

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.004

## 中枢 nesfatin-1 对大鼠夜间摄食和胃排空的影响 \*

赵玉娟<sup>1,2</sup> 胡沙沙<sup>1</sup> 逢明杰<sup>3</sup> 祝海<sup>3</sup> 郭菲菲<sup>1</sup> 孙向荣<sup>1</sup> 王萍<sup>3</sup> 徐璐<sup>1,Δ</sup>

(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 274031;

3 青岛市立医院 山东 青岛 266011)

**摘要 目的:**观察中枢 nesfatin-1 对大鼠夜间摄食和胃排空的影响。**方法:**大鼠经腹腔注射硫酸仲丁巴比妥 (100~150 mg/kg) 麻醉, 侧脑室、第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 或 CRF 受体拮抗剂 astressin-B 或 astressin2-B, 观察对摄食、胃排空的影响。**结果:**侧脑室注射 nesfatin-1 后大鼠第 3-6 h 夜间进食量 ( $t=3.05\sim3.58, P<0.01$ ) 和 3 h 和 6 h 的累积进食量 ( $t=5.90\sim12.1, P<0.01$ ) 明显减少, nesfatin-1 的该抑制效应可被预先侧脑室注射 astressin-B 或 astressin2-B 阻断 ( $t=1.06\sim2.22, P<0.05$ )。第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 后大鼠夜间摄食量在第 1 h 就明显减少 ( $t=2.59\sim6.26, P<0.05\sim0.01$ ), 持续减少至 5-6 h ( $t=1.69\sim7.42, P<0.05\sim0.01$ )。侧脑室注射不同剂量 nesfatin-1 (0.05 或 0.5  $\mu\text{g}$ ) 20 min 后 GE 率明显降低, 且随注射剂量增大, GE 率越低 ( $t=3.25\sim4.67, P<0.01$ )。若预先给予大鼠 CRF 受体拮抗剂 astressin2-B (30  $\mu\text{g}$ ) 再注射 nesfatin-1 (0.5  $\mu\text{g}$ ), nesfatin-1 抑制大鼠胃排空效应明显减弱 ( $t=2.45\sim2.85, P<0.05$ )。禁食 24 h 后再喂食 2 h, 大鼠下丘脑中 nesfatin-1 表达明显增加 ( $t=2.87, P<0.05$ ), 禁食 24 h 后血浆 nesfatin-1 水平明显降低 ( $t=1.51, P<0.05$ )。**结论:**Nesfatin-1 抑制摄食作用可能由 nesfatin-1 和 CRF2 信号系统共同调节。

**关键词:**Nesfatin-1; 胃排空; 夜间摄食; 侧脑室注射; 下丘脑

**中图分类号:** Q95-3; R589 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)07-1213-04

## The Effects of Central Nesfatin-1 on Dark-Phase Food Intake and Gastric Emptying\*

ZHAO Yu-juan<sup>1,2</sup>, HU Sha-sha<sup>1</sup>, PANG Ming-jie<sup>3</sup>, ZHU Hai<sup>3</sup>, GUO Fei-fei<sup>1</sup>, SUN Xiang-rong<sup>1</sup>, WANG Ping<sup>3</sup>, XU Luo<sup>1,Δ</sup>

