



下丘脑 Kiss1 神经元在能量代谢调节中的作用*

孙凌宇 严 翊 陈 静**

(北京体育大学运动人体科学学院, 国家体育总局运动应激适应重点实验室, 北京 100084)

摘要 代谢是机体生存和延续的基础, 机体通过影响行为并诱发一系列的生理反应, 调节代谢状态。能量代谢失衡可能导致机体消瘦或肥胖, 甚至会造成生长发育和生殖功能的障碍等。因此, 维持机体的能量平衡至关重要, 而这一状态的维持受中枢神经系统的严格控制。中枢神经系统, 特别是下丘脑, 在调节机体生理功能和能量平衡中发挥着重要的作用。下丘脑 Kisspeptin 被认为在调节性腺轴、营养性发育和生殖中发挥重要作用。近些年来, 关于其在能量代谢调控中的作用也引起广泛关注。本文将从能量摄入和能量消耗两个方面对下丘脑 Kisspeptin 在能量代谢调控中的作用进行综述, 以期防治因能量失衡诱发的代谢性疾病提供新的研究思路和依据。

关键词 中枢神经系统, Kiss1, Kisspeptin, 能量代谢

中图分类号 Q591.9, Q935

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0468

21 世纪以来, 超重和肥胖已经成为造成世界疾病负担的第六大危险因素^[1], 影响着超过 10 亿人的健康^[2], 它与心血管疾病、2 型糖尿病、骨关节炎等肌肉骨骼疾病和某些癌症(如子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌等)的发生密切相关, 预防和控制肥胖的发生发展成为一项紧迫的医学挑战^[3-6]。从能量代谢角度来看, 造成超重与肥胖的直接原因是机体能量的摄入与消耗存在不平衡, 多余的能量以脂肪的形式在体内蓄积。这一过程受到中枢神经系统的严密调控^[7-9]。

Kisspeptin 是 Kiss1 基因编码的产物, 在大脑(丘脑、杏仁核)^[10-12]、肝脏^[13-14]、睾丸^[14-16]、卵巢^[17-18]、胎儿肾上腺^[19]、心脏^[20]、脂肪^[14, 20-21]和胎盘^[22]等多种器官中广泛存在, 在调节葡萄糖稳态^[23]、摄食行为^[24]、昼夜节律^[25]和心脏功能^[25]等方面发挥着重要作用。表达在下丘脑区域的 Kiss1 神经元有 2 个不同的亚群, 即弓状核(arcuate nucleus, Arc) Kiss1 神经元和前腹侧脑室核/室周核(anteroventral periventricular/periventricular preoptic nucleus, AVPV/PeN) Kiss1 神经元^[26]。之前的研究大多针对中枢 Kisspeptin 在维持生殖功能和性腺发育中的作用, 然而生殖功能的异常通常伴随代谢的改变, 并且代谢的异常也会

引起生殖功能紊乱, 代谢活动与生殖功能紧密相关, 涉及多个生理过程。已有多项研究表明, 中枢 Kisspeptin 信号不仅参与整个发育过程中生殖功能的调控, 在能量代谢调节方面也发挥着重要作用^[27]。Kisspeptin 可以通过整合外周的信号因子、激素信号和中枢的神经递质等信息, 影响机体的能量代谢平衡。本文将重点对下丘脑 Kisspeptin 在调控机体能量平衡中的作用进行总结和归纳, 为探究机体维持能量稳态的分子机制提供新的线索, 为更好地防治相关代谢性疾病提供更多理论依据。

1 中枢 Kisspeptin 在生殖调控中的作用

繁殖行为是确保物种存续的基础, 这一功能受到下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴的调控。在 HPG 轴内, 下丘脑中的促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)能够刺激垂体分泌促性腺激素来维持内分泌轴的功能^[28], 其中最重要的促性腺激素是黄体生成素(luteinising hormone, LH)和促卵泡激素

* 国家自然科学基金(32100821, 32071173)和中央高校基本科研业务经费专项(2021QN030)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13241200588, E-mail: chenjing2020@bsu.edu.cn

收稿日期: 2022-09-30, 接受日期: 2022-11-16

(follicle-stimulating hormone, FSH), 促性腺激素水平升高是青春期启动的关键^[28]。下丘脑中 GnRH 神经元并不是自主脉冲分泌 GnRH, 而是响应 Kiss1 神经元的刺激, 并分泌 GnRH^[29]。其中, Kisspeptin 是 Kiss1 神经元分泌的, 兴奋 GnRH 神经元^[30-33] 的最有效的神经肽/神经递质, 它能够刺激 75%~90% 的 GnRH 神经元去极化。下丘脑 GnRH 神经元中存在 Kisspeptin 的受体 G 蛋白偶联受体 54 (GPR54, 又称 Kiss1 受体 (Kiss1 receptor, Kiss1R)), 这是 Kisspeptin 调控 GnRH 分泌的有效信号途径^[34]。AVPV/PeN 中的 Kisspeptin 神经元受雌二醇 (estradiol, E2) 的正调控, 并介导 E2 对雌性排卵期前 GnRH/LH 激增的正反馈诱导, 而 Arc Kisspeptin 神经元刺激 GnRH/LH 的强直性、搏动性释放, 控制性腺性类固醇的合成、配子发生以及月经周期^[35-36]。当体内的 Kiss1R 和/或 Kiss1 基因发生突变时, 机体会出现青春期延迟、不孕不育及促性腺激素水平下降等现象^[37]。

生殖过程中, 机体需要消耗大量的能量。当机体能量储备不足或能量过度蓄积时, 均会影响 HPG 轴的功能, 进而影响生殖行为。Kiss1 神经元是连接生殖及能量平衡的关键节点, 它是外周代谢性激素 (例如瘦素 (leptin)、胰岛素 (insulin)) 的直接靶标^[38-39], 能够整合机体的代谢信息, 进而调控生殖行为。有研究显示, 啮齿类动物和灵长类动物能量储备不足时, 下丘脑 Kiss1 基因的表达受到抑制, LH 的表达水平下降, 最终导致其青春期延迟甚至不孕不育^[40-42]。近些年研究发现, Kiss1 神经元不仅能够接收外周代谢信号的调控, Kisspeptin 本身也可以调控机体的能量平衡, Kiss1 神经元与机体能量平衡之间存在双向关系。由于生殖与 Kisspeptin 系统的相互关系已经得到了很好的综述, 本文将特别关注 Kisspeptin 信号在调控机体代谢和能量平衡方面的新作用。

