

文章编号:1000 - 0615(2004)06 - 0723 - 05

综述·

能量营养对 leptin 表达水平的效应及调控

李 勇, 王宝杰, 郭振宇, 王 雷

(中国科学院海洋研究所海洋生物技术研究与发展中心, 中国 青岛 266071)

关键词:leptin; 能量营养; 基因表达; 调控; 水产动物

中图分类号:S917

文献标识码:A

Effects and regulation of energy nutrient on the expression level of leptin

LI Yong, WANG Bao-jie, GUO Zhen-yu, WANG Lei

(Marine Biotechnology R & D Center, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Science, Qingdao 266071, China)

Abstract: Leptin is a new obese gene (ob) product in animal, which related with feed intake, energy balance, lipid metabolism, reproduction and so on. The advances were summarized on structure, secretion and function of leptin. The effects and regulation of energy nutrient on the expression level of leptin were introduced, and the application prospects in aquatic animals were also discussed. Obesity is not the main problem of aquatic animal production, but the improvement of carcass quality and reproduction is the central goal of aquaculture. Some study indicated, leptin has had the remarkable regulative effect on lipid metabolism and neuroendocrine, the regulation of feed intake and energy balance could promote muscle produce, reproduction, milk secretion etc, at the same time the leptin expression of ob gene was affected and regulated by adipose tissue volume and cell size, energy intake, some hormones and so on. Therefore, ob gene and leptin not only have influence on gene effect of adipose deposit and improvement of carcass quality in aquaculture, but also show the potential that the Leptin expression could be regulated through nutritional ways. Energy intake, energy utilization and lipid metabolism could be regulated by feed intake, energy assembling of diet, gain range and so on, consequently which regulated the expression of ob gene and the output, the sensitivity, the receptor activity of its product leptin, ultimately the objective of improvement of carcass quality, increase of reproduction, regulation of physiological metabolism and healthy protection could come true. To get this goal is possible and has important theory significance and practical value.

Key words: leptin; energy nutrient; gene expression; regulation; aquatic animals

动物的某些基因不断地进行转录和翻译,产生出各种蛋白质,通常称之为基因表达。每个细胞都有一套完整的

基因调控系统,使各种蛋白质只有在需要时才合成,这样就能使生物适应多变的环境,防止生命活动中的浪费现象

收稿日期:2003-06-26

资助项目:中国科学院海洋研究所创新前沿基金(L49032503)

作者简介:李 勇(1960-),男,甘肃通渭人,研究员,博士,从事水产动物营养与饲料学研究。Tel: 0532-2898724, E-mail:lyzhyhy@hotmail.com

和有害后果的发生,保持体内代谢过程的正常状态。实际上,动物的采食、消化、吸收、代谢、生长、繁殖、泌乳等一系列生理过程,都是在控制特定基因表达中进行的。

随着现代生物技术的发展以及近年大量研究工作的开展,越来越多与动物代谢有关的基因得到克隆,相应的启动子序列也已弄清,使得通过改变动物日粮营养来调节体内基因表达变得日益可行。研究发现,日粮组成和营养水平不但可以改变激素及其受体,还可以影响他们的基因表达,从而影响机体的代谢过程^[1,2]。日粮中的常量养分和某些微量养分均可不同程度地影响动物基因的表达,这种作用可以发生在转录水平,也可以发生在转录后水平。这方面的研究已成为现代动物营养学研究的热点,从分子水平——即基因表达方面了解和认识营养物质对机体的作用、途径和机制,形成了“分子营养学”新学科。对上述问题的研究,将为更有效地使用日粮营养成分调控动物某些特定基因表达提供理论依据,对合理利用营养资源、提高动物生产性能和改善产品品质,具有现实意义。

leptin 是一种新发现的肥胖 (ob) 基因的产物,它与动物的采食、能量平衡、脂肪代谢、繁殖等有关。本文从结构、分泌、功能等方面综述了 leptin 的研究进展,并从分子营养学角度,着重介绍能量营养对产生 leptin 基因表达的效应及调控潜力。

