

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.13.008

Nesfatin-1 及 MCH 对大鼠胃酸分泌和胃运动的影响 *

付丹丹^{1,2} 王 程¹ 郭菲菲¹ 孙向荣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 274000)

摘要 目的: 本实验主要探究 nesfatin-1 对胃运动和胃酸分泌的影响, 以及弓状核(ARC)-下丘脑外侧区(LHA)nesfatin-1 神经通路在该过程中的作用。**方法:** 采用逆行追踪和免疫组织化学染色实验观察 ARC-LHA nesfatin-1 神经通路的构成; 在体胃运动实验观察 nesfatin-1 对胃运动的影响以电刺激 ARC 对胃运动的影响; 采用幽门结扎法测量胃液和胃酸分泌量。**结果:** LHA 微量注射 nesfatin-1 抑制胃运动和胃酸分泌, 但是预先注射黑色素浓集激素(MCH)受体拮抗剂 PMC-3881-PI 减弱 nesfatin-1 对胃运动和胃酸分泌的抑制作用。电刺激 ARC 后, 胃收缩幅度和频率显著增强, 胃酸分泌明显增多。nesfatin-1 抗体或 PMC-3881-PI 对电刺激 ARC 诱导的胃运动没有显著影响, 但是能够改变电刺激 ARC 诱导的胃酸分泌。**结论:** ARC-LHA 间 nesfatin-1 通路可调控大鼠胃运动和胃酸分泌, 并且黑色素浓集激素也参与调节该过程。

关键词: Nesfatin-1; 下丘脑外侧区; 弓状核; 胃运动; 胃酸分泌; 黑色素浓集激素

中图分类号: R-33; R338.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)13-2442-06

The Effect of Nefatin-1 and MCH on Gastric Motility and Gastric Acid Secretion in Rats*

FU Dan-dan^{1,2}, WANG Cheng¹, GUO Fei-fei¹, SUN Xiang-rong¹, XU Luo^{1Δ}

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

2 Heze Medical College, Heze, Shandong, 274000, China)

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to investigate the effects of nesfatin-1 on gastric motility and gastric acid secretion and the role of nesfatin-1 neural pathway in the arcuate nucleus (ARC)-the lateral hypothalamic area (LHA) in this process. **Methods:** The retrograde tracing and immunohistochemical staining was used to observe the projection of nesfatin-1 nerve fibers. The effect of nesfatin-1 or electric stimulation of the Arc on the amplitude and frequency of gastric contraction was observed by Gastric motility recording in vivo. Pylorus ligation was used to measure gastric secretion volume and acid output. **Results:** Administration of nesfatin-1 into LHA could inhibit gastric motility and gastric acid secretion. however pretreatment with PMC-3881-PI could attenuate the inhibitory effect of nesfatin-1 on gastric motility and gastric acid secretion. Electrical stimulation of Arc promoted the gastric motility and gastric secretion Nesfatin-1 antibody or PMC-3881-PI had no significant effect on Arc stimulation-induced gastric motility, but was able to alter Arc stimulation-induced gastric acid secretion. **Conclusion:** The nesfatin-1 pathway between ARC-LHA regulates gastric motility and gastric acid secretion in rats, and melanin-concentrating hormone is also involved in regulating this process.

Key words: Nesfatin-1; The lateral hypothalamic area; Arcuate nucleus ; Gastric motility; Gastric acid secretion; Melanin-concentrating hormone

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R338.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)13-2442-06

前言

Nesfatin-1 是由前体 NEFA/nucleobindin 2 (NUCB2)裂解产生的一种厌食性神经肽^[1]。Nesfatin-1 广泛分布于前脑, 后脑, 脑干, 脊髓等神经元中, 其主要参与摄食和能量平衡的调节^[1-3]。nesfatin-1 也广泛分布于外周组织中, 例如胃组织和脂肪组织等^[1]。曾有文献报道, nesfatin-1 抑制啮齿类动物的摄食量^[4]。另外 nesfatin-1 还参与调节大鼠胃运动^[5,6]。动物的侧脑室注射 nesfatin-1 后出现胃运动指数(MI)的改变, 胃窦部的 MI 降低,

然而十二指肠自注射药物到开始出现类似 III 期收缩的时间延长。Nesfatin-1 对胃十二指肠运动指数的影响机制尚不清楚。

黑色素浓集激素(MCH)最初是在鲑鱼垂体中分离出的一种神经肽, 并被认为是与诱导皮肤变黑的神经肽- α -黑素细胞刺激素(α -MSH)有着相反作用。现在, MCH 与多种大脑功能有关, 例如食物摄入、能量平衡、压力反应、焦虑、睡眠/觉醒周期、记忆和奖赏等活动^[7-11]。但是关于 MCH 对胃传入信息和胃动力的作用知之甚少。下丘脑外侧区(LHA)是重要的脑区域, 可参与调节多种生理功能, 包括: 摄食、奖赏行为、以及一些自

