

· 综述 ·

催产素对摄食及糖脂代谢调节作用的研究进展

杨亚梅 朱惠娟

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 朱惠娟, Email: shengxin2004@163.com

【摘要】 催产素是一种由下丘脑室旁核和视上核神经元合成, 经神经垂体释放入血的肽类激素。研究发现催产素除促进宫缩和泌乳之外, 还能抑制摄食、促进脂肪氧化分解、刺激胰岛素和胰高血糖素分泌、增加胰岛素敏感性, 在机体糖脂代谢中发挥重要的调节作用。但机体存在糖脂代谢异常时, 外源性催产素的作用及血清催产素的变化存在差异。全面认识催产素对糖脂代谢的影响及其内在机制, 有助于进一步探索催产素通路作为代谢相关疾病治疗靶点的前景。

【关键词】 催产素; 糖脂代谢; 摄食; 脂肪; 葡萄糖

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (CAMS-2016-I2M-1-002)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210426-04069

Research progress of oxytocin on eating behavior and glycolipid metabolism regulation Yang Yamei, Zhu Huijuan. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: Zhu Huijuan, Email: shengxin2004@163.com

【Abstract】 Oxytocin, a peptide hormone, is synthesized by neurons in the hypothalamus paraventricular and supraoptic nucleus, secreting into blood via the neurohypophysis. Besides parturition and lactation, oxytocin also plays an important role in organic glucolipid metabolism, including inhibiting eating behavior, promoting lipolysis, stimulating insulin and glucagon secretion, and enhancing insulin sensitivity. However, the effects of exogenous oxytocin on glucolipid metabolism differ, as well as endogenous oxytocin levels when bodies in abnormal states. The insight into these differences and their internal mechanisms are needed to explore the prospect of oxytocin pathway as a therapeutic target for metabolic diseases.

【Keywords】 Oxytocin; Glycolipid metabolism; Eating behavior; Lipid; Glycose

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Science (CAMS-2016-I2M-1-002)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210426-04069

催产素是一种主要由下丘脑室旁核小细胞神经元和视上核大细胞神经元合成、经神经垂体释放入血的 9 肽激素, 由人体 20 号染色体短臂 1 区 3 带的催产素基因编码。1906 年英国生理学家亨利·哈利特·戴尔 (Henry H Dale) 首次发现垂体后叶提取物具有促宫缩作用, 并将其命名为催产素。催产素的经典生理作用包括促进宫缩、泌乳、防止产后出血, 其合成和分泌受到分娩、吮吸等生理刺激及性激素的影响。催产素受体 (oxytocin receptor, OTR) 为 G 蛋白偶联受体, 在人体中枢神经系统和外周组织, 如子宫、神经节、肌肉、脂肪组织中广泛存在。近年

研究发现, 催产素还参与调控人体摄食和糖脂代谢, 是治疗代谢相关疾病的潜在靶点。本文就催产素在摄食和糖脂代谢中的作用进行综述。

1 催产素对摄食行为的影响

1.1 催产素调控摄食的生理基础 催产素通过多种信号通路来调控人类的摄食行为^[1-2]。在中枢稳态通路中, 室旁核及视上核中的催产素神经元投射到弓状核阿片-促黑色素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 神经元, 促进其分泌 α -黑皮质素 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH), 从而引起厌食行为。在中枢享乐通路中, 室旁核催产素神经元投射

到中脑腹侧被盖区的多巴胺神经元和 γ -氨基丁酸能神经元,其中多巴胺神经元能激活前脑伏隔核,而 γ -氨基丁酸能神经元抑制多巴胺神经元活动,从而抑制前脑伏隔核相关的奖励进食。催产素也可直接作用于前脑伏隔核神经元,抑制机体的奖励进食。在外周神经信号通路中,室旁核催产素神经元激活孤束核 POMC 神经元,促进其分泌 α -MSH,并进一步通过黑皮质素受体 4 作用于迷走神经背核,迷走神经传出冲动,抑制胃肠蠕动及排空。除此之外,催产素还参与体液调节,研究显示催产素的分泌受到营养物质以及瘦素、胆囊收缩素等激素影响^[3]。