1 leptin 的发现及其结构

能量稳态 (energy homeostasis) 是能量摄入、代谢、贮存、消耗之间的一种平衡状态,是主要由下丘脑调节的一种复杂功能。长期以来,人们对神经中枢体重调节节点与组织能量储存和代谢状况之间信息交流的传入信号物质一直没有明确^[3]。直到 1994 年,Zhang 等^[4]利用突变基因的定位克隆技术发现了小鼠和人的肥胖基因及其产物——leptin (称为瘦素、瘦蛋白、肥胖抑素等),使人们认识到 leptin 是连接外周与中枢的饱感信号,也使得研究脂肪沉积与内分泌及营养的关系成为可能。leptin 的发现被誉为 20 世纪肥胖病因学研究的重大突破。

Zhang 等^[4]研究发现,主要由脂肪组织合成的 leptin 蛋白质前体物含 167 个氨基酸残基,在其 N 端的 21 个氨基酸组成的信号肽裂解后被分泌入血液。人与小鼠 leptin 含 146 个氨基酸残基,分子量为 16kDa,为单链分子,链内的两个半胱氨酸构成二硫键。编码 leptin 的 ob 基因由 3 个外显子与 2 个内含子组成。

2 体脂和能量对 ob 基因表达产物 leptin 的效应

早期研究认为,leptin 仅由脂肪细胞的 ob 基因表达而产生,分泌后以游离或结合形式存在于血液中,经血液循环进入下丘脑,与其受体 (OB-R) 结合发挥作用。最新的研究表明,人和鼠的 ob 基因还可在胃细胞和免疫细胞中

表达产生 leptin。相信对 ob 基因的表达和 leptin 作用的研究,还将有新发现^[5]。

据徐淑静等^[6]报道,leptin 水平受多因素调节,普遍认为机体脂肪量是影响 leptin 水平的主要因素。热卡摄入量或脂肪组织体积的变化可影响 ob mRNA 和 leptin 浓度。血液 leptin 和脂肪组织 ob mRNA 的量与体重指数 (BMI)、尤其与体脂百分含量呈正相关,并有显著的性别差异。血浆中有 80% 左右的 leptin 与蛋白质结合,只有游离的 leptin 才有生物活性。同一个体中,脂肪大细胞比脂肪小细胞含 ob mRNA 更多,故推测这可能是 ob mRNA 表达的一个主要因素,但目前尚不清楚是细胞壁伸展、或甘油三酯储存增多、还是细胞内的特殊代谢起作用。

leptin 的发现使得脂肪组织与能量平衡之间的关系比较明确。脂肪组织中 leptin 生成增加、甘油三酯储存升高可能作为一个信号作用于大脑,导致采食量降低,能量消耗增加。leptin 反映了脂肪组织中甘油三酯的储存量^[7]。但是,胖人体重下降 10% 导致血液中 leptin 浓度下降 53%; 人及啮齿类在停食时导致血液 leptin 水平显著下降,相反,体重增加 10% 导致血液 Leptin 浓度增加 300%; 而且,不影响体重的过量采食使血液 leptin 上升 40%^[8]。说明,leptin 的分泌还受到脂肪沉积以外因素的影响,其中之一可能是能量的摄入量。leptin 可作为循环系统反映营养状况的一个信号。

血液中 leptin 浓度也受其它因素影响,禁食、能量消耗刺激 (寒冷或活动)、睾酮等可显著抑制 ob 基因转录和 mRNA 表达,而进食、体脂增加、胰岛素、糖皮质激素、雌二醇等则可促进其产生和分泌。

到目前为止,leptin 的生成、分泌及它与体脂变化的关系等,还不十分清楚。

3 leptin 的主要作用及与能量平衡的关系

3.1 减少脂肪沉积,抑制肥胖

肥胖型小鼠的肥胖表型是由于 ob 基因的遗传变异不能产生或产生无功能 leptin 造成的^[9]。leptin 与人及小鼠下丘脑特异的长型 (long form) 受体 (OB-R) 结合,从而调节食欲、脂肪沉积、能量消耗及体重。OB-Rb 在成年大鼠下丘脑弓状核 (ARC) 室旁核 (PVN)、视上核 (SON) 均有表达。但目前尚不清楚 leptin 在什么时间开始通过下丘脑的核团调节能量平衡的。目前认为 leptin 可通过 3 种途径调节机体的脂肪沉积^[3]: a. 通过几种脑机制,如神经肽 Y (NPY)、阿黑皮素原 (POMC) 等,作用于能量平衡的调节 (如降低食欲、减少能量摄取,增加能量消耗); b. 通过促进脂肪组织中解偶联蛋白-1 (UCP-1) mRNA 的表达; c. 抑制脂肪合成。在培养的 30A5 前脂肪细胞中,加入 leptin 可抑制乙酰 CoA 羧化酶基因的表达。

