

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.17.009

下丘脑催产素对大鼠摄食和胃动力的影响及调控研究*

刘 湛^{1,2} 王 咪¹ 孙向荣¹ 高胜利¹ 郭菲菲¹ 徐 璐^{1Δ}

(1 青岛大学医学院病理生理学教研室 山东 青岛 266021; 2 菏泽医学专科学校 山东 菏泽 274031)

摘要 目的:探讨下丘脑催产素(OXT)对大鼠摄食和胃动力的影响及调控机制。**方法:**采用荧光金逆行追踪结合免疫组化实验,观察大鼠视上核(SON)与弓状核(ARC)之间的神经通路;采用核团置管术观察 ARC 微量注射 OXT 对大鼠摄食的影响;采用单极电刺激观察电刺激 SON 对大鼠胃运动的影响及 ARC 微量注射 OXT 对大鼠胃运动和胃排空的影响。**结果:**荧光金逆行追踪结合免疫组化实验显示大鼠 SON 与 ARC 之间存在神经通路;ARC 微量注射 OXT 大鼠 0-2 h、0-3 h 和 0-4 h 摄食量显著下降,OXT 受体拮抗剂阿托西班可完全阻断 OXT 的抑制摄食作用,注射 OXT 和缩胆囊素(CCK)受体拮抗剂 MK-329 混合液后,OXT 对大鼠摄食的抑制作用被部分阻断;电刺激 SON,大鼠胃运动幅度和频率显著增强,预先向 ARC 内微量注射阿托西班后再电刺激 SON,电刺激 SON 对胃运动的促进作用进一步增强;ARC 微量注射 OXT 后,大鼠胃运动幅度和频率显著降低,阿托西班可完全阻断 OXT 对胃运动幅度和频率的抑制作用,MK-329 可部分阻断 OXT 对胃运动幅度和频率的抑制作用;ARC 微量注射 OXT 后,大鼠胃排空率显著降低,阿托西班可完全阻断 OXT 对胃排空的抑制作用,MK-329 可部分阻断 OXT 对胃排空的抑制作用。**结论:**SON-ARC 内具有 OXT 神经通路,且该通路由 CCK 介导。

关键词:催产素;弓状核;摄食;胃功能;胆囊收缩素

中图分类号:R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)17-3244-06

Effects of Hypothalamic Oxytocin on the Feeding and Gastric Motility in Rats*

LIU Zhan^{1,2}, WANG Mi¹, SUN Xiang-rong¹, GAO Sheng-li¹, GUO Fei-fei¹, XU Luo^{1Δ}

(1 Dept. of Pathophysiology, Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266021, China;

2 Heze Medical College, Heze, Shandong, 274031, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of hypothalamic oxytocin (OXT) on the feeding and gastric motility in rats and its regulatory mechanism. **Methods:** The neural pathway between the supraoptic nucleus (SON) and arcuate nucleus (ARC) was observed by fluorescent gold retrograde tracing combined with immunohistochemical experiments; The effects of ARC microinjection of OXT on feeding in rats was observed by brain nuclei catheterization; The effects of electrical stimulation of SON on gastric motility in rats was observed by unipolar electrical stimulation; The effects of ARC microinjection of OXT on gastric motility and gastric emptying in rats was observed. **Results:** Fluorescent gold retrograde tracing combined with immunohistochemical experiments showed that there was a neural pathway between SON and ARC in rats; After microinjection of OXT into ARC, the food intake of rats decreased significantly at 0-2h, 0-3h and 0-4h. Atosiban, an OXT receptor antagonist, completely blocked the inhibitory effect of OXT. After injection of mixture of OXT and MK-329, a cholecystokinin (CCK) receptor antagonist, the inhibitory effect of OXT on feeding in rats was partially blocked; Electrical stimulation of SON increased the amplitude and frequency of gastric motility in rats, and the effects of electrical stimulation of SON was further enhanced after microinjection of atosiban into ARC; After microinjection of OXT into ARC, the amplitude and frequency of gastric motility in rats decreased significantly. Atosiban completely blocked the inhibition of OXT on the amplitude and frequency of gastric motility. MK-329 partially blocked the inhibition of OXT on the amplitude and frequency of gastric motility; After microinjection of OXT into ARC, the gastric emptying rate of rats decreased significantly. Atosiban completely blocked the inhibition of OXT on gastric emptying, while MK-329 partially blocked the inhibition of OXT on gastric emptying. **Conclusions:** SON-ARC has a OXT neural pathway, which is mediated by the CCK.

