

## AMPK调节下丘脑Kisspeptin系统的可能机制

王鹏银, 徐瑞\*

(南京体育学院运动健康学院, 南京 210014)

**摘要:** 由*Kiss-1*基因编码的Kisspeptin在下丘脑中除参与控制下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴外, 还是接收能量代谢激素/因子的信号感受器。AMPK作为机体重要的能量代谢因子, 能够直接/间接作用于Kiss-1神经元, 影响Kisspeptin系统的表达, 进而影响生殖器官功能的正常发挥。因此, 能量失衡可通过AMPK相关路径经Kisspeptin系统完成对HPG轴的调控。基于此, 本文对AMPK作用于下丘脑Kiss-1神经元的机制及能量失衡后AMPK对Kisspeptin系统发挥的调节作用进行综述, 以期为研究机体的能量储备与HPG轴功能及生殖功能稳态的关系提供理论依据。

**关键词:** 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶; Kisspeptin系统; 能量失衡; 下丘脑-垂体-性腺轴

## Possible mechanisms of AMPK modulates the hypothalamic kisspeptin system

WANG Pengyin, XU Rui\*

(School of Sports and Health, Nanjing Sport Institute, Nanjing 210014, China)

**Abstract:** Kisspeptin, encoded by the *Kiss-1* gene in the hypothalamus, is involved in controlling the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and can receive signals from energy metabolism hormones/factors. As an important energy metabolism factor in the body, AMPK can directly or indirectly act on Kiss-1 neurons, affecting the expression of the Kisspeptin system, and the normal function of reproductive organs. Therefore, the Kisspeptin system can regulate energy imbalance through the AMPK correlation pathway. This paper reviews the mechanism of AMPK acting on Kiss-1 neurons in the hypothalamus and the regulatory effect of AMPK on the Kisspeptin system after an energy imbalance. This review aims to provide a theoretical basis for studying the relationship between the body's energy reserves, features of the HPG axis, and reproductive function homeostasis.

**Key Words:** AMPK; Kisspeptin system; energy imbalance; hypothalamic-pituitary-gonadal axis

*Kiss-1*基因最初作为肿瘤抑制转移因子被大众认识, Kisspeptin是*Kiss-1*基因转录编码的神经肽, 在下丘脑中通过与表达于促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元上

的特异性受体——G蛋白偶联受体54(G-protein coupled receptor 54, GPR54)结合<sup>[1,2]</sup>, 形成Kiss-1-GPR54信号通路, 作用于GnRH神经元, 刺激GnRH脉冲释放, 继而与垂体促性腺激素上的膜受

收稿日期: 2022-12-27

基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(19KJB180018); 南京体育学院重点实验室项目(SYS202102); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划省级创新重点项目(202210330005Z)

第一作者: E-mail: 1540587930@qq.com

\*通信作者: E-mail: ajiuwei@126.com

体结合并刺激卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌, 经血液循环作用于生殖器官分泌性类固醇和肽因子<sup>[3]</sup>。由Kiss-1及下游因子形成的Kisspeptin系统是调控下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴最直接有效的信号通路<sup>[4]</sup>。研究发现, 在哺乳动物出生后的所有发育阶段, Kisspeptin都具有促进促性腺激素分泌的作用<sup>[5-7]</sup>。给未成熟的动物持续注射Kisspeptin后, GnRH分泌水平增加, 会诱导性早熟, 出现阴道开口时间和HPG轴的启动提前<sup>[8]</sup>, 而Kiss-1/GPR54突变或缺失会造成人或小鼠的特发性促性腺激素分泌不足、性腺机能减退症<sup>[9]</sup>。因此, Kiss-1-GPR54信号通路是调控哺乳动物青春期启动和生殖内分泌功能的关键环节, 在动物生殖调控中发挥不可替代的作用。

随着研究的深入, 国内外学者发现, 由Kiss-1-GPR54-GnRH信号通路构成的Kisspeptin系统不仅参与HPG轴的调控, 也是整合能量稳态和生殖功能的神经内分泌通路的关键组成部分<sup>[10-13]</sup>。下丘脑弓状核(arcuate nucleus, ARC)中的Kiss-1神经元在能量失衡影响哺乳动物各生命阶段生殖功能过程中发挥重要作用。在机体能量失衡后, ARC中的Kiss-1表达水平出现变化。禁食等负能量平衡状态会降低ARC中Kiss-1的表达, 从而抑制GnRH/LH的分泌, 出现促性腺激素分泌水平不足, 进而影响生殖功能<sup>[14]</sup>。Ahmed等<sup>[15]</sup>分别对成年雌性大鼠连续10 d、20 d、30 d、40 d进行50%饮食热量控制后发现, 其下丘脑Kiss-1基因表达量以及血液FSH和LH浓度水平显著降低。这提示下丘脑Kisspeptin系统对于负能量平衡的刺激较为敏感, 10 d的饮食热量限制即可引起其表达水平降低。Lulu等<sup>[16]</sup>以不同乳汁量喂养1日龄大鼠时发现, 营养不良组大鼠青春期启动峰值出现延迟, 而营养过剩组下丘脑中的GnRH阳性神经元数量和Kisspeptin蛋白表达水平增加, 青春期峰值提前, 提示正能量平衡状态会促进下丘脑Kisspeptin系统的表达。本研究团队前期对断乳大鼠进行高脂饲料喂养后发现, 在正能量平衡状态下, 各发育阶段大鼠下丘脑Kiss-1基因和蛋白质表达水平均出现升高, 并促进LH/FSH分泌增加<sup>[17]</sup>。促性腺激素会通过血液循环作用至生

殖器官, 影响其类固醇激素睾酮(testosterone, T)和雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)的分泌和功能<sup>[18]</sup>。因此, 能量失衡通过下丘脑Kisspeptin系统来完成对生殖功能的调控。

然而, 能量失衡如何作用于Kiss-1神经元, 以完成对HPG轴的调控和影响? 瘦素、胰岛素、胃饥饿素等能量代谢激素以及单磷酸腺苷激活的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等能量代谢激素/因子能够直接或间接作用于Kiss-1神经元, 影响Kisspeptin系统的表达<sup>[19-23]</sup>。其中, AMPK作为经典能量代谢因子, 可将营养和代谢信息整合并直接作用于ARC中的Kiss-1神经元, 是能量代谢控制下丘脑Kiss-1神经元的关键因子<sup>[24]</sup>。

