

瘦素与神经保护作用*

程葆华 陈 京[△] 白 波[△]

(济宁医学院神经生物学研究所, 山东 济宁 272067)

摘 要 瘦素是主要由脂肪组织合成分泌的多肽类激素, 主要生理功能为调节能量代谢。在下丘脑中, 瘦素与长型瘦素受体结合后, 抑制了食欲, 控制体重。瘦素受体被激活后, 活化多种信号通路的关键分子如 STAT3、PI3K、MAPK、CDK5 和 GSK3 β 等, 形成分子信号通路网络, 发挥生理功能。因此, 瘦素抵抗还是肥胖症的首要因素瘦素。瘦素除了控制体重外, 越来越多的研究表明, 瘦素在认知和神经保护作用方面 also 具有重要作用, 在中枢神经系统疾病如帕金森病、阿茨海默病、癫痫和缺血性脑中风中降低神经元退变, 起到治疗作用, 本文就瘦素的神经保护作用方面做一综述。

关键词 瘦素; 帕金森病; 阿茨海默病; 癫痫; 缺血性脑中风

中图分类号: Q189 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-9760(2013)10-305-05

瘦素在 1994 年被发现, 由肥胖基因 (Ob) 编码的蛋白质, 分子量 16 kDa, 主要在脂肪组织内合成, 瘦素合成入血后, 穿过血脑屏障, 进入脑组织, 脑脊液中的浓度为 ~ 0.7 nM (11.8 ng/ml), 并广泛分布于中枢神经系统, 具有重要的生物学活性。以往认为瘦素的主要作用部位为下丘脑, 在下丘脑中存在大量的瘦素受体 (ObR), ObR 是细胞因子 1 型受体超家族成员之一, 在配体瘦素作用下, ObR 胞质面酪氨酸残基发生磷酸化激活多种信号途径,

发挥生理功能。瘦素的主要生理功能为抑制食欲, 调节能量代谢, 控制体重。除了调节饮食和能量代谢外, 瘦素在生殖、生热、突触可塑性和神经保护等方面具有重要作用。众多研究表明瘦素在脑内具有神经元保护作用, 促进了突触和神经元发生, 抑制了神经元凋亡, 对神经系统疾病如神经退行性疾病如帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、癫痫、阿茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和缺血性脑中风具有治疗作用。

1 ObR 信号途径

ObR 与瘦素结合后, 通过 ObR 胞质面 Janus 酪氨酸激酶 (Janus tyrosine kinase, JAK) 形成同源二聚体, 在瘦素作用下, JAK2 发生自身磷酸化, 通过 JAK 结合模序相互交联导致二聚化被激活, 进一步活化下游信号通路。信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activators of transcription, STAT) 是重要的下游转录因子, STAT3 为最常见的 ObR 靶点。STAT3 被激活后, 发生二聚化异位至细胞核, 与目的基因的启动子结合, 影响基因表达如 Akt、MAPK、AMPK 和 SOCS3。其中, 细胞因子信号抑制分子 3 (molecule suppressor of cytokine signalling 3, SOCS3) 为 ObR 信号途径负性调节子, 通过阻断 JAK2 活性抑制 ObR 信号途径。STAT3 还能磷酸化生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor binding protein 2, GRB2), 增加了 p21^{ras} 活性, 激活了丝裂原激活蛋白激酶激酶 (mitogen activated protein kinase kinase, MEK), 引起细胞外信号调节激酶 1/2 (extra-

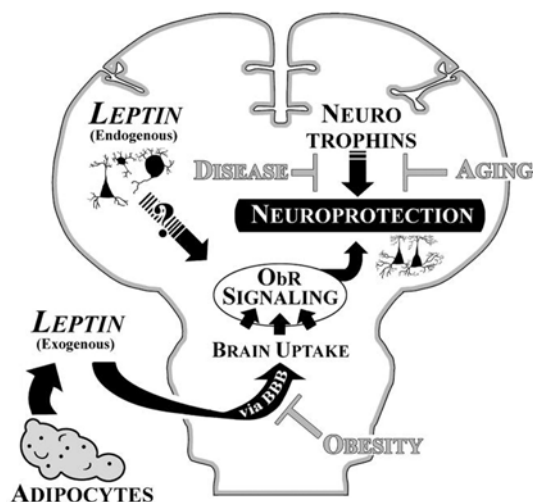


图 1 瘦素与神经保护作用^[1]

