

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.049

FoxO1 对下丘脑摄食中枢的影响研究进展 *

董笑克¹ 刘铜华² 郭翔宇^{3Δ} 段颖⁴ 傅瑶⁵ 许光远¹ 洪明昭¹

(1 北京中医药大学第二临床医学院 北京 100078; 2 北京中医药大学研究生院 北京 100029;

3 北京中医药大学东方医院内分泌科 北京 100078; 4 首都医科大学附属北京同仁医院中医科 北京 100730;

5 北京中医药大学东方医院人事处 北京 100078)

摘要:下丘脑是人体的摄食中枢,它通过抑制食欲的阿黑皮素原(POMC)神经元和促进食欲的神经肽相关蛋白(AgRP)神经元调节摄食及能量代谢。叉头转录因子O亚族1(FoxO1)是胰岛素信号通路和瘦素信号通路中重要的调节蛋白,FoxO1的生理作用是促进下丘脑Agrp基因表达、抑制Pomc基因表达,抑制瘦素信号通路的转录激活因子3(STAT3)蛋白对Pomc基因转录的促进作用,从而促进食欲。瘦素和胰岛素均可激活经典的IRS/PI(3)K/Akt信号通路,使FoxO1磷酸化失去活性,抑制食欲。此外,沉默信息调节因子Sirt1也可以通过去乙酰化,影响FoxO1的转录活性。本文综述了胰岛素、瘦素、Sirt1通过FoxO1调节下丘脑摄食中枢的作用机制。

关键词:FoxO1;摄食中枢;POMC;AgRP

中图分类号:Q593.2;R338.27 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1780-04

The Effects of FoxO1 on Hypothalamic Feeding Center*

DONG Xiao-ke¹, LIU Tong-hua², GUO Xiang-yu^{3Δ}, DUAN Ying⁴, FU Yao⁵, XU Guang-yuan¹, HONG Ming-zhao¹

(1 Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100078, China; 2 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; 3 Endocrine Department, Dongfang Hospital, Beijing, 100078, China; 4 Department of traditional Chinese medicine, Tongren Hospital, Beijing, 100730, China; 5 Personnel division, Dongfang Hospital, Beijing, 100078, China)

ABSTRACT: Hypothalamus is the feeding center in human, it regulates food intake and energy metabolism by inhibiting the POMC (proopiomelanocortin) neurons that suppresses the appetite and promoting neuropeptide Y(NPY)/AgRP(agouti-related peptides) neurons that stimulates the appetite. FoxO1 (transcription factor O subfamily 1) is an important regulator of insulin signaling pathway and leptin signaling pathway, it's physiological function is promoting the expression of Agrp gene and inhibits the expression of Pomc gene in hypothalamus, in addition it can inhibit the Promotion of STAT3(signal transducer and activator of transcription-3) protein on the transcription of POMC gene through leptin signaling pathway, eventually promotes the appetite. Both leptin and insulin can activate the classical IRS/PI (3) K/Akt signaling pathway, inhibit the activity of FoxO1, as a result, the appetite is inhibited. The acetylation regulation of FoxO1 regulated by Sirt1 influences the transcription of FoxO1, effects on satiety. In this paper, we reviewed the mechanism of insulin, leptin and Sirt1 regulates hypothalamic feeding centers through FoxO1.

Key words: FoxO1; Feeding center; POMC; AgRP

Chinese Library Classification(CLC): Q593.2; R338.27 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1780-04

前言

叉头转录因子O亚族1 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1)是FoxO家族中最早被发现的成员,具有调节细胞周期进程,包括细胞增殖、凋亡、代谢、寿命等和抗氧化应激的作用。FoxO1广泛表达于各个组织器官中,其中,在下丘脑弓状核(ARC)、腹内侧核和背内侧区域表达的FoxO1,在机体的食物摄入和能量平衡调节中起重要的作用,FoxO1的过表达与肥胖、胰岛素抵抗等疾病密切相关。瘦素和胰岛素均可激活IRS/PI(3)K/Akt信号通路,使FoxO1磷酸化失去活性,影响中