## 1 AMPK直接作用于Kiss-1神经元的机制

### 1.1 AMPK与Kiss-1神经元

AMPK是一种异三聚体复合物, 是一种在进化过程中高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 由一个催化亚基 $\alpha$ ( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ )、两个调节亚基 $\beta$ ( $\beta 1$ 、 $\beta 2$ )和 $\gamma$ ( $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ )组成, 广泛表达于下丘脑、心脏、骨骼肌、脂肪等组织<sup>[25,26]</sup>。在哺乳动物中, 激活位于AMPK $\alpha$ 亚基活化环中的Thr172位点使AMPK磷酸化后, 产生ATP的分解代谢过程会被激活, 而消耗ATP的合成代谢现象被抑制使AMPK发挥生物效能<sup>[27]</sup>, 参与调节机体能量代谢。研究发现, HPG轴上各个环节均有AMPK表达, 提示机体能量代谢状态会对神经内分泌的各环节产生影响<sup>[28-30]</sup>。尤其是在下丘脑ARC中, AMPK起到整合代谢信息、介导能量代谢与神经内分泌控制过程的作用<sup>[31,32]</sup>。

AMPK的 $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 1$ 和 $\gamma 1$ 亚基表达于下丘脑ARC、室旁核和腹内侧核以及外侧区<sup>[25]</sup>, 通过影响食物摄入、能量消耗和葡萄糖稳态来调节能量平衡。其中, 表达于下丘脑ARC的Kiss-1神经元与AMPK $\alpha$ 关系密切。Torsoni等<sup>[33]</sup>利用原位杂交组化和免疫组化结合法对雄性和雌性小鼠ARC部位脑切片进行Kiss-1和AMPK $\alpha 2$ 定位检测, 发现雄性和雌性小鼠的ARC中Kiss-1神经元能够与AMPK $\alpha 2$  mRNA共同表达, 提示AMPK可以作用于Kiss-1神经元。

虽然AMPK信号与Kiss-1神经元之间联系紧密,但目前指明AMPK对Kiss-1神经元直接作用机制的证据尚少。相关电生理实验指出,AMPK在下丘脑ARC神经元中发挥调节电压门控离子通道的关键作用,其中对于钙离子通道的调控作用尤为突出。整个钙电流主要由N型和L型通道组成,AMPK能直接磷酸化调节离子通道从而维持钙电流平衡。在雄性大鼠下丘脑分离出的ARC神经元中应用AMPK激活剂AICAR(5-aminoimidazole-4-carbox amide ribonucleotide),电生理结果显示,AICAR可以增加基础钙电流,而注射AMPK抑制剂——Compound C会显著抑制L型钙离子电流(图1)<sup>[34]</sup>。这提示AMPK的活性对于钙通道具有显著调节作用,同时还能直接打开L型钙离子通道抑制电流。因此,AMPK信号可以通过离子通道直接作用于下丘脑ARC中的神经元,Kiss-1神经元作为ARC中连接能量与生殖的关键神经元,AMPK可能打开上面的离子通道发挥直接作用。虽然目前没有证据表明AMPK对Kiss-1神经元的调控是由离子通道介导的,但是Kiss-1神经元活性的变化很可能是电信号发挥作用。此外,除打开电压门控,AMPK与Kiss-1之间也可能存在其他蛋白质或信号通路,有待进一步探究。

外源性注射AMPK激动剂后会抑制ARC中Kisspeptin神经元的数量,而当ARC中的AMPK受到抑制后,Kisspeptin表达水平增加。毕文凯<sup>[35]</sup>对4月龄SD大鼠侧脑室分别注射40  $\mu\text{g}$ 的Compound C后,免疫组化结果显示ARC部位的Kisspeptin神经元数量增加,PCR结果显示Compound C组明显促进Kiss-1 mRNA转录。在对青春期雌性大鼠进行持

续2周的30%饮食热量限制喂养后,利用免疫组化手段发现在大鼠ARC的Kiss-1神经元中发现Kisspeptin蛋白和p-AMPK阳性细胞存在共表达,并且p-AMPK水平增加超过两倍,而Kisspeptin蛋白表达显著减弱;接着对青春期雌性大鼠中枢外源性注射AICAR(1.5 mg/mL)连续输注一周后,采用原位杂交组化法在大鼠ARC中发现表达Kiss-1的神经元数量减少超过50%<sup>[36]</sup>。因此,AMPK信号与ARC Kiss-1神经元之间具有直接联系,在神经调节能量平衡的关键核团ARC中能够共表达。且二者表达呈负相关,AMPK激活后会抑制Kisspeptin表达。就当前研究而言,多数研究关注的是负能量平衡条件经AMPK对Kisspeptin系统的作用和影响,因此推测AMPK主要介导负能量平衡状态向ARC中Kiss-1神经元发出的抑制信号。

## 1.2 其他能量代谢激素/因子经AMPK调控Kiss-1神经元

### 1.2.1 mTOR因子可能经AMPK调控Kiss-1神经元

作为与AMPK协同出现的能量代谢因子,在能量稳态的中枢调控中,mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,以mTORC1和mTORC2两种复合物形式存在,是参与下丘脑摄食调节的重要代谢传感器。在ARC中,mTOR可能与AMPK合作共同参与调节Kiss-1神经元。研究表明,mTOR与下丘脑Kiss-1的表达和青春期正常启动有关<sup>[37]</sup>。为评估mTOR慢性失活对HPG轴和Kiss-1表达的影响,Roa等<sup>[38]</sup>对青春期雌性大鼠静脉注射雷帕霉素,发现大鼠阴道开口年龄明显延迟、血清LH和 $\text{E}_2$ 水平显著下降;同时利用原位杂交技术检测下丘脑Kiss-1 mRNA变化,发现mTOR显著抑制ARC中Kiss-1的mRNA表达。这提示,mTOR失活会引起ARC Kiss-1 mRNA水平降低和青春期启动延迟。

然而,mTOR因子似乎是间接调节Kiss-1神经元的,当mTOR信号通路被激活时,其下游核心效应分子核糖体蛋白S6激酶会激活磷酸化的S6核糖体蛋白(phosphorylation ribosomal protein S6 kinase, pS6K),影响下游效应分子的改变,从而引起细胞增殖、生长、分化等细胞生物学行为的改变<sup>[39]</sup>,以发挥mTOR的生物学功能。

