

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.007

Nesfatin-1 对大鼠摄食、胃酸分泌、胃运动及胃排空的影响*

李 辉^{1,2} 高胜利¹ 柳 洋³ 孙向荣¹ 郭菲菲^{1Δ}

(1 青岛大学医学院病理生理学教研室 山东 青岛 266021;

2 菏泽市立医院 山东 菏泽 274031; 3 青岛市第九人民医院 山东 青岛 266555)

摘要 目的:观察 Nesfatin-1 对大鼠摄食、胃酸分泌、胃运动及胃排空的影响并探究其可能机制。**方法:**将大鼠随机分为摄食实验组、胃酸实验组、胃运动实验组以及胃排空实验组。大鼠经腹内侧核置管后给予 nesfatin-1,检测大鼠摄食量,使用 NaOH 滴定法测定大鼠胃酸分泌,记录清醒大鼠胃运动,以比色法测定大鼠胃排空。**结果:**低剂量和高剂量 nesfatin-1 均减少 2 小时累积食物摄入量;高剂量组 4 小时累积食物摄入量仍显著低于 NS 对照组。Nesfatin-1 能够抑制 2-DG 对胃酸分泌的促进作用。SHU9119 能够部分阻断 nesfatin-1 对 2-DG 的抑制作用。Nesfatin-1 能够抑制胃运动及胃排空,SHU9119 可部分阻断 nesfatin-1 对胃运动及胃排空的抑制作用。**结论:**Nesfatin-1 能够调控大鼠摄食、胃酸分泌、胃运动及胃排空,黑皮质素信号通路可能也参与该调控过程。

关键词:Nesfatin-1;摄食;胃酸分泌;胃运动;胃排空

中图分类号:R-33; R333; R338 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)32-6237-05

The Effects of Nesfatin-1 on Food Intake, Gastric Acid Secretion, Gastric Motility and Gastric Emptying in Rats*

LI Hui^{1,2}, GAO Sheng-li¹, LIU Yang³, SUN Xiang-rong¹, GUO Fei-fei^{1Δ}

(1 Dept. of Pathophysiology, Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266021, China; 2 Heze Municipal Hospital, Heze, Shandong, 274031, China; 3 Qingdao NO.9 people's hospital, Qingdao, Shandong, 266555, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Nesfatin-1 on the food intake, gastric acid secretion, gastric motility and gastric emptying in rats and explore the underlying mechanisms. **Methods:** Rats were randomly divided into four groups: feeding group, gastric acid experimental group, gastric motility group and gastric emptying group. Rats were administered nesfatin-1 via the ventral medial nucleus, the changes of food intake were detected, the change of gastric acid secretion was detected by NaOH titration method, the stomach movement was recorded and the change of gastric emptying was determined by colorimetric method. **Results:** Low and high dose of nesfatin-1 reduced the food intake; the 4 hours' cumulative food intake of high dose group was still significantly lower than that of the NS control group ($P < 0.05$). Nesfatin-1 inhibited the promoting effect of 2-DG on the gastric acid secretion. SHU9119 partially blocked the inhibitory effect of nesfatin-1 on 2-DG. Nesfatin-1 inhibited the gastric motility and gastric emptying. SHU9119 partially blocked the effect of nesfatin-1 on the gastric motility and gastric emptying inhibition. **Conclusion:** Nesfatin-1 regulated the feeding, gastric acid secretion, gastric motility and gastric emptying, melanocortin signaling pathways might also be involved in this regulatory process.

Key words: Nesfatin-1; Food intake; Stomach acid secretion; Stomach movement; Gastric emptying

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R333; R338 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)32-6237-05

前言

脑肠轴是指脑肠之间信号的传递和相互调控^[1],这种调控在食欲与能量平衡的调控中发挥重要的作用^[2]。胃肠道粘膜内的机械和化学感受器能够感知胃肠道内容物量、酸碱度及营养成分的含量等,并上传到脑内为中枢神经系统调节能量代谢提供了信息^[3,4]。胃部扩张时间越长对食欲抑制越显著,而胃排空的速度也与食欲、摄食量和肥胖间存在密切关系^[5-7]。酸敏感性离子通道 ASIC3 可将胃内营养成分通过化学感受器和迷走神经传入脑内^[8],神经营养因子能促进传入迷走神经对胃壁的支

