

• 综 述 •

Leptin 与免疫应答及老年免疫性疾病

徐小玉 林季 综述 颜光涛 审校

Leptin, 亦称瘦素, 是一种由肥胖基因(ob)编码的激素样细胞因子。它主要由白色脂肪组织产生并释放入血, 它的血浆水平与体脂总量有关^[1], 早期研究发现, Leptin 通过结合下丘脑内的特异受体来影响哺乳动物的摄食行为及能量代谢, 随着研究的不断深入, 还发现 Leptin 参与糖皮质激素合成、胰岛素、CD4⁺ T 淋巴细胞增殖、细胞因子分泌、吞噬作用和突触传导等。此外, Leptin 能调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能, 调控生殖系统成熟、造血功能、血管生成和胎儿发育^[2]。Leptin 在调节免疫应答和炎症反应方面的作用越来越受到重视, 在感染和炎症时 Leptin 表达量的显著变化表明它是调节机体免疫系统的关键细胞因子^[3]。另外, 它对多种老年自身免疫性疾病的发生和发展具有一定的影响, 本文对上述方面的研究进展进行综述。

1 Leptin 及其受体的一般性状

Leptin 的 M_r 为 16 000, 包含 167 个氨基酸, 其结构由 4 个非平行 α 螺旋(A、B、C 和 D)组成, 与螺旋型细胞因子家族结构相似。Leptin 含有两个半胱氨酸(cys96 和 cys146)并形成链间二硫键。这两个 cys 中的任何一个变异均可导致 Leptin 失活, 提示该二硫键对于 Leptin 分子的折叠及其结合受体的功能至关重要^[4]。

Leptin 受体(OB-R)由 db 基因编码, 属于 I 型细胞因子受体家族。根据 OB-R 细胞内氨基酸片段的长短将其分为长型(OB-RL)和短型(OB-RS)^[4], 其中 OB-RL 的胞内区含 302~303 个氨基酸, 是与 Leptin 相互作用的最主要功能受体。Leptin 与 OB-RL 结合后, 能激活 Janus 激酶/信号传导与转录活化子(JAK/STAT)通路, 调控核内 Leptin 效应基因的转录活性, 从而影响多种生理和代谢通路^[5]。

OB-R 在脑、心、骨、肌肉、肾、胎盘、睾丸、卵巢、

肠、肾上腺中均有表达, OB-RS 在淋巴结、肺、子宫中表达水平最高, OB-RL 则在下丘脑表达较多^[6]。另外, 在 T 细胞、血管内皮细胞和 CD34⁺ 的骨髓造血干细胞上也有 OB-RL 的表达^[7]。

2 Leptin 在免疫应答中的作用

在感染、炎症发生时, 血循环中的 Leptin 水平显著升高, 且许多急性期因子, 如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、细菌脂多糖等都可迅速增加 Leptin 水平, 提示 Leptin 是机体免疫应答和防御机制的重要成分。在 Leptin 缺陷小鼠(ob/ob)和 Leptin 受体缺陷小鼠(db/db)均出现不同程度的免疫功能缺陷, 也证明了 Leptin 在免疫应答和炎症反应中发挥重要的调节作用。

2.1 Leptin 与免疫细胞的增殖 ob/ob 或 db/db 小鼠会出现迟发型超敏反应受阻碍、皮肤移植排斥反应受抑制, 而补充外源性 Leptin 后均得到恢复^[8]。这两种小鼠外周循环内淋巴细胞数量显著下降, 由此可推测 Leptin 对淋巴细胞有促增殖的作用。体外实验发现 Leptin 促进 T 细胞的增殖, 它能刺激含有其信号转导受体的 CD4⁺ T 细胞增殖。缺乏 Leptin 的 ob/ob 小鼠, 不仅肥胖, 而且 T 细胞成熟度及其细胞毒性作用均有缺陷, 而补充 Leptin 则可诱导记忆性 T 细胞增殖、分化、成熟和分泌功能性细胞因子。

由于 Leptin 结构与 IL-6 相似, 都能活化 STAT-3, 因而它具有抗细胞凋亡的效应。一些试验表明, Leptin 能直接保护 Leptin 缺失动物的胸腺细胞, 使之减少凋亡, 这种效应可能是通过提高抑制凋亡的 Bcl-2 表达而实现的^[9]。但是在正常免疫状态下, Leptin 水平升高不能显示其对免疫系统的调节作用; 只有免疫抑制状态下, 它的调节作用才得以体现^[10]。Leptin 在非同源刺激因素的共同作用下,

收稿日期: 2007-01-17

基金项目: 国家自然科学基金(No. 30670821), 解放军总医院苗圃基金(No. 06MP83)