1.2 动物研究中催产素对摄食的影响 目前已有大量基于动物实验的研究表明催产素能抑制摄食行为。近年一项荟萃分析总结了 246 项啮齿动物实验,结果显示无论受试动物健康或肥胖,无论催产素中枢或外周给药,外源性催产素均能显著降低食物摄入量,且在用药 1 h 后效果最明显^[4-5]。也有研究显示不同的给药途径对摄食相关通路的抑制有所不同。静脉注射催产素能减少大鼠的热量摄入,不影响甜味剂摄入^[6],而脑室注射催产素可同时减少两者的摄入^[7],可见中枢给药有利于催产素同时作用于稳态通路和享乐通路,从而最大发挥厌食效应。

1.3 人体研究中催产素对摄食的影响 2018 年 Skinner 等^[8]系统回顾了 26 项临床研究(男:女=0.3,共 912 人),研究表明对于健康和患病受试者,外源性催产素(鼻喷,24~40 U)能显著减少人体摄食,而内源性催产素与摄食的关系存在较大差异。进一步的研究发现,正常和肥胖女性的血浆催产素水平均与食欲呈负相关^[9-10],提示了内源性催产素的厌食效应。但厌食症患者中未发现内源性催产素水平与食欲的相关性,甚至这些患者的血浆及脑脊液催产素水平均有所降低^[8],这可能与长期饥饿状态下催产素分泌减少有关。

2 催产素对脂质代谢的调节

2.1 催产素调节脂质代谢的生理基础 OTR 在脂肪组织中大量表达,基础研究表明,催产素能显著增加小鼠脂肪细胞中脂蛋白酯酶、激素敏感性脂肪酶、酰基辅酶 A 氧化酶 1 等脂质代谢相关酶类的 mRNA 水平,提示催产素能直接促进脂肪细胞的脂肪酸摄取、脂肪分解和 β 氧化过程^[11]。与健康对照相比,OTR 在肥胖个体脂肪组织中的表达显著增加^[12],尤其是内脏和皮下脂肪组织,这意味着催产素在肥胖个体中促进脂肪分解氧化的作用可能更强。

2.2 外源性催产素减少脂肪含量 基于啮齿动物和非人灵长类动物的研究发现,2~4 周的中枢或外周催产素给药可显著降低动物体重、呼吸商及血清甘油三酯水平,标志着动物体内脂肪供能占比增加,脂肪分解加快^[13]。人体研究的结果与之相似,8 周的催产素治疗可明显降低肥胖患者的体重和脂肪量,改善肥胖相关的血脂异常;单次催产素(24 U)给药后,人体呼吸商的降低也被监测到^[14-15]。

2.3 内源性催产素与肥胖的关系 较大样本量的临床研究显示肥胖患者的血清催产素水平升高,催产素与胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平正相关,与高密度脂蛋白水平负相关^[16-17]。鉴于催产素能抑制摄食、促进脂肪利用,研究认为 OTR 脱敏或催产素抵抗是导致肥胖的重要因素。Bush 等^[18]的发现印证了这一观点:某些 OTR 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的变异会导致 OTR 对催产素的亲和力降低,携带这些变异的个体在儿童期就会表现出更高的体重指数(body mass index, BMI)和肥胖率。但也有较小样本的研究发现肥胖或代谢综合征患者的血清催产素水平更低,这与研究中大部分受试者患 2 型糖尿病有关,机体异常的糖代谢状态被认为是导致这一差异的主要原因^[19-20]。

3 催产素对葡萄糖稳态的调节

3.1 催产素调节葡萄糖稳态的生理基础 多项动物研究结果提示催产素在调节葡萄糖稳态中具有重要作用,可通过直接或间接作用于胰岛 α 、 β 细胞^[14, 21],促进胰岛素和胰高血糖素分泌^[13]、增加葡萄糖转运蛋白表达、提高胰岛素敏感性^[11]。另外,催产素作用于胰岛 β 细胞还可促进细胞增殖、抑制细胞凋亡^[22]。

