

增食欲素干预单纯性肥胖的作用及机制

郝圆圆 张婷婷 袁红网 唐丽娟 胡弘毅 陈曦 秦阳 卜平

【摘要】 增食欲素作为一种调节进食与能量代谢等生理功能的重要中枢神经肽,与多种神经递质构成中枢调控网络,促进进食,抑制胃肠蠕动,增强胃酸分泌。增食欲素对机体自发运动有向上调节作用,且比促食作用更明显,从而增加机体非运动活动产热,影响休息/非休息能量消耗比。此外增食欲素还能提高褐色脂肪组织的生热作用,共同增强机体能量消耗,干预肥胖发展。

【关键词】 增食欲素;肥胖;运动

Effects of orexin on obesity and its mechanism Hao Yuanyuan, Zhang Tingting, Yuan Hongwang, Tang Lijuan, Hu Hongyi, Chen Xi, Qin Yang, Bo Ping. Yangzhou University College of Medicine, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Bu Ping, Email: Boping1955@hotmail.com

【Abstract】 Orexin, a significant central neuropeptide, homeostatically coordinates multiple physiological functions, including feeding behavior and energy metabolism. In the context of a brain regulation network, orexin plays a key role in increasing food intake, inhibiting gastrointestinal motility and promoting the secretion of gastric acid, working with several kinds of neurotransmitters. The elevated orexin may result in the increase of spontaneous physical activity, which is greater than orexigenic effects. The greater activation of orexin-induced spontaneous physical activity may raise nonexercise activity thermogenesis and affect the resting/non-resting energy expenditure ratio. Orexin may enhance brown adipose tissue thermogenesis energy expenditure, therefore intervene the development of obesity.

【Key words】 Orexin; Obesity; Physical activity

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:324-326)

增食欲素是一种具有调节进食行为、能量代谢等多种生理功能的重要中枢神经肽,为 G 蛋白耦联受体的内生性配体。人类增食欲素前体基因包含 2 个外显子和 1 个内含子,长 1 432 bp,表达修饰后产生增食欲素 A(33 肽,含两个链内二硫键)和增食欲素 B(28 肽,不含二硫键),存在于增食欲素神经元胞体内^[1]。增食欲素通过与两种 G 蛋白耦联型受体[增食欲素受体(OXR)1, OXR2]结合发挥效应。近年来增食欲素干预肥胖的作用及其机制成为新的研究热点,中枢增食欲素主要通过对进食行为、胃肠道功能、能量平衡及机体运动的调控来干预肥胖的发展,现综述如下。

1 调节进食行为

增食欲素最初被发现时是因大鼠禁食后,其前体 mRNA 水平明显升高且进食增加,因而认为增食欲素有中枢调节进食的作用。此后多项研究发现,

中枢注射选择性 OXR1 拮抗剂(SB-334867)后,大鼠进食(尤其是高脂饮食)明显减少;而大鼠仅饲喂所需能量的 25% 或 50% 就可引起血浆增食欲素浓度增加^[2]。主要是由于下丘脑外侧是中枢进食行为调节区域,而 OXR 在外周广泛分布于胃肠道平滑肌细胞内,二者共同发挥调节作用。

中枢给予一氧化氮合酶抑制剂可以减少增食欲素 A 引起的进食反应,其机制可能是一氧化氮合酶免疫阳性神经元与增食欲素神经元解剖位置靠近,并共同参与迷走神经活动和胃排空调节。OXR1 拮抗剂(SB-334867)可完全抑制脑室注射生长激素激动剂 ODT8-SST 引起的进食增多,但生长激素受体 2 拮抗剂(S-406-028)却不能抑制增食欲素 A 引起的进食增多^[3]。该实验证明生长激素系统也参与增食欲素系统的调节进食作用,但增食欲素 A 与生长激素受体结合的特异性较低。

