

TSH 相关的特异性差异对 TSH IMA 的临床应用影响不大。

与 TSH 无关的特异性下降在使用单抗的 IMA 更易发生, 常见现象是 TSH 含量异常升高。由于低水平 TSH 的检测信号很低, 所以 TSH 含量越低, 干扰越大, 并导致错误的 TSH 报告(并非一定升高, 也许仅仅是个不恰当的“正常”)。

与 TSH 无关的特异性下降的原因很多, 嗜异性抗体的干扰是目前公认的一种, 表现是 TSH 值与临床症状或 FT₄ 等其他指标结果不一致。虽然厂商把鼠血浆或 IgG 片段加入分析系统以降低嗜异性抗体的干扰, 但并非总是有效。与 TSH 无关的特异性下降还包括非 TSH 血浆成分、分析前因素、使用的样品容器及暴露在周围环境温度中的时间长短等因素。这些因素的判断很困难^[9], 所引起的特异性下降也很微妙, 既可出现信号升高及异常抬高 TSH 值, 又可出现 TSH 值降低(在肝素污染时)。

两种特异性下降都会导致临床处置失误。非特异干扰常由医生发现 TSH 结果与病人临床状况不符而被首先注意。如怀疑其存在, 建议按以下方案处理:

- (1) 检查标本后重复实验。
- (2) 稀释后查平行性。
- (3) 用不同 TSH 测定方法核查结果的一致性。
- (4) 病人新抽标本再查。
- (5) 检查经生理因素(如 TRH 刺激或甲状腺激素抑制)适当调整后的 TSH 水平。

参考文献:

- [1] Rege V, Mojiminiyi O, Wilcox H, et al. Comparison of kodak amerlite FT₄ and TSH-30 with T₄ and TSH as first-line thyroid function tests [J]. *J Nucl Med*, 1996, 29: 1-4.
- [2] Goodwin TW, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production human chorionic gonadotropin [J]. *Clin Obstetrics Gynecol*, 1997, 40(1): 32.
- [3] Maria SC, Montserrat M, Rocio A, et al. Analytical and clinical evaluation of TSH and thyroid hormones by electrochemiluminescent immunoassays [J]. *Clin Biochem*, 1999, 32(6): 395-403.
- [4] Spencer CA, Lopresti JS, Nicoloff JT, et al. Multiphasic TSH responses to thyroid hormone administration in man [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 854-859.
- [5] Fraser CC, Petersen PH. Desirable standards for laboratory tests if they are to fulfill medical needs [J]. *Clin Chem*, 1993, 39: 1447-1455.
- [6] Rasmussen AK, Hilsted L, Perrild H, et al. Discrepancies between thyrotropin (TSH) measurement by four sensitive immunometric assay [J]. *Clin Chim Acta*, 1997, 259: 117-128.
- [7] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin(TSH) assays [J]. *Clin Chem*, 1996, 42(1): 140-145.
- [8] Trojan J, Schaaf L, Weis G, et al. Isolation and characterization of different subfractions of human serum thyrotropin (hTSH) [J]. *Exp Clin Endocrinol*, 1994, 102: 33-37.
- [9] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyn M, et al. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays for thyrotropin(TSH): impact on reliability of measurement of subnormal concentration [J]. *Clin Chem*, 1995, 41: 367-374.

文章编号: 1001-098X(2002)02-0060-04

瘦素和体重调节反馈模式的研究

雷呈志

摘要: 瘦素 (Leptin) 被认为是一种外周组织反映脂肪量的信号, 反馈作用于中枢神经系统。近年来, 瘦素的负反馈系统已被部分揭示。下丘脑调节食欲和代谢的中枢受多种分子的协同作用, 包括瘦素、神经肽 Y (NPY), 前阿片类黑色素原 (POMC) 等。根据已有的对瘦素的理解, 建立一个关于瘦素负反馈的模型, 可加深了解体内食欲和能量平衡调节机制。

关键词: 瘦素; 神经肽 Y; 前阿片类黑色素皮质素

中图分类号: R446.6 **文献标识码:** A

Studies on leptin and its feedback system for weight regulation

LEI Cheng-zhi

(Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: Recently the hormone leptin has been regarded as hormonal signal linking adipose tissue status with a number of key central nervous system circuits. The role of leptin and its feedback system in man is partly revealed. Hypothalamic centers appear to control appetite, metabolic rate and activity level in a co-ordinate manner. Within the hypothalamus, known weight regulatory molecules include leptin, neuropeptide Y and POMC. We integrated new information into a revised model for understanding this important regulatory process. Our model of energy homeostasis propose that the interaction of leptin with various neuroendocrine pathway in the brain and in the periphery to affect food-take.