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81270460)

作者简介: 付丹丹(1985-), 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: 954125381@qq.com

Δ 通讯作者: 徐璐, E-mail: xu.luo@163.com

(收稿日期: 2017-12-28 接受日期: 2018-01-31)

主功能^[12]。

在 LHA 不同的神经元群体中发现了神经肽 orexin 和 MCH,这些神经元的神经纤维投射到不同的脑区,参与调节多种生理功能,其中包括摄食、能量平衡、以及奖赏行为^[13]。综合以上研究发现,nesfatin-1 神经元在 LHA 和 ARC 中均有表达,同时在 LHA 和 ARC 中的 nesfatin-1 神经元之间存在突触联系,但是 nesfatin-1 对胃运动的调节作用尚不明确。因此,在本实验中,我们主要研究 ARC 和 LHA 之间是否存在 nesfatin-1 免疫阳性神经纤维投射,并且进一步探讨 nesfatin-1 对胃运动和胃酸分泌的影响,以及 ARC 是否参与调控该过程。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 Wistar 大鼠,体质量在 250-300 g 之间,所有大鼠均在室温(25±2℃)、昼夜循环光照(08:00 至 20:00)的环境下饲养,给予实验室标准饮食,自由进食和饮水。所有动物实验均严格按照《青岛大学实验动物保护和使用管理办法》执行。

1.2 下丘脑核团置管

大鼠禁食过夜,腹腔注射 10%水合氯醛麻醉(3 mL/Kg)后固定于脑立体定位仪,参考 Paxinos & Watson 脑图谱定位 LHA^[14](前囟前:1.3-2.3 mm;旁开:1.5-2.5 mm;颅骨下:8.0-9.0 mm)及 ARC(前囟后 2.12-4.3 mm,旁开 0.2-0.5 mm,颅骨下 9.8-10.3 mm),向 LHA 植入一不锈钢套管,向 ARC 植入一单电极刺激器。

1.3 逆行追踪与免疫组织化学实验

大鼠腹腔注射 10%水合氯醛腹腔麻醉后,固定于脑立体定位仪上。微量进样器向 LHA 内缓慢注射 0.2 μL 3% (w/v) 荧光金(FG)^[14]。饲养 7 天后,灌注固定制作厚度为 15 μm 的冰冻切片。选取合适脑切片进行 nesfatin-1 免疫荧光染色。用 BX50 显微镜和 DP50 数码相机对结果进行拍照。

1.4 清醒大鼠胃运动记录

选取 30 只大鼠,随机分为 6 组,分别向 LHA 内注射 0.5 μL nesfatin-1 (10 pmol, n = 5), 0.5 μL MCH (200 pmol, n = 5), 0.5 μL PMC-3881-PI (800 pmol, n = 5), 0.5 μL 混合液(10 pmol nesfatin-1 + 800 pmol PMC-3881-PI, n = 5),或者 0.5 μL 混合液(10 pmol nesfatin-1 + 200 pmol MCH, n = 5),对照组(n=5)注射等量的 0.9%生理盐水。大鼠经腹腔注射 10%水合氯醛(3 mL/Kg)麻醉后置于脑立体定位仪(Narashige SN-3),脑室置管后,根据先前文献的方法将应力传感器植入胃内^[15]。术后大鼠恢复三天再进行下一步实验。胃运动实验开始前,大鼠禁食过夜但不限制饮水,给药前先记录 30 min 大鼠胃收缩波幅度与频率,给药后记录 60 min。

1.5 电刺激 ARC 对胃运动的影响

选取 30 只大鼠,随机分为 6 组(n=5):假电刺激组(SS),电刺激组(ES),nesfatin-1 抗体 + ES 组,nesfatin-1 抗体 + SS 组,PMC-3881-PI + ES 组,PMC-3881-PI 组 + SS 组。将单极刺激电极植入到 ARC 用于电刺激,电刺激 ARC 参数:0.5 ms 波宽,20 μA 强度,50 Hz 频率,持续 10 s。对照组大鼠给予假电刺激,假电刺激的实验程序与电刺激一致,但是无电流通过电极。在 LHA 内注射 0.5 μL 0.9%的生理盐水,正常兔血清,nesfatin-1

抗体,800 pmol PMC-3881-PI 后进行电刺激。

1.6 胃酸分泌的测量

观察大鼠胃酸分泌的改变分为 2 部分,第 1 部分观察 LHA 内注射 nesfatin-1 对大鼠胃酸分泌的影响,所采用的分组情况与 1.4 中分组一致;第 2 部分观察电刺激 ARC 对大鼠胃酸分泌的影响,选取 36 只大鼠,随机分为 9 组(n=4):假电刺激组(SS);电刺激组(ES);正常兔血清 + ES 组;MCH 抗体 + ES 组;nesfatin-1 抗体 + ES 组;NS + ES 组;PMC-3881-PI + ES 组;正常兔血清 + NS + ES;MCH 抗体 + PMC-3881-PI + ES 组。