作者单位: 100853 北京市, 解放军总医院基础医学所生化研究室

作者简介: 徐小玉, 女, 1983 年 9 月生, 北京市人, 医学学士。E-mail: libra_92574@163.com

通讯作者: 颜光涛, Tel: 010-66937521, E-mail: yan301@263.net

可使混合淋巴细胞反应中的记忆 T 细胞 (CD45RO⁺ CD4⁺) 和自然 T 细胞 (CD45RA⁺ CD4⁺) 的增殖反应明显增强,且其对后者的刺激作用远大于前者。

Leptin 除了对免疫器官中的淋巴细胞有促增殖作用外,对外周血单核细胞也有类似作用。研究表明,此效应是通过蛋白激酶 C 和 NO 依赖的途径实现的^[5]。Leptin 促进淋巴细胞、巨噬细胞和单核细胞的增殖除了通过 OB-R 发挥作用外,还可通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子介导^[4]。此外,Leptin 还能促进树突细胞的分化^[1]。

2.2 Leptin 与免疫细胞的激活 人体多种细胞表面均存在 OB-R,人外周血单核细胞表达一定量的 OB-R,高剂量的 Leptin 通过白细胞膜上的 OB-R 直接激活白细胞的免疫应答。巨噬细胞表面也存在 OB-R,当其 Leptin 结合后,会引发巨噬细胞释放巨噬细胞集落刺激因子。体外实验发现,ob/ob 小鼠和 db/db 小鼠巨噬细胞的吞噬能力显著减弱,而给予 Leptin 后 ob/ob 小鼠巨噬细胞的吞噬能力得以恢复,db/db 小鼠则没有明显变化。此结果表明,Leptin 可以促进巨噬细胞的活化,这种作用是通过 Leptin 与其受体的结合及相互作用实现的,ob/ob 和 db/db 小鼠巨噬细胞的功能缺陷是 Leptin 缺乏的直接结果而非肥胖病相关糖尿病的间接作用^[11]。

Leptin 在正常非肥胖动物体内可调控致炎因子的产生,通过对有或无 Leptin 依赖信号作用的啮齿动物注射内毒素后释放细胞因子的比较,发现动物受到内毒素攻击时,Leptin 是实现最优化的细胞因子反应的必需成分^[11]。Leptin 可剂量依赖地增加单核细胞 CD25 等活性标记物的表达,并使休眠单核细胞的组织相容性白细胞抗原 DR、CD11b、CD11c、CD69 等标记物高表达^[4],从而使其具有吞噬活性。将外周血单核细胞与 10 nmol/L 的 Leptin 共育 6 h 后,CD14⁺ 单核细胞所释放的细胞因子由 3% 提高到 28%^[12]。

Leptin 对树突细胞也具有活化作用,因为 OB-R 在人未成熟和成熟的树突细胞中能被检测到,并发挥转换 Leptin 信号引导 STAT-3 磷酸化的效应。Leptin 还能保护树突细胞避免自发性或外源性的凋亡,表明 Leptin 能促进树突细胞发挥功能和维持其存活^[1]。Leptin 还可影响 NK 细胞的活化,OB-R 通过直接活化 STAT-3 影响 NK 细胞的细胞毒作用。在多形核中性粒细胞表面也发现功能性 Leptin 受体的存在,通过对多形核中性粒细胞氧化产物的

分析,推测 Leptin 可能通过刺激细胞内 H₂O₂ 生成对该细胞的氧化能力产生影响。同时,Leptin 可诱导中性粒细胞的趋化作用^[13]。

2.3 Leptin 与细胞因子的作用 体外实验中 Leptin 能对多种 T 细胞分泌的淋巴因子进行直接调节,能增加混合淋巴细胞培养时 IL-2 和干扰素- γ 的分泌,同时抑制 IL-4 的产生。从而,调节 Th 细胞亚类 Th₁/Th₂ 的平衡,使 T 细胞的分化偏向 Th₁ 方向。体内实验中,Leptin 对正常小鼠 T 细胞没有明显的影响,但对环孢素引起的处于免疫抑制状态的小鼠可获得与体外实验相同的结论^[14]。

IL-6 通过多种机制对 Leptin 起抑制作用,且两者浓度呈显著相关。这种抑制作用更减低了 Leptin 激活免疫系统的功能,导致患者对感染的耐受性,与死亡率的升高具有重要相关性。Leptin 可直接作用于下丘脑促进 IL-1 的表达^[15],并刺激神经胶质细胞表达 IL-1 β ;中心静脉内注射和外周静脉内注射 IL-1 β 均可致小鼠血清 Leptin 水平显著升高。研究发现,IL-1 β 是通过作用于外周脂肪组织、激活细胞因子诱导的下丘脑-垂体-肾上腺轴,以及促进细菌脂多糖对 Leptin 分泌的诱导效应来实现升高外周血 Leptin 的水平。Leptin 可以刺激人和小鼠单核细胞分泌 IL-1 受体拮抗剂,后者是 IL-1 β 有效的周围阻断剂,从而对 IL-1 β 的分泌形成负反馈^[12]。