* [基金项目] 山东省自然科学基金 (ZR2010HL057), 山东省高等学校科技发展计划 (J12LE10) 山东省科技发展计划 (2012GSF11806), 国家自然科学基金 (81241052, 81070961, 31271243)

[△] [通信作者] 白波, E-mail: bbai@mail.jnmc.edu.cn
陈京, E-mail: chenjnmc@163.com

cellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 活化,诱导基因表达。ERK1/2 的活化主要通过短型 ObR 介导。

ObR 信号途径与胰岛素信号途径相互交叉,能够激活胰岛素信号途径中的磷酸肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 信号途径,活化 Akt/PKB,促进了细胞存活。另外,ObR 还调节了 GSK3 β 、Cdk/p35、IGF-1、PPAR γ 和 sirtuin 1 等。

2 瘦素与神经保护作用

2.1 帕金森病(PD)

PD 的主要病理变化为黑质致密部多巴胺神经元退变引起纹状体内多巴胺水平下降,是一种神经退行性疾病。有研究证实,PD 患者存在体重减轻现象,并且在体重减轻的 PD 患者中,血浆瘦素水平降低,体重指数(body mass index, BMI)和脂肪组织含量与瘦素水平呈负相关,提示瘦素与多巴胺神经元退变有关。另外,中脑内有两种功能不同的多巴胺神经元,均有 ObR 分布,与瘦素特异性结合后,内侧腹侧被盖区域多巴胺神经元主要调节饮食和奖赏系统,外侧黑质致密部多巴胺神经元调节了外周运动,特别是在 PD 中,而对饮食没有影响。

瘦素对 PD 模型具有神经保护作用,活化多种信号途径抑制多巴胺神经元退变,对 PD 具有潜在的治疗作用。体内研究表明,瘦素抑制了 6-羟基多巴(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)引起的多巴胺神经元退变,升高了纹状体内儿茶酚胺如多巴胺、3,4-二羟基苯乙酸和高香草酸的水平,改善了行为学功能^[2]。体外实验也证实,瘦素抑制了 6-OHDA 和 1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenyl pyridium, MPP⁺)的神经毒性,抑制了 caspase-3 和 caspase-9 活化,降低了 DNA 片段化,细胞色素 c 释放减少,抑制了细胞凋亡^[2]。

线粒体功能障碍是多巴胺神经元退变的重要机制之一,在体外 PD 模型中,瘦素抑制了 MPP⁺引起的线粒体功能障碍,维持了线粒体膜电位和 ATP 水平,其中,诱导线粒体解偶联蛋白 2(uncoupling protein2, UCP2)表达是其重要机制之一,在 SH-SY5Y 细胞中,MPP⁺或瘦素单独刺激均引起了 UCP2 表达,二者共同刺激并没有进一步增强 UCP2 表达,如果过度表达 UCP2 导致 ATP 合成增加,而小 RNA 干扰 UCP2 表达拮抗了瘦素的神经保护作用,降低了 ATP 合成,表明 UCP2 在瘦素的神经保护作用中起重要作用,维持了线粒体

功能,促进了神经元存活。神经元内 UCP2 在清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)方面发挥重要作用,降低了钙离子进入线粒体,升高了细胞 ATP 水平。UCP2 还促进了脂肪酸氧化,限制了糖酵解来源的丙酮酸代谢,调节了线粒体生物能量合成^[3]。

ERK1/2 磷酸化(phosphorylated ERK1/2, p-ERK1/2)参与了瘦素对 PD 体外模型的保护作用,在多巴胺神经元细胞系 MN9D 细胞中,6-OHDA 和瘦素均引起了 ERK1/2 磷酸化,然而,6-OHDA 在 1-2 h 时引起了 p-ERK1/2 短暂性升高,瘦素引起 p-ERK1/2 的时间提前,持续时间长。MEK 抑制剂 PD98059 或 UO126 抑制了瘦素的神经保护作用,表明 p-ERK1/2 在该过程起关键作用。ObR 衔接信号蛋白 JAK2 和 GRB2 介导了 p-ERK1/2 和瘦素的神经保护作用,下调 JAK2 和 GRB2 抑制了 ERK1/2 磷酸化,降低了瘦素对 6-OHDA 毒性的抑制作用^[2]。p-ERK1/2 引起了 CREB 磷酸化(phosphorylated CREB, p-CREB),在多巴胺神经元中,瘦素增加 p-CREB 的核定位,调节了突触可塑性,促进了细胞的存活,表明 MEK/ERK 途径介导了 CREB 磷酸化。在 p-CREB 作用下,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达增加,抑制了 PD 模型多巴胺神经元死亡^[2]。由于瘦素对 PD 体内外模型的神经保护作用,使瘦素有可能成为治疗的新方向。