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

2 Medical College of Heze, Heze, Shandong, 274031, China;

3 Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, 266011, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of central nesfatin-1 on dark-phase food intake and gastric emptying. **Methods:** Rats were anesthetized with sulfuric acid butabarbital. Nesfatin-1 or corticotrophin releasing factor (CRF) receptor antagonist was injected into the lateral ventricle (intracerebroventricular, i.c.v.) or the fourth ventricle (4v.) or the cisterna magna (intracisternal, i.c.) to investigate the changes of food intake and gastric emptying. **Results:** After i.c.v. injection of nesfatin-1 (0.05  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ), the dark-phase food intake ( $t=3.05\sim3.58, P<0.01$ ) from 3 h to 6 h and the cumulative food intake on 3h and 6 h ( $t=5.90\sim12.1, P<0.01$ ) was obviously decreased. The anorexigenic action of nesfatin-1 was abolished by CRF1/CRF2 antagonist astressin-B or the CRF2 antagonist astressin2-B. After 4.v injection (0.05  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) or i.c. injection (0.5  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) of nesfatin-1, the dark-phase food intake was decreased significantly at 1 h ( $t=2.59\sim6.26, P<0.05\sim0.01$ ), and continued to 5-6 h ( $t=1.69\sim7.42, P<0.05\sim0.01$ ). After 20 min of i.c.v injection of nesfatin-1 (0.05 or 0.5  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ), the GE was obviously decreased ( $t=3.25\sim4.67, P<0.01$ ) with the dose of injection. Nesfatin-1 (0.5  $\mu\text{g}$ ) injection after the CRF receptor antagonist, the effect of nesfatin-1 on GE obviously reduced. A 2 h refeeding after 24 h food deprivation significantly increased the number of nesfatin-1 neurons in the hypothalamus ( $t=2.87, P<0.05$ ). The plasma nesfatin-1 level was significantly decreased ( $t=1.51, P<0.05$ ) fasting for 24 h. **Conclusion:** These data indicate that the effects of nesfatin-1 on food intake may be regulated by nesfatin-1 and the CRF pathways.

**Key words:** Nesfatin-1; Gastric emptying; Dark-phase food intake; Intracerebroventricular injection; Hypothalamus

**Chinese Library Classification(CLC):** Q95-3; R589 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2015)07-1213-04

## 前言

Nesfatin-1 是下丘脑和脑中新发现的一种分泌性肽<sup>[1]</sup>, 是

由核组蛋白 2 (nucleobindin2, NUCB2) N 端水解产生的片段。Nesfatin-1 是一种饱食分子, 其不仅能抑制摄食, 也可降低体重<sup>[2,3]</sup>。研究发现, Nesfatin-1 可使大鼠食欲降低, 摄食减少, 动用

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81100260; 81270460; 81300281; 31071014; 81470815); 青岛市科技局项目 (13-1-4-170-jch; 14-2-3-3-nsh)

作者简介: 赵玉娟 (1979-), 女, 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: sdhzweww@163.com

Δ 通讯作者: 徐璐, E-mail: xu.luo@163.com

(收稿日期: 2014-08-09 接受日期: 2014-08-30)

体内脂肪增加,胰岛素分泌液增加,这些都有助于治疗肥胖和糖尿病<sup>[4]</sup>。NUCB2/ nesfatin-1 主要分布于下丘脑参与能量平衡调控的核团<sup>[1-5]</sup>,如弓状核(ARC)、室旁核(PVN)、视上核(SON)和下丘脑外侧区(LHA)。在脑干的孤束核(NTS)、迷走神经运动背核(DMN)也有 nesfatin-1 的表达。但中枢 nesfatin-1 对进食影响的研究很少<sup>[1]</sup>。本研究拟探讨大鼠第三脑室、第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 对大鼠夜间和白天进食及胃排空的影响。近期有文献报道,nesfatin-1 可激活 PVN 大部分神经元,包括 CRF 神经元<sup>[6]</sup>。因此,我们进一步探讨了 nesfatin-1 调节摄食作用与 CRF 信号系统的关系,探讨 nesfatin-1 的中枢摄食调控机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物

成年雄性 Wistar 大鼠,重量 280-320 g,24 h 昼夜循环光照条件下生活,自由进食和水。

### 1.2 实验方法及分组

1.2.1 外科头部手术 按照 Paxinos 和 Watson's 大鼠图谱获取坐标,将自制同芯套管植入右侧脑室或第四脑室,术后 7 天开始实验。

1.2.2 脑室注射 取大鼠 48 只,随机分为对照组(侧脑室或第四脑室或小脑延髓池注射 5  $\mu$ L NS,每小组大鼠 n=8)和实验组(侧脑室或第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 0.05  $\mu$ g/5  $\mu$ L,每小组大鼠 n=8),连续注射 7 天。监测 24 h 进食量和体重变化。

