

肥胖与脂代谢专题

· 综述 ·

多巴胺与肥胖的关系

刘伟伟 陶枫 高建东

【摘要】 环境、遗传等因素可导致肥胖,其中多巴胺与肥胖的关系成为研究热点。可口美味的食物通过激活大脑奖赏系统,使多巴胺释放增多,机体获得满足和愉悦感,从而摄食成瘾,导致肥胖;多巴胺 D2 受体不足,机体出现奖赏不足综合征;为补偿机体降低的愉悦感和满足感代偿性过度摄食,从而发生肥胖;此外,多巴胺功能障碍还可减少机体活动。探究多巴胺与肥胖的关系,有利于进一步阐释肥胖的发病机制,为肥胖的治疗提供新的思路 and 手段。

【关键词】 多巴胺;肥胖;大脑奖赏系统;治疗

基金项目:上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目(B201717)

Relationship between dopamine and obesity Liu Weiwei*, Tao Feng, Gao Jiandong. * Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Traditional Chinese Medicine Institute of Kidney Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine), Ministry of Education; Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai 201203, China
Corresponding author: Gao Jiandong, Email: gaojiandong@hotmail.com

【Abstract】 Environmental, genetic and other factors can lead to obesity, in which the relationship between dopamine and obesity becomes a hot topic. Palatable food can activate the brain reward system and increase dopamine release that makes the body get satisfaction and pleasure, and feeding addiction leads to obesity; thus the deficiency of dopamine D2 receptor causes reward deficiency syndrome. Excessive feeding to compensate for the reduced sense of pleasure and satisfaction, leads to obesity; in addition, dopamine dysfunction can also reduce body activity. Exploring the relationship between dopamine and obesity, is beneficial to further explain the pathogenesis of obesity and to provide new ideas and methods for the treatment of obesity.

【Key words】 Dopamine; Obesity; Brain reward system; Treatment

Fund program: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine's Special Research Project of "Innovative Ability Training" for Graduate Students(B201717)

当下肥胖成为了人们最关心的健康问题之一,1980 年到 2008 年,全球肥胖人口增加了 1 倍,许多慢性病(如糖尿病、肿瘤)的发生都与肥胖有密切关系^[1]。国际上公认以体重指数作为肥胖判断标准,亚洲人群中,体重指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 且 $< 28 \text{ kg/m}^2$ 为超重,体重指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖^[2]。引起肥胖的原因包括:环境因素(如摄入过多高糖、高脂的食物,体育运动减少,药物不良反应,睡眠不足等);遗传因素(如瘦素等基因的缺失)和自身能量平衡失

调。近年来,有关摄食行为的中枢机制研究表明,大脑奖赏系统(BRS)影响着人的摄食和体重,并且与能量的内稳态系统有复杂的神经网络和信号传递系统,共同参与调节食物的摄取、代谢,调节体重。多巴胺是 BRS 中一种重要的神经递质,其与肥胖的关系成为研究热点^[3-4]。肥胖个体表现为多巴胺活性异常^[5]。多巴胺浓度和受体水平与肥胖的发生也密切相关,探究多巴胺与肥胖关系,有利于进一步阐释肥胖的发病机制,为肥胖的治疗提供新的思路 and 手段。

1 多巴胺与肥胖

1.1 多巴胺与 BRS 多巴胺是单一苯环基团结构的神经递质,通过其特异性膜受体发挥作用,目前已经分离出 5 种,多巴胺能受体属于 7 跨膜区域组成的 G 蛋白耦联受体家族,根据多巴胺能受体与腺苷

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.02.004

作者单位:201203 上海中医药大学附属曙光医院肾病科,上海中医药大学中医肾病研究所,肝肾疾病病证教育部重点实验室(上海中医药大学),上海市中医临床重点实验室(刘伟伟、高建东),上海中医药大学附属曙光医院内分泌科;上海市科委中医临床重点实验室(陶枫)

通信作者:高建东,Email: gaojiandong@hotmail.com

酸环化酶的作用关系,将脑内多巴胺能受体分为 D1、D2 两种亚型。多巴胺占脑组织儿茶酚胺类神经递质的 80%,主要参与调节运动、情感和神经分泌等。在中枢神经系统,多巴胺在黑质和腹盖区的神经元中合成和储存,这些神经元向基底节神经元、伏隔核、前额皮质延伸,突触传递时多巴胺被释放。多巴胺能神经元也出现在下丘脑。这些多巴胺通路控制着机体的运动、奖赏等。