枢阿黑皮素原(Pomc)和agouti相关蛋白(Agrp)基因转录^[1],调控下丘脑摄食中枢。沉默信息调节因子1(Sirt1)是FoxO1的去乙酰化调节因子,通过去乙酰化调节FoxO1的转录及活性,从而调节下丘脑摄食中枢。本文主要从胰岛素、瘦素、沉默信息调节因子Sirt1三方面综述FoxO1对下丘脑摄食中枢的影响研究进展。

1 FoxO1的结构和功能特点

叉头(Forkhead box, Fox)转录因子蛋白家族的结构特点是具有一个高度保守的DNA结合域,因其在X射线下结构类似

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81303130);北京市科技新星(Z141107001814011);东方新星(PFRC2014C06)

作者简介:董笑克(1992-),硕士研究生,主要研究方向:2型糖尿病及自身免疫性甲状腺炎,E-mail: 1025399335@qq.com

Δ 通讯作者:郭翔宇(1979-),副主任医师,主要研究方向:2型糖尿病,电话:010-67689672,E-mail: gxy1003@163.com

(收稿日期:2016-06-10 接受日期:2016-06-28)

蝴蝶形状,故被命名为叉头域(Forkhead)或翼状螺旋(winged helix)。目前已有 A~Q 17 个亚族,FoxO 是 Fox 家族的 O 亚族,在哺乳动物中 FoxO 同源基因包括 FoxO1(FKHR),FoxO3a(FKHRL1),FoxO 4(AFX)和 FoxO 6^[2],除 FoxO 6 很大程度上只存在于特定神经元外,其他 3 个基因广泛分布存在于大部分组织^[3]。其中下丘脑弓状核(ARC)、腹内侧核和背内侧区域表达的 FoxO1,具有调控摄食中枢的作用。FoxO1 有两个结构域,位于 N 端的氨基叉头域和 C 端富含脯氨酸和丝氨酸的羧基转录激活域。叉头域,又称为 DNA 结合域,通过识别序列 T/C/G/A-A-A-A-C-A-A 序列与 DNA 结合;转录激活域负责刺激启动子活性^[4],并控制 FoxO1 蛋白进出细胞核。

FoxO1 的功能调节主要通过磷酸化/去磷酸化、乙酰化/去乙酰化和泛素化 3 种不同形式的共价修饰来实现的。FoxO1 是位于胰岛素信号下游的重要转录因子,胰岛素激活 PI(3)K/Akt 信号通路,活化的 Akt(蛋白激酶 B,PKB)使 FoxO1 N 端的一个苏氨酸和中部的两个丝氨酸磷酸化,由细胞核移位到细胞质,失去生物活性,引起下游信号阻断。CBP、p300 等多种细胞核蛋白具有组蛋白乙酰转移酶(HAT)活性,可对 FoxO 蛋白结构中 DNA 结合区域的赖氨酸残基乙酰化,导致 FoxO 的转录激活能力降低^[5]。FoxO1 的去乙酰化主要受沉默信息调节因子 Sirt1 调节。FoxO1 的泛素化是其降解的主要机制^[6]。

2 下丘脑与黑皮素系统

下丘脑是控制摄食的中枢,它通过整合机体营养水平、激素水平以及植物神经系统等相关信息,判断机体的营养状态,并通过获得的信息调整机体的食物摄入量。早在上世纪 50 年代,下丘脑损毁实验就已经证明了下丘脑对于能量稳态的调节作用^[7]。后来的研究发现下丘脑可以合成多种神经肽,作用于神经网络,调节食物摄入。