虽然中枢增食欲素神经映射与其他神经映射有交集,但增食欲素对进食行为的调控存在大脑区域特异性。向 Sprague-Dawley (SD) 大鼠蓝斑、结节乳

头状核和黑质注射增食欲素 A 不引起进食增加;而向肥胖抵抗 (Obesity Resistance, OR) 大鼠下丘脑延髓外侧注射增食欲素 A 可以引起进食增加;伏隔核注射阿片受体兴奋剂引起大鼠饱食后仍进食高脂饮食,再向腹侧被盖区注射 OXR1 拮抗剂可减弱此反应,但对弓状核或室旁核此实验无效^[4]。

总之,增食欲素通过中枢反馈机制和迷走神经通路调控进食且具有区域特异性,与大脑各区域的解剖学联系有关,增食欲素系统失调可能导致过度进食,是发生肥胖的原因之一。

2 调控胃肠道功能

增食欲素神经元纤维投射至迷走神经背侧复合体, OXR 在此处呈高水平表达;胃肠道内分泌细胞和肠黏膜细胞内均可检测到增食欲素及其受体,因此增食欲素在中枢与外周共同作用调控胃肠道蠕动。

实验证明,大鼠脑室内注射增食欲素 A,其呈剂量依赖性的抑制胃与十二指肠消化间期样自发收缩,诱导产生不规则消化后样收缩;而给予阿托品或切断迷走神经,此作用消失;给予选择性 OXR1 拮抗剂,胃部自发样收缩增强^[5]。长时间禁食(36 h)的大鼠胃部和下丘脑增食欲素前体表达显著增加,胃部增食欲素 A 免疫阳性细胞增多,血浆增食欲素 A 浓度增加,使用选择性 OXR1 拮抗剂可降低血浆增食欲素 A 浓度,切断迷走神经后,此效应更为显著^[6]。由此可见,增食欲素通过迷走神经胆碱能通路抑制胃肠动力,主要的信号转导机制是增食欲素与 OXR 结合后,活化特定的 G- α 亚单位,激活磷脂酶 C,使磷脂酰肌醇分解产生三磷酸肌醇和甘油二酯,激活蛋白激酶 C 使细胞 Ca^{2+} 内流增加,产生级联反应,引起迷走神经元去极化,传递神经冲动,但选择性 OXR1 拮抗剂对增食欲素向下调节的机制目前尚不明确。

下丘脑外侧也是中枢调控胃部分泌作用的区域。给幽门结扎大鼠脑室内灌注增食欲素 A,胃酸分泌呈剂量依赖性增加,腹膜内注射或灌注增食欲素 B 无此作用,给予阿托品或切断迷走神经无此效果。给予普通 SD 大鼠选择性 OXR1 拮抗剂后增食欲素 A 诱导的胃酸分泌不增加,给予中枢迷走神经兴奋剂(2-脱氧-D-葡萄糖),迷走神经紧张,胃酸分泌增多,后给予选择性 OXR1 拮抗剂,作用消失。表明增食欲素具有中枢诱导胃酸分泌的作用,而且主要是增食欲素 A 和 OXR1 的作用,这可能与增食欲素 A、增食欲素 B 肽链结构不同有关。增食欲素调控进食与胃酸分泌的信号都通过迷走神经传导,但目前分子水平的机制尚不明确。

3 调节自发运动

自发运动指所有与有意识的正式锻炼无关的活动,是人类能量消耗的一种形式。人类自发运动能量消耗的范围为 100 ~ 700 cal/d。虽然增食欲素 B 可在一定程度上诱导自发运动增加,但目前增食欲素干预肥胖发展的研究都集中在增食欲素 A 上,增食欲素 B 对增强能量消耗的作用尚不明确,有待进一步研究。

自发运动水平与增食欲素的释放和 OXR 的表达密不可分。使用转基因方法控制小鼠增食欲素前体基因启动子,使其表达毒性蛋白 ataxia3,从而导致增食欲素神经元缺失,由此建立了小鼠增食欲素神经元缺乏模型(OX-AT3),表现为摄食减少和低水平自发运动。给 OX-AT3 小鼠饲喂正常饮食后,其仍出现了后天性肥胖,说明增食欲素对自发运动的向上调节作用比刺激进食的作用更为明显。增食欲素转基因小鼠模型可选择性控制增食欲素神经元活性,利用腺病毒载体依赖性重组酶,使增食欲素神经元表达修改后的 G 蛋白耦联受体 hM3Dq,可抑制增食欲素神经元的活性,腹腔注射氯氮平-N 氧化物可控制 hM3Dq 的表达^[7]。这种小鼠模型的自发运动与增食欲素神经元活性呈正相关。但是,超过 83% 的增食欲素神经元受抑制才会导致能量代谢的失调,可见增食欲素系统是一个中枢与外周共同调控的庞大网络。

