

脂肪因子、氨基酸和神经肽调控下丘脑 kisspeptin 分泌的研究进展

刘倩男¹, 牛文华¹, 柳成荫¹, 赵剑², 翟玲玲¹

1. 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110122; 2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院

摘要: 青春期的启动以及生殖功能的维持主要受下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴的调控。下丘脑促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 神经元脉冲式分泌 GnRH 是青春期启动的标志。*Kiss1* 基因编码的 kisspeptin 是 GnRH 神经元重要的上游调控元件, 是生殖轴成熟的重要调节因子。下丘脑中影响和调控 kisspeptin 的因子目前尚未完全清楚。本文将对脂肪因子 (脂联素、瘦素)、氨基酸 (谷氨酸、 γ -氨基丁酸) 和神经肽 (神经激肽 B、强啡肽) 如何调控 kisspeptin 进而影响青春期启动以及生殖功能进行综述。

关键词: kisspeptin; 脂联素; 瘦素; 谷氨酸; γ -氨基丁酸; 神经激肽 B; 强啡肽

中图分类号: R167 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)04-0511-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.04.036

Adipokines, amino acids and neuropeptides regulate secretion of kisspeptin in hypothalamus: recent progress

LIU Qian-nan*, NIU Wen-hua, LIU Cheng-yin, ZHAO Jian, ZHAI Ling-ling

* School of Public Health, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110122, China

Corresponding author: ZHAI Ling-ling, E-mail: llzhai@cmu.edu.cn

Abstract: The initiation of puberty and the maintenance of reproductive function are dictated by the concerted activation of hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. The sign of puberty onset is an increase in pulsatile gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) releasing from GnRH neurons. kisspeptin, encoded by the *Kiss1* gene, has emerged as essential upstream regulatory elements of GnRH neurons, and is also a potent elicitor of reproductive axis maturation. The factors that influence and regulate kisspeptin in the hypothalamus remain unclear. The aim of this review is to summarize how adipokines (including adiponectin and leptin), amino acids (including glutamate and gamma-amino butyric acid) and neuropeptides (including neurokinin B and dynorphin) regulate kisspeptin, and thereby effect puberty onset and reproductive function.

Key words: kisspeptin; adiponectin; leptin; glutamate; gamma-amino butyric acid; neurokinin B; dynorphin

青春期是机体生命历程中的一个重要阶段,在此阶段中机体逐渐出现第二性征并获得生殖功能。这一过程主要通过下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴调控。下丘脑促性腺激素释放激素 (gonadotrophin-releasing hormone, GnRH) 神经元脉冲式分泌 GnRH 是青春期启动的标志,也是生殖成熟的基础。在青春期启动前 GnRH 神经元处于抑制状态,HPG 轴处于低水平状态,青春期启动时下丘脑分泌 GnRH,从而刺激垂体前叶分泌促性腺激素黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (促进 LH

分泌的作用更显著),进而影响性腺的发育和性激素的分泌。但激活 HPG 轴的机制目前尚未完全清楚^[1-2]。

kisspeptin 是 *Kiss1* 基因编码的肽产物。近年来研究认为其作为生殖轴的调节剂对青春期启动和生殖功能起着重要作用^[3]。大量实验研究已经证实, kisspeptin 是 GnRH 神经元的重要上游调控元件,几乎所有动物的 GnRH 神经元均可检测到 kisspeptin 的受体 G 蛋白偶联受体 54 (G protein-coupled receptor 54, GPR54) 的表达;此外, kisspeptin 在体内 (羊) 和体外 (培养的小鼠下丘脑外植体) 均可以刺激 GnRH 分泌并在 GnRH 神经元中诱导有效的兴奋性 (电) 应答^[4]。这些观察结果表明了 kisspeptin 对 GnRH 是直接作用。目前有研究表明下丘脑中其他外周激素、氨基酸以及神经肽可能通过调控 kisspeptin 信号进而影响 GnRH 功能,但

