

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.007

下丘脑 Nesfatin-1 抑食效应及机制研究*

刘颖^{1,2} 栾晓¹ 逢明杰⁴ 祝海⁴ 郭菲菲¹ 孙向荣¹ 公衍玲³ 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 274000;

3 青岛科技大学化工学院 山东 青岛 266042; 4 青岛市立医院 山东 青岛 266011)

摘要 目的:探讨下丘脑 nesfatin-1 与组胺信号通路间的相互作用及对摄食的影响。**方法:**采用第三脑室置管、药物注射、免疫组化、ELISA 等方法,观察氟甲基组氨酸(FMH)、 α 螺旋促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和促甲状腺激素释放激素(TRH)对 Nesfatin-1 诱导的抑制摄食的影响,以及 Nesfatin-1 与组胺信号通路相互影响调控摄食机制。**结果:**第三脑室注射 nesfatin-1 可显著减少大鼠摄食量,而第三脑室内预先注射 FMH, nesfatin-1 抑制摄食效应明显减弱,但 FMH 本身并不影响大鼠夜间摄食量。第三脑室注射 nesfatin-1,可显著增加优降宁诱导的 PVN、腹内侧核(VMH)、结节乳头核(TMN)内 t-MH 的积累;但腹腔注射 nesfatin-1 没有引起大鼠摄食改变,t-MH 蓄积也无显著变化。第三脑室注射 α 螺旋 CRH 或抗 TRH 血清均可显著减弱 nesfatin-1 的抑食效应,而 α 螺旋 CRH、抗 TRH 血清本身并不显著影响大鼠摄食量。第三脑室注射 nesfatin-1 可显著增加下丘脑 PVN 内 CRH 和 TRH 水平,且 nesfatin-1 可显著增加优降宁诱导的 PVN、VMH 和 TMN 内 t-MH 的表达,而 α 螺旋 CRH 或抗 TRH 血清可显著抑制 nesfatin-1 诱导的 PVN、VMH 和 TMN 内 t-MH 的蓄积。第三脑室注射组胺可显著增加大鼠下丘脑 PVN 内 nesfatin-1 含量,但 LH、VMH、TMN 以及血浆内 nesfatin-1 水平无显著改变。免疫组化研究显示,PVN 内有 nesfatin-1 和 H1-R 免疫反应阳性神经元,且部分神经元共存。**结论:**Nesfatin-1 的抑食效应可能与下丘脑组胺信号通路介导。

关键词: Nesfatin-1; 摄食; 促甲状腺激素释放激素; 组胺; 促肾上腺皮质激素释放激素

中图分类号: Q95-3; R338.27 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)08-1424-05

Nesfatin-1 in the Hypothalamus Antifeedant Effect and Mechanism Study*

LIU Ying^{1,2}, LUAN Xiao¹, PANG Ming-jie⁴, ZHU Hai⁴, GUO Fei-fei¹, SUN Xiang-rong¹, GONG Yan-ling³, XU Luo^{1Δ}

(1 Dept. of Pathophysiology, Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266021, China; 2 Heze Medical College, Heze, Shandong, 274000, China; 3 College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao, Shandong, 266042, China; 4 Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, 266011, China)

ABSTRACT Objective: To examine the interaction of nesfatin-1 in hypothalamus and histamine signaling pathways and the effect of nesfatin-1 in hypothalamus on the feeding behavior in rats. **Methods:** Third ventricle catheter, drug injection, immunohistochemistry, ELISA methods were used to observe the effects of FMH, CRH and TRH on the inhibition of feeding induced by nesfatin-1. In addition, the interaction of nesfatin-1 and histamine signaling pathways on the regulation of feeding. **Results:** Third ventricle nesfatin-1 had significantly reduced food intake in rats, while the feeding inhibition third of the third intraventricular injection of FMH, advance nesfatin-1 on rats reduced significantly, but the FMH itself does not affect night food intake in rats. The third ventricle injection of nesfatin-1, can significantly increase the pargyline induced t-MH accumulation in PVN, VMH, TMN; but the intraperitoneal injection of nesfatin-1 did not induce rat feeding change, t-MH accumulation also showed no significant changes. Third ventricle injection of alpha helix CRH serum can significantly reduce TRH nesfatin-1 feed inhibitory effect, while alpha helix CRH, TRH serum itself does not significantly affect food intake in rats. The third ventricle injection of nesfatin-1 can significantly increase the CRH and TRH levels in PVN, and nesfatin-1 can significantly increase the pargyline induced t-MH expression in PVN, VMH and TMN t-MH. Alpha helical CRH or anti-TRH serum can inhibit the nesfatin-1 induced accumulation of t-MH in PVN, VMH and TMH. Third ventricle injection of histamine can significantly increase the content of nesfatin-1 in PVN of hypothalamus, but the content of nesfatin-1 in LH and VMH, TMN and plasma had no significant changes. Immunohistochemical study showed that in PVN and H1-R nesfatin-1 immune response positive neurons, and part of the coexistence of neurons. **Conclusions:** The feeding inhibitory effect of nesfatin-1 may be related to the hypothalamus histamine signaling pathway mediated.