另取大鼠 64 只,随机分为 8 组(n=8),侧脑室或小脑延髓池注射 5  $\mu$ L astressin-B (30  $\mu$ g)+NS 组;侧脑室或小脑延髓池注射 5  $\mu$ L astressin2-B (30  $\mu$ g)+NS 组;侧脑室或小脑延髓池注射 5  $\mu$ L astressin-B (30  $\mu$ g)+nesfatin-1 (0.05  $\mu$ g)组;侧脑室或小脑延髓池注射 5  $\mu$ L astressin-B (30  $\mu$ g)+nesfatin-1 (0.5  $\mu$ g)组。每 6 小时测量一次累积进食量。

1.2.3 血糖检测 大鼠侧脑室注射 nesfatin-1 (0.05  $\mu$ g/rat)或 NS 后 20 min,1 h,2 h,经尾静脉采血测量血糖水平。

1.2.4 胃排空检测 采用酚红和甲基纤维素方法测量胃排空(GE)。48 只大鼠随机分为对照组(24 只,每小组 n=8)和实验组(24 只,每小组 n=8)。对照组大鼠侧脑室或第四脑室或小脑延

髓池分别注射 5  $\mu$ L NS,实验组大鼠侧脑室(0.05  $\mu$ g,0.5  $\mu$ g)或第四脑室(0.05  $\mu$ g)或小脑延髓池(0.05  $\mu$ g)分别注射 5  $\mu$ L nesfatin-1。在侧脑室注射后 150 min 或第四脑室和小脑延髓池注射后 30 min,给清醒大鼠口服灌胃 1.5 mL 含有酚红和甲基纤维素粘性溶液,20 min 后测量胃排空。

另取大鼠 32 只,随机分为 4 组(n=8):侧脑室注射 5  $\mu$ L NS 组;侧脑室注射 5  $\mu$ L nesfatin-1 (0.05  $\mu$ g)组;侧脑室注射 5  $\mu$ L astressin2-B (30  $\mu$ g)+NS 组;侧脑室或小脑延髓池注射 5  $\mu$ L astressin2-B (30  $\mu$ g)+nesfatin-1 (0.05  $\mu$ g)组。在注射后 150 min 给清醒大鼠口服灌胃 1.5 mL 含有酚红和甲基纤维素粘性溶液,20 min 后测量胃排空。

1.2.5 放射免疫检测 nesfatin-1 大鼠颈静脉插管(n=5),术后 4 天体重开始增加进行实验。连续每天收集血液 200  $\mu$ L,采用放射免疫(RIA)测量血浆和下丘脑 nesfatin-1。

1.2.6 统计学分析 应用 SPSS 18.0 软件分析数据,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 侧脑室、第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 对大鼠夜间摄食、胃排空和血糖水平的影响

表 1 显示侧脑室、第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 对大鼠夜间摄食的影响。与对照组相比,侧脑室注射 nesfatin-1,大鼠在第 3-6 h 的进食量明显减少( $t=3.05\sim 3.58$ , $P<0.01$ ,表 1),且注射 nesfatin-1 后第 2-3 h 之间进食量减少了 77 % ( $t=3.04$ , $P<0.01$ )。但 24 h 累积进食量无明显变化( $t=0.95$ , $P>0.05$ )。第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1,大鼠夜间摄食量在第 1 h 就明显减少( $t=2.59\sim 6.26$ , $P<0.05\sim 0.01$ ,表 1),持续减少至 5-6 h ( $t=2.69\sim 7.42$ , $P<0.05\sim 0.01$ )。与 NS 对照组相比,侧脑室注射 nesfatin-1 后 24 h 体重减少了  $1.8 \pm 0.5\%$  ( $t=3.25$ , $P<0.01$ );侧脑室注射不同剂量 nesfatin-1 (0.05  $\mu$ g,0.5  $\mu$ g),20 min 后 GE 率明显降低,注射剂量越大,GE 率越低( $t=3.25\sim 4.67$ , $P<0.01$ ;图 1A)。若预先给予大鼠 CRF 受体拮抗剂 astressin2-B (30  $\mu$ g)再注射 nesfatin-1 (0.5  $\mu$ g),nesfatin-1 抑制大鼠胃排空效应明显减弱( $t=2.45\sim 2.85$ , $P<0.05$ ,图 1B)。但该期间大鼠血糖无显著改变( $t=0.78$ , $P>0.05$ )。