2.2 癫痫

癫痫是一种神经系统常见的慢性病,因脑部神经元异常放电所致突然、反复和短暂的中枢神经系统功能失常,约 30% 的患者经多种抗癫痫药物治疗后仍不能控制发作,成为难治性癫痫。癫痫发作通常与神经元死亡相关,在癫痫发作模型中,瘦素具有神经保护作用,抑制了癫痫发作和惊厥。在高脂饮食治疗癫痫患者过程中,升高了血液瘦素水平。

研究表明,瘦素激活了高电导钙离子活化型钾离子通道,抑制了海马神经元放电,调节了神经元的兴奋性。但也有报道显示,在青霉素诱导的癫痫发作模型中,瘦素增加了脑内癫痫样峰电活动。瘦素缺失 ob/ob 小鼠比野生小鼠对癫痫更具易感性,而瘦素拮抗了兴奋性毒性,保护了海马神经元,抑制了癫痫发作。在其他癫痫模型如皮下注射 4-氨基吡啶(电压门控性钾通道抑制剂)和腹腔注射非竞争性 GABA 拮抗剂戊四唑(pentylenetetrazole, PTZ)中,瘦素明显降低了癫痫发作。

红藻氨酸是另外一种制作癫痫模型的兴奋性毒素,其机制通过活化谷氨酸受体引起癫痫发作,在瘦素基因敲除小鼠模型中,瘦素抑制了红藻氨酸的兴奋性毒性,保护了海马神经元。体外研究表明,红藻氨酸通过 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体引起了海马神经元死亡,而瘦素抑制了 NMDA 受体介导的兴奋性毒性和氧化应激导致的神经损伤,其机制包括诱导 STAT3 依赖性 Bcl-xL 和 Mn-SOD 表达。Mn-SOD 为线粒体抗氧化酶,而 Bcl-xL 能够稳定线粒体膜,这两种蛋白对线粒体都具有保护作用,抑制了海马神经元死亡。另外, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor,AMPA)介导的突触传递抑制参与了瘦素的抗癫痫作用,瘦素与 ObR 结合后,活化了 JAK2/PI3K 通路,引起了 AMPA 的突触反应^[4]。综上所述,瘦素在癫痫的治疗中具有重要作用,抑制了癫痫发作和海马神经元退变,可能成为癫痫新的治疗方法之一。

2.3 阿尔茨海默病(AD)

AD 是常见的老年退行性疾病,临床表现为记忆力和认知功能进行性减退,主要病理变化海马区和新皮质区弥散性的神经元丢失,并出现老年斑 $[\beta$ -淀粉样肽聚集(β -amyloid, A β)]和神经纤维缠结(tau 蛋白高度磷酸化)。临床资料显示,老年人瘦素血液瘦素降低,程度与认知功能减退以及体重减轻相一致,而瘦素与 AD 的发病率呈负相关。实验显示,A β 降低了瘦素的表达和 ObR 磷酸化,而外源性瘦素升高了 ObR 磷酸化^[5]。瘦素调节了 A β 的生成和清除,减轻了 A β 和 tau 相关的病理变化,降低了 Tg2576 小鼠 A β 和老年斑的水平,抑制了 tau 磷酸化,提高了行为学功能,增强了 CRND8 小鼠的认知和记忆功能。在海马脑片和皮质神经元培养中,瘦素抑制了 A β 引起的 tau 磷酸化,降低了细胞死亡。另外,瘦素还能增加葡萄糖摄取,促进了脂质分解,抑制了脂质合成,线粒体生物合成增加,提供了能量^[6]。

瘦素降低 A β 的机制主要包括:1)瘦素降低了 β -分泌酶(β -secretase, BACE-1)活性,抑制了 A β 的生成;2)瘦素增加了胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)活性,促进了 A β 降解;3)瘦素增加了低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP-1)表达,促进了星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元对 A β 摄取,加速了 A β 降解,清除穿过血脑屏障的