但下丘脑Kiss-1神经元上并不表达mTOR的下游介质pS6K,并且该研究指出,AMPK在下丘脑

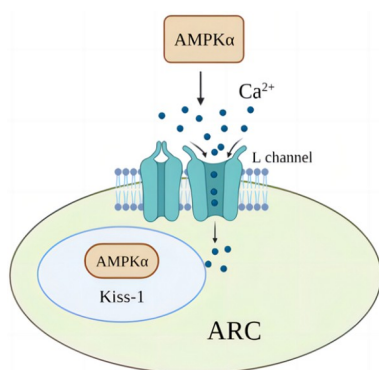


图1 AMPK直接打开下丘脑ARC神经元上的离子通道



ARC中的Kiss-1神经元中表达, 似乎能够将mTOR信号传导和青春期启动之间的相互作用联系起来<sup>[40]</sup>。前期研究多认为, AMPK是mTOR的上游因子, 通过直接磷酸化mTORC1途径中的多种成分从而抑制其活性<sup>[41,42]</sup>。然而, Hindupur等<sup>[43]</sup>在小鼠肝脏中观察到mTOR促进Thr172位点磷酸化, 增强AMPK活性。此外, 肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)能够通过磷酸化Thr172位点激活AMPK。有研究发现, LKB1可能与mTORC1存在密切的相互作用以激活AMPK<sup>[44]</sup>, 提示mTOR也可能通过Thr172位点来调节AMPK活性。因此, 笔者猜测mTOR虽未通过pS6K路径作用于Kiss-1神经元, 但可能通过磷酸化AMPK的Thr172位点间接作用于下丘脑Kisspeptin系统。但目前尚无研究表明AMPK与mTOR在调控Kiss-1神经元中的先后关系, 后续研究可关注AMPK在mTOR与Kiss-1联系中发挥的作用。

### 1.2.2 脂联素(APN)经AMPK调控Kiss-1神经元

脂肪组织是体内重要的能量储存器官之一, 脂肪作为内分泌器官能够分泌脂联素(adiponectin, APN)和瘦素(Leptin)等能量代谢激素, 是参与能量代谢和生殖调控的重要脂肪因子。研究发现, APN和Leptin与下丘脑中Kiss-1的表达高度相关, 并且可能通过AMPK完成对Kisspeptin系统的调控<sup>[45]</sup>。

胡雅婷<sup>[46]</sup>以不同浓度的APN孵育下丘脑GT1-7细胞后利用PCR技术观察到APN能够明显抑制GT1-7细胞中Kiss-1 mRNA的表达, 并且APN浓度越大, 对Kiss-1 mRNA的抑制作用越明显, 提示APN能够抑制下丘脑Kiss-1的表达。而在此过程中, AMPK可能发挥重要的媒介作用。AMPK是APN的下游因子, APN既可以通过激活下丘脑弓状核AMPK以增加食欲<sup>[47]</sup>, 也能通过AMPK途径抑制垂体促性腺细胞基础的LH分泌<sup>[48]</sup>。前期研究证实, APN能够通过AMPK抑制GnRH的分泌, Wen等<sup>[49]</sup>在体外对GT1-7细胞分别注射APN和AICAR后发现, 两者都显著抑制GnRH的分泌, 且APN刺激能够促进AMPK的磷酸化蛋白表达水平增加, 说明APN能够进一步提高GT1-7细胞中AMPK底物的磷酸化程度, 激活AMPK; APN和AICAR都能够诱导膜电位超极化, 而AMPK抑制剂Compound C可

引起膜电位去极化, APN则可逆转这种去极化, 提示AMPK是APN在调控HPG轴过程中的重要靶点。深入探究后发现, APN和AICAR均能够抑制下丘脑GT1-7细胞中的Kiss-1基因转录, 降低其启动子活性; 而Compound C可增加Kiss-1基因转录, 增强启动子活性<sup>[50]</sup>。在Kiss-1基因转录翻译过程中, 特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)是调控Kiss-1的关键转录因子<sup>[51]</sup>, 能够与Kiss-1基因启动子的不同位点结合, 导致结合亲和力发生变化, 进而影响Kiss-1的转录活性。研究发现, AMPK下游信号分子如细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)可以介导Sp1的磷酸化<sup>[52]</sup>, 且APN和AMPK两种刺激后均能够增加下丘脑GT1-7细胞中Sp1的表达量并调节Sp1的亚细胞再分布<sup>[50]</sup>。因此, AMPK作为介导APN生理作用的重要信号分子, 通过激活下丘脑GT1-7神经元中的AMPK来减少Sp1从细胞质到细胞核的易位, 从而使Kiss-1基因的启动子活性和转录水平受到抑制。温俊平等<sup>[53]</sup>通过对SD大鼠侧脑室给药的方法分别注射APN、AICAR和Compound C的在体实验也发现, 分别注射APN和AICAR后, 通过免疫组化技术手段检测到ARC中Kiss-1神经元数量显著减少, 同时Kiss-1 mRNA转录水平被抑制。因此, 在下丘脑ARC中APN可能通过AMPK信号通路抑制SD大鼠下丘脑ARC Kiss-1基因的表达。

### 1.2.3 瘦素经AMPK调控Kiss-1神经元

在下丘脑中, Leptin可以与表达于Kiss-1神经元上的瘦素受体(Leptin receptor, LepR)相结合激活Kisspeptin系统, Leptin的过表达会刺激下丘脑中的Kiss-1表达水平增加<sup>[54]</sup>。然而, 王军等<sup>[55]</sup>在下丘脑ARC中表达Kiss-1基因的神经元中发现只存在大约40%的LepR。因此, Leptin虽然能够通过LepR结合激活Kisspeptin系统, 但在ARC中还可能存在其他激活路径。研究发现, AMPK可能是Leptin激活Kisspeptin系统的另一途径, Leptin可能通过AMPK作用于ARC的Kiss-1神经元<sup>[56]</sup>。Leptin能通过p70S6激酶使AMPK $\alpha$ 2上的Ser491磷酸化从而抑制AMPK活性<sup>[57]</sup>, 与AMPK表达呈负相关。利用电生理实验研究也发现, Leptin能够通过AMPK介导调控多种离子通道, 包括钠通道、大电导钙离子激活钾通道和电压门控钙通道<sup>[34]</sup>。因此, Leptin也