研究表明,BRS 影响着人的摄食和体重,BRS 是人类大脑中调控欣快感产生的系统。奖赏可以分为天然奖赏和药物奖赏,前者指人先天性对某些东西的渴望或依赖,如食物奖赏等;后者指人接触或长期服用某种药物后形成的精神和身体依赖,也称成瘾,包括阿片类药物成瘾、酒精成瘾等。大脑的内稳态中枢及奖赏系统的功能异常可导致肥胖的发生^[6]。这些现象的解剖基础是奖赏系统,其中中脑边缘多巴胺系统是关键,在奖赏、成瘾等行为中发挥重要作用。中脑腹侧被盖区(VTA)及其投射区伏隔核是主要的神经基础,多巴胺是最重要的神经递质。肥胖者体内多巴胺及其受体水平表达异常,提示食物奖赏、多巴胺、肥胖三者存在必然联系(图1)^[7]。

人和动物都倾向于超量食用高热量的食物,这可导致肥胖发生。可口食物的相关信号(气味、味道、质感等)及周围环境中的条件刺激信号(食物的图像、过去进食的记忆及体验等)等多重信号在岛叶和眶额皮质整合,由味觉及内脏感觉首先经孤束核上行至臂旁核、丘脑投射至岛叶后部,信号最后到达参与饥饿、饱食状态和食物视觉信号反应的眶额皮质和扣带回皮质前部,此区域高度活跃,形成摄食的行为动机。食物和环境中的相关信号可激活大脑奖赏和愉悦的区域,其中 VTA 内 50% 以上为多巴胺

神经元,其发出的多巴胺能纤维主要投射至伏隔核,从而使多巴胺释放增多^[8]。机体感到愉悦和满足,享受饮食;同时多巴胺的产生又可反过来激活大脑的 VTA、伏隔核、腹侧苍白球、杏仁核等奖赏结构,继而多巴胺释放^[9]。机体通过重复的摄取保证机体的愉悦感和满足感,导致 BRS 激活,奖赏所产生的愉悦感最终会战胜饱腹感和饥饿感,日久摄食活动失控,“鼓励”摄入过多美味的高能量食物,导致食物成瘾行为的发生,形成肥胖^[10]。研究表明,中脑边缘多巴胺系统不是在享用食物的过程中被激发,而是在享用之前就被激发,多巴胺就开始释放。此外,作用于下丘脑参与能量内稳态调节的 ghrelin、瘦素、胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 等还可调节多巴胺能细胞的活性,直接作用于中脑的多巴胺能神经元,影响中脑边缘多巴胺能的功能和食物奖赏。其中 ghrelin 在进食前和进食结束后释放,其受体在大脑多巴胺核群区表达,应用微透析技术在动物实验中发现,中央和外周的 ghrelin 可以增加伏隔核多巴胺浓度,增强多巴胺信号,增加大鼠的食物摄入量^[11]。研究还发现,美味食物激活的大脑奖赏和愉悦区域,在药物成瘾的个体中也是活跃的,暗示二者大脑奖赏途径一致^[12]。可口的食物激活 BRS,各种激素作用于多巴胺能神经元,多途径使多巴胺释放增多,食物成瘾,导致人类和动物的肥胖(图2)。

1.2 多巴胺与奖赏不足 多巴胺在调节食物摄取中起关键作用,奖赏系统中多巴胺活性与食物奖赏密切相关^[13]。长期摄入高脂饮食会导致下丘脑多巴胺的表达和功能改变,肥胖小鼠和个体可出现多巴胺 D2 受体表达和功能下降^[14-15]。此外,肥胖个体或存在肥胖风险的个体可见多巴胺 D2 受体密度和有效性减少;携带多巴胺 D2 受体基因——TaqIA1 等位基因的个体多巴胺 D2 受体水平较低,导致机