TNF- α 是与 Leptin 表达关系密切的另一种细胞因子,它可以直接与脂肪细胞膜表面的 P55 TNF 受体结合^[4],诱导细胞信号转导而激活 ob 基因表达。但是,当脂肪细胞与 TNF- α 共同作用 48 h 后,却明显抑制 Leptin 的分泌。另外,Leptin 能使肾小球内皮细胞表达转化生长因子- β ,还可刺激单核细胞趋化蛋白-1 的释放^[16]。

3 Leptin 与老年免疫性疾病的关系

Leptin 具有促进多种免疫细胞增殖的作用,通过多种途径激活免疫细胞,并且与参与免疫反应的细胞因子产生相互影响,因而与机体免疫应答过程具有密切的关系。Leptin 作为一种新型免疫调节因子,在老年患者多种自身免疫性疾病的发病机制中也起着重要的作用。

3.1 Leptin 与类风湿性关节炎 类风湿性关节炎是一种以关节滑膜炎及系统性血管炎为特征的全身性疾病。其临床表现多种多样,发病方式也各不相同,其中的间歇发作型尤其多见于中老年人。实验证明,用抗原诱导的 ob/ob 和 db/db 小鼠动物模型与

正常小鼠相比,其关节炎的严重程度明显较轻,且其关节液中 IL-1、TNF- α 的水平也有所下降。有研究对比了 76 名类风湿性关节炎患者与 34 名正常人血清中的 Leptin 水平,发现患者血清中 Leptin 水平明显升高。禁食后可明显降低患者血清中的 Leptin 水平,并使细胞因子分泌向 Th₂ 偏移,从而达到减缓疾病的治疗作用。然而,也有报道提出 Leptin 通过与软骨细胞表面的 OB-RL 结合,促进 II 型 NO 合酶的形成并引起关节软骨的炎症改变,可能发挥致炎因子的作用^[5]。

3.2 Leptin 与多发性硬化 多发性硬化是一种主要由 T 细胞介导以中枢神经系统白质脱髓鞘病变为特征的自身免疫性疾病,多见于青中年。但在我国,其发病率近年有增高趋势,首次发病年龄在 60~70 岁的老年患者日趋多见^[17]。

CD4⁺ Th 细胞是多发性硬化发病过程中的主要效应细胞,Th₁ 细胞亚群分泌 IL-2、干扰素- γ 和 TNF- α 等,促发细胞免疫,引起炎症反应而导致脱髓鞘改变;Th₂ 细胞亚群则分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 等,抑制 Th₁ 类细胞因子产生^[18]。

Leptin 作为一种脂源性蛋白激素,对 Th 细胞的分化增殖有重要影响,是机体神经内分泌免疫网络相互影响、相互联系的重要中介物,其体内的含量与多发性硬化易感性相关。Leptin 可通过以下几种方式增加机体对多发性硬化的易感性^[19]:(1)诱导 Th₁ 细胞的分化与活化,抑制 Th₂ 细胞应答,促进炎症细胞因子的合成与分泌,参与疾病的启动与发展。促进 CD4⁺ T 细胞表面的黏附分子 CD54、CD49b 等表达,有助于外周血活化 T 细胞向中枢神经系统迁徙,从而引起或加重脱髓鞘改变。(2)上调 bcl-2 基因表达,降低 T 细胞的凋亡速度。(3)Leptin 和雌二醇有相互协同作用,共同加强 CD4⁺ T 细胞的炎症反应。

如果能将以上研究成果应用于多发性硬化的治疗中,通过干预机体 Leptin 的表达和神经-内分泌-免疫网络的调节作用,阻止炎症细胞活化与浸润,抑制自身抗体的产生,相信对于该疾病的治疗会取得较大进展。

4 总结与展望

Leptin 的发现历史较短,而关于其在免疫系统的影响研究更是短暂,因而迄今免疫方面的文献报道不多,体外实验的结论尚趋于一致,而体内实验结果则有明显的分歧,甚至出现互相矛盾的情况。然

而 Leptin 对免疫系统的影响目前已比较肯定,即除了对免疫功能改善具有重要作用外,Leptin 在调节脂肪代谢、能量摄入与消耗等方面得到广泛研究并认可,由此可见,Leptin 很可能是连接能量平衡、营养状况和免疫功能的重要环节。尤其值得一提的是,Leptin 对多种老年疾病的作用得到越来越多的关注,具有很大的研究价值。希望在不久的将来,Leptin 能够在免疫缺陷、内分泌紊乱及老年多发病的治疗等方面得到广泛的应用。