下丘脑弓状核(ARC)、下丘脑室旁核(PVN)、下丘脑外侧区(LH)是控制摄食的中心。位于下丘脑内侧基底部的 ARC 是下丘脑调控摄食的"第一中心",调控机体食物摄入量,此处是血脑屏障的薄弱区域,ARC 能够很好地检测到机体的营养状态和激素水平。ARC 包含两类神经元,分泌抑制食欲的阿黑皮素原(POMC)神经元和分泌促进食欲的神经肽 Y(NPY)/agouti 相关蛋白(AgRP)神经元。POMC 和 AgRP 是黑皮素系统重要的成分,黑皮素系统还包括 α -促黑激素(α -MSH)和黑皮素受体(MCRs)。POMC 是 α -MSH 的前体, α -MSH 是黑皮素 4 型受体(MC4R)的激动剂, α -MSH 与 MC4R 结合可起到抑制食欲的作用。AgRP 是 MC4R 的反向激动剂,可以抵消 α -MSH 的功能,具有促进食欲的作用。Pomc 基因缺失小鼠^[8]表现为肥胖,Pomc 基因突变人群表现为以肥胖、多食、红发及促肾上腺皮质激素(ACTH)缺乏^[9]。MC4-R 基因敲除可引起小鼠肥胖^[10],经侧脑室注射 MC4-R 激动剂则抑制食物的摄入,有报道表明高度肥胖人群与 MC4-R 基因突变有关^[11]。POMC 神经元和 AgRP 神经元轴突将摄食信号投射到控制摄食的"第二中心"PVN 和 LH,它们竞争性的调节其神经活动^[12,13]。PVN 合成具有降低食欲作用的激素促甲状腺激素释放激素(TRH)和促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),刺激 PVN 可以产生强烈的抑制食物摄入的作用。LH 神经元合成促进食欲的肽类,包括黑素

浓集激素(MCH)和食欲素,是经典的饥饿中心。

3 FoxO1 对下丘脑摄食中枢的影响

3.1 通过下丘脑胰岛素信号通路调控摄食

胰岛素由胰岛 β 细胞合成和分泌,主要参与对糖原、脂肪、蛋白质等物质的合成、代谢调节,同时胰岛素在中枢也具有一些特殊的功能,主要包括调节神经元突触可塑性神经发育及摄食行为的调节。早在 1979 年,便有了胰岛素对食物摄入具有抑制作用的报道^[14]。胰岛素受体在下丘脑中表达^[15,16],特别是在 ARC 中高表达^[17],特异性敲除神经元胰岛素受体的小鼠表现为食物摄取增加和肥胖^[18]。早期的研究表明胰岛素对摄食中枢的调节主要是通过调节 Agrp 和 Pomc 的基因表达^[19-23],POMC 神经元产生 α -MSH 同样需要胰岛素的作用^[24]。进一步的研究表明,胰岛素信号调节 FoxO1 的活性,从而影响 Agrp 和 Pomc 的基因表达来调节黑皮素系统^[25]。

胰岛素从循环中进入下丘脑与胰岛素受体结合,激活的胰岛素受体使胰岛素受体底物(IRS)磷酸化,激活 PI(3)K,PI(3)K 分解为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸肌醇(PIP3)和磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2),PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 PDK1 结合,促使 PDK1 磷酸化 AKT 蛋白的 Ser308 导致 Akt 活化。Akt 亦称为蛋白激酶 B(PKB),是 PI(3)K 下游主要的效应物。FoxO1 是 Akt 的底物之一,被 Akt 磷酸化的 FoxO1 从细胞核穿梭到细胞质,失去活性^[26]。活性的 FoxO1 与 Agrp 和 Pomc 基因启动子结合,激活 Agrp 启动子,促进 Agrp 的基因表达,起到促进食欲的作用。FoxO1 抑制 Pomc 基因启动子激活,FoxO1 和 POMC 是一对具有拮抗作用的转录因子,通过竞争启动子结合位点而发挥拮抗作用,抑制 Pomc 的基因表达,起到促进食欲的作用。在空腹状态,胰岛素分泌减少,FoxO1 分布于细胞核,具有活性,使机体食欲增强,产生进食行为;进食后,胰岛素分泌增加,FoxO1 磷酸化失活,进入细胞质^[27],抑制食欲,减少摄食活动。FoxO1 还可以抑制羧肽酶 E 的表达(Cpe),Cpe 是 POMC 转化为 α -MSH 所必须的酶^[28],因此 FoxO1 还可以抑制 POMC 转化为抑制摄食的 α -MSH,进一步加强其促进食欲的作用。与此一致的是,POMC 神经元中 FoxO1 表达缺失,引起 α -MSH 合成增多以及食物摄入量减少^[29]。