基金项目: 国家自然科学基金 (81671515); 辽宁省教育厅科学研究项目 (LK201624)

作者简介: 刘倩男 (1991-), 女, 吉林省延吉市人, 在读研究生, 主要从事肥胖与青春期的研究工作。

通信作者: 翟玲玲, E-mail: llzhai@cmu.edu.cn。

它们与 kisspeptin 的关系的研究目前仍然非常有限^[5], 本文将对它们的关系进行综述。

1 脂肪因子

青春期的启动及生殖功能的维持与能量稳态密切相关。瘦素和脂联素是脂肪细胞分泌的两种关键代谢激素,被认为是参与能量代谢和生殖调控的重要脂肪因子,它们调节下丘脑分泌 GnRH 的作用可能是通过 kisspeptin 介导^[6]。近些年针对瘦素是直接作用或间接作用于 Kiss1 神经元还存在争议。之前大量研究表明,瘦素可以直接作用于 Kiss1 神经元的亚群^[7]。但令人感兴趣的是, Kiss1 神经元中缺乏瘦素受体的小鼠也具有正常的青春期发育和生育能力,提示瘦素也可能通过间接途径调控 Kiss1 神经元^[8]。这些间接途径主要包括神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)/刺鼠相关蛋白 (agouti-related peptide, AgRP), 阿黑皮素 (pro-opiomelanocortin, POMC)/可卡因安非他明调节转录肽 (cocaine and amphetamine-regulated transcript, CART) 神经元。下丘脑中的这些神经元均表达瘦素受体,瘦素在下丘脑通过抑制 NPY/AgRP 神经元,激活 POMC/CART 神经元,从而增加 Kisspeptin 的表达^[7,9]。脂联素作为另一参与生殖调控的脂肪因子,主要是通过激活下丘脑腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 抑制 GnRH 的分泌^[10]。近年来进一步发现脂联素可能是通过 AMPK 调节下丘脑弓状核 Kiss1 mRNA 的转录和启动子活性从而影响 GnRH 的释放。温俊平等^[11]研究发现经 AMPK 激动剂处理的大鼠下丘脑中 Kiss1 mRNA 的表达约降低了 60%~70%,经 AMPK 抑制剂处理后 Kiss1 mRNA 增加了两倍。综上认为瘦素和脂联素对 GnRH 的作用可能均通过 Kisspeptin 介导。

2 氨基酸

哺乳动物青春期的启动需要下丘脑 GnRH 脉冲释放的增加。这种增加是通过神经胶质、神经元和跨突触的协调变化引起的,包括激活 GnRH 神经网络的神元神经胶质兴奋性输入的增加以及跨突触抑制的减少。目前普遍认为刺激 GnRH 分泌的兴奋性系统包括由谷氨酸 (glutamate) 和 Kiss1 组成的神元成分,以及利用生长因子和小生物活性分子进行细胞-细胞信号传导的胶质成分,而 GnRH 神经元的抑制性系统由 γ -氨基丁酸 (γ -amino butyric acid, GABA) 和阿片肽神元提供^[12]。实验研究发现, Kiss1 神元上有 γ -氨基丁酸受体 (γ -amino butyric

acid receptor, GABAR) 和谷氨酸受体 (glutamate receptor, GluR)。对青春期猴子施加有效剂量的 GABAR 拮抗剂后可以刺激下丘脑 kisspeptin 的释放。此外, kisspeptin 信号传导的阻断抑制了 GABAR 拮抗剂对 GnRH 的作用^[13]。谷氨酸对 GnRH 神经元的兴奋性作用可以通过代谢型和离子型受体介导,雄性大鼠脑内注射有效剂量的代谢型和离子型谷氨酸受体的激动剂后 LH 水平明显增加,阻断离子型谷氨酸受体可以显著降低 LH 对 kisspeptin 的反应^[5]。综上认为 γ -氨基丁酸和谷氨酸可能通过 Kiss1 神元对 GnRH 进行调控。