表 1 脑内注射 nesfatin-1 对大鼠夜间摄食量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 The effect of nesfatin-1 injected into the cerebrospinal fluid on dark-phase food intake in freely fed rats ( $\bar{x} \pm s$ )

| Group                       | 1 h             | 2 h             | 3 h             | 4 h             | 5 h             | 6 h             |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| NS (icv)                    | 3.1 $\pm$ 0.9   | 5.7 $\pm$ 0.9   | 6.2 $\pm$ 1.2   | 8.1 $\pm$ 0.8   | 9.2 $\pm$ 0.9   | 10.8 $\pm$ 0.5  |
| Nesfatin-1(icv)             | 2.8 $\pm$ 0.8   | 4.6 $\pm$ 0.7   | 4.8 $\pm$ 0.5** | 5.3 $\pm$ 0.4** | 6.2 $\pm$ 0.3** | 6.9 $\pm$ 0.3** |
| NS (4v)                     | 4.1 $\pm$ 1.3   | 5.8 $\pm$ 0.9   | 7.3 $\pm$ 1.5   | 8.2 $\pm$ 1.3   | 8.8 $\pm$ 1.0   | 9.9 $\pm$ 1.6   |
| Nesfatin-1(4v)              | 2.3 $\pm$ 0.4** | 3.9 $\pm$ 1.2** | 4.4 $\pm$ 0.9** | 5.0 $\pm$ 1.1** | 4.7 $\pm$ 1.2** | 8.7 $\pm$ 1.2*  |
| NS (ic)                     | 2.9 $\pm$ 0.6   | 3.2 $\pm$ 0.9   | 4.8 $\pm$ 1.5   | 6.3 $\pm$ 1.5   | 8.1 $\pm$ 1.6   | 9.2 $\pm$ 1.8   |
| Nesfatin-1(0.05 $\mu$ g,ic) | 0.8 $\pm$ 0.3** | 2.0 $\pm$ 0.4   | 3.9 $\pm$ 1.0   | 5.0 $\pm$ 1.1   | 6.0 $\pm$ 1.5*  | 7.8 $\pm$ 1.9   |
| Nesfatin-1(0.5 $\mu$ g,ic)  | 0.7 $\pm$ 0.2** | 1.9 $\pm$ 0.3   | 2.6 $\pm$ 0.5*  | 3.6 $\pm$ 0.8** | 5.2 $\pm$ 1.4** | 5.8 $\pm$ 1.4*  |

注:\*  $P<0.05$ ; \*\*  $P<0.01$ ,与 NS 组相比。

Note: \*  $P<0.05$ ; \*\*  $P<0.01$ , compared with NS group.

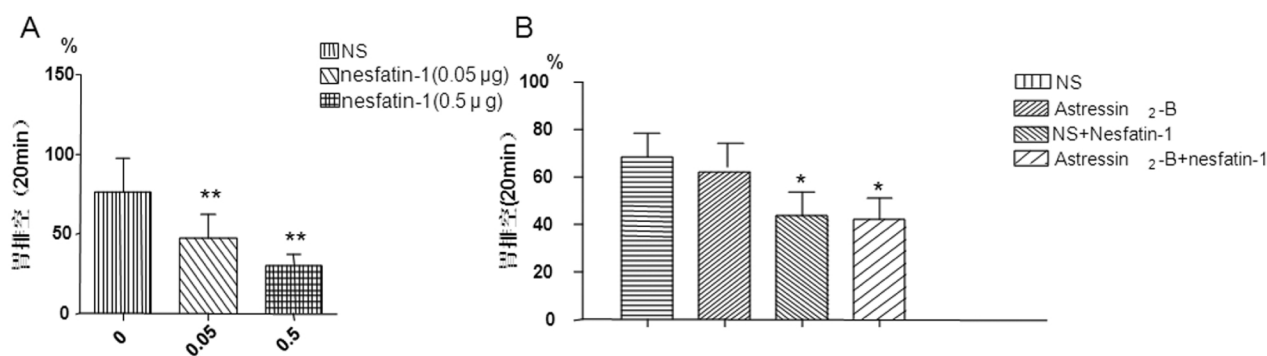


图1 侧脑室注射 nesfatin-1 和 astressin2-B 对大鼠胃排空的影响

Fig.1 The effect of nesfatin-1 and astressin2-B injected into the lateral ventricle on gastric emptying in freely fed rats.

