



摄食行为的神经调控

占成*

北京生命科学研究所, 北京 102206

* 联系人, E-mail: zhancheng@nibs.ac.cn

收稿日期: 2020-08-26; 接受日期: 2020-09-28; 网络版发表日期: 2020-11-23

摘要 神经系统大致分为中枢神经系统和外周神经系统, 并构成非常复杂的神经网络. 中枢神经系统被称为人体的司令部, 不仅负责意识、记忆、语言等高级认知功能, 决定个体行为, 还对机体外周器官的功能和活动起到重要的调控作用. 能量代谢作为生命最基本的特征之一, 同样受到神经系统的精密调控. 摄取食物是能量代谢中的重要一环, 正常的摄食行为对维持代谢稳态、机体健康都至关重要. 本文围绕摄食行为的神经调控机制, 论述了神经系统是如何感知和整合机体内外信息, 又是如何形成食欲调控的神经网络, 并最终输出指令, 控制摄食行为和胃肠道活动.

关键词 能量代谢, 摄食行为, 稳态摄食, 压力摄食, 享乐摄食, 自主神经系统, 神经环路, 下丘脑, 脑干, 脑-肠轴, 迷走神经

代谢是生命最基本的特征之一, 维持机体能量代谢稳态对健康非常重要. 代谢紊乱会影响心血管系统、消化系统以及免疫系统等重要生理系统的正常工作, 诱发疾病. 能量代谢包括摄取食物、能量消耗和能量存储三部分. 摄食行为是最重要的本能行为之一, 在维持代谢稳态中发挥至关重要的作用. 摄食受到多重因素的影响, 包括机体营养状态、食物是否可口, 甚至社会或环境压力大小等. 根据引发摄食行为原因的不同, 摄食行为可大致分为以下几类: 稳态摄食(homeostatic eating)、享乐摄食(hedonic eating)和压力摄食(stress-induced eating). 稳态摄食是指机体因缺少能量和必需的营养成分引起饥饿而导致的摄食行为; 享乐摄食则是在机体并不缺少能量的情况下, 依然摄入可口的食物, 以带来快感的摄食行为; 压力摄食则

多由社会或环境压力引起, 是缓解压力和带来安慰感的摄食行为^[1,2]. 当然, 压力不仅会增加摄食也会减少摄食, 具体取决于压力的类型和程度. 稳态摄食时也会产生愉悦感, 愉悦感的缺失会影响正常的稳态摄食行为. 从神经环路机制上看, 调控不同摄食类型的大脑核团有区分也有重叠, 相互之间有非常紧密的联系^[3].

摄食行为的神经调控是个非常复杂的过程, 如图1所示, 大致分为三个阶段: (i) 感知机体能量状态, 感知机体内外压力(stress)水平, 感知食物的外观、气味、口感和营养成分. 中枢神经系统既可以通过循环系统感知机体内宏观能量状态水平, 也可以通过外周神经传入信号感知体内局部器官的活动. (ii) 整合, 信息经第一级感知神经元传入大脑后, 由极其复杂的神经网络进行整合, 形成食欲调控网络. (iii) 调控, 食

引用格式: 占成. 摄食行为的神经调控. 中国科学: 生命科学, 2020, 50

Zhan C. Neural regulation of feeding behavior (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50, doi: 10.1360/SSV-2020-0294

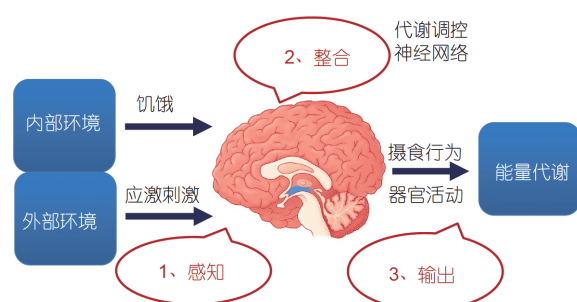


图1 神经调控摄食行为的三个阶段: 感知、神经网络整合与输出调控信号。大脑感知机体内部或外部传入信号, 通过代谢神经网络整合, 判断机体当前能量代谢状态及将来所需能量情况, 从而输出调控指令, 控制行为与器官活动, 实现对能量代谢的调控(网络版彩图)

Figure 1 Three stages in neural regulation of feeding behavior: nutrition perception, neural network integration and output of regulatory signals. The brain perceives the internal or external input signals of the body, evaluates the current energy metabolism state and the energy need, so as to output commands, controls behavior and organ activities, and eventually maintains energy homeostasis (color online)

欲神经网络一方面驱动捕食或食物获取行为, 另一方面调控神经内分泌系统和自主神经系统活动, 刺激肠胃蠕动和激素分泌, 为食物摄入的各个阶段做准备。

在过去几十年中, 随着技术和研究手段的不断进步, 人们从基因水平、分子水平和神经环路水平对摄食行为的调控机制开展了持续的研究, 并取得了很大进展。本文将以哺乳动物的相关研究成果为主, 针对摄食行为的三个阶段, 讨论摄食行为神经调控研究的历史、现状及将来的发展。

1 机体能量状态的感知

1.1 营养感知的体液通路

各个器官分泌多种激素或多肽反映机体长期或短期的能量状态水平。白色脂肪组织分泌的瘦素(leptin), 表征脂肪存储水平。在饥饿状态下, 肠道分泌胃饥饿素(ghrelin), 促进食欲; 摄食时, 肠道开始分泌胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)并持续增加, 最终抑制食欲。这些反映机体能量状态的激素随着体液循环系统通过血脑屏障薄弱区, 被大脑内神经元直接感知, 即所谓的营养感知体液通路。营养感知体液通路在维持代谢稳态和调控摄食行为中发挥重要作用。

最知名的例子莫过于下丘脑对瘦素的感知。20世纪60年代, 研究人员发现一种名为 ob/ob 的基因突变小

鼠, 其进食过量, 极度肥胖, 体重能达到正常同龄小鼠的2~3倍。随后, Leibel等人利用定点克隆方法找到了这种小鼠突变的 ob 基因, 并发现 ob 基因能产生一种名为瘦素的激素, ob/ob 小鼠正是缺少瘦素才导致肥胖^[4,5]。瘦素主要由白色脂肪分泌, 体内脂肪越多, 瘦素分泌越多。研究人员还发现另一种名为 db/db 的基因突变小鼠, 同样呈现摄食过量和肥胖表型, 而 db 基因正是编码了瘦素受体(leptin receptor)^[6,7]。随后的研究发现, 下丘脑弓状核(arcuate nucleus, ARC)的AgRP神经元和POMC神经元上存在瘦素受体^[8,9]。由于弓状核处于血脑屏障薄弱区, 瘦素可经由循环系统直接作用于AgRP和POMC神经元, 兴奋POMC神经元, 同时抑制AgRP神经元, 并通过影响这些神经元活动调控机体能量代谢和摄食行为^[10]。

