

· 综述 ·

小儿厌食与食欲调节研究进展

李倩 综述,孙远岭 审核

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心,上海 200127)

[中图分类号] R725 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)01-0078-04

小儿厌食症(child anorexia)是一种以长期食欲减退、厌恶进食,食量显著少于同龄正常小儿的慢性食欲障碍性疾病。日久易致各种营养性疾病,免疫力下降而易罹患其疾病,严重影响小儿生长发育、智力及身心健康。人类进食是食欲驱使下的行为,是高级活动现象之一,食欲的调控涉及中枢、外周神经和内分泌等多系统,味觉、嗅觉、视觉及心理方面等多因素,它们互相影响、互相控制组成食欲调节网络^[1]。外周因素的刺激经相应激素、神经递质和神经通路传入下丘脑,再由中枢作出反应来调节摄食,其中任何一点的失衡,都会影响到摄食行为,导致厌食或食欲亢进^[2]。

1 下丘脑食欲调节网络

1.1 下丘脑食欲中枢

下丘脑综合调节食欲,由其辐射而成的“食欲调节网络”(ARN)是一精细调节环路。下丘脑外侧部的摄食中枢(LHA)和腹内侧核的饱食中枢(VMN)为经典调节食欲的中枢^[3-4]。此外,弓状核、室旁核、交叉上核、背中核等也为调节食欲的关键区^[1,5]。最新研究认为,弓状核是一个综合性的摄食中枢,既存在以神经肽Y(NPY)为代表的促进摄食的神经肽,又存在以黑色素细胞刺激素(α -MSH)为代表的抑制摄食的神经^[6-7]。LHA, ARC 主管食欲信号合成和释放,室旁核为食欲信号相互作用的区域,而调控食欲信号则在交叉上核、背中核和VMN。下丘脑的各神经区域通过接受、整合、发放食欲信号进行精细调节,同时脑干(摄食活动的基本反射中枢)、边缘系统和新皮层共同参与摄食的调节^[8-9]。

实验研究发现,LHA 和 VMN 两个核团之间的功能失衡可致厌食大鼠的神经元兴奋的阈值降低,

兴奋的反应时程变长,表现为饱食中枢的兴奋性增加。且厌食大鼠的摄食中枢血糖敏感神经元数量减少,而饱食中枢中的数量增加,因饱食中枢中的血糖敏感神经元兴奋会抑制摄食,大鼠难以产生饥饿感而致摄食减少。

1.2 下丘脑食欲调节因子

下丘脑的神经核团产生一系列食欲调节因子精细调节人类的食欲。其中促进食欲作用的有下丘脑肽类,如 NPY、刺鼠相关肽(AgRP)、甘丙肽、增食欲肽(Orexins)、黑色素凝聚素(MCH)、内源性阿片肽(如 β -内啡肽)等;氨基酸类,如 γ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸(Glu)等。抑制食欲的甘丙肽样肽(GALP)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)族(包括CRH、尿皮质激素等)、胰高血糖素样肽(GLP-1)、神经降压素(NT)、饱食因子(CART)等^[8,10]。

1.2.1 促食欲因子 ① γ -氨基丁酸(GABA)又名氨酪酸,广泛分布于下丘脑的多个区域,它可能是通过增加靶位点对 NPY 的反应强度及降低 MSH 的释放两种途径来促进食欲。GABA 是 NPY 的增强剂,在摄食方面有协同作用,可以通过 NPY 促进内源阿片类的分泌,产生摄食的欣快感;也可阻抑食欲抑制因子促黑激素(MSH)的释放,发挥其促食欲效应。GABA 能神经纤维与弓状核中的 NPY、Galanin 神经元有突触联系,提示其可能是通过影响下丘脑食欲相关因子的表达而参与中枢调节^[11-12]。②谷氨酸是中枢神经系统兴奋性神经递质^[13],为脑中含量最高的游离氨基酸,可脱羧生成 GABA。动物实验表明,谷氨酸的促食欲作用与其他食欲促进因子(如 NPY、甘丙肽和强啡肽等)有关,它们可共同表达于某些神经元促进食欲。③ β -Ep 作为肽类激素和肽能神经递质,有强力促食欲作用,参与摄食生理病理调控^[14]。它是一种内源性阿片肽,合成部位主要为下丘脑的基底部和延髓孤束核,并有纤维投射