3.2 促进脂肪氧化产热

leptin 可诱导褐色与白色脂肪组织中 UCP 的表达。

UCP 在脂肪代谢与产热调节中具有重要作用。leptin 通过环一磷酸腺苷 (cAMP) 信号机制激活线粒体内膜上的 UCP-1, 增加脂肪的氧化与产热, 刺激能量消耗与利用, 从而减少体内脂肪储存。leptin 对组织细胞中葡萄糖与氧的利用具有组织特异性, 能选择性地增加褐色脂肪组织及肌肉组织中的能量消耗, 减少白色脂肪组织的能量储存, 导致整体脂肪减少。leptin 水平升高可使小鼠采食量降低、产热增加, 从而导致增重下降^[10]。

3.3 调节能量平衡

leptin 是调节能量稳态的重要信号系统, 作为反馈信号可改变能量平衡的关键调节因子如 NPY、POMC 来源的肽等。缺乏 leptin 的小鼠下丘脑 ARC 的 NPY 增多, POMC 下降。POMC 在 ARC 可能比 NPY 对能量平衡具有更重要的调节作用。实验证实^[7], 给小鼠脑室注射 leptin, 导致采食量减少, 体重减轻, ARC、PVN 中的 NPY 含量降低, UCP mRNA 在褐色脂肪组织中的表达增加。Pellemounter 等^[11]给 ob/ob 鼠每日腹腔注射 leptin, 结果使小鼠体重减轻, 脂肪量减少, 摄食量以及血糖和胰岛素浓度降低, 其代谢率、体温和活动量有所提高。Halaas 等^[12]也有类似的报道, 他们喂养两组性别、鼠龄和体重相匹配的 ob/ob 鼠, 实验组每日腹腔注射 leptin, 12d 后其体重减轻程度明显大于对照组, 分别减轻 16g 和 11g ($P < 0.02$)。这些结果说明, 不能只用摄食量来解释 leptin 诱导的体重下降, 至少在增加活动和加快代谢两方面增强了动物的能量利用。

新近的研究表明^[6], 在脉络丛、脂肪细胞、骨骼肌细胞、胰岛细胞、肾上腺皮质细胞、甲状腺滤泡上皮细胞、睾丸间质细胞、卵巢滤泡内膜及颗粒细胞等均有 leptin 的受体 (LEPR)。不同细胞 LEPR 的结构和功能有所不同, 因而 leptin 可发挥不同的生理作用。这也提示 leptin 不但有自分泌作用, 而且有广泛而复杂的内分泌功能, 其确切的生物学作用和机制尚待深入研究。

4 leptin 对繁殖的影响及与营养的关系

畜牧业中, 放牧母羊冬春季通常处在维持饲养的较低营养水平, 其繁殖率也一般, 但在母羊配种前一段短时间内 (2 周) 突然的能量饲料摄入 (即进行补饲) 可以提高双羔率, 一般可以使产羔率提高 50% 左右, 但这种效应却不发生于营养一贯良好的动物。另外, 动物在体重达到成年体重的某一比例时就进入初情期或发生生殖活动, 而实验表明, 对动物进行限饲使生长受阻或迟缓, 使初情期延迟发生^[13], 相反生长快以及脂肪较多的小母猪都能较早地进入初情期。这些现象说明, 体内存在一种信号反映营养水平, 从而能够影响生殖系统作出适当的反应, 而且在到达初情期之前, 营养应该首先通过影响体生长, 然后再影响生殖的启动。这种信号被认为是 leptin^[14]。研究表明, OB-Rb (leptin 的下丘脑受体) 在胎儿的组织有表达, 人与大鼠在胎儿期均有高浓度的 leptin 存在, 因而推测, leptin 可