2 中枢 Kisspeptin 对机体能量摄入的调控

2.1 中枢 Kisspeptin 对摄食行为的影响

Kisspeptin 对摄食行为的抑制作用首先在小鼠身上得以验证。Stengel 等^[43] 向小鼠脑室注射 Kisspeptin 发现, 过夜禁食后再喂养小鼠, 4~5 h 内的进餐频率、总进餐时间和总进食量均减少, 但注射 Kisspeptin 后 24 h 的累积食物摄入量与对照组相比, 没有显著性差异, 然而, 当对非禁食状态小鼠进行相同实验时, 同等剂量的 Kisspeptin 没有对摄

食行为产生影响^[43-44]。随后的研究同样证明, Kisspeptin 脑室注射使过夜禁食后再喂养雄性大鼠 4~5 h 内的食物摄入量减少^[24]。上述实验首次揭示了饥饿状态下, Kisspeptin 对小鼠摄食行为具有抑制作用。随后, Talbi 等^[44] 将上述研究结论在沙漠跳鼠身上进行验证, 他们发现, Kisspeptin 对摄食行为的抑制作用仅存在于雌性沙漠跳鼠, 而对雄性沙漠跳鼠无效。这表明, Kisspeptin 的摄食抑制作用不仅仅取决于机体的能量状态, 还与性别有关, Kisspeptin 是否通过影响性激素水平调控机体能量代谢, 有待进一步验证。但是与上述几个研究结果不同的是, Cázares-Márquez 等^[45] 对自由进食的雄性大鼠的研究发现, 向脑室注射 Kisspeptin, 24 h 后的累积食物摄入量减少, Dong 等^[46] 研究显示, 向小鼠腹腔注射 Kisspeptin, 24 h 后的食物摄入量及进食频率均受到抑制^[45-46]。综上所述, 大多数证据表明, 一次性 Kisspeptin 脑室给药或腹腔注射, 均可产生厌食效应, 但目前实验动物的营养状态, 以及注射 Kisspeptin 的时间、剂量和途径对摄食行为的具体影响, 结论还不统一, 细节仍需进一步探索, 以期更精准地揭开 Kisspeptin 在进食调控中的作用。

除了利用药理给药的方式研究 Kisspeptin 在进食调控中的作用, 多项研究利用转基因小鼠沉默 Kisspeptin 信号, 探索其对小鼠摄食行为的影响。如, Padilla 等^[47] 向小鼠的 Arc 脑区注射破伤风毒素 (tetanus toxin, TeTx), 以沉默 Arc Kiss1 神经元。该研究发现, 阻断 Kisspeptin 信号后, 小鼠 24 h 的累计摄食量并不受到影响, 但摄食行为的昼夜节律受损, 与对照组相比, Arc Kiss1 神经元沉默的小鼠在睡眠期 (白天) 食物摄入增多, 活动期 (夜间) 摄食量减少。在睡眠期内小鼠保持清醒并大量进食, 生物节律打乱, 进而导致代谢紊乱, 造成体重增加和肥胖。

除针对配体 Kiss1 基因进行食欲相关的研究外, 一些研究针对 Kiss1R 进行研究。以全身 Kiss1R 基因敲除 (Kiss1R-knockout, Kiss1R-KO) 小鼠为模型进行探究, 发现长期缺乏 Kisspeptin 信号会导致小鼠无论在光照期还是黑暗期, 食物摄入均减少^[23, 48-50]。全身阻断 Kisspeptin 信号后对小鼠摄食行为的抑制作用, 虽然在结论上与中枢 Kisspeptin 药理给药对摄食行为的抑制作用并不一致, 但二者在实质上并不冲突。Kiss1R-KO 小鼠模型敲除了全身所有组织和细胞 (包括中枢和外周) 中的

Kisspeptin信号, 因此对摄食行为和能量平衡的影响更加复杂。不同模型对摄食的影响不同, 可能的原因之一是, Kiss1R-KO小鼠出现脂肪组织过度蓄积的现象, 脂肪的堆积导致血液中瘦素水平上升, 瘦素作为一种厌食激素^[51], 导致小鼠的食物摄入量减少, 这可能是引起中枢 Kisspeptin 和全身 Kiss1R 信号引起的表型不一致的原因^[49]。今后的研究可针对特定部位的 Kisspeptin 信号进行研究, 为代谢性疾病的靶向治疗提供更精准的理论依据。

研究人员除了在动物模型上研究 Kisspeptin 对于食欲的作用, Izzi-Engbeaya 等^[52]在人体实验上也对 Kisspeptin 在食欲方面的作用进行研究, 他们向隔夜禁食的男性注射 Kisspeptin, 发现 Kisspeptin 可以促进胰岛素的分泌、调节血清代谢物, 但并未引起肠道激素、食欲及摄食量上的变化。考虑到 Kisspeptin 代谢作用的性别二态性, 未来可以考虑对女性进行研究, 以评估 Kisspeptin 在人群中是否有调控摄食的作用。

2.2 中枢 Kisspeptin 调控摄食行为的机制

2.2.1 Kiss1 神经元通过兴奋 POMC 神经元并抑制 AgRP/NPY 神经元影响能量摄入及代谢

中枢 Kiss1 神经元可作用于多个与摄食调控相关的大脑核团, 包括 Arc、正中视前核 (median preoptic nucleus, MnPO)、终纹床核 (bed nucleus of stria terminalis, BNST)、下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 和外侧下丘脑 (lateral hypothalamus, LH) 等^[53]。其中, Arc 脑区表达多种与摄食相关的神经元, 包括使机体产生厌食效应的阿片促黑素细胞皮质素原神经元 (proopiomelanocortin, POMC) 神经元和促进机体食物摄入的神经肽-Y 神经元/刺豚鼠相关肽神经元 (neuropeptide-Y/agouti-related peptide, AgRP/NPY) 等^[54]。已有研究通过解剖学、免疫荧光染色、电生理学等技术手段证实 Arc Kiss1 神经元与 POMC 神经元及 AgRP/NPY 神经元存在紧密的突触联系^[55-57]。Arc Kiss1 神经元属于谷氨酸能神经元, 可以通过 I 型和 IV 型代谢性谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptor, mGluRs) mGluR1 和 mGluR5 兴奋 POMC 神经元, 并通过 mGluR2 和 mGluR7 使 AgRP/NPY 神经元超极化, 抑制 AgRP/NPY 神经元^[56, 58-60], 最终实现对摄食行为的调控^[61]。有研究显示, POMC 及 AgRP/NPY 神经元上均表达 Kiss1R^[59]。Kisspeptin 可以通过作用于 POMC 神经元上的 Kiss1R, 增强钠钙交