Key words: Oxytocin; Arcuate Nucleus; Feeding; Gastric Function; Cholecystokinin

Chinese Library Classification(CLC): R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)17-3244-06

前言

机体调控摄食的神经回路非常复杂,许多脑区之间存在联系,可通过激素、神经肽和神经递质信号相互联系^[1]。催产素

* 基金项目:山东省优秀中青年科学基金项目(BS2014YY009)

作者简介:刘湛(1984-),硕士研究生,主要研究方向:神经内分泌,电话:0532-82991713, E-mail: 297529569@qq.com

Δ 通讯作者:徐璐, E-mail: xu.luo@163.com

(收稿日期:2019-03-25 接受日期:2019-04-19)

(OXT)是一种神经内分泌激素,对分娩和泌乳至关重要。最近研究显示催产素在中枢神经系统中发挥神经递质的作用,参与调控许多生理功能。中枢催产素在调控哺乳、生殖、社会行为和焦虑方面发挥重要作用^[2-5],但与摄食调控的关系尚未完全了解。

催产素主要在啮齿动物的室旁核(PVN)、下丘脑视上核(SON)、纹状体末端和内侧视前区(MPOA)中合成^[6,7],通过与催产素受体(OXTR)结合而激活各脑区神经元^[8,9]。SON和PVN的大细胞群均可表达OXT,可伸出轴突末端投射到垂体后叶(PP)并将OXT分泌到机体外周循环中。血浆OXT通过其外周作用在哺乳期发挥重要作用。有研究表明PVN中OXT神经元可伸出轴突末端投射到脑干区域,如孤束核(NTS)和迷走神经背运动核(DMV)^[10]。催产素受体(OXTR)广泛分布于中枢神经系统内,如基底核、伏隔核、杏仁中央核、视上核、下丘脑室旁核、下丘脑腹内侧核以及孤束核,也可分布于外周组织如心脏、胸腺、脂肪细胞及胃肠道等。

胆囊收缩素(CCK)广泛分布于胃肠道和中枢神经系统(CNS),其主要分子形式为CCK八肽(CCK-8)^[11]。在中枢和外周中,CCK通过作用于其受体发挥生理作用,其受体可分为两个亚型,分别称为CCK-A(CCK-1R)和CCK-B(CCK-2R)^[12]。CCK-A受体对硫酸化CCK类似物或其拮抗剂MK-329具有高敏感性,而CCK-B受体对硫酸化和非硫酸化CCK类似物或其拮抗剂L-365260具有高度亲和力^[13]。CCK是一个经典的饱因子,通过产生饱感,抑制胃运动而终止摄食。有研究报道外周注射CCK可抑制大鼠胃排空和摄食行为,并可选择性的增加血浆中OXT的含量,并使SON和PVN中OXT能神经元放电增加^[14,15]。此外,CCK-8可激活NTS和下丘脑OXT神经元,引起大鼠血浆OXT水平升高^[16]。下丘脑CCK和OXT在摄食调节以及饱感形成中的联系及其作用是近年研究较多的课题之一。

本研究旨在探讨SON及ARC间是否存在OXT神经通路,观察ARC注射OXT对摄食、胃运动和胃排空的影响以及ARC内OXT神经元是否通过CCK信号通路调控摄食和胃功能,结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验选用雄性Wistar大鼠,体质量180-200 g,购于青岛市实验动物和动物实验中心。动物房温度保持在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\pm 5\%$,光照时间8:00 am-8:00 pm,标准颗粒饲料喂养,自由饮食进水。所有动物遵循《青岛大学实验动物保护和管理方法》。所有实验都按照青岛动物中心标准。

1.2 脑置管术及摄食量的测定

采用10%水合氯醛(3 mL/kg,腹腔注射)麻醉大鼠。将麻醉好的大鼠固定于立体定位仪上,根据Paxinos & Watson大鼠脑图谱定位弓状核(前囟后2.12-4.3 mm,旁开0.2-0.5 mm,深9.8-10.3 mm),钻一个小孔暴露皮质,植入不锈钢套管,聚乙烯管连接套管和注射器,术后恢复7天。大鼠禁食一晚,于术后第8天ARC注射药物,随机选取36只大鼠,分成六组,第一组:0.5 μL 生理盐水组(n=6),第二组:0.5 μL OXT组(0.5 nmol, n=6),第三组:0.5 μL Atosiban组(25 nmol, n=6),第四组:0.5 μL 混合溶液(0.5 nmol OTX+25 nmol Atosiban, n=6),第五组:0.5

μL MK-329组(25 nmol, n=6),第六组:0.5 μL 混合溶液(0.5 nmol OTX+25 nmol MK-329, n=6)。测量大鼠0-1h、0-2h、0-3h及0-4h的累计摄食量(已知食物量-剩余食物量及溢出的残渣量)。

1.3 荧光金逆行追踪结合免疫组化实验

采用10%水合氯醛(3 mL/kg,腹腔注射)麻醉大鼠。将麻醉好的大鼠固定于立体定位仪上,根据Paxinos & Watson大鼠脑图谱定位弓状核(如上所述),使用牙科钻钻透颅骨挑破硬脑膜。采用微量进样器将0.2 μL 3% (w/v)荧光金(FG)注入单侧弓状核。饲养7天后,用200 mL 0.9%生理盐水和200 mL 4% (w/v)多聚甲醛溶液灌注固定。取脑浸泡于4%多聚甲醛中固定4-6 h,而后 4°C 保存在30%的蔗糖溶液2-3天。采用冰冻切片机将大鼠脑组织切成14 μm 的切片,取含有SON部分的脑片进行染色。首先将脑切片PBS溶液洗涤3次,然后置于柠檬酸缓冲液中进行微波修复,滴加正常羊血清封闭非特异性抗原,室温孵育2 h。滴加一抗,即抗OTX抗体(兔源多克隆抗体,1:100稀释), 4°C 过夜(避光操作)。PBS溶液洗涤3次,滴加荧光素Cy3标记的二抗(山羊抗兔,1:500稀释),室温孵育2 h(避光操作)。淬灭油封片后,在BX50显微镜和DP50数码相机下,对所有切片进行观察并拍照。