Key words: Nesfatin-1; Feeding behavior; CRH; Histamine; TRH

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R338.27 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1424-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31071014;81100260;81270460;81300281;81470815);

青岛市科技局项目(13-1-4-170-jch;14-2-3-3-nsh)

作者简介:刘颖,女,硕士研究生,主要研究方向:神经内分泌

Δ 通讯作者:徐璐, E-mail: xu.luo@163.com

(收稿日期:2014-07-24 接受日期:2014-08-18)

前言

下丘脑基因编码的核连蛋白-2(NUCB2)裂解后可产生三种肽类,分别为 nesfatin-1、nesfatin-2 以及 nesfatin-3^[1]。第三脑室注射 Nesfatin-1 可抑制大鼠夜间摄食,但 nesfatin-2 和 nesfatin-3 则不具有这种功能^[1]。尽管目前尚未发现 nesfatin-1 的受体,但是已经有证据表明大鼠下丘脑,如室旁核(PVN)、弓状核(ARC)、孤束核(NTS)可表达 NUCB2/nesfatin-1,并参与大鼠摄食的调控^[2,3]。另有研究报道,禁食 24 小时后的大鼠,PVN 中 NUCB2 mRNA 以及 nesfatin-1 水平明显下降^[1]。而第三脑室注射抗 NUCB2 反义寡核苷酸可增加摄食量,并诱导体重增加^[1]。

下丘脑组胺神经元起始于结节乳头核(TMN)主要分布于下丘脑,如被称为饱食中枢的 PVN 和腹内侧核(VMH),该神经元可发出纤维投射至整个大脑^[6]。有研究表明,在下丘脑 VMH 和 PVN,组胺 H1 受体(H1-R)的激活可抑制摄食^[7],该效应可能与促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)的释放有关^[8,9]。综合以上发现,我们提出,nesfatin-1、CRH、TRH 以及下丘脑组胺神经元可能在下丘脑构成一个神经通路,协同调控能量代谢。本研究旨在探讨下丘脑 nesfatin-1 与 CRH、TRH 和组胺共同参与摄食调控。

1 材料和方法

1.1 实验动物

采用体重 250-280 g 雄性 Wistar 大鼠(合格证号:0014125)。动物饲养于 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度在 $55 \pm 5\%$ 室内,每天光照 12 小时,从早 7:00 至晚 19:00。实验动物均喂以标准饮食,自由饮水。

1.2 手术操作

大鼠经戊巴比妥钠(100 mg/kg)腹腔麻醉,置于立体定位仪上。参照 Paxinos-Watson 大鼠脑立体定位图谱,将一同芯套管(长 15 mm 的 23 号不锈钢)植入第三脑室(前囟后 0.8 mm,旁开 0.2 mm,颅骨表面下 5.6 mm-7.2 mm),置管 5 天后开始实验。

1.3 实验分组

1.3.1 氟甲基组氨酸(FMH,组氨酸脱羧酶抑制剂)对 nesfatin-1 诱导的抑制摄食影响 36 只大鼠随机分为 6 组(每组 6 只),分别为:PBS 组;FMH 组;nesfatin-1 第三脑室注射(ivt)组;nesfatin-1 腹腔注射(ip)组;FMH/nesfatin-1(ivt)组;FMH/nesfatin-1(ip)组。

1.3.2 Nesfatin-1 对下丘脑甲基组胺(t-MH)及血浆 nesfatin-1 水平的影响 24 只大鼠随机分为 3 组(每组 8 只),分别为:PBS 组;nesfatin-1(ivt)组;nesfatin-1 腹腔注射(ip)组。