能在受精、妊娠及胎儿生长过成中发挥其调节作用^[15]。

4.1 启动性成熟

无论在动物还是人类, 初情期都是个体生长进行到一定程度时才开始的, 而营养对其具有决定性影响。羊的初情期因限饲而推迟时其促性腺释放激素 (GnRH) 的分泌在 4h 期间仅有不到 1 次分泌脉冲, 而自由采食初情期正常羊在相同时间内有 4~5 次分泌脉冲^[14]。因此推测, 营养限制羊的 GnRH 分泌受到脑中枢主动性抑制的作用, 使生长和/或营养不足动物不能启动生殖系统而不能达到初情期或进入繁殖状态。故动物如何感知这一生长的完成程度和营养的信号并作出生殖内分泌方面的变化, 一直是人们探索的问题。

Chehab 等^[16]对正常小鼠注射 leptin, 结果发现 leptin 虽然极显著地降低了采食量, 于第 3 天开始体重显著降低, 但处理鼠比对照鼠提前 9d 开始繁殖, 其生殖系统成熟或子宫、卵巢和输卵管重量也要早于或高于对照组。研究也发现, 猪的初情期在体重 100kg 时背膘厚的比薄的猪来的早, 初情期在背膘每增加 1mm 时提前 3.7d 发生。

其它研究则集中于: 因营养不良导致的生长缓慢和初情期推迟, 可以通过 leptin 来改善。Cheung 等^[17]从 23 日龄开始对大鼠每天两次腹腔注射 leptin, 使采食量降低至自由采食的 80%, 尽管 leptin 处理鼠的生长与限饲鼠一样受到抑制, 但初情期却与自由采食鼠一样, 而限饲鼠到 38 日龄仍不能到达初情期。然而 leptin 仅使 50% 左右较大程度限饲 (自由采食的 70%) 的大鼠于 43 日龄表现发情行为。说明 leptin 本身并不足以完全逆转由于缺乏营养造成的初情期延迟, 除 leptin 外尚有其它因素参与促进生殖活动或 GnRH 分泌。

4.2 促进繁殖

体脂少或体况差的动物的繁殖效率低于体脂含量适当的动物。由于 leptin 水平与体脂数量成正比, 其适当水平对于雌性动物意味着肌体具有足够多的脂肪或能量支持生殖功能, 特别是妊娠和哺乳的负担^[14]。

Chehab 等^[16]对缺乏下丘脑和垂体的促性腺功能以及性腺激素水平低下而不育的 ob/ob 肥胖鼠外周注射重组 leptin, 发现除了可以校正肥胖缺陷外, 尚可激活生殖系统使雌雄二性均恢复生殖力。由于利用其它方法降低肥胖鼠的体重并不能恢复其生殖力, 因此可以初步得出 leptin 是 ob/ob 肥胖小鼠恢复生殖能力的直接起因, 而且通过促进下丘脑 GnRH 分泌来实现。leptin 除了反映机体的能量储存外, 还具有反映能量平衡和能量摄入发生变化的作用, 并从这方面也对生殖系统功能发生影响或调节。leptin 对 GnRH 分泌的调节首次在饥饿大鼠中观察到, 成年大鼠在 48h 的饥饿中 leptin 水平下降, LH 分泌脉冲频率和幅度也随之降低, 而于饥饿同时补充外源性 leptin 则阻止 LH 分泌下降^[18]。

4.3 影响繁殖中能量营养与 leptin 的关系

据施振旦等^[14]报道,体内 leptin 水平的变化总是发生在其它营养物质或代谢产物的共求平衡关系发生改变之时。除了 leptin 对生殖系统产生影响或调节外,可利用能量的变化,不论其来源是脂肪、碳水化合物或蛋白质,均可影响到 LH 的脉冲释放,这种影响甚至是非常快速的,在几个小时内即可产生。例如葡萄糖和胰岛素都可以对 LH 脉冲性分泌产生影响。leptin 对黄金仓鼠在饥饿时周期性发情活动的正相促进作用会被葡萄糖拮抗剂(2DG)所抑制;另外 leptin 也不能恢复由 2DG 引起的大鼠细胞性葡萄糖水平所导致的 LH 分泌下降^[13]。这些结果提示,leptin 对饥饿时 LH 的分泌的促进作用是通过提高葡萄糖的可利用性实现的;胰岛素则由于促进将葡萄糖运输入细胞,因而对黄体生成素(LH)分泌产生正相影响。

