

# 瘦素对肝脏代谢的作用及与肝病的关系

冯娟, 何方平 (新疆医科大学第一附属医院 消化病二科, 乌鲁木齐 830054)

**摘要:** 自1994年被发现以来, 瘦素为研究脂肪组织和内分泌器官生理功能等奠定了重要基础。瘦素与肝功能密切相关, 在许多代谢途径中发挥多种作用。了解脂肪组织和肝脏间的新陈代谢及与激素间的相互作用将为慢性肝脏疾病的治疗提供新的方向。瘦素通过直接调节中枢神经系统影响肝脏代谢, 本文重点阐述了瘦素对非酒精性脂肪性肝病发病机制的影响, 总结了瘦素对肝脏部分切除术后肝脏再生过程的影响以及用于治疗某些肝脏恶性肿瘤。

**关键词:** 瘦素; 脂肪组织; 脂肪性肝病, 非酒精性; 肝部分切除术; 肝再生

## The role of leptin on liver metabolism and its relationship with liver diseases

Feng Juan, He Fangping (Department of Digestive Diseases 2, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

**Abstract:** Since its discovery in 1994, leptin has laid an important foundation for other studies on the physiological function of adipose tissue and endocrine organs. Leptin is closely related to liver function and plays a number of roles in many metabolic pathways. Understanding the metabolism between adipose tissue and the liver and its interactions with hormones will provide new directions for the treatment of chronic liver diseases. Leptin affects the liver metabolism by directly regulating the central nervous system, this article focused on the effects of leptin on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and summarized the effects of leptin on liver regeneration after hepatectomy and the use in the treatment of some malignant liver tumors.

**Key words:** Leptin; Adipose tissue; Fatty liver disease, non-alcoholic; Hepatectomy; Liver regeneration

## 1 瘦素简介

Hervey等<sup>[1]</sup>通过研究小鼠系 $ob/ob$ 和 $db/db$ 中可遗传的肥胖表型, 在这些动物模型中进行的经典异种共生研究首次发现了瘦素的作用, Coleman<sup>[2]</sup>首次证实存在一种循环因子能够代表大脑中保持相对稳态储存的脂肪数量。直到1994年,  $ob$ 基因产物被测序、鉴定和命名为瘦素<sup>[3]</sup>, 其源自希腊语词根 $leptos$ , 意为“瘦”。1995年底, 瘦素受体(leptin receptors, LERPs)被发现<sup>[4]</sup>, LERPs由 $db$ 基因编码, 具有多种形式, 其中一种是Coleman最初描述的 $db/db$ 小鼠的缺陷基因。瘦素及其受体的发现打开了认识肥胖的病理生理学及发病机制的窗口, 如非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)或肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生风险增加<sup>[5]</sup>。瘦素的释放通

常与体脂含量呈比例, 在禁食条件下显著下降, 在中枢神经系统(central nervous system, CNS)通过一组特定的下丘脑神经元和皮质激素原抑制食物摄入, 增加能量消耗, 导致体重下降<sup>[6]</sup>, 其还可在下丘脑以外的区域发挥作用。有关瘦素的生理作用及其分子靶标的研究较多<sup>[7,8]</sup>, 除了促进食欲减退的作用, 瘦素在脂代谢、糖代谢、生育和免疫功能等多种生理功能中也发挥重要作用。

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的日益流行导致NAFLD成为世界范围内最常见的慢性肝脏疾病, 发病率超过25%, 是肝脏相关发病率和病死率升高的主要原因<sup>[9]</sup>。NAFLD由肝脏脂质积聚开始, 出现一系列不同程度的肝功能异常, 是一种多系统疾病, 影响肝外器官和调控通路<sup>[10-13]</sup>。血浆高水平瘦素可能与炎症、纤维形成和肝癌有关, 这使瘦素成为一个关键的治疗靶点。在近20多年的临床工作中, 尽管经过多次研究尝试, 对瘦素生物学功能特征的了解仍不全面。同样, 瘦素在代谢综合

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.006

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C234)

通讯作者: 何方平 Email: hefpp@sina.com

征和癌症中的作用机制及如何引起肝脏相关并发症仍有待评估。

## 2 瘦素对肝脏代谢的生理作用

瘦素的大部分代谢功能是由CNS中的瘦素受体介导的。下丘脑通过瘦素交感和副交感神经作用机制,加上脑干及非神经细胞的参与,成为控制肝功能的关键区域。肝脏与CNS间的传出和传入通路可能受白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)影响,分别通过脂肪因子和BAT在胃肠道水平产生信号<sup>[14]</sup>。