注: \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ , 与 NS 组相比。Note: \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ , compared with NS group.

## 2.2 侧脑室注射 CRF 受体拮抗剂对 nesfatin-1 抑制摄食和胃排空的影响

与对照组相比, 侧脑室注射 nesfatin-1 可显著减少大鼠夜间 3 h 和 6 h 的进食量( $t=5.90\sim12.1$ ,  $P<0.01$ , 表 2)。而预先侧脑

室注射 astressin-B 或 astressin2-B 后, 大鼠夜间 3 h 和 6 h 的进食量明显增加, nesfatin-1 的抑制效应被阻断( $t=3.32\sim11.8$ ,  $P<0.01$ , 表 2)。但 astressin-B 或 astressin2-B 本身对大鼠摄食或胃排空无显著影响( $t=0.45\sim0.89$ ,  $P>0.05$ ) (图 1B)。

表 2 侧脑室注射 CRF 受体拮抗剂对 nesfatin-1 抑制夜间进食量的影响 (g/300 g bw) ( $\bar{x} \pm s$ )Table2 The effect of CRF receptor antagonists injected icv on nesfatin-1-induced reduction of dark-phase food intake in freely fed rats ( $\bar{x} \pm s$ )

| Group                    | 3 h               | 6 h                |
|--------------------------|-------------------|--------------------|
| NS+NS                    | 6.6± 0.7          | 10.8± 3.4          |
| astressin-B + NS         | 6.5± 1.4          | 8.7± 2.5           |
| stressin2-B+ NS          | 6.7± 1.2          | 8.9± 2.8           |
| NS+ nesfatin-1           | 2.9± 0.5**        | 5.2± 1.6**         |
| astressin-B+ nesfatin-1  | 7.2± 0.9 $\Delta$ | 9.3± 3.1 $\Delta$  |
| astressin2-B+ nesfatin-1 | 6.2± 0.8 $\Delta$ | 10.2± 2.7 $\Delta$ |

注: \*\*  $P < 0.01$ , 与 NS+NS 组相比;  $\Delta P < 0.01$ , 与 NS+ nesfatin-1 组相比。Note: \*\*  $P < 0.01$ , compared with NS+NS group;  $\Delta P < 0.01$ , compared with NS+ nesfatin-1 group.

## 2.3 第四脑室或小脑延髓池注射 CRF 受体拮抗剂对 nesfatin-1 抑制摄食和胃排空的影响

第四脑室注射 nesfatin-1 后的第 1-5 h 大鼠夜间进食量明显减少( $t=3.58\sim7.42$ ,  $P<0.01$ , 表 1), 但在注药后 30-50 min, 大鼠 GE 无显著变化 ( $t=0.78$ ,  $P>0.05$ )。但小脑延髓池注射 nesfatin-1 (0.05 或 0.5 μg), 注射 1 h 后夜间进食量显著减少( $t=5.48\sim6.26$ ,  $P<0.01$ , 表 1), 该效应一直持续至 6 h, 但在注药后 30-50 min, 大鼠 GE 无显著变化( $t=1.67$ ,  $P>0.05$ )。且 nesfatin-1 的抑制摄食效应也不能被预先注射 astressin-B 或 astressin2-B 阻断 ( $t=0.89\sim0.98$ ,  $P>0.05$ )。

## 2.4 禁食和再进食后下丘脑、NTS 和血浆中 nesfatin-1 表达改变

与自由进食大鼠组相比, 禁食 24 h 大鼠的下丘脑和 NTS 中 nesfatin-1 均无显著改变( $t=0.64\sim1.65$ ,  $P>0.05$ , 表 3), 但禁食 24 h 后再喂食 2 h, 大鼠下丘脑中 nesfatin-1 表达明显增加( $t=2.87$ ,  $P<0.05$ ), 但 NTS 中 nesfatin-1 无显著改变( $t=1.51$ ,  $P>0.05$ )。与自由进食大鼠相比, 禁食 24 h 后血浆 nesfatin-1 水平明显降低( $t=2.61$ ,  $P<0.05$ ), 再进食后, 血浆 nesfatin-1 水平上升, 12 h 后可恢复接近自由进食大鼠水平( $t=0.63$ ,  $P>0.05$ )。