可能借助AMPK打开下丘脑ARC神经元中的离子通道,进而参与调控Kiss-1神经元。Kiss-1神经元的激活与控制除通过离子通道外,也可能存在其他路径。cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)是细胞基本的核转录因子,参与调节众多生理活动。CREB调节转录共激活剂(CREB-regulated transcriptional coactivator, CRTC)作为CREB必需的转录辅助因子,以CRTC1、CRTC2和CRTC3三种形式存在,其中CRTC1主要在下丘脑中表达,是保证CREB活性必需的<sup>[58,59]</sup>。研究发现,Leptin与LepR结合后能够增强下丘脑ARC中的CRTC1去磷酸化和核易位,使其与CREB结合<sup>[60]</sup>。而Koo等<sup>[61]</sup>指出,AMPK可能会限制CRTC的活化,因为CRTC与AMPK拥有共同磷酸化位点——Ser171位点,AMPK被激活发生磷酸化时,CRTC的活化则会受到限制。如前所述,Leptin能够抑制下丘脑AMPK活性,因此Leptin对AMPK活性的抑制作用会减轻AMPK对CRTC活化的抑制作用,间接增强Leptin对CRTC的作用<sup>[62]</sup>。Kiss-1基因是CRTC1的直接靶标,其启动子含有CREB的结合位点,CRTC1和CREB结合后增强了Kiss-1的启动子活性<sup>[63]</sup>,直接激活Kiss-1转录。因此,当Leptin限制AMPK活性时,能够促进CRTC活化并使其与Kiss-1启动子上的CREB位点结合调节Kiss-1转录,继而形成一条Leptin-AMPK-CRTC-Kiss-1路径,但是这条路径的具体发生机制尚需证实。综上,目前有三种路径使Leptin对Kiss-1神经元发挥调控作用,除自身与Kiss-1神经元上的LepR结合外,AMPK也发挥了重要桥梁作用,一方面AMPK介导Leptin调控ARC神经元中的离子通道,另一方面可能通过AMPK抑制CRTC活化进而在Kiss-1的转录水平上进行调控。

综上所述,下丘脑AMPK能够直接作用于ARC Kiss-1神经元,是打开Kiss-1神经元离子通道的最后一道关卡,介导“能量代谢-神经内分泌”的联动调控过程。此外,AMPK还作为mTOR、APN、Leptin等其他能量代谢激素/因子的桥梁,帮助其作用于Kiss-1神经元(图2)。Kiss-1神经元都能与APN和Leptin建立直接联系,后续研究可通过敲除AMPK观察Kiss-1的表达以探究AMPK在这两个能量代谢激素影响Kiss-1过程中的必要性。此外,

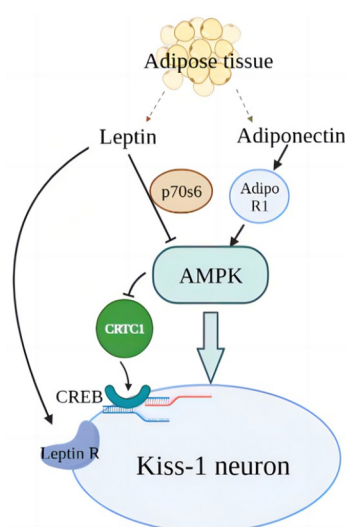


图2 能量代谢激素(APN/Leptin)经AMPK调控下丘脑Kiss-1神经元

AMPK参与了APN和Leptin调控Kiss-1的过程,这是否意味着AMPK在正负能量平衡状态下都对Kisspeptin系统发挥作用? 后文将对此进行探讨。

## 2 AMPK间接作用于Kiss-1神经元的可能机制

除直接作用于Kiss-1神经元外,AMPK还可能通过作用于Kiss-1神经元的上游神经元间接完成对Kisspeptin系统的调控和影响。在下丘脑ARC中,还分布着调节食欲的促食性神经元-神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)/刺鼠基因相关蛋白(agouti-related protein, AgRP)和抑食性神经元-阿黑皮素(pro-opiomelanocortin, POMC)/可卡因-苯丙胺调节转录肽(cocaine- and amphetamine-regulated transcription, CART)<sup>[64]</sup>。NPY/AgRP与POMC/CART两对神经元与Kiss-1神经元以网络形式存在,在能量平衡发生变化后,这些神经元能够作为能量传感器接收能量代谢因子的刺激并作用/调控Kiss-1神经元的表达,其中AMPK是关键因子。

能量代谢信号可能通过AMPK调节NPY/POMC神经元。不同能量代谢状态可以通过AMPK依赖突触前末梢正反馈回路,产生兴奋性或抑制性突触输入,并通过激素反馈机制影响NPY/POMC神经元的突触可塑性<sup>[65]</sup>。负能量平衡状态诱导突触前AMPK产生兴奋性突触输入神经元,上调突触前末梢的活动,增加放电进而激活神经元<sup>[66]</sup>。因此,能量代谢信号能够通过AMPK调节

NPY或POMC神经元活性, 进而调控下游Kiss-1神经元。

## 2.1 AMPK经NPY调控Kiss-1神经元

NPY神经元是下丘脑ARC中典型的促食性神经元, 调控中枢饥饿感, 被激活后会增加进食行为, 同时也能够作为机体能量传感器参与调节机体能量平衡与生殖能力。早有研究证实, NPY神经元和Kiss-1神经元共同存在于ARC中, 双标记免疫荧光实验表明, Kiss-1与NPY之间存在相互连接<sup>[67]</sup>。NPY通过多条路径与Kiss-1建立联系。首先, NPY能够通过改变Kiss-1细胞的放电频率来调控Kisspeptin系统。Hessler等<sup>[68]</sup>将提取的成年雄性和雌性小鼠下丘脑弓状核细胞浸泡于添加NPY试剂的溶液后, 细胞吸附式记录显示小鼠ARC Kiss-1神经元放电频率显著下降, 并抑制下丘脑ARC区域Kiss-1细胞内的钙离子浓度<sup>[68]</sup>, 提示NPY通过抑制放电以及降低Kiss-1细胞内的钙水平, 对ARC Kiss-1神经元发挥直接抑制作用。其次, NPY也能够通过与神经肽Y受体1(neuropeptide Y receptor 1, NPY-R1)结合后调控Kiss-1的表达。Hessler等<sup>[68]</sup>在细胞浸泡溶液中增添NPY-R1阻断剂后发现, NPY对ARC处Kiss-1的抑制作用减弱了, 虽然在Kiss-1神经元中只检测到部分NPY-R1, 但NPY-R1的确参与了介导NPY对Kiss-1神经元的抑制作用。除NPY-R1外, 在小鼠ARC Kiss-1神经元中还检测到NPY-R5的转录物<sup>[68]</sup>, 说明NPY有多个受体参与其对下丘脑Kiss-1神经元的调控, 然而NPY通过哪个受体发挥主要作用还需进一步研究验证。