采用幽门结扎法测定大鼠胃酸分泌量^[16]。大鼠禁食 12 小时后腹腔注射戊巴比妥(50 mg/kg)麻醉,通过十二指肠向胃内插入双腔套管后分别结扎食管贲门端及十二指肠幽门端,通过双腔套管向胃中缓慢注射 50 mL 的生理盐水洗胃。根据分组分别向大鼠 LHA 微量注射 nesfatin-1 或电刺激 ARC,1 h 后开始收集胃内容物,称取 1 g 胃内容物,双蒸水定容至 100 mL,加入 1 mL 酚酞指示液后 0.01 mol/L NaOH 滴定至红色消失,记录所消耗的 NaOH 溶液的量。计算出胃内容物的浓度。胃酸分泌量/μmol = 胃内容物总质量/g × 胃内容物的浓度/(μmol/g)。

1.7 统计学分析

实验数据均 mean ± SD 表示,并用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,两组间比较采用 T 检验或单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠 ARC-LHA nesfatin-1 神经通路

在 LHA 中注射 FG,7 天后在 ARC 发现 FG 阳性神经元(图 1A),在同一切片上进行 nesfatin-1 免疫荧光染色,荧光显微镜下可见红色荧光 nesfatin-1 免疫阳性神经细胞(图 1B),其中,部分 nesfatin-1 免疫阳性神经细胞也被 FG 标记(图 1C)。这些结果表明 ARC 内 nesfatin-1-IR 神经元发出神经纤维可投射至 LHA。

2.2 LHA 内注射 nesfatin-1 对胃运动的影响

与生理盐水组相比,大鼠 LHA 内注射 nesfatin-1 可显著降低胃运动收缩频率和幅度($P < 0.01$,图 2A,B)。注射 nesfatin-1 5 min 后,胃收缩频率和幅度开始下降,大约在 10-15 min 下降达到峰值(图 2A,B)。注射 MCH 受体拮抗剂 PMC-3881-PI 可减弱 nesfatin-1 对大鼠胃运动的抑制作用,这表明 nesfatin-1 对胃运动的调控可能涉及 MCH 信号通路。

与生理盐水组相比,LHA 内注射 MCH,大鼠胃运动的收缩频率和幅度明显增强($P < 0.01$,图 2A,B)。与单独注射 MCH 组相比,LHA 内注射 nesfatin-1 和 MCH 的混合物对大鼠胃运动的促进作用减弱($P < 0.05-0.01$,图 2A,B),进一步表明了 MCH 信号通路可参与 nesfatin-1 对胃运动的调控。单独注射生理盐水或者 PMC-3881-PI 对胃运动收缩幅度和频率没有显著影响($P > 0.05$,图 2A,B)。

2.3 电刺激 ARC 对胃运动的影响

电刺激 ARC 3 min 后,胃收缩幅度和频率开始增加,大约在 13 min 增加达到峰值(ES 组 vs. SS 组, $P < 0.01$,图 3A,B)。与 ES 组相比,LHA 内注射 nesfatin-1 抗体后,再进行电刺激 ARC,大鼠胃收缩幅度和频率无明显差异($P > 0.05$,图 3A,B),

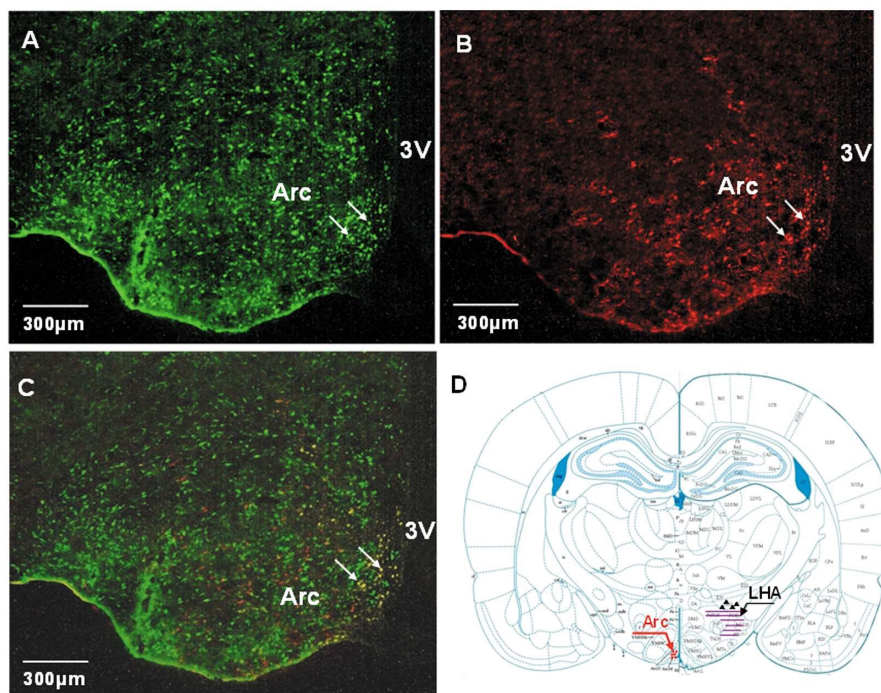


图1 大鼠 ARC FG 标记的神经元和 nesfatin-1 免疫阳性神经元

A: FG 标记的神经元; B: nesfatin-1 免疫阳性神经元; C: 被 FG 标记的神经元部分呈现 nesfatin-1 免疫阳性; D: ARC 和 LHA 的在大鼠脑中的位置

