

文章编号:1673-5501(2007)01-0055-12

摄食调控的分子机制研究进展

陈洁 综述 赵正言 审校

能量摄入(摄食)与消耗的精细平衡是保持正常体重的关键,肥胖是最常见的能量失衡状态。近10余年来,对于调控摄食和体重的生理机制的研究,尤其在调控摄食和能量代谢平衡的分子信号通路方面的研究有了巨大的进展。正常人每天摄食量和能量消耗是不断变化的,然而体重和脂肪却相对稳定,这是由于机体存在复杂的生理调节系统,有效地平衡着能量摄入和消耗。能量自稳状态的恒定最终取决于传入到大脑中的各种反映营养状态和外部环境的信号整合以控制摄食行为和能量消耗。在中枢,包括下丘脑、脑干和“奖赏”中心(rewarding center),存在多条分子信号通路形成信号网络调节能量代谢。外周循环中,胰岛素、脂肪组织合成的激素以及具有快速启动或中止摄食的胃肠激素反映了机体脂肪形成和能量平衡状态,通过周围神经和中枢如下丘脑和脑干整合,整合了的信号调节神经肽,从而调控着摄食和能量消耗。本文就近年来对于中枢神经元信号网络、外周能量代谢信号和胃肠激素对摄食行为的调控机制及其在肥胖形成过程中作用(图1)的研究进展进行综述。

1 调控摄食的神经网络

1.1 下丘脑神经核及其神经肽 下丘脑在调节摄食行为和能量平衡中起主导作用。早期研究发现,损伤下丘脑腹内侧核(ventromedial nucleus, VMH)可引起动物摄食增加、能量消耗减少从而导致肥胖;而损伤下丘脑外侧核(lateral hypothalamic nucleus, LHA)可减少摄食、体重下降,提示VMH可能有“饱中枢”存在,LHA可能有“摄食中枢”存在^[1]。近年的研究发现特定的神经核和多条神经肽信号传递通路调控能量代谢平衡。

下丘脑弓状核(ARC)对于整合控制食欲的信号起枢纽作用。ARC内的神经元整合反映机体营养状态的信号并影响能量代谢平衡。其他神经核如室旁核(periventricular nucleus, PVN)、下丘脑背内侧核(dorsomedial hypothalamic nucleus, DMH)和LHA/穹隆周围下丘脑(perifornical area, PFA)(LHA/PFA)接受ARC的神经肽Y/刺鼠蛋白相关肽(NPY/AgRP)和POMC/CART神经元突触投射,上述部位

具有处理能量代谢平衡信号的二级神经元,许多分子在这些部位表达并参与代谢平衡(图1)。

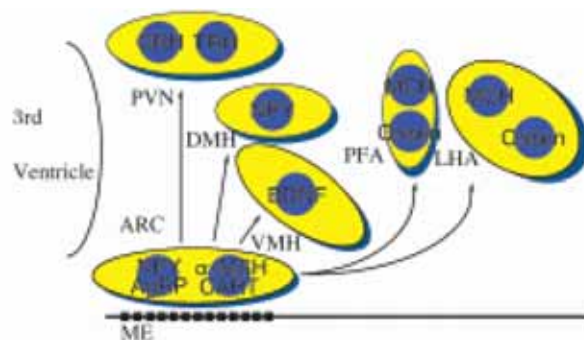


图1 下丘脑与摄食有关的神经核群模式图^[2]

注:ARC:弓状核;PVN:室旁核;VMH:下丘脑腹内侧核;DMH:下丘脑背内侧核;PFA:穹隆周围下丘脑;LHA:下丘脑外侧核;NPY:神经肽Y;AgRP:刺鼠蛋白相关肽; α -MSH:促黑色素;CART:cocaine-and amphetamine-regulated transcript;CRH:促肾上腺皮质激素释放激素;TRH:促甲状腺素释放激素;MCH:黑色素细胞凝集素;Orexin:增食欲素;BDNF:脑神经生长因子;ME:正中隆起

1.1.1 ARC ARC通过其下方的正中隆起(median eminence, ME)接受外周的能量代谢平衡信号,ME不受血脑屏障保护。一些胃肠激素,如YY肽和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)以不饱和机制透过血脑屏障,而另一些信号分子如瘦素(leptin)和胰岛素等以饱和机制透过血脑屏障,因此血脑屏障在传递某些外周能量代谢信号时起动态调节的作用。ARC内的两组神经元^[3]:一是通过表达POMC(preopiomelanocortin)和CART(cocaine-and amphetamine-regulated transcript)抑制摄食,另一是通过NPY和AgRP的表达刺激摄食。

1.1.2 NPY NPY是脑中最丰富的神经传递介质之一。下丘脑的NPY反映机体营养状态和能量平衡中长效调节因素的基本特性。空腹时下丘脑NPY mRNA表达和NPY释放增加,进食后减少。ARC是下丘脑NPY表达的主要部位,ARC NPY神经元投射到同侧的PVN,动物实验结果^[4]显示反复脑室内注射NPY作用到PVN能导致食欲旺盛并



进一步导致肥胖,中枢注射 NPY 除了增加摄食外,还可降低能量消耗、减少棕色脂肪耗能、抑制交感神经活动、抑制甲状腺轴活动、增高血胰岛素和清晨皮质醇的水平^[5]。