5 leptin 在水产动物养殖中的研究及前景

关于 leptin 的研究绝大多数都集中于啮齿类动物及人的肥胖症方面,虽然已经克隆了多种温血动物的 ob 基因,包括猪、牛、羊和鸡^[14],并进行了重组 leptin 的鱼类体外试验,但 leptin 对水产动物和畜禽的作用研究并不多。

考虑到许多蛋白在系统发育上好的保守性,看来 leptin 样分子也存在于包括鱼类在内的冷血动物中。根据这一预测,一些学者论证了一种 leptin 同源基因在鱼类中的存在^[19]。但 Baker 等^[20]未观察到性成熟前大麻哈鱼(*Oncorhynchus kisutch*)植入人类 leptin 的定量效应。同样, Silverstein 等^[21]给鲑鱼大脑注射片段 leptin 肽时,也没有证实对采食量的明显效果。然而,目前已有证据表明:leptin 能调控金鱼采食行为和增加太阳鱼细胞内脂肪酸结合蛋白^[22,23]。而且, Peyon 等报道^[24],体外试验 leptin 对欧洲鲈鱼(*Dicentrarchus labrax*)LH 产生有直接作用。

Company 等^[25]报道,用大鼠 leptin 抗血清进行鱼组织筛选试验证明,几种鱼类的血液、脑、心、肝中均存在免疫反应带,而且饲喂鱼的反应强度比禁食鱼高 3 倍,这与哺乳类 leptin 功能模型一致^[26]。已在虹鳟鱼(*Oncorhynchus mykiss*)胃粘膜中发现 leptin 样免疫反应^[27]。然而,完全证实鱼类 leptin 的存在还有待进一步的研究。

Weil 等^[28]使用雌雄鳟鱼(*Oncorhynchus mykiss*)垂体细胞的体外试验发现,在精子和卵子生成时期,高浓度重组人类 leptin (rhleptin)可刺激促卵泡素(FSH)和 LH 释放,而对促性腺素无明显作用;只有配子产生完全开始时,高浓度 rhleptin 与 GnRH 有潜在协同效应。说明:leptin 需要与其它促进因子协同,对促性腺激素轴发生作用。

Peyon 等^[29]的体外试验首次证明,大鼠重组 leptin 和猪 NPY 在鱼类中间调节功能和生乳素(SL)释放的神经内分泌调控中发挥重要作用,这与许多近期研究证明的 leptin 在神经内分泌信号和垂体功能中发挥重要作用的结果是一致的^[30]。同时发现,只有在雌海鲷的青春发育前

和青春发育期,SL 产生细胞对 leptin 和 NSY 敏感,可见其在鱼类青春发育营养调控中的潜在作用。

金头海鲷的生长率与血浆胰岛素样生长因子-1(IGF-I)水平同步变化^[25]。随日粮供给量增加,血浆 IGF-I 增加了 2 倍,最低 IGF-I 水平是在饲喂 30% 充分供给量时发现的,浓度稳定状态是在饲喂 60% 供给量时获得的,此时的饲料转化率也最好(1.05)。说明,IGF-I 不仅具有代表生长率功能,而且具有代表饲料转化率功能^[31,32]。鲑科鱼类能量供给与血液生长激素(GH)水平的强相关性随采食量而转变,但金头海鲷血液 GH 浓度变化更为渐进,更准确地表现出日粮成分和供给量的变化^[25,33]。给幼龄金头海鲷一种高能日粮时血浆 GH 浓度最低,然而自由采食时出现相反趋势,不仅血浆 GH 水平较高,而且能量支出更大,体脂损失加剧,随之采食停止^[34]。因而,人的肥胖表现型与血浆 GH、IGF-I 水平降低有联系。许多证据表明 GH-IGF 轴包括 leptin 反馈^[25]。事实上,leptin 对哺乳类下丘脑 GH 轴有刺激作用^[35,36]。