3.2 外源性催产素对葡萄糖稳态的影响 有关人体外源性催产素的研究多以非糖尿病人群为受试者,并多采用鼻喷的给药方式。Lawson 等^[23]发现单次鼻喷催产素(24 U)能显著降低正常体重男性的稳态模型-胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)和平均胰岛素水平。随后一项研究也发现鼻喷催产素(24 U)使正常体重男性在口服糖耐量试验中血糖峰值更低,血浆胰岛素和 C 肽水平升高更早、峰值更低^[24]。在肥胖男性 $[(31.5 \pm 1.2) \text{ kg/m}^2]$ 中,研究发现鼻喷催产素(24 U)使 HOMA-IR 和平均胰岛素水平显著降低^[23]。Thienel 等^[25]也发现同剂量催产

素使肥胖男性 $[(32.1 \pm 0.36) \text{ kg/m}^2]$ 餐后血糖水平显著降低,而胰岛素和 C 肽水平没有变化,这提示催产素增加了胰岛素敏感性。但是对 BMI 更高的肥胖人群,研究未发现外源性催产素改善葡萄糖稳态的作用。Brede 等^[26]和 Zhang 等^[27]分别对肥胖男性 $[(35.30 \pm 1.12) \text{ kg/m}^2]$ 和肥胖人群 $[(36.00 \pm 5.20) \text{ kg/m}^2]$ 进行了外源性催产素(24 U)的干预试验,结果发现催产素未能改变受试者空腹血糖、空腹胰岛素水平或胰岛素敏感性。动物研究也有类似发现,予肥胖糖尿病小鼠催产素后,不仅胰岛素水平未受影响,血糖峰值和葡萄糖耐量反而恶化^[28]。以上提示在严重肥胖个体中外源性催产素对葡萄糖稳态的调节功能受到影响。

3.3 内源性催产素水平在不同糖代谢人群的差异

2016 年 Szulc 等^[17]研究了 540 名老年男性,发现代谢综合征患者血清催产素水平显著升高。近年一项 721 人的队列研究显示,血清催产素水平与血糖、胰岛素、HOMA-IR 水平正相关,糖耐量受损患者血清催产素水平升高,但 2 型糖尿病患者的催产素水平与健康人群无明显差异^[16]。另有多项研究纳入了健康人和(或)2 型糖尿病患者作为受试者,结果显示血清催产素水平与血糖、胰岛素、HOMA-IR 水平负相关,体重正常或肥胖的 2 型糖尿病患者血清催产素水平均有降低^[19-20,29]。由此可见,血清催产素水平在不同人群,尤其是糖代谢异常人群中差异较大。另外研究使用的检测试剂、检测方法不同也可能是导致这一差异的原因。

3.4 催产素在不同人群作用差异的可能机制 在肥胖或糖代谢异常人群中,催产素的作用差异可以从多方面解释:首先,与健康个体相比,肥胖个体处于炎症状态,循环中过多的甘油三酯和游离脂肪酸会破坏细胞氧化磷酸化过程,从而影响细胞摄取葡萄糖,导致催产素及胰岛素调节血糖的能力减弱。第二,催产素能同时刺激分泌胰高血糖素和胰岛素,当胰岛素分泌缺陷时,胰高血糖素相对更多,导致血糖反常升高。第三,极端肥胖状态下催产素能使小鼠皮质酮生成增加,从而糖异生增加、血糖升高^[11]。近年研究发现,OTR rs53576 基因型为 AA/AG 的人群催产素与空腹胰岛素水平、HOMA-IR 负相关,而基因型为 GG 的人群催产素与上述指标正相关^[29];OTR 功能改变也可解释上述不同队列人群中血清催产素水平的差异。