在能量失衡经NPY作用于Kiss-1神经元的过程中, AMPK也参与其中。周华金等<sup>[69]</sup>利用AICAR处理小鼠胚胎下丘脑细胞系后发现, AMPK能够促进NPY基因表达上调。此外, 有研究使用AMPK激活剂和抑制剂观察NPY的反应, 发现低浓度葡萄糖明显增加了表达NPY的神经元的钙离子, 使用Compound C则抑制了低浓度葡萄糖对NPY神经元的激活, AICAR作用相反<sup>[70]</sup>, 说明AMPK激活后不仅可以促进NPY表达, 还能抑制NPY神经的活性及其对葡萄糖刺激的反应。因此, 当机体处于负能量平衡状态时, AMPK被激活后会充当Ca<sup>2+</sup>中介流入NPY神经元中, 激活NPY<sup>[71]</sup>, 继而抑制Kiss-1的表达并使GnRH脉冲受到抑制从而减少LH

分泌<sup>[72]</sup>。综上, 能量代谢信号(主要是负能量刺激)激活AMPK后, 激活NPY神经元使其通过电生理活动或与Kiss-1神经元上部分NPY-R相结合发挥对Kisspeptin系统的抑制作用。

## 2.2 AMPK经POMC调控Kiss-1神经元

POMC神经元作为下丘脑厌食性神经元, 在调节食欲和能量平衡中发挥重要作用。POMC神经元表达的 $\alpha$ -黑素细胞刺激素( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)可以与Kiss-1神经元建立联系<sup>[67]</sup>。 $\alpha$ -MSH是POMC表达的一种神经肽, 通过与黑皮质素受体(melanocortin receptor, MCR)亚型MC3R或MC4R结合发挥作用。Manfredi-Lozano等<sup>[73]</sup>在青春期雌性大鼠的ARC中发现,  $\alpha$ -MSH纤维与含Kisspeptin的神经元细胞体密切接触, MC3/4R受到抑制后会导致Kiss-1 mRNA转录水平显著下降, 同时阴道开口时间延迟。该研究证实 $\alpha$ -MSH-Kiss-1-GnRH神经元信号通路能够参与青春期发育和生殖功能的控制。

前期研究已经证实, 下丘脑AMPK能够通过影响POMC神经肽的表达, 在调节食物摄入方面起重要作用<sup>[74]</sup>。Oh等<sup>[75]</sup>通过向小鼠下丘脑ARC注射病毒来抑制AMPK的表达, 建立ARC特异性衰减AMPK的小鼠模型后, 对其进行2周高脂饮食喂养, 发现AMPK衰减的同时POMC mRNA的表达水平增加, 说明下丘脑AMPK与POMC存在负相关。然而AMPK是否会作用于POMC神经元, 目前仍不清楚。但可以确定的是, 对于POMC神经元整合能量信息而言, AMPK是十分重要的<sup>[76]</sup>。Lee等<sup>[77]</sup>研究显示, 正能量平衡条件能够抑制下丘脑中的 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)能轴突末端的AMPK表达, 从而减少GABA释放到POMC细胞。GABA作为抑制性递质, 释放后与邻近神经元上的相应受体结合, 使该神经元无法产生动作电位从而抑制活性<sup>[78]</sup>。因此AMPK受到抑制后, 能够通过减少GABA的释放改变POMC神经元的活性, 进而影响 $\alpha$ -MSH的释放。因此, AMPK可能参与能量代谢影响POMC的过程, 其具体路径有待探究。

综上, AMPK不仅可以通过NPY影响ARC Kiss-1神经元放电发挥直接抑制作用, 还能利用POMC神经元表达的 $\alpha$ -MSH与Kiss-1神经元形成 $\alpha$ -



MSH-Kiss-1-GnRH信号通路进而调控生殖(图3)。就当前研究来看, AMPK主要通过NPY完成负能量平衡条件下的作用过程, 通过POMC完成正能量平衡条件下的作用过程, 与NPY和POMC的主要作用一致。下丘脑中, AMPK通过NPY/POMC神经元间接作用于Kiss-1神经元, 既参与摄食调节, 也参与调控HPG轴。下丘脑中的NPY/POMC神经元本就与能量控制密切相关, 又与Kiss-1神经元广泛联系, 进一步充分说明能量代谢与生殖功能存在千丝万缕的联系。然而抑制NPY和/或POMC神经元是否会减弱能量平衡对Kiss-1神经元的影响? AMPK是否会通过Kiss-1神经元反作用于NPY/POMC神经元, 从而对摄食情况产生影响? AMPK在这一过程中是否发挥关键性作用? 这些疑问尚未可知, 有待进一步探究。

综上, AMPK既可以通过打开离子通道对下丘脑ARC中的Kiss-1神经元发挥直接作用, 还可以作为mTOR、脂联素和瘦素等其他代谢因子/激素的桥梁间接参与能量失衡对Kisspeptin的调控和影响。此外, AMPK还能够通过NPY和POMC神经元间接调控Kisspeptin系统, 是能量平衡影响下丘脑Kisspeptin系统的关键因子。