3.2 FoxO1 通过下丘脑瘦素信号通路调控摄食

瘦素是脂肪细胞分泌的一种肽类激素,以单体形式存在于血液中,影响能量代谢平衡、免疫和神经内分泌功能。瘦素最重要的功能是降低食欲、增加能量消耗从而减轻体重。锯齿类动物在禁食状态下,瘦素表达受抑制,循环中瘦素水平下降,反馈性刺激甲状腺激素分泌减少、生殖能力降低以减少能量消耗,提示低水平瘦素可作为"饥饿"信号传入中枢神经。瘦素进入血液循环后,通过血脑屏障与瘦素受体结合发挥作用。瘦素受体(LepR)属于 1 类细胞因子受体家族,于下丘脑的弓形核、腹内侧核、背内侧核、视旁核等区域均有表达。瘦素与 LepR 结合,刺激 JAK2 磷酸化 STAT3^[30]。磷酸化的 STAT3 二聚化,进入细胞核与 DNA 结合,调控靶基因的转录。激活的 STAT3 抑制 Agrp 基因表达,减少 NPY/AgRP 表达,促进 Pomc 基因表达,增加 α -MSH 产生,起到抑制食欲的作用。与此一致的是,

STAT3 基因突变的小鼠表现为进食量增加^[31,32]。FoxO1 和 STAT3 具有相反的作用, FoxO1 激活 *Agrp* 启动子, STAT3 则抑制 *Agrp* 启动子激活; 同样, FoxO1 抑制 *Pomc* 基因启动子激活, 而 STAT3 激活 *Pomc* 基因启动子。过表达的 FoxO1 影响 STAT3 与转录因子 SP1 的结合, 抑制 STAT3 对 POMC 表达的促进作用。但是, FoxO1 并不抑制瘦素介导的 STAT3 磷酸化及移位到细胞核的过程。因此, 具有活性的 FoxO1 可以抑制瘦素引起的食欲抑制作用^[38]。动物实验表明, 通过注射腺病毒导致大鼠下丘脑内侧基底部过表达组成型活性的 FoxO1 (CN-FoxO1), 会抑制瘦素对摄食的抑制作用, 导致大鼠体重增加^[39]。缺少 FoxO1 表达的 POMC 神经元, 对于瘦素引起的厌食具有更高的敏感性^[40]。

瘦素除了通过激活 JAK2-STAT3 信号通路调节摄食之外, 还可以激活 IRS/PI(3)K/Akt 信号通路。瘦素与瘦素受体结合,

使 JAK 磷酸化, 激活 IRS/PI(3)K/Akt 信号通路, FoxO1 磷酸化失活, 起到抑制食欲的作用^[33,34]。因此, 瘦素对于 NPY、AgRP、POMC 表达的影响可通过 JAK2-STAT3 及 PI(3)K-Akt 两条信号通路。当身体脂肪含量增加时, 瘦素合成分泌增多, 瘦素与其受体结合, 激活 STAT3, 促进神经细胞 POMC 表达; POMC 的高表达使得其分解产物 α -MSH 的浓度升高; α -MSH 进而与其受体 MC4R 结合, 产生抑制食欲的生理效应, 同时瘦素通过激活 IRS/PI(3)K/Akt 信号通路, 使 FoxO1 磷酸化失活, 抑制 AgRP 表达, 促进 POMC 及 α -MSH 产生, 产生抑制食欲的效应。与之相反, 在缺乏营养的情况下, 瘦素作用减弱, FoxO1 磷酸化减少, 具有活性的 FoxO1 促进 NPY / AgRP 表达, 抑制 POMC 表达, 起到促进食欲的作用^[35]。有研究表明, 瘦素还可以通过星形胶质细胞间接调节下丘脑神经元活动^[36,37]。