1.3.3 α 螺旋 CRH 和抗 TRH 血清对 Nesfatin-1 诱导的抑制摄食的影响 56 只大鼠随机分为 8 组(每组 7 只),分别为:PBS 组; α 螺旋 CRH 10 μg (ivt)组(竞争性 CRH 受体拮抗剂); α 螺旋 CRH 50 μg (ivt)组;nesfatin-1(ivt)组; α 螺旋 CRH 10 μg /nesfatin-1(ivt)组; α 螺旋 CRH 50 μg /nesfatin-1(ivt)组;Anti-TRH(ivt)组;Anti-TRH/nesfatin-1(ivt)组。

1.3.4 下丘脑 CRH、TRH、甲基组胺、组胺以及血浆中 nesfatin-1 水平检测 36 只大鼠随机分为 6 组(每组 6 只),分别为:PBS

组;nesfatin-1(ivt)组; α 螺旋 CRH 50 μg 组; α 螺旋 CRH/nesfatin-1(50 μg)(ivt)组;抗 TRH 血清组;抗 TRH 血清/nesfatin-1(ivt)组;组胺组。每组实验结束后均腹腔注射优降宁(0.33 mmol/kg),优降宁能有效抑制单胺氧化酶 B 活性,并且可诱发 t-MH 在神经元外蓄积,而 t-MH 是神经元释放组胺的主要代谢产物。

1.3.5 PVN 内 nesfatin-1 和 H1-R 免疫共表达 6 只大鼠免疫组化检测 PVN nesfatin-1 和 H1-R 神经元表达。

1.4 摄食量测定

注射药物后,观察大鼠在夜间(晚 19:00 到 23:00)自由摄食量,并在实验前后称量剩余食物。

1.5 下丘脑 CRH、TRH、甲基组胺、组胺以及血浆中 nesfatin-1 水平检测

大鼠实验结束腹腔麻醉(100 mg/kg 戊巴比妥钠),断头取脑和血,并分离下丘脑,将脑块置于 400 μL 0.5 M 醋酸中煮 10 min,采用试剂盒提取蛋白质。血液标本置于装有 EDTA 和抑肽酶的冰管中,离心 10 min(4°C , 4000rpm),提取血浆。采用 ELISA 试剂盒检测下丘脑和血浆中 nesfatin-1、CRH 和 TRH 水平。采用高效液相色谱法测定大鼠外侧核(LH)、室旁核(PVN)、结节乳头核(TMN)、腹内侧核(VMH)上清液中 t-MH 的含量。

1.6 免疫组化实验

大鼠经戊巴比妥钠(100 mg/kg)腹腔麻醉,4%多聚甲醛经心灌注固定。断头取脑,4%多聚甲醛后固定,30%蔗糖脱水,置于 -80°C 冰箱中冷藏。冰冻切片(10 μm),加入 5% 正常山羊血清(PBS 稀释)封闭,室温孵育 120 min。滴加一抗, 4°C 孵育过夜。PBS 冲洗,5 min $\times$ 3 次。滴加适量生物素标记二抗工作液, 37°C 孵育 10-30 min。PBS 冲洗,5 min $\times$ 3 次。滴加适量的辣根酶标记的链霉卵白素工作液, 37°C 孵育 10-30 min。PBS 冲洗,5 分钟 $\times$ 3 次。显色剂显色 1-3 min。

1.7 统计学分析

所有数据均用 $\bar{X} \pm \text{SD}$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氟甲基组氨酸对 nesfatin-1 诱导的抑制摄食影响以及 nesfatin-1 对下丘脑 t-MH 含量的影响

与 PBS 对照组相比,第三脑室注射 nesfatin-1 可显著减少大鼠夜间 4 h 摄食量($P < 0.05$,表 1),而第三脑室内预先注射 FMH,nesfatin-1 抑制摄食效应明显减弱($P < 0.05$)。但 FMH 本身并不影响大鼠夜间摄食量(表 1)。