### 3 能量失衡经AMPK影响Kiss-1神经元

能量平衡是机体摄入和消耗的能量达到一种平衡状态, 机体能量稳态对于生殖功能的维持至

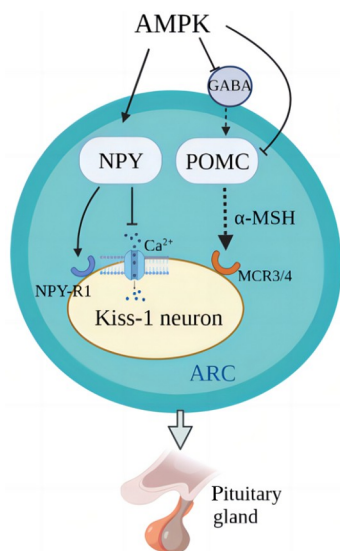


图3 AMPK经NPY/POMC神经元调控下丘脑ARC中的Kiss-1神经元

关重要。肥胖可导致女性出现多囊卵巢综合征、男性出现精子质量下降等问题; 营养不良则会导致促性腺激素分泌减少、不育症等<sup>[23]</sup>。由肥胖、高脂高糖饮食导致的能量过剩, 或禁食、寒冷等导致的能量缺失都会对Kiss-1产生影响。Kiss-1神经元对能量状态变化极为敏感, Merkley等<sup>[79]</sup>对5月龄公羊进行禁食实验后, 利用RNA原位杂交和免疫组化技术对下丘脑ARC部位脑切片进行Kiss-1 mRNA和Kisspeptin检测, 结果显示, Kiss-1 mRNA表达水平和Kisspeptin细胞数量显著下降, LH浓度也随之下降。这提示负能量平衡状态抑制下丘脑Kiss-1表达从而对生殖产生负面影响。能量失衡对Kisspeptin系统的调控作用是复杂的, 诸多代谢激素/因子和神经元参与其中, 而AMPK与Kiss-1神经元关系最为密切。如前所述, AMPK被负能量刺激激活后, 下丘脑Kisspeptin表达水平呈下降趋势。那么负能量条件刺激是否通过AMPK影响Kisspeptin的表达? 2014年, Roa等<sup>[80]</sup>提出相关的假设: 机体为响应能量需求而调节Kiss-1神经元中AMPK的活性, AMPK作为Kiss-1神经元的能量传感器以调节HPG轴的活动。因此, ARC Kiss-1神经元中的AMPK信号被认为是在负能量平衡抑制Kisspeptin系统的合理靶点。2018年, Roa等<sup>[36]</sup>对青春期雌性大鼠进行持续2周的30%饮食热量限制实验后, 发现ARC中p-AMPK阳性细胞表达水平显著增加, 同时发现中枢注射AICAR的大鼠下丘脑ARC中的Kiss-1神经元数量显著减少, 血清LH水平显著低于对照组, 青春期启动延迟。上述研究表明在负能量平衡状态下, AMPK作为能量传感器接收能量信号后对下丘脑Kisspeptin系统发挥抑制作用, 从而导致青春期启动延迟。有研究指出, AMPK信号在Kiss-1神经元中对身体能量稳态和生殖的整合作用主要发生在青春期<sup>[28,81]</sup>。可能是由于青春期是生殖功能发育的关键时期, 在这一时期Kiss-1作为青春期启动的守门员发挥着重要作用。而青春机体体的能量变化非常复杂, AMPK作为机体典型的能量传感器在其中发挥重要作用。现有证据表明, 负能量平衡状态可以经AMPK信号对下丘脑Kisspeptin系统发出抑制信号, 但背后AMPK发挥作用的具体机制尚不清楚。此外, 青春期之外的其他时期负能量条件刺激也可以通过AMPK影

响Kisspeptin表达吗? 后续研究可通过在青春期之外的其他时期抑制AMPK观察Kisspeptin的表达情况以探究AMPK介导负能量平衡状态对Kisspeptin系统产生影响是否具有时期性。

与负能量平衡状态相反, 在机体能量储存过剩条件下, AMPK活性被抑制。郭光等<sup>[82]</sup>通过建立高脂饮食大鼠模型, 发现肥胖组AMPK活性出现下降趋势, 也有实验发现, 肥胖的儿童和青少年的血浆中AMPK磷酸化水平显著降低<sup>[83]</sup>, 提示我们肥胖和高脂饮食等正能量平衡状态会抑制AMPK活性。同时正能量平衡状态可以促进下丘脑Kiss-1基因的表达式。Brown等<sup>[84]</sup>对出生21 d的雄性SD大鼠以高于正常饲料60% kcal的高脂饲料喂养3周后, 利用RT-PCR对大鼠下丘脑中Kiss-1 mRNA进行定量检测, 发现Kiss-1 mRNA水平显著升高。但在正能量平衡条件下, AMPK被抑制后是否影响Kiss-1神经元活性数量, 目前尚未可知。在下丘脑中除AMPK外, 已有研究证实, 瘦素、胰岛素也会被能量过剩条件激活, 进而作用于Kiss-1神经元<sup>[23]</sup>。因此, 笔者猜测, 能量失衡对下丘脑Kiss-1神经元的影响可能存在条件性, 仅机体处于负能量平衡状态才会经AMPK作用于Kiss-1神经元, 而正能量平衡可能通过其他能量代谢激素/因子调控Kisspeptin系统。如前所述, Leptin参与了AMPK调控Kiss-1的过程, 作为一个在肥胖状态下大量表达的代谢激素, Leptin间接证实正能量平衡状态不仅可能通过能量代谢激素调控Kiss-1神经元, 且AMPK可能在其中发挥重要作用, 后续可以通过特异性敲除AMPK观察高脂状态下下丘脑中Kisspeptin系统的表达情况来探究AMPK在正能量平衡条件下发挥的作用。此外, 下丘脑ARC之外其他区域中的Kiss-1神经元是否也受到AMPK的影响有待进一步探究。

#### 4 小结

下丘脑中的AMPK既能够通过打开离子通道直接作用于Kiss-1神经元, 还能够参与其他因子/激素以及神经元协同调控下丘脑Kisspeptin系统, 这是能量代谢变化调节下丘脑Kiss-1神经元的重要关卡。因此, AMPK作为下丘脑Kiss-1神经元的能量感受器, 通过Kisspeptin系统完成对生殖功能的调控, 成为治疗能量失衡下HPG轴功能紊乱的关键

靶点。若以AMPK-Kisspeptin信号通路为研究切入点, 可为预防和治疗因能量失衡导致的生殖功能紊乱相关疾病提供新的解决思路。此外, 运动作为激活AMPK的重要路径, 是否能够通过AMPK-Kisspeptin路径矫正由能量失衡导致的肥胖以及生殖功能障碍? 未来可以此为切入点深入研究, 为运动改善生殖功能健康的机制研究奠定基础。