**2.1 CNS对瘦素的影响** 瘦素通过直接作用于神经肽<sup>[15]</sup>或通过自主神经系统调节外周代谢。瘦素与迷走神经协同作用于肠促胰岛素(glucagon-like-protein 1, GLP-1)和胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)等厌食肠肽发挥作用, GLP-1被认为是NAFLD的治疗靶点,其可增加肝脏脂肪酸氧化,降低脂肪生成,而CCK在吸收甘油三酯(triglyceride, TG)衍生的脂肪酸中发挥重要作用并参与胆汁酸的调节。黑色素(melanin-concentrating hormone, MCH)是一种选择性表达在下丘脑外侧区(lateral hypothalamus area, LHA)的神经肽,瘦素可抑制MCH的浓缩, Imbernon等<sup>[16]</sup>证明LHA中的MCH通过副交感神经系统调节肝细胞代谢。

**2.2 瘦素和血糖代谢** 瘦素通过多种组织影响葡萄糖稳态,这些组织包括肠黏膜(减少餐前葡萄糖吸收和升高餐后葡萄糖水平)、胰腺(胰岛素和胰高血糖素分泌减少)、肾上腺(减少糖皮质激素分泌)、垂体(生长激素分泌增加)、肌肉和BAT(增加葡萄糖摄取和葡萄糖氧化)、WAT(降低胰岛素信号和葡萄糖代谢)或肝脏(肝葡萄糖释放)。这些血糖调节作用主要是由CNS的下丘脑介导<sup>[17]</sup>。

多项研究显示啮齿动物体内的瘦素具有增强胰岛素介导的抑制肝葡萄糖生成的作用<sup>[18,19]</sup>;在2型糖尿病动物模型中,下丘脑中的弓状核(arcuate nucleus, ARC)具有介导瘦素抗糖尿病的作用。然而,瘦素能促进和减少肝糖原的储存,促进和抑制肝脏的糖异生作用,瘦素控制肝葡萄糖代谢的复杂性部分是由相关影响因素所致,这些因素包括营养状况、进食与禁食、饮食、肥胖、体育锻炼、衰老或昼夜节律等,另一部分是因为瘦素可在不同组织发挥生物学效应,包括外周组织和中枢组织,瘦素可改善动物模型因胰岛素缺乏引起的糖脂代谢紊乱<sup>[20]</sup>。

**2.3 瘦素和脂质稳态** 瘦素对脂质代谢的影响与葡萄糖调节相比更复杂<sup>[14]</sup>,其直接或间接通过神经元途径作用于不同组织,包括肠黏膜(脂质吸收)、肌肉(增加生长和脂肪氧化,降低TG)、胰腺(激

素分泌)、肾脏(减少脂质积累)、WAT(抑制胰岛素受体活化),BAT(脂质氧化)或肝脏。在某些情况下,瘦素对这些器官的影响可通过中枢和外周水平的作用来介导,其机制尚未完全明确。

瘦素可抑制脂肪生成,激活脂肪酸 $\beta$ 氧化<sup>[21]</sup>。瘦素通过抑制参与脂肪酸合成基因的表达,包括固醇调节元件结合转录因子1(sterol regulatory element-binding transcription factor 1, SREBP1)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coenzyme A carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(stearoyl-coenzyme A desaturase-1, SCD-1)等,从而抑制肝细胞脂肪生成。此外,瘦素通过增加过氧化物酶增殖物的调节因子激活受体 $\alpha$ 诱导肝脏脂肪酸 $\beta$ 氧化,脂肪酸 $\beta$ 氧化也可通过瘦素中枢信号机制诱导,导致肝活化蛋白激酶的激活<sup>[22]</sup>。这个过程的终点是肝脂肪变性的进展、肝二酰基甘油水平升高和肝蛋白激酶C的激活。

防止肝脂肪变性的关键是增加极低密度脂蛋白(very-low density lipoproteins, VLDL)的分泌,当脂质吸收和重新合成超过肝脏代谢TG的能力时则会出现脂肪肝<sup>[23]</sup>。瘦素与胰岛素通过刺激肝脏TG的消耗及增加氧化代谢,对肝脏和全身VLDL代谢具有抑制作用。除了对肝脏直接影响外, Hackl等<sup>[24]</sup>最近研究表明,大脑瘦素通过促进肝TG输出和抑制肝脏脂肪从头合成来抑制脂肪变性,且不受体质量和食物摄入量变化的影响。对雄性大鼠脑室内立体定向注射瘦素后,可影响肝脂质代谢,但腹腔注射瘦素对肝脂质水平无影响。因此,通过瘦素在肝脏中的特异性作用和肝脏迷走神经支配瘦素在CNS中的信号传导可调节全身脂质代谢。

