

- somiasis-induced inflammation and fibrosis[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(9):2509-2514.
- [15] Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7):3964-3977.
- [16] Nucera S, Bizziato D, de Palma M. The interplay between macrophages and angiogenesis in development, tissue injury and regeneration[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(4/5):495-503.
- [17] Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(3):245-257.
- [18] Ramachandran P, Iredale JP. Macrophages: central regulators of hepatic fibrogenesis and fibrosis resolution[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1417-1419.
- [19] Godwin JW, Pinto AR, Rosenthal NA. Macrophages are required for adult salamander limb regeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(23):9415-9420.
- [20] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart[J]. *Science*, 2011, 331(620):1078-1080.
- [21] Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13:e23.
- [22] Lu SW, Zhang XM, Luo HM, et al. Clodronate liposomes reduce excessive scar formation in a mouse model of burn injury by reducing collagen deposition and TGF-beta 1 expression[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4):2143-2149.
- [23] Huebsch N, Mooney DJ. Inspiration and application in the evolution of biomaterials[J]. *Nature*, 2009, 462(7272):426-432.
- [24] Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(6):1031-1037.
- [25] Kuraitis D, Giordano C, Ruel M, et al. Exploiting extracellular matrix-stem cell interactions: a review of natural materials for therapeutic muscle regeneration[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(2):428-443.
- [26] Nillesen ST, Geutjes PJ, Wismans RA, et al. Increased angiogenesis and blood vessel maturation in acellular collagen-heparin scaffolds containing both FGF2 and VEGF[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(6):1123-1131.
- [27] Kim J, Kim IS, Cho TH, et al. Bone regeneration using hyaluronic acid-based hydrogel with bone morphogenic protein-2 and human mesenchymal stem cells[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(10):1830-1837.
- [28] Kim S, Kim SS, Lee SH, et al. In vivo bone formation from human embryonic stem cell-derived osteogenic cells in poly(D, L-lactic-co-glycolic acid)/hydroxyapatite composite scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(8):1043-1053.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-08-09)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.050

## 催产素调节能量代谢的机制的研究进展

周景英,程庆丰,冯正平<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

[关键词] 催产素;肥胖症;能量代谢;综述

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3447-03

催产素(oxytocin, OT)是由下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)和视上核(supraoptic nucleus, SON)分泌的、经垂体后叶释放入血的肽类激素,由9个氨基酸组成,临床最初应用于促进子宫收缩。近年来越来越多的研究发现 OT 对抑制进食、脂肪分解、增加胰岛素敏感性等能量代谢方面起了重要作用,但其作用机理至今仍有很多未解之处。本文就 OT 调节能量代谢机制的相关研究作如下综述。

### 1 OT 作用于中枢神经系统调节能量代谢的机制

1.1 OT 与中枢神经系统的神经调节 目前认为进食与饱食中枢及摄食中枢的平衡有关,即“定点理论”。该理论认为当背侧核(DVC)受到刺激时,个体会产生饥饿感;而当腹内侧核受到刺激时,则产生饱食感。摄食与饱食中枢之间处于动态平

衡,对进食与新陈代谢起调节作用。Sim1 转录子是少数几个在 SON 与室旁核表达的单基因致肥胖因子之一<sup>[1]</sup>。Tolson 等<sup>[2]</sup>观察到 Sim1 灭活的小鼠下丘脑 OT mRNA 表达不足,从而导致 OT 分泌减少,表现为贪食性肥胖。Prader-Willer 综合征为 15 号染色体缺失,由于过度贪食引起肥胖、精神障碍,经检测其下丘脑 OT 含量下降<sup>[3]</sup>。而这两种疾病给予外源性 OT 治疗后贪食和肥胖可得到改善<sup>[4]</sup>。这些证据表明:OT 已成为调节摄食的一个重要激素,可能作为中转站将饱食信号投射至饱食中枢,引起厌食行为。