虽然 NPY 被证明是重要的促进食欲的信号,然而, NPY 基因缺乏小鼠虽然禁食诱导的摄食反应减弱,却具有正常的体重和脂肪组织^[6]。其原因可能是机体存在的增加食欲的代偿机制和其他增进食欲的信号通路,如 AgRP 途径。人类可能在进化过程中为防止机体耗竭使促进食欲的信号呈强势,这也是 NPY 受体亚型介导的摄食行为难以解释的因素。

胰多肽家族 (pancreatic polypeptide family, PPY) 包括 NPY, 多肽激素 YY (peptide YY, PYY) 和胰多肽 (pancreatic polypeptide, PP), 与跨膜 G 蛋白偶联受体结合, 受体分别命名为 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 和 Y_6 ^[7]。在大鼠脑中检测到 Y_{1-5} 受体; 在小鼠的脑组织中检测到 Y_6 受体, 在大鼠和灵长类动物脑组织中未检测到 Y_6 受体。推测下丘脑 Y_1 、 Y_2 、 Y_4 、 Y_5 受体介导 NPY 的促进食欲的作用, 并且为联合介导而非单个受体介导。应用 Y_5 受体反义寡核苷酸能减少摄食, Y_5 受体基因敲除小鼠对 NPY 的反应减弱。然而, 有研究显示下丘脑 Y_5 受体密度在禁食后降低而在过度饮食导致的肥胖者中则上调。此外, 大鼠应用 Y_5 受体拮抗剂后对摄食无影响^[8], Y_5 受体基因敲除小鼠也并非出现预期的体重减轻, 反而最终发展成迟发性肥胖。 Y_5 受体反义寡核苷酸应用后 10 h 内可减少 NPY 或 PP 诱导摄食的摄食量, 但不影响摄食的启动, 提示 Y_5 受体对 NPY 的反应可能是作用在摄食维持过程而不是作用在摄食启动阶段。 NPY 诱导和禁食诱导的食欲可被 Y_1 受体拮抗剂抑制, Y_1 受体基因敲除小鼠其 NPY 诱导或禁食诱导的食欲降低。然而, 与 Y_5 受体一样, ARC 的 Y_1 受体数量、分布和 mRNA 在禁食时下降, 且与 Y_1 受体亲和的 NPY 片段仍能促进食欲, 提示 Y_1 受体并不介导促进食欲。 Y_1 受体缺乏的小鼠表现为肥胖, 然而其食欲不旺盛, 表明 Y_1 受体可能影响能量消耗而非摄食。突触前 Y_2 和 Y_4 受体具有自动抑制 NPY 神经元的作用^[9], Y_2 受体基因敲除小鼠如同预想的表现摄食增加、体重增加和肥胖。未见关于 Y_4 受体对 NPY 反应的研究报道, PP 相对于 Y_4 受体特异, 大鼠和小鼠脑内注射 PP 均可促发摄食。

1.1.3 黑皮质素系统 黑皮质素系统包括促肾上腺皮质激素和促黑色素细胞系 (MSHs), 是 POMC 的裂解产物, 通过结合到黑皮质素受体家族发挥作用。 POMC 的表达水平反映机体的能量状态, 禁食或给予 leptin 可使 POMC mRNA 表达降低, 恢复进食 6 h 后 POMC 表达复原^[10]。 POMC 基因突变或 POMC 基因产物形成过程中的异常会导致早发肥胖、肾上腺功能不全和毛发变深。 对小鼠的研究发现 POMC 基因仅一个拷贝缺失就足以使其易患饮食诱发性肥胖。

黑皮质素受体-3 (MC₃R) 和黑皮质素受体-4 (MC₄R) 分布于下丘脑与能量自稳相关的神经核——ARC、VMH 和 PVN。 MC₄R 在摄食中的作用已明确, 啮齿类动物 MC₄R 缺乏会导致贪食和肥胖, 在人类已证明 MC₄R 缺失与 1% ~ 6% 的、早发的严重肥胖发生有关, 而 MC₄R 多态性则与迟发性肥胖的发生有关^[11~13]。 MC₃R 的功能尚未明确, 选择性 MC₃R 激动剂对摄食无作用, MC₃R 也不受机体营养状态的影响。 有研究报道 MC₄R 和 MC₃R 均能对机体代谢平衡产生影响。

MC₃R/MC₄R 拮抗剂 AgRP 可使 MC₄R 缺乏的小鼠摄食增加。 对于 MC₃R 缺乏小鼠, 在正常饮食时虽然无超重但脂肪量增加, 似乎从脂肪到碳水化合物代谢有了变化, MC₃R 缺乏的小鼠喂以高脂饲料将使其体内脂肪储存增加。 人类 MC₃R 基因突变见于病态肥胖者^[14]。

MC₃R/MC₄R 重要的内源性配体是促黑色素 (α -MSH), α -MSH 在 ARC 的外侧部细胞表达。 从脑室内给予 MC₄R 激动剂可抑制摄食, 给予选择性拮抗剂可致食欲旺盛。 除了对摄食的作用, α -MSH 刺激甲状腺素分泌, 增加能量消耗, 可通过测定氧耗、副交感神经活动和棕色脂肪组织温度来评估^[15]。