多项研究表明,正常大鼠每日脑室内灌注增食欲素 A 可导致自发运动水平增加,对饲喂高脂饮食的大鼠给予相同处理,表现为机体成分明显改变,脂肪量减少,瘦体重增加,这一机制也与增食欲素 A 诱导自发运动升高有关^[4]。有研究表明自发运动增加可消耗 60.98% 由摄入高脂饮食引起的能量增加,故增食欲素 A 对饮食诱导性肥胖有明显的控制作用。

增食欲素神经纤维投射至大脑各区域,大鼠脑内 OXR mRNA 定量与自发运动水平成正比^[8]。若将大鼠跑轮运动作为观察自发运动的指标,向大鼠下丘脑室旁核注射增食欲素 A 可引起跑轮运动增加,自发运动显著提高。分别向 OR 和 SD 大鼠蓝斑注射增食欲素 A,两组大鼠随意运动与跑轮运动均有增加且呈剂量依赖趋势;而达到相同的自发运动水平,SD 大鼠所需增食欲素浓度是 OR 大鼠的 8 倍,故 OR 大鼠对增食欲素 A 敏感性更高^[4]。分别向 OR 大鼠黑质和下丘脑外侧喙部注射 OXR1 拮抗剂,前者诱导的自发运动降低更为明显。其机制与黑质多巴胺受体也参与诱导自发运动有关。

4 调节能量平衡

增食欲素系统可以调节机体能量平衡,能量代谢状况也会反馈性影响增食欲素分泌^[5]。Hayakawa 小组成功从小鼠胚胎干细胞培育出有功能的增食欲素神经元细胞,其中关键的要素就是在培养基中加入了葡萄糖代谢影响因子——甘露糖胺 (ManNAc)^[9]。表明能量代谢状况是诱导增食欲素神经元激活的重要因素。人体能量消耗包括基础代谢 (60%~70%)、进食的产热作用 (10%)、适应性产热作用 (10%~15%)、运动产热作用 (6%~10%)。

关于大鼠肥胖和肥胖抵抗模型的研究表明,增食欲素或 OXR 敏感性增加会导致自发运动增加,其机制是通过提高非运动活动产热 (NEAT) 来抵御肥胖的发生^[10]。增食欲素是调控 NEAT 的重要中枢神经肽。通过脑室插管分别向饮食诱导肥胖 (DIO) 大鼠和饮食抵抗 (DR) 大鼠的下丘脑室旁核注射增食欲素 A 后测定 2 h 内的能量消耗。结果,DR 大鼠表现出明显的 NEAT 增加。增食欲素诱导的自发运动增加导致大鼠氧消耗和二氧化碳产生增加,即 NEAT 产热增加。其机制是肥胖导致增食欲素对 NEAT 活化作用的敏感性降低。除了调节 NEAT,食欲对休息/非休息能量消耗比也有影响。以 OR 和 SD 大鼠为研究对象,虽然两者总能量消耗基本一致,但 OR 大鼠非休息能量消耗较休息能量消耗多,因此其总体重和脂肪质量较低,肥胖倾向低,其机制也与增食欲素诱导自发运动增加有关^[4]。

最新研究发现,增食欲素除了通过增加自发运动来增加能量消耗外,还可对褐色脂肪组织的产热作用进行调控以增强能量消耗^[11]。向大鼠中缝背核注射增食欲素后使褐色脂肪组织活性增加,CO₂ 生成增多,产热增加^[12]。增食欲素神经元缺乏小鼠褐色脂肪组织功能失调,脂肪量增加;脑室内注射增食欲素 A 可使机体核心温度提高,脂肪量减少,从而干预肥胖的发展^[13]。