1.4 胃运动实验

随机选取36只正常大鼠,分为六组,第一组:0.5 μL 生理盐水组(n=6),第二组:0.5 μL OXT组(0.5 nmol, n=6),第三组:0.5 μL Atosiban组(25 nmol, n=6),第四组:0.5 μL 混合溶液(0.5 nmol OTX+25 nmol Atosiban, n=6),第五组:0.5 μL MK-329组(25 nmol, n=6),第六组:0.5 μL 混合溶液(0.5 nmol OTX+25 nmol MK-329, n=6)。胃运动记录前大鼠禁食18 h,放于特制鼠笼内,将应力传感器与桥式放大器相连,生理记录仪记录大鼠胃收缩幅度及频率。各组在给药前稳定记录胃收缩运动30 min,给药后记录60 min,观察给药前后胃收缩频率和幅度的变化,并计算变化率。每只大鼠每天记录1-2 h,至少持续2天。

胃收缩幅度或频率变化率 = $\frac{\text{注药后幅度或频率} - \text{注药前幅度或频率}}{\text{注药前幅度或频率}} \times 100\%$

1.5 电刺激实验

随机选取正常大鼠36只,随机分为六组(每组6只):假刺激(SS)组;电刺激(ES)组;生理盐水+假刺激(NS+SS)组;生理盐水+电刺激(NS+ES)组;阿托西班+假刺激(Atosiban+SS)组;阿托西班+电刺激(Atosiban+ES)组。

单极刺激电极置入SON诱发电刺激。将单极刺激电极垂直插入SON(前囟后6.9 mm,旁开1.8 mm,深8.1 mm),通过高频方波电流脉冲(强度20 μA ,波宽0.5 ms)传入刺激器,进而产生电流刺激。假刺激组与刺激组所有手术程序都相同,但是并不给予电流刺激。随后进行胃运动记录。

1.6 胃排空实验

选取36只大鼠随机分为6组,第一组:生理盐水组(n=6);第二组:0.5 nmoL OXT组(n=6);第三组:25 nmoL Atosiban组(n=6);第四组:0.5 nmoL OXT+25 nmol Atosiban组(n=6);第五组:25 nmoL MK-329组(n=6);第六组:0.5 nmoL OXT+25 nmol MK-329组(n=6)。将药物通过置管注入ARC后,大鼠进行导管

插管灌胃。采用含有 $\text{Na}_{251}\text{CrO}_4$ ($0.5 \mu\text{Ci/mL}$) 和 10% 木炭的生理盐水 (3 mL/kg) 进行灌胃, 插管前不断搅拌混匀。灌胃后导管注入空气将留在其内的残余木炭悬浮液注入大鼠体内。15 分钟后将大鼠处死。暴露胃和小肠, 结扎食道胃、胃十二指肠和回盲部连接处后, 将全胃和小肠仔细放置于木板上, 观察木炭在小肠中的位置。将小肠平均分成 10 段, 采用自动 γ 计数器测量胃和小肠各部分放射性。通过测定灌胃 15 分钟后小肠中所含的标记铬含量, 与最初铬总量的百分比表示胃排空。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 18.0 和 PPMS 1.5 软件进行统计学分析。所有数据均以 $(\bar{x} \pm \text{SD})$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间样本均数比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 SON-ARC OXT 神经通路的构成

为了证实 SON-ARC 之间存在 OXT 神经通路, 本研究中我们采用荧光金逆行示踪结合免疫组化染色的方法, 观察了 SON 内 OXT 神经元向 ARC 发出的纤维投射。ARC 微量注射 FG, 7 天后可在大鼠 SON 内观察到被 FG 标记的神经元 (图 1A), 对同一切片进行了 OXT 荧光免疫组化染色, 显微镜下可见 OXT 免疫阳性神经元呈现红色荧光 (图 1B), 并且部分 FG 标记的神经元与 OXT 免疫阳性细胞重叠 (图 1C)。以上结果提示 SON 内 OXT 免疫阳性神经元的可发出纤维投射至 ARC, 即 SON-ARC 有 OXT 神经通路构成。