1.1.4 AgRP 刺鼠 (agouti mouse) 肥胖、贪吃, 毛囊里合成的蛋白称刺鼠蛋白。 刺鼠蛋白是 α -MSH 以及黑皮质素受体 (MCR) 竞争性拮抗剂^[16], 作用于外周的 MC₁R 导致黄皮肤, 作用于下丘脑 MC₄R 会导致肥胖。 虽然通常脑中不表达刺鼠蛋白, 但其同源肽 AgRP 在 ARC 的内侧部神经元上表达。 AgRP 是 MC₃R 和 MC₄R 高选择性拮抗剂, 禁食时 AgRP mRNA 表达增加, AgRP 的 C 端片段能阻断 α -MSH 的厌食作用, 并可增加夜间摄食, AgRP 转基因鼠表现为肥胖, 但皮毛颜色不变, 因 AgRP 不激活 MC₁R。 人类 AgRP 基因多态性与低体重和脂肪量降低有关。 脑室内注射 AgRP 或 AgRP (83-132) 能使进食增加, 作用可维持 1 周, 证实 AgRP 具促进食欲作用。 大鼠禁食后重新进食 6 h 后 NPY mRNA 表达降低, 然而 AgRP 仍保持高水平, 此提示除了黑皮质素途径外, AgRP 对摄食的调控可能涉及到更多的信号途径。 长期 AgRP 脑室内注射除促进食欲还可抑制促甲状腺素释放激素 (TRH), 降低氧耗, 减少棕色脂肪耗能^[17,18]。

AgRP 和 NPY 均是强有力的促进食欲的分子, 90% 同源表达于 ARC 神经元, NPY 可通过 ARC 的 Y_1 受体抑制 POMC 神经元^[19]。 刺激 ARC 的 NPY/AgRP 神经元可产生强烈的刺激进食作用, 其机制可能是通过激活 PVN 的 NPY 受体或通过 ARC 的 Y_1 受体抑制黑皮质素系统和通过 PVN 的 AgRP 对 MC₃R/MC₄R 作用的拮抗。 然而, 已证明 NPY/AgRP 基因敲除小鼠并无明显的摄食减少和体重降低, 下丘脑与能量代谢平衡神经核 (如 VMH) 缺乏 AgRP, 表明存在着其他调节机体能量代谢平衡的途径^[20]。

1.1.5 CART CART 与 α -MSH 同源表达于 ARC, LHA 和

PVN 也可见表达 CART 的神经元。饥饿动物 ARC 的 CART mRNA 表达显著增加。然而,给 leptin 基因敲除[肥胖(ob)/ob]小鼠外周注射 leptin 可导致 CART mRNA 表达增加^[21]。大鼠脑内注射抗 CART 血清后摄食增加,提示 CART 是能量代谢平衡中生理调节的一部分。大鼠脑内注射 CART(1-102)和 CART(82-103)能抑制正常饮食以及由 NPY 诱导的进食,大剂量可导致异常行为^[22]。

1.1.6 PVN PVN 整合 NPY、AgRP、黑皮质素等信号和从脑其他部位如 ARC、孤束核(NTS)投射传递来的其他信号^[23]。PVN 对许多摄食有关的肽如胆囊收缩素(CCK)、PYY、ghrelin、增食欲素(orexin)和 GLP-1 高度敏感。PVN 直接注射黑皮质素激动剂能明显抑制摄食并可抑制由 NPY 诱导的食欲旺盛,相反,PVN 注射黑皮质素拮抗剂将导致摄食明显增加。PVN 中摄食调控相关的神经肽可能通过 AMP 激活蛋白酶(AMPK)传递信号。AMPK 为异源二聚体,由 α -亚单位(催化亚单位)、 β 和 γ -亚单位(调节亚单位)组成。许多致厌食的因子如 leptin、胰岛素和 MT-II (MC_3R/MC_4R 激动剂)抑制 ARC 和 PVN 的 α_2 AMPK 的活性,而促进食欲的因子如 AgRP 则激活 α_2 AMPK。PVN 中 AMPK 水平增加导致进食增加, α_2 AMPK 活性可能受 MC_4R 的调节,因为在 MC_4R 基因敲除小鼠,外周能量代谢的信号分子不能影响 α_2 AMPK 的活性^[24]。

PVN 中信号的整合还启动了其他神经内分泌系统,ARC 的 NPY/AgRP 和黑皮质素信号投射 PVN,激活其 TRH 神经元,抑制前 TRH 基因在 PVN 中的表达。相反, α -MSH 的投射具有激发前 TRH 的作用,并防止禁食所致 TRH 抑制。NPY 神经元投射到 PVN 还可作用于促肾上腺皮质激素(CRH)神经元从而影响能量代谢^[25]。

1.1.7 DMH DMH 与包括 ARC 的其他神经核之间存在广泛的联系,ARC 的 NPY/AgRP 神经元投射到 DMH^[23]。DMH 可能也具有整合信号的功能,因为发现 DMH 的 α -MSH 阳性的神经纤维与 NPY 神经元非常靠近。大鼠实验结果显示黑皮质素激动剂能减弱 DMH 中 NPY 的表达^[26]。