配作用,参与摄食、消化等长期能量平衡过程的调控^[9]。胃肠道能够表达分泌、选择性剪接、修饰形成包括胃泌素、ghrelin、瘦素、神经肽 YY、orexin、nesfatin-1 等在内的多种生物活性肽^[10]。摄食时,近端胃的胃壁肌肉松弛以形成食物的存储库,远端胃的纵向肌和横向肌交替收缩,一边推动食物向远端移动,一边通过强大而规律的蠕动将食物混合、研磨^[11]。食物消化后,胃运动进入消化间期模式,近端胃的肌肉收缩,胃腔体积缩小,远端胃则在慢波基础上产生自发性肌肉收缩,形成移行性运动复合波清除胃内各种食物残渣、分泌物和微生物等^[12]。因此,与胃消化有关的胃运动、胃酸分泌和胃排空等的调控研究成为摄食与

* 基金项目:山东省优秀中青年科学基金项目(BS2014YY009)

作者简介:李辉(1988-),硕士研究生,主要研究方向:能量代谢障碍基础与临床,电话:0532-82991713,E-mail: lihui1988@163.com

Δ 通讯作者:郭菲菲,E-mail: gff72@163.com

(收稿日期:2017-05-11 接受日期:2017-06-07)

能量平衡调控理论的重要内容。

Nesfatin-1 在中枢神经系统中具有丰富表达^[13]。Bonnet 等人也报道孤束核中存在大量 NUCB2/nesfatin-1 阳性神经元,能够被胃扩张激活,且侧脑室内注射 nesfatin-1 后大鼠摄食量和胃十二指肠的活动减少,推测此类神经元有助于脑内饱食信号的产生^[14]。Nesfatin-1 注射于室旁核和弓状核中,胃运动受到抑制^[15,16]。Nesfatin-1 不仅在中枢发挥胃肠调控作用,外周静脉注射 nesfatin-1 也可显著抑制胃运动和节律性消化间期胃肠收缩^[17]。本实验将通过观察腹内侧核中注射 nesfatin-1 后摄食、胃运动、胃排空和胃酸分泌的变化,进一步研究中枢 nesfatin-1 的功能。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康成年 Sprague-Dawley(SD)大鼠,体重 250~350 g,单笼饲养,标准颗粒饲料饲喂,自由饮水进食,动物房室温保持在 25±2℃,相对湿度控制在 60±5%,动物 12 小时昼夜节律饲养。大鼠适应性饲养 1 周后进行实验。所有动物实验均符合《青岛大学实验动物保护和使用管理办法》要求。

1.2 实验方法

(1)摄食实验分组:摄食实验中,30 只大鼠随机分为 3 组:(1)盐水对照组(NS):腹内侧核中注射 0.9%NS,注射量为 1.0 μL;(2)nesfatin-1 低剂量组 (10 pmol):腹内侧核中注射总量为 10 pmol 的 nesfatin-1,体积不超过 1.0 μL;(3)nesfatin-1 高剂量组:腹内侧核中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1,体积不超过 1.0 μL。实验当天大鼠自 15:00 开始禁食,4 h 然后注射生理盐水或药物并观察摄食量变化。

(2)胃酸测定实验分组:胃酸测定实验中,50 只大鼠随机分为 5 组:(1)盐水对照组:皮下注射生理盐水;(2)nesfatin-1 组:腹内侧核中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1,体积不超过 1.0 μL;(3)2-DG+生理盐水组:皮下注射 2-DG(200 mg/kg)后,腹内侧核中注射 0.9% NS,注射量为 1.0 μL;(4)2-DG+nesfatin-1 组:皮下注射 2-DG (200 mg/kg) 后,腹内侧核中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1,体积不超过 1.0 μL;(5)2-DG+nesfatin-1+SHU9119 组:皮下注射 2-DG(200 mg/kg)后,腹内侧核中注射总量为 100pmol 的 nesfatin-1 和总量为 1 nmol 的 SHU9119 混合液,体积不超过 1.0 μL。