到下丘脑许多部位^[15],广泛分布于脑组织及胃肠道中, β -Ep 有刺激胃酸和十二指肠近段 HCO_3^- 的分泌,保护胃肠黏膜细胞的分泌,促进胃肠运动等作用,同时对免疫功能的调节也可间接促进食欲。实验表明,给予幼鼠阿片受体抑制剂可显著减少幼鼠对美味食物的摄取^[16], β -Ep 极其微量的变化即可影响动物的摄食,且发现幼龄厌食大鼠血浆中 β -Ep 浓度显著降低,故 β -Ep 在一定程度上参与厌食症的发生、发展。

1.2.2 抑制食欲因子 ①胰高血糖素样肽 (GLP-1) 来源于胰高血糖素原 (proglucagon, PG), 为一种厌食信号因子,可以减少热量摄入,增加摄食中枢的饱感,延缓胃排空、抑制胃肠运动和分泌,从而减少摄食^[17-18]。实验表明其抑制食欲的作用与下丘脑的摄食中枢有关,在大鼠下丘脑中 GLP-1 免疫阳性神经纤维和神经末梢有着广泛的分布,其结合位点主要位于室旁核和弓状核中,室旁核中的 NPY 神经元区存在高密度的 GLP-1 受体,故被认为是 GLP-1 的初级作用靶点。GLP-1 不仅抑制 NPY 诱导的摄食行为,其厌食作用还与瘦素有关,向大鼠脑室内注射特异性的 GLP-1 受体拮抗剂,对瘦素抑制摄食和减轻体重的效应有阻滞作用。GLP-1 对下丘脑垂体肾上腺轴 (HPA) 也具有直接激活作用,最终导致中枢厌食因子 CRH 的表达,故 GLP-1 可起到抑制食欲的作用^[19]。②神经降压素 (NT) 是一种酸性 13 肽,广泛、非均匀分布于中枢及外周神经系统,具有神经递质、神经调质和局部激素作用,NT 与精氨酸加压素 (VAP) 具有一定的同源性。实验研究证实,小鼠脑室中注入 NT 后,30 min 内可见摄食减少,单独注入瘦素,24 h 后才观察到摄食减少,若同时注入 NT 及瘦素,小鼠摄食减少程度较单独给予 NT 时明显,故瘦素可加强 NT 的作用,且可延长其作用时间。将 NT 注入脑室内室旁核和黑质部位有明显的食欲抑制作用,向腹腔注射 NT 的拟似物 NT69L,大鼠摄食量减少,体重下降^[20]。

2 与食欲相关的激素与脑肠肽

除上述的下丘脑食欲调节网络,生长激素、糖皮质激素、甲状腺素、胰岛素等激素和胆囊收缩素 (CCK)、肽 YY (PYY)、LP 和胃饥饿素 (ghrelin) 等脑肠肽也是影响食欲的重要因素。其中促进食欲的有 NPY、CCK、ghrelin、生长激素、糖皮质激素、甲状腺素等,抑制食欲的有胰岛素、脂联素、瘦素等。

肽 YY 简称为 PYY (peptide YY), 又名酪酪肽,

属胰多肽家族。它是由结肠和直肠 L 细胞以内分泌和旁分泌两种方式分泌。PYY₃₋₃₆ 是胃肠黏膜内分泌细胞和周围循环中主要形式, NPY Y2 受体 (Y2R) 是一种突触前抑制受体, PYY₃₋₃₆ 是其激动剂。实验研究发现,注射 PYY 于鼠的外周或弓状核,均可使正常鼠摄食减少、体重减轻^[21-22],若向敲除 Y2R 受体基因的小鼠外周静脉输注 PYY₃₋₃₆,则无此效应,以此可知 PYY₃₋₃₆ 是通过与血脑屏障和下丘脑弓状核 NPY 神经元表达的 Y2R 受体结合而发挥其作用。摄食量及其养分含量决定着 PYY 效应的大小和持续时间,高蛋白和高脂肪或高碳水化合物等食物、胆汁酸、胃酸、肠血管活性多肽和胆囊收缩素都可以刺激 PYY 的释放^[23]。因 PYY₃₋₃₆ 在摄食前下降和摄食后增加,且发挥抑制食欲的时间较长,故认为 PYY₃₋₃₆ 是一个长效的调节摄食的饱感信号,而迷走传入神经系统是其饱感信号传输的主要途径。实验研究表明,在行过腹部迷走神经切断术的大鼠体内注射 PYY,摄食量或弓状核内神经元被激活的数量并不明显^[24]。