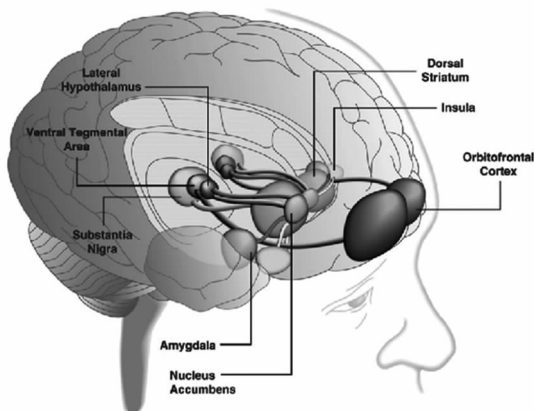


图1 人脑大脑奖赏系统的解剖结构

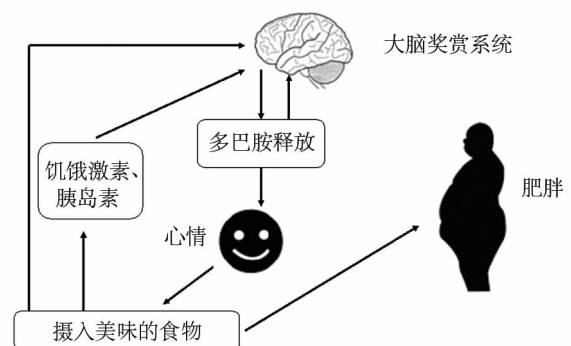


图2 食物奖赏与肥胖

体对食物奖赏反应降低,感官上的快感或奖赏被剥夺,机体的神经递质无法从日常活动中受到刺激而产生愉悦感,机体需过度进食补充大脑在摄食过程中降低的愉悦感,这种表现称为“奖赏不足综合征(reward deficiency syndrome)”^[16-17]。多巴胺 D2 受体减少,导致奖赏不足,形成强迫性进食,从而发生肥胖。实验表明,肥胖个体的纹状体多巴胺 D2 受体明显低于对照组,体重指数与多巴胺 D2 受体呈负相关^[3]。应用多巴胺 D2 受体阻断剂可增加食欲,使体重明显增加;在遗传性肥胖(ob/ob)小鼠中,多巴胺激动剂可使体重正常化^[18]。此外,可卡因、酒精和阿片类药物成瘾者中也发现了低水平的多巴胺 D2 受体,这表明多巴胺 D2 受体的减少与成瘾行为有关。

2 多巴胺与机体自主运动

多巴胺还与机体运动有关。腹侧纹状体和伏隔核的中脑边缘多巴胺通路,可影响奖赏、学习和运动,在自愿跑步行为中发挥重要作用^[19]。伏隔核作为一个信息传递的“过滤器”和(或)“放大器”,位于大脑的边缘、皮层和运动区之间,是策划激励行为的工具^[20]。在伏隔核和腹侧纹状体的多巴胺能神经传递中断和(或)多巴胺受体表达减少可以影响自愿活动。动物实验发现,伏隔核 6-羟基多巴胺耗竭可使大鼠跑轮活动减少 40%。Knab 等^[21]研究发现,小鼠的多巴胺 D1 受体、酪氨酸羟化酶 mRNA 及多巴胺合成限速酶的不同,可使小鼠运行距离不一。

3 以多巴胺为靶点的药物治疗

肥胖的药物治疗被认为是减少热量摄入和增加体力活动等长期体重管理方式的辅助手段。内分泌学会临床实践指南指出,肥胖患者神经内分泌紊乱,奖赏和情感因素在食物摄取中起作用,影响摄食行为^[22]。目前,治疗肥胖的药物主要有两大类:作用于中枢和外周的药物,除了作用于外周的奥利司他,其他药物的主要作用机制是抑制食欲,增加饱腹感。在肥胖者中,多巴胺缺乏可以促进代偿性病理性进食,从而激活奖赏回路,改善多巴胺功能的策略可能对治疗肥胖有益。芬特明是拟交感神经胺类厌食药物,是一种去甲肾上腺素和多巴胺拟交感胺,作用机制是促进下丘脑释放去甲肾上腺素、多巴胺等,引起食欲降低、食量减少,从而缓慢减轻体重(图 3)^[23]。由芬特明和托吡酯组成的新型复方减重药物——Qsymia 是目前效果最好的减重药物,已于 2012 年 7 月由美国 FDA 批准作为节食和运动疗法的辅助治疗药。安非他酮(Bupropion)是一种多巴胺和去甲肾