换通道 (Na/Ca exchanger, NCX) 和非选择性阳离子通道 (transient receptor potential cation channel, TRPC) 的活性, 直接激活 POMC 神经元^[59-60, 62]。但是, Kisspeptin 不能直接激活 AgRP/NPY 神经元, AgRP/NPY 神经元中表达神经相关肽受体 (RF amide-related peptide receptor, NPFFR1), Kisspeptin 可以通过抑制 NPFFR1 激动剂 RF 酰胺相关肽 3 (RFamide-related peptide-3, RFRP-3) 的活性, 进而抑制 AgRP/NPY 神经元放电, 使其处于超极化状态^[60, 63]。Kiss1 神经元还可以通过激活投射到 AgRP/NPY 神经元的中间 γ 氨基丁酸 (GABA) 能神经元 (释放抑制性神经递质), 进而抑制 AgRP/NPY 神经元活性^[59]。此外, 有研究通过高频光刺激, 激活 Arc Kiss1 神经元后发现, Arc Kiss1 神经元可通过 II 型谷氨酸受体 mGluR 使 AgRP/NPY 神经元超极化, 抑制其神经元活性^[56] (图1)。

综上所述, Kisspeptin 对 AgRP/NPY 神经元的抑制作用及对 POMC 神经元的兴奋作用可以部分解释中枢 Kisspeptin 具有抑制食欲的作用。另一些研究显示, POMC 神经元的激活速度较慢, 自激活到通过 α 黑色素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) 达到抑制食欲的作用通常需要 24~48 h^[64], 而上述 Kisspeptin 中枢药理给药的实验研究中, 在给药 1 h 内即观察到厌食作用。因此, Kisspeptin 的厌食作用可能不完全是通过 POMC 神经元的激活介导的, 未来还需要更多的证据解析中枢 Kisspeptin 神经元调控食欲的神经机制。

2.2.2 Arc Kiss1 神经元通过投射到 PVN 调节饱足感

有研究证实 PVN 中存在 Kiss1 神经元的投射^[65-66]。虽然 PVN 不同亚区域内的神经元均可接受来自 Arc Kiss1 神经元及 AVPV/PeN Kiss1 神经元的纤维投射 (图1), 但其功能并不一致。PVN 中的神经元不表达 Kiss1R^[67], 因此其不可被 Kisspeptin 直接激活, 但 PVN 中的内侧小细胞神经元可接收来自 Arc Kiss1 神经元释放的强啡肽原 (prodynorphin, PDYN) 和 vGlut2 的刺激。此外, PVN 脑区的内侧小细胞神经元可被 AVPV/PeN Kiss1 神经元释放的 GABA 能神经递质间接抑制^[68]。这些 PVN 中的小细胞神经元与机体的食欲调节密切相关^[65-67], 但具体的机制尚未被明确阐释, 有待进一步探究。

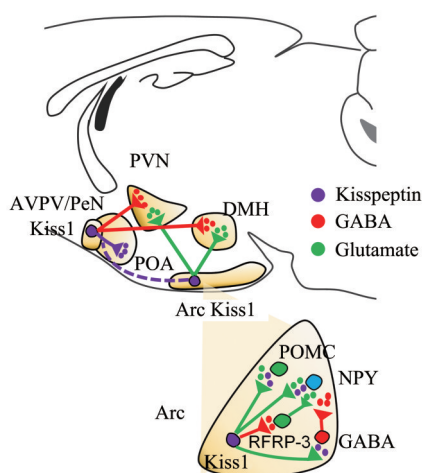


Fig. 1 Schematic circuit diagram of Kiss1 neurons in hypothalamus

图1 下丘脑Kiss1神经元的神经投射

AVPV/PeN Kiss1 神经元向 PVH 和 DMH 释放抑制性 GABA; Arc Kiss1 神经元可向 PVH 和 DMH 释放兴奋性递质谷氨酸; Arc Kiss1 神经元直接激活 POMC 神经元; Arc Kiss1 神经元通过激活投射到 NPY 神经元的中间 GABA 能神经元, 进而抑制 NPY 神经元活性, 也可通过抑制 RFRP-3 神经元的活性, 抑制 NPY 神经元活性, 或通过高频刺激, 释放谷氨酸, 产生超极化, 并抑制 NPY 神经元; AVPV/PeN Kiss1 神经元可直接投射至 POA 参与体温调节; Arc Kiss1 神经元可通过激活 AVPV/PeN Kiss1 神经元间接激活 POA 温度敏感神经元, 参与核心体温调节。

3 中枢 Kisspeptin 对机体能量消耗的调控

3.1 下丘脑 Kisspeptin 与脂肪组织产热

下丘脑背内侧核 (dorsomedial nucleus, DMH) 内的神经元表达多种神经肽, 包括胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)、NPY、可卡因苯丙胺调节转录肽 (cocaine and amphetamine-regulated transcript, CART) 和瘦素受体 (leptin receptor, LepR) 等, 这些神经肽与温度、体重和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 产热等密切相关^[69-73]。多项研究证实, Arc 及 AVPV/PeN 脑区的 Kiss1 神经元, 均可投射到 DMH^[66, 74-78]。Arc Kiss1 神经元投射到 DMH 后, 其轴突末端可释放兴奋性神经递质, 激活下游 DMH 脑区的 LepR 和 CART 神经元等^[64]。已有研究证实, DMH 内的 LepR 和 CART 神经元可通过作用于交感神经-BAT 回路来诱导 BAT 产热^[73, 79-81]。因此, Arc Kiss1 神经元可能通过对 DMH 的直接作用参与调节能量消耗, 还有待更多数据支撑。此外, 有研究发现 AVPV/PeN

Kiss1 神经元与 Arc Kiss1 神经元的作用机制不同, 其通过激活中间 GABA 能神经元, 进而抑制 DMH 脑区内 LepR 和 CART 等的神经元, 使交感神经活性下降, 从而限制 BAT 产热^[78]。

3.2 中枢 Kisspeptin 与核心体温调节

恒温哺乳动物的核心体温在一个狭窄的范围内上下波动, 对维持机体稳定和能量平衡至关重要。下丘脑作为大脑的一个关键区域, 在核心体温调节过程中发挥关键作用。一些证据表明, Kisspeptin 信号有助于机体体温的维持。其中, 有研究显示, 在大鼠睡眠期 (白天) 向其脑室中注射 Kisspeptin-13 蛋白, 发现其体温在注射 Kisspeptin-13 后出现急剧上升, 并在一段时间内维持较高水平^[82]。然而, 具体哪个脑区的 Kiss1 神经元发挥作用以及如何引发这种体温调节效应仍不清楚。另有实验证实, 利用表达 TeTx 的病毒, 沉默雌性小鼠的 Arc Kiss1 神经元可以降低昼夜节律体温波动的幅度^[47], 但文章并未证实, 这一体温变化是否是由 Kisspeptin 信号通路特异性介导的, 还需要更多数据支撑。Arc Kiss1 神经元为 KNDy 神经元, 其共表达 Kisspeptin、神经激肽 B (neurokinin B, NKB) 和强啡肽 (dynorphin, DYN), 其中 NKB 可以通过投射到内侧视前区 (preoptic area, POA) 的温度调节区域, 影响体温, 并在更年期产生潮热^[83], 沉默 Arc Kiss1 神经元后, 是否通过这一过程影响体温, 有待进一步探究。