表 3 禁食和再进食对下丘脑、NTS 和血浆 nesfatin-1 水平的影响 (pg/mg, pg/mL%,  $\bar{x} \pm s$ )Table 3 The effect of fasting and refeeding on the nesfatin-1 in hypothalamus, NTS and plasma (pg/mg, pg/mL%,  $\bar{x} \pm s$ )

| Group        | Ad libitum<br>(n=5) | 24 h fasting<br>(n=5) | 2-h refeeding<br>(n=5) |
|--------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Hypothalamus | 125.8± 41.2         | 111.3± 27.5           | 238.7± 63.8*           |
| NTS          | 89.2± 30.7          | 78.5± 21.1            | 98.2± 28.7             |
| plasma       | 537.2± 132.1        | 398.3± 107.7*         | 498.5± 111.8           |

注: \*  $P < 0.05$ , 与自由进食组相比。Note: \*  $P < 0.05$  vs. ad libitum.

### 3 讨论

有研究报道第三脑室注射 NUCB2 或 nesfatin-1 可减少大鼠夜间进食,而 nesfatin-2 和 nesfatin-3 无此作用<sup>[1]</sup>。大鼠外周注射 nesfatin-1 中间片段(24-53)可使大鼠摄食减少,而 N 末端和 C 末端片段无此作用<sup>[7]</sup>。本研究显示,夜间进食前预先给大鼠侧脑室注射低剂量 nesfatin-1 后,3 h 和 6 h 累积进食量明显降低,但 24 h 累积摄食量无改变。但 24 h 后大鼠体重显著降低,提示能量消耗增加。

侧脑室注射 nesfatin-1 导致大鼠夜间进食减少,可能是激活了下丘脑 CRF2 受体。首先,nesfatin-1 和 CRF2 受体激动剂尿皮素引起进食减少的时间相似。本研究显示自由进食大鼠侧脑室注射 nesfatin-1 抑制夜间进食,而不影响白天摄食。侧脑室或 PVN 注射尿皮素 2/3,可通过激活下丘脑 CRF2 受体而减少大鼠夜间进食。其次,侧脑室注射选择性 CRF2 拮抗剂 astressin2-B<sup>[9]</sup>可抑制 nesfatin-1 诱导的夜间进食减少,单独注射 CRF 拮抗剂无作用<sup>[8]</sup>。Astressin 类似物(与 astressin2-B 结构相似,但缺乏 CRF1 和 CRF2 受体亲和力)不改变侧脑室注射 nesfatin-1 后的厌食作用<sup>[9]</sup>,因此可排除非特异性肽的作用。本研究表明第四脑室或小脑延髓池注射低剂量 nesfatin-1 后抑制夜间进食的比例分别是 29 % 和 60 %,注射后 5 h 累积进食量仍不变。而小脑延髓池注射 astressin-B 和 astressin2-B 不改变小脑延髓池注射 nesfatin-1 后引起的进食量减少。小脑延髓池注射大剂量 astressin-B 和 astressin2-B 可阻碍 CRF 抑制胃运动的效应<sup>[20]</sup>。

Nesfatin-1 在下丘脑、迷走神经背核<sup>[1-3]</sup>等调节摄食<sup>[17]</sup>的核团广泛分布。大脑不同部位注射 nesfatin-1 可能作用也不同<sup>[18-20]</sup>。本研究表明侧脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 后主要抑制夜间摄食,而并不影响光照条件下禁食后再进食。侧脑室注射 nesfatin-1 后 2 h 不改变禁食大鼠再进食量,且侧脑室注射 nesfatin-1 表现夜间进食受抑制,而不影响光照条件下隔夜禁食大鼠的进食量。Nesfatin-1 对夜间自由进食大鼠和光照条件下禁食大鼠的不同作用可能与夜间进食时 nesfatin-1 特定通路中神经肽的突然升高和降低有关<sup>[10-13]</sup>。