A β ;4)瘦素升高了与载脂蛋白 E 结合的 A β 的摄取,进入了内体/溶酶体降解途径^[4]。

在全反式维甲酸处理的 SH-SY5Y 细胞中,瘦素激活了 sirtuins(SIRT),SIRT1 引起磷酸化的 tau 脱乙酰化,促使降解,其表达与 tau 聚集呈负相关,而 SIRT 抑制剂尼可酰胺抑制了 Sirtuins 活化和 tau 磷酸化,并且 SIRT1 还能活化 α -分泌酶途径,抑制 A β 的生成^[7]。此外,SIRT1 能够乙酰化多种转录因子如 p53、NF- κ B、FOXO 和 KU70,活化了神经元内的信号途径,促进了存活。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是介导瘦素神经保护作用的机制之一,瘦素降低了细胞外 A β 聚集和细胞内 tau 蛋白磷酸化,该作用依赖于 AMPK 活化。瘦素能够激活 AMPK,抑制了 tau 的主要激酶 GSK3 β 的活性,降低了 tau 磷酸化^[8]。在大鼠皮质神经元和 SH-SY5Y 细胞中,瘦素活化了 AMPK,而 AMPK 抑制剂抑制了上述作用,降低了 tau 磷酸化^[7,9]。

瘦素作为抑制体内正常分泌的激素,调节了 A β 的聚集和 tau 磷酸化,成为 AD 潜在的替代疗法之一,其剂量要求低,安全性好,适合 AD 的治疗。

2.4 缺血性脑中风

中风是由于脑血流供应障碍而引起的高致死致残性疾病,其中 85-90% 为缺血性脑中风。临床研究发现,缺血性脑中风患者血液瘦素浓度明显升高,并女性患者比男性患者高 3 倍,而在永久性大脑中动脉阻塞模型中,血液瘦素水平明显下降,脑皮质组织中瘦素表达升高,表明瘦素与缺血性脑中风相关。

实验研究表明,瘦素对缺血性脑中风中体外模型具有神经保护作用。瘦素抑制了脑缺血再灌注引起的神经功能障碍,脑梗死体积和脑水肿减轻,降低了乳酸脱氢酶水平和乳酸/丙酮酸比值,增加了脑葡萄糖摄取和 ATP 水平,恢复了脑能量供应,保护了缺血区海马神经元和皮质神经元,抑制了神经元死亡和缺血半暗区的神经元凋亡,升高了局部脑组织和微血管分支的血流量,但也有报道称瘦素对脑组织血流量无影响^[10-14]。在原代培养的皮层神经元氧-糖剥夺模型和缺氧/复氧模型中,瘦素抑制了神经元凋亡^[15-17]。另外,瘦素还降低了缺血性脑中风中体外模型中丙二醛和一氧化氮生成,升高了超氧化物歧化酶的水平,抑制了氧化应激,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,抑制了 caspase-3 活性。

降钙素相关基因肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是一种脑血管扩张剂, 静脉注射 CGRP 降低了局灶性脑缺血引起的损伤。瘦素增加了脑缺血再灌注时 CGRP 表达, 介导了瘦素的神经保护作用, 而 CGRP 受体拮抗剂 CGRP(8-37) 消除了该作用^[14]。

PI(3)K/Akt 途径是促进神经元存活的重要分子通路, 瘦素增强了脑缺血再灌注 p-Akt 水平, Akt 是促进神经元存活的主要蛋白激酶, 在脑缺血海马神经元中诱导了促红细胞生成素和 BDNF 表达, 保护了神经元, 而 PI(3)K 抑制剂 LY294002 减弱了瘦素的治疗作用和神经保护作用^[11-12, 16]。但在皮层神经元氧-糖剥夺模型中, 瘦素并没有引起 p-Akt 升高, 而在 SH-SY5Y 缺氧/复氧模型中, 瘦素增加了 Akt 的磷酸化水平, PI3K 抑制剂 LY294002 部分拮抗了瘦素对神经元死亡的抑制作用, 表明 PI3K/Akt 信号途径在瘦素的神经保护作用中发挥重要作用^[11]。

ERK1/2 磷酸化参与了瘦素对缺血性脑中风的神经保护作用, 脑缺血时, p-ERK1/2 升高, 而瘦素进一步升高了 p-ERK1/2^[13]。在原代培养的皮层神经元氧-糖剥夺模型中, p-ERK1/2 明显升高^[15-16], 直接抑制了神经细胞死亡, 其机制包括: 1) 磷酸化 Bad Ser112, 抑制了神经元凋亡; 2) 磷酸化 Bim-EL Ser-69, 促使其降解; 3) 磷酸化 caspase-9 Thr125, 抑制其活化; 4) 磷酸化多种转录因子如 CREB, 上调 BDNF 表达, 研究证实, 在脑缺血体内外模型中, 瘦素诱导 CREB 磷酸化^[15], BDNF 表达升高; 5) 诱导了 c-Rel 依赖的抗凋亡基因 Bcl-xL 表达; 6) 促进了促红细胞生成素表达, 增强了缺血耐受。因此, ERK1/2 信号途径在瘦素对抗糖氧剥夺或脑缺血中神经保护作用起关键作用。在局灶性脑缺血模型中, ERK1/2 抑制剂 PD98059 抑制了 ERK1/2 磷酸化, 拮抗了瘦素的神经保护作用, 脑梗死体积增大^[13]。在原代培养的皮层神经元氧-糖剥夺模型中, ERK 抑制剂 PD98059 和 U0126 降低了 ERK1/2 和 CREB 磷酸化, 抑制了瘦素的抗凋亡作用和神经保护作用^[16]。