1.1.1 OT 与胃肠迷走-迷走反射之间的神经调节 内脏传入神经将进食信号上传至孤束核(solitary tract nucleus, NTS), NTS 整合信号后传入迷走神经背核簇(dorsal vagal complex,

DVC), DVC 发出神经冲动传至胃肠束, 形成进食或厌食行为。在 DVC 中发现有 OT 的受体, OT 神经纤维中 6% 的信号投射到 DVC, 改变其兴奋性, 上传至后极区, 形成厌食冲动作用于胃肠道, 增加大鼠胃张力及胃体、窦和幽门括约肌的收缩活动, 抑制大鼠的胃运动、胃液分泌、摄食<sup>[5]</sup>。胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是迷走-迷走反射中重要的神经递质, 静脉或腹腔注射 CCK 一方面通过迷走神经抑制胃运动, 另一方面增加视上核及室旁核催产素神经元的 c-Fos 表达, 促进 OT 的分泌, 通过 NTS 抑制胃运动<sup>[6-7]</sup>。反之, 静脉注射 OT 也可促进胆囊收缩, 刺激 CCK 的释放, 抑制大鼠胃排空和肠蠕动。应用一种新型的细胞毒药物, 即皂草素与 OT 结合形成 OT 拮抗剂(oxytocin antagonists, OXY-Ag), 能减弱 CCK-8 的降低食欲的功效<sup>[8]</sup>, 表明 OT 有助于 CCK-8 对饱食中枢的调节, CCK 调节摄食的部分原因是 OT 可能强化了 CCK 类饱食信号的作用。

**1.1.2 OT 对中脑腹侧盖区(ventral tegmental area, VTA)的神经调节** 催产素及催产素受体(OTR)的另一个投射区域为 OT 可能将信号投射到 VTA, 减少蔗糖的摄入。Mullis 等<sup>[9]</sup>研究发现, 在 VTA 中注射 OT 可较对照组减少 13.35%~20.50% 的蔗糖摄取量, 而提前注射 OXY-Ag 后糖摄取会增加。

**1.1.3 OT 对下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamic nucleus, VMN)的神经调节** VMN 尤其是腹外侧区可能也是树突状 OT 的作用靶点, 因为该部位含有丰富的催产素受体结合位点。该部位与性行为有关, 推测性行为和食欲可能会互相影响。然而, VMN 虽然有大量的催产素受体, 但是催产素神经纤维极少<sup>[10]</sup>, 其原因可能是 VMN 是大细胞 OT 神经元树突释放的一个靶点, 但现有的研究对 VMN 中 OT 是否调节食欲尚不清楚。

**1.2 OT 与厌食信号或激素的协同作用** 在正常生理状态下, 机体能量的内稳定依赖于下丘脑对能量(缺乏或过剩)信号的感知, 原因在于下丘脑含有促进摄食的神经肽 Y(NPY)/小鼠相关蛋白(AgRP)和抑制食欲的阿片-促黑素-皮质素原(POMC)两种神经元, 二者共同调节摄食行为, 维持能量平衡。当机体摄食过多或能量过剩时, 体内葡萄糖、脂肪酸等能量信号相应增加, 它们直接或间接作用于下丘脑的神经元, 由这些神经元对外周组织器官传递来的能量信号进行分析、整合, 通过改变神经肽的分泌(增加 POMC, 减少 NPY/AgRP)向外周组织器官发出信号抑制食欲, 减少能量摄取, 维持机体的整体能量平衡。促进食欲的神经肽如 NPY 增加 OT 的分泌, OT 分泌增加同样会引起 NPY 的上升, 其可能原因是 NPY 与 OT 之间为反馈调节, 以避免过度贪食或厌食, 达到机体的能量平衡<sup>[11]</sup>。OT 与  $\alpha$ -黑皮素素( $\alpha$ -MSH)、nesfatin-1、瘦素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)等厌食信号或激素相互影响, 通过 POMC 等通路强化各种激素的厌食作用。OT 对厌食信号或激素的协同作用如下。

**1.2.1  $\alpha$ -MSH、nesfatin-1 室旁核、SON 的部分 MC4R 细胞和 nesfatin-1 与 OT 共表达**, 可被二次投喂激活。nesfatin-1 可诱导下丘脑 OT 的释放, OT 受体拮抗剂预处理的小鼠  $\alpha$ -MSH 和 nesfatin-1 的厌食效应被抵消, 是由于  $\alpha$ -MSH 对下丘脑的 OT 向 NTS 的投射起应答作用, 预处理后的小鼠 CCK-8 对 NTS 的活化能力下降<sup>[12]</sup>。在第 4 脑室中直接注射  $\alpha$ -MSH 可同步增加大细胞的 OT 神经元表达, 促进 OT 的释放。因此研究发现 OT 是  $\alpha$ -MSH 和 nesfatin-1 的一个下游中介调节激素, nesfatin-1 通过串行神经通路, 首先活化 POMC, 再激活中枢神