众所周知, 缺乏 E2 的绝经后妇女可能会出现潮热, 这种周期性的强烈热感会对她们的生活质量产生负面影响^[84]。而潮热的产生, 一部分原因是机体核心体温调控阈值下降。有研究显示, 口服 E2 可使核心体温调控的出汗阈值显著升高, 从而改善潮热, 但其机制尚不明确^[85]。Kiss1 神经元被认为在引起潮热中起关键作用, 其可投射到表达神经激肽 3 受体 (neurokinin-3 receptor, NK3R) 的 POA 温度调节区, 尤其是正中视前核 (median preoptic area, MnPO) 脑区, 进而调节体温和潮热。有研究通过向 Arc 注射谷氨酸钠阻断 Arc Kiss1 神经元, 发现 Arc Kisspeptin 信号传导障碍抑制了 E₂ 对体温调节的影响^[86], 从而导致机体核心体温调控阈值下降。另研究表明, Arc Kiss1 神经元可向 AVPV/PeN 发出广泛的投射, 但对下丘脑腹内侧视前区 (ventromedial preoptic area, VMPO) 和 MnPO 中的温度敏感神经元的输入非常有限。相反, AVPV/PeN Kiss1 神经元可广泛投射到 POA,

包括 VMPO 和 MnPO 等区域^[78]。因此, Arc Kiss1 神经元可通过激活 AVPV/PeN Kiss1 神经元间接激活 POA 温敏神经元, 实现对核心体温的调节^[60, 68]。但 Kiss1 神经元参与体温调节的神经环路及具体机制, 仍需进一步探索。

3.3 中枢Kisspeptin在调节身体活动中的作用

身体活动量的改变, 影响机体的能量状态。有研究观察到, 沉默 Arc Kiss1 神经元影响雌性小鼠 24 h 的活动量和睡眠时间。在活跃期, 沉默 Arc Kiss1 神经元的小鼠与对照组小鼠相比, 身体活动减少, 睡眠时间增加; 而在非活跃期, 沉默 Arc Kiss1 神经元的小鼠睡眠时间减少^[47]。另外一些研究显示, Arc Kiss1 神经元表达缺失的啮齿类动物在自由进入的跑轮上活动较少^[87-89], 体力活动水平显著下降。并且, 有研究显示 Arc Kiss1 神经元通过投射到视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 的下丘脑亚室旁核 (subventricular paraventricular nucleus of the hypothalamus, SPZ) 和 DMH, 调节身体活动、睡眠和昼夜节律^[90]。

4 外周代谢信号对中枢Kisspeptin系统的影响

下丘脑 Kisspeptin 信号通路对机体能量状态的改变非常敏感^[91]。能量失衡会刺激脂肪组织释放瘦素、脂联素 (adiponectin), 刺激胰腺释放胰岛素, 刺激胃肠释放胃饥饿素 (ghrelin)、肠促胰酶肽, 并刺激性腺分泌雄激素、雌激素、皮质醇/皮质酮、生长素释放肽、甲状腺激素等, 这些外周代谢因子可以通过直接刺激下丘脑 Kiss1 神经元 (表 1), 也可通过刺激下丘脑其他含有代谢信号受体的谷氨酸能神经元、GABA 能神经元、RFRP-3、AgRP/NPY 和 POMC/CART 神经元间接与 Kiss1 神经元产生交互作用, 改变神经元兴奋性, 调节食欲^[9, 91-92]、生殖发育^[91, 93]等功能。下丘脑 Kisspeptin 信号通路已成为改善生殖功能、治疗能量平衡障碍的潜在靶点。

4.1 脂联素对Kiss1神经元的调控

脂联素通过作用于两种脂联素受体 AdipoR1 和 AdipoR2^[94-95] 发挥其生物学作用。AdipoR1 和 AdipoR2 在大脑多个脑区都有表达^[96-97], 脂联素与其受体特异性结合后可激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK), 随后活化的 AMPK 可通过促进脂肪酸氧化, 并刺激葡萄糖摄取来促进能量的消耗^[94-95]。有研究分析了脂联

素对下丘脑 Kiss1 神经元的影响, 该研究使用在体脑室注射及体外下丘脑神经元 (GT1-7 细胞) 离体培养两种形式, 证实脂联素以及 AMPK 的激活剂能够降低体外和体内 Kiss1 mRNA 的表达水平, 而 AMPK 的抑制剂则导致 Kiss1 mRNA 在体外和体内的表达增加^[98]。综上所述, 这些发现表明能量代谢的改变, 影响脂联素的含量, 脂联素进而通过改变 Kiss1 神经元的活动, 影响生殖。

4.2 瘦素对Kiss1神经元的调控

瘦素由脂肪组织分泌, 具有广泛的生物学功能, 是维持能量平衡和体重^[9]所必需的。下丘脑内多个脑区表达 LepR, 其通过响应瘦素的刺激, 调节能量代谢^[99-100]。研究显示, 下丘脑部分神经元既表达 LepR, 又分泌 Kisspeptin^[101]。

在营养缺乏的情况下, 瘦素含量较低, 导致下丘脑 Kiss1 神经元 mRNA 转录水平降低^[102-104], 而外源注射瘦素可大大促进下丘脑 Kiss1 神经元 mRNA 转录水平。有研究显示, 高达 40% 的 Arc Kiss1 神经元中表达了 LepR^[101], 这表明瘦素直接作用于 Kiss1 神经元, 与瘦素缺乏有关的生殖及代谢障碍, 可能是由 Kiss1 神经元介导的。此外, LepR 在下丘脑多个区域大量表达^[105], 并且表达在 GABA、NPY、AgRP、POMC 等多个神经元上, 而这些神经元可间接影响 Kiss1 神经元的活性, 因此, 瘦素与 Kiss1 神经元关系紧密, 共同调节多种功能。目前关于瘦素-下丘脑 Kiss1 神经通路在调控生殖方面的研究较多, 而瘦素在能量代谢调控中发挥着重要作用, Kiss1 神经元在能量代谢调控中也应发挥重要的作用, 但相关研究较为匮乏, 未来可针对瘦素-下丘脑 Kiss1 神经通路在代谢调节方面的作用进行深入探索。

4.3 胰岛素对Kiss1神经元的调控

胰岛素是一种由胰腺 β 细胞分泌的代谢性激素, 除了调节糖代谢外, 胰岛素也可通过对中枢的作用调节生殖功能^[106]。胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 在 Arc Kiss1 神经元上大量表达, Kiss1 神经元中 IR 基因的特异性缺失延迟了小鼠青春期的开始, 不过, 其成年期的生殖能力是正常的^[107]。这些结果表明, Kiss1 神经元中的胰岛素信号传导对于生殖轴的青春启动至关重要, 但其并非导致成年期性成熟的关键因素。目前的研究局限于胰岛素对 Kiss1 神经元生殖调控作用的影响, 而胰岛素对 Kiss1 神经元调控机体糖代谢方面的影响鲜有研究, 是未来亟待探究的新领域。