## 3 瘦素和非酒精性脂肪性肝病

肝脏通过合成糖原在机体能量平衡中发挥核心作用,在禁食和其他分解代谢状态,需要骨骼肌、大脑或心脏等器官参与,脂肪被不断地从脂肪组织运输到肝脏和骨骼肌,或从肝脏运输到脂肪组织和骨骼肌。这种脂肪-肝-肌肉的相互关系是调节葡萄糖和脂质代谢的关键。有研究证明,小鼠禁食16 h会导致血清非酯化脂肪酸增加,从而导致肝脏脂质的积累增加近3倍。脂质营养不良可能会导致肝脏中脂质的异位累积<sup>[25]</sup>。同样,由于应对过剩能量的能力受损而导致的脂质过剩会促进NAFLD发展<sup>[26,27]</sup>。胰岛素抵抗、肥胖和代谢综合征通常是NAFLD的潜在危险因素,而这些疾病病理生理常存在相关性。

NAFLD是一种肝脏脂肪以TG形式过度积累(组织学上占肝细胞> 5%)的疾病<sup>[28]</sup>,且没有过量饮酒或其他已知的肝脏病因。NAFLD患者除

了肝脏脂肪过量外,如还存在炎症坏死并伴有不同程度纤维化,即为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)<sup>[29]</sup>。单纯性脂肪变性被认为是一种良性疾病,可逆、无症状,很少有临床并发症,但它是进展为NASH的起点,随后发生肝硬化、肝衰竭和HCC的风险增加。通过膳食模型、遗传模型和膳食-遗传组合模型等动物模型可观察到WAT和肝脏间的相互作用,对于深入了解NAFLD的发展机制具有重要作用<sup>[30]</sup>。

Polyzos等<sup>[31]</sup>一项荟萃分析共纳入了33项研究,包括2612例研究对象(775例对照和1837例NAFLD患者),研究表明NAFLD患者、单纯性脂肪变性(simple steatosis, SS)患者和NASH患者的循环瘦素水平均高于各自对照组,NASH患者的循环瘦素水平高于SS患者。这项荟萃分析提示循环瘦素可能是一种用于评估NASH预后的因子。同一研究小组曾发现,血液循环中瘦素水平升高与NAFLD严重程度有关,纤维化程度高、小叶或门静脉炎症NAFLD患者的循环瘦素水平更高。尽管大多数研究显示瘦素水平与NAFLD的发生呈正相关,但2019年的一项综述强调瘦素水平似乎受年龄、性别和体脂百分比的影响<sup>[32]</sup>,因此,作者建议在未来研究中应对这些因素加以调整。也有一些介入性研究测量瘦素水平后得出结论,通过改变生活方式或减肥手术减轻体质量后,循环瘦素水平与体重指数(body mass index, BMI)均下降<sup>[31]</sup>。值得注意的是,生酮饮食治疗NAFLD的有效性与血浆瘦素浓度降低导致的肝脏线粒体氧化还原状态增加和肝脏柠檬酸合成酶含量降低有关<sup>[33]</sup>,成年NAFLD患者补充维生素E可导致瘦素水平降低<sup>[34]</sup>,其他药物对NAFLD人群瘦素水平的影响尚无定论。

瘦素也可用于脂肪营养不良患者的治疗。脂肪组织减少可导致低瘦素血症,瘦素治疗可减少新生脂肪,改善肝脏脂肪变性和血脂异常<sup>[35]</sup>。尽管已发现瘦素类似物可保持抗脂肪变性的作用,但缺乏潜在的抗炎症和纤维化作用,这对于NAFLD的治疗至关重要。

#### 4 瘦素在肝硬化中的作用

已有多项研究对肝硬化患者和健康对照组的瘦素水平进行了比较,其中一些研究表明肝硬化患者瘦素水平升高<sup>[36-38]</sup>,另外一些研究表明肝硬化患者瘦素水平降低<sup>[39,40]</sup>,还有研究提示肝硬化患者的瘦素水平不变<sup>[41,42]</sup>。提示瘦素水平与BMI和营养状态密切相关,而与肝功能无关。一项前瞻性、多中心研究纳入了BMI  $\geq 26 \text{ kg/m}^2$ 、代偿性肝硬化和门脉高压症的患者,为期16周的生活方式强化干预计划降低了患者体质量、门脉高压和全身瘦素水平,但