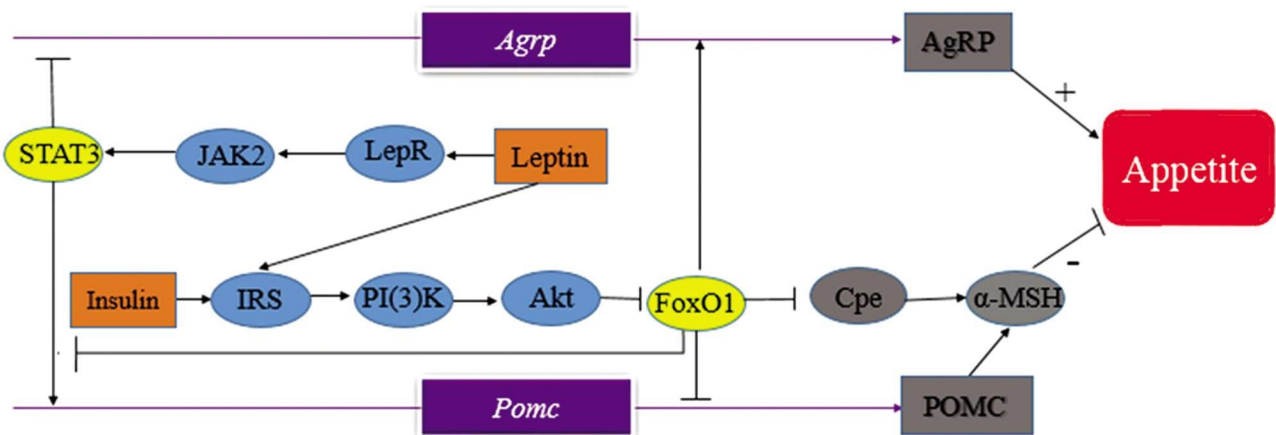


图1 瘦素及胰岛素调控下丘脑摄食中枢作用机制

Fig.1 The mechanism of leptin and insulin in the regulation of hypothalamic feeding center

3.3 Sirt1 对 FoxO1 的调节

Sirt1 是哺乳动物与 Sirt2 同源的调节因子, 是一种 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶, 可通过去乙酰化调节包括 FoxO1 在内的许多转录因子的功能, 对于能量消耗和寿命的调节有重要作用, 被称为能量和营养的传感器, 调节体重和机体代谢^[41]。Sirt1 对 FoxO1 的转录活性和基因表达的影响目前尚无统一的认识, 有研究表明, 过表达的 Sirt1 对 POMC 神经元细胞核内 FoxO1 的去乙酰化作用, 可以改善因中枢胰岛素抵抗引起的肥胖^[42]。Lu^[43]等人的研究表明, 特异性敲除神经 Sirt1 的高脂喂养小鼠, 表现出更高的胰岛素敏感性, 与未敲除 Sirt1 的高脂喂养小鼠相比, 体重增加减少; 体内实验与此一致, 缺乏 Sirt1 的下丘脑细胞, 胰岛素对于 Akt 及 FoxO1 磷酸化效应增强。提示特异性减少中枢 Sirt1 可以提高肥胖大鼠胰岛素敏感性, 并减轻体重。但目前就 Sirt1 对 FoxO1 的去乙酰化调节对 FoxO1 转录活性及功能的影响研究尚缺乏更多的数据支持。

4 结论

肥胖是一个全球性的健康问题, 影响着全世界数百万人的健康^[44], 但是对于肥胖的治疗目前缺乏有效的策略。摄食中枢对于体重的调节具有主导性作用。摄食中枢通过抑制食欲的阿黑皮素原 (POMC) 神经元和促进食欲的神经肽相关蛋白 (A-

grp) 神经元调节摄食及能量代谢, FoxO1 对胰岛素和瘦素调节黑皮素系统起着至关重要的作用, 胰岛素信号通过对 FoxO1 活性的负调节, 抑制食物摄入。胰岛素抵抗或胰岛素缺乏的患者, 胰岛素对 FoxO1 的活性的负调节减弱, 细胞核内过表达组成型活性的 FoxO1, 促进 NPY / AgRP 表达, 抑制 POMC 表达, 并竞争性抑制瘦素对 POMC 表达的促进作用, 起到增进食欲的作用, 同时降低机体能量消耗, 进一步加重糖脂代谢的异常。瘦素作为一种由脂肪细胞分泌的蛋白质, 具有根据和机体的营养状态调节摄食中枢的作用。机体营养过剩, 脂肪含量增加时, 产生的瘦素增加, 抑制食欲并促进能量消耗, 使机体处于稳定状态, 防止体重波动。但是当出现瘦素抵抗时, 瘦素受体对瘦素反应性降低, 不能激活 JAK2-STAT3 信号通路, 与 FoxO1 的竞争作用减弱, 因此虽然循环中存在高水平的瘦素, 但不能发挥其抑制食欲、降低摄食、增加能量消耗的作用, 从而引起肥胖的产生。Sirt1 不仅调节 FoxO1 活性影响中枢摄食, 同时可以调节机体的能量消耗, 但目前对 Sirt1 的研究尚不充分, 仍需更进一步研究明确其作用机制。目前的主流观点认为, 特异性抑制中枢 Sirt1, 可以降低体重增加和基础代谢, 提高胰岛素敏感性, 上述研究表明, 寻找靶向抑制 FoxO1 活性的药物可以抑制食欲, 减低体重, 改善肥胖及糖尿病患者的糖脂代谢, 对于开发治疗肥胖和胰岛素抵抗的新药具有重要的意义。