#### 参考文献

- [1] Zhu N, Zhao M, Song Y, et al. The KiSS-1/GPR54 system: essential roles in physiological homeostasis and cancer biology. *Genes Dis*, 2020, 9(1): 28-40
- [2] Szydeko-Gorzkowicz M, Poniedziaek-Czajkowska E, Mierzyski R, et al. The role of kisspeptin in the pathogenesis of pregnancy complications: a narrative review. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6611
- [3] Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, et al. Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 520: 111094
- [4] 徐瑞. 高脂饮食及运动对大鼠下丘脑Kiss-1-GPR54通路的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2018: 7-15
- [5] Nandankar N, Negrón AL, Wolfe A, et al. Deficiency of arcuate nucleus kisspeptin results in postpubertal central hypogonadism. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*, 2021, 321(2): E264-E280
- [6] Hrabovszky E, Takács S, Rimpler É, et al. The human hypothalamic kisspeptin system: functional neuroanatomy and clinical perspectives. *Handb Clin Neurol*, 2021, 180: 275-296
- [7] Duittoz A, Cayla X, Fleurot R, et al. Gonadotrophin-releasing hormone and kisspeptin: it takes two to tango. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(11): e13037
- [8] 冯涛, 储明星, 张英杰. KISS-1/GPR54基因及其在生殖中的作用. *遗传*, 2008, 30(4): 419-425
- [9] 石明晴, 周惠芳. Kisspeptins对下丘脑-垂体-性腺轴作用机制新进展. *分子影像学杂志*, 2017, 40(1): 97-100
- [10] Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin—the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(8): 407-420
- [11] Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 925206
- [12] Prashar V, Arora T, Singh R, et al. Hypothalamic kisspeptin neurons: integral elements of the GnRH system. *Reprod Sci*, 2023, 30(3): 802-822
- [13] 袁静怡, 孙莹. 青春期代谢调控的新中枢神经通路. *中国学校卫生*, 2020, 41(6): 952-956
- [14] Merkley CM, Shuping SL, Nestor CC. Neuronal networks



- that regulate gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretion during undernutrition: evidence from sheep. *Domestic Anim Endocrinol*, 2020, 73: 106469
- [15] Ahmed HH, Khalil WK, Shousha WG, et al. Effect of food restriction on reproductive-related genes and reproductive hormones in adult female rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(12): 1680-1690
- [16] Lulu C, Pin L, Yan L. The effect of different nutritional states on puberty onset and the expression of hypothalamic Kiss1/kisspeptin. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(1-2): 61-69
- [17] Xu R, Feng J, Liang C, et al. Effects of high-fat diet and treadmill running on the hypothalamic Kiss-1-GPR54 signaling pathway in male growing rats. *Hormones*, 2022, 21(4): 641-652
- [18] Boeri L, Capogrosso P, Salonia A. Gonadotropin treatment for the male hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(24): 2775-2783
- [19] 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 Neuro Endocrinol*, 2018, 48: 37-49
- [20] Hill JW, Elias CF. Neuroanatomical framework of the metabolic control of reproduction. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2349-2380
- [21] Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(5): 1761-1766
- [22] Roa J, Tena-Sempere M. Energy balance and puberty onset: emerging role of central mTOR signaling. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(9): 519-528
- [23] 徐瑞, 曹友祥, 夏秋. 能量失衡调节kisspeptin系统的可能机制. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(7): 1311-1319
- [24] 袁静怡, 孙莹. 青春期代谢调控的新中枢神经通路. *中国学校卫生*, 2020, 41(6): 952-956
- [25] López M, Nogueiras R, Tena-Sempere M, et al. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(7): 421-432
- [26] Afinanisa Q, Cho MK, Seong HA. AMPK localization: a key to differential energy regulation. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 10921
- [27] Carling D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31-37
- [28] Bertoldo MJ, Faure M, Dupont J, et al. AMPK: a master energy regulator for gonadal function. *Front Neurosci*, 2015, 9: 235
- [29] Yang W, Wang L, Wang F, et al. Roles of AMP-Activated protein kinase (AMPK) in mammalian reproduction. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 593005
- [30] Nguyen TMD. Role of AMPK in mammals reproduction: specific controls and whole-body energy sensing. *Comptes Rendus Biol*, 2019, 342(1-2): 1-6
- [31] Roland AV, Moenter SM. Regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by glucose. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(11): 443-449
- [32] Stark R, Ashley SE, Andrews ZB. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 366(2): 215-223
- [33] Torsoni MA, Borges BC, Cote JL, et al. AMPK $\alpha$ 2 in Kiss1 neurons is required for reproductive adaptations to acute metabolic challenges in adult female mice. *Endocrinology*, 2016, 157(12): 4803-4816
- [34] Bermeo K, Castro H, Arenas I, et al. AMPK mediates regulation of voltage-gated calcium channels by leptin in isolated neurons from arcuate nucleus. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*, 2020, 319(6): E1112-E1120
- [35] 毕文凯. 脂联素通过AMPK调控SD大鼠下丘脑kisspeptin基因表达的机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2013
- [36] Roa J, Barroso A, Ruiz-Pino F, et al. Metabolic regulation of female puberty via hypothalamic AMPK-kisspeptin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(45): E10758-E10767
- [37] Shao P, Wang Y, Zhang M, et al. The interference of DEHP in precocious puberty of females mediated by the hypothalamic IGF-1/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 181: 362-369
- [38] Roa J, Garcia-Galiano D, Varela L, et al. The mammalian target of rapamycin as novel central regulator of puberty onset via modulation of hypothalamic Kiss1 system. *Endocrinology*, 2009, 150(11): 5016-5026
- [39] 奚维东, 王琼, 袁德强, 等. pS6和pS6K蛋白在结直肠癌中的表达及其对预后影响. *四川医学*, 2016, 37(6): 657-660
- [40] Guo Z, Yu Q. Role of mTOR signaling in female reproduction. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 692
- [41] Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52(1): 381-400
- [42] Sukumaran A, Choi K, Dasgupta B. Insight on transcriptional regulation of the energy sensing AMPK and biosynthetic mTOR pathway genes. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 671
- [43] Hindupur SK, González A, Hall MN. The opposing actions of target of rapamycin and AMP-activated protein kinase in cell growth control. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(8): a019141
- [44] Hardie DG. AMPK—sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 939-952
- [45] 孙伯菊, 吕翠岩, 吴丽丽, 等. 下丘脑中AMPK水平影响