1.1.8 LHA/PFA LHA/PFA 也参与二级信号的传递。实际上在 PFA 的 NPY 诱导摄食作用比在 PVN 更敏感。LHA/PFA 含有表达黑色素细胞凝集素(melanin-concentrating hormone, MCH)的神经元,禁食后 LHA/PFA 的 MCH mRNA 表达增加,大鼠脑室内反复注射 MCH 使摄食增加并导致中度肥胖,而 MCH-1 受体拮抗剂降低摄食,长期注射会导致体重下降^[27]。过度表达 MCH 前体的转基因小鼠表现为贪食并发展成向心性肥胖,而 MCH 基因缺失小鼠则表现为厌食、消瘦和能量消耗增加,尽管其 ARC 中 POMC 和血 leptin 浓度下降。然而,leptin 缺乏的 ob/ob 小鼠与 MCH 基因缺失小鼠单树杂交,将使体重增长减慢、脂肪形成减少^[28],上述结果提示 MCH 可能作用于 leptin 和 POMC 的下游环节。

Orexin A 和 B 是前增食欲素原(propre-orexin)的产物,在 LHA/PFA 和未定带(zona incerta)的神经元内生成,生成 orexin 的神经元和生成 MCH 的神经元不同。Orexin 的神经元通过广泛地投射到脑部其他神经核如 PVN、ARC、NTS 和迷走神经背侧运动核等起作用。VMH 中 orexin-1 受体表达很高,对 orexin A 亲和力很高,而 orexin-2 受体主要表达在 PVN,对 orexin A 和 orexin B 均具亲和力。禁食使前增食欲素原 mRNA 表达增高,增食欲素原中枢注射可促进食欲和唤醒。Orexin A 中枢给药显著增加摄食量和胃酸分泌,但 orexin B 无此作用。然而,进一步的研究发现 orexin A 虽然导致白天进食增加,但 24 h 摄食总量并不增加,而且长期单独给予 orexin A 并未使体重增加^[29]。

Orexin 神经元投射到与觉醒、注意力和摄食相关的神经元。Orexin 基因敲除小鼠是人类嗜睡的动物模型。饥饿状态下,orexin 可能介导觉醒和进食反应以启动觅食行为。

Orexin 还作为激素在能量代谢平衡中起作用,已在胃肠道发现同时表达 orexin 和 leptin 两种受体的 orexin 神经元,并于空腹时激活^[30]。Orexin 也见于胃黏膜、肠和胰腺的内分泌细胞上,外周给予 orexin 可升高血糖^[31]。

LHA 中有大量的 NPY、AgRP 和 α -MSH 神经末梢,与 MCH 细胞和 orexin 细胞连接。中枢神经系统 orexin 细胞同时也表达 NPY 和 leptin 受体因而能整合脂肪信号^[32]。更多周围信号的整合由 LHA 中大量的糖敏感神经元承担。有学者提出 orexin 神经元可传感血糖水平,低血糖使 orexin 神经元 c-FOS 表达和 orexin mRNA 的表达增加^[33,34]。糖信号通路同样存在于下丘脑其他神经核如 VMH 和 ARC, VMH 和 ARC 的糖传感神经元表达 NPY。

MCH 和 orexin 神经元对于能量自稳发挥作用的机制尚未完全阐明,目前已明确其主要的靶位是内分泌系统、旁分泌系统、脑运动神经核和脑皮质结构^[35]。

1.1.9 VMH 早年就已知 VMH 在调节能量代谢平衡发挥作用,双侧 VMH 损伤导致贪食和肥胖。VMH 接受 ARC 的 NPY、AgRP 和 POMC 神经元的突触投射,并投射到下丘脑其他神经核如 DMH,然后再投射到脑干部位如 NTS。进食诱导肥胖的啮齿类动物 VMH 中 NPY 表达和 MC_4R 表达上调^[36]。近年的研究证明脑源神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在 VMH 中高度表达,禁食时这种表达明显降低,并受黑皮质素激动剂调节^[37]。VMH 的 BDNF 受体表达或 BDNF 信号减弱的小鼠表现为摄食增加,体重增加。因此,VMH 的 BDNF 神经元可能构成另一个介导黑皮质素系统调节食欲和体重信号通路的下游环节。

1.2 脑干通路 下丘脑和脑干存在着广泛相互的联系,尤其是 NTS。脑干除了和下丘脑信号通路连接,其自身也对能量代谢平衡起重要作用。类似于 ARC,NTS 解剖位置紧靠最后区(area postrema),此处血脑屏障不完全,但靠近脑



室。这样,NTS除接受来自胃肠道的迷走神经外,还能很好地反映外周信号(如 leptin、胰岛素和胃肠激素等)^[38]。NTS 内含大量 NPY 结合部位,包括 Y₁ 和 Y₅ 受体, NPY 表达随摄食波动,NTS 的 NPY 神经元突触投射到 PVN。NTS 还存在黑皮质素系统^[39],大鼠 NTS 合成 POMC,人类则在尾髓合成 POMC,摄食或给予 CCK 可激活 POMC 神经元^[40]。MC₄R 也存在于 NTS,第 4 脑室注射 MC₃R/MC₄R 激动剂可减少摄食,反之拮抗剂则增加摄食。