葡萄糖是哺乳动物重要的能量来源, 神经系统尤其需要持续不断的葡萄糖供给, 并维持一定水平(大约0.4~2.5 mmol/L)以保障其正常工作^[11]。此外, 神经元可与星形胶质细胞互作^[12], 感知脑脊液中的葡萄糖水平。下丘脑既有葡萄糖兴奋神经元也有葡萄糖抑制神经元, 并对血糖含量有显著的调控作用^[13,14]。葡萄糖兴奋神经元通过葡萄糖转运体(glucose transporter type 2)摄入高葡萄糖, 影响ATP/ADP比例, 关闭ATP钾通道(adenosine triphosphate-sensitive K^+), 实现去极化^[15]。低葡萄糖则会激活葡萄糖抑制神经元AMPK(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase)信号, 关闭氯离子通道, 实现去极化。与瘦素和血糖的感知类似, 下丘脑也可感知肠胃分泌的多肽, 例如胃饥饿素。弓状核AgRP神经元表达胃饥饿素受体, 可被胃饥饿素直接激活, 从而引发摄食行为^[16]。由于AgRP和POMC神经元可以直接感知体液中多种激素或多肽的变化, 弓状核通常被认为是体液感知通路的第一级核团(图2)。

1.2 营养感知的神经通路

大脑不仅可以通过循环系统直接感知代谢相关分子水平, 还能够通过外周传入神经信号感知机体能量状态, 从而调控摄食和代谢。迷走神经作为连接大脑和外周器官的重要桥梁, 在营养感知中发挥关键作用, 如图2所示。迷走神经一端连接肠胃和肝脏等多个器官, 感知代谢水平, 另一端连接大脑, 将肠胃信号传入中枢神经系统, 从而影响摄食行为和代谢^[17]。

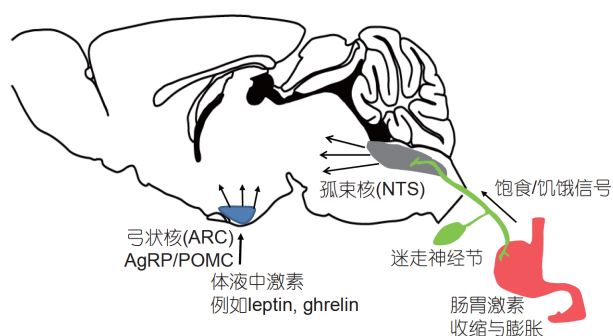


图2 营养感知的体液和神经通路。大脑通过以下丘脑弓状核为主的体液通路和脑干孤束核为主的神经通路感知机体能量状态。体液通路感知循环系统中表征机体能量状态的分子,例如瘦素和胃饥饿素,而神经通路接受肠胃经由迷走神经传入的信号(网络版彩图)

Figure 2 The humoral and neural pathways of nutrition sensing. The brain perceives the energy status of the body through the hypothalamic ARC and the brainstem NTS. The humoral pathway senses molecules in the circulatory system that represent the body's energy state, such as leptin and ghrelin, while the neural pathway receives signals from the gastrointestinal tract via the vagus nerve (color online)

仍以瘦素为例,人和鼠类的迷走神经上都表达瘦素受体^[18]。敲除迷走神经上的瘦素受体导致食欲增加,促进摄食^[19]。这些研究结果说明,瘦素信号也通过迷走神经通路调控摄食行为和能量代谢。再以血糖为例,外周器官亦可直接感知血糖浓度,例如胰腺β细胞可感知血糖水平上升,分泌胰岛素以促进葡萄糖的回收;肝脏门静脉区存在葡萄糖感应器,可快速感知血糖浓度变化并通过神经通路将信号传递给大脑,做出相应的反射调控^[11]。损毁门静脉区神经输入信号会大大影响低血糖引发的交感-肾上腺反应,从而延长血糖水平恢复时间^[20,21]。因此,血糖的感知同样存在神经通路。相对于体液感知通路而言,神经通路更多反映的是器官局部的激素水平与代谢状态,与急性调节关系更为密切。

肠胃系统会根据机体所处的饥饱状态,调节激素或多肽的分泌,例如胃饥饿素、CCK和胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP1)等,并伴随肠胃的收缩与膨胀。与此同时,迷走神经末梢表达多种G蛋白耦联受体^[22],例如胃饥饿素受体、CCK受体、GLP1受体(GLP1R)等。因此,迷走神经通过这些受体感知肠胃激素或多肽信号,并将这些信号传入大脑,从而控制能量代谢和摄食行为。

近年来,关于迷走神经-大脑神经通路调控摄食和

代谢的研究取得了多项重要进展。Liberles课题组^[23]研究了多种迷走神经元对营养和机械刺激的响应,发现表达GLP1R的迷走神经元可感知肠胃扩张与膨胀,而GPR65迷走神经元则能检测肠道中葡萄糖、谷氨酸、脂肪酸和氯化钠等营养成分的变化。2018年发表在*Science*上的一项研究发现,迷走神经不仅能检测胃肠道分泌细胞分泌的激素,还能直接与这些分泌细胞形成突触连接,快速响应内分泌细胞的活动^[24]。近期的研究进一步发现,通过化学遗传学方法激活多种迷走神经元均抑制摄食行为^[25],且迷走神经-大脑通路还介导饱食引起的奖赏信号^[26]。总之,领域内一般认为,迷走神经-大脑通路介导餐后的饱食信号,从而导致摄食行为终止^[27]。临床上,美国食品药品监督管理局已经批准利用迷走神经电刺激的方法治疗肥胖。

孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)作为迷走神经传入大脑后的第一级核团,也被认为在抑制摄食中发挥重要作用。本团队^[28]在2013年的一项研究发现,激活孤束核POMC神经元能快速抑制食欲,降低摄食。随后的多项研究均表明,激活孤束核内多种类型的神经元均抑制摄食^[26,29,30]。然而,本团队^[31]近期的研究显示,孤束核一类共表达神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和儿茶酚胺的神经元响应饥饿信号,促进摄食。这类孤束核神经元直接接受迷走传入神经的信号输入,且其对饥饿的响应依赖迷走神经传入信号。利用化学遗传学和光遗传学直接激活孤束核NPY/儿茶酚胺能神经元及其上游的迷走神经元均能促进摄食。该研究系首次发现迷走神经-大脑通路能感知饥饿信号并促进食欲。

总体来说,大脑通过体液通路和神经通路感知机体能量状态,调控摄食行为及代谢,如图2所示。下丘脑弓状核由于血脑屏障薄弱,成为体液感知通路的主要入口,而迷走-大脑孤束核神经通路则是神经感知的主要途径。值得注意的是,由于孤束核等脑干核团处于第四脑室附近,血脑屏障较薄弱,也是体液感知通路的一部分。