Key words: leptin; neuropeptide Y; pro-opiomelanocortin

1950年Dikie等报道,克隆的一种隐性突变体与肥胖相关,随后发现ob/ob鼠,表明在脂肪组织中有作用于下丘脑调节体重的激素物质。1994年Zhang等成功定向克隆出肥胖基因(ob gene),并发现其表达产物——瘦素(leptin)。1995年Tartaglia完成瘦素受体(LEPR)基因的克隆。

1 瘦素和瘦素受体

瘦素是肥胖基因ob编码的信号因子,主要由白色脂肪细胞分泌,并进入血循环,在肾脏中被清除,血液中的半衰期大约为90 min^[1]。它是一种亲水性蛋白激素,分子质量为14000~16000,脂肪细胞mRNA翻译的瘦素前体含167个氨基酸,其中氨基端的21个氨基酸为信号序列,跨膜转运前被酶切除。缺乏瘦素的ob/ob鼠表现为肥胖、食量增加、高胰岛素血症、高血糖症、胰岛素抵抗、低体温和不育。

鼠4号染色体db基因编码产生瘦素受体,它属于细胞因子受体家族。已知有6种不同的瘦素受体剪接体存在^[2],主要表现为两种形式,长瘦素受体和短瘦素受体。它们的细胞外结构域都含有816个氨基酸,胞内结构域长受体有303个氨基酸,短受体有34个氨基酸。

2 食欲和体重调节的生理反馈模式

2.1 瘦素和脑

收稿日期:2002-01-27

作者简介:雷呈志(1973-),男,山西太原人,山西医科大学第一医院住院医师,现为中国医学科学院放射医学研究所(天津,300192)影像与核医学专业硕士研究生,主要从事激素检测的临床应用研究。

审校者:中国医学科学院协和医科大学放射医学研究所 韩佩珍

外周组织产生的瘦素经主动运输透过血脑屏障,到达下丘脑食欲调节中枢,此过程中发生瘦素与瘦素受体的结合。肥胖鼠血清与脑脊液中瘦素的比值远低于正常鼠,表明透过血脑屏障的瘦素运输率降低是肥胖的因素之一^[3]。瘦素也可在短受体介导下,通过血脑屏障扩散至脑组织。少量瘦素直接注射入鼠脑可产生非常明显的厌食反应,血脑屏障对瘦素运输的限制可稳定瘦素信号系统,反之,如果没有足够的瘦素到达中枢,脑组织不发出饱足感信号,鼠表现为持续性进食。

通过放射性标记的方法可找到脑中瘦素的结合位点,证实下丘脑中的瘦素受体位于表达神经肽Y(NPY)的细胞表面,受瘦素调节的下丘脑核群主要有室旁核、弓状核、腹背下丘脑、中间隆凸。这些核群有突触与副交感神经节前神经元和胆囊收缩素神经元相联系^[4]。瘦素的作用部位表明它与能量代谢和食欲调节有密切关系。

2.2 瘦素

NPY是哺乳动物脑中含量最丰富的神经肽,它是中枢强有力的摄食信号,可以降低棕色脂肪组织对交感神经的敏感性,减少生热反应。鼠体内长期注射NPY可增加脂肪生成酶和乙酰辅酶A脱羧酶的活性,增加血清中甘油三酯的浓度,促进脂肪沉积。中枢NPY直接作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴,提高下丘脑促性腺激素释放激素基因的表达水平,并与促肾上腺皮质激素释放激素协同作用,促进垂体前叶促肾上腺皮质激素(ACTH)的释放,使血清中可的松水平迅速提高。早期关于鼠的NPY与性行为关系的研究表明,其可以抑制性行为,造成生殖力低下和不育。NPY还可改变鼠的24小时生物节

律,改变进食行为不能逆转上述 NPY 的生理作用^[9]。

肥胖鼠的遗传学研究已证明:瘦素基因缺陷的 ob/ob 鼠和瘦素受体变异的 db/db 鼠, 它们都表现为 NPY 基因的高度表达, 提示瘦素的功能缺失可诱导 NPY 的基因表达。用瘦素治疗 ob/ob 鼠造成弓状核 NPY 基因表达水平降低。体外瘦素可抑制糖皮质激素的作用,使下丘脑 NPY 释放减少。上述实验都表明,瘦素可抑制 NPY 的合成和释放^[9]。

近年来发现, NPY 基因剔除后的鼠,其摄食行为、体重、血糖、胰岛素和可的松浓度均未见异常,只是增加了瘦素的抑制食欲作用,可见,瘦素对食欲调节的生理作用的实现不仅仅依赖于 NPY, 还可能存在别的信号因子,而 NPY 也影响瘦素的反应性^[9]。