1.3 奖赏信号通路(rewarding pathways) 所谓食物的“奖赏”本质是刺激进食,即使机体不处于能量负平衡。但奖赏效应(rewarding effect)受能量平衡状态的影响,食物的可口程度在饥饿时和餐后是会改变的。奖赏的信号回路很复杂,由数个信号系统互相作用。类罂粟碱起主要作用,脑缺乏脑啡肽或内啡肽的小鼠无论给予的食物是否可口,食物本身对食欲刺激作用消失,在空腹状态下这种作用的消失表明代谢机制可以高于享乐机制^[41]。阿片拮抗剂能抑制人类对食物的可口性但不抑制主观的饥饿感。

多巴胺系统整合奖赏诱发的摄食行为。中枢神经系统多巴胺信号对进食的影响通过 D₁ 和 D₂ 受体介导^[42],缺乏酪氨酸羟化酶基因的小鼠缺乏多巴胺,最终可导致致死性的厌食。壳核多巴胺酶替代治疗能使摄食恢复而壳核和伏核的多巴胺酶替代治疗则恢复对可口食物的喜好^[43]。

伏核是奖赏通路中重要的一环。大鼠伏核内注射阿片激动剂或多巴胺激动剂将优先刺激可口性高的食物如果糖、脂肪等的摄入,相反,该部位予以阿片受体拮抗剂可以使果糖较其他可口性低的食物摄入减少更为明显^[44]。γ-氨基丁酸(GABA)诱发的伏核和 LHA 双向联系可能通过 LHA 神经元去抑制介导享乐式摄食。LHA 的 MCH 神经元可能和奖赏信号回路相互影响,因为伏核表达 MCH 受体。

其他系统,包括通过内源性大麻素以及 5-羟色胺(5-HT)介导的系统也可调节奖赏回路和控制食欲的稳定机制。下丘脑内源性大麻素通过 CB₁ 受体作用,稳定摄食。CB₁ 受体集中于 CART、MCH 和 orexin 部位。Leptin 缺失的动物模型,leptin 减少和下丘脑内源性大麻素水平增高有关^[45]。CB₁ 受体还存在于脂肪组织直接作用于脂肪细胞以增加脂肪形成。CB₁ 受体拮抗剂 III 期临床试验结果显示其可降低人的食欲和体重。5-HT 通过 5-HT 受体直接影响到 ARC 黑皮质素信号通路^[46]。

2 来自脂肪细胞的外周信号与摄食调控和肥胖

2.1 leptin 1994 年,Zhang 等^[47]利用定位克隆法在 C57BL/6J ob/ob 小鼠第 6 号染色体上发现了 ob 基因突变,并将其克隆成功,很快人和大鼠的 ob 基因也相继被科学家们克隆,并证实了 ob 基因表达产物为 leptin,是脂肪细胞分泌的一种肽类激素,其前体是由 167 个氨基酸组成的蛋白质,在分泌入血过程中去除其中由 21 个氨基酸组成的 N

端信号肽,形成由 146 个氨基酸残基组成的、成熟的 leptin,为相对分子质量 16 000 的非糖基化多肽,不含 N 端糖基化共有序列,在羧基末端区域含有两个半胱氨酸参与分子内二硫键的形成,具有强亲水性,以单体形式存在于血,影响能量代谢平衡、免疫和神经内分泌功能^[48,49]。

糖尿病(db)基因编码 leptin 受体。Leptin 受体为单跨膜蛋白,属细胞因子受体家族,因不同 mRNA 剪接和翻译后处理,leptin 受体分 3 个亚型:长型(ob-Rb)、短型和分泌型。长型为 leptin 对食欲作用所必需,受体细胞内区域与 JAK(Janus kinase)和 STAT3(signal transducer and activators of transcription 3)转录因子结合、转导信号,JAK/STAT3 途径导致 SOCS-3(suppressors of cytokine signalling-3)表达。血 leptin 通过饱和途径透过血脑屏障,介导 leptin 通过血脑屏障进入大脑的转运系统是 leptin 作用于摄食的重要调节因素。短型 leptin 受体可能在 leptin 透过血脑屏障转运中起作用。Leptin 受体分泌体被认为与循环中 leptin 结合,从而调节其生物行为^[50~52]。

目前的研究表明 leptin 具有广泛的生物学效应^[53~55],较重要的作用是降低食欲、增加能量消耗从而减轻体重。啮齿类动物在禁食状态下,leptin mRNA 表达受抑制,血 leptin 水平下降,此时可诱发一系列适应性反应如甲状腺激素分泌减少、生殖能力下降以保存能量维持生存,提示过低的 leptin 水平又可能作为“饥饿”信号传入大脑。Leptin 对体脂和体重的调节存在一个反馈系统,当机体体脂量增加时,血 leptin 水平升高,作用于下丘脑的调节中枢使摄食减少、能量消耗增加;反之,当机体体脂量减少时,血 leptin 水平亦减少,其通过中枢进行相应的摄食和能量输出的调节。Leptin 还可能作为脂肪-胰岛内分泌轴的一部分,参与胰岛素分泌的调节。此外,leptin 可调节正常生殖功能,研究发现 leptin 可恢复雌性 ob/ob 鼠的生育力,雌性 ob/ob 鼠早期的性发育正常,但其发育程度停留在青春前期,用重组 leptin 治疗除可减轻体重外,还可恢复其生育力。