Fig. 1 Colabeled FG and nesfatin-1-IR neurons in Arc

A: FG-labeled neurons; B: nesfatin-1-IR neurons; C: FG-labeled cells and nesfatin-1 containing neurons in Arc; D Location of the Arc and LHA.

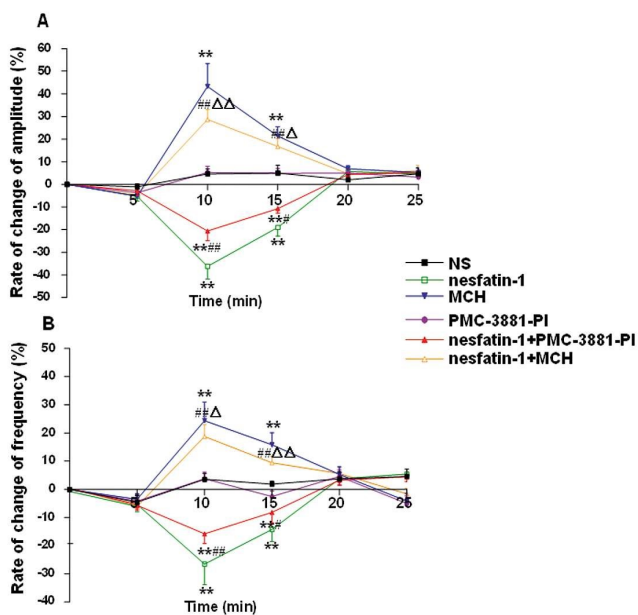


图2 LHA 内 nesfatin-1 和 MCH 对胃收缩幅度(A)和频率(B)的影响

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与生理盐水组相比; $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$, 与 nesfatin-1 组相比; $^{\Delta}P < 0.05$, 与 MCH 组相比

Fig. 2 Effects of nesfatin-1 and MCH on the amplitude (A) and frequency (B) of gastric contraction in the LHA

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with NS group; $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$, compared with nesfatin-1 group; $^{\Delta}P < 0.05$, compared with MCH group

表明 Arc 释放至 LHA 中的 nesfatin-1 在调控胃动力方面的作用微乎其微。此外注射 PMC-3881-PI 也不会影响电刺激 ARC 对胃运动的作用($P > 0.05$, 图 3A, B)。

2.4 LHA 内注射 nesfatin-1 对胃酸分泌的影响

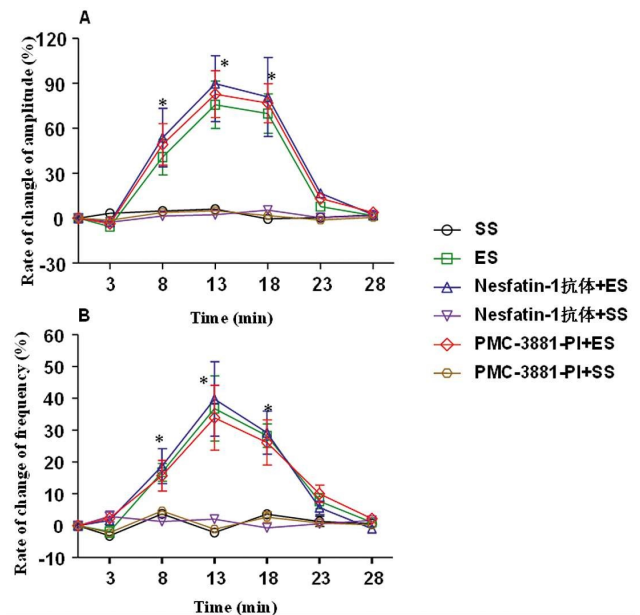


图3 电刺激 ARC 对大鼠胃收缩幅度(A)和频率(B)的影响

* $P < 0.01$, 与 SS 组相比。ES: 电刺激; SS: 假电刺激

Fig. 3 Effects of electrical stimulation of Arc on the amplitude (A) and frequency (B) of gastric contraction.

* $P < 0.01$, compared with SS group. ES: electrical stimulation; SS: sham stimulation.