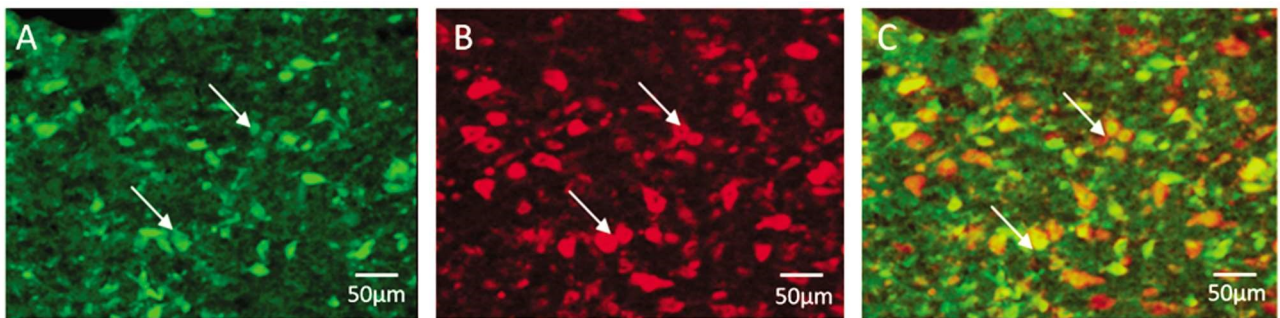


图 1 SON-ARC OXT 神经通路的构成

Fig.1 The OXT neural pathway between SON and ARC

A: 荧光金标记神经元 B: OXT 免疫阳性神经元 C: 荧光金和 OXT 阳性神经元双染

A: FG-labeled neurons. B: OXT-IR neurons. C: Double visualization of FG-labeled and OXT-IR neurons.

2.2 ARC 微量注射 OXT 对大鼠摄食的影响

与生理盐水组相比, ARC 注射 OXT 后, 大鼠 0-1h 摄食量略有下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 2)。0-2h、0-3h 和 0-4h 大鼠摄食量显著下降 ($P < 0.05$, 图 2)。阿托西班可完全阻断 OXT 的抑制摄食作用 ($P < 0.05$, 图 2)。单独注射阿托西班或

MK-329 大鼠摄食量无显著改变 ($P > 0.05$, 图 2)。注射 OXT 和 MK-329 混合液后, OXT 对大鼠摄食的抑制作用被部分阻断 ($P < 0.05$, 图 2)。以上结果提示 CCK-1R 可能参与 OXT 对摄食的调控。

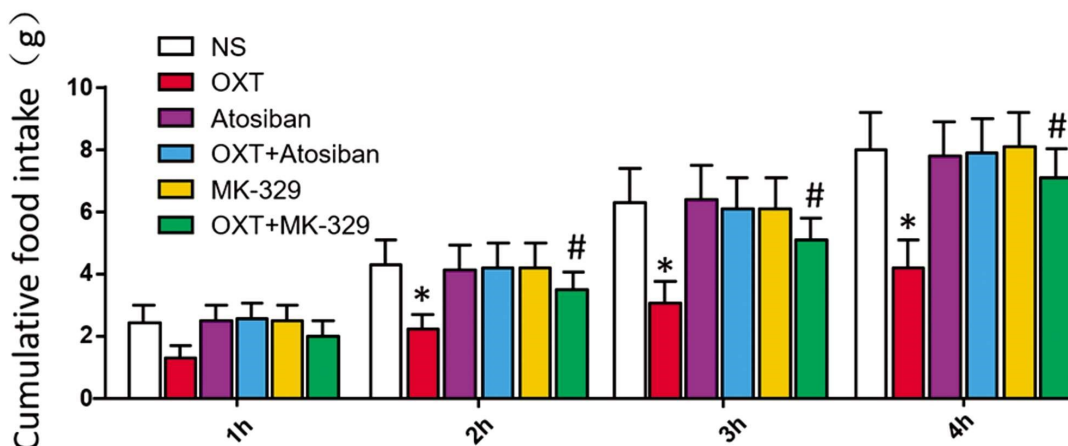


图 2 ARC 微量注射 OXT 对大鼠摄食的影响

Fig.2 Effects of microinjection of OXT on food intake in the ARC of rats

* $P < 0.05$, 与生理盐水组比较; # $P < 0.05$, 与 OXT 组比较

* $P < 0.05$ vs. NS group; # $P < 0.05$ vs. OXT group

2.3 ARC 微量注射 OXT 对大鼠胃运动的影响

与生理盐水组相比, ARC 微量注射 OXT 后, 大鼠胃运动

幅度和频率显著降低 ($P < 0.05$, 图 3), OXT 对胃运动幅度和频率的抑制具有 5 min 的潜伏期, 且在 15 min 时抑制作用最强

($P<0.05$, 图3)。ARC 微量注射 OXT 和阿托西班混合液后, OXT 对胃运动的抑制作用被完全阻断($P<0.05$, 图3); ARC 微量注射 OXT 和 MK-329 混合液后, OXT 对胃运动的抑制作用

被部分阻断($P<0.05$, 图3); ARC 单独注射阿托西班或 MK-329, 大鼠胃运动无显著变化($P>0.05$, 图3)。以上结果提示 OXT 对胃运动的抑制作用可能依赖于 CCK-1R 信号通路。