3 神经肽

KNDy 神元以三种神经肽, kisspeptin, 神经激肽 B (neurokinin B, NKB) 和强啡肽 (dynorphin, Dyn) 的共表达命名。位于下丘脑弓状核 (arcuate nucleus, ARC) 中的这些细胞与 GnRH/LH 脉冲的产生密切相关,对生殖轴的调节起着重要作用。然而,对于 KNDy 信号系统之间相互作用的研究目前很少^[14]。目前 NKB 对生殖系统的作用机制还存在争议,但有研究表明 NKB 与 ARC 中 kisspeptin 神元上的神经激肽 B 受体结合,进而投射到 GnRH 核周体刺激了 kisspeptin 分泌,其激活 GnRH 神元上的 kisspeptin 的受体 GPR54,增加 GnRH 的合成与释放^[15]。在啮齿动物的实验中,给予雌性大鼠 NKB 激动剂后引起血清 LH 水平的显著升高,并且 ARC 中 Kiss1 神元数量增加 10 倍^[16]。对 GPR54 无功能的小鼠施加 NKB 激动剂对 LH 的分泌不起作用^[17]。在灵长类动物中, kisspeptin 的受体经过静电脱敏的猴子 GnRH 对 NKB 激动剂的反应显著降低^[18]。强啡肽是一种阿片肽,通过 K-阿片受体抑制 GnRH 的分泌。实验发现, Dyn 信号传导阻滞增强了 LH 对 kisspeptin 的反应, Dyn 可能是通过控制 Kiss1 神元,进而影响 HPG 轴。但其作用机制目前还存在争议^[5]。

综上所述,脂肪因子 (脂联素、瘦素)、氨基酸 (谷氨酸、 γ -氨基丁酸) 和神经肽 (神经激肽 B、强啡肽) 可通过调控 kisspeptin 分泌进而影响了青春期启动以及生殖功能,具体机制仍有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Rhie YJ. kisspeptin/G protein-coupled receptor-54 system as an essential gatekeeper of pubertal development [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 18(2):55-59.
- [2] George JT, Anderson RA, Millar RP. kisspeptin-10 stimulation of gonadotrophin secretion in women is modulated by sex steroid feedback [J]. Hum Reprod, 2012, 27(12):3552-3559.

- [3] Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4):485-500.
- [4] Roa J, Navarro VM, Tenasempere M. kisspeptins in reproductive biology: consensus knowledge and recent developments[J]. Biol Reprod, 2011, 85(4):650-660.
- [5] García-Galiano D, Pineda R, Roa J, et al. Differential modulation of gonadotropin responses to kisspeptin by aminoacidergic, peptidergic, and nitric oxide neurotransmission[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 303(10):E1252-E1263.
- [6] Sagheb MM, Azarpira N, Yaghobi R. The effect of leptin and adiponectin on *Kiss-1* and *KissR* mRNA expression in rat islets of langerhans and CRI-D2 cell line[J]. Int J Endocrinol Metab, 2014, 12(2):E15297.
- [7] De Bond JAP, Smith JT. kisspeptin and energy balance in reproduction[J]. Reproduction, 2014, 147(3):R53-R63.
- [8] Ahima RS. No *Kiss*ing by leptin during puberty[J]. J Clin Invest, 2011, 121(1):34-36.
- [9] Amstalden M, Alves BRC, Liu S, et al. Neuroendocrine pathways mediating nutritional acceleration of puberty: insights from ruminant models[J]. Front Endocrinol, 2011, 2:3-7.
- [10] Lu M, Tang Q, Olefsky JM, et al. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LbetaT2 gonadotropes[J]. Mol Endocrinol, 2008, 22(3):760-771.
- [11] Wen JP, Liu C, Bi WK, et al. Adiponectin inhibits *Kiss1* gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons[J]. J Endocrinol, 2012, 214(2):177-189.
- [12] Ojeda SR, Lomniczi A, Loche A, et al. The transcriptional control of female puberty[J]. Brain Res, 2010, 1364:164-174.
- [13] Kurian JR, Keen KL, Guerriero KA, et al. Tonic control of kisspeptin release in prepubertal monkeys: implications to the mechanism of puberty onset[J]. Endocrinology, 2012, 153(7):3331-3336.
- [14] Murakawa H, Iwata K, Takeshita T, et al. Immunoelectron microscopic observation of the subcellular localization of kisspeptin, neurokinin B and dynorphin A in KNDy neurons in the arcuate nucleus of the female rat[J]. Neurosci Lett, 2016, 612:161-166.
- [15] Grachev P, Millar RP, O'Byrne KT. The role of neurokinin B signaling in reproductive neuroendocrinology[J]. Neuroendocrinology, 2013, 99(1):7-17.
- [16] Navarro VM, Castellano JM, McConkey SM, et al. Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(1):E202-E210.
- [17] García-Galiano D, van Ingen Schenau D, Leon S, et al. kisspeptin signaling is indispensable for neurokinin B, but not glutamate, stimulation of gonadotropin secretion in mice[J]. Endocrinology, 2011, 153(1):316-328.
- [18] Ramaswamy S, Seminara SB, Plant TM. Evidence from the agonadal juvenile male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) for the view that the action of neurokinin B to trigger gonadotropin-releasing hormone release is upstream from the kisspeptin receptor[J]. Neuroendocrinology, 2011, 94(3):237-245.