Child-Pugh评分和MELD评分无改善,表明血清瘦素水平与疾病活动临床评分间无相关性<sup>[43]</sup>。

#### 5 瘦素在肝癌中的作用

由于肥胖、炎症和HCC间的强相关性,瘦素可能在促进慢性炎症状态下的肿瘤进展中发挥作用<sup>[44]</sup>。瘦素表达水平与增殖标志蛋白Ki67同HCC细胞增殖呈正相关<sup>[45]</sup>。此外,雌二醇及其受体可通过抑制细胞增殖和刺激细胞凋亡来拮抗瘦素在HepG2细胞中的致癌作用<sup>[46]</sup>。以上研究均提示瘦素在HCC发展和(或)进展中具有激活和(或)抑制作用。

瘦素对HCC的抑制与瘦素干扰免疫系统有关。在异种移植模型中,瘦素通过诱导自然杀伤细胞的增殖和激活显著抑制了HCC的发展<sup>[45]</sup>。同样,另一项研究表明肝癌细胞可通过分泌瘦素下调Treg活性促进CD8<sup>+</sup> T细胞应答,从而增强抑制肝癌的作用。在大鼠H4IIE肝癌细胞和H4IIE来源的肝癌细胞中,瘦素通过p38丝裂原活化蛋白激酶依赖的信号转导通路抑制肝癌细胞的体外生长<sup>[47]</sup>。近年来,体外研究发现瘦素衍生肽(leptin-derived peptide, OB3)可抑制磷脂酰肌醇3激酶通路,降低HCC细胞中瘦素诱导的促炎基因的表达<sup>[48]</sup>。

大多数证据表明瘦素是一种肿瘤促进因子,对HCC有促进作用。HCC发生在炎症性肿瘤微环境中,其中白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)通过其反式信号通路成为HCC发展的关键介质。瘦素通过促进IL-6的表达及共享的信号转导通路相互作用。研究表明,在二乙基亚硝胺诱导的IL-6R $\alpha$ 缺陷小鼠中,肝脏LEPRs的额外消融可减轻HCC负担<sup>[49]</sup>。体外实验已证实瘦素可通过刺激DNA合成和增强有丝分裂活性诱导肝癌细胞增殖<sup>[50]</sup>,并通过JAK/STAT、ERK和PI3K/AKT信号转导通路促进肝细胞的侵袭和迁移<sup>[51]</sup>,其也可通过调节人类端粒酶逆转录酶在HCC发展中而发挥关键作用<sup>[52]</sup>。此外,瘦素可通过下调Janus激酶2依赖的Bax蛋白和上调cyclin D1发挥抗凋亡作用<sup>[53]</sup>;瘦素还可增加胆管癌细胞的增殖和转移潜能<sup>[54]</sup>,并通过诱导蛋氨酸腺苷转移酶2A和2 $\beta$ 对HepG2细胞显示出有丝分裂活性<sup>[55]</sup>。另一方面,在正常和脂肪变性小鼠的血浆和肝组织裂解液中可检测到瘦素和趋化因子(C-X-C基序)配体(CXCL1、CXCL2和CXCL16),进一步表明瘦素在体外直接促进肝细胞增殖<sup>[56]</sup>。同样, Ma等<sup>[57]</sup>研究表明瘦素缺乏小鼠的脂质代谢失调导致肝内CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞的选择性损失,而不是CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞加速HCC的发生过程。有趣的是,尽管ob/ob小鼠缺乏瘦素,也表现出肝细胞增殖活性增加和肝细胞凋亡抑制。

瘦素可导致血管生成增加在大鼠中已被证实,

其中瘦素介导的新生血管与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在NASH肝纤维化和HCC发生发展中发挥重要作用<sup>[58]</sup>。此外,瘦素通过缺氧诱导因子1 $\alpha$ 的非氧依赖性激活上调星状细胞中VEGF的表达。因此,NASH实验组中瘦素作用缺乏减少了血管生成和肿瘤灶形成<sup>[59]</sup>。在人类HCC中,LEPRs和瘦素表达水平较高,低分化的HCC同时存在较高的血管化和LEPRs表达<sup>[60]</sup>。

2012年,Feldman等<sup>[61]</sup>提供了瘦素-肿瘤起始干细胞(tumor initiation stem cells, TISC)信号轴在促进肥胖诱导的肿瘤生长中起核心作用的证据。TISC是高度恶性细胞,已被确定为具有恶性进展的关键驱动因子,并与胚胎干细胞具有相似之处。随后研究发现LPS-TLR4-NANOG和Leptin-Ob-R-STAT3通路间的相互作用对于增强肿瘤细胞因子在恶性肿瘤发展和转移中的作用至关重要<sup>[62]</sup>。此外,血清瘦素被认为是HCC的肿瘤标志物<sup>[63,64]</sup>。事实上,术后血清瘦素水平升高是I/II期HCC复发的危险因素<sup>[65]</sup>。同样,肝细胞癌组织中LEPR表达与预后呈正相关,与血管侵袭呈负相关,可能对HCC的预后有一定预测价值<sup>[66]</sup>。