4.4 胃饥饿素对Kiss1神经元的调控

胃饥饿素的受体是生长激素促分泌激素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHSR), 在Kiss1神经元中有一定的表达。当机体处于能量缺乏状态或外源性给予胃饥饿素时, 使机体内胃饥饿素含量增加, 进而导致下丘脑Kiss1 mRNA转录水平降低^[108]。Frazao等^[109]研究证实, E2在

Kiss1神经元响应胃饥饿素调控中具有重要作用。当机体内E2水平升高后, 可刺激下丘脑Arc脑区大量表达GHSR, 此时可接受胃饥饿素刺激的Kiss1神经元数量大幅增加, Kiss1神经元受到胃饥饿素刺激后, 其转录水平大幅降低, 生物活性受到抑制, 对生殖及代谢控制产生负面影响。

Table 1 Effect of different metabolic hormones and neuropeptides on the expression of hypothalamic Kisspeptin in different animal models

表1 不同代谢激素和神经肽对不同动物模型下丘脑Kisspeptin表达的影响

激素	对Kisspeptin的影响	实验类型	动物模型	参考文献
脂联素	↓	在体和离体	小鼠	[91]
瘦素	↑	在体	小鼠和大鼠	[101, 104]
胰岛素	—	在体和离体	小鼠	[102]
胃饥饿素	↓	在体	小鼠和大鼠	[34, 109]

5 总结与展望

Kisspeptin及其在青春期发育和生殖中的关键作用被发现后不久, 它在调节代谢功能方面的作用也逐渐被挖掘。Kiss1神经元在调控机体能量代谢中的作用, 涉及多个脑部核团、神经环路, 其分子机制十分复杂。本文综述了下丘脑Kiss1神经元参与代谢调控过程的最新研究进展 (图2)。首先, 中枢Kiss1神经元参与食欲的调节。Kiss1神经元可以释放兴奋性神经递质, 并通过调控POMC和AgRP/NPY神经元的活性, 限制机体的食物摄入量。此外, Arc Kiss1神经元也可以通过投射到

PVN脑区的神经元来传递饱足感。其次, 中枢Kiss1神经元影响体温的调节和产热。Arc Kiss1神经元可以投射到与温度调节相关的POA脑区, 影响核心体温。Arc Kiss1神经元可以通过释放兴奋性递质到DMH脑区, 调节产热和能量消耗。此外, Arc Kiss1神经元也能影响身体活动, 进而影响昼夜节律和代谢。最后, Arc Kiss1神经元通可以响应外周的激素信号的刺激, 如脂联素、瘦素、胰岛素、胃泌素等, 影响机体的能量代谢。综上所述, 下丘脑Kiss1神经元是影响机体能量代谢平衡的关键性神经元, 在预防和改善代谢性疾病方面有着积极影响和重要研究意义。中枢Kisspeptin及其受体对机体