人体中血清瘦素水平与基础的胰岛素水平相关^[11]。禁食和进食后造成瘦鼠体内胰岛素水平的变化与脂肪细胞中瘦素水平变化相一致。胰岛素促进瘦素在细胞浆网状结构中的运输,有利于瘦素从脂肪细胞中释放^[12]。可见,胰岛素浓度的改变可作为协同刺激因子改变瘦素的表达水平。

实验表明:瘦素可抑制血糖诱发的胰岛素分泌作用。在瘦素和胰岛素间存在负反馈模式^[13]。瘦素基因缺乏的 ob/ob 鼠和瘦素受体丧失的 db/db 鼠都表现为高胰岛素血症和胰岛素抵抗,通过肝脏和肝外组织瘦素调节胰岛素的作用,抑制骨骼肌中胰岛素诱导的生糖反应。

药物诱导的糖尿病鼠体内缺乏胰岛素,它们的下丘脑中 NPY 水平增高,并伴有过度进食,注射胰岛素后,下丘脑中室旁核和弓状核中 NPY 量下降。禁食时血胰岛素浓度减少,同时表现出 NPY 浓度的上升,表明低浓度的胰岛素可增加 NPY 的合成。2-脱氧葡萄糖可降低葡萄糖的利用,增加 NPY 在中枢的表达,胰岛素调节 NPY 的活性可能通过此途径实现^[14]。

综上所述,瘦素、胰岛素、神经肽 Y 三种信号蛋白在生物体内相互作用,构成一个假设存在的反馈三角模式(见图 1),调节食欲和能量平衡系统以及与之密切相关的应激系统、生殖系统等。其中进一步的分子水平的研究仍待进展。

2.3 瘦素和前阿片黑色皮质素、黑色素浓集素、促黑色素细胞激素

前阿片黑色皮质素(POMC)存在于大脑、垂体、皮肤、胰腺和睾丸等多种组织中,金硫葡萄糖和谷氨

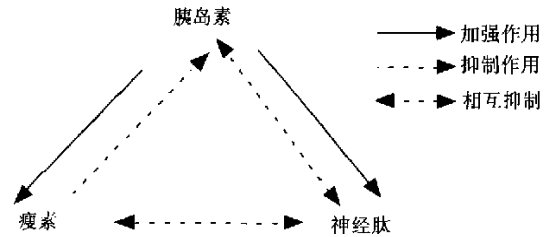


图 1 胰岛素、瘦素和神经肽三者间的作用模式

酸钠诱导的鼠弓状核 POMC 的缺乏可导致肥胖,证实了 POMC 神经元参与体重调节^[15]。用蛋白水解酶切割 POMC,可产生 α -促黑色素细胞激素(α -MSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和 β -内啡呔。

α -MSH 是 POMC 的水解产物之一, 主要在弓状核神经元中合成。啮齿动物脑室中注射 α -MSH 可抑制进食,并拮抗阿片肽的促食欲作用。在下丘脑中存在高浓度的 α -MSH, 弓状核 α -MSH 神经元有突触与下丘脑核群相联系,这些下丘脑核群与食欲和能量平衡调节密切相关,此外,弓状核可接受 α -MSH 和食欲抑制肽(CART)信号,激活脊髓交感节前神经元,调节能量消耗^[16]。

黑色素浓集素(MCH)在能量平衡和食欲调节中有重要作用,是功能性的 MSH 拮抗剂^[17,18]。鼠脑室内注射 MCH 可促进食物的消化和进食,可见, MCH 和 MSH 在食欲调节中具相反作用, ob/ob 鼠表现为 MCH 过度表达,它与 NPY 表达相似。

瘦素作为外周组织反映脂肪量的信号,在下丘脑中与 POMC、MCH、MSH 神经元有着密切的联系,经过信号的反馈机制调节能量平衡。禁食造成的低瘦素水平和瘦素受体基因的缺陷都降低 POMC 的表达,经瘦素治疗可恢复。用 α -MSH 的拮抗剂作用于黑色素受体 IV 能够阻断瘦素的胃肠抑制作用,这表明黑色素激素系统,在联系瘦素和中枢神经系统间有非常重要的意义(见图 2)。



图 2 瘦素和黑色素激素间的作用

2.4 瘦素与糖皮质激素、NPY

ob/ob、db/db 肥胖鼠和下丘脑核群损害鼠经肾上腺切除术后,食物摄取恢复正常,胰岛素抵抗消失,高血糖降低,肌肉量增加,身体生长加快,从而证明肾上腺产生的糖皮质激素与肥胖密切相关,