## 6 瘦素和慢性病毒性肝炎

常见的病毒性肝炎包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎,瘦素可通过联系营养状况和感染反应来控制全身免疫防御<sup>[67]</sup>,血清瘦素水平随肝功能恶化而升高<sup>[68,69]</sup>。有研究表明,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者血清瘦素水平较高<sup>[70]</sup>;也有研究表明肝硬化、非肝硬化或慢性丙型肝炎(chronic C hepatitis, CHC)患者血清瘦素水平与肝损伤程度无相关性<sup>[71,72]</sup>。对于CHC患者,瘦素与性别、BMI和年龄的关系也存在争议<sup>[73-75]</sup>,有研究表明血清瘦素水平与女性、BMI和年龄呈正相关,但在脂肪变性患者、基因型3型HCV感染者或肝硬化患者中,血清瘦素水平与这些参数无相关性<sup>[70,74,76,77]</sup>。综上,由于患者病因、各项研究的队列规模及潜在的混杂因素等差异,瘦素与慢性病毒性肝炎的相关性尚无定论,但有足够的数据支持瘦素在慢性病毒性肝炎中具有重要作用。

## 7 瘦素在肝脏再生过程中的作用

肝脏再生是临床医生和科研人员研究多年的生物过程之一,直到今天,肝脏是唯一在部分切除和(或)肝损伤后可显示出再生能力的内脏器官,其具体的修复机制仍尚未完全明确。目前已知有许多信号转导通路共同作用以促进再生反应的进展,同时维持肝功能<sup>[78]</sup>。在这些分子途径中,有证据支持瘦素信号通路参与整个肝脏再生过程。

该领域最丰富的结果来自于对啮齿动物肝脏损

伤模型的研究,这些模型中有些是通过三分之二肝部分切除术(partial hepatectomy, PHx)造模,有些是通过CCl<sub>4</sub>或饮食调整造模。研究表明,与对照组相比,合并NAFLD的ob/ob小鼠模型在PHx或毒性损伤后表现出肝再生受损,这种损伤表现为有丝分裂和非增殖肝细胞表型DNA合成受损和延迟,在db/db小鼠和fa/fa大鼠中也有类似结果<sup>[76]</sup>;另一种可能机制与db/db小鼠脂肪肝中表皮生长因子受体下降有关。同样,fa/fa大鼠PHx后,脂肪变性对肝再生参数有负面影响,表现为再生肝体积减少或有丝分裂指数降低。然而,脂肪变性本身并不足以破坏再生过程,因为在其他肝脂肪变性模型大鼠中,PHx后未观察到增殖反应的显著差异。肥胖fa/fa大鼠中观察到的肝再生不足可能是由于缺乏瘦素受体,导致葡萄糖转运到肝细胞和没有足够能量增殖的细胞障碍。此外,PHx后必需氨基酸的可用性也可能降低。因此,良好的糖代谢和平衡的脂肪因子表达似乎对预防PHx后的肝脏再生失败至关重要。

虽然肝脏脂肪变性对肝脏再生的损害并非至关重要,但有研究表明,短暂性肝脂肪生成是再生过程中特定调控的步骤<sup>[79]</sup>。此外,在野生型小鼠肝脏再生过程中,生理补充瘦素可抑制肝细胞脂肪积累和受损肝细胞的增殖。后续在动物模型中进行的器官/细胞特异性瘦素敲除将为研究者提供更多关于再生过程中涉及的特定分子机制的信息。在急性或慢性肝衰竭时,器官移植是唯一的治疗选择。血清瘦素和其他生长因子水平早期升高可能与PHx后肝脏再生加速有关。然而,肝脏供体有限以及移植后的排斥反应使开发替代疗法尤为重要。深入研究瘦素在肝脏再生中的作用有助于将其应用于再生医学领域。

## 8 总结与展望

自瘦素被发现以来,已有大量证据表明其在肝脏疾病中发挥作用,瘦素可抗脂肪变性、减少脂质积累和脂肪毒性,其还具有促炎作用,可刺激纤维生成,该现象可用“阈值效应”来解释,即不同瘦素水平会导致有益或有害结果<sup>[80]</sup>。研究人员一直致力于确定瘦素治疗的正确剂量和血中瘦素浓度的阈值,然而,鉴于瘦素的多效性,目前尚无明确结论。尽管一些研究已经阐明了瘦素通路以一种特定方式缺失(主要在CNS)可影响肝脏中的糖脂代谢,希望后续可通过诱导转基因动物模型取得数据,以了解瘦素在肝脏疾病中的具体分子作用机制。大量瘦素靶点及其所涉及的不同途径可解释不同的代谢效应,这些效应最终使生物体能够适应不同的营养情况。尽管在动物模型研究中有广泛证据表明瘦素与NAFLD/NASH的发展有关,但瘦素