胆囊收缩素 (cholecystmkinin, CCK) 又称促胰酶素,是一种典型的脑肠肽激素。作为胃肠激素,参与调节胃肠功能,而且是一种“短效”的饱感信号,通过产生饱感,抑制胃运动来调节食欲,是外周食欲调控的重要因子;作为中枢神经递质,与其他影响摄食的递质相互作用,参与中枢的摄食调节。CCK 神经元集中于孤束核、脑桥中部、下丘脑等处,将 CCK-8 注射到这些部位,出现明显抑制食欲的现象,推测这些部位的 CCK 很可能作为神经递质或调质参与中枢的食欲调节^[25]。CCK 是一类长短不同分子的总称, CCK 原经翻译后加工形成各种形式的 CCK,通过和特异性受体 (CCKR) 结合发挥作用。CCKR 分为 CCKAR 和 CCKBR, CCKAR 主要分布于在胰腺、胆囊等外周组织,脑内也有少量分布^[26]; CCKBR 则广泛分布于中枢神经系统和胃。动物实验表明,外源性静脉注射 CCK 可抑制食欲,低剂量的 CCK 通过激活迷走传入纤维上的 CCKAR,直接将外周饱感信号传入摄食中枢从而抑制摄食;高剂量时, CCK 通过刺激幽门括约肌的收缩来抑制胃排空,间接地刺激胃部迷走传入神经而抑制进食。而内源性的 CCK 调节食欲,是通过与 CCKAR 相结合以一种负反馈的方式发挥作用的,其调节食欲的途径推测可能是:外周 CCK—外周 CCK 受体—迷走神经—孤束核—室旁核—中枢 CCK 升高—产生饱感—抑制进食。CCK 与瘦素在食欲调节中有着密切的关系,瘦素抑制食欲的机制之一就是在外周增加 CCK 激动

的迷走传入神经对中枢神经系统的作用力,来增强CCK饱感信号的作用,两者的协同作用增强了CCK对短期摄食的抑制能力^[27]。

胰岛素(insulin)是由51个氨基酸组成的胰腺β细胞分泌的蛋白质类激素,是唯一能降低血糖的一种激素,它除了调节糖代谢外也参与脂肪和蛋白质代谢,是一种重要的生长调节激素,整体循环的胰岛素水平影响着摄食与体质量的平衡。胰岛素对中枢的作用是通过胰岛素受体、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol)3-激酶(P13-K)介导完成的。实验表明,于大鼠第三脑室灌注胰岛素,可引起剂量依赖的热卡摄入减少、降低摄食量和体质量下降。胰岛素的受体位于弓状核,胰岛素可能通过抑制NPY/AgRP神经元(促进食欲),激活POMC/CART神经元(抑制食欲)而起到抑制食欲的作用^[28]。

3 其他影响因素

3.1 神经递质

多种神经递质在食欲调控中起着信号转导的作用^[29]。用乙酰胆碱(ACh)刺激LHA,大鼠摄食增加;单胺类的如去甲肾上腺素(NE)刺激可引起大鼠摄食,多巴胺及其受体激动剂直接注入LHA或脑室,可使动物摄食减少;氨基酸类的如谷氨酸、GABA是促进食欲的递质;多肽类递质如神经肽、阿片肽(如β-内啡肽)、脑肠肽(如NPY、NT、CCK)、P物质等在食欲调节中发挥着各自不同的作用。

NE是参与摄食调节的经典神经递质^[30],下丘脑和后脑均有NE敏感的神经过路,共同起着完善和增加摄食的作用^[31]。在大鼠的LHA放置NE晶体导管,大鼠的摄食增加,且为剂量依赖性。若先静注肾上腺素阻断剂,再放置NE晶体导管,可阻断大鼠的摄食行为。NE增加动物摄食的作用是通过与α受体结合起作用的,若NE与H受体结合,发现动物摄食会减少。研究表明,NE对室旁核的刺激作用最大,且潜伏期短,故推测其是直接作用于室旁核而引起摄食的。

多巴胺是NA的前体物质,也是一种与摄食有关的神经递质^[32]。下丘脑内的多巴胺有强烈抑制摄食的作用,其作用场所可能在下丘脑外侧的穹隆周围区。动物实验表明,阻断LHA的多巴胺受体,能增强动物对食物的消化,体重也增加,提示LHA的多巴胺受体参与对食欲的调节。下丘脑以外的多巴胺,尤其是纹状体内的多巴胺,可能有间接刺激摄食的作用。在控制摄食活动中,LHA的多巴胺和VMH