2 摄食调控信号的整合与神经网络

2.1 食欲和饱腹的神经环路机制

大脑感知机体营养和能量状态变化后,将信号进一步传递到多个下级脑区,形成复杂的神经网络,调

控摄食行为和能量代谢。研究人员几十年前已经发现, 损毁下丘脑外侧区(lateral hypothalamic area, LH), 动物摄食会大大降低并最终死亡, 而损毁下丘脑腹内侧区(ventromedial hypothalamic nucleus, VMH), 动物摄食增加并导致肥胖^[32,33]。随着光遗传学、化学遗传学、在体电生理记录和钙成像等技术的发展, 人们可以精确地操纵和记录特定神经元的活动, 极大地促进了食欲神经环路的研究。本节将结合近年来神经环路的进展, 讨论食欲的神经网络机制。

POMC神经元和AgRP神经元作为感知机体能量状态的第一级神经元在食欲调控中发挥重要作用。在成年小鼠上, 特异性杀死AgRP神经元导致食欲下降, 甚至饥饿至死^[34]。利用光遗传学方法激活AgRP神经元则增加食欲, 促进摄食行为^[35]。通过钙信号成像和记录的方法研究AgRP神经元的活动, 发现摄食时AgRP神经元活动并没有如预计的一样升高, 反而降低^[36], 说明AgRP神经元兴奋主要是启动摄食行为而不承担食欲的维持。虽然损毁成年小鼠脑内的AgRP神经元可降低食欲, 但是在幼年小鼠内杀死这些神经元不会影响生存和摄食^[34], 这些结果也说明脑内有其他神经元起到了代偿作用。近期的一项工作发现, 长期抑制成年小鼠的AgRP神经元并不能降低摄食与体重^[37], 这与之前的研究并不一致, 说明有必要对下丘脑AgRP神经元在摄食调控中的作用进行更深入的研究。与AgRP神经元相反, 损毁下丘脑POMC神经元促进摄食并导致肥胖, 而长期激活POMC神经元抑制摄食^[28]。POMC神经元、AgRP神经元以及它们投射下游中表达黑素皮质激素受体MC3R/MC4R的神经元, 这三者组成著名的中枢黑素皮质激素神经环路, 在能量代谢与食欲控制中发挥重要作用。MC4R敲除的动物或者基因缺失的人类均会呈现摄食增加和能量代谢下降, 并最终导致极度肥胖^[38,39]。这也说明基于动物实验模型的研究对探索人类相关突变的临床表型有一定的借鉴意义。

神经示踪的研究发现AgRP神经元和POMC神经元向全脑几十个核团发出共同投射。在下丘脑的投射主要有前部下丘脑(anterior hypothalamic area, AH)、视前区(medial preoptic area, MPA)、下丘脑背侧区(dorsomedial hypothalamic nucleus, DMH)、下丘脑室旁核(paraventricular hypothalamic nucleus, PVN)、下丘脑后部(posterior hypothalamic area, PH)、下丘脑结节核(tuberal nucleus, Tn)、下丘脑未定带(zona incerta,

ZI), 以及传统认为的食欲中枢和饱腹中枢, 即下丘脑外侧区与下丘脑腹内侧区; 在前脑的投射主要有外侧隔(lateral septal nucleus, LS)、纹状体床核(bed nucleus of the stria terminalis, BNST)、伏隔核(nucleus accumbens, Acb)和布罗卡斜带区(diagonal band, DB); 在中脑的投射主要有中脑导水管灰质区(periaqueductal gray, PAG)与上丘(superior colliculus, SC)^[40]。这两类神经元还投射到丘脑室旁核(paraventricular thalamic nucleus, PVT)、中央杏仁核(central amygdaloid nucleus, CeA)、脑干臂旁核(lateral parabrachial nucleus, LPB)以及被盖外侧背核(laterodorsal tegmental nucleus, LDTg)等脑区。值得注意的是, AgRP神经元和POMC神经元不仅投射到这些下游脑区, 还接收这些脑区的逆向神经输入, 说明这些神经元活动也接收下游脑区的逆行调制^[40]。然而, 并非所有的下游神经元都参与摄食调控, 利用光遗传学技术刺激AgRP神经元在各个下游核团的神经末梢, 发现只有在BNST, PVN, LH和PVT的投射促进摄食, 而在CeA, LPB和PAG的投射则不影响摄食行为^[41,42]。

利用药理遗传学方法激活下丘脑室旁核表达促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)和垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)的神经元促进摄食^[43]。下丘脑外侧orexin神经元可通过分泌orexin促进食欲^[44]。激活BNST的GABAergic神经元-下丘脑外侧神经环路促进摄食^[45]。激活Tn的somatostatin(SOM)神经元促进摄食, 而特异杀死这些神经元则降低摄食与体重^[46]。可以看出, 这些影响摄食的核团大多是在弓状核的下游。因此, 很有可能是这些核团接收到大脑感知能量状态的第一级核团的输入后, 组成控制食欲的核心神经网络。

与弓状核类似, 脑干孤束核神经元也向全脑多个脑区发出投射并影响摄食行为。孤束核POMC神经元除了在脑干多个区域有密集投射, 例如LPB和腹侧延髓核(ventrolateral medulla, VLM), 还投射到中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN), PVN, Acb和CeA等多个脑区^[40]。这些孤束核的下游脑区大多也参与摄食调控。孤束核谷氨酸能神经元向LPB传递兴奋性输入, 并抑制摄食^[47]。激活孤束核GLP1神经元到腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)和PVN的神经环路均抑制食欲^[29,48]。孤束核儿茶酚胺能神经元和CCK神经元

投射到LPB, 可抑制摄食^[30]. 即便是在饥饿的小鼠中, 直接激活LPB的CGRP神经元也能大大抑制摄食^[49].

综上所述, 大脑通过弓状核与孤束核感知到机体能量状态后, 将饥饿和饱腹信号向多个下级脑区传递, 组成非常复杂的食欲调控网络, 如图3所示. 下文将对不同类型的摄食行为的神经调控机制进行综述.

2.2 稳态摄食的神经机制

稳态摄食的调控与能量感知密切相关, 尤其受到表征机体能量状态的脂肪水平和葡萄糖水平的影响. 从解剖学特征上看, 体液感知通路更容易监测机体长期能量状态, 而神经通路则对短期刺激更为敏感^[50,51]. 从现有的研究结果看, 损毁下丘脑的神经元或者敲除特定基因, 更容易影响长期摄食和体重^[39]; 而操纵脑干孤束核神经元对长期摄食和体重并无明显影响^[52~54]. 例如, 特异性杀死弓状核POMC神经元可促进摄食导致肥胖, 而杀死孤束核POMC神经元并不影响摄食和体重; 相反, 激活孤束核POMC神经元可快速抑制摄食, 而只有长期激活弓状核POMC才能抑制摄食^[28].