催产素能通过多种途径参与葡萄糖代谢,其作

用与机体代谢环境有关。对于体重正常或轻度肥胖的人群,催产素改善糖耐量、维持葡萄糖稳态的作用更为明确;而对于严重肥胖或糖代谢异常人群,催产素调节葡萄糖稳态的作用还需进一步探究。OTR 功能也是影响催产素代谢调节作用的重要原因,但目前相关的遗传研究较少。未来催产素与糖代谢的研究还需注重区分受试者不同的遗传背景及糖代谢受损类型。

4 催产素给药的安全性

尽管催产素用于引产或催产时可能导致心血管不良反应,但目前人体鼻喷催产素(18~40 U)的研究均未观察到受试者血压或心率的改变。催产素较为常见的副作用为鼻刺激、流涕、流泪及过敏反应^[3,30]。由于研究往往排除妊娠期的受试者,孕妇用药的安全性还未可知。另外,考虑到催产素作用于脑内的不同核团,长期催产素给药对患者情绪和社会行为的潜在影响也应被关注。

5 展望

综上所述,催产素在机体摄食和糖脂代谢中具有重要作用,是潜在的代谢疾病治疗靶点。但人体研究中,催产素抑制摄食、改善肥胖的作用更为明确,而对代谢异常人群葡萄糖稳态的调节作用尚不明晰。目前国内也有催产素治疗肥胖和糖尿病的相关研究,但入组人数少,结论不具普适性。未来研究应注重区分受试者不同的糖脂代谢状态及遗传背景,扩展性别及样本量,并探索催产素治疗代谢相关疾病的前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Maejima Y, Yokota S, Nishimori K, et al. The anorexigenic neural pathways of oxytocin and their clinical implication[J]. *Neuroendocrinology*, 2018, 107(1): 91-104. DOI: 10.1159/000489263.
- [2] Kerem L, Lawson EA. The effects of oxytocin on appetite regulation, food intake and metabolism in humans[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7737. DOI: 10.3390/ijms22147737.
- [3] McCormack SE, Blevins JE, Lawson EA. Metabolic effects of oxytocin[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): 121-145. DOI: 10.1210/edrv/bnz012.
- [4] Skinner JA, Campbell EJ, Dayas CV, et al. The relationship between oxytocin, dietary intake and feeding: a systematic review and meta-analysis of studies in mice and rats[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 52: 65-78. DOI: 10.1016/j.ynfe.2018.09.002.
- [5] Anekonda VT, Thompson BW, Ho JM, et al. Hindbrain administration of oxytocin reduces food intake, weight gain and activates