参考文献

- [1] Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, et al. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th₁ priming. *J Immunol*, 2005, 174: 6820-6828.
- [2] 徐伟, 吴少瑜. 瘦蛋白(Leptin):免疫治疗的新靶点. 国外医学免疫学分册, 2004, 27: 125-129.
- [3] 颜光涛, 薛辉, 季季, 等. 脓毒症小鼠肺组织瘦素水平及其它相关酶活性的研究. *中华老年多器官疾病杂志*, 2006, 5: 213-217.
- [4] 林永俊. Leptin 与免疫系统. 国外医学免疫学分册, 2003, 26: 10-13.
- [5] 郭小芹, 毛立群. 瘦素与自身免疫病的研究进展. *武警医学院学报*, 2006, 15: 68-70.
- [6] Chen SC, Cunningham JJ, Smyth RJ, et al. Expression of OB receptors splice variants during prenatal development of the mouse. *J Recept Signal Transduct Res*, 2000, 20: 87-103.
- [7] Matarese G. Leptin and the immune system; how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11: 7-14.
- [8] Howard JK, Lord GM, Matarese G, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest*, 1999, 104: 1051-1059.
- [9] 江莲, 李华南, 戎小平, 等. 脐血瘦素质量浓度与新生儿免疫功能的相关性. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21: 360-362.
- [10] 包尔敦, 范昱, 董维平, 等. 瘦素(Leptin)与免疫系统的关系研究. *现代免疫学*, 2004, 24: 311-314.
- [11] Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*, 1998, 12: 57-65.
- [12] Gabay C, Dreyer M, Pellegrinelli N, et al. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 783-791.

- [13] Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res*, 2003, 37: 809-814.
- [14] 阎北风, 宋晓婕. 瘦素与免疫因素的相关研究. *数理医药学杂志*, 2004, 17: 495-497.
- [15] Hosoi T, Okuma Y, Ono A, et al. Subdiaphragmatic vagotomy fails to inhibit intravenous leptin-induced IL-1 β expression in the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 282: R627-R631.
- [16] Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*, 1999, 13: 1231-1238.
- [17] 赖燕蔚, 王建雄. 中老年多发性硬化 32 例临床分析. *中国老年学杂志*, 2006, 26: 1746-1747.
- [18] 朱潇颖, 赵永波. 多发性硬化的发病机制. *上海交通大学学报(医学版)*, 2006, 26: 1190-1192.
- [19] 陈忠伦, 李作孝. 瘦素与多发性硬化. *中华神经医学杂志*, 2004, 3: 232-234.

(上接第 440 页)

- [17] Emery CF, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, et al. Exercise accelerates wound healing among healthy older adults; a preliminary investigation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60: 1432-1436.
- [18] Gupta MA, Gilchrist BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clin*, 2005, 23: 643-648.
- [19] Besne I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol*, 2002, 138: 1445-1450.
- [20] 付小兵, 程飏. 老年化皮肤特点与创面愈合的关系. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1: 229-231.
- [21] Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M. Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med*, 2001, 17: 661-672.
- [22] Burns EA. Effects of aging on immune function. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8: 9-18.
- [23] Khalil Z, Helme R. Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1996, 51: B354-B361.
- [24] Khodr B, Khalil Z. Modulation of inflammation by reactive oxygen species; implications for aging and tissue repair. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30: 1-8.
- [25] Fimmel S, Zouboulis CC. Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men. *Aging Male*, 2005, 8: 166-174.
- [26] Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Gaspard U, et al. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol*, 2006, 5: 3-8.
- [27] Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci*, 2005, 38: 1-7.
- [28] Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, et al. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell*, 2004, 3: 161-167.
- [29] Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell*, 2004, 3: 217-226.
- [30] Swift ME, Burns AL, Gray KL, et al. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol*, 2001, 117: 1027-1035.
- [31] Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ. Ageing and wound healing. *Biogerontology*, 2002, 3: 337-345.
- [32] Agah A, Kyriakides TR, Letrondo N, et al. Thrombospondin 2 levels are increased in aged mice; consequences for cutaneous wound healing and angiogenesis. *Matrix Biol*, 2004, 22: 539-547.
- [33] 程飏, 付小兵, 盛志勇. 雌激素与创面愈合. *创伤外科杂志*, 2005, 7: 468-470.
- [34] 付小兵, 程飏. 重视老龄化对创面愈合影响的研究. *创伤外科杂志*, 2005, 7: 385-387.