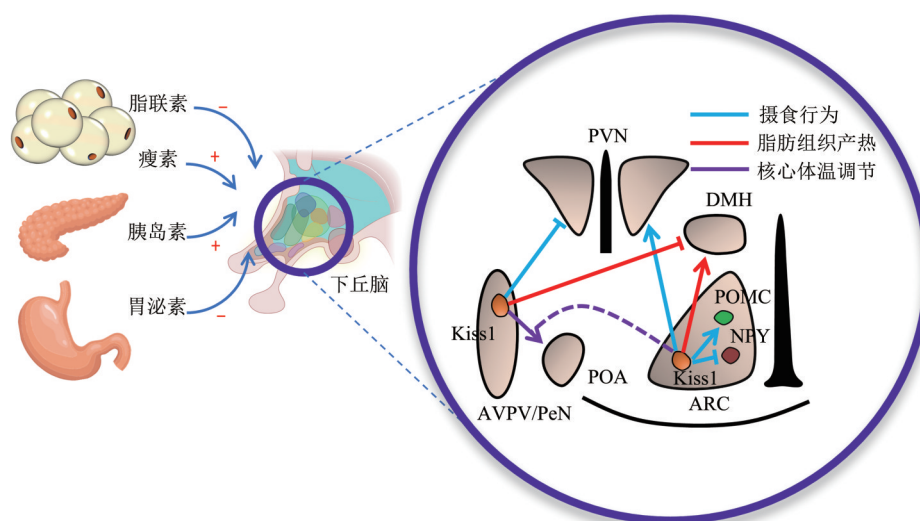


Fig. 2 Schematic hypothalamus Kiss1 neurons for regulating energy metabolism

图2 下丘脑Kiss1神经元调控能量代谢的示意图

下丘脑Kiss1神经元响应外周代谢性信号的刺激, 并向大脑其他核团发出纤维投射, 调控机体摄食、产热、体温调节等代谢过程。

能量代谢调控的神经及分子机制仍需要进一步深入探究, 鉴于目前治疗肥胖的药物仍然极为有限, 深入理解 Kiss1 神经元在肥胖形成过程中的作用具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Pereira V C, Silva S N, Carvalho V, *et al.* Strategies for the implementation of clinical practice guidelines in public health: an overview of systematic reviews. *Health Res Policy Syst*, 2022, **20**(1): 13-34
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 2017, **390**(10113): 2627-2642
- [3] D'Agostino G, Lyons DJ, Cristiano C, *et al.* Appetite controlled by a cholecystokinin nucleus of the solitary tract to hypothalamus neurocircuit. *Elife*, 2016, **14**(5): e12225-e12240
- [4] Rossi M A, Basiri M L, McHenry J A, *et al.* Obesity remodels activity and transcriptional state of a lateral hypothalamic brake on feeding. *Science*, 2019, **364**(6447): 1271-1274
- [5] Thomas M A, Xue B. Mechanisms for AgRP neuron-mediated regulation of appetitive behaviors in rodents. *Physiol Behav*, 2018, **190**: 34-42
- [6] Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, **15**(5): 288-298
- [7] Heisler L K, Lam D D. An appetite for life: brain regulation of hunger and satiety. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, **37**(1): 100-106
- [8] Kentish S J, Page A J. The role of gastrointestinal vagal afferent fibres in obesity. *J Physiol*, 2015, **593**(4): 775-786
- [9] Morton G J, Cummings D E, Baskin D G, *et al.* Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 2006, **443**(7109): 289-295
- [10] Kim J, Semaan S J, Clifton D K, *et al.* Regulation of Kiss1 expression by sex steroids in the amygdala of the rat and mouse. *Endocrinology*, 2011, **152**(5): 2020-2030
- [11] Smith J T, Popa S M, Clifton D K, *et al.* Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci*, 2006, **26**(25): 6687-6694
- [12] Smith J T, Clifton D K, Steiner R A. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*, 2006, **131**(4): 623-630
- [13] Song W J, Mondal P, Wolfe A, *et al.* Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion. *Cell Metab*, 2014, **19**(4): 667-681
- [14] Dudek M, Kolodziejski P A, Pruszyńska-Oszmialek E, *et al.* Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats. *Neuropeptides*, 2016, **56**(1): 41-49
- [15] Salehi S, Adeshina I, Chen H, *et al.* Developmental and endocrine regulation of kisspeptin expression in mouse Leydig cells. *Endocrinology*, 2015, **156**(4): 1514-1522
- [16] Irfan S, Ehmcke J, Shahab M, *et al.* Immunocytochemical localization of kisspeptin and kisspeptin receptor in the primate testis. *J Med Primatol*, 2016, **45**(3): 105-111
- [17] Castellano J M, Gaytan M, Roa J, *et al.* Expression of Kiss1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation. *Endocrinology*, 2006, **147**(10): 4852-4862
- [18] Yamasaki M, Kuwahara A, Iwasa T, *et al.* Development-related changes in the expression of the ovarian Kiss1 and Kiss1r genes and their sensitivity to human chorionic gonadotropin in prepubertal female rats. *J Reprod Dev*, 2017, **63**(4): 409-414
- [19] Katugampola H, King P J, Chatterjee S, *et al.* Kisspeptin is a novel regulator of human fetal adrenocortical development and function: a finding with important implications for the human fetoplacental unit. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, **102**(9): 3349-3359
- [20] Maguire J J, Kirby H R, Mead E J, *et al.* Inotropic action of the puberty hormone kisspeptin in rat, mouse and human: cardiovascular distribution and characteristics of the kisspeptin receptor. *PLoS One*, 2011, **6**(11): e27601-e27612
- [21] Cockwell H, Wilkinson D A, Bouzayen R, *et al.* Kiss1 expression in human female adipose tissue. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, **287**(1): 143-147
- [22] Tsoutsouki J, Patel B, Comninou A N, *et al.* Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, **13**(1): 942664-942676
- [23] Tolson K P, Garcia C, Yen S, *et al.* Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity. *J Clin Invest*, 2014, **124**(7): 3075-3079
- [24] Saito R, Tanaka K, Nishimura H, *et al.* Centrally administered kisspeptin suppresses feeding *via* nesfatin-1 and oxytocin in male rats. *Peptides*, 2019, **112**(1): 114-124
- [25] Talbi R, Navarro V M. Novel insights into the metabolic action of Kiss1 neurons. *Endocr Connect*, 2020, **9**(5): R124-R133
- [26] Yin X, Di T, Cao X, *et al.* Chronic exposure to perfluorohexane sulfonate leads to a reproduction deficit by suppressing hypothalamic kisspeptin expression in mice. *J Ovarian Res*, 2021, **14**(1): 141-154
- [27] Ronnekleiv O K, Qiu J, Kelly M J. Hypothalamic Kisspeptin Neurons and the Control of Homeostasis. *Endocrinology*, 2022, **163**(2): 253-264
- [28] Harris G W. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev*, 1948, **28**(2): 139-179
- [29] Clarkson J, Herbison A E. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 2006, **147**(12): 5817-5825
- [30] Han S K, Gottsch M L, Lee K J, *et al.* Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci*, 2005, **25**(49): 11349-11356
- [31] Zhang C, Roepke T A, Kelly M J, *et al.* Kisspeptin depolarizes

- gonadotropin-releasing hormone neurons through activation of TRPC-like cationic channels. *J Neurosci*, 2008, **28**(17): 4423-4434
- [32] Liu X, Lee K, Herbison A E. Kisspeptin excites gonadotropin-releasing hormone neurons through a phospholipase C/calcium-dependent pathway regulating multiple ion channels. *Endocrinology*, 2008, **149**(9): 4605-4614
- [33] Pielecka-Fortuna J, Chu Z, Moenter S M. Kisspeptin acts directly and indirectly to increase gonadotropin-releasing hormone neuron activity and its effects are modulated by estradiol. *Endocrinology*, 2008, **149**(4): 1979-1986
- [34] Foradori C D, Whitlock B K, Daniel J A, *et al.* Kisspeptin stimulates growth hormone release by utilizing neuropeptide Y pathways and is dependent on the presence of ghrelin in the ewe. *Endocrinology*, 2017, **158**(10): 3526-3539
- [35] Smith J T, Cunningham M J, Rissman E F, *et al.* Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*, 2005, **146**(9): 3686-3692
- [36] Terasawa E, Guerriero K A, Plant T M. Kisspeptin and puberty in mammals. *Adv Exp Med Biol*, 2013, **784**: 253-273
- [37] D'Anglemont D T X, Fagg L A, Dixon J P, *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(25): 10714-10719
- [38] Castellano J M, Tena-Sempere M. Metabolic control of female puberty: potential therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, **20**(10): 1181-1193
- [39] Navarro V M. Metabolic regulation of kisspeptin - the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, **16**(8): 407-420
- [40] Castellano J M, Navarro V M, Fernandez-Fernandez R, *et al.* Changes in hypothalamic Kiss1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*, 2005, **146**(9): 3917-3925
- [41] Luque R M, Kineman R D, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of Kiss1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*, 2007, **148**(10): 4601-4611
- [42] Wahab F, Ullah F, Chan Y M, *et al.* Decrease in hypothalamic Kiss1 and Kiss1r expression: a potential mechanism for fasting-induced suppression of the HPG axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Horm Metab Res*, 2011, **43**(2): 81-85
- [43] Stengel A, Wang L, Goebel-Stengel M, *et al.* Centrally injected kisspeptin reduces food intake by increasing meal intervals in mice. *Neuroreport*, 2011, **22**(5): 253-257
- [44] Talbi R, Laran-Chich M P, Magoul R, *et al.* Kisspeptin and RFRP-3 differentially regulate food intake and metabolic neuropeptides in the female desert jerboa. *Sci Rep*, 2016, **6**: 36057
- [45] Cazarez-Marquez F, Eliveld J, Ritsema W, *et al.* Role of central kisspeptin and RFRP-3 in energy metabolism in the male Wistar rat. *J Neuroendocrinol*, 2021, **33**(7): e12973-e12988
- [46] Dong T S, Vu J P, Oh S, *et al.* Intraperitoneal treatment of Kisspeptin suppresses appetite and energy expenditure and alters gastrointestinal hormones in mice. *Dig Dis Sci*, 2020, **65**(8): 2254-2263
- [47] Padilla S L, Perez J G, Ben-Hamo M, *et al.* Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus orchestrate circadian rhythms and metabolism. *Curr Biol*, 2019, **29**(4): 592-604
- [48] Tolson K P, Garcia C, Delgado I, *et al.* Metabolism and energy expenditure, but not feeding or glucose tolerance, are impaired in young Kiss1r KO female mice. *Endocrinology*, 2016, **157**(11): 4192-4199
- [49] Tolson K P, Marooki N, Wolfe A, *et al.* Cre/lox generation of a novel whole-body Kiss1r KO mouse line recapitulates a hypogonadal, obese, and metabolically-impaired phenotype. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, **498**: 110559
- [50] Velasco I, Leon S, Barroso A, *et al.* Gonadal hormone-dependent vs. independent effects of kisspeptin signaling in the control of body weight and metabolic homeostasis. *Metabolism*, 2019, **98**: 84-94
- [51] Klok M D, Jakobsdottir S, Drent M L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*, 2007, **8**(1): 21-34
- [52] Izzi-Engbeaya C, Comninou A N, Clarke S A, *et al.* The effects of kisspeptin on beta-cell function, serum metabolites and appetite in humans. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**(12): 2800-2810
- [53] Yeo S H, Herbison A E. Projections of arcuate nucleus and rostral periventricular kisspeptin neurons in the adult female mouse brain. *Endocrinology*, 2011, **152**(6): 2387-2399
- [54] Jais A, Bruning J C. Arcuate Nucleus-dependent regulation of metabolism-pathways to obesity and diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 2022, **43**(2): 314-328
- [55] Padilla S L, Qiu J, Nestor C C, *et al.* AgRP to Kiss1 neuron signaling links nutritional state and fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(9): 2413-2418
- [56] Nestor C C, Qiu J, Padilla S L, *et al.* Optogenetic stimulation of arcuate nucleus Kiss1 neurons reveals a steroid-dependent glutamatergic input to POMC and AgRP neurons in male mice. *Mol Endocrinol*, 2016, **30**(6): 630-644
- [57] Backholer K, Smith J T, Rao A, *et al.* Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology*, 2010, **151**(5): 2233-2243
- [58] Qiu J, Fang Y, Bosch M A, *et al.* Guinea pig kisspeptin neurons are depolarized by leptin *via* activation of TRPC channels. *Endocrinology*, 2011, **152**(4): 1503-1514
- [59] Fu L Y, van den Pol A N. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J Neurosci*, 2010, **30**(30): 10205-10219
- [60] Qiu J, Rivera H M, Bosch M A, *et al.* Estrogenic-dependent glutamatergic neurotransmission from kisspeptin neurons governs feeding circuits in females. *Elife*, 2018, **7**: e35656
- [61] Cravo R M, Margatho L O, Osborne-Lawrence S, *et al.* Characterization of Kiss1 neurons using transgenic mouse models. *Neuroscience*, 2011, **173**: 37-56