经系统内的 OT, 从而抑制进食<sup>[13]</sup>。

**1.2.2 瘦素** 瘦素是一种调节能量平衡的蛋白类激素。其主要生理机制为透过血脑屏障作用于下丘脑, 通过抑制 NPY/AgRP 神经元产生 NPY、AgRP, 同时提高  $\alpha$ -MSH, 引起摄食减少和能量消耗增加, 使体质量下降, 改善肥胖。肥胖患者血清中瘦素水平普遍增高, 瘦素水平的上升造成了瘦素受体的反馈性下调或是受体后信号转导受阻, 这就形成了所谓的瘦素抵抗。OT 信号可能通过调节脑干后侧的瘦素对饱食中枢起作用, OT 神经元中有较多瘦素受体表达, Blevins 等<sup>[14]</sup>研究瘦素可活化 PVN 的 Fos 表达(但是不能激活 SON Fos), 增加 OT mRNA 的表达, 从而强化厌食效应。Perello 等<sup>[15]</sup>在小鼠侧脑室内注射瘦素可以激活下丘脑 OT 的信号转导和转录激活因子 3(STAT3)磷酸化, 再刺激 NTS 抑制摄食, 证明 OT 对脑室内的瘦素敏感, 可调节瘦素在贪食性肥胖小鼠中的减肥作用。在瘦素受体缺乏的小鼠中 OT 仍可引起体质量下降, 其原因可能为 OT 将饱食信号传入 NTS 和后极区等后脑区域, 阻止了瘦素抵抗<sup>[16]</sup>。

**1.2.3 GLP-1** GLP-1 通过抑制胃肠道蠕动和胃液分泌, 抑制食欲及摄食, 延缓胃内容物排空等途径降低体质量。Ho 等<sup>[17]</sup>研究发现中枢性注射 OT 可激活后脑 GLP-1 神经原上 c-FOS 表达, 先注射 GLP-1 抑制剂后再给予 OT 治疗, 厌食行为消失, 小鼠仍表现为贪食、体质量增加; 而先注射 OTR 阻断剂再给予 GLP-1 类似物治疗, 则不影响厌食行为, 小鼠体质量增加。这表明 GLP-1 可能为 OT 影响摄食的下游调控激素, 起到增强抑制进食的效应。

综上所述, OT 有可能作为下丘脑能量平衡的传送器, 参与了进食与厌食行为的调节, 并且能改善瘦素抵抗、促进下游厌食信号的传导, OT 至少部分通过限制食量调节食物摄取。但是妊娠期 OT 分泌增加, 仍出现贪食行为, 其原因可能是由于中枢神经树突细胞的 OT 神经元兴奋性下降<sup>[18]</sup>, 说明维持正常的摄食一方面依赖于 OT 的剂量, 另一方面也依赖于 OTR 与 OT 结合的敏感性。OTR 分为高亲和力和低亲和力受体, 研究发现高脂喂养的肥胖小鼠比体型消瘦的小鼠有更高的 OT 敏感性, 更持久的厌食效应, 低剂量的 OT 减肥效果就比较明显, 原因在于胆固醇可能是 OT 与高亲和力受体结合的必要条件, 也可能与肥胖小鼠的 OT 基础分泌量低于正常者有关<sup>[19]</sup>, 再者肥胖老鼠诱导后脑产生更多的 c-FOS 蛋白表达以抑制食欲<sup>[16]</sup>。

## 2 OT 作用于外周组织对能量代谢的调节

相关研究表明在不一定减少食物摄入的情况下 OT 也有减肥作用, 在短暂的饮食限制后给啮齿动物长期喂养 OT 可以引起体质量的持续下降<sup>[19]</sup>。即使在摄入食物及活动量无区别的情况下, 缺乏 OT 神经元的雄性小鼠对高脂饮食更敏感, 三酰甘油增高, 表现为成人性肥胖, 是因为其能量代谢减低<sup>[13]</sup>。故人们逐渐发现了 OT 除能抑制食欲, 在外周组织中还能增加能量的分解代谢, 主要表现为提高胰岛素敏感性、增加脂肪分解。

**2.1 OT 对脂肪代谢的作用** 长期喂养 OT 的小鼠脂肪量和脂肪细胞大小均减少, 而 OT 缺乏或 OTR 缺陷的小鼠白色脂肪组织及棕色脂肪组织均明显增加, 离体、在体试验均提示 OT 可能直接作用于脂肪组织, 增加十八烯酸诱导的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ )激动剂前体的生物合成, 而 PPAR- $\alpha$  可抑制脂肪合成, 调节脂肪酸  $\beta$  氧化, 促进油脂酰乙醇胺等厌食性脂肪信号的分化, 起调节脂肪分解的作用, 引起