很明显,leptin 是通过下丘脑和脑干发挥作用的。Ob-Rb 存在于下丘脑,尤其是 ARC、VMH、DMH 和 LHA^[56]。Ob-Rb mRNA 在 ARC 的 NPY/AgRP 和 POMC/CART 神经元上表达。Leptin 抑制 NPY/AgRP 神经元,激活 POMC/CART 神经元^[57,58]。给予 MC₄R 拮抗剂可减弱 leptin 的厌食反应,表明黑皮质素途径可能是介导 leptin 信号重要的途径^[59]。POMC 神经元缺乏 leptin 信号的小鼠虽然表现为轻度肥胖和血 leptin 增高,但比下丘脑完全缺乏 ob-Rb 的小鼠程度轻,表明 POMC 对 leptin 信号传递虽然重要但不是必需的^[60]。PVN、LHA、VMH 和内侧视前区(medial preoptic area)可能也是 leptin 直接作用部位,因为在上述神经核中也发现 ob-Rb,在不同的下丘脑神经核 leptin 的作用不同,ARC、PVN 和 VMH 中过度表达 leptin 导致摄食减少,而在内侧视前区的过度表达仅抑制能量消耗^[61]。与 ARC

相同,NTS具有ob-Rb,leptin注射到大鼠第4脑室会导致进食减少、体重增加减慢^[62]。外周注射leptin可刺激NTS神经元活动。

Leptin是脂肪细胞表达ob基因的产物,大鼠ob基因突变可使血leptin减少导致贪食而致肥胖,注射leptin可恢复。同样,人类ob基因突变也表现为leptin减少从而导致严重的肥胖和性腺功能减退,leptin治疗可使这部分患者得到改善。

然而,在一些啮齿类先天性肥胖动物和过量摄食导致的肥胖动物中,虽然脂肪组织的leptin mRNA表达增加,但血leptin水平仍然高,说明这些动物体内对leptin的反应减弱或无反应,这种现象称为leptin抵抗,表明ob基因表达的下游环节存在障碍^[63,64]。人类肥胖者也存在leptin抵抗现象,肥胖患者仅约5%为ob基因变异、leptin缺乏,大多数肥胖者中并未筛查到ob基因变异,血leptin反而较正常人高,leptin治疗无效,因此,推测leptin抵抗现象在人类肥胖的发生中起重要作用^[65]。

对人类leptin受体的研究迄今未发现突变的存在,因此,人类的leptin抵抗现象不能用leptin受体基因的异常来解释^[66]。Leptin抵抗现象发生的原因可能为:血循环中存在leptin的抗体或拮抗物及leptin结合蛋白的增加使游离leptin减少;leptin透过血脑屏障的转运系统障碍;下丘脑中leptin敏感神经元信号系统缺失。

2.2 胰岛素 胰岛素是胰腺的主要代谢激素,也是最早被认为是脂肪信号的物质,同leptin一样,血浆中胰岛素水平随机体的胖瘦而变化,机体能量正平衡,血浆胰岛素水平上升,机体能量负平衡则血浆胰岛素水平下降。胰岛素水平在很大程度上取决于外周胰岛素的敏感性,外周胰岛素的敏感和机体脂肪贮存分布有关,内脏脂肪是胰岛素敏感的关键因素。与leptin不同的是,胰岛素分泌在餐后迅速增加,而leptin对摄食反应相对缓慢。胰岛素以饱和机制透过血脑屏障。近年研究发现脑本身几乎无胰岛素产生,胰岛素进入脑后,作为厌食信号,使摄食减少、体重减轻。灵长类动物侧脑室注射胰岛素导致摄食减少,几周后体重下降,大鼠第3脑室、PVN注射胰岛素均能出现相同的效应,大鼠VMH注射胰岛素抗体使体重增加,反复注射还增加体重增长的速率。因此,VMH和PVN可能是中枢注射胰岛素抑制摄食发挥作用的部位。雄性小鼠中枢缺失胰岛素受体神经元表现为肥胖、血脂异常和血胰岛素水平升高,ARC直接注射反义RNA拮抗胰岛素受体前体蛋白使ARC胰岛素受体减少将导致贪食和体脂增加。向大鼠脑室内注射胰岛素将导致呈剂量相关性的摄食减少和体重减轻,并改变下丘脑调节摄食和体重的基因表达,小鼠口服胰岛素能减少因高脂血症和胰岛素耐受导致的体重增加^[67]。

理论上讲,胰岛素在下丘脑诱发摄食行为变化,那么血胰岛素水平可反映中枢注射胰岛素的作用。全身注射胰岛

素对摄食的研究比较困难,因为血胰岛素水平升高将导致低血糖,而低血糖往往刺激机体增加摄食。对啮齿类动物和狒狒的实验显示,控制血糖的情况下血胰岛素水平升高的确能使摄食减少。因此,外周给药和中枢给药的资料是一致的,胰岛素系统为内源性的食欲调节因子^[68]。

胰岛素受体由细胞外 α -亚单位和细胞内 β -亚单位组成, α -亚单位与胰岛素结合, β -亚单位传递信号,激活酪氨酸激酶。胰岛素受体裂解成2种变体:A亚型和B亚型,A亚型与胰岛素有高亲和力,广泛地表达;B亚型与胰岛素亲和力低,表达于胰岛素应答组织如脂肪、肌肉和肝组织。胰岛素受体的底物IRS-1和IRS-2可在神经元上测得,IRS-1基因敲除小鼠体重不减轻,而IRS-2基因敲除小鼠与摄食增加、脂肪贮存和不育有关^[69]。IRS-2 mRNA高度表达于ARC,表明神经元上胰岛素可能与IRS-2配对^[70]。胰岛素和leptin共同通过由IRS和磷酸肌醇黄嘌呤激酶-3介导的细胞内途径,导致信号下传。