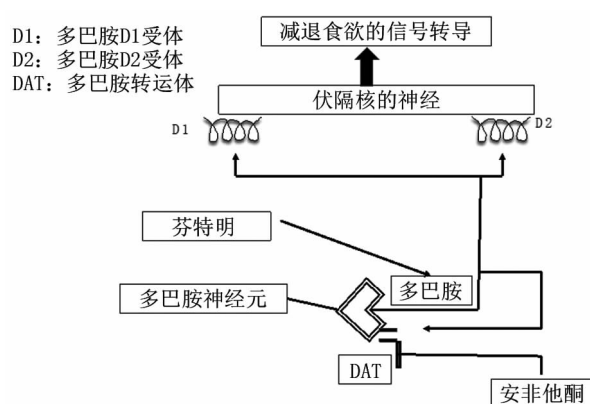


图 3 抗肥胖药物及其作用机制

上腺素再摄取抑制剂,对多巴胺再摄取有抑制作用,作用于多巴胺回路的中心,具有多巴胺受体激动的作用,可减少食物摄取量(图 3)^[24-25]。由纳曲酮和安非他酮组成的减重药物——Contrave,作为一种辅助治疗药物,结合低热量饮食及体育锻炼用于肥胖治疗,于 2014 年 9 月 10 日经美国 FDA 批准上市。

肥胖不仅影响外观,降低生活质量,而且还是多种慢性病的诱因。笔者前期研究发现,肥胖小鼠体内 GLP-1 分泌减少,瘦素水平升高,存在瘦素抵抗现象^[26]。瘦素是一种由脂肪组织分泌的蛋白质类激素,中脑瘦素受体神经元与中脑多巴胺能神经元、谷氨酸能神经元等相互重叠,在中脑瘦素受体神经元中的囊泡单胺转运蛋白 2 可阻断多巴胺在小囊泡的蓄积,减少高脂饮食的摄入和抵制高脂饮食诱导的肥胖^[27]。GLP-1 是回肠内分泌细胞分泌的一种脑肠肽,可抑制胃排空,减少肠蠕动,有助于控制饮食,减轻体重。近期研究表明,GLP-1 受体表达于奖赏相关的区域(VTA 和伏隔核),GLP-1 可调节酒精、可卡因等引起的奖赏,激活 GLP-1 受体可抑制多巴胺能神经元兴奋性,改变多巴胺的释放^[28]。Richard 等^[29]研究显示,向食物奖赏的模型大鼠孤束核内微量注射 GLP-1,可以抑制食物奖赏行为,减少其对可口食物的摄取。最新进展揭示了胃肠道系统和大脑回路之间互相交联,它们共同调控能量平衡中的自我平衡和享乐主义^[30]。探索肠源性激素影响尾侧脑干和下丘脑以外的相关神经元的作用机制,明确其作用靶点,有利于减重靶向药物的研发。目前多巴胺与肥胖的关系成为研究热点,从纠正多巴胺的角度,预防和治疗肥胖,可能会为肥胖的治疗提供新的思路 and 手段,但是现阶段还是缺乏多巴胺与肥胖相关分子机制的研究,需要进一步探索。