脂肪组织和细胞凋亡、GLUT4 基因表达,也说明 OT 有促进脂肪分解的作用<sup>[20]</sup>。

**2.2 OT 对葡萄糖代谢的作用** OT 一方面可刺激胰岛素样生长因子-1(IGF-1)分泌,促进胰岛素的释放,改善胰岛素敏感性<sup>[21-22]</sup>;另一方面减少葡萄糖 6-磷酸酶和果糖-1,6-二磷酸酶,使肝脏糖异生增强,肝糖输出增加<sup>[13]</sup>,从而降低餐后血糖水平,但不影响空腹血糖及胰岛素水平。再者 OT 可增加心肌对葡萄糖的摄取和利用,减少血浆血糖<sup>[22]</sup>。OT 缺乏的小鼠表现为胰岛素敏感性下降、糖耐量异常,而外源性补充 OT 的小鼠,即使给予高脂饮食仍可改善糖耐量<sup>[4]</sup>。说明 OT 可直接或间接与胰岛素相互作用,促进葡萄糖的分解代谢,抑制葡萄糖的合成。

总之,OT 在维持能量平衡方面的作用受到越来越多的关注及研究,主要机制为在脑干及下丘脑通过神经内分泌抑制进食,外周组织促进脂肪和葡萄糖的分解代谢。生理剂量的 OT 作用及与反馈调节比较复杂,而且病理剂量的 OT 在抑制进食与必需营养物质的摄入之间的平衡、OT 与其他神经递质、激素分泌关系等方面尚不明确,药理剂量 OT 还可能出心收缩力下降、升高血压、加快心率及性兴奋等不良反应,对 OT 的机制、安全性及有效性尚有待于进一步的探索研究。

#### 参考文献

[1] Farooqi IS, O'rahilly S. Monogenic obesity in humans[J]. *Annu Rev Med*, 2005, 56(4): 443.

[2] Tolson KP, Gemelli T, Meyer D, et al. Inactivation of Sim1 in adult mice causes hyperphagic obesity[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(7): 2436-2444.

[3] Dombret C, Nguyen T, Schakman O, et al. Loss of maged1 results in obesity, deficits of social interactions, impaired sexual behavior and severe alteration of mature oxytocin production in the hypothalamus[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(21): 4703-4717.

[4] Zhang G, Cai D. Circadian intervention of obesity development via resting-stage feeding manipulation or oxytocin treatment[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(5): E1004-1012.

[5] 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.

[6] 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(5): 341-347.

[7] Caqueneau C, Douglas AJ, Leng G. Effects of cholecystokinin in the supraoptic nucleus and paraventricular nucleus are negatively modulated by leptin in 24-h fasted lean male rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2010, 22(5): 446-452.

[8] Baskin DG, Kim F, Gelling RW, et al. A new oxytocin-saporin cytotoxin for lesioning oxytocin-receptive neurons in the rat hindbrain[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(9): 4207-4213.

[9] Mullis K, Kay K, Williams DL. Oxytocin action in the

ventral tegmental area affects sucrose intake[J]. *Brain Res*, 2013, 1513(4): 85-91.

[10] Leng G, Ludwig M. Neurotransmitters and peptides: whispered secrets and public announcements[J]. *J Physiol*, 2008, 586(Pt 23): 5625-5632.

[11] Brunton PJ, Bales J, Russell JA. Neuroendocrine stress but not feeding responses to centrally administered neuropeptide Y are suppressed in pregnant rats[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(8): 3737-3745.

[12] Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(5): 355-365.

[13] Wu Z, Xu Y, Zhu Y, et al. An obligate role of oxytocin neurons in diet induced energy expenditure [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45167.

[14] Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG. Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 287(1): R87-96.

[15] Perello M, Raingo J. Leptin activates oxytocin neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in both control and diet-induced obese rodents [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59625.

[16] Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(1): E134-144.

[17] Ho JM, Anekonda VT, Thompson BW, et al. Hindbrain oxytocin receptors contribute to the effects of circulating oxytocin on food intake in male rats[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(8): 2845-2857.

[18] Douglas AJ, Johnstone LE, Leng G. Neuroendocrine mechanisms of change in food intake during pregnancy: a potential role for brain oxytocin[J]. *Physiol Behav*, 2007, 91(4): 352-365.

[19] Maejima Y, Iwasaki Y, Yamahara Y, et al. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass[J]. *Aging (Albany NY)*, 2011, 3(12): 1169-1177.

[20] Eckertova M, Ondrejckova M, Krskova K, et al. Subchronic treatment of rats with oxytocin results in improved adipocyte differentiation and increased gene expression of factors involved in adipogenesis[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(2): 452-463.

[21] 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.

[22] Florian M, Jankowski M, Gutkowska J. Oxytocin increases glucose uptake in neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(2): 482-491.