- [62] Moss R L, Kelly M, Riskind P. Tuberoinfundibular neurons: dopaminergic and norepinephrinergic sensitivity. *Brain Res*, 1975, **89**(2): 265-277
- [63] Bonini J A, Jones K A, Adham N, *et al.* Identification and characterization of two G protein-coupled receptors for neuropeptide FF. *J Biol Chem*, 2000, **275**(50): 39324-39331
- [64] Fenselau H, Campbell J N, Verstegen A M, *et al.* A rapidly acting glutamatergic ARC→PVH satiety circuit postsynaptically regulated by alpha-MSH. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(1): 42-51
- [65] Marraudino M, Miceli D, Farinetti A, *et al.* Kisspeptin innervation of the hypothalamic paraventricular nucleus: sexual dimorphism and effect of estrous cycle in female mice. *J Anat*, 2017, **230**(6): 775-786
- [66] Clarkson J, D'Anglemont D T X, Colledge W H, *et al.* Distribution of kisspeptin neurones in the adult female mouse brain. *J Neuroendocrinol*, 2009, **21**(8): 673-682
- [67] Herbison A E, de Tassigny X, Doran J, *et al.* Distribution and postnatal development of Gpr54 gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 2010, **151**(1): 312-321
- [68] Qiu J, Nestor C C, Zhang C, *et al.* High-frequency stimulation-induced peptide release synchronizes arcuate kisspeptin neurons and excites GnRH neurons. *Elife*, 2016, **5**: e16246
- [69] Elias C F, Kelly J F, Lee C E, *et al.* Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain. *J Comp Neurol*, 2000, **423**(2): 261-281
- [70] Chen P, Williams S M, Grove K L, *et al.* Melanocortin 4 receptor-mediated hyperphagia and activation of neuropeptide Y expression in the dorsomedial hypothalamus during lactation. *J Neurosci*, 2004, **24**(22): 5091-5100
- [71] Draper S, Kirigiti M, Glavas M, *et al.* Differential gene expression between neuropeptide Y expressing neurons of the dorsomedial nucleus of the hypothalamus and the arcuate nucleus: microarray analysis study. *Brain Res*, 2010, **1350**(1): 139-150
- [72] Tan C L, Cooke E K, Leib D E, *et al.* Warm-sensitive neurons that control body temperature. *Cell*, 2016, **167**(1): 47-59
- [73] Zhang Y, Kerman I A, Laque A, *et al.* Leptin-receptor-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus and median preoptic area regulate sympathetic brown adipose tissue circuits. *J Neurosci*, 2011, **31**(5): 1873-1884
- [74] Franceschini I, Lomet D, Cateau M, *et al.* Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett*, 2006, **401**(3): 225-230
- [75] Lehman M N, Merkley C M, Coolen L M, *et al.* Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals. *Brain Res*, 2010, **1364**(1): 90-102
- [76] Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, *et al.* The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci*, 2010, **31**(11): 1984-1998
- [77] Bosch M A, Xue C, Ronnekleiv O K. Kisspeptin expression in guinea pig hypothalamus: effects of 17beta-estradiol. *J Comp Neurol*, 2012, **520**(10): 2143-2162
- [78] Stincic T L, Qiu J, Connors A M, *et al.* Arcuate and reoptic Kisspeptin neurons exhibit differential projections to hypothalamic nuclei and exert opposite postsynaptic effects on hypothalamic paraventricular and dorsomedial nuclei in the female mouse. *eNeuro*, 2021, **8**(4): 1-26
- [79] Rezai-Zadeh K, Yu S, Jiang Y, *et al.* Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and body weight, but not food intake. *Mol Metab*, 2014, **3**(7): 681-693
- [80] Elias C F, Lee C E, Kelly J F, *et al.* Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus. *J Comp Neurol*, 2001, **432**(1): 1-19
- [81] Lee S J, Verma S, Simonds S E, *et al.* Leptin stimulates neuropeptide Y and cocaine amphetamine-regulated transcript coexpressing neuronal activity in the dorsomedial hypothalamus in diet-induced obese mice. *J Neurosci*, 2013, **33**(38): 15306-15317
- [82] Csabafi K, Jaszberenyi M, Bagosi Z, *et al.* Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats. *Behav Brain Res*, 2013, **241**(1): 56-61
- [83] Padilla S L, Johnson C W, Barker F D, *et al.* A neural circuit underlying the generation of hot flashes. *Cell Rep*, 2018, **24**(2): 271-277
- [84] Freedman R R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, **142**(1): 115-120
- [85] Freedman R R, Blacker C M. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril*, 2002, **77**(3): 487-490
- [86] Krajewski S J, Burke M C, Anderson M J, *et al.* Forebrain projections of arcuate neurokinin B neurons demonstrated by anterograde tract-tracing and monosodium glutamate lesions in the rat. *Neuroscience*, 2010, **166**(2): 680-697
- [87] Gentry R T, Wade G N. Sex differences in sensitivity of food intake, body weight, and running-wheel activity to ovarian steroids in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 1976, **90**(8): 747-754
- [88] Iwahana E, Karatsoreos I, Shibata S, *et al.* Gonadectomy reveals sex differences in circadian rhythms and suprachiasmatic nucleus androgen receptors in mice. *Horm Behav*, 2008, **53**(3): 422-430
- [89] Ogawa S, Chan J, Gustafsson J A, *et al.* Estrogen increases locomotor activity in mice through estrogen receptor alpha: specificity for the type of activity. *Endocrinology*, 2003, **144**(1): 230-239
- [90] Lu J, Zhang Y H, Chou T C, *et al.* Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *J Neurosci*, 2001, **21**(13): 4864-4874
- [91] Wahab F, Atika B, Ullah F, *et al.* Metabolic impact on the hypothalamic Kisspeptin-Kiss1r signaling pathway. *Front*