肥胖症并非鱼虾等水产动物生产的主要问题,但改善胴体品质和繁殖功能是水产养殖业的主要目标。已有的研究表明,leptin 对动物的脂肪代谢和神经内分泌有显著的调控作用,通过对采食量和能量平衡的调节可促进动物的瘦肉生长、繁殖、泌乳等,同时 ob 基因表达产生 leptin,又受到脂肪组织体积及细胞大小、能量摄入量、某些激素(胰岛素、糖皮质激素等)等的影响和调节。因此,ob 基因及其表达产物 leptin,不仅对鱼虾类养殖中脂肪蓄积的基因效应和改良肉质性状具有重要意义,而且显示出营养措施可以调控其表达的喜人端倪和潜力所在。至于 leptin 类似物或新的营养重分配剂的研制在水产养殖和饲料生产中也具有很好应用价值。

通过采食量、日粮能源组成、增重幅度等手段调节动物的能量摄入、能量利用、脂肪代谢等,从而调控 ob 基因表达及产物 leptin 的产量、敏感性、受体活性等,最终实现改善养殖动物胴体品质、提高繁殖机能、调节生理代谢和保护健康的目的,这是完全可能的,并在鱼虾等水产动物养殖中具有重要的理论意义与实际应用价值。

参考文献:

- [1] Clarke S, Abraham S. Gene expression: nutrient control of pretranscriptional and posttranscriptional events [J]. *FASEB J*, 1992, 6: 3146.
- [2] Towle H C. Metabolic regulation of gene transcription in mammals [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270: 23235.
- [3] He Y X. The new development of molecular biology research of fat etiology [J]. *Journal of Tianjin Institute of Physical Education*, 1999, 14(1): 1-4. [何玉秀. 肥胖病因学的分子生物学研究新进展 [J]. 天津体育学院学报, 1999, 14(1): 1-4.]
- [4] Zhang Y, Proenca P, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
- [5] Dai R J, Li N, Wu C X. Molecular cloning and analyzing of