JAK2/STAT3 通路也是介导瘦素神经保护作用的途径之一, 在瘦素的神经保护作用中, 瘦素还增加了 STAT3 磷酸化^[12], 导致 STAT3 二聚化, 进入细胞核, 引起基因转录。在脑缺血半暗区, p-STAT3 明显升高, 而瘦素进一步升高了 p-STAT3 水平, 在原代培养的皮层神经元氧-糖剥夺模型中, p-STAT3 同样明显升高^[16], 然后 p-STAT3 诱导

了神经保护因子的表达如 Bcl-2、Bcl-xL 和 TIMP-1^[12]。而 JAK2-STAT3 拮抗剂 AG-490 和 STAT3 诱骗 DNA 拮抗了瘦素的神经保护作用。

在原代培养的皮层神经元氧-糖剥夺模型中, 瘦素活化了 NF- κ B, 导致 p50、p65 和 c-Rel 核转位, 而 GSK3 β 抑制剂 SB216763 则增强了 p50、p65 和 c-Rel 核转位。基因沉默 c-Rel 降低了 Bcl-xL 表达, Bcl-xL 对脑缺血神经元具有保护作用。瘦素明显增加了 Bcl-xL 表达, 而降低了 Bax 表达, 因此, 瘦素明显增加了 Bcl-xL/Bax 比值, 而在 Rel^{-/-}小鼠皮质神经元中, 瘦素对 Bcl-xL 表达和 Bcl-xL/Bax 比值无影响^[17], 其神经保护作用消失。因此, NF- κ B 活化介导了瘦素的神经保护作用。

在瘦素降低脑梗死体积的同时, 还增加了大麻素 CB2 受体、TRPV1、SIRT1 和 ObR 表达, 降低了大麻素 CB1 受体表达, 诱导抗凋亡基因发挥抗凋亡作用^[18]。活化 CB2 受体、TRPV1 和 SIRT1 抑制了脑梗死体积, 提高了行为学功能, 保护了神经元。

通过上述途径, 瘦素对缺血性脑中风具有神经保护作用, 成为治疗该病潜在方法之一。缺血性脑中风在 tPA 后辅以瘦素, 可能延长 tPA 疗效的时间窗, 降低再灌注损伤。

3 展望

瘦素在神经保护和增强认知功能方面具有重要作用, 研究证实了瘦素对 PD、AD、癫痫和缺血性脑中风的治疗作用, 能够活化多种分子通路如 JAK/STAT、PI3K 和 ERK 等通路, 更好的探讨瘦素神经保护作用机制, 对瘦素治疗神经损伤疾病和神经退行性疾病大有裨益。

参考文献:

- [1] Signore AP, Zhang F, Weng Z, et al. Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials[J]. J Neurochem, 2008, 106(5): 1977-1990.
- [2] Weng Z, Signore AP, Gao Y, et al. Leptin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death via mitochondrial-activated protein kinase signaling[J]. J Biol Chem, 2007, 282(47): 34479-34491.
- [3] Ho PW, Ho JW, Liu HF, et al. Mitochondrial neuronal uncoupling proteins: a target for potential disease-modification in Parkinson's disease[J]. Transl Neurodegener, 2012, 1(1): 3.
- [4] Marwarha G, Ghribi O. Leptin signaling and Alzheimer's disease[J]. Am J Neurodegener Dis, 2012, 1(3): 245-265.