参 考 文 献

- [1] James CV, Moonesinghe R, Wilson-Frederick SM, et al. Racial/ethnic health disparities among rural adults-United States, 2012-2015[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2017, 66(23):1-9. DOI:10.15585/mmwr.ss6623a1.
- [2] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1):5-10. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2002.01.003.
- [3] Wang GJ, Geliebter A, Volkow ND, et al. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(8):1601-1608. DOI:10.1038/oby.2011.27.
- [4] Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5):635-641. DOI:10.1038/nn.2519.
- [5] Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity[J]. *Lancet*, 2001, 357(9253):354-357.
- [6] Hogenkamp PS, Zhou W, Dahlberg LS, et al. Higher resting-state activity in reward-related brain circuits in obese versus normal-weight females independent of food intake[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(11):1687-1692. DOI:10.1038/ijo.2016.105.
- [7] Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions[J]. *Neuron*, 2011, 69(4):664-679. DOI:10.1016/j.neuron.2011.02.016.
- [8] Brown HD, McCutcheon JE, Cone JJ, et al. Primary food reward and reward-predictive stimuli evoke different patterns of phasic dopamine signaling throughout the striatum[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(12):1997-2006. DOI:10.1111/j.1460-9568.2011.07914.x.
- [9] Singh M. Mood, food and obesity[J]. *Front Psychol*, 2014, 5:925. DOI:10.3389/fpsyg.2014.00925.
- [10] Taylor VH, Curtis CM, Davis C. The obesity epidemic: the role of addiction[J]. *CMAJ*, 2010, 182(4):327-328. DOI:10.1503/cmaj.091142.
- [11] Cone JJ, McCutcheon JE, Roitman MF. Ghrelin acts as an interface between physiological state and phasic dopamine signaling[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(14):4905-4913. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4404-13.2014.
- [12] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2012, 11:1-24. DOI:10.1007/7854_2011_169.
- [13] Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(1):37-46. DOI:10.1016/j.tics.2010.11.001.
- [14] Carlin J, Hill-Smith TE, Lucki I, et al. Reversal of dopamine system dysfunction in response to high-fat diet[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(12):2513-2521. DOI:10.1002/oby.20374.
- [15] Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5):635-641. DOI:10.1038/nn.2519.
- [16] Blum K, Thanos PK, Gold MS. Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome[J]. *Front Psychol*, 2014, 5:919. DOI:10.3389/fpsyg.2014.00919.
- [17] Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, et al. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome[J]. *J R Soc Med*, 1996, 89(7):396-400.
- [18] Bina KG, Cincotta AH. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice[J]. *Neuroendocrinology*, 2000, 71(1):68-78. DOI:10.1159/000054522.
- [19] Knab AM, Bowen RS, Hamilton AT, et al. Pharmacological manipulation of the dopaminergic system affects wheel-running activity in differentially active mice[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(1):119-129.
- [20] Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine[J]. *Neuron*, 2012, 76(3):470-485. DOI:10.1016/j.neuron.2012.10.021.
- [21] Knab AM, Bowen RS, Hamilton AT, et al. Altered dopaminergic profiles: implications for the regulation of voluntary physical activity[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 204(1):147-152. DOI:10.1016/j.bbr.2009.05.034.
- [22] Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2):342-362. DOI:10.1210/jc.2014-3415.
- [23] Heal DJ, Gosden J, Smith SL. What is the prognosis for new centrally-acting anti-obesity drugs? [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(1):132-146. DOI:10.1016/j.neuropharm.2012.01.017.
- [24] Carroll FI, Blough BE, Mascarella SW, et al. Chapter five-bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders// Linda P. Dwoskin, eds. *Advances in pharmacology* [M]. 69nd ed. New: Academic Press. 2014:177-216.
- [25] Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9774):1341-1352. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60205-5.
- [26] Li J, Xu J, Hou R, et al. Qing-Hua Granule induces GLP-1 secretion via bitter taste receptor in db/db mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89:10-17. DOI:10.1016/j.biopha.2017.01.168.
- [27] Xu Y, Lu Y, Xu P, et al. VMAT2-mediated neurotransmission from midbrain leptin receptor neurons in feeding regulation[J]. *eNeuro*, 2017, 4(3):pii: ENEURO.0083-17.2017. DOI:10.1523/ENEURO.0083-17.2017.
- [28] Fortin SM, Roitman MF. Central GLP-1 receptor activation modulates cocaine-evoked phasic dopamine signaling in the nucleus accumbens core[J]. *Physiol Behav*, 2017, 176:17-25. DOI:10.1016/j.physbeh.2017.03.019.
- [29] Richard JE, Anderberg RH, Göteson A, et al. Activation of the GLP-1 receptors in the nucleus of the solitary tract reduces food reward behavior and targets the mesolimbic system[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119034. DOI:10.1371/journal.pone.0119034.
- [30] Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al. Gut-brain cross-talk in metabolic control[J]. *Cell*, 2017, 168(5):758-774. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.025.

(收稿日期:2017-08-11)