(3)胃运动实验分组:胃运动实验中,50 只大鼠随机分为 5 组:(1) 盐水对照组:腹内侧核中注射 0.9%NS,注射量为 1.0 μL;(2)nesfatin-1 组:腹内侧核中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1,体积不超过 1.0 μL;(3)SHU9119 组:腹内侧核中注射总量为 1 nmol 的 SHU9119,体积不超过 1.0 μL;(4)nesfatin-1 + SHU9119 组:腹内侧核中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1 和总量为 1 nmol 的 SHU9119 混合液,体积不超过 1.0 μL;(5)nesfatin-1(DMN)组:背内侧核(DMN)中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1,体积不超过 1.0 μL。

(4)胃排空实验分组:胃排空实验中,30 只大鼠随机分为 3 组:(1) 盐水对照组:腹内侧核中注射 0.9% NS,注射量为 1.0 μL;(2)nesfatin-1 组:腹内侧核中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1,体积不超过 1.0 μL;(3)nesfatin-1 + SHU9119 组:腹内侧核中注射总量为 100 pmol 的 nesfatin-1 和总量为 1 nmol 的

SHU9119 混合液,体积不超过 1.0 μL。

1.3 腹内侧核埋管术

禁食 18 小时后,大鼠经腹腔注射水合氯醛麻醉后俯卧位固定于恒温脑立体定位仪上,充分暴露颅骨,参照 Paxinos 图谱^[18],用牙科钻在腹内侧核代表区(前囟后 -1.8~3.2 mm,正中线上旁开 0.5~1.0 mm,颅骨下 8.5~9.2 mm)钻透颅骨,由微量推进器将不锈钢微量注射器外套管置缓慢插入腹内侧核。将外套管以 502 胶和牙托粉固定,缝合头皮。术后每日腹腔注射青霉素 8 万单位,预防感染。

1.4 摄食量测定

参照以前方法测定摄食量^[19]。实验大鼠处理后放入摄食和活动分析仪中,按仪器说明书要求放置适量食物。通过数据收集软件每隔 5 秒自动采样大鼠黑暗周期摄食量,连续记录 12 h,按小时汇总食物摄入量数据。摄食率计算方法为:摄食率=(摄食量/假刺激对照组摄食量)*100%。

1.5 胃酸分泌量测定

胃酸分泌量测定参照 xia 等的方法^[20]。空腹大鼠麻醉后仰卧位固定,充分暴露胃底,在胃食管交界处结扎食管。在胃幽门与十二指肠交界处做一切口,将双腔导管从切口处插入胃内,固定导管同时结扎幽门。检查导管灌流的生理盐水流出顺畅后缝合腹部切口处肌肉、皮肤。每 15 min 用 5 mL 生理盐水灌流收集胃酸一次,共三次,分别测量体积和 pH 值,取其平均值作为正常基础胃酸分泌量。药物刺激后共观察 120 min,每 15 min 用 5 mL 生理盐水灌流收集胃酸一次。将胃灌流液装入滴定管中,在自动滴定仪上用 10 mmol/L 的 NaOH 滴定,直至上清液先呈黄色再转为红色 2 s 内不消失为终点,记录消耗的 10 mmol/L 的 NaOH 量,计算不同时间段胃酸分泌量,酸排出量以 Eq/h 表示。

1.6 清醒大鼠胃运动记录

参照 Guo 等实验方法记录大鼠胃运动^[15]。大鼠禁食 18 h,自由饮水。实验时,首先将大鼠置于记录用鼠笼内适应环境 1 h。胃运动由应力感受器传至胃肠运动换能器,在此转变为电信号输入计算机,由 Powerlab 多道生物信号采集处理系统对胃肠运动数据进行处理。刺激前稳定记录大鼠胃运动 30~60 min。同一只大鼠两次记录至少间隔一天。胃运动变化采用运动指数(%MI)表示,5 min %MI 计算公式为:(处理后每 5 分钟的曲线下面积)/(处理前 5 分钟的曲线下面积)× 100%。

1.7 胃排空实验

参照以前试验方法^[21],大鼠禁食 18 h,自由饮水。实验时,使用灌胃针将 1.5 mL 的酚红餐快速注入大鼠胃内。20 min 后,颈椎脱臼法处死大鼠。快速、轻柔剖开大鼠腹壁,结扎胃两端的幽门和贲门,完整取下胃部,生理盐水冲洗外表。剪开大鼠胃壁,将胃内容物全部倒入 100 mL 的 0.1 N NaOH 中,缓慢搅匀后室温放置 1 h。取出待测液中 5 mL 上清液与 0.5 mL 三氯乙酸(20%)混匀后 3000 rpm 离心 20 min。量取 1 mL 上清液与 4 mL 0.5 N NaOH 充分混匀,移液器吸取适量混合液滴入比色杯,分光光度计测量液体对 560 nm 光的吸收值。胃排空率计算办法如下:胃排空率(%)=(1-酚红灌胃 20 min 后吸收值/标准吸收值)× 100%。