- Endocrinol (Lausanne), 2018, **9**(1): 123-134
- [92] Orlando G, Leone S, Ferrante C, *et al.* Effects of Kisspeptin-10 on hypothalamic neuropeptides and neurotransmitters involved in appetite control. *Molecules*, 2018, **23**(12): 3071
- [93] Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol*, 2018, **48**: 37-49
- [94] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005, **26**(3): 439-451
- [95] Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, *et al.* Adiponectin and its receptors: implications for obesity-associated diseases and longevity. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**(1): 8-9
- [96] Kaminski T, Smolinska N, Maleszka A, *et al.* Expression of adiponectin and its receptors in the porcine hypothalamus during the oestrous cycle. *Reprod Domest Anim*, 2014, **49**(3): 378-386
- [97] Rak A, Mellouk N, Froment P, *et al.* Adiponectin and resistin: potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction*, 2017, **153**(6): R215-R226
- [98] Wen J P, Liu C, Bi W K, *et al.* Adiponectin inhibits Kiss1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. *J Endocrinol*, 2012, **214**(2): 177-189
- [99] Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10**(11): 973-993
- [100] Bjorbaek C, Kahn B B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*, 2004, **59**(1): 305-331
- [101] Smith J T, Acohido B V, Clifton D K, *et al.* Kiss1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol*, 2006, **18**(4): 298-303
- [102] Luque R M, Kineman R D, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of Kiss1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*, 2007, **148**(10): 4601-4611
- [103] Castellano J M, Navarro V M, Fernandez-Fernandez R, *et al.* Expression of hypothalamic Kiss1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes*, 2006, **55**(9): 2602-2610
- [104] Quennell J H, Howell C S, Roa J, *et al.* Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology*, 2011, **152**(4): 1541-1550
- [105] Wada N, Hirako S, Takenoya F, *et al.* Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat*, 2014, **61-62**: 191-199
- [106] Sliwowska J H, Fergani C, Gawalek M, *et al.* Insulin: its role in the central control of reproduction. *Physiol Behav*, 2014, **133**(1): 197-206
- [107] Qiu X, Dowling A R, Marino J S, *et al.* Delayed puberty but normal fertility in mice with selective deletion of insulin receptors from Kiss1 cells. *Endocrinology*, 2013, **154**(3): 1337-1348
- [108] Forbes S, Li X F, Kinsey-Jones J, *et al.* Effects of ghrelin on Kisspeptin mRNA expression in the hypothalamic medial preoptic area and pulsatile luteinising hormone secretion in the female rat. *Neurosci Lett*, 2009, **460**(2): 143-147
- [109] Frazao R, Dungan L H, Da S R, *et al.* Estradiol modulates Kiss1 neuronal response to ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, **306**(6): E606-E614

The Role of Hypothalamic Kisspeptin Neurons in the Control of Energy Metabolism*

SUN Ling-Yu, YAN Yi, CHEN Jing**

(School of Sport Science, Laboratory of Sports Stress and Adaptation of General Administration of Sport, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract Metabolism is fundamental to survive and perpetuation of the species. Organisms regulate metabolism through behavior and a series of physiological change. Negative energy balance (*e.g.* anorexia nervosa) or excessive energy deposits (*e.g.* obesity, diabetes) mainly caused by imbalance between energy intake and energy consumption. And, in severe cases, metabolic disorders impair growth and reproductive function. The central nervous system, especially the hypothalamus, is vital for regulating energy metabolism and balance. Hypothalamus Kisspeptin (encoded by the *Kiss1* gene) have well-established roles in regulating reproductive axis and function. Recent evidence suggests that Kisspeptin signaling is critical for metabolism and energy balance. AVPV/PeN *Kiss1* neurons send inhibitory GABAergic projections to the PVH and dorsomedial hypothalamic nucleus (DMH) as described. While, Arc *Kiss1* neurons can release excitatory transmitter glutamate to PVH and DMH. And, Arc Kisspeptin directly excites POMC/CART neurons through mGluRs group I. In addition, Arc *Kiss1* neurons inhibit Arc NPY/AgRP neurons through mGluRs group II/III or release inhibitory transmitters to Arc NPY/AgRP neurons by an indirect way. Besides, energy imbalance can stimulate the release of leptin and adiponectin from adipose tissue, insulin from pancreas and ghrelin from gastrointestinal tract. These peripheral metabolic factors can directly or indirectly stimulate *Kiss1* neurons in hypothalamus. This review focuses on the metabolism function of Kisspeptin neurons in the energy input and energy expenditure, which provides important implications of Kisspeptin-based therapies for metabolic-related diseases.

Key words central nervous system, *Kiss1*, Kisspeptin, energy metabolism

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0468

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32100821,32071173) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2021QN030).

** Corresponding author.

Tel: 86-13241200588, E-mail: chenjing2020@bsu.edu.cn

Received: September 30, 2022 Accepted: November 16, 2022