如前所述, 瘦素主要由白色脂肪分泌, 可以表征机体脂肪存储水平. 关于瘦素的研究也显示, 瘦素主要是通过下丘脑的神经元发挥作用. 抑制下丘脑弓状核GABAergic神经元大大缓解因年龄增长导致的体重增加, 也减轻*ob/ob*小鼠的肥胖表型^[37]. 而特异性敲除GABAergic神经元或AgRP神经元的瘦素受体则可以模拟全身敲除瘦素受体的表型^[55,56]. 因此, 现在一般认为, 下丘脑弓状核为主的神经环路负责调控能量代谢的长期稳态, 而脑干孤束核为主的神经环路负责短期摄食调控^[57].

血糖降低可快速引发摄食行为. 2-DG是一种葡萄糖代谢抑制剂, 脑内注射会造成大脑局部缺少葡萄糖. 研究人员发现, 向脑干孤束核与腹侧延髓核等脑区注射2-DG可诱发一系列糖剥夺反应(*glucoprivation responses*)^[58], 包括血糖水平升高、摄食增加、机体能量代谢水平下降等. 如果在脑内注入抗-DBH-皂角毒素特异杀死脑干儿茶酚胺能神经元, 将会减轻甚至消除部分糖剥夺反应^[59], 说明脑干的儿茶酚胺能神经元在介导糖剥夺反应中发挥非常重要的作用. 直接激活腹侧延髓核的儿茶酚胺能神经元促进摄食并可通过交感神经系统快速升高血糖水平^[60,61]. 下丘脑VMH的SF1神经元与血糖控制也密切相关, 光激活这类神经

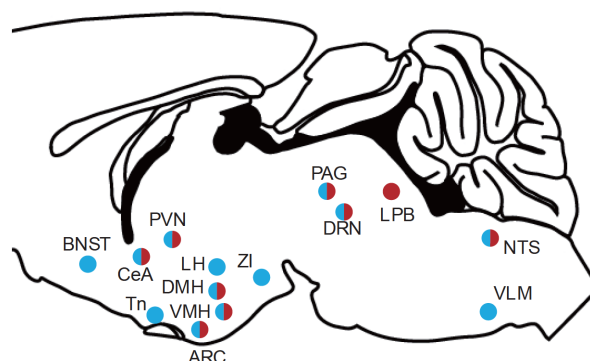


图3 参与摄食调控的大脑核团. 大部分脑区既有促进摄食神经元, 也有抑制摄食神经元, 这些脑区之间存在密切的相互投射与连接, 构成复杂的食欲调控神经网络, 介导多种情形下的食欲调控. 蓝色表示促进食欲, 红色表示抑制食欲. 半红半蓝表示该脑区既有促进食欲的神经元, 也有抑制食欲的神经元

Figure 3 Brain areas regulating feeding behavior. Most of the brain areas have not only feeding promoting neurons, but also feeding inhibitory neurons. There are close projections and connections between these brain regions, forming a complex appetite regulation neural network. Blue dots indicate appetite promotion, red dots indicate appetite suppression. Half red and half blue dots indicate that there are both appetite promoting and appetite suppressing neurons

元可以升高血糖并影响摄食行为^[14,62].

除了瘦素、葡萄糖等重要的反映机体能量状态的分子外, 特定的营养成分对摄食行为也有重要影响. 脂肪是人和动物体内的一类重要营养物质. 脑室直接注射甘油三酯会大大降低摄食行为和对高脂食物的偏好^[63]. 海马神经元敲除脂酶基因, 则会导致体重增加和运动量下降^[64]. 大脑中注射脂肪的主要成分脂肪酸也会降低摄食行为并抑制肝糖原分解. 下丘脑VMH和ARC存在脂肪酸敏感神经元, 一部分VMH和ARC神经元被油酸兴奋, 而另一部分VMH和ARC神经元则被油酸抑制^[65,66]. 这些证据表明, 大脑可以感知机体脂肪水平, 并由此调控能量代谢.

再如, 必需氨基酸的缺乏会影响稳态摄食. 脑室注射氨基酸可降低摄食^[67], 且动物会拒绝摄入缺少必需氨基酸的食物^[68]. 一段时间内给予动物摄入缺少必需氨基酸的食物后, 动物会对有相应氨基酸的食物呈现强烈的偏好^[69]. 曾经有假说认为, GCN2激酶是必需氨基酸感知和食物偏好的分子机制, 且嗅觉梨状皮层在是关键脑区, 但近期的研究推翻了这一假说^[70~72]. 因此, 哺乳动物必需氨基酸的感知和调控摄食的分子与神经机制尚不清楚.

2.3 享乐摄食和压力摄食的环路机制

情绪与摄食行为相互影响。一方面, 摄食本身可以带来饱腹感和愉悦感, 另一方面, 情绪的变化影响摄食行为。情绪与摄食调控的神经环路有很多的交互重叠, 例如下丘脑室旁核既是食欲整合的重要神经结点, 也是压力调控的主要核团。

胃饥饿素被认为在享乐摄食中发挥重要作用^[16]。直接向大脑中注射胃饥饿素会增强动物的高脂饮食偏好^[73], 而注射胃饥饿素受体拮抗剂则减少高脂饮食偏好, 同时并不影响普通食物的摄入^[74]。在大脑中, 胃饥饿素受体在中脑多巴胺神经元中大量表达^[75], 而胃饥饿素受体敲除的小鼠对高脂食物的偏好下降^[74]。中脑多巴胺神经元向伏隔核和皮层等脑区发出投射, 并驱动奖赏行为。摄食会激活皮层上表达多巴胺D1受体的神经元, 直接刺激这些神经元亦促进摄食行为^[76]。中脑多巴胺神经元不仅表达胃饥饿素受体, 也表达瘦素受体, 说明瘦素也可能通过影响奖赏系统的活动, 进而影响摄食和代谢^[77]。

大脑中缝背核在奖励与动机中也发挥重要作用^[78]。激活DRN的GABAergic神经元促进摄食, 而激活DRN的Vglut3神经元则抑制摄食^[79]。虽然没有证据表明这些中缝背核神经元在何种生理条件下调控摄食, 但是根据其在奖赏与动机中的重要作用, 有理由相信其有可能参与调控情绪或者享乐摄食。

大脑内负责压力调控和摄食调控的核团与神经环路存在很多重叠, 例如PVN, VLM和CeA既参与压力应激反应也与摄食调控密切相关^[80]。大约35%~60%的人表示压力会使自己吃得更多, 而有25%~40%的人则表示压力会使食欲下降^[81]。压力是促进摄食还是抑制摄食一方面与压力类型和程度相关, 另一方面可能与响应压力的神经元核团有关。慢性温和压力容易造成摄食增加和对高糖高脂食物的偏好。经历慢性社交挫败应激(chronic social defeat stress, CSDS)的啮齿类动物更爱吃高脂高糖类食物, 且体重明显高于对照组^[82]。处于从属地位的雌性恒河猴也更偏好于高脂高糖的食物, 也比高等级的雌猴更胖^[83]。与慢性压力相反, 急性压力, 例如预计将要发生的坏事, 或创伤性强、可能危及生命的压力则往往抑制食欲。多个核团可能与慢性压力增加摄食相关。杏仁核NPY神经元可能介导慢性应激引起的摄食增加, 并最终导致肥胖^[84]。刺激小鼠