1.8 统计学分析

应用 SPSS 18.0 和 PPMS 1.5 软件^[8]分析数据,所有数据均以($\bar{X} \pm S$)表示,多样本均数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 结果

2.1 下丘脑腹内侧核注射 nesfatin-1 对大鼠摄食的影响

与 NS 组相比,注射低剂量(10 pmol)和高剂量(100 pmol) nesfatin-1 均减少 2 h 累积食物摄入量($P < 0.05$,图 1);高剂量组 4 h 累积食物摄入量仍显著低于 NS 对照组($P < 0.05$,图 1),但低剂量组则与对照组间的差异无统计学意义($P > 0.05$,图 1)。各组之间 6 h 的累积食物摄入量无显著差异($P > 0.05$,图 1)。结果表明下丘脑腹内侧核注射 nesfatin-1 可抑制大鼠摄食,且早期作用较显著,随着时间延长作用逐渐减弱。

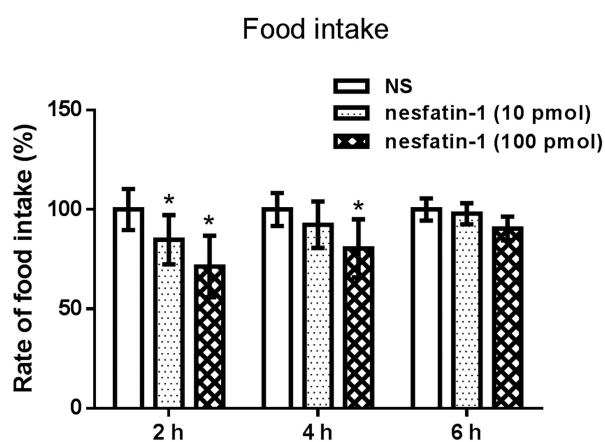


图 1 下丘脑腹内侧核中微量注射 nesfatin-1 对大鼠摄食的影响

Fig. 1 The effect of VMH injection of nesfatin-1 on food intake during night period

注:分别观察注射后 2、4 和 6 h 的摄食量变化 * $P < 0.05$ 与生理盐水组相比。

Note: The food intake was observed at 2, 4 and 6h after ventromedial hypothalamus injection of nesfatin-1. * $P < 0.05$ vs NS.

2.2 下丘脑腹内侧核注射 nesfatin-1 对胃酸释放量的影响

腹内侧核注射生理盐水或 nesfatin-1, 大鼠基础胃酸分泌量无显著变化($P > 0.05$,图 2)。皮下注射 2-DG 可诱导大鼠胃酸的大量分泌^[24],腹内侧核预先注射 nesfatin-1 后能够抑制 2-DG 促胃酸分泌的作用($P < 0.05$,图 2)。与 2-DG+NS 对照组相比,2-DG+nesfatin-1 组大鼠胃酸分泌峰值降低($P < 0.05$,图 2)。与 2-DG+nesfatin-1 组比较,下丘脑腹内侧核预先注射 SHU9119, nesfatin-1 对 2-DG 的抑制作用减弱($P < 0.05$,图 2)。这些结果提示 nesfatin-1 可能通过黑皮素素 -3/4 信号通路发挥作用。

2.3 下丘脑腹内侧核注射 nesfatin-1 对大鼠胃运动的影响

胃运动记录结果显示:下丘脑腹内侧核注射 nesfatin-1 后 4 min,大鼠胃运动开始减弱,约在 15 min 达到最低点。注射 nesfatin-1 后 10 和 15 min 时段,大鼠胃运动 MI%较 NS 对照组下降($P < 0.05$,图 3),且下丘脑腹内侧核预先注射 SHU9119,可部分阻断 nesfatin-1 抑制胃运动效应($P < 0.05$)。腹内侧核内单独注射 SHU9119,胃运动与对 NS 对照组相比无显著差异($P > 0.05$)。