与 PBS 对照组相比,第三脑室注射 nesfatin-1,可显著增加优降宁诱发的 PVN、VMH、TMN 内 t-MH 的积累($P < 0.05$,表 2),但不能改变 LH 内 t-MH 的含量($P > 0.05$)。腹腔注射 nesfatin-1 没有引起大鼠摄食改变(表 1),t-MH 蓄积也无显著变化(表 2)。皮下或第三脑室注射 nesfatin-1,血浆 nesfatin-1 水平无明显改变($P > 0.05$,表 2)。

2.2 α 螺旋 CRH 和抗 TRH 血清对 Nesfatin-1 诱导的抑制摄食的影响

与第 PBS 对照组相比,第三脑室注射 10 或 50 ng α 螺旋

表 1 下丘脑 FMH 对 nesfatin-1 诱导的抑制摄食的影响
Table 1 The effect of FMH in hypothalamus on the feeding inhibition induced by nesfatin-1

Group	4 h food intake(g)
PBS	4.2± 1.2
FMH	4.3± 1.1
Nesfatin-1(ivt)	2.1± 0.6*
FMH+nesfatin-1(ivt)	3.3± 0.7+
Nesfatin-1(ip)	3.8± 1.0
FMH+nesfatin-1(ip)	3.7± 1.1

注:*P<0.05,与 PBS 组相比;+P<0.05,与 nesfatin-1 (ivt)组相比。
Note: *P < 0.05 versus PBS; +P < 0.05 versus nesfatin-1 (ivt.).

表 2 Nesfatin-1 对下丘脑 t-MH 含量的影响(pmol/mg 蛋白)
Table 2 The effect of Nesfatin-1 on the content of t-MH of the hypothalamus(pmol/mg protein)

Group	LH	PVN	VMH	TMN	Plasma nesfatin-1
PBS	2.2± 0.6	3.4± 1.1	2.5± 0.8	4.2± 1.3	0.71± 0.13
Nesfatin-1(ivt)	2.3± 0.5	5.5± 1.2*	5.6± 1.6*	7.8± 2.2*	0.62± 0.15
Nesfatin-1(ip)	2.3± 0.7	3.7± 1.2	2.6± 0.7	4.4± 1.4	0.75± 0.25

注:*P<0.05,与 PBS 组相比。
Note: *P < 0.05 vs PBS.

表 3 CRH 和抗 TRH 血清对 Nesfatin-1 诱导的抑制摄食的影响
Table 3 Effects of CRH and anti TRH serum on feeding inhibition induced by Nesfatin-1

Group	4 h Food intake(g)
PBS	4.2± 0.8
α-hCRH(10 ng)	4.1± 0.7
α-hCRH(50 ng)	4.2± 0.9
Nesfatin-1	1.8± 0.4*
α-hCRH(10 ng)+nesfatin-1	3.0± 0.5*+
α-hCRH(50 ng)+nesfatin-1	3.5± 0.6*+
Anti-TRH	4.1± 0.8
Anti-TRH+nesfatin-1	3.6± 0.6*+

注:*P<0.05,与 PBS 或 α-hCRH 组相比;+P<0.05,与 nesfatin-1 组相比。
Note: *P < 0.05 versus PBS and anti-TRH, +P < 0.05 versus nesfatin-1.

表 4 Nesfatin-1 对下丘脑 CRH 和 TRH 表达水平的影响
Table 4 The effect of Nesfatin-1 on the expression levels of hypothalamic CRH and TRH

Group	CRH(ng/mg protein)	TRH(ng/mg protein)
PBS	35.2± 11.1	28.8± 8.3
Nesfatin-1	44.8± 13.4*	39.5± 10.2*

注:与 PBS 组相比,*P<0.05。
Note: *P < 0.05 versus PBS.

2.4 组胺对下丘脑和血浆内 nesfatin-1 水平的影响

与 PBS 组相比,第三脑室注射组胺可显著增加大鼠下丘脑 PVN 内 nesfatin-1 含量,但 LH、VMH、TMN 以及血浆内 nesfatin-1 水平无显著改变(P>0.05,表 6)。

CRH 均可减弱 nesfatin-1 抑制的大鼠夜间 4 h 摄食量(P<0.05,表 3),而 α 螺旋 CRH 本身并不显著影响大鼠摄食量(P>0.05,表 3)。第三脑室注射抗 TRH 血清,也可显著减弱 nesfatin-1 对摄食量的抑制作用(P<0.05,表 3),但抗 TRH 血清本身不能影响大鼠进食量(P>0.05,表 3)。