胰岛素受体在脑内广泛分布,以嗅球和下丘脑浓度最高,在下丘脑以ARC为甚,也见于DMH、PVN、视交叉上和脑室旁等部位,这也说明胰岛素可能作用下丘脑神经核控制能量代谢。

胰岛素作为脂肪形成信号的机制基本完全阐明^[71]。早先研究着重于下丘脑NPY表达介导胰岛素的调节作用。大鼠禁食后脑室内注射胰岛素可阻断空腹诱发的PVNNPY和ARCNPY表达增加。链霉素诱发的糖尿病大鼠模型胰岛素缺乏,NPY表达增加,给予胰岛素可逆转此反应。最近的研究发现黑皮质素系统也涉及介导胰岛素的中枢作用,胰岛素受体见于ARC POMC神经元,空腹大鼠第3脑室注射胰岛素增加POMC mRNA表达,胰岛素脑室注射抑制摄食的作用可被POMC拮抗剂阻断。80%未治疗的糖尿病大鼠POMC mRNA表达下降,外周注射胰岛素可使其好转。上述研究表明,NPY和黑皮质素系统是胰岛素作用于摄食和控制体重的重要介导途径。

2.3 脂肪连接素(adonectin) 脂肪连接素是补体样蛋白质,由脂肪细胞分泌,被认为具调节能量代谢平衡作用。无论啮齿类动物、灵长类动物还是人类血浆脂肪连接素与体内脂肪形成呈负相关^[72]。啮齿类动物限制食物后脂肪连接素水平显著增高,肥胖者予以热量限制饮食或施行外科手术使体重减轻后血脂肪连接素水平上升。大鼠注射脂肪连接素体重增加速率减慢,一方面由于氧耗增加,另一方面由于摄食受到影响。外周脂肪连接素对能量消耗的作用似乎通过下丘脑发挥其作用,因为脂肪连接素导致PVNc-fos表达增加。脂肪连接素降低可能是肥胖的病因之一。

血脂肪连接素水平与胰岛素耐受呈负相关。大鼠实验显示脂肪连接素治疗可减轻体重的增加程度,增加胰岛素敏感性和减少体脂。脂肪连接素基因敲除小鼠出现胰岛素耐受并易于动脉粥样硬化。因此,脂肪连接素和增加热能



消耗可能具有防止胰岛素耐受和动脉粥样硬化作用^[73]。

脂肪组织可能产生除了 leptin 和脂肪连接素外的大量影响脂肪生成的“信号”物质^[55]。近年又发现抵抗素 (resistin), 是脂肪细胞衍生的多肽, 作用于脂肪组织以减少胰岛素耐受, 肥胖大鼠模型血中抵抗素水平增高, 人体减轻后抵抗素水平会下降^[74]。虽然, 抵抗素水平可能参与肥胖导致糖尿病的发生机制, 但具体病理生理机制仍不明确。

3 参与摄食调节的胃肠激素

3.1 ghrelin Ghrelin 是促进食欲因子, 主要由胃泌酸细胞分泌, 也可源自十二指肠、回肠、胸腺和结肠。Ghrelin 是 28 氨基酸肽, 其酰基-N-辛酸为发挥作用所必需。人在空腹时血 ghrelin 水平升高, 进食后下降, 故认为 ghrelin 受热量摄入和循环中营养信号的调节。摄入食物或糖水引起血 ghrelin 水平降低, 然而仅饮水无此作用, 表明胃扩张不影响 ghrelin 的分泌。大鼠血 ghrelin 水平在关灯前和黑暗中有 2 个高峰。人的血 ghrelin 水平波动与 leptin 一致, 即清晨高、夜晚低^[75,76]。外源性给予 ghrelin, 无论中枢还是外周注射, 均可增加摄食和体重、减轻脂肪动用。大鼠中枢给予 ghrelin 抗体能抑制正常禁食后的摄食反应, 表明 ghrelin 是内源性的摄食调节因子。给志愿者静脉输注 ghrelin 后表现为强烈的摄食反应, 摄食增加达 28%^[77], 而且人 ghrelin 餐前升高与启动进食的饥饿指数相关。Prader-Willi 综合征的极度贪食与 ghrelin 升高相关, 行肠短路手术后, 使体重减轻后 ghrelin 保持低水平, 目前认为术后低 ghrelin 水平对术后保持低食欲和体重减轻起部分作用。然而, 一项对人的研究结果未见 ghrelin 和自动进食的关系^[78], 另一项研究显示羊改变喂哺时间表, ghrelin 高峰时间也随之改变, 似乎表明 ghrelin 可能是对即将代谢的摄入热量的条件应答。无论 ghrelin 确切的生理机制如何, 其并不是摄食必需的调节因子, 因为 ghrelin 缺失小鼠在正常饮食时既无体重改变也无食欲改变^[79]。