2.4 下丘脑腹内侧核注射 nesfatin-1 对大鼠胃排空的影响

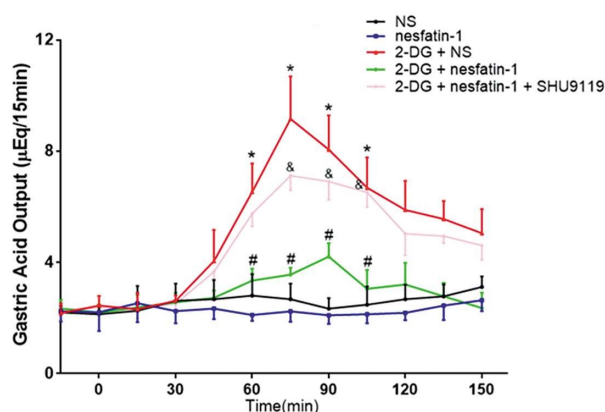


图 2 下丘脑腹内侧核中微量注射 nesfatin-1 对大鼠胃酸分泌的影响

Fig. 2 The effect of VMH injection of nesfatin-1 on gastric acid output
注: * $P < 0.05$ 与生理盐水组相比; # $P < 0.05$ 与 2-DG + NS 组比较; & $P < 0.05$ 与 2-DG + nesfatin-1 组比较

Note: * $P < 0.05$ vs NS group; # $P < 0.05$ vs 2-DG + NS group; & $P < 0.05$ vs 2-DG + NS + nesfatin-1 group

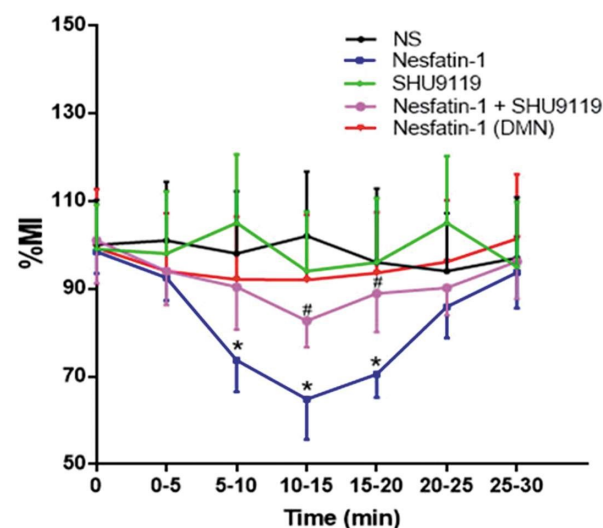


图 3 下丘脑腹内侧核中微量注射 nesfatin-1 对大鼠胃运动的影响

Fig. 3 The effect of VMH injection of nesfatin-1 on the gastric motility
注: A: 胃运动波形记录; B: 胃运动指数 MI%曲线图。* $P < 0.05$ 与生理盐水组相比; # $P < 0.05$ 与 nesfatin-1 组比较。

Note: A: gastric motility recording; B: the percentage motor index (%MI).

* $P < 0.05$ vs NS group; # $P < 0.05$ vs nesfatin-1 group.

通过测定胃内滞留酚红量, 计算得出腹内侧核注射 nesfatin-1 后大鼠胃排空率的变化。与 NS 对照组相比,下丘脑腹内侧核注射 nesfatin-1 后大鼠 20 min 胃排空率下降 ($P < 0.05$,图 4)。与 nesfatin-1 组相比,下丘脑腹内侧核预先给予 SHU9119(1 nmol),nesfatin-1 注射后 20 min 大鼠胃排空增强($P < 0.05$)。

3 讨论

Nesfatin-1 在 2006 年被发现以后,因其抑制摄食作用的非瘦素依赖性^[13]而受到广泛关注。随着研究的不断进展,nesfatin-1 在中枢神经系统和外周组织中的分布及其抑制摄食、调节能量代谢的作用已经逐渐明了^[25]。研究表明 nesfatin-1 在体内其他系统也能发挥重要的调控作用,如抑制心脏舒缩^[26]、促进应激反应及其引发的焦虑^[27]、减少快速眼动睡眠^[28]、影响记忆