基底前脑的SOM神经元增加焦虑行为, 并能快速增加高脂高糖饮食, 且这一作用有可能是通过到下丘脑外侧区的投射介导^[85]。胃饥饿素信号与压力摄食也有关联, 在慢性社交挫败应激下, 胃饥饿素受体敲除的小鼠不再表现出摄食增加, 也不对高脂食物表现出偏好^[86]。PVN多种神经元与压力应激相关, 并可能参与压力引起的摄食下降^[41]。PVN是下丘脑-垂体-肾上腺轴的起始点, 控制神经内分泌活动, 促进脂肪存储并降低摄食。在应激条件下, PVN还可以兴奋交感神经, 降低胃肠活动并促进肠胃分泌CCK, 使得消化能力降低, 从而抑制食欲^[80]。

对于压力调控不同进食方向(进食增加/进食减少)的神经环路的精细划分, 目前还没有明确的定论。目前认为, 压力诱导的进食变化与下丘脑AgRP/NPY神经元和POMC神经元直接相关。压力引起的进食增加时, 下丘脑AgRP与NPY mRNA水平增加, 这也许能部分解释CSDS引起进食量的升高^[87]。胃饥饿素同样对压力诱导的进食增加有影响。一方面, 它作用于PVN的表达胃饥饿素受体的神经元, 间接调控小鼠进食^[88], 另一方面, 敲除胃饥饿素受体后, 因压力引起的进食增加现象消失^[89]。至于压力引起进食减少, 有研究表明长期束缚压力时, 下丘脑弓状核的POMC神经元过度活化, 抑制VTA的多巴胺神经元, 进而引起进食量降低^[90]; 另外, 基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)的CRF-sub-1受体也参与由压力应激引起的CRF释放以及进食减少^[91]。后脑神经元同样参与压力引起的进食调控。抑制孤束核表达GLP-1的神经元可抑制由束缚压力引起的进食量下降; 但抑制或杀死这类神经元并不会改变小鼠的进食水平^[92]。这提示, 压力引起的进食反应对应的神经环路可能一部分与稳态进食重叠, 同时也存在单独调控压力进食的神经亚群。

总体来说, 压力及情绪影响摄食行为涉及到摄食、压力, 以及奖赏神经系统之间的互作和调制, 具体的分子与神经环路机制尚不明确, 有待将来更深入的研究。

3 食欲神经网络输出调控摄食行为与肠胃活动

3.1 摄食相关活动增强的神经机制

营养感知信号传递入脑, 并形成食欲调控的神经

网络. 下文将简单讨论食欲神经网络如何驱动摄食行为和肠胃活动.

饥饿会增加动物的觅食行为. 在定时喂养的环境下, 动物可以预测获得食物的时间, 一旦临近这个时间点, 动物的活动量会上升, 即所谓的“Food anticipatory activity”(FAA)^[93]. FAA与食物的寻找密切相关, 即使连续几天没有食物, 动物也会呈现FAA特征. 有意思的是, FAA有可能独立于时钟基因的调控. 敲除*Bmal1*, *per1*, *per2*等关键时钟基因虽然破坏日夜睡眠-清醒节律, 但并不影响FAA特征^[94]. 现有理论认为, FAA由大脑中一个定时器控制, 即摄食定时器(food entrainable oscillator, FEO). 通过损毁或颅内给药等方法, 发现下丘脑和脑干多个脑区都有可能是FEO的组成部分, 参与FAA调控^[95]. 然而, FEO具体由哪几个核团及何种类型神经元组成, 还存在较大的争议. 例如, 有研究表明, DMH等下丘脑核团有可能是FEO的关键核团^[96], 然而这一发现并没有后续重复, 且其他小组发现损毁核团后依旧有FAA现象^[97].

也有猜测认为, ghrelin有可能作为外周信号在FAA的产生中其中发挥关键作用. 给予动物ghrelin, 可明显促进觅食行为^[98], 肠胃分泌的ghrelin会在预计的摄食时间点前显著增加^[99], 而FAA现象在ghrelin受体敲除小鼠中大大减弱^[100].

在果蝇研究中, 已经发现一部分octopamine神经元可接受AKH和DILP等饥饿/饱食信号来调控摄食相关的运动行为(详见果蝇摄食调控的综述^[101]).

3.2 捕食行为的神经环路机制

在野外动物中, 捕食是大多数肉食动物获取食物的重要行为方式. 现有证据表明, 食欲神经网络也能调控捕食行为. 近年来的研究发现, ZI, LH和PAG在捕食行为中发挥重要作用. 激活外侧下丘脑GABAergic神经元到PAG的神经环路诱发小鼠捕食蟋蟀的行为^[102]. ZI则接收来自SC深层谷氨酸能神经元传递的猎物引发的视觉和触觉刺激, 并通过ZI GABAergic神经元到PAG的下游投射诱发捕食行为^[103,104]. 考虑到LH和ZI均可接受AgRP/POMC神经元的大量输入, 即下丘脑第一级感知信号可传递到LH和ZI, 并通过PAG输出调控捕食行为, 因此, PAG有可能是捕食行为产生的重要节点.

3.3 自主神经对外周器官的控制

食欲除了影响摄食行为, 还能调节外周器官的活动, 尤其是与食物消化和营养吸收密切相关的肠胃. 中枢对肠胃的调控主要通过自主神经通路和神经内分泌通路. 迷走神经背核(vagal dorsal motor nucleus, DMV)的乙酰胆碱神经元发出的迷走传出神经直接进入肠胃和胰腺等腹部器官, 并与胃肠道神经系统建立连接.

自主神经系统可根据摄食的不同阶段调节肠胃功能, 影响胃肌张力、胃调节以及胃排空等多种肠胃活动^[105]. 例如, 胃近端的肌张力受到迷走神经信号控制, 在消化间期, 胃近端肌张力高. 在摄食时, 迷走神经介导的乙酰胆碱信号下降而一氧化氮信号增加^[106], 使得张力下降, 胃近端松弛, 起到一个“蓄水池”的作用, 存留摄入的食物^[107]. 切断胃迷走神经, 胃近端的调节能力下降, “蓄水池”作用减弱, 食欲和消化功能均受到影响^[108]. 不仅仅是肠胃机械活动, 自主神经也调控胃酸和胰岛素等激素分泌, 为食物消化和营养吸收作准备, 还可调控CCK, GLP-1等多种肠胃肽的分泌, 对摄食行为和胃肠活动进行反馈调节^[109].

自主神经对肠胃的调控通过食欲相关神经网络的输入. PVN和MPA可直接或间接控制交感神经活动, 进而调控肠胃活动. 看到、闻到、尝到甚至想到美味的食物都能引起肠胃的活动. 的确, DMV可以接受控制情绪和交互感受的皮层神经元输入^[110], 表明感觉与情绪也有可能通过自主神经影响肠胃功能. 关于高级认知对肠胃功能的影响, 有待进一步深入研究.