- catecholamine neurons in the hindbrain nucleus of the solitary tract in rats [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (21) : 5078. DOI: 10.3390/jcm10215078.
- [6] Klockars A, Brunton C, Li L, et al. Intravenous administration of oxytocin in rats acutely decreases deprivation-induced chow intake, but it fails to affect consumption of palatable solutions [J]. *Peptides*, 2017, 93 : 13-19. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.04.010.
- [7] Klockars OA, Klockars A, Levine AS, et al. Oxytocin administration in the basolateral and central nuclei of amygdala moderately suppresses food intake [J]. *Neuroreport*, 2018, 29 (6) : 504-510. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001005.
- [8] Skinner JA, Garg ML, Dayas CV, et al. Relationship between dietary intake and behaviors with oxytocin: a systematic review of studies in adults [J]. *Nutr Rev*, 2018, 76 (5) : 303-331. DOI: 10.1093/nutrit/nux078.
- [9] Aulinas A, Pulumo RL, Asanza E, et al. Endogenous oxytocin levels in relation to food intake, menstrual phase, and age in females [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (4) : 1348-1356. DOI: 10.1210/jc.2018-02036.
- [10] Moghaddam SAP, Amiri P, Saidpour A, et al. The prevalence of food addiction and its associations with plasma oxytocin level and anthropometric and dietary measurements in Iranian women with obesity [J]. *Peptides*, 2019, 122 : 170151. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170151.
- [11] Ding C, Leow MK, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management [J]. *Obes Rev*, 2019, 20 (1) : 22-40. DOI: 10.1111/obr.12757.
- [12] Szeto A, Cecati M, Ahmed R, et al. Oxytocin reduces adipose tissue inflammation in obese mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19 (1) : 188. DOI: 10.1186/s12944-020-01364-x.
- [13] Lawson EA, Olszewski PK, Weller A, et al. The role of oxytocin in regulation of appetitive behaviour, body weight and glucose homeostasis [J]. *J Neuroendocrinol*, 2020, 32 (4) : e12805. DOI: 10.1111/jne.12805.
- [14] Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (12) : 700-709. DOI: 10.1038/nrendo.2017.115.
- [15] Espinoza SE, Lee JL, Wang CP, et al. Intranasal oxytocin improves lean muscle mass and lowers LDL cholesterol in older adults with sarcopenic obesity: a pilot randomized controlled trial [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, 22 (9) : 1877-1882. e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.04.015.
- [16] Weingarten MFJ, Scholz M, Wohland T, et al. Circulating oxytocin is genetically determined and associated with obesity and impaired glucose tolerance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (11) : 5621-5632. DOI: 10.1210/jc.2019-00643.
- [17] Szulc P, Amri EZ, Varennes A, et al. High serum oxytocin is associated with metabolic syndrome in older men-the MINOS study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 122 : 17-27. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.09.022.
- [18] Bush NR, Allison AL, Miller AL, et al. Socioeconomic disparities in childhood obesity risk: Association with an oxytocin receptor polymorphism [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171 (1) : 61-67. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2332.
- [19] Qian W, Zhu T, Tang B, et al. Decreased circulating levels of oxytocin in obesity and newly diagnosed type 2 diabetic patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (12) : 4683-4689. DOI: 10.1210/jc.2014-2206.
- [20] Eisenberg Y, Dugas LR, Akbar A, et al. Oxytocin is lower in African American men with diabetes and associates with psycho-social and metabolic health factors [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1) : e0190301. DOI: 10.1371/journal.pone.0190301.
- [21] Papazoglou I, Lee JH, Cui Z, et al. A distinct hypothalamus-to- β cell circuit modulates insulin secretion [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (2) : 285-298. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.12.020.
- [22] Mohan S, Khan D, Moffett RC, et al. Oxytocin is present in islets and plays a role in beta-cell function and survival [J]. *Peptides*, 2018, 100 : 260-268. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.12.019.
- [23] Lawson EA, Marengi DA, Desanti RL, et al. Oxytocin reduces caloric intake in men [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23 (5) : 950-956. DOI: 10.1002/oby.21069.
- [24] Klement J, Ott V, Rapp K, et al. Oxytocin improves β -cell responsiveness and glucose tolerance in healthy men [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (2) : 264-271. DOI: 10.2337/db16-0569.
- [25] Thienel M, Fritsche A, Heinrichs M, et al. Oxytocin's inhibitory effect on food intake is stronger in obese than normal-weight men [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40 (11) : 1707-1714. DOI: 10.1038/ijo.2016.149.
- [26] Brede S, Fehr S, Dalla-Man C, et al. Intranasal oxytocin fails to acutely improve glucose metabolism in obese men [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (2) : 424-428. DOI: 10.1111/dom.13527.
- [27] Zhang H, Wu C, Chen Q, et al. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5) : e61477. DOI: 10.1371/journal.pone.0061477.
- [28] Altirriba J, Poher AL, Caillon A, et al. Divergent effects of oxytocin treatment of obese diabetic mice on adiposity and diabetes [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (11) : 4189-4201. DOI: 10.1210/en.2014-1466.
- [29] Chang HH, Chang WH, Chi MH, et al. The OXTR polymorphism stratified the correlation of oxytocin and glucose homeostasis in non-diabetic subjects [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12 : 2707-2713. DOI: 10.2147/DMSO.S226245.
- [30] Rung JM, Horta M, Tammi EM, et al. Safety and tolerability of chronic intranasal oxytocin in older men: results from a randomized controlled trial [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238 (9) : 2405-2418. DOI: 10.1007/s00213-021-05862-3.

(收稿日期: 2021-04-26)