- the porcine obese gene cDNA [J]. *Acta Genet Sin*, 2000, 4 (27): 9 - 14. [戴茹娟, 李 宁, 吴常信. 猪肥胖基因 cDNA 的克隆与分析[J]. *遗传学报*, 2000, 4(27): 4 - 9.]
- [6] Xu S J, Xu M T, Fu Z Z. The obese gene and leptin [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 1999, 15 (2): 13 - 16. [徐淑静, 徐明彤, 傅祖植. 肥胖基因和瘦素[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1999, 15(2): 13 - 16.]
- [7] Bi Y Z. Progress in zoology [A]. Jiang Q Y, Fu W L: The regulation and mechanism of nerve-endocrine creating axe for animal growth and development [C]. Beijing: China Agricultural Sciencetech Press, 2000. 1 - 19. [毕英佐. 动物科学进展[A]. 江青艳, 傅伟龙: 神经内分泌生成轴对动物生长发育的调控及机制[C]. 北京: 中国农业科技出版社, 2000. 1 - 19.]
- [8] Saladin R, Vos P D, Millo M G. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration[J]. *Nature*, 1995, 377: 527 - 529.
- [9] Zhang J F. The development of the obese research[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 1998, 29(1): 24 - 28. [张继峰. 肥胖基因的研究进展[J]. *生理科学进展*, 1998, 29(1): 24 - 28.]
- [10] Ahima R S, Kelly J, Elmquist J K, *et al.* Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia[J]. *Endocrinology*, 1999, 140: 4923 - 4931.
- [11] Pellemounter M A, Cullen M J, Baker M B, *et al.* Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice [J]. *Science*, 1995, 269: 540 - 543.
- [12] Halaas J L, Gajiwala K S, Maffei M. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene [J]. *Science*, 1995, 269: 543 - 546.
- [13] Foster D L, Nagatai S. Physiological perspective on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty[J]. *Biology of Reproduction*, 1999, 60: 205 - 215.
- [14] Bi Y Z. Progress in zoology [A]. Shi Z D, Bi Y Z: The endocrine and nutrition mechanisms for regulating the relationship of the animal growth and reproduction [C]. Beijing: China Agricultural Sciencetech Press, 2000. 80 - 97. [毕英佐. 动物科学进展[A]. 施振旦, 毕英佐: 调节动物生长和生殖之间关系的内分泌与营养机制[C]. 北京: 中国农业科技出版社, 2000. 80 - 97.]
- [15] Matsuda J, Yokota I, Tsuruo Y. Developmental changes in long - form receptor expression and localization in rat brain [J]. *Endocrinology*, 1999, 140: 4923 - 4931.
- [16] Chehab F F, Lim M E, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin[J]. *Nature Genetics*, 1996, 12: 318 - 320.
- [17] Cheung C C, Thornton J E, Kuijper J L. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat [J]. *Endocrinology*, 1997, 138: 855 - 858.
- [18] Cunningham M J, Clifton D K, Steiner R A, *et al.* Leptin's actions on the reproduction axis: perspectives and mechanisms [J]. *Biology of Reproduction*, 1999, 60: 216 - 222.
- [19] Yaghoobian S, Filosa M F, Youson J H. Evidence for leptin-like protein in serum of the sea lamprey[J]. *Comp Biochem Physiol B: Biochem Mol Biol*, 2001, 129: 777 - 785.
- [20] Baker D M, Larsen D A, Swanson P. Long-term peripheral treatment of immature coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) with human leptin has no clear physiologic effect [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2000, 118: 134 - 138.
- [21] Silverstein J T, Plisetskaya E. The effects of NPY and insulin on feed intake in fish[J]. *Am Zool*, 2000, 40: 296 - 308.
- [22] Volkoff H, Peter R E. Novel peptides involved in the control of feeding in goldfish[A]. Goos H J T, Rastogi R K, Vaudry V, *et al.*: Perspective in comparative Endocrinology: unity and diversity[M]. Bologne: Monduzzi Editore, 2001, 703 - 709.
- [23] Londraville R L, Duvall C S. Murine leptin injections increase intracellular fatty acid binding protein in green sunfish[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2002, 129: 56 - 62.
- [24] Peyon P, Zanuy S, Carrillo M. Action of leptin on *in vitro* luteinizing hormone release in the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) [J]. *Biol Reprod*, 2001, 65: 1573 - 1578.
- [25] Company R, Astola A, Pendon C, *et al.* Somatotropic regulation of fish growth and adiposity: growth hormone (GH) and somatolactin (SL) relationship [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 2001, 130: 435 - 445.
- [26] Johnson R M, Johnson T M, Londraville R L. Evidence of leptin expression in fishes[J]. *J Exp Zool*, 2000, 268: 718 - 724.
- [27] Muruzabal F J, Lezaun M J, Fruhbeck G, *et al.* Localization of leptin in non-mammalian vertebrate stomach [A]. 20th Conference of European Comparative Endocrinologist[C]. Faro, Portugal: 2000.
- [28] Weil C, Bail P Y L, Sabin N, *et al.* *In vitro* action of leptin on FSH and LH production in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) at different stages of the sexual cycle [J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2003, 130: 2 - 12.
- [29] Peyon P, Celis S V R, Requeñi P G, *et al.* *In vitro* effect of leptin on somatolactin release in the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*): dependence on the reproductive status and interaction with NPY and GnRH [J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2003, 132: 16 - 24.
- [30] Auwerx R S, Flier J S. Leptin[J]. *Lancet*, 1998, 351: 737 - 742.
- [31] Company R, Caldach G J A, Perez S J, *et al.* Protein sparing effect of dietary lipids in common dentex: a comparative study with sea bream and sea bass[J]. *Aquac Living Resour*, 1999, 12: 23 - 30.
- [32] Moriyama S, Swanson P. Development of a homologous radioimmunoassay for coho salmon insulin-like growth factor - I [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1994, 96: 149 - 161.
- [33] Perez S J. The involvement of growth hormone in growth regulation, energy homeostasis and immune function in the gilthead sea bream: a short review[J]. *Fish Physiol Biochem*, 2000, 22: 135 - 144.
- [34] Company R, Caldach G J A, Kaushik S J, *et al.* Growth performance and adiposity in gilthead sea bream: risk and benefits of high energy diets[J]. *Aquac*, 1999, 171: 279 - 292.
- [35] Heiman M L, Chen Y, Caro J F. Leptin participates in the regulation of glucocorticoid and growth hormones axes [J]. *J Nutr Biochem*, 1998, 9: 553 - 559.
- [36] Reidy S P, Weber J M. Leptin: an essential regulator of lipid metabolism[J]. *Comp Biochem Physiol*, 2000, 125A: 285 - 297.