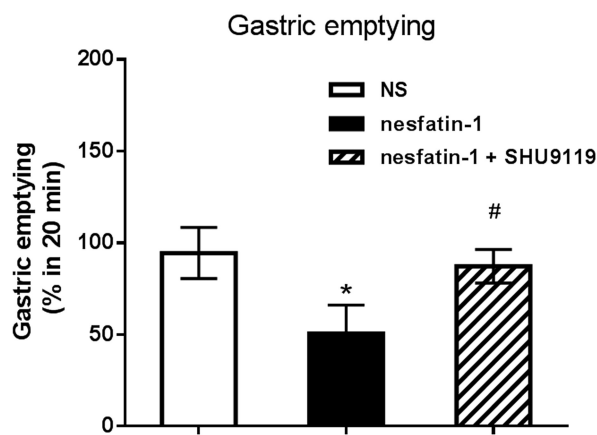


图4 下丘脑腹内侧核中微量注射 nesfatin-1 对大鼠胃排空的影响

Fig. 4 The effect of VMH injection of nesfatin-1 on gastric emptying

注: * $P < 0.05$ 与生理盐水组相比; # $P < 0.05$ 与 nesfatin-1 组比较。

Note: * $P < 0.05$ vs NS group; # $P < 0.05$ vs nesfatin-1 group.

[29]和生殖系统[30]等。本研究中,腹内侧核注射 nesfatin-1 减少摄食、胃运动、胃酸分泌和胃排空;电刺激伏隔核也可抑制摄食和胃功能,且可被伏隔核中的 nesfatin-1 抗体阻断。

Nesfatin-1 表达神经元存在于下丘脑弓状核、室旁核、腹内侧核和脑干部分核团中,表达量会随着禁食而减少,然后重新摄食会激活 nesfatin-1 表达神经元[13,31],提示 nesfatin-1 根据机体摄食和能量代谢变化而发挥作用。本实验中,腹内侧核微量注射 nesfatin-1,小剂量时注射后 2 小时大鼠摄食累积量减少,大剂量时 4 小时摄食累积量还低于对照组,呈现一定的剂量依赖性。已有研究显示 nesfatin-1 可兴奋或抑制弓状核、室旁核等核团神经元[15,32],表明腹内侧核神经元能够识别 nesfatin-1 信号并进行转导和整合。虽然 nesfatin-1 的受体仍未明确,但对其作用机制的研究一直在进行。Brailoiu 等[31]通过下丘脑、孤束核和脑干部分核团神经元实验结果推测,与 nesfatin-1 结合的分子可能是一种 G 蛋白耦联受体,其与配体结合后可以活化 Gi/Go 蛋白,激活 L 型和 P/Q 型钙通道,引起钙内流;又可通过 Gs 蛋白激活腺苷酸环化酶,提高胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,进而活化蛋白激酶 A(PKA)信号途径,使钙离子进入细胞。也有实验报道 nesfatin-1 是通过抑制大鼠弓状核内神经肽 Y 神经元活性而降低摄食量的,该作用是 nesfatin-1 首先活化 ATP 敏感的钾离子通道 Kir6.2 引起钾离子外流,从而使得神经元膜电位超级化,神经元的兴奋性下降。此外,另两个饱食因子瘦素和胰岛素也是通过活化 ATP 敏感的钾离子通道发挥作用,表明这种作用方式在神经肽调控摄食中比较普遍[34,35]。

腹内侧核在摄食研究中一直被认为是“饱食中枢”,电刺激此处可抑制甚至终止摄食,损毁此处会导致动物持续摄食。进餐后的胃扩张、血糖浓度增高等因素被认为能够激活腹内侧核,发出“饱食信号”,进而终止摄食[36,37]。迄今为止,nesfatin-1 在腹内侧核中作用神经元的范围仍属未知,腹内侧核中胃扩张敏感神经元的会接受何种神经递质调控也不知道。本实验中,黑皮质素 3/4 受体拮抗剂 SHU9119 阻断 nesfatin-1 的摄食抑制作用,推测 nesfatin-1 可能通过此受体发挥作用或作用通路中包含此受体。当然,这只是一种推测,因为已有多个实验发现组氨酸 1、促肾上腺皮质激素释放因子 2、促甲状腺素释放激素

和催产素等因子也参与 nesfatin-1 对下游信号的调控[38]。除 nesfatin-1 之外,其他与能量代谢平衡有关的激素和代谢性的神经肽,如 ghrelin、瘦素、orexin 等也能影响腹内侧核中胃扩张敏感神经元的兴奋性,进而参与摄食的调节。