的NE两者协调,共同控制着蛋白质与糖的消化。

P物质是发现最早、由EC1型细胞所分泌的十一个氨基酸的肽,属速激肽家族,是一种神经肽、神经递质和激素^[33]。它作用于脑和周围组织,可促进胃肠运动及消化腺的分泌。它可协调收缩胃肠道平滑肌,促进胃肠运动,产生正常的胃肠动力;可促进消化腺的分泌,如催涎作用,可使唾液分泌量、唾液淀粉酶和电解质含量都增加,还可促进胰液分泌、抗利胆作用,影响食物的消化,进而促进食欲^[33]。

3.2 营养性因素

当人在吸收消化时,血糖含量增加,达到一定浓度则兴奋饱食中枢,而摄食中枢抑制,此时产生饱感;反之,随着能量消耗,血糖下降,当达一定限度时,就会成为一种刺激,传至下丘脑与迷走神经,下丘脑的饱食中枢由兴奋转向抑制,摄食中枢受则兴奋,产生饥饿感^[34-35];而传达到迷走神经的刺激,会增强胃部收缩,此时胃的状态又传达到脑,将刺激送至摄食中枢来调节摄食。动物实验表明,当血糖下降很低时,动物会增加进食,使血糖浓度逐渐恢复正常。血中氨基酸浓度增加会减少摄食,浓度减少则增加摄食,但此效应不如葡萄糖恒定机制那么强。血中游离氨基酸的平均浓度与体内脂肪组织量成正比,而摄食程度与脂肪组织的量成反比。身体脂肪组织的量减少,游离氨基酸浓度减少,则会增加摄食。

3.3 消化性因素

消化性因素包括:食物对消化道的直接作用和体内吸收及消耗的能量状况。当胃肠道特别是胃和十二指肠膨胀时,其机械扩张的信号会抑制摄食中枢,降低食欲,此效应与迷走神经相关。胃肠道迷走神经是重要的外周信息传入通路,它可将多种摄食相关信息传入相关食欲调节的中枢神经系统核团,即胃肠腔的机械扩张和收缩、肠腔内容物的化学特性以及由十二指肠内的食糜刺激释放的胃肠道激素和神经递质,这些信号均能起到抑制摄食的作用。实验表明,刺激胃迷走神经主要引起大鼠LHA神经元的抑制性反应和VMN神经元的兴奋性反应,说明胃迷走神经可通过中枢反应调节摄食。

食物进入胃肠道后,刺激胃肠道粘膜的内分泌细胞分泌激素,这些激素或通过血液循环到达靶细胞,或通过细胞间液弥散至邻近的靶细胞,或沿着细胞间隙弥散入胃肠腔内调节摄食。胃肠道中的内分泌细胞,分泌多种脑肠肽,这些脑肠肽在血中的水平作为外周信号传入中枢神经系统,将胃肠道与中枢神经系统联系起来,介导消化和摄食行为,这样的神经—内分泌网络构成了肠—脑轴(humoral gut-brain

axis)。研究表明,多种脑肠肽可通过“肠—脑轴”影响 VMN 和 LHA 神经元的活动来调节食欲,如外源性或内源性的 CCK 均有抑制摄食的作用。

4 结语

食欲属于高级的意识活动,具有复杂而精细的调节机制,涉及多系统和多因素。各种外周的食欲相关信号通过神经系统或体液传递途径到达相应的中枢神经系统,在此多种食欲相关因子及其受体参与,通过神经环路共同构成食欲调控网络,影响人类的摄食。在正常情况下食欲调节网络处于平衡状态,但若其协调性被打破,则会致摄食、能量吸收和消耗的失衡。从食欲调控中深入研究儿童厌食发病机制,研制治疗厌食症的新药物提供靶点,是我们目前研究的方向。

[参 考 文 献]

[1] Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes [J]. *Obesity*, 2008, 16(13):11-22.

[2] Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2009, 53(2):120-128.

[3] Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behavior [J]. *Endocrinol Invest*, 2002, 25(10):836-854.

[4] Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control [J]. *J Endocrinol*, 2005, 184(2):291-318.

[5] King PJ. The hypothalamus and obesity [J]. *Curr Drug Targets*, 2005, 6(2):225-240.

[6] Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(11):2797-2805.

[7] Gluck EF, Stephens N, Swoap SJ. Peripheral ghrelin deepens torpor bouts in mice through the arcuate nucleus neuropeptide Y signaling pathway [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(5):R1303-1309.