与生理盐水组(0.5 μ L 0.9% 的生理盐水, $n=5$)相比, LHA 内注射 0.5 μ L nesfatin-1 (1.0 pmol, $n=5$) 可显著降低大鼠胃液和胃酸分泌($P < 0.05$, 图 4A, B), 然而注射 0.5 μ L 的 MCH 可显著增加大鼠胃液和胃酸分泌($P < 0.01$, 图 4A, B)。与 nesfatin-1

组相比, nesfatin-1 + PMC-3881-PI 组 (0.5 μ L, 1.0 pmol nesfatin-1 + 500 pmol PMC-3881-PI, $n = 5$) 大鼠胃液和胃酸分泌量显著增加 ($P < 0.05$, 图 4A, B), 这可能是由于 MCH 受体拮抗剂 PMC-3881-PI 的作用。nesfatin-1 + MCH 组 (0.5 μ L, 1.0 pmol nesfatin-1 + 150 pmol MCH, $n = 5$) 的大鼠胃液和胃酸分泌量均

高于 nesfatin-1 组 ($P < 0.01$, 图 4A, B), 但是确低于 MCH 组 (150 pmol, $n = 5$, $P < 0.01$, 图 4A, B)。与生理盐水组相比, LHA 内单独注射 PMC-3881-PI (500 pmol, $n = 5$) 对大鼠胃酸分泌没有显著影响 ($P > 0.05$, 图 4A, B)。以上实验数据表明, MCH 信号通路可能参与 nesfatin-1 对大鼠胃酸分泌的调控。

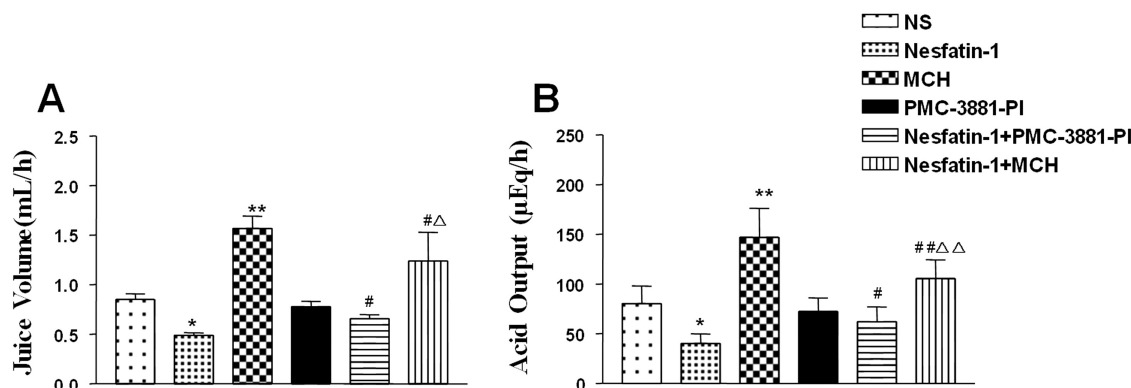


图 4 LHA 微量注射 nesfatin-1 和 MCH 对大鼠胃液量 (A) 和胃酸分泌 (B) 的影响

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与生理盐水组相比; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, 与 nesfatin-1 组相比; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, 与 MCH 组相比

Fig. 4 The effect of nesfatin-1 and MCH treatment to LHA on gastric secretion volume (A) and acid output (B).

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with NS group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with nesfatin-1 group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, compared with MCH group

2.5 电刺激 ARC 对胃酸分泌的影响

与 SS 组大鼠相比, 电刺激 ARC 可显著增加大鼠胃液和胃酸分泌 ($P < 0.01$, 图 5A, B)。LHA 内微量注射 0.5 μ L nesfatin-1 的抗体, 电刺激 ARC 对胃液和胃酸分泌的促进作用显著增强 (nesfatin-1 抗体 + ES 组 vs 正常兔血清 + ES 组, $P < 0.01$, 图 5A, B)。LHA 内预先注射 0.5 μ L PMC-3881-PI (500 pmol), 电刺激 ARC 对胃液和胃酸分泌的促进作用显著减弱 (PMC-3881-PI+ES vs NS+ES, $P < 0.01$, 图 5A, B)。此外, 与 ES

组相比, LHA 内预先注射 0.25 μ L PMC-3881-PI (500 pmol) 和 0.25 μ L MCH 抗体混合液后, 电刺激 ARC 对胃液和胃酸分泌的促进作用显著降低 ($P < 0.01$, 图 5A, B)。这些结果表明电刺激 ARC 可能导致 MCH 的释放。我们进一步探究了 MCH 抗体对电刺激 ARC 诱导的胃酸分泌的影响。在实验中观察到胃液和胃酸分泌量显著降低 ($P < 0.01$, 图 5A, B; MCH 抗体 + ES 组 vs 正常兔血清 + ES 组)。单独注射正常兔血清, MCH 抗体, nesfatin-1 抗体对胃酸分泌量没有明显的影响。