参 考 文 献(References)

- [1] Kim K W, Donato J, Berglund E D, et al. FOXO1 in the ventromedial hypothalamus regulates energy balance[J]. Journal of Clinical Investigation, 2012, 122(7): 2578-2589
- [2] Barthel A, Schmoll D, Unterman T G. FoxO proteins in insulin action and metabolism[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2005, 16(4): 183-189
- [3] Anderson M J, Viars C S, Czekay S, et al. Cloning and Characterization of Three Human Forkhead Genes That Comprise an FKHR-like Gene Subfamily[J]. Genomics, 1998, 47(2): 187-199
- [4] Nakae J, Kitamura T, Silver D L, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression[J]. Journal of Clinical Investigation, 2001, 108(9): 1359-1367
- [5] 徐俊, 黄秀兰. SIRT1-FoxO-自噬通路研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2014, (7): 901-904
Xu Jun, Huang Xiu-lan. Progress on SIRT1-FoxO- Autophagy pathway[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2014, (7): 901-904
- [6] Fu W, Ma Q, Chen L, et al. MDM2 acts downstream of p53 as an E3 ligase to promote FOXO ubiquitination and degradation[J]. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(21): 13987-4000
- [7] Kennedy G C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat[J]. Proceedings of the Royal Society of London, 1953, 140(140): 578-596
- [8] Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, et al. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin [J]. Nature Medicine, 1999, 5(9): 1066-1070
- [9] Krude H, Grüters A. Implications of Proopiomelanocortin (POMC) Mutations in Humans: The POMC Deficiency Syndrome[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2000, 11(1): 15-22
- [10] Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice[J]. Cell, 1997, 88(1): 131-141
- [11] Farooqi I S, Keogh J M, Yeo G S H, et al. Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene [J]. New England Journal of Medicine, 2003, 348(12): 1085-1095
- [12] Bagnol D, Lu XY, Kaelin CB, et al. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain[J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 1999, 19(18): RC26
- [13] Cowley M A, Pronchuk N, Fan W, et al. Integration of NPY, AGRP, and Melanocortin Signals in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Evidence of a Cellular Basis for the Adipostat [J]. Neuron, 1999, 24(24): 155-163
- [14] Woods S C, Lotter E C, McKay L D, et al. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons[J]. Nature, 1979, 282 (5738): 503-505
- [15] Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat [J]. Nature, 1978, 272(5656): 827-829
- [16] Werther G A, Hogg A, Oldfield B J, et al. Localization and characterization of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry[J]. Endocrinology, 2013, 121(4): 1562-1570
- [17] Van H M, Posner B I, Kopriwa B M, et al. Insulin-binding sites in the rat brain: in vivo localization to the circumventricular organs by quantitative radioautography[J]. Endocrinology, 1979, 105(3): 666-673
- [18] Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction [J]. Science, 2000, 289(5487): 2122-2125
- [19] Obici S, Feng Z, Karkanias G, et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats [J]. Nature Neuroscience, 2002, 5(6): 566-572
- [20] Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus [J]. Journal of Clinical Investigation, 2004, 114(7): 917-927
- [21] Burks DJ, Font de Mora J, Schubert M, et al. IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis [J]. Nature, 2000, 407(6802): 377-382
- [22] Choudhury AI, Heffron H, Smith MA, et al. The role of insulin receptor substrate 2 in hypothalamic and β cell function[J]. Journal of Clinical Investigation, 2005, 115(4): 940-950
- [23] Niswender K D, Morrison C D, Clegg D J, et al. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia [J]. Diabetes, 2003, 52(2): 227-231
- [24] Benoit S C, Air E L, Coolen L M, et al. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins [J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2002, 22(20): 9048-9052
- [25] Kim M S, Pak YK, Jang P G, et al. Role of hypothalamic Foxo1 in the regulation of food intake and energy homeostasis [J]. Nature Neuroscience, 2006, 9(7): 901-906
- [26] Iii W H B, Arden K C. Protein kinase B/Akt-mediated phosphorylation promotes nuclear exclusion of the winged helix transcription factor FKHR1 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999, 96(13): 7421-7426
- [27] Plum L, Lin H V, Dutia R, et al. The Obesity Susceptibility Gene Carboxypeptidase E Links FoxO1 Signaling in Hypothalamic Pro-opiomelanocortin Neurons with Regulation of Food Intake [J]. Nature Medicine, 2009, 15(10): 1195-1201
- [28] Sasaki T, Kitamura T. Roles of FoxO1 and Sirt1 in the central regulation of food intake[J]. Endocrine Journal, 2010, 57(11): 939-946
- [29] Fukuda M, Jones J E, Olson D, et al. Monitoring FoxO1 localization in Chemically Identified Neurons[J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2009, 29(50): 13640-13648
- [30] Ghilardi N, Skoda R C. The leptin receptor activates janus kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line[J]. Molecular Endocrinology, 1997, 11(4): 393-399
- [31] Varela L, Horvath T L. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis [J]. Embo Reports, 2012, 13(12): 1079-1086
- [32] Aurélie J, Denis R G P, Julien C, et al. Hypothalamic AgRP-neurons control peripheral substrate utilization and nutrient partitioning [J]. Embo Journal, 2012, 31(22): 4276-4288