增食欲素神经元胞体基本分布在下丘脑外侧。但其神经纤维广泛映射至中枢神经系统各部分,这与增食欲素的两种受体分布相符。已有研究表明大鼠肥胖的表型与增食欲素前体的表达情况以及个体对脑室内注射增食欲素 A 的反应性相关^[14]。脑内 OXR 的表达可反映机体的肥胖程度并改变机体成分^[8]。使用主成分分析法分析大鼠大脑 11 个区域 (弓状核、下丘脑外侧尾部、中缝背核、下丘脑室旁核、蓝斑、下丘脑延髓外侧、黑质致密部、无名质巨细胞基底核、结节性乳头状核、腹外侧视前区、腹侧被

盖区) OXR 基因与管家基因的比值,发现 OR 大鼠和对照组 SD 大鼠存在显著差异,可见对 OXR 的调控可影响机体肥胖的发展^[4]。

综上所述,增食欲素参与调控进食、胃肠道功能、运动 (尤其是自发运动) 以及能量平衡等多个生理活动,为肥胖的防治研究指出了新方向,可作为治疗低水平运动导致单纯性肥胖的选择之一。OXR 反映机体肥胖程度,可作为治疗单纯性肥胖的靶点。目前 OXR 的敏感性、数量、调控运动的细胞内信号转导机制研究已成为热点,但关于人增食欲素对大脑能量调控网络的作用、运动水平对增食欲素表达的影响、如何将增食欲素科学的应用于肥胖者等还有待进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior[J]. *Cell*, 1998, 92(4): 573-585.
- [2] Joibari MM, Khazali H. Effect of stress on fasting - induced ghrelin, orexin and galanin secretion in male rats fed different levels of their energy requirement[J]. *Obesity*, 2013, 21(1): 130-134.
- [3] Karasawa H, Yakabi S, Wanq L, et al. Orexin-1 receptor mediates the increased food and water intake induced by intracerebroventricular injection of the stable somatostatin pan-agonist, ODT8-SST in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 576C:88-92.
- [4] Teske JA, Perez-Leighton CE, Billington CJ, et al. Role of the locus coeruleus in enhanced orexin A-induced spontaneous physical activity in obesity-resistant rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(11): R1337-R1345.
- [5] Bülbül M, Babygirija R, Zheng J, et al. Central orexin-A changes the gastrointestinal motor pattern from interdigestive to postprandial in rats[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 158(1-2): 24-30.
- [6] Bülbül M, Tan R, Gemici B, et al. Endogenous orexin-A modulates gastric motility by peripheral mechanisms in rats[J]. *Peptides*, 2010, 31(6): 1099-1108.
- [7] Inutsuka A, Inui A, Tabuchi S, et al. Concurrent and robust regulation of feeding behaviors and metabolism by orexin neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 85: 451-460.
- [8] Perez-Leighton CE, Boland K, Teske JA, et al. Behavioral responses to orexin, orexin receptor gene expression, and spontaneous physical activity contribute to individual sensitivity to obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(7): E865-E874.
- [9] Hayakawa K, Hirokawa M, Tabei Y, et al. Epigenetic switching by the metabolism-sensing factors in the generation of orexin neurons from mouse embryonic stem cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24): 17099-17110.
- [10] Garland T Jr, Schutz H, Chappell MA, et al. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives[J]. *J Exp Biol*, 2011, 214(2): 206-229.
- [11] Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis[J]. *Front Endocrinol*, 2012, 3(5): 1-19.
- [12] Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis[J]. *Adipocyte*, 2012, 1(2): 116-120.
- [13] Sellayah D, Sikder D. Orexin restores aging-related brown adipose tissue dysfunction in male mice[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(2): 485-501.
- [14] Perez-Leighton CE, Boland K, Billington CJ, et al. High and low activity rats: Elevated intrinsic physical activity drives resistance to diet-induced obesity in non-bred rats[J]. *Obesity*, 2013, 21(2): 353-360.

(收稿日期:2014-05-13)