已有研究表明大鼠脑室内注射 nesfatin-1 降低夜间摄食量和胃排空率[39];室旁核和弓状核中注射 nesfatin-1 也会减弱胃运动[16,40];外周静脉注射 nesfatin-1 抑制动物的胃运动和空腹时出现的移行性运动复合波[41]。此外,Xia 等在第四脑室注射 nesfatin-1 显著减少 2-DG 引起的胃酸分泌[20]。本实验中,腹内侧核中微量注射 nesfatin-1 不仅能够抑制胃运动,同时还对胃排空和 2-DG 引起的胃酸分泌有抑制作用。这些作用与瘦素的功能类似,Yarandi 等[42]证实瘦素应用于中枢神经系统后会出现摄食减少、胃排空延迟和 ghrelin 分泌降低等现象。Nesfatin-1 基因 NUCB2 多态性与肥胖关系密切[43,44]。最近研究还显示急性口服二甲双胍会出现胃排空减少,瘦素非依赖性摄食减少和 nesfatin-1 能的神经元活化,这说明 NUCB2/nesfatin-1 可能参与二甲双胍的疗效发挥[45]。这些数据表明瘦素非依赖性的 nesfatin-1 有望成为另外一种候选药物,用于实现减少摄食和治疗肥胖的效果。今后的研究中我们将进一步探讨下丘脑摄食调控中枢和边缘系统核团间可能存在的各种神经肽能神经通路和发挥的调控作用,为肥胖、厌食症等疾病的治疗提供新的研究方向。

参考文献(References)

- [1] Al Omran Y, Aziz Q. The brain-gut axis in health and disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 817: 135-153
- [2] Folgueira C, Seoane LM, Casanueva FF. The brain-stomach connection[J]. Front Horm Res, 2014, 42: 83-92
- [3] Powley TL, Spaulding RA, Haglof SA. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture [J]. J Comp Neurol, 2011, 519 (4): 644-660
- [4] Grabauskas G, Owyang C. Plasticity of vagal afferent signaling in the gut[J]. Medicina (Kaunas), 2017, [Epub ahead of print]
- [5] Murray K, Placidi E, Schuring EA, et al. Aerated drinks increase gastric volume and reduce appetite as assessed by MRI: a randomized, balanced, crossover trial[J]. Am J Clin Nutr, 2015, 101(2): 270-278
- [6] Mackie AR, Rafiee H, Malcolm P, et al. Specific food structures suppress appetite through reduced gastric emptying rate [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 04(11): G1038- G1043
- [7] Duggan JP, Booth DA. Obesity, overeating, and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions[J]. Science, 1986, 231 (4738): 609-611
- [8] Page AJ, Brierley SM, Martin CM, et al. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function[J]. Gut, 2005, 54(10): 1408-1415
- [9] Fox EA. A genetic approach for investigating vagal sensory roles in regulation of gastrointestinal function and food intake [J]. Auton Neurosci, 2006, 126-127: 9-29
- [10] Prinz P, Stengel A. Control of Food Intake by Gastrointestinal Peptides: Mechanisms of Action and Possible Modulation in the Treatment of Obesity [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2017, [Epub ahead of print]