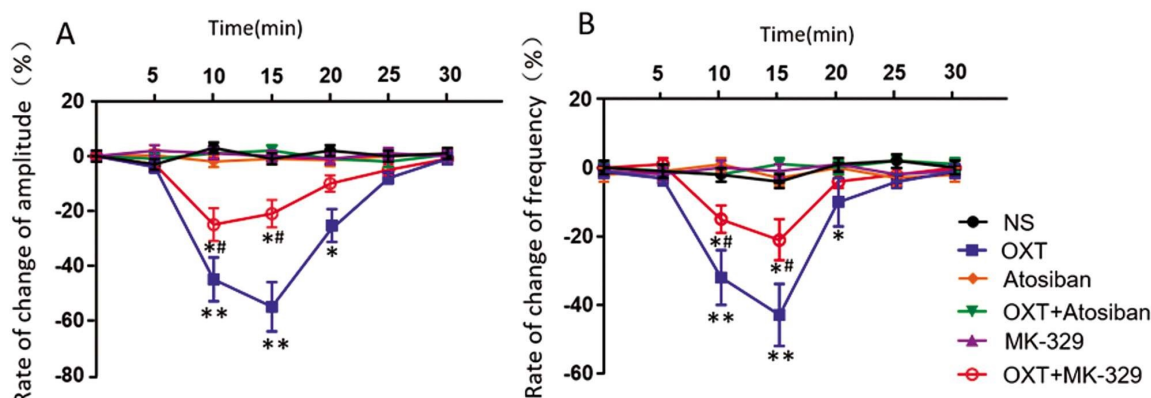


图3 ARC微量注射OXT对大鼠胃运动的影响

Fig.3 Effects of microinjection of OXT on gastric contraction in the ARC of rats

A: 胃运动幅度 B: 胃运动频率

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, 与生理盐水组比较; # $P<0.05$, 与 OXT 组比较

A: The amplitude of the gastric contraction B: The frequency of the gastric contraction

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. NS group; # $P<0.05$ vs. OXT group.

2.4 电刺激 SON 对大鼠胃运动的影响

与假电刺激(SS)组相比,电刺激(ES)SON,大鼠胃运动幅度和频率3min后开始升高,并在13min左右达到峰值($P<0.01$, 图4)。与NS+ES组相比,预先向ARC内微量注射阿托西班,

再电刺激SON,大鼠胃运动频率和幅度显著增强($P<0.05$, 图4)。

以上结果提示 SON-ARC 之间可能也存在 OXT 参与调控胃运动的功能通路。

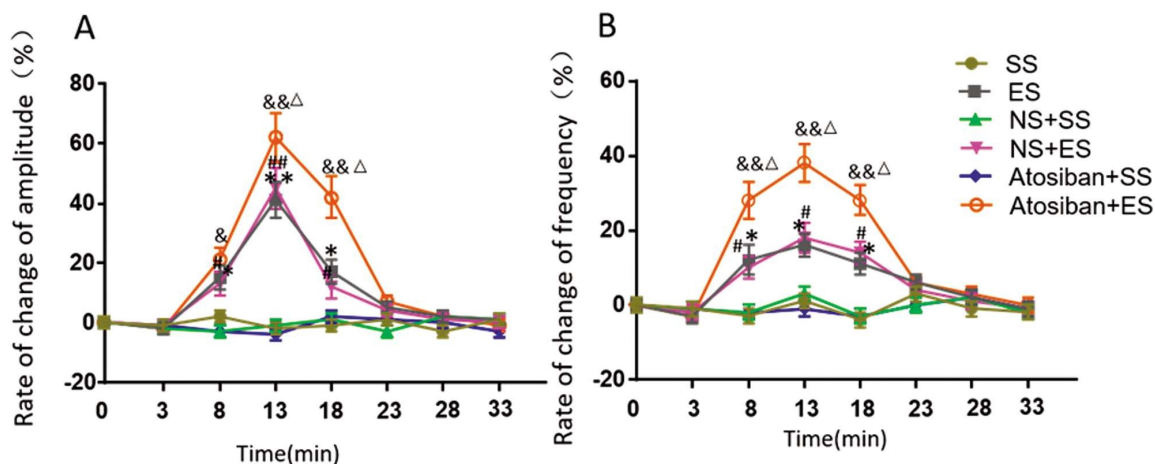


图4 电刺激SON对大鼠胃运动的影响

Fig.4 Effects of electrical stimulation of SON on gastric motility in rats

A: 胃运动幅度。B: 胃运动频率

* $P<0.05$, * $P<0.01$, 与 SS 组比较; # $P<0.05$, # $P<0.01$, 与 NS+SS 组比较; & $P<0.05$, & $P<0.01$, 与 Atosiban+SS 组比较; Δ $P<0.05$, 与 NS+ES 组比较

A: The amplitude of the gastric contraction B: The frequency of the gastric contraction

* $P<0.05$, * $P<0.01$ vs. SS group; # $P<0.05$, # $P<0.01$ vs. NS+SS group; & $P<0.05$, & $P<0.01$ vs. Atosiban+SS group; Δ $P<0.05$ vs. NS+ES group