4 现有研究的不足与展望

随着技术的进步, 越来越多的核团和神经环路被发现参与调控摄食和能量代谢. 除了解析更多与此相关的神经环路之外, 有4点在未来的研究中值得特别关注: (i) 众多摄食相关核团与环路之间如何协作互动, 从而调控摄食与代谢? 回答这个问题有可能一方面需要借助大尺度大范围的神经电生理记录或者成像方法, 另一方面也需要有神经计算的参与, 甚至新模型的提出. 斑马鱼等相对较为简单又适合做全脑成像的模式动物, 有可能会带来突破. (ii) 对摄食神经环路的研究将不仅简单展示其是否调控摄食行为, 更

重要的是解析其主要参与调控哪种类型摄食行为, 又如何与调控其他生理及认知功能的核团进行信号整合. (iii) 摄食和代谢调控同时涉及中枢和外周, 以往的研究往往各自为战, 缺少将中枢与外周统一起来探索. 例如, 近年来肠道菌群研究很火热, 很多研究发现肠道菌群会影响神经的功能, 然而缺少深入的机制探索. 因此, 未来的研究可更多集中在中枢和外周的互动, 例如消化系统与大脑的互动、脂肪与大脑的互动等. (iv) 生命科学研究需要“面向人民生命健康”(习近平总书记2020年9月在科学家座谈会上的讲话), 研究摄食行为的神经机制是为了解决日益突出的肥胖症及其相关的代谢疾病问题. 近20来, 多种控制食欲减肥药曾经出现在人们面前, 其中大部分因为各种副作用不得不退市或者夭折(具体参见综述文章^[80]). 截至

目前, 市面上用来治疗肥胖的药物非常有限, 如GLP-1类似物利拉鲁肽、奥利司他(Orlistat)以及5-羟色胺2C受体激动剂氯卡色林等少数几种. 奥利司他阻止肠胃对脂肪的吸收, 而GLP-1和5-羟色胺均可由肠胃分泌, 其控制食欲的机制被认为与外周和大脑都相关. 除了药物治疗, 手术方案, 例如胃旁路手术对于极度肥胖者(体重指数(body mass index, BMI)>40), 也是重要治疗手段. 虽然具体机制尚不清楚了, 胃旁路手术不仅影响肠胃激素分泌, 对食欲和代谢型疾病也有显著影响. 这些已有的药物和治疗手段让人们相信, 从分子机制、神经环路上研究大脑与外周的互动影响摄食行为, 将不仅有助于全面深入了解能量代谢调控的机制, 还可能对开发食欲控制的药物和治疗手段有促进作用.

参考文献

- 1 Sominsky L, Spencer S J. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol*, 2014, 5: 434
- 2 Saper C B, Chou T C, Elmquist J K. The need to feed. *Neuron*, 2002, 36: 199–211
- 3 Rossi M A, Stuber G D. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab*, 2018, 27: 42–56
- 4 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372: 425–432
- 5 Leibel R L, Bahary N, Friedman J M. Genetic variation and nutrition in obesity: approaches to the molecular genetics of obesity. *World Rev Nutr Diet*, 1990, 63: 90–101
- 6 Tartaglia L A, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 1995, 83: 1263–1271
- 7 Bahary N, Leibel R L, Joseph L, et al. Molecular mapping of the mouse db mutation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 8642–8646
- 8 Cheung C C, Clifton D K, Steiner R A. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*, 1997, 138: 4489–4492
- 9 Håkansson M L, Brown H, Ghilardi N, et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci*, 1998, 18: 559–572
- 10 Cowley M A, Smart J L, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 2001, 411: 480–484
- 11 Verberne A J M, Sabetghadam A, Korim W S. Neural pathways that control the glucose counterregulatory response. *Front Neurosci*, 2014, 8
- 12 Marty N. Regulation of glucagon secretion by glucose transporter type 2 (glut2) and astrocyte-dependent glucose sensors. *J Clin Invest*, 2005, 115: 3545–3553
- 13 Shimazu T, Minokoshi Y. Systemic glucoregulation by glucose-sensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus (VMH). *J Endocr Soc*, 2017, 1: 449–459
- 14 Meek T H, Nelson J T, Matsen M E, et al. Functional identification of a neurocircuit regulating blood glucose. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E2073–E2082
- 15 Rowe I C, Treherne J M, Ashford M L. Activation by intracellular ATP of a potassium channel in neurones from rat basomedial hypothalamus. *J Physiol*, 1996, 490: 97–113
- 16 Schellekens H, Finger B C, Dinan T G, et al. Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacol Ther*, 2012, 135: 316–326
- 17 Gautron L, Sakata I, Udit S, et al. Genetic tracing of Nav1.8-expressing vagal afferents in the mouse. *J Comp Neurol*, 2011, 519: 3085–3101
- 18 Burdya G, Spiller D, Morris R, et al. Expression of the leptin receptor in rat and human nodose ganglion neurones. *Neuroscience*, 2002, 109:

- 339–347
- 19 de Lartigue G, Ronveaux C C, Raybould H E. Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Mol Metab*, 2014, 3: 595–607
 - 20 Donovan C M, Halter J B, Bergman R N. Importance of hepatic glucoreceptors in sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes*, 1991, 40: 155–158
 - 21 Hevener A L, Bergman R N, Donovan C M. Portal vein afferents are critical for the sympathoadrenal response to hypoglycemia. *Diabetes*, 2000, 49: 8–12
 - 22 Egerod K L, Petersen N, Timshel P N, et al. Profiling of G protein-coupled receptors in vagal afferents reveals novel gut-to-brain sensing mechanisms. *Mol Metab*, 2018, 12: 62–75
 - 23 Williams E K, Chang R B, Storchlic D E, et al. Sensory neurons that detect stretch and nutrients in the digestive system. *Cell*, 2016, 166: 209–221
 - 24 Kaelberer M M, Buchanan K L, Klein M E, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*, 2018, 361: eaat5236
 - 25 Bai L, Mesgarzadeh S, Ramesh K S, et al. Genetic identification of vagal sensory neurons that control feeding. *Cell*, 2019, 179: 1129–1143.e23
 - 26 Han W, Tellez L A, Perkins M H, et al. A neural circuit for gut-induced reward. *Cell*, 2018, 175: 887–888
 - 27 de Lartigue G. Role of the vagus nerve in the development and treatment of diet-induced obesity. *J Physiol*, 2016, 594: 5791–5815
 - 28 Zhan C, Zhou J, Feng Q, et al. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci*, 2013, 33: 3624–3632
 - 29 Wang X F, Liu J J, Xia J, et al. Endogenous glucagon-like peptide-1 suppresses high-fat food intake by reducing synaptic drive onto mesolimbic dopamine neurons. *Cell Rep*, 2015, 12: 726–733
 - 30 Roman C W, Derkach V A, Palmiter R D. Genetically and functionally defined NTS to PBN brain circuits mediating anorexia. *Nat Commun*, 2016, 7: 11905
 - 31 Chen J, Cheng M, Wang L, et al. A vagal-NTS neural pathway that stimulates feeding. *Curr Biol*, 2020, 30: 3986–3998.e5
 - 32 King B M. The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiol Behav*, 2006, 87: 221–244
 - 33 Powley T L, Keesey R E. Relationship of body weight to the lateral hypothalamic feeding syndrome. *J Comp Physiol Psychol*, 1970, 70: 25–36
 - 34 Luquet S, Perez F A, Hnasko T S, et al. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science*, 2005, 310: 683–685
 - 35 Aponte Y, Atasoy D, Sternson S M. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 351–355
 - 36 Chen Y, Lin Y C, Kuo T W, et al. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. *Cell*, 2015, 160: 829–841
 - 37 Zhu C, Jiang Z, Xu Y, et al. Profound and redundant functions of arcuate neurons in obesity development. *Nat Metab*, 2020, 2: 763–774
 - 38 Huszar D, Lynch C A, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 1997, 88: 131–141
 - 39 Balthasar N, Dalggaard L T, Lee C E, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell*, 2005, 123: 493–505
 - 40 Wang D, He X, Zhao Z, et al. Whole-brain mapping of the direct inputs and axonal projections of POMC and AgRP neurons. *Front Neuroanat*, 2015, 9
 - 41 Atasoy D, Betley J N, Su H H, et al. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*, 2012, 488: 172–177
 - 42 Betley J N, Cao Z F H, Ritola K D, et al. Parallel, redundant circuit organization for homeostatic control of feeding behavior. *Cell*, 2013, 155: 1337–1350
 - 43 Krashes M J, Shah B P, Madara J C, et al. An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger. *Nature*, 2014, 507: 238–242
 - 44 Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, 92: 573–585
 - 45 Jennings J H, Rizzi G, Stamatakis A M, et al. The inhibitory circuit architecture of the lateral hypothalamus orchestrates feeding. *Science*, 2013, 341: 1517–1521

- 46 Luo S X, Huang J, Li Q, et al. Regulation of feeding by somatostatin neurons in the tuberal nucleus. *Science*, 2018, 361: 76–81
- 47 Wu Q, Clark M S, Palmiter R D. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. *Nature*, 2012, 483: 594–597
- 48 Liu J, Conde K, Zhang P, et al. Enhanced AMPA receptor trafficking mediates the anorexigenic effect of endogenous glucagon-like peptide-1 in the paraventricular hypothalamus. *Neuron*, 2017, 96: 897–909.e5
- 49 Carter M E, Soden M E, Zweifel L S, et al. Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite. *Nature*, 2013, 503: 111–114
- 50 Chambers A P, Sandoval D A, Seeley R J. Integration of satiety signals by the central nervous system. *Curr Biol*, 2013, 23: R379–R388
- 51 Grill H J, Hayes M R. Hindbrain neurons as an essential hub in the neuroanatomically distributed control of energy balance. *Cell Metab*, 2012, 16: 296–309
- 52 Zheng H, Patterson L M, Phifer C B, et al. Brain stem melanocortinergic modulation of meal size and identification of hypothalamic POMC projections. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 289: R247–R258
- 53 Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med*, 2005, 258: 301–327
- 54 Cone R D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 571–578
- 55 Xu J, Bartolome C L, Low C S, et al. Genetic identification of leptin neural circuits in energy and glucose homeostases. *Nature*, 2018, 556: 505–509
- 56 Vong L, Ye C, Yang Z, et al. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron*, 2011, 71: 142–154
- 57 Morton G J, Cummings D E, Baskin D G, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 2006, 443: 289–295
- 58 Ritter S, Dinh T T, Zhang Y. Localization of hindbrain glucoreceptive sites controlling food intake and blood glucose. *Brain Res*, 2000, 856: 37–47
- 59 Ritter S, Bugarith K, Dinh T T. Immunotoxic destruction of distinct catecholamine subgroups produces selective impairment of glucoregulatory responses and neuronal activation. *J Comp Neurol*, 2001, 432: 197–216
- 60 Zhao Z, Wang L, Gao W, et al. A central catecholaminergic circuit controls blood glucose levels during stress. *Neuron*, 2017, 95: 138–152.e5
- 61 Li A J, Wang Q, Ritter S. Selective pharmacogenetic activation of catecholamine subgroups in the ventrolateral medulla elicits key glucoregulatory responses. *Endocrinology*, 2018, 159: 341–355
- 62 Viskaitis P, Irvine E E, Smith M A, et al. Modulation of SF1 neuron activity coordinately regulates both feeding behavior and associated emotional states. *Cell Rep*, 2017, 21: 3559–3572
- 63 Magnan C, Levin B E, Luquet S. Brain lipid sensing and the neural control of energy balance. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418: 3–8
- 64 Picard A, Rouch C, Kassir N, et al. Hippocampal lipoprotein lipase regulates energy balance in rodents. *Mol Metab*, 2014, 3: 167–176
- 65 Wang R, Cruciani-Guglielmacci C, Migrenne S, et al. Effects of oleic acid on distinct populations of neurons in the hypothalamic arcuate nucleus are dependent on extracellular glucose levels. *J Neurophysiol*, 2006, 95: 1491–1498
- 66 Le Foll C, Irani B G, Magnan C, et al. Characteristics and mechanisms of hypothalamic neuronal fatty acid sensing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297: R655–R664
- 67 Panksepp J, Booth D A. Decreased feeding after injections of amino-acids into the hypothalamus. *Nature*, 1971, 233: 341–342
- 68 Koehnle T J, Russell M C, Gietzen D W. Rats rapidly reject diets deficient in essential amino acids. *J Nutr*, 2003, 133: 2331–2335
- 69 Leung P M B, Larson D M, Rogers Q R. Food intake and preference of olfactory bulbectomized rats fed amino acid imbalanced or deficient diets. *Physiol Behav*, 1972, 9: 553–557
- 70 Hao S, Sharp J W, Ross-Inta C M, et al. Uncharged tRNA and sensing of amino acid deficiency in mammalian piriform cortex. *Science*, 2005, 307: 1776–1778
- 71 Maurin A C, Jousse C, Averous J, et al. The GCN2 kinase biases feeding behavior to maintain amino acid homeostasis in omnivores. *Cell Metab*, 2005, 1: 273–277
- 72 Leib D E, Knight Z A. Re-examination of dietary amino acid sensing reveals a GCN2-independent mechanism. *Cell Rep*, 2015, 13: 1081–1089
- 73 Shimbara T, Mondal M S, Kawagoe T, et al. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. *Neurosci Lett*, 2004, 369: 75–79
- 74 Egecioglu E, Jerlhag E, Salomé N, et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict Biol*, 2010, 15: 304–311
- 75 Perelló M, Zigman J M. The role of ghrelin in reward-based eating. *Biol Psychiatry*, 2012, 72: 347–353
- 76 Land B B, Narayanan N S, Liu R J, et al. Medial prefrontal D1 dopamine neurons control food intake. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 248–253