大多数抑制摄食肽也会影响消化过程<sup>[14]</sup>。本研究显示侧脑室注射 nesfatin-1 可明显抑制 GE,且随注射剂量增大,而抑制效应增强。侧脑室注射 astressin2-B 阻碍了 nesfatin-1 抑制摄食作用而不改变延迟的 GE。第四脑室注射 nesfatin-1 不改变 GE,提示前脑注射 nesfatin-1 对胃运动有调控作用。Nesfatin-1 与 PVN<sup>[2,16]</sup>中催产素共存<sup>[6]</sup>,可调节 PVN 催产素神经元的活性。本研究发现,PVN<sup>[3]</sup>大细胞部分 nesfatin-1 免疫阳性细胞表达较显著,超过 70 % 的神经元为 oxytocin 免疫阳性细胞<sup>[16]</sup>。其它研究表明,PVN 催产素神经元可投射到 NTS<sup>[15]</sup> 胃亚区,抑制大鼠 GE<sup>[16]</sup>。本研究显示 apPVN 激活的神经元中 43 % 是 nesfatin-1 神经元,其中可能包含 CRF 神经元,腹腔注射 CCK-8S 可激活 24 % nesfatin-1 免疫阳性细胞神经元,从而减少自由进食大鼠的夜间摄食。提示,肠激素可调节 nesfatin-1 作用。禁食 24 h 后再进食 2 h,可诱导 SON 和 NTS Fos 神经元表达。SON 激活的神经元大部分是 nesfatin-1 免疫阳性细胞<sup>[18]</sup>,再进食可激活 NTS 中的 nesfatin-1 免疫阳性细胞神经元表达。

最近研究发现,大鼠胃中有 NUCB2/nesfatin-1 表达,大部分存在于胃泌酸腺粘膜细胞<sup>[20]</sup>。禁食 24 h 大鼠 NUCB2 调节胃内分泌细胞的作用明显降低<sup>[20]</sup>。本研究显示,禁食 24 h 大鼠血浆 nesfatin-1 水平明显降低,再进食后可恢复到正常水平,提示,进食状态可调节循环 NUCB2/nesfatin-1 水平。但自由进食大鼠夜间和光照条件下循环 NUCB2/nesfatin-1 水平均无改变,表明 nesfatin-1 水平存在一定的生理性变化。最近研究发现腹腔注射 nesfatin-1 可减少大鼠夜间进食量<sup>[19]</sup>,表明 nesfatin-1 通过中枢和外周作用共同调节摄食。而腹腔注射高于侧脑室注射 40 倍的 nesfatin-1,大鼠夜间摄食变化不明显,提示 nesfatin-1 抑制摄食作用在中枢表现更明显。腹腔注射低剂量 nesfatin-1 也不影响进食量<sup>[19]</sup>,但此作用仍需进一步证实。

总之,CRF2 受体可能参与 nesfatin-1 延迟抑制夜间进食作用。nesfatin-1 抑制摄食作用可能由 nesfatin-1 和 CRF2 信号系统共同调节。本研究对理解应激引起的进食紊乱提供了一定的帮助。

### 参考文献(References)

- [1] 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
- [2] 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
- [3] Goebel M, Stengel A, WANG L, et al. Nes-fatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei [J]. Neurosci Lett, 2009, 452(3):241-246
- [4] 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
- [5] Sedbazar U, Maejima Y, Nakata M, et al. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 rises in synchrony with feeding suppression during early light phase in rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 434 (3): 434-438
- [6] Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones [J]. J Neuroendocrinol, 2008,20(2):245-250
- [7] Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, et al. Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance [J]. Regul Pept, 2014, 188 (1): 21-24
- [8] Richard D, LIN Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 440(2-3):189-197
- [9] Stengel A, Taché Y. Role of NUCB2/Nesfatin-1 in the hypothalamic control of energy homeostasis [J]. Horm Metab Res, 2013, 45(13): 975-959
- [10] Köhler G, Koch OO, Antoniou SA, et al. Relevance of Surgery after Embolization of Gastrointestinal and Abdominal Hemorrhage [J]. World J Surg, 2014, 35(1):268-374
- [11] Lents CA, Barb CR, Hausman GJ, et al. Effects of nesfatin-1 on food intake and LH secretion in prepubertal gilts and genomic association of the porcine NUCB2 gene with growth traits [J]. Domest Anim Endocrinol, 2013, 45(2):89-97