2.5 ARC 微量注射 OXT 对大鼠胃排空的影响

为了进一步探讨外源性 OTX 对胃排空的影响, 实验中向 ARC 内微量注射 OXT 后观察大鼠胃排空的改变。结果显示与生理盐水组相比, ARC 微量注射 OTX 后, 大鼠胃排空率显著降低($P<0.05$, 图5), 阿托西班可完全阻断 OXT 对胃排空的抑

制作用, MK-329 可部分阻断 OXT 对胃排空的抑制作用, 单独注射阿托西班或 MK-329 对大鼠胃排空率无显著改变($P>0.05$, 图5)。以上结果提示 ARC 内 OTX 主要通过作用于 OXTR 参与胃排空抑制作用调控, CCK-1R 信号也可能参与此过程。

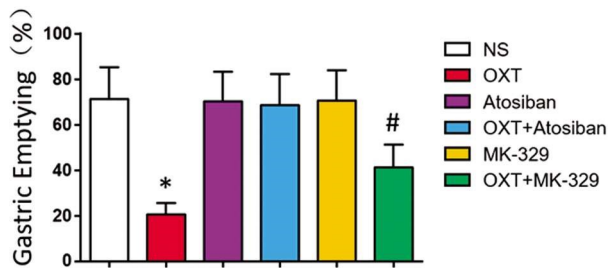


图5 ARC微量注射OXT对胃排空的影响

Fig.5 Effects of microinjection of OXT in the ARC on the gastric emptying

* $P < 0.05$, 与生理盐水组比较; # $P < 0.05$, 与 OXT 组比较

* $P < 0.05$ vs. NS group; # $P < 0.05$ vs. OXT group

3 讨论

OXT 是一种由 9 个氨基酸组成的神经肽, 其序列和结构与精氨酸加压素非常相似。催产素在 PVN 和 SON 中合成, PVN 和 SON 中催产素神经元可投射至垂体后叶, 分泌催产素至外周循环系统中。此外, PVN 内的催产素神经元也可向中枢神经系统分泌催产素, 最近研究表明, SON 中的催产素神经元也可能向中枢神经系统分泌催产素^[17,18]。OXT 受体广泛存在于大脑中, 阿托西班是 1981 年首次报道的 OXT 受体拮抗剂, 是一种环状结构并可与 OXT 受体高度亲和力的非肽类药物。阿托西班通过与 OXT 受体的竞争性抑制发挥作用。

众所周知, OXT 在调节食物摄入中发挥重要作用。1989 年首次报道了腹腔注射和侧脑室注射催产素可产生厌食效应^[19]。后来研究显示在小鼠和大鼠中, 无论是侧脑室、腹腔还是皮下注射催产素都可减少食物摄入量^[20]。此外, 鼻内催产素治疗也可减少小鼠和人类的食物摄入量^[21,22]。最近研究发现, 许多核团参与 OXT 介导的摄食调控, 如腹侧被盖区(VTA)、PVN、腹内侧核(VMH)、杏仁核和 NTS^[23]。下丘脑 ARC 是位于下丘脑底部毗邻第三脑室的核团, 与其他多个下丘脑核团间具有神经纤维联系, 可整合外周营养信号, 调控摄食以及能量平衡。因此, 我们推测 ARC 也是参与 OXT 摄食调控的重要核团之一。本研究发现, ARC 微量注射 OXT 可抑制摄食, OXT 受体阻断剂阿托西班可完全阻断 OXT 诱导的抑制摄食作用, 提示, OXT 通过作用于 OXT 受体参与摄食调控。

在分娩和哺乳时, 催产素可作用于平滑肌, 临床上广泛用于引产。催产素受体拮抗剂阿托西班对催产素诱导的子宫肌层收缩有明显的剂量依赖性抑制作用。以往研究表明, 迷走复合体(DVC)微量注射催产素可抑制大鼠的胃运动^[24], 催产素可激活 NTS 和迷走复合体背核(DMV)的细胞^[25]。Verbalis 及其同事推测催产素诱导抑制胃运动是由于催产素激活 NTS 神经元, 从而抑制胃运动^[26]。先前的研究表明, 腹腔或静脉注射催产素对大鼠和人的胃排空率没有影响^[27,28], 对兔子胃运动的有刺激作用^[29], 这可能是由于物种间的差异导致的; 但最近的研究结果表明, 腹腔注射催产素可抑制大鼠胃排空^[30], 这可能与胃肠道中存在催产素受体有关^[31]。这些作用可被催产素拮抗剂阻断。

在本研究中, 为探讨 OXT 对胃运动和胃排空的影响, 我们采用 ARC 注射 OXT 及其受体拮抗剂, 我们发现 ARC 注射

OXT 可以抑制大鼠摄食、胃运动和胃排空, OXT 受体拮抗剂阿托西班可完全阻断这种作用, 而 CCK-1R 拮抗剂 MK-329 可部分阻断这种作用。因此, 我们认为外源性 OXT 参与中枢和胃之间的信息传递, CCK 途径可能以某种方式发挥某些作用。此外, ARC 注射阿托西班可减弱 SON 刺激引起的胃收缩活性, 表明 SON-ARC 间存在 OXT 神经纤维联系。荧光金逆行追踪和免疫组化染色结合进一步证实了这一点。