- [11] Godzhello EA, Khrustaleva MV, Sharipzhanova RD, et al. The results of endoscopic gastroduodenal, enteral and colorectal stenting for blastomatous stenosis: 8-year experience[J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2015, (12): 51-55
- [12] Morita M, Miyauchi A, Okuda S, et al. Electrophysiological Study for Nerve Root Entrapment in Patients with Isthmic Spondylolisthesis [J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(3): E198-E204
- [13] Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus [J]. *Nature*, 2006, 443(7112): 709-712
- [14] Bonnet MS, Ouelaa W, Tillement V, et al. Gastric distension activates NUCB2/nesfatin-1-expressing neurons in the nucleus of the solitary tract[J]. *Regul Pept*, 2013, 187: 17-23
- [15] Guo FF, Xu L, Gao SL, et al. The effects of nesfatin-1 in the paraventricular nucleus on gastric motility and its potential regulation by the lateral hypothalamic area in rats [J]. *J Neurochem*, 2015, 132(3): 266-275
- [16] Li ZL, Xu L, Sun XR, et al. Central nesfatin-1 influences the excitability of ghrelin-responsive gastric distension neurons in the arcuate nucleus and reduces gastric motility in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 38(11): 3636-3643
- [17] Watanabe A, Mochiki E, Kimura A, et al. Nesfatin-1 suppresses gastric contractions and inhibits interdigestive migrating contractions in conscious dogs[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6): 1595-1602
- [18] Paxinos GW, Charles. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*[J]. New York: Academic Press; 7 edition, 2013
- [19] Chen X, Dong J, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake[J]. *Regul Pept*, 2012, 177(1-3): 21-26
- [20] Xia ZF, Fritze DM, Li JY, et al. Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(5): G570-G577
- [21] Wang L, Murphy NP, Stengel A, et al. Ghrelin prevents levodopa-induced inhibition of gastric emptying and increases circulating levodopa in fasted rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(5): e235-e245
- [22] Varatharajan R, Joseph K, Neto SC, et al. Electrical high frequency stimulation modulates GABAergic activity in the nucleus accumbens of freely moving rats[J]. *Neurochem Int*, 2015, 90: 255-260
- [23] Radahmadi M, Ramshini E, Hosseini N, et al. Effect of electrical stimulation of nucleus accumbens with low, median and high currents intensities on conditioned place preference induced by morphine in rats[J]. *Adv Biomed Res*, 2014, 3: 14-19
- [24] Yamada H, Takahashi N, Tanno S, et al. A selective orexin-1 receptor antagonist, SB334867, blocks 2-DG-induced gastric acid secretion in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 376(2): 137-142
- [25] Stengel A, Goebel M, Taché Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight [J]. *Obes Rev*, 2011, 12(4): 261-271
- [26] Imbrogno S, Angelone T, Cerra MC. Nesfatin-1 and the Cardiovascular System: Central and Pheripheral Actions and Cardioprotection[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(8): 877-883
- [27] Emmerzaal TL, Kozicz T. Nesfatin-1: implication in stress and stress-associated anxiety and depression [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 9(39): 6941-6948
- [28] Vas S, Ádori C, Könczöl K, et al. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e59809-e59817
- [29] Chen Z, Xu YY, Wu R, et al. Impaired learning and memory in rats induced by a high-fat diet: involvement with the imbalance of nesfatin-1 abundance and copine 6 expression [J]. *J Neuroendocrinol*, 2017[Epub ahead of print]
- [30] Song M, Tian Y, Fang FG. Nesfatin-1 and reproduction [J]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2014, 45(6): 439-441
- [31] Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, et al. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 5088-5094
- [32] Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones[J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20: 245-250
- [33] Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus[J]. *Brain Res*, 2008, 1230: 99-106
- [34] Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, et al. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels[J]. *Nature*, 1997, 390: 521-525
- [35] Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, et al. Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3: 757-758
- [36] Spetter MS, de Graaf C, Mars M, et al. The sum of its parts--effects of gastric distention, nutrient content and sensory stimulation on brain activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90872-e90876
- [37] Mayer J, Thoma DJ. Regulation of food intake and obesity [J]. *Science*, 1967, 156(3773): 328-337
- [38] Stengel A, Taché Y. Role of brain NUCB2/nesfatin-1 in the regulation of food intake[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(39): 6955-6959
- [39] Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(11): 4911-4919
- [40] Wang Q, Guo F, Sun X, et al. Effects of exogenous nesfatin-1 on gastric distention-sensitive neurons in the central nucleus of the amygdala and gastric motility in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 582: 65-70
- [41] Watanabe A, Mochiki E, Kimura A, et al. Nesfatin-1 suppresses gastric contractions and inhibits interdigestive migrating contractions in conscious dogs[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6): 1595-1602
- [42] Yarandi SS, Hebbard G, Sauer CG, et al. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation[J]. *Nutrition*, 2011, 27(3): 269-275
- [43] Zegers D, Beckers S, Mertens IL, et al. Association between polymorphisms of the Nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(3): 282-286
- [44] Zegers D, Beckers S, de Freitas F, et al. Identification of mutations in the NUCB2/nesfatin gene in children with severe obesity [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(4): 729-734
- [45] Rouquet T, Clément P, Gaigé S, et al. Acute oral metformin enhances satiation and activates brainstem nesfatinergic neurons[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(12): 2552-2662