(下转第 1229 页)

- [7] Taub E. The behavior-analytic origins of constraint-induced movement therapy: an example of behavioral neurorehabilitation[J]. *Behav Anal*, 2012, 35(2): 155-178
- [8] Uswatte G1, Taub E. Constraint-induced movement therapy: a method for harnessing neuroplasticity to treat motor disorders [J]. *Prog Brain Res*, 2013, 207(2): 379-401
- [9] 廖维靖, 杨万同, 刘淑红, 等. 线栓阻断大鼠大脑中动脉制作缺血性脑损伤模型的改良 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24(6): 28-31
- Liao Wei-jing, Yang Wan-tong, Liu Shu-hong, et al. Modification of the preparation of models of focal ischemic brain injury with suture occlusion in rats[J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2002, 24(6): 28-31
- [10] Longa EZ, Weinstein PR, Carlsom S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91
- [11] Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, et al. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor[J]. *Phys Ther*, 2013, 93(12): 1707-1716
- [12] Tonchev AB, Yamashima T, Zhao L, et al. Proliferation of neural and neuronal progenitors after global brain ischemia in young adult macaque monkeys[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 23(2): 292-301
- [13] Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RDG. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein[J]. *Cell*, 1990, 60(4): 585-595
- [14] Gage FH. Mammalian neural stem cells [J]. *Science*, 2000, 287(5457): 1433-1438
- [15] Mackowiak M, Chocyk A, Markowicz-Kula K, et al. Neurogenesis in the adult[J]. *Pol J Pharmacol*, 2004, 56(6): 673-687
- [16] Tonchev AB, Yamashima T, Zhao L, et al. Proliferation of neural and neuronal progenitors after global brain ischemia in young adult macaque monkeys[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 23(2): 292-301
- [17] Schabitz WR, Schwab S, Spranger M, et al. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17(5): 500-506
- [18] Turner RC, Lucke-Wold B, Lucke-Wold N, et al. Neuroprotection for ischemic stroke: moving past shortcomings and identifying promising directions[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1890-1917
- [19] Lin B, Xu Y, Zhang B, et al. MEK inhibition reduces glial scar formation and promotes the recovery of sensorimotor function in rats following spinal cord injury[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 66-72
- [20] Ni B, Wu X, Su Y, et al. Transient global forebrain ischemia induces a prolonged expression of the caspase-3 mRNA in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(3): 248-256

(上接第 1216 页)

- [12] Bonnet MS, Djelloul M, Tillement V, et al. Central NUCB2/Nesfatin-1-expressing neurones belong to the hypothalamic-brainstem circuitry activated by hypoglycaemia [J]. *Neuroendocrinol*, 2013, 25(1):1-13
- [13] Levin BE, Routh VH, Kang L, et al. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years?[J]. *Diabetes*, 2004, 53(10):2521-2528
- [14] Shi M, Jones AR, Ferreira Jr M, et al. Glucose does not activate non-adrenergic, noncholinergic inhibitory neurons in the rat stomach[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288:R742-R750
- [15] Mimeo A, Ferguson AV. Cellular actions of nesfatin-1 on hypothalamic and medullary neurons [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(39):6949-6954
- [16] Foo KS, Brismar H, Broberger C, et al. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS[J]. *Neuroscience*, 2008, 156(3):563-579
- [17] Osaki A, Shimizu H, Ishizuka N, et al. Enhanced expression of nesfatin/nucleobindin-2 in white adipose tissue of ventromedial hypothalamus-lesioned rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 521(1):46-51
- [18] Gaigé S, Bonnet MS, Tardivel C, et al. c-Fos immunoreactivity in the pig brain following deoxynivalenol intoxication: focus on NUCB2/nesfatin-1-expressing neurons[J]. *Neurotoxicology*, 2013, 34: 135-149
- [19] Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(2):662-671
- [20] Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1):232-238