CCK 主要分布于整个大脑、肠道神经元和小肠上部的内分泌细胞中。CCK 受体在多种组织中均有表达, 主要有两种亚型: CCKA 和 CCKB。CCKA 受体存在于胰腺、胆囊、幽门括约肌和迷走神经传入纤维等周围组织, 也存在于脑内的某些区域, 包括最后区、孤束核、甘塞氏神经节以及下丘脑中; CCKB 受体主要存在于大脑和胃中。CCK 具有多种作用, 如刺激胰酶分泌、胰腺生长、胆囊收缩、肠道运动、胰岛素分泌、抑制胃排空和食物摄入。摄食可使肠道粘膜细胞释放 CCK, CCK 可通过旁分泌机制在局部发挥作用, 也可通过内分泌机制在远部器官发挥作用, 从而产生饱足感。肠道中神经元也可释放 CCK, 并在局部发挥作用, 引起饱足感。CCK 可抑制啮齿类动物和人类的胃排空。食物中的 L-苯丙氨酸可刺激内源性 CCK 释放从而减少摄食^[32]。外源性 CCK 也可减少成年大鼠的摄食量, CCK 可通过抑制胃排空从而抑制食物摄入^[33]。有研究表明氯化锂、硫酸铜或 CCK 可减少胃运动和胃排空, 同时也可增加垂体 OXT 分泌^[28,34]。本研究结果显示 ARC 注射 CCK-1R 拮抗剂 MK-329 可部分阻断 OXT 对摄食、胃排空和胃运动的抑制作用, 提示 OXT 对摄食和胃功能的调节可能是通过 CCK 通路介导的。

据报道, SON 内存在许多神经肽, 如加压素、催产素、尿皮质素、nucb2/nesfatin-1 等。C 催产素神经元的活性可由高渗溶液、血清素、去甲肾上腺素、葡萄糖和 α -黑素细胞刺激素(α -MSH)调节^[35]。 α -MSH 可抑制催产素神经元的电活动, 抑制神经末梢的分泌, 但可诱导催产素神经元树突分泌^[35]。ARC 中有两种不同类型的神经元调节摄食行为: 前阿片黑皮素 / 可卡因 - 安他非明转录调节肽 (POMC/CART) 神经元和神经肽 Y/AgRP(NPY/AgRP)神经元^[36,37]。POMC 是 α -MSH 的前体。我们推测 SON 内催产素神经元可投射至弓状核, 兴奋弓状核内具有厌食作用的 POMC, POMC 裂解产生 α -MSH, α -MSH 可返回靶向抑制 SON 内催产素神经元释放催产素, 从而构成了下丘脑内调控摄食的短反馈回路系统。我们的组织学研究显示 SON 内 OXT 神经元可发出投射至 ARC, 提示 SON 和 ARC 间存在有 OXT 功能通路。进一步电刺激研究发现预先向 ARC 内微量注射阿托西班后再电刺激 SON, 可进一步增强电刺激 SON 对胃运动的促进作用。以上结果提示 SON-ARC 间功能通路可能参与胃运动调控。

综上所述, ARC OXT 可通过 CCK 途径调控摄食和胃功能; SON 内存有向 ARC 投射的 OXT 神经元, 推测 SON 可能通过 OXT 神经元参与胃功能调控。在未来的研究中, 我们将进一步研究外源性 OXT 在其他核团对摄食及能量代谢的影响及机制。

参考文献(References)

- [1] Wen S, Wang C, Gong M, et al. An overview of energy and metabolic regulation[J]. Sci China Life Sci, 2018, 61: 1-20