它与瘦素间有相互调节机制存在。小鼠切除肾上腺后,瘦素减轻体重和抑制食欲的生理作用加强,体内注射糖皮质激素可恢复。糖皮质激素可能作为瘦素的负调节因子存在。目前认为,肾上腺皮质激素可抑制瘦素向脑组织中转运,并阻断瘦素相关的信号反馈^[1]。

在下丘脑和脑干部位, NPY 神经元和糖皮质激素受体有密切联系。下丘脑弓状核为 NPY 主要合成场所。所有的 NPY 神经元都含有糖皮质激素受体。肾上腺切除术后弓状核 NPY 基因表达量降低,支持了内源性糖皮质激素促进 NPY 合成的理论。尽管糖皮质激素影响 NPY 合成的具体路径未完全明了,但目前认为:糖皮质激素间接作用于促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)水平而影响 NPY 合成。注射 CRH 受体拮抗剂到室旁核或者破坏室旁核中的细胞,可增强 NPY 促进食欲的效果,说明 CRH 在室旁核中起着抑制 NPY 的功能。肾上腺切除术后,丧失了糖皮质激素对 CRH 的负反馈作用,导致室旁核中 CRH 水平增高,降低了 NPY 的生理反应性。其他证据显示,糖皮质激素与 II 型糖皮质激素受体结合可增加 NPY 的合成和活性, II 型受体拮抗剂可阻断 NPY 的生理作用。总之,越来越多的实验证据表明,糖皮质激素对 NPY 起正调节作用(见图 3)。

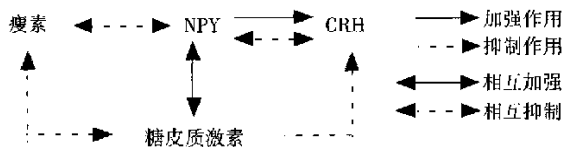


图3 瘦素、糖皮质激素、NPY 和 CRH 间的相互作用

总之,已初步建立的瘦素信号反馈系统的模式,为解释肥胖的发生、发展及治疗肥胖症提供了重要的线索,但是关于瘦素的未知领域还很多,它在人体生理过程中的多种角色未完全明了。人体内各种平衡遵循反馈与调节的方式,其间执行信使功能的分子很多,更多新的信使分子的发现将进一步推动瘦素研究和新理论的建立。

参考文献:

[1] Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, 20: 1120-1126.
 [2] Cwo-Hwa L, Proenca R, Montez, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice[J]. *Nature*, 1996, 379: 632-635.

[3] Emilsson V, Liu YL, Cawthorn MA. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion [J]. *Diabetes*, 1997, 46: 313-316.
 [4] Rowland NE, Morien A, Li BII. The physiology and brain mechanisms of feeding [J]. *Nutrition*, 1996, 12: 626-639.
 [5] Caro J, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance [J]. *Lancet*, 1996, 348: 159-161.
 [6] Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus [J]. *Nature*, 1996, 381: 745.
 [7] Stephens TW, Basinski M, Bristow M, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product [J]. *Nature*, 1995, 377: 530-532.
 [8] Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem [J]. *Endocrinology*, 1997, 138: 839-842.
 [9] Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice [J]. *Diabetes*, 1996, 45: 531-535.
 [10] Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y [J]. *Nature*, 1996, 381: 415-418.
 [11] Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and Menopause on plasma concentrations of leptin [J]. *Clin Endo Met*, 1996, 81: 3424-3427.
 [12] Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration [J]. *Clin Endo Metab*, 1997, 82: 579-584.
 [13] Ishida K, Murakami T, Mizuno, et al. Leptin suppresses basal insulin secretion from rat pancreatic islets [J]. *Regul Pept*, 70: 179-182.
 [14] He B, White BD, Edwards GL. 2-Deoxy-D-glucose and NPY gene expression in the arcuate nucleus and specific brainstem nuclei in the rat [J]. *FASEB J*, 1995, 9: 582.
 [15] Bergen H T, Mizuno T M, Taylor J. Hyperphagia and weight gain after gold-thioglucose relation to hypothalamic neuropeptide Y and proopiomelanocortin [J]. *Endocrinology*, 1998, 139: 4483-4488.
 [16] Blanchard SG, Harris CO, Itoop OR, et al. Agouti antagonism of melanocortin binding and action in the B16F10 murine melanoma cell line [J]. *Biochemistry*, 1995, 34: 10406-10411.
 [17] Qu D, Ludwing DS, Cammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour [J]. *Nature*, 1996, 380: 243-247.
 [18] Ludwing DS, Mountjoy KG, Tatro JB, et al. Melanin-concentrating hormone: a functional melanocortin antagonist in the hypothalamus [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274: E627-E633.
 [19] Banks WA, Kastin AJ, Huang W, et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin [J]. *Peptides*, 1996, 17: 305-311.