2.3 Nesfatin-1 对下丘脑 CRH、TRH 和 t-MH 表达的影响

与 PBS 对照组相比,第三脑室注射 nesfatin-1 可显著增加大鼠下丘脑 PVN 内 CRH 和 TRH 含量(P<0.05,表 4);且 nesfatin-1 可显著增加优降宁诱导的 PVN、VMH 和 TMN 内 t-MH 的表达(P<0.05,表 5),而 α 螺旋 CRH 或抗 TRH 血清可显著压抑 nesfatin-1 诱导的 PVN、VMH 和 TMH 内 t-MH 的蓄积(P<0.05,表 5)。

2.5 PVN 内 nesfatin-1 和 H1-R 免疫共表达

免疫组化研究显示,PVN 内有 nesfatin-1 (图 1a) 和 H1-R (图 1b)免疫反应阳性神经元,且部分神经元共存(图 1c)。

表 5 Nesfatin-1、CRH、抗 TRH 对下丘脑 t-MH 表达水平的影响

Table 5 Effects of Nesfatin-1, CRH, anti TRH on the expression levels of t-MH in hypothalamus

Group	LH	PVN	VMH	TMN
PBS	2.0± 0.5	3.2± 0.8	3.1± 0.9	4.4± 1.0
α -hCRH(50 μ g)	2.1± 0.6	4.1± 1.3	4.2± 1.2	5.0± 1.3
Nesfatin-1	2.3± 0.75	7.9± 1.1*	7.8± 1.4*	8.5± 1.6*
α -hCRH(50 μ g) +nesfatin-1	2.1± 0.65	5.7± 1.0*†	5.1± 0.8*†	6.4± 0.7*†
Anti-TRH	1.9± 0.6	3.8± 1.1	3.2± 0.8	4.8± 1.5
Anti-TRH+nesfatin-1	1.7± 0.5	5.5± 1.2*†	5.9± 0.7*†	6.1± 1.1*†

注:*P<0.05,与 PBS 组或 α -hCRH 或 Anti-TRH 相比;†P<0.05,与 nesfatin-1 组相比。

Note: *P < 0.05 versus PBS or α -hCRH or anti-TRH; †p < 0.05 versus nesfatin-1.

表 6 组胺对下丘脑和血浆内 nesfatin-1 水平的影响(pmol/mg)

Table 6 Effects of histamine on nesfatin-1 levels in the hypothalamus and plasma

Group	LH	PVN	VMH	TMN	Plasma nesfatin-1 levels
PBS	11± 2.8	22± 6.8	11± 2.7	5± 1.3	0.55± 0.13
Histamine	13± 3.8	34± 9.8*	16± 4.3	6± 1.7	0.6± 0.14

注:与 PBS 组相比,*P<0.05。

Note: *P < 0.05 versus PBS.

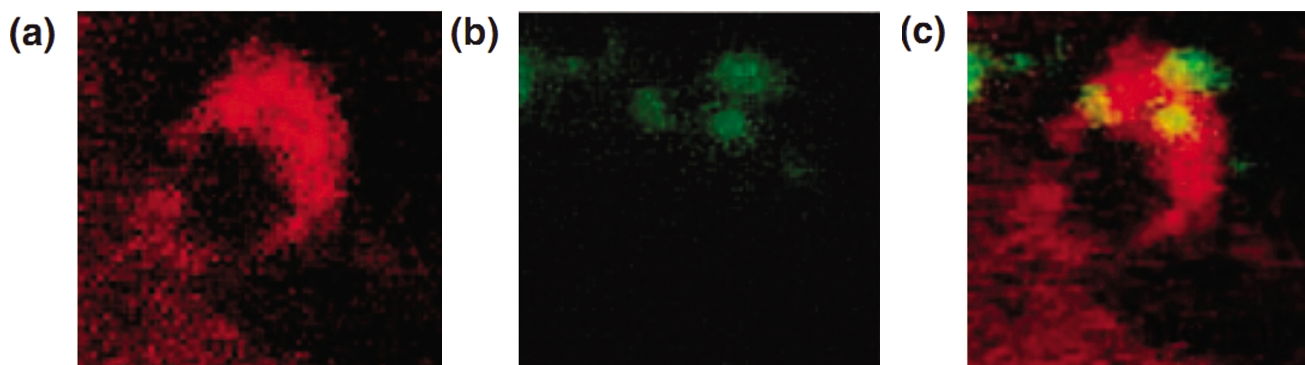


图 1 PVN 内 nesfatin-1 和 H1-R 免疫共表达

Fig.1 Nesfatin-1 and H1-R immune expression in the PVN

注:nesfatin-1(红色),H1-Rs(绿色)。

Note: nesfatin-1(red), H1-Rs(green).