- [2] Bayerl DS, Bosch OJ. Brain vasopressin signaling modulates aspects of maternal behavior in lactating rats[J]. *Genes Brain Behav*, 2019, 18 (1): 125-127
- [3] Gómora-Arrati P, Gonzalez-Flores O, Galicia-Aguas YL, et al. Copulation-induced antinociception in female rats is blocked by atosiban, an oxytocin receptor antagonist[J]. *Horm Behav*, 2019, 107: 76-79
- [4] Johnson ZV, Walum H, Xiao Y, et al. Oxytocin receptors modulate a social salience neural network in male prairie voles [J]. *Horm Behav*, 2017, 87: 16-24
- [5] Gottschalk MG, Domschke K. Oxytocin and Anxiety Disorders [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2018, 35: 467-498
- [6] Arase K, Hashimoto H, Sonoda S, et al. Possible involvement of central oxytocin in cisplatin-induced anorexia in rats [J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(4): 471-482
- [7] Rosen GJ, de Vries GJ, Goldman SL, et al. Distribution of oxytocin in the brain of a eusocial rodent [J]. *Neuroscience*, 2008, 155 (3): 809-817
- [8] Chen X, Nishitani S, Haroon E, et al. OXTR methylation modulates exogenous oxytocin effects on human brain activity during social interaction[J]. *Genes Brain Behav*, 2019, 9: 125-129
- [9] Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81: 629-683
- [10] Sofroniew MV. Projections from vasopressin, oxytocin, and neurophysin neurons to neural targets in the rat and human[J]. *J Histochem Cytochem*, 1980, 28(5): 475-478
- [11] Williams JA. Cholecystokinin: a hormone and neurotransmitter[J]. *Biomed Res*, 1982, 3: 107-121
- [12] Moran TH, Robinson PH, Goldrich MS, et al. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions [J]. *Brain Res*, 1986, 362: 175-179
- [13] Li H, Ohta H, Izumi H, et al. Behavioral and cortical EEG evaluations confirm the roles of both CCKA and CCKB receptors in mouse CCK-induced anxiety[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 237: 325-32
- [14] Verbalis JG, McCann MJ, McHale CM, et al. Oxytocin secretion in response to cholecystokinin and food: differentiation of nausea from satiety[J]. *Science*, 1986, 232: 1417-1419
- [15] Renaud LP, Tang M, McCann MJ. Cholecystokinin and gastric distension activate oxytocinergic cells in rat hypothalamus [J]. *Am J Physiol*, 1987, 253: R661-R665
- [16] Katoh A, Shoguchi K, Matsuoka H, et al. Fluorescent visualisation of the hypothalamic oxytocin neurones activated by cholecystokinin-8 in rats expressing c-fos-enhanced green fluorescent protein and oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 fusion transgenes [J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26: 341-347
- [17] Ludwig M, Sabatier N, Bull PM, et al. Intracellular calcium stores regulate activity-dependent neuropeptide release from dendrites [J]. *Nature*, 2002, 418: 85-89
- [18] Maejima Y, Sakuma K, Santoso P, et al. Oxytocinergic circuit from paraventricular and supraoptic nuclei to arcuate POMC neurons in hypothalamus[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588: 4404-4412
- [19] Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat[J]. *Peptides*, 1989, 10: 89-93
- [20] Mullis K, Kay K, Williams DL. Oxytocin action in the ventral tegmental area affects sucrose intake[J]. *Brain Res*, 2013, 1513: 85-91
- [21] Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, et al. Oxytocin in the ventromedial hypothalamic nucleus reduces feeding and acutely increases energy expenditure [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(6): R737-R745
- [22] 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: 1707-1714
- [23] Olszewski PK, Klockars A, Olszewska AM, et al. Molecular, immunohistochemical, and pharmacological evidence of oxytocin's role as inhibitor of carbohydrate but not fat intake [J]. *Endocrinology*, 2010, 151: 4736-4744
- [24] Rogers RC, Hermann GE. Oxytocin, oxytocin antagonist, TRH, and hypothalamic paraventricular nucleus stimulation effects on gastric motility[J]. *Peptides*, 1987, 8(3): 505-513
- [25] McCann MJ, Rogers RC. Oxytocin excites gastric-related neurones in rat dorsal vagal complex[J]. *J Physiol*, 1990, 428: 95-108
- [26] Verbalis JG, Blackburn RE, Hoffman GE, et al. Establishing behavioral and physiological functions of central oxytocin: insights from studies of oxytocin and ingestive behaviors [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1995, 395: 209-225
- [27] Borg J, Simren M, Ohlsson B. Oxytocin reduces satiety scores without affecting the volume of nutrient intake or gastric emptying rate in healthy subjects[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(1): 56-61
- [28] McCann MJ, Verbalis JG, Stricker EM. LiCl and CCK inhibit gastric emptying and feeding and stimulate OT secretion in rats [J]. *Am J Physiol*, 1989, 256: R463-R468
- [29] Li L, Kong X, Liu H, et al. Systemic oxytocin and vasopressin excite gastrointestinal motility through oxytocin receptor in rabbits[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(10): 839-844
- [30] Wu CL, Hung CR, Chang FY, et al. Pharmacological effects of oxytocin on gastric emptying and intestinal transit of a non-nutritive liquid meal in female rats [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2003, 367(4): 406-413
- [31] Qin J, Feng M, Wang C, et al. Oxytocin receptor expressed on the smooth muscle mediates the excitatory effect of oxytocin on gastric motility in rats[J]. *Neurogastroenterol Motil*. 2009, 21(4): 430-438
- [32] Ballinger AB, Clark ML. L-Phenylalanine release cholecystokinin (CCK) and is associated with reduced food intake in humans: evidence for physiological role of CCK in control of eating [J]. *Metabolism*, 1994, 43: 735-738
- [33] Moran TH, McHugh PR. Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying[J]. *Am J Physiol*, 1982, 242: R491-R497
- [34] Flanagan LM, Verbalis JG, Stricker EM. Effects of anorexic treatments on gastric motility in rats [J]. *Am J Physiol*, 1989, 256: R955-R961
- [35] Sabatier N, Caqueneau C, Dayanithi G, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone stimulates oxytocin release from the dendrites of hypothalamic neurons while inhibiting oxytocin release from their terminals in the neurohypophysis[J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 10351-10358
- [36] Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, et al. Central nervous system control of food intake[J]. *Nature*, 2000, 404: 661-671
- [37] Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1350-1355