- 肥胖症的作用机制研究进展. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7265-7268
- [46] 胡雅婷. 脂联素通过AMPK和SP1抑制下丘脑GT1-7神经细胞KISS-1基因转录和表达[D]. 福州: 福建医科大学, 2010
- [47] Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*, 2007, 6(1): 55-68
- [48] Lu M, Tang Q, Olefsky JM, et al. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LβT2 gonadotropes. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(3): 760-771
- [49] Wen JP, Lv WS, Yang J, et al. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(4): 756-761
- [50] 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 Endocrinol*, 2012, 214(2): 177-189
- [51] Mitchell DC, Stafford LJ, Li D, et al. Transcriptional regulation of KISS-1 gene expression in metastatic melanoma by specificity protein-1 and its coactivator DRIP-130. *Oncogene*, 2007, 26(12): 1739-1747
- [52] Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6609-6615
- [53] 温俊平, 毕文凯, 陈清石, 等. 脂联素通过AMPK调控SD大鼠下丘脑kisspeptin基因表达的机制研究[C]//中华医学会第二届糖尿病及性腺疾病学术会议论文集. 2012: 83-84
- [54] Ghaderpour S, Ghiasi R, Heydari H, et al. The relation between obesity, kisspeptin, leptin, and male fertility. *Hormone Mol Biol Clin Investigation*, 2021, 43(2): 235-247
- [55] 王军, 姜玉杰. 能量平衡与哺乳动物生殖: 瘦素和KISS-1/GPR54系统的最新研究进展. 动物营养学报, 2011, 23(1): 1-4
- [56] Kwon O, Kim KW, Kim MS. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(7): 1457-1477
- [57] Wang B, Cheng K. Hypothalamic AMPK as a mediator of hormonal regulation of energy balance. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3552
- [58] 孔海军, 李新龙, 王凤华, 等. PI3K/Akt/GSK-3β/CREB通路参与调控高原适应人群运动氧化应激的机制研究. 山东体育学院学报, 2022, 38(4): 57-66
- [59] 陈亚琼, 刘浥. cAMP-CREB信号转录通路新成员: CRTCs的研究进展. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(4): 509-517
- [60] Kim GH, Szabo A, King EM, et al. Leptin recruits Creb-regulated transcriptional coactivator 1 to improve hyperglycemia in insulin-deficient diabetes. *Mol Metab*, 2014, 4(3): 227-236
- [61] Koo SH, Flechner L, Qi L, et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*, 2005, 437(7062): 1109-1114
- [62] Evans MC, Lord RA, Anderson GM. Multiple leptin signalling pathways in the control of metabolism and fertility: a means to different ends? *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9210
- [63] Altarejos JY, Goebel N, Konkright MD, et al. The Creb1 coactivator Crtc1 is required for energy balance and fertility. *Nat Med*, 2008, 14(10): 1112-1117
- [64] 温俊平, 陈刚, 林丽香. Kisspeptin连接能量与生殖的新纽带. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(7): 536-539
- [65] 沈向华, 范奎奎, 杜晨光. 能量代谢调节中AMPK作用的研究进展. 黑龙江畜牧兽医(上半月), 2017(9): 93-95, 292-293
- [66] Yang Y, Atasoy D, Su HH, et al. Hunger states switch a flip-flop memory circuit via a synaptic AMPK-dependent positive feedback loop. *Cell*, 2011, 146(6): 992-1003
- [67] Backholer K, Smith JT, 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
- [68] Hessler S, Liu X, Herbison AE. Direct inhibition of arcuate kisspeptin neurones by neuropeptide Y in the male and female mouse. *J Neuroendocrinol*, 2020, 32(5): e12849
- [69] 周华金, 孙晓蕾, 钟光, 等. 大麻素受体1拮抗剂利莫那班对肉仔鸡下丘脑食欲调控因子和腺苷酸激活蛋白激酶基因表达的影响. 动物营养学报, 2019, 31(1): 258-265
- [70] Mountjoy PD, Bailey SJ, Rutter GA. Inhibition by glucose or leptin of hypothalamic neurons expressing neuropeptide Y requires changes in AMP-activated protein kinase activity. *Diabetologia*, 2007, 50(1): 168-177
- [71] Huynh MK, Kinyua AW, Yang DJ, et al. Hypothalamic AMPK as a regulator of energy homeostasis. *Neural Plast*, 2016, 2016: 1-12
- [72] Coutinho EA, Prescott M, Hessler S, et al. Activation of a classic hunger circuit slows luteinizing hormone pulsatility. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(7-8): 671-687
- [73] Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, et al. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol Metab*, 2016, 5(10): 844-857

- [74] Soengas JL. Integration of nutrient sensing in fish hypothalamus. *Front Neurosci*, 2021, 15(10): 844-857
- [75] Oh TS, Cho H, Cho JH, et al. Hypothalamic AMPK-induced autophagy increases food intake by regulating NPY and POMC expression. *Autophagy*, 2016, 12(11): 2009-2025
- [76] Zhang J, Zhou Y, Chen C, et al. ERK1/2 mediates glucose-regulated POMC gene expression in hypothalamic neurons. *J Mol Endocrinol*, 2015, 54(2): 125-135
- [77] Lee DK, Jeong JH, Chun SK, et al. Interplay between glucose and leptin signalling determines the strength of GABAergic synapses at POMC neurons. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6618
- [78] Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(9): 1069-1083
- [79] Merkley CM, Renwick AN, Shuping SL, et al. Under-nutrition reduces kisspeptin and neurokinin B expression in castrated male sheep. *Reprod Fertility*, 2020, 1(1): 21-33
- [80] Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 397(1-2): 4-14
- [81] Martínez-Sánchez N, Seoane-Collazo P, Contreras C, et al. Hypothalamic AMPK-ER stress-JNK1 axis mediates the central actions of thyroid hormones on energy balance. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 212-229
- [82] 郭光, 田荣, 曲卉, 等. 高脂饮食诱导下的肥胖和肥胖抵抗大鼠细胞形态及瘦素、AMPK表达变化的研究. *北京体育大学学报*, 2011, 34(3): 67-70
- [83] Arab Sadeghabadi Z, Nourbakhsh M, Pasalar P, et al. Reduced gene expression of sirtuins and active AMPK levels in children and adolescents with obesity and insulin resistance. *Obesity Res Clin Pract*, 2018, 12(2): 167-173
- [84] Brown RE, Imran SA, Ur E, et al. KiSS-1 mRNA in adipose tissue is regulated by sex hormones and food intake. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 281(1-2): 64-72