参 考 文 献(References)

- [1] Nimbal V, Segal JB, Romanelli RJ. Estimating Generic Drug Use with Electronic Health Records Data from a Health Care Delivery System: Implications for Quality Improvement and Research[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2016, 22(10): 1143-1147
- [2] 李硕,郭晓东,吕宏宇,等.医院信息系统在传染病医院管理中的应用[J].现代生物医学进展, 2013, 13(21): 4188-4190
Li Shuo, Guo Xiao-dong, Lv Hong-yu, et al. Application of Hospital Information System in the Management of Infectious Diseases Hospital[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(21): 4188-4190
- [3] Lee EY, Bourke MJ. EMR should be the first-line treatment for large laterally spreading colorectal lesions [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(2): 326-328
- [4] Moss A, Nalankilli K. Completing the circle of informed consent for EMR versus surgery for nonmalignant large or complex colorectal polyps[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(2): 304-306
- [5] Abbasi Moghadam MA, Fayaz Bakhsh A. Hospital information system utilization in Iran: a qualitative study[J]. Acta Med Iran, 2014, 52(11): 855-859
- [6] Shojaei S, Farzianpour F, Arab M, et al. An Investigation on the Status of Implementation of Communications and Information Management System (MCI) in Khorasan Razavi Hospitals [J]. Glob J Health Sci, 2015, 8(5): 110-119
- [7] Choi W, Park M, Hong E, et al. Early Experiences with Mobile Electronic Health Records Application in a Tertiary Hospital in Korea[J]. Healthc Inform Res, 2015, 21(4): 292-298
- [8] Mudumbai SC. Implementation of an Anesthesia Information Management System in an Ambulatory Surgery Center [J]. J Med Syst, 2016, 40(1): 22
- [9] Marsolo K, Margolis PA, Forrest CB, et al. A Digital Architecture for a Network-Based Learning Health System: Integrating Chronic Care-Management, Quality Improvement, and Research [J]. EGEMS(Wash DC), 2015, 3(1): 1168
- [10] Ahmadi M, Ghazisaeidi M, Bashiri A. Radiology Reporting System Data Exchange With the Electronic Health Record System: A Case Study in Iran[J]. Glob J Health Sci, 2015, 7(5): 208-214
- [11] Samadbeik M, Gorzin Z, Khoshkam M, et al. Managing the security of nursing data in the electronic health record [J]. Acta Inform Med, 2015, 23(1): 39-43
- [12] Lutge E, Moodley N, Tefera A, et al. A hospital based surveillance system to assess the burden of trauma in KwaZulu-Natal Province South Africa[J]. Injury, 2016, 47(1): 135-140
- [13] Kim Y, Kim SS, Kang S, et al. Development of mobile platform integrated with existing electronic medical records [J]. Healthc Inform Res, 2014, 20(3): 231-235
- [14] Fraccaro P, Dentone C, Fenoglio D, et al. Multicentre clinical trials' data management: a hybrid solution to exploit the strengths of electronic data capture and electronic health records systems [J]. Inform Health Soc Care, 2013, 38(4): 313-329
- [15] Georgiou A, Lymer S, Forster M, et al. Lessons learned from the introduction of an electronic safety net to enhance test result management in an Australian mothers' hospital [J]. J Am Med Inform Assoc, 2014, 21(6): 1104-1108