(下转第 322 页)

和 ^{13}C -NMR(DMSO- d_6 , 150MHz)数据与文献^[10]报道的蔗糖数据一致。

化合物 X 黄色粒状结晶, mp 296~297℃。分子式 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 600 MHz), δ 1.20(6H, s), 3.35(1H, s), 4.90(1H, s), 5.80(1H, s, $J = 15.6\text{Hz}$), 6.85(1H, s, $J = 15.6\text{Hz}$), 12.20(1H, s) 和 ^{13}C -NMR(DMSO- d_6 , 150MHz) 29.54, 69.50, 118.03, 156.61, 168.07。结合氢谱和碳谱数据推断化合物为 E-4-羟基-4-甲基-2-戊烯酸。

参考文献:

- [1] 李雄健, 袁桂香. 药用独活的资源与鉴定[J]. 基层中药杂志, 1998, 12(2): 5-6.
- [2] 詹亚华. 中国神农架中药资源[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1994: 418-419.

- [3] 李业娜, 杨尚军, 白少岩. 拐芹化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 854-857.
- [4] 韩莎, 白少岩, 杨尚军. 拐芹根正丁醇化学成分的研究[J]. 济宁医学院学报, 2010, 33(1): 13-14.
- [5] 任凤芝, 屈会化, 栾新慧, 等. 紫珠叶的化学成分研究 I[J]. 天然产物研究与开发, 2007, 13(1): 33-34.
- [6] 姚新生. 有机化学波谱解析[M]. 北京: 中国医药出版社, 1996: 87-88.
- [7] 米彩峰, 王长岱, 乔博灵, 等. 拐芹根化学成分研究[J]. 药学报, 1995, 30(12): 910-913.
- [8] 李效栋, 吴立军, 臧晓燕, 等. 东北珍珠梅化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(11): 841-843.
- [9] 王长岱, 乔博灵, 米彩峰, 等. 香独活化学成分研究 II[J]. 西北药学杂志, 1991, 6(1): 15-16.
- [10] 杨岚, 赵玉英, 屠呦呦, 等. 芙蕖贯众化学成分的研究[J]. 中国中药杂志 2003, 28(3): 278-279.

(收稿日期 2013-07-11)

(上接第 308 页)

- [5] Marwarha G, Dasari B, Prabhakara JP, et al. beta-Amyloid regulates leptin expression and tau phosphorylation through the mTORC1 signaling pathway[J]. J Neurochem, 2010, 115(2): 373-384.
- [6] Greco SJ, Bryan KJ, Sarkar S, et al. Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(4): 1155-1167.
- [7] Greco SJ, Hamzelou A, Johnston JM, et al. Leptin boosts cellular metabolism by activating AMPK and the sirtuins to reduce tau phosphorylation and beta-amyloid in neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 414(1): 170-174.
- [8] Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, et al. Leptin reduces Alzheimer's disease-related tau phosphorylation in neuronal cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 376(3): 536-541.
- [9] Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, et al. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 98-104.
- [10] Zhang JY, Jr., Si YL, Liao J, et al. Leptin administration alleviates ischemic brain injury in mice by reducing oxidative stress and subsequent neuronal apoptosis[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(4): 982-991.
- [11] Zhang J, Deng Z, Liao J, et al. Leptin attenuates cerebral ischemia injury through the promotion of energy metabolism via the PI3K/Akt pathway[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(4): 567-574.

- [12] Amantea D, Tassorelli C, Russo R, et al. Neuroprotection by leptin in a rat model of permanent cerebral ischemia: effects on STAT3 phosphorylation in discrete cells of the brain[J]. Cell Death Dis, 2011, 2(12): e238.
- [13] Zhang F, Chen J. Leptin protects hippocampal CA1 neurons against ischemic injury[J]. J Neurochem, 2008, 107(2): 578-587.
- [14] Zhang JY, Yan GT, Liao J, et al. Leptin attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury partially by CGRP expression[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 671(1-3): 61-69.
- [15] Zhang F, Wang S, Signore AP, et al. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia[J]. Stroke, 2007, 38(8): 2329-2336.
- [16] Wang CH, Wang WT, Cheng SY, et al. Leptin and interleukin-1beta modulate neuronal glutamate release and protect against glucose-oxygen-serum deprivation[J]. Curr Neurovasc Res, 2010, 7(3): 223-237.
- [17] Valerio A, Dossena M, Bertolotti P, et al. Leptin is induced in the ischemic cerebral cortex and exerts neuroprotection through NF-kappaB/c-Rel-dependent transcription [J]. Stroke, 2009, 40(2): 610-617.
- [18] Avraham Y, Davidi N, Porat M, et al. Leptin reduces infarct size in association with enhanced expression of CB2, TRPV1, SIRT-1 and leptin receptor[J]. Curr Neurovasc Res, 2010, 7(2): 136-143.

(收稿日期 2013-10-04)