3 讨论

本研究结果显示,下丘脑注射 nesfatin-1、CRH、TRH 和组胺均可显著抑制大鼠摄食,但它们之间的相互作用还未知。FMH 诱导组胺减少大鼠可减弱 nesfatin-1 厌食效应。提示,组胺可能参与 nesfatin-1 摄食抑制作用。组胺在神经末梢能迅速转化为代谢物 t-MH。优降宁是一种单胺氧化酶 B 抑制剂,可诱导神经元 t-MH 生成^[9]。本研究发现,nesfatin-1 可显著增加 PVN、VMH 以及 TMN 内 t-MH 水平,下丘脑 PVN 只有少数细胞能够同时表达 nesfatin-1 和组胺。nesfatin-1 还能增加 PVN 内 CRH 和 TRH 含量,提示,nesfatin-1 可能通过作用于 PVN 的 CRH 或 TRH 神经元以增加组胺的转录、合成及释放。

有研究表明,nesfatin-1 可影响 PVN 神经元活性,还可影响

CRH 和 TRH 活性^[7]。中枢 CRH 和 TRH 信号通路激活可抑制摄食^[5]。本研究显示,中枢注射 nesfatin-1 可显著增加下丘脑 CRH 和 TRH 水平。 α 螺旋 CRH 及抗 TRH 血清,可减弱 nesfatin-1 摄食抑制作用,提示,CRH 和 TRH 可能参与下丘脑 nesfatin-1 对摄食调控作用。

CRH1 型受体(CRH1-Rs)和 TRH2 型受体(TRH2-Rs)在 TMN 神经元内均有表达^[8]。本研究发现 CRH 和 TRH 水平降低,可抑制 nesfatin-1 厌食效应。CRH 和 TRH 神经元通过激活组胺介导 nesfatin-1 厌食效应。PVN 内约有 20%-30% 的细胞能够同时表达 nesfatin-1 和 TRH,而约有 20% 的细胞能够同时表达 nesfatin-1 和 CRH^[9]。CRH 调控 Nesfatin-1 厌食效应,使用 TRH 拮抗剂后 nesfatin-1 抑食效应减弱^[10],证明 nesfatin-1 的抑食效应是通过 CRH、TRH 神经元发挥作用的。

CRH 能够抑制瘦素诱导的摄食量减少,而单独注射 CRH 并不能对摄食量产生显著影响,同样 TRH 以及 TRH-R 缺陷也不能影响摄食^[1]。高剂量 CRH 和抗 TRH 注射能够明显抑制食欲,产生与 nesfatin-1 相同的抑制摄食作用。

本研究发现,组胺能够激活 PVN 的 nesfatin-1 神经元,提示,组胺神经元通过释放促 CRH 和 TRH 激活 nesfatin-1 神经元。中枢注射瘦素后能够激活 CRH 和 TRH 神经元并刺激下丘脑表达组胺^[2]。CRH、TRH 能够直接影响组胺表达^[3]。结果证明注射 nesfatin-1 能够刺激下丘脑表达 CRH、TRH 以及组胺。瘦素并不能调节 NUCB2 和 nesfatin-1 在下丘脑核团中的表达^[1]。表明 nesfatin-1 作用不依赖瘦素通路^[14,15]。

下丘脑的 PVN、VMH、ARC、LH 均能够表达 nesfatin-1^[1,14]。LH 是摄食中枢,该核团损伤会导致体重下降^[16],LH 中含有黑色素聚集激素(MCH)和食欲肽^[17]。研究发现中枢注射组胺能够增加 PVN 的 nesfatin-1 含量,但不能增加 LH 对 nesfatin-1 的表达,这表明 LH 不参与 nesfatin-1 摄食调节作用。这表明 nesfatin-1 和 MCH 间有复杂的联系,nesfatin-1 能够诱发饱腹感^[1],而 MCH 则能够促进摄食^[18]。另外,中枢注射 nesfatin-1 能够增加食欲肽 mRNA 的表达,但是在禁食的金鱼则不能增加食欲肽 mRNA 的表达,这表明 nesfatin-1 对大脑表达的食欲肽的影响可能与进食状态有关^[19]。