[8] Dhillon WS. Appetite regulation: an overview [J]. *Thyroid*, 2007, 17(5):433-445.

[9] Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2009, 53(2):120-128.

[10] Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box [J]. *Proc Nutr Soc*, 2000, 59(3):385-396.

[11] Monyer H, Markram H. Interneuron diversity series: molecular and genetic tools to study GABAergic interneuron diversity and function [J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(2):90-97.

[12] Woods SC, Seeley RJ. Hap1 and GABA: thinking about food intake [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(6):388-390.

[13] Meister B. Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus [J]. *Vitam Horm*, 2000, 59:265-304.

[14] Appleyard SM, Hayward M, Young JJ, Butler AA, Cone RD, Rubinstein M, et al. A role for the endogenous opioid beta-endorphin in energy homeostasis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(5):1753-1760.

[15] Inui T, Shimura T, Yamamoto T. The role of the ventral pallidum GABAergic system in conditioned taste aversion: effects of microin-

jections of a GABAA receptor antagonist on taste palatability of a conditioned stimulus [J]. *Brain Res*, 2007, 20(1164):117-124.

[16] Kehoe P, Sakurai S. Preferred tastes and opioid-modulated behaviors in neonatal rats [J]. *Dev Psychobiol*, 1991, 24(2):135-148.

[17] Saggio LL, Drucker DJ. Clinical endocrinology and metabolism. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2 [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18(4):531-554.

[18] Wang Q, Li L, Xu E, Wong V, Rhodes C, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis via activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells [J]. *Diabetologia*, 2004, 47(3):478-487.

[19] Heinrichs SC, Li DL, Iyengar S. Corticotropin-releasing factor (CRF) or CRF binding-protein ligand inhibitor administration suppresses food intake in mice and elevates body temperature in rats [J]. *Brain Res*, 2001, 900(2):177-185.

[20] Boules M, Cusack B, Zhao L, Fauq A, McCormick DJ, Richelson E. A novel neurotensin peptide analog given extracranially decreases food intake and weight in rodents [J]. *Brain Res*, 2000, 865(1):35-44.

[21] Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake [J]. *Nature*, 2002, 418(6898):650-654.

[22] Onaga T, Zabielski R, Kato S. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract [J]. *Peptides*, 2002, 23(2):279-290.

[23] Hira T, Takahashi K, Hara H. Sucrose fatty acid esters suppress pancreatic secretion accompanied by peptide YY release in pancreatico-biliary diverted rats [J]. *Exp Physiol*, 2007, 92(4):687-694.

[24] Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(5):2369-2375.

[25] Blevins JE, Stanley BG, Reidelberger RD. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats [J]. *Brain Res*, 2000, 860(1-2):1-10.

[26] Tsujino N, Yamanaka A, Ichiki K, Muraki Y, Kilduff TS, Yagami K, et al. Cholecystokinin activates orexin/hypocretin neurons through the cholecystokinin A receptor [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(32):7459-7469.

[27] Yuan CS, Attele AS, Dey L, Xie JT. Gastric effects of cholecystokinin and its interaction with leptin on brainstem neuronal activity in neonatal rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(1):177-182.

[28] Palou M, Sánchez J, Rodríguez AM, Priego T, Picó C, Palou A. Induction of NPY/AgRP orexigenic peptide expression in rat hypothalamus is an early event in fasting: relationship with circulating leptin, insulin and glucose [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 23(1-3):115-124.

[29] Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight [J]. *Physiol Behav*, 2007, 2(1-2):263-271.

[30] Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake [J]. *Nutrition*, 2000, 16(10):837-842.

[31] Taylor K, Lester E, Hudson B, Ritter S. Hypothalamic and hind-brain NPY, AGRP and NE increase consummatory feeding responses [J]. *Physiol Behav*, 2007, 90(5):744-750.

[32] Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake [J]. *Nutrition*, 2000, 16(10):843-857.

[33] Karagiannides I, Torres D, Tseng YH, Bowe C, Carvalho E, Espinoza D, et al. Substance P as a novel anti-obesity target [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3):747-755.

[34] Chaput JP, Tremblay A. The glucostatic theory of appetite control and the risk of obesity and diabetes [J]. *Int J Obes*, 2009, 33(1):46-53.

[35] Dockray GJ. The versatility of the vagus [J]. *Physiol Behav*, 2009, 97(5):531-536.