在人体中的作用仍需更多研究<sup>[81]</sup>,如使用瘦素或瘦素拮抗剂的介入和对照研究可能有助于阐明其在NAFLD中的作用,并评估其作为疾病治疗或生物标志物的潜在用途,而不是描述性结果。此外,对瘦素独立于肥胖生理作用的认识也有待提高<sup>[82]</sup>。

## 参考文献

- [1] HUMMEL K P, DICKIE M M, COLEMAN D L. Diabetes, a new mutation in the mouse[J]. *Science*, 1966, 153(3740): 1127-1128.
- [2] COLEMAN D L. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice[J]. *Diabetologia*, 1978, 14(3): 141-148.
- [3] CONDE J, SCOTECHE M, GÓMEZ R, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity[J]. *Biofactors*, 2011, 37(6): 413-420.
- [4] TARTAGLIA L A, DEMBSKI M, WENG X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R[J]. *Cell*, 1995, 83(7): 1263-1271.
- [5] GROHMANN M, WIEDE F, DODD G T, et al. Obesity drives STAT-1-dependent NASH and STAT-3-dependent HCC[J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1289-1306.
- [6] CARON A, DUNGAN L H M, CASTORENA C M, et al. POMC neurons expressing leptin receptors coordinate metabolic responses to fasting via suppression of leptin levels[J]. *Elife*, 2018, 3(7): e33710.
- [7] FRIEDMAN J M. Leptin and the endocrine control of energy balance[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(8): 754-764.
- [8] MARTINEZ S N. There and back again: leptin actions in white adipose tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6039.
- [9] ALLEN A M, THERNEAU T M, LARSON J J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1726-1736.
- [10] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER T B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.
- [11] LI A A, AHMED A, KIM D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(2): 168-178.
- [12] DANFORD C J, LAI M. NAFLD: a multisystem disease that requires a multidisciplinary approach[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10(4): 328-329.
- [13] TARGHER G. What's past is prologue: history of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolites*, 2020, 10(10): 397.
- [14] CARON A, LEE S, ELMQUIST J K, et al. Leptin and brain-adipose crosstalks[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(3): 153-165.
- [15] KWON O, KIM K W, KIM M S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(7): 1457-1477.
- [16] MANCEAU R, MAJEUR D, ALQUIER T. Neuronal control of peripheral nutrient partitioning[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(4): 673-682.
- [17] LI R J W, ZHANG S Y, LAM T K T. Interaction of glucose sensing and leptin action in the brain[J]. *Mol Metab*, 2020, 39: 101011.
- [18] COPPARI R, ICHINOSE M, LEE C E, et al. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(1): 63-72.
- [19] HUO L, GAMBER K, GREELEY S, et al. Leptin-dependent control of glucose balance and locomotor activity by POMC neurons[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(6): 537-547.
- [20] BANKS W A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity[J]. *Curr Pharm Des*, 2001, 7(2): 125-133.
- [21] HUANG W, DEDOUSIS N, BANDI A, et al. Liver triglyceride secretion and lipid oxidative metabolism are rapidly altered by leptin in vivo[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(3): 1480-1487.
- [22] MIYAMOTO L, EBIHARA K, KUSAKABE T, et al. Leptin activates hepatic 50-AMP-activated protein kinase through sympathetic nervous system and  $\alpha$ 1-adrenergic receptor: a potential mechanism for improvement of fatty liver in lipodystrophy by leptin[J]. *Biol Chem*, 2012, 287(48): 40441-40447.
- [23] IPSEN D H, LYKKESFELDT J, TVEDEN N P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(18): 3313-3327.
- [24] HACKL M T, FÜRNSINN C, SCHUH C M, et al. Brain leptin reduces liver lipids by increasing hepatic triglyceride secretion and lowering lipogenesis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2717.
- [25] PATNI N, GARG A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 522-534.
- [26] 赵彩彦, 王亚东, 周俊英. 瘦素及其受体在非酒精性脂肪性肝炎发病机制中的作用[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2008, 1(1): 18-23.
- [27] BOSY-WESTPHAL A, BRAUN W, ALBRECHT V, et al. Determinants of ectopic liver fat in metabolic disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2019, 73(2): 209-214.
- [28] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-2273.
- [29] ARMSTRONG M J, ADAMS L A, CANBAY A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2013, 59(3): 1174-1197.
- [30] GARIANI K, PHILIPPE J, JORNAYVAZ F R. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside[J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39(1): 16-26.
- [31] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review[J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 60-78.
- [32] HAGHGOO S M, SHARAFI H, ALAVIAN S M. Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(5): 577-610.
- [33] LUUKKONEN P K, DUFOUR S, LYU K, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(13): 7347-7354.
- [34] VADARLIS A, ANTZA C, BAKALLOU D R, et al. Systematic review with meta-analysis: The effect of vitamin E supplementation in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(2): 311-319.
- [35] BAYKAL A P, PARKS E J, SHAMBUREK R, et al. Leptin decreases de novo lipogenesis in patients with lipodystrophy[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(14): e137180.
- [36] BOLUKBAS F F, BOLUKBAS C, HOROZ M, et al. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: A case controlled study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2004, 4: 23.
- [37] MCCULLOUGH A J, BUGIANESI E, MARCHESINI G, et al. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(4): 947-953.
- [38] LIN S Y, WANG Y Y, SHEU W H. Increased serum leptin concentrations correlate with soluble tumour necrosis factor receptor levels in patients with cirrhosis[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2002, 57(6): 805-811.
- [39] KASZTELAN S B, SURDACKA A, SLOMKA M, et al. Association of serum adiponectin, leptin, and resistin concentrations with the severity of liver dysfunction and the disease complications in alcoholic liver disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 148526.
- [40] ATASEVEN H, BAHCECIOGLU I H, KUZU N, et al. The levels of ghrelin, leptin, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV infection[J]. *Mediators Inflamm*, 2006, 2006(4): 78380.
- [41] SADIK N A, AHMED A, AHMED S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(4): 311-321.
- [42] ONODERA K, KATO A, SUZUKI K. Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: Relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic diurnal profiles[J]. *Hepatol Res*, 2001, 21(3): 205-212.
- [43] BERZIGOTTI A, GARCIA T G, BOSCH J, et al. Obesity is an

- independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*,2011,54(2):555-561.
- [44] SCHUPPAN D, SURABATTULA R, WANG X Y. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH[J]. *Hepatology*,2018,68(2):238-250.
- [45] SHARMA D, WANG J, FU P P, et al. Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Hepatology*,2010,52(5):1713-1722.
- [46] SHEN M, SHI H. Estradiol and estrogen receptor agonists oppose oncogenic actions of leptin in HepG2 cells[J]. *PLoS One*,2016,11(3):e0151455.
- [47] THOMPSON K J, LAU K N, JOHNSON S, et al. Leptin inhibits hepatocellular carcinoma proliferation via p38-MAPK-dependent signalling[J]. *HPB (Oxford)*,2011,13(4):225-233.
- [48] HO Y, WANG S H, CHEN Y R, et al. Leptin-derived peptides block leptin-induced proliferation by reducing expression of pro-inflammatory genes in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Food Chem Toxicol*,2019,133:110808.
- [49] MITTENBUHLER M J, SPRENGER H G, GRUBER S, et al. Hepatic leptin receptor expression can partially compensate for IL-6Ralpha deficiency in DEN-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Metab*,2018,17:122-133.
- [50] ZHOU J, LEI W, SHEN L, et al. Primary study of leptin and human hepatocellular carcinoma in vitro[J]. *World J Gastroenterol*, 2008,14(18):2900-2904.
- [51] SAXENA N K, SHARMA D, DING X, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Res*,2007,67(6):2497-2507.
- [52] STEFANOU N, PAPANIKOLAOU V, FURUKAWA Y, et al. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase[J]. *BMC Cancer*,2010,10:442.
- [53] CHEN C, CHANG Y C, LIU C L, et al. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway[J]. *Endocr Relat Cancer*,2007,14(2):513-529.
- [54] FAVA G, ALPINI G, RYCHLICKI C, et al. Leptin enhances cholangiocarcinoma cell growth[J]. *Cancer Res*,2008,68(16):6752-6761.
- [55] RAMANI K, YANG H, XIA M, et al. Leptin's mitogenic effect in human liver cancer cells requires induction of both methionine adenosyltransferase 2A and 2B[J]. *Hepatology*,2008,47(2):521-531.
- [56] VANSANUN M N, MENDONSA A M, LEE G D. Hepatocellular proliferation correlates with inflammatory cell and cytokine changes in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*,2013,8(9):e73054.
- [57] MA C, KESARWALA A H, EGGERT T, et al. NAFLD causes selective CD4<sup>+</sup> T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis[J]. *Nature*,2016,531(7593):253-257.
- [58] KITADE M, YOSHIJI H, KOJIMA H, et al. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats[J]. *Hepatology*,2006,44(4):983-991.
- [59] ALEFFI S, PETRAI I, BERTOLANI C, et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*,2005,42(6):1339-1348.
- [60] RIBATTI D, BELLONI A S, NICO B, et al. Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma[J]. *Peptides*,2008,29(9):1596-1602.
- [61] FELDMAN D E, CHEN C, PUNJ V, et al. Pluripotency factor-mediated expression of the leptin receptor (OB-R) links obesity to oncogenesis through tumor-initiating stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2012,109(3):829-834.
- [62] UTHAYA KUMAR D B, CHEN C L, LIU J C, et al. TLR4 signaling via NANOG cooperates with STAT3 to activate twist1 and promote formation of tumor-initiating stem-like cells in livers of mice[J]. *Gastroenterology*,2016,150(3):707-719.