大鼠身体各部位均能够检测到 nesfatin-1 表达,胃黏膜尤其多^[20]。此外,胰岛细胞不仅能够分泌胰岛素而且还分泌 nesfatin-1^[21],这表明 nesfatin-1 可能通过静脉系统分泌到身体各处。本研究结果表明,中枢注射 nesfatin-1 后能够立即产生摄食抑制效应,且脑室内和腹腔注射 nesfatin-1,对血浆 nesfatin-1 水平无显著影响。

Nesfatin-1 可能作用于 PVN 的 CRH 和 TRH 神经元,激活的 CRH 和 TRH 神经元反过来通过 CRH1-R 和 TRH2-R 又作用于 TMN 组胺神经元。本研究为 nesfatin-1 调节下丘脑能量代谢提供了一种新的见解。

参考文献(References)

- [1] 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
- [2] Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, et al. Identifying hypothalamic pathways control food intake, body weight, and glucose homeostasis[J]. *J Comp Neurol*, 2009, 493(1): 63-71
- [3] Gao S, Serra D, Keung W, et al. Important role of ventromedial hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 α in the control of food intake[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(3): E336-E347
- [4] Gotoh K, Masaki T, Chiba S, et al. Brain-derived neurotrophic factor, corticotropin-releasing factor, and hypothalamic neuronal histamine interact to regulate feeding behavior [J]. *J Neurochem*, 2013, 125(4): 588-598
- [5] Richard D, Huang Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24(2): S36-S39
- [6] Lin F, Zhou C, Chen H, et al. Molecular characterization, tissue distribution and feeding related changes of NUCB2A/nesfatin-1 in Ya-fish (*Schizothorax prenanti*)[J]. *Gene*, 2014, 536(2): 238-246
- [7] Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurons[J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20(2): 245-250
- [8] Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, et al. Glucagon-like peptide-1, corticotrophin-releasing hormone, and hypothalamic neuronal histamine interact in the leptin-signaling pathway to regulate feeding behavior[J]. *FASEB J*, 2005, 19(9): 1131-1133
- [9] Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: role of corticotropin-releasing factor 2 receptor[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(11): 4911-4919
- [10] Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cep Ls: role as regulators of food intake and body weight[J]. *Peptides*, 2010, 31(2): 357-369
- [11] Sun Y, Zupan B, Raaka BM, et al. CRH-receptor-type-2-deficient mice are euthyroid and exhibit increased depression and reduced anxiety phenotypes[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(6): 1601-1608
- [12] Seth R, Terry DE, Parrish B, et al. Amylin-leptin coadministration stimulates central histaminergic signaling in rats [J]. *Brain Res*, 2012, 1442(7): 15-24
- [13] Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, et al. Hypothalamic neuronal histamine mediates the thyrotropin-releasing hormone-induced suppression of food intake[J]. *J. Neurochem*, 2007, 103(3): 1102-1110
- [14] Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS[J]. *Neuroscience*, 2008, 156(3): 563-579
- [15] Mercer JG, Hoggard N, Wip Liams LM, et al. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization[J]. *FEBS Lett*, 1996, 387(2-3): 113-116
- [16] Pei H, Sutton AK, Burnett KH, et al. AVP neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus regulate feeding[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(2): 209-215
- [17] Arcamone N, D'Angelo L, de Girolamo P, et al. Orexin and orexin receptor like peptides in the gastroenteric tract of Gallus domesticus: An immunohistochemical survey on presence and distribution[J]. *Res Vet Sci*, 2014, 96(2): 234-240
- [18] Pissios P, Bradley RL, Maratos-Flier E. Expanding the scales: the multiple roles of MCH in regulating energy balance and other biological functions[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(6): 606-620
- [19] Kerbel B, Unniappan S. Nesfatin-1 suppresses energy intake, co-localises ghrelin in the brain and gut, and alters ghrelin, cholecystokinin and orexin mRNA expression in goldfish [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(2): 366-377
- [20] Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cep L types of the rat gastric oxyntic mucosa [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1): 232-238
- [21] Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cep Ls co-localize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4): 643-648