- 77 Hommel J D, Trinko R, Sears R M, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, 2006, 51: 801–810
- 78 Liu Z, Zhou J, Li Y, et al. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron*, 2014, 81: 1360–1374
- 79 Nectow A R, Schneeberger M, Zhang H, et al. Identification of a brainstem circuit controlling feeding. *Cell*, 2017, 170: 429–442.e11
- 80 Ulrich-Lai Y M, Fulton S, Wilson M, et al. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress*, 2015, 18: 381–399
- 81 Packard A E B, Ghosal S, Herman J P, et al. Chronic variable stress improves glucose tolerance in rats with sucrose-induced prediabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 47: 178–188
- 82 Moore C J, Lowe J, Michopoulos V, et al. Small changes in meal patterns lead to significant changes in total caloric intake. Effects of diet and social status on food intake in female rhesus monkeys. *Appetite*, 2013, 62: 60–69
- 83 Ulrich-Lai Y M, Ryan K K. Neuroendocrine circuits governing energy balance and stress regulation: functional overlap and therapeutic implications. *Cell Metab*, 2014, 19: 910–925
- 84 Ip C K, Zhang L, Farzi A, et al. Amygdala NPY circuits promote the development of accelerated obesity under chronic stress conditions. *Cell Metab*, 2019, 30: 111–128.e6
- 85 Zhu C, Yao Y, Xiong Y, et al. Somatostatin neurons in the basal forebrain promote high-calorie food intake. *Cell Rep*, 2017, 20: 112–123
- 86 Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 752–753
- 87 Patterson Z R, Khazall R, MacKay H, et al. Central ghrelin signaling mediates the metabolic response of C57BL/6 male mice to chronic social defeat stress. *Endocrinology*, 2013, 154: 1080–1091
- 88 Cabral A, Portiansky E, Sánchez-Jaramillo E, et al. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 67: 27–39
- 89 Chuang J C, Perello M, Sakata I, et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2684–2692
- 90 Qu N, He Y, Wang C, et al. A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 1006–1021
- 91 Jochman K A, Newman S M, Kalin N H, et al. Corticotropin-releasing factor-1 receptors in the basolateral amygdala mediate stress-induced anorexia. *Behav Neurosci*, 2005, 119: 1448–1458
- 92 Holt M K, Richards J E, Cook D R, et al. Preproglucagon neurons in the nucleus of the solitary tract are the main source of brain GLP-1, mediate stress-induced hypophagia, and limit unusually large intakes of food. *Diabetes*, 2019, 68: 21–33
- 93 Mistlberger R E. Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 1994, 18: 171–195
- 94 Storch K F, Weitz C J. Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 6808–6813
- 95 Davidson A J. Lesion studies targeting food-anticipatory activity. *Eur J Neurosci*, 2009, 30: 1658–1664
- 96 Gooley J J, Schomer A, Saper C B. The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nat Neurosci*, 2006, 9: 398–407
- 97 Landry G J, Simon M M, Webb I C, et al. Persistence of a behavioral food-anticipatory circadian rhythm following dorsomedial hypothalamic ablation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290: R1527–R1534
- 98 Keen-Rhinehart E, Bartness T J. Peripheral ghrelin injections stimulate food intake, foraging, and food hoarding in Siberian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288: R716–R722
- 99 Cummings D E, Purnell J Q, Frayo R S, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 2001, 50: 1714–1719
- 100 Blum I D, Patterson Z, Khazall R, et al. Reduced anticipatory locomotor responses to scheduled meals in ghrelin receptor deficient mice. *Neuroscience*, 2009, 164: 351–359
- 101 Wang G, Wang L. Recent advances in the neural regulation of feeding behavior in adult *Drosophila*. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20: 541–549
- 102 Li Y, Zeng J, Zhang J, et al. Hypothalamic circuits for predation and evasion. *Neuron*, 2018, 97: 911–924.e5
- 103 Shang C, Liu A, Li D, et al. A subcortical excitatory circuit for sensory-triggered predatory hunting in mice. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 909–920
- 104 Zhao Z, Chen Z, Xiang X, et al. Zona incerta GABAergic neurons integrate prey-related sensory signals and induce an appetitive drive to promote hunting. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 921–932

- 105 Sheiner H J, Quinlan M F, Thompson I J. Gastric motility and emptying in normal and post-vagotomy subjects. *Gut*, 1980, 21: 753–759
- 106 Tack J, Demedts I, Meulemans A, et al. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans. *Gut*, 2002, 51: 219–224
- 107 Janssen P, Vanden Berghe P, Verschueren S, et al. Review article: the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 880–894
- 108 Azpiroz F, Malagelada J R. Importance of vagal input in maintaining gastric tone in the dog. *J Physiol*, 1987, 384: 511–524
- 109 Chey W Y, Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatology*, 2001, 1: 320–335
- 110 Levinthal D J, Strick P L. Multiple areas of the cerebral cortex influence the stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 13078–13083

Neural regulation of feeding behavior

ZHAN Cheng

National Institute of Biological Sciences, Beijing 102206, China

The nervous system is composed of central nervous system and peripheral nervous system, and constitutes a very complex neural network. The central nervous system, known as the headquarter of our body, is not only responsible for consciousness, memory, language and other advanced cognitive functions, determining individual behavior, but also plays an important regulatory role in the functions and activities of peripheral organs. As one of the most basic characteristics of life, energy metabolism is precisely regulated by the nervous system. Food intake is an important part of energy metabolism. Normal food intake behavior is very important to maintain metabolic homeostasis and health. This paper focuses on the neural regulation mechanism underlying feeding behavior, discusses how the nervous system perceives and integrates the internal and external information of the body, and how to form the neural network of appetite regulation, and eventually sends commands to control feeding behavior and gastrointestinal activity.

energy metabolism, feeding behavior, homeostatic feeding, stress feeding, hedonic feeding, autonomic nerve system, neural circuits, hypothalamus, brainstem, gut-brain axis, vagus nerve

doi: [10.1360/SSV-2020-0294](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0294)



占成博士, 现年40岁, 北京生命科学研究所影像中心主任, 副研究员. 从事神经生物学研究, 特别关注能量代谢的中枢调控机制. 针对大脑与外周器官如何相互作用实现能量代谢调控这一关键问题, 从摄食调控、血糖调控以及体温调控等多个方面入手, 运用多种技术手段解析大脑调控代谢的神经机制与物质基础. 近年来以通讯作者身份在*Neuron*, *Current Biology*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *Journal of Neuroscience*等国际知名杂志发表多篇研究论文, 累计他引1000余次, 单篇他引最高超过260次(Google scholar), h-index 9.