收稿日期:2017-04-26

(上接第 510 页)

- [3] 苏健, 向全永, 吕淑荣, 等. 成年人体质指数、腰围与高血压、糖尿病和血脂异常的关系[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(7):696-700.
- [4] 刘春芳, 王英, 邢冬梅, 等. 内蒙古包头市牧区居民高血压高血糖和高血脂患病率调查[J]. 慢性病学杂志, 2013, 15(9):654-656.
- [5] 朱培绪. 新泰市居民慢性非传染性疾病及危险因素分析[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(11):1450-1453.
- [6] 杜道法, 向光鸿, 刘莉. 宜都市慢性病及相关危险因素调查分析[J]. 预防医学情报杂志, 2016, 32(3):240-243.
- [7] 陈思敏. 兰州市七里河区居民慢性病患病和膳食营养现状调查研究[D]. 兰州:兰州大学, 2014.
- [8] 丁贤彬, 毛德强, 沈卓之, 等. 重庆市城市与农村居民慢性病患病率及相关知识认知现状分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(6):401-404.
- [9] 吕淑荣, 苏健, 张风云, 等. 江苏省城乡居民慢性病患病情况及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(1):8-12.
- [10] 韩巍, 刘咏昕, 贾丽蓉, 等. 某科研院所 2014 年中年高知人群高血压、高血糖、高血脂患病率及体质指数的影响分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(5):525-528.
- [11] 黄鲁, 曾洪利. 1218 名体检者血脂水平及其影响因素分析[J]. 广州医科大学学报, 2016, 44(1):56-60.
- [12] 蒋建英. 吉林省老年人健康现状及其影响因素的研究[D]. 长春:吉林大学, 2014.
- [13] Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants[J]. Lancet, 2011, 377(9765):578-586.
- [14] 王卉. 天津市区老年人群血脂状况及动态变化分析[D]. 天津:天津医科大学, 2014.
- [15] 兰庆华. 糖尿病肥胖患者检验血脂的水平在临床诊断中的应用[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 15(1):35-37.
- [16] 王晶晶. 中国七省(市)老年人高脂血症患病率、治疗率及影响因素研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2014.
- [17] Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(3):509-515.
- [18] Takatori S, Zamami Y, Hashikawa-Hobara N, et al. Insulin resistance-induced hypertension and a role of perivascular CGRPergic nerves[J]. Curr Protein Pept Sci, 2013, 14(4):275-281.
- [19] 郑利平. 老年 2 型糖尿病合并高血压患者血尿酸及血脂水平情况观察[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(5):552-553.

收稿日期:2017-05-09