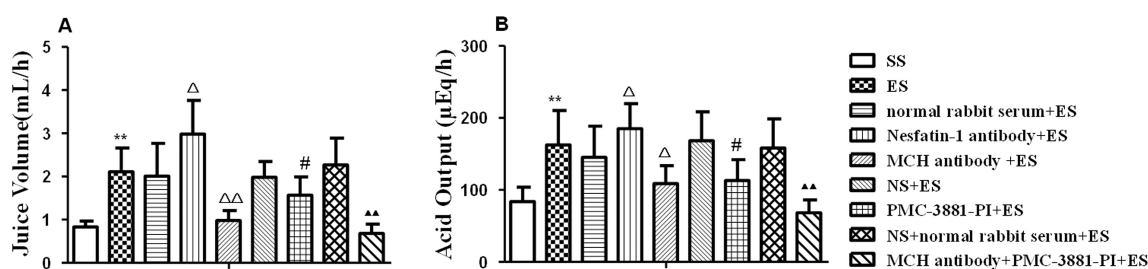


图 5 电刺激 ARC 对胃液量 (A) 和胃酸分泌 (B) 的影响

** $P < 0.01$, 与 SS 组相比; # $P < 0.05$, 与 NS+ES 组相比; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, 与正常兔血清 + ES 组相比; $\Delta\Delta P < 0.01$, 与正常兔血清 + NS+ES 组相比。ES: 电刺激; SS: 假电刺激

Fig. 5 Effects of electrical stimulation of Arc on gastric secretion volume (A) and acid output (B)

** $P < 0.01$, compared with SS group; # $P < 0.05$, compared with NS + ES group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, compared with normal rabbit serum + ES group; $\Delta\Delta P < 0.01$, compared with NS + normal rabbit serum + ES group. ES: electrical stimulations; SS: sham stimulation

3 讨论

外源性 nesfatin-1 参与调控胃传入信息, 并且 MCH 信号通路也可能参与此过程。ARC 中 nesfatin-1 免疫阳性神经元可投射至 LHA, 参与调节胃传入信息处理。在当前研究中, 我们还发现 LHA 内 nesfatin-1 抑制大鼠胃运动和胃酸分泌, 然而 MCH 却有着相反的作用。MCH 信号通路可能参与 Nesfatin-1

对胃运动中的调控。与上述结果相反, 电刺激 ARC 后, 释放到 LHA 中的 nesfatin-1 可能不参与调控胃运动, 但是却能够参与调节胃酸分泌。此外, 逆行追踪和免疫组织化学实验结果表明在 ARC 中发现 nesfatin-1 / NUCB2 / FG 双标记神经元。以上实验数据表明, LHA 可参与调控胃运动以及胃传入信息, 并且 ARC 在该过程中也发挥了特定的作用。

LHA 是一个大而不均匀的脑区, 是下丘脑最广泛相连的

区域之一。正是因为这种特性,LHA 可接受大量内部和外部的传入信息,并调节骨骼肌运动,认知,自主活动和内分泌功能等机体活动^[13,17,18]。LHA 调节摄食和能量消耗^[19-22]。电损毁 LHA 可减少摄食量,然而电刺激 LHA 增加摄食量。

MCH 是一种含有 17-氨基酸的神经肽,最初是从鲑鱼脑垂体分离出来的,它参与控制皮肤色素沉着^[23]。在哺乳动物中,MCH 主要是由 LHA 内神经元合成,其经较大的前体分子 pre-pro-MCH 翻译后切割产生。MCH 主要参与能量平衡,摄食,焦虑,睡眠状态以及心血管系统等活动的调节^[24-27]。还有研究表明,大鼠脑室系统注射高剂量 MCH 可诱导自由进食大鼠摄食,室旁核(PVN)注射低剂量 MCH 也可增加摄食量^[24]。在本研究中我们发现 LHA 内微量注射 MCH 促进大鼠胃运动和胃酸分泌。这表明 LHA 中 MCH 参与了胃肠道传入信息和胃功能的调节。MCH 如何与其他神经元相互作用发挥该效应,目前正在研究中。

Nesfatin-1 是一个含有 82 个氨基酸的神经肽,是对 NUCB2 的 N-末端翻译加工所产生的,最初是在下丘脑中发现并且参与调控摄食。成年大鼠侧脑室注射 nesfatin-1 显著抑制摄食^[1]。nesfatin-1 在缺乏功能性瘦素受体的 Zucker fa / fa 大鼠中表现出厌食的作用^[28]。曾有文献报道中枢注射 α -MSH 可提高 NUCB2 基因的表达^[1]。此外中枢预先注射黑皮质素 3/4 受体拮抗剂 SHU9119 可完全消除 nesfatin-1 对摄食的抑制作用,这表明 nesfatin-1 发挥厌食作用可能通过黑皮质素受体信号通路^[1,29,30]。在当前实验中,我们主要研究了 nesfatin-1 胃功能的影响以其潜在调节机制。我们的研究表明,LHA 内微量注射 nesfatin-1 可显著降低大鼠的胃收缩幅度和频率,预先注射 MCH 受体 1 拮抗剂 PMC-3881-PI,nesfatin-1 对胃运动的抑制作用可被部分阻断。我们从实验结果推测,LHA 内 nesfatin-1 结合 MCH,并通过 MCH 受体信号通路共同参与调控胃运动。

