, 2019, 242(2): 125-138
- Shi Z, Hansen KM, Bullock KM, *et al.* Resistance to the sympatho-excitatory effects of insulin and leptin in late pregnant rats[J]. *J Physiol*, 2019, 597(15): 4087-4100
- Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilarinho-García T, *et al.* Role of leptin in inflammation and vice versa[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 11-22
- Inagaki-Ohara K. Gastric leptin and tumorigenesis: beyond obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 231-297
- Armağan C, Yılmaz C, Koç A, *et al.* A toddler with a novel LEPR mutation[J]. *Hormones (Athens)*, 2019, 18(2): 237-240
- da Silva AA, Hall JE, do Carmo JM. Leptin reverses hyperglycemia and hyperphagia in insulin deficient diabetic rats by pituitary-independent central nervous system actions[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): 18-48
- Kim JS, Anderson MR, Podolanczuk AJ, *et al.* Associations of serum adipokines with subclinical interstitial lung disease among community-dwelling adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. *Chest*, 2020, 157(3): 580-589
- da Silva AA, Hall JE, Dai X, *et al.* Chronic antidiabetic actions of leptin: evidence from parabiosis studies for a CNS-driven circulating antidiabetic factor[J]. *Diabetes*, 2021, 70(10): 2264-2274
- Wan N, Fujisawa Y, Kobara H, *et al.* Effects of an SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in a nondiabetic rat model of chronic kidney disease[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(6): 492-499
- Kim JG, Lee BJ, Jeong JK. Temporal leptin to determine cardiovascular and metabolic fate throughout the life[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 125-134
- Piattini F, Le Foll C, Kisielow J, *et al.* A spontaneous leptin receptor point mutation causes obesity and differentially affects leptin signaling

- in hypothalamic nuclei resulting in metabolic dysfunctions distinct from db/db mice[J]. *Mol Metab*, 2019, 25(7): 131–141
- 24 Borges BC, Han X, Allen SJ, *et al.* Insulin signaling in LepR cells modulates fat and glucose homeostasis independent of leptin[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(1): 121–134
 - 25 Abend Bardagi A, Dos Santos Paschoal C, Favero GG, *et al.* Leptin's immune ation; ariew byond stiety [J]. *Immunol Invest*, 2022, 20(1): 1–17
 - 26 Anderson EJP, Ghamari – Langroudi M, Cakir I, *et al.* Late onset obesity in mice with targeted deletion of potassium inward rectifier Kir7. 1 from cells expressing the melanocortin – 4 receptor[J]. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31(1): 126–170
 - 27 Horio N, Liberles SD. Hunger enhances food – odour attraction through a neuropeptide Y spotlight[J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 262–266
 - 28 da Silva AA, Pinkerton MA, Spradley FT, *et al.* Chronic CNS – mediated cardiometabolic actions of leptin; potential role of sex differences[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 320(2): 173–181
 - 29 Garavito P, Mosquera – Heredia MI, Fang L, *et al.* Polymorphisms of leptin – melanocortin system genes associated with obesity in an adult population from Barranquilla[J]. *Biomedica*, 2020, 40(2): 257–269
 - 30 Wang W, Lin YJ, Chen ZX, *et al.* Identification and characterization of two novel melanocortin – 3 receptor mutations in Chinese obese individuals[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(6): 166–177
 - 31 Zhang T, Wang M, Liu L, *et al.* Hypothalamic nesfatin – 1 mediates feeding behavior via MC3/4R – ERK signaling pathway after weight loss in obese Sprague – Dawley rats[J]. *Peptides*, 2019, 119(3): 170–185
 - 32 Liu H, Du T, Li C, *et al.* STAT3 phosphorylation in central leptin resistance[J]. *Nutr Metab: Lond*, 2021, 18(1): 39–52
 - 33 Maidarti M, Anderson RA, Telfer EE. Crosstalk between PTEN/PI₃K/Akt signalling and DNA damage in the oocyte; implications for primordial follicle activation, oocyte quality and ageing[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 4–20
 - 34 Xu Y, Wang N, Tan HY, *et al.* Panax notoginseng saponins modulate the gut microbiota to promote thermogenesis and beige adipocyte reconstruction via leptin – mediated AMPK α /STAT3 signaling in diet – induced obesity[J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 11302–11323
 - 35 Gong T, Hashimoto AC, Sasuclark AR, *et al.* Selenoprotein M promotes hypothalamic leptin signaling and thioredoxin antioxidant activity[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(10): 775–787
 - 36 Oliveira V, Kwitek AE, Sigmund CD, *et al.* Recent advances in hypertension; intersection of metabolic and blood pressure regulatory circuits in the central nervous system [J]. *Hypertension*, 2021, 77(4): 1061–1068
 - 37 Shi Z, Zhao D, Cassaglia PA, *et al.* Sites and sources of sympathoexcitation in obese male rats; role of brain insulin[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(3): 634–648
 - 38 do Carmo JM, da Silva AA, Hall JE. Role of hindbrain melanocortin – 4 receptor activity in controlling cardiovascular and metabolic functions in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(6): 1201–1206

(收稿日期: 2022 – 03 – 09)

(修回日期: 2022 – 04 – 02)

(上接第 180 页)

- 16 Choi HJ, Kim JY, Lim SC, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via induction of pin1 gene expression [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(21): 5096–5109
- 17 Li S, Fan Y, Kumagai A, *et al.* Deficiency in dipeptidyl peptidase – 4 promotes chemoresistance through the CXCL12/CXCR4/mTor/TGF β signaling pathway in breast cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 805
- 18 Enz N, Vliegen G, De Meester I, *et al.* CD26/DPP4 – a potential biomarker and target for cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198:135–159
- 19 Pan K, Skelton WP, Elzeneini M, *et al.* A multi – center retrospective analysis examining the effect of dipeptidyl peptidase – 4 inhibitors on progression – free survival in patients with prostate cancer [J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14712
- 20 Johnson DC, Okondo MC, Orth EL, *et al.* DPP8/9 inhibitors activate the CARD8 inflammasome in resting lymphocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 628
- 21 Sato T, Tatekoshi A, Takada K, *et al.* DPP8 is a novel therapeutic target for multiple myeloma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18094
- 22 Smebye ML, Agostini A, Johannessen B, *et al.* Involvement of DPP9 in gene fusions in serous ovarian carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 642
- 23 Saso K, Miyoshi N, Fujino S, *et al.* Dipeptidyl peptidase 9 increases chemoresistance and is an indicator of poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(11): 4337–4347
- 24 Huang JC, Emran AA, Endaya JM, *et al.* DPP9; comprehensive in silico analyses of loss of function gene variants and associated gene expression signatures in human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7):1637
- 25 Nemoto TK, Ohara Nemoto Y. Dipeptidyl – peptidases; key enzymes producing entry forms of extracellular proteins in asaccharolytic periodontopathic bacterium porphyromonas gingivalis [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2021, 36(2): 145–156
- 26 Li M, Zhang C, Zhou L, *et al.* Identification and validation of novel DNA methylation markers for early diagnosis of lung adenocarcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(11): 2744–2758
- 27 Zhao X, Cao D, Ren Z, *et al.* Dipeptidyl peptidase like 6 promoter methylation is a potential prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20200214
- 28 Wang X, Su YR, Petersen PS, *et al.* Exploratory genome – wide interaction analysis of nonsteroidal anti – inflammatory drugs and predicted gene expression on colorectal cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(9): 1800–1808

(收稿日期:2022 – 05 – 10)

(修回日期:2022 – 05 – 21)