- [63] DUAN X F, TANG P, LI Q, et al. Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*,2013,133(8):1776-1783.
- [64] WANG Y Y, LIN S Y. Leptin in relation to hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis[J]. *Horm Res*,2003,60(4):185-190.
- [65] WATANABE N, TAKAI K, IMAI K, et al. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment[J]. *J Clin Biochem Nutr*,2011,49(3):153-158.
- [66] WANG S N, CHUANG S C, YEH Y T, et al. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Pathol*,2006,59(12):1267-1271.
- [67] MAURYA R, BHATTACHARYA P, DEY R, et al. Leptin functions in infectious diseases[J]. *Front Immunol*,2018,9:2741.
- [68] ALTI D, SAMBAMURTHY C, KALANGI S K. Emergence of leptin in infection and immunity: scope and challenges in vaccines formulation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2018,8:147.
- [69] 于清华, 姜平, 初蕾蕾. 慢性乙型肝炎患者脂联素和瘦素检测的临床意义[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2014,6(4):19-21.
- [70] KORAH T E, EL-SAYED S, ELSHAFFIE M K, et al. Significance of serum leptin and adiponectin levels in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus associated hepatic steatosis and fibrosis[J]. *World J Hepatol*,2013,5(2):74-81.
- [71] GONZÁLEZ-REIMERS E, LÓPEZ-PRIETO J, QUINTERO-PLATT G, et al. Adipokines, cytokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis[J]. *World J Hepatol*,2016,8(1):74-82.
- [72] NKONTCHOU G, BASTARD J P, ZIOL M, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2010,53(5):827-833.
- [73] MYERS R P, MESSOUS D, POYNARD T, et al. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C[J]. *Can J Gastroenterol*,2007,21(5):289-294.
- [74] ROMERO-GÓMEZ M, CASTELLANO-MEGIAS V M, GRANDE L, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C[J]. *Am J Gastroenterol*,2003,98(5):1135-1141.
- [75] MANOLAKOPOULOS S, BETHANIS S, LIAPIS C, et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: A prospective study[J]. *BMC Gastroenterol*,2007,7:17.
- [76] LECLERCQ I A, VANSTEENBERGHE M, LEBRUN V B, et al. Defective hepatic regeneration after partial hepatectomy in leptin-deficient mice is not rescued by exogenous leptin[J]. *Lab Invest*,2006,86(11):1161-1171.
- [77] LIU Z W, ZHANG N, HAN Q Y, et al. Correlation of serum leptin levels with anthropometric and metabolic parameters and biochemical liver function in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *World J Gastroenterol*,2005,11(22):3357-3362.
- [78] GILGENKRANTZ H, COLLIN H A. Understanding liver regeneration: from mechanisms to regenerative medicine[J]. *Am J Pathol*,2018,188(6):1316-1327.
- [79] SHTEYER E, LIAO Y, MUGLIA L J, et al. Disruption of hepatic adipogenesis is associated with impaired liver regeneration in mice[J]. *Hepatology*,2004,40(6):1322-1332.
- [80] MARTÍNEZ-UNÁ M, LÓPEZ-MANCHEÑO Y, DIÉGUEZ C, et al. Unraveling the role of leptin in liver function and its relationship with liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(24):9368.
- [81] CHRYSAFIFI P, PERAKAKIS N, FARR O M, et al. Leptin alters energy intake and fat mass but not energy expenditure in lean subjects[J]. *Nat Commun*,2020,11(1):5145.
- [82] FLIER J S, MARATOS F E. Leptin's physiologic role: does the emperor of energy balance have no clothes[J]. *Cell Metab*, 2017,26(1):24-26.

收稿日期: 2021-07-11

冯娟, 何方平. 瘦素对肝脏代谢的作用及与肝病的关系[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022,14(3):22-27.