ARC 是下丘脑中另一个参与调节摄食和能量平衡的脑区。ARC 内的神经元发出神经纤维投射到其他脑区,在能量平衡的信息整合过程中发挥着重要的作用^[31]。通过逆行追踪和免疫组织化学实验结果表明,nesfatin-1R 神经元在 ARC 中表达,发出神经纤维投射到 LHA。在本实验中,LHA 内预先注射 nesfatin-1 抗体对电刺激 ARC 诱导的促胃运动的作用没有显著影响。电刺激 ARC 可促使内源性 nesfatin-1 从 ARC 释放至 LHA,从而参与调节胃酸分泌。胃酸分泌的调控空涉及到许多神经和内分泌信号的整合^[32-33]。神经调节因素包括迷走神经和交感神经通路等。内分泌调节因素则涉及胃激素、胃泌素、生长抑素以及组胺的释放。

在本研究中发现 LHA 内预先注射 nesfatin-1 抗体可增强电刺激 ARC 诱导的胃酸分泌,但是对电刺激诱导的胃运动没有显著影响。这种现象有两个可能的原因。第一,电刺激导致神经递质或者神经调质的释放,从而参与胃运动,例如:促胰液素,胃抑制肽或胃泌素,胃动素,乙酰胆碱等。这些神经递质的作用可能会弱化 nesfatin-1 的作用。另一个原因是 nesfatin-1 对胃酸分泌的调控比胃运动的更加敏感。其他可能的原因尚未被发现。

我们目前的研究结果表明,LHA 内注射 nesfatin-1 能够增

强电刺激 ARC 诱导的胃液和胃酸分泌,由于我们发现 ARC 中 nesfatin-1 神经元发出神经纤维投射到 LHA,电刺激 ARC 诱导 nesfatin-1 释放至 LHA,从而抑制胃酸分泌。预注射 MCH 受体拮抗剂 PMC-3881-PI 或者 MCH 抗体,电刺激 ARC 对胃酸分泌的促进作用显著减弱。这些实验结果提示,MCH 信号通路可能参与调控电刺激 ARC 诱导的胃酸分泌。

简言之,nesfatin-1 参与调节胃运动和胃酸分泌。许多下丘脑核团与胃功能调节密切相关,并且与脑干或者更高皮质中心相互作用,LHA,ARC 之间的相互作用是调控胃运动和胃酸分泌的关键^[34]。ARC 可与下丘脑其他核团相互作用,例如背内侧核(DMN)和腹内侧下丘脑核(VMN)。这些下丘脑核团直接或者间接投射到迷走神经复合体,并通过迷走神经的传出神经调节胃功能。因此,在本研究中发现,LHA 内 nesfatin-1 参与调节胃运动、胃酸分泌,并且电刺激 ARC 均可影响以上作用。

参考文献(References)

- [1] Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, et al. A role of nesfatin-1/ NUCB2 in dehydration-induced anorexia [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(2): R225-236
- [2] Goebel-Stengel M, Wang L. Central and peripheral expression and distribution of NUCB2/nesfatin-1 [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(39): 6935-6940
- [3] Maejima Y, Kumamoto K, Takenoshita S, et al. Projections from a single NUCB2/nesfatin-1 neuron in the paraventricular nucleus to different brain regions involved in feeding [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(9): 4723-4731
- [4] 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
- [5] Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms [J]. *J Surg Res*, 2015, 193(2): 111-118
- [6] 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
- [7] Chung S, Parks GS, Lee C, et al. Recent updates on the melanin-concentrating hormone (MCH) and its receptor system: lessons from MCH1R antagonists [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 43(1): 115-121
- [8] Marsh DJ, Weingarth DT, Novi DE, et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptordeficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(5): 3240-3245
- [9] Naufahu J, Cunliffe AD, Murray JF. The roles of melanin-concentrating hormone in energy balance and reproductive function: Are they connected?[J]. *Reproduction*, 2013, 146(5): R141-150
- [10] Blouin AM, Siegel JM. Relation of melanin concentrating hormone levels to sleep, emotion and hypocretin levels[J]. *Sleep*, 2013, 36(12): 1777
- [11] Sherwood A, Wosiski-Kuhn M, Nguyen T, et al. The role of melanin-concentrating hormone in conditioned reward learning [J]. *Eur J Neurosci*, 2012, 36(8): 3126-3133