- [16] Rabbani F, Hashmani FN, Mukhi AA, et al. Hospital management training for the Eastern Mediterranean Region: time for a change?[J]. J Health Organ Manag, 2015, 29(7): 965-972
- [17] Pak TR, Kasarskis A. How Next-Generation Sequencing and Multi-scale Data Analysis Will Transform Infectious Disease Management [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(11): 1695-1702
- [18] Ballard DW, Vemula R, Chettipally UK, et al. Optimizing Clinical Decision Support in the Electronic Health Record. Clinical Characteristics Associated with the Use of a Decision Tool for Disposition of ED Patients with Pulmonary Embolism[J]. Appl Clin Inform, 2016, 7(3): 883-898
- [19] Mollanazar NK, Sethi M, Rodriguez RV, et al. Retrospective analysis of data from an itch center: Integrating validated tools in the electronic health record[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(4): 842-844
- [20] Polnaszek B, Gilmore-Bykovskiy A, Hovanes M, et al. Overcoming the Challenges of Unstructured Data in Multisite, Electronic Medical Record-based Abstraction[J]. Med Care, 2016, 54(10): e65-e72
- [33] Huang H, Kong D, Byun KH, et al. Rho-kinase regulates energy balance by targeting hypothalamic leptin receptor signaling [J]. Nature Neuroscience, 2012, 15(10): 1391-1398
- [34] Morton G J, Cummings D E, Baskin D G, et al. Central nervous system control of food intake and body weight [J]. Nature, 2006, 443(7109): 289-295
- [35] Kwon O, Kim K W, Kim M S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons [J]. Cellular & Molecular Life Sciences Cmls, 2016, 73(7): 1457-1477
- [36] Kim J G, Suyama S, Koch M, et al. Leptin signaling in astrocytes regulates hypothalamic neuronal circuits and feeding [J]. Nature Neuroscience, 2014, 17(7): 908-910
- [37] Fuente-Martí n E, García-Cáceres C, Granado M, et al. Leptin regulates glutamate and glucose transporters in hypothalamic astrocytes [J]. Journal of Clinical Investigation, 2012, 122(11): 3900-3913
- [38] Kim M S, Pak YK, Jang P G, et al. Role of hypothalamic Foxo1 in the regulation of food intake and energy homeostasis[J]. Nature Neuroscience, 2006, 9(7): 901-906
- [39] Kitamura T, Feng Y, Kitamura Y I, et al. Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake [J]. Nature Medicine, 2006, 12(5): 534-540
- [40] Plum L, Lin H V, Dutia R, et al. The Obesity Susceptibility Gene Carboxypeptidase E Links FoxO1 Signaling in Hypothalamic Pro-opiomelanocortin Neurons with Regulation of Food Intake [J]. Nature Medicine, 2009, 15(10): 1195-1201
- [41] Ruben Nogueiras, Kirk M. Habegger, Nilika Chaudhary, et al. Tschöop. Sirtuin 1 and sirtuin 3: Physiological modulators of metabolism[J]. Physiological Reviews, 2012, 92(3): 1479-1514
- [42] Susanti V Y, Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, et al. Sirt1 rescues the obesity induced by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice[J]. Obesity, 2014, 22(10): 2115-2119
- [43] Lu M, Sarruf D A, Li P, et al. Neuronal Sirt1 Deficiency Increases Insulin Sensitivity in Both Brain and Peripheral Tissues [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(15): 10722-10735
- [44] Zimmet P, Alberti K G, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic[J]. Nature, 2001, 414(6865): 782-787

(上接第 1783 页)