- [12] Seoane-Collazo P, Fernø J, Gonzalez F, et al. Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis [J]. *Endocrine*, 2015, 50(2): 276-291
- [13] Berthoud HR, Munzberg H. The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs: from electrical self-stimulation to opto-genetics[J]. *Physiol Behav*, 2011, 104(1): 29-39
- [14] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates[M]. San Diego, CA: Academic Press Inc; 2007
- [15] Guo F, Xu L, Sun X, et al. The paraventricular nucleus modulates thyroidal motilin release and rat gastric motility [J]. *J Neuroendocrinol*, 2011, 23(9): 767-777
- [16] Nobuhiko T, Toshikatsu O, Hiroto Y, et al. Stimulation of gastric acid secretion by centrally administered orexin-A in conscious rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 254(3): 623-637
- [17] Jalewa J, Joshi A, McGinnity TM, et al. Neural circuit interactions between the dorsal raphe nucleus and the lateral hypothalamus: an experimental and computational study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): 1-16, e88003
- [18] Burdakov D, Karnani MM, Gonzalez A. Lateral hypothalamus as a sensor-regulator in respiratory and metabolic control [J]. *Physiol Behav*, 2013, 121(3): 117-124
- [19] Gong Y, Xu L, Guo F, et al. Effects of ghrelin on gastric distension sensitive neurons and gastric motility in the lateral septum and arcuate nucleus regulation[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(2): 219-230
- [20] Mecawi Ade S, Ruginsk SG, Elias LL et al. Neuroendocrine Regulation of Hydromineral Homeostasis[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(3): 1465-1516
- [21] Delgado MJ, Cerdá-Reverter JM, Soengas JL. Hypothalamic Integration of Metabolic, Endocrine, and Circadian Signals in Fish: Involvement in the Control of Food Intake [J]. *Front Neurosci*, 2017 [Epub ahead of print]
- [22] Fetissov SO, Lucas N, Legrand R. Ghrelin-Reactive Immunoglobulins in Conditions of Altered Appetite and Energy Balance [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 10[Epub ahead of print]
- [23] Takahashi K, Ohba K, Kaneko K. Ubiquitous expression and multiple functions of biologically active peptides [J]. *Peptides*, 2015, 72(2): 184-191
- [24] Barson JR, Morganstern I, Leibowitz SF. Complementary roles of orexin and melanin-concentrating hormone in feeding behavior[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013(5): 983964
- [25] Monti JM, Lagos P, Jantos H, et al. Increased REM sleep after intra-locus coeruleus nucleus microinjection of melanin-concentrating hormone (MCH) in the rat [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 56(6): 185-188
- [26] Johansson A. Evolution of physicochemical properties of melanin concentrating hormone receptor 1 (MCHr1) antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(19): 4559-4564
- [27] Farr OM, Tsoukas MA, Mantzoros CS. Leptin and the brain: influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders[J]. *Metab Clin Exp*, 2015, 64(3): 114-130
- [28] Jacquier M, Soula HA, Crauste F. A mathematical model of leptin resistance[J]. *Math Biosci*, 2015, 267(3): 10-23
- [29] Yosten GL, Samson WK. Neural circuitry underlying the central hypertensive action of nesfatin-1: melanocortins, corticotropin-releasing hormone, and oxytocin[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 306(10): R722-777
- [30] Wernecke K, Lamprecht I, Jöhren O, et al. Nesfatin-1 increases energy expenditure and reduces food intake in rats[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(7): 1662-1668
- [31] Cone RD, Cowley MA, Butler AA, et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25: S63-67
- [32] Rao M, Gershon MD. Neurogastroenterology: The dynamic cycle of life in the enteric nervous system [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 453-454
- [33] McMenamin CA, Travagli RA, Browning KN. Inhibitory neurotransmission regulates vagal efferent activity and gastric motility [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(12): 1343-1350
- [34] Dore R, Levata L, Gachkar S, et al. The thermogenic effect of nesfatin-1 requires recruitment of the melanocortin system [J]. *J Endocrinol*, 2017, 235(2): 111-122

(上接第 2468 页)

- [29] Morgantini C, Meriwether D, Baldi S, et al. HDL lipid composition is profoundly altered in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic vascular disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 594-599
- [30] Calanna S, Scicali R, Di Pino A, et al. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 670-676
- [31] Alshehry ZH, Mundra PA, Barlow CK, et al. Plasma Lipidomic Profiles Improve on Traditional Risk Factors for the Prediction of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Circulation*, 2016, 134(21): 1637-1650
- [32] Kjellqvist S, Klose C, Surma MA, et al. Identification of Shared and Unique Serum Lipid Profiles in Diabetes Mellitus and Myocardial Infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(12): e004503
- [33] 郑利平. 血清游离脂肪酸、胱抑素 C 与 II 型糖尿病肾病关系研究 [J]. *现代预防医学*, 2014, 41(1): 128-133
- Zheng Li-ping. The expression of free fatty acid and cystatin C in patients with diabetic nephropathy and its clinical significance [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2014, 41(1): 128-133