血浆 ghrelin 水平与 BMI 相关, 厌食症者血 ghrelin 水平高, 体重恢复后, ghrelin 水平也恢复正常。肥胖者 ghrelin 水平降低, 在限食使体重减轻后, ghrelin 也恢复正常, 与正常者和消瘦者不同, 肥胖者不出现餐后 ghrelin 快速降低反应, 此可导致摄食增加, 加重肥胖。Ghrelin 的基因变异与早发肥胖或保护脂肪蓄积有关^[80]。

Ghrelin 是生长激素促发因子受体 (GHS-R) 内源性配体, 通过作用于下丘脑 Ia 受体, 刺激生长激素 (GH) 释放。然而, ghrelin 的促进食欲作用与 GH 的作用无关, 在 GHS-R Ia 受体缺乏小鼠, 给予 ghrelin 并不增加摄食。GHS-R Ia 受体见于下丘脑、垂体、心肌、胃、小肠、胰腺和周围 T 细胞, 一些研究发现受体激动剂并不引起摄食变化和 GH 分泌, 受体拮抗剂并不能有效治疗肥胖, 因此, GHS-R Ia 受体可能并非中介 ghrelin 促进摄食的唯一受体^[81-83]。

Ghrelin 通过 ARC 发挥作用, 外周注射 ghrelin 使 ARC NPY 神经元 c-fos 表达增加, ARC 切除后 ghrelin 无效, 基因敲除小鼠表现为 NPY 和 AgRP 信号介导 ghrelin 的作用^[84]。

3.2 PYY PYY 是 PP 肽家族成员之一。PYY 大部分从远端胃肠道尤其是回肠、结肠和直肠分泌, 由肠 L 细胞分泌, 分泌量与从食物中摄入热量有关。血 PYY 水平在餐后急速增高, 1~2 h 达高峰, 持续 6 h。PYY 的分泌早于营养素到达远端小肠细胞, 因此 L 细胞分泌活动不仅因直接接触营养素所致也由神经反射介导。血 PYY 水平受食物组成影响, 脂肪摄入后 PYY 增高程度大于碳水化合物和蛋白质摄入后, 其他信号, 如胃酸、CCK、胆盐、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、铃蟾肽和降钙素基因相关肽增加 PYY 水平, 胃扩张无作用, GLP-1 使其水平降低^[85-87]。

血 PYY 有两种形式: PYY1-36 和 PYY3-36。PYY3-36 是外周具有活性的厌食信号, 为 PYY1-36 N 端的酪氨酸脯氨酸经二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 裂解形成的。DPP-IV 在许多激素转化中起作用, 包括胰高血糖素原的产物。PYY 导致胃排空延迟, 胃和胰腺分泌延迟, 餐后水、电解质从回肠重吸收增加。啮齿类动物模型外周注射 PYY3-36 后摄食抑制、体重减轻, 改善糖尿病鼠的糖代谢^[88,89]。对摄食的影响与机体紧张状态有关, 急性应激状态激活 NPY 系统, 致使 PYY3-36 敏感性降低, 从而屏蔽了 PYY3-36 的作用^[90]。

给予健康志愿者 PYY3-36 静脉注射可抑制 30% 的摄食, 饥饿感减轻、摄入热量减少, 然而胃排空无变化, 抑食作用持续 12 h, 即使在血 PYY3-36 水平恢复正常后^[91], 因此, PYY 可能是餐后饱感的重要生理因素。肥胖者血 PYY 水平相对低, 无餐后分泌峰, 但肥胖者对外源性 PYY 仍敏感。严重肥胖者行十二指肠-空肠吻合术或胃折叠术后, PYY 水平上升, 这可能就是术后摄食减少的机制。因此, 有学者提出长期注射 PYY 可有效地治疗肥胖。啮齿类动物长期注射 PYY3-36 的确有体重减轻的疗效。

PYY3-36 对 Y₂ 受体亲和力高, Y₁ 和 Y₅ 受体部分亲合。PYY 的 N 端使其可透过血脑屏障。外周 PYY3-36 对摄食的作用是通过 Y₂ 受体介导。Y₂ 受体基因敲除小鼠 PYY3-36 抑制摄食的作用消失, 选择性 Y₂ 受体激动剂可减弱 PYY3-36 的厌食作用。电生理研究显示, 外周给予 PYY3-36 抑制 NPY 神经元, 使 NPY mRNA 表达减少^[92]。NPY 神经元抑制又可导致 POMC 神经元活动, 此可进一步抑制摄食。外周注射 PYY3-36 导致 ARC POMC 神经元 c-fos 表达和 POMC mRNA 表达增加, 但黑皮质素系统对 PYY 抑制摄食作用介导并无独特性, 因为 PYY3-36 在 MC₄R 基因敲除小鼠以及无 POMC 基因小鼠中均有效。近年来, CART 被认为具有介导 PYY3-36 对摄食的作用^[93]。

与外周注射 PYY3-36 不同, 中枢神经系统给予 PYY

1-36和PYY3-36可增强食欲。大鼠第3脑室、侧脑室、第4脑室、PVN和海马注射PYY均强烈地刺激摄食， Y_1 和 Y_5 受体敲除小鼠使刺激摄食的作用减弱^[94]。因此，低亲和力受体可能介导PYY3-36的中枢作用，而外周PYY3-36可与ARC高亲和力 Y_2 受体结合。

3.3 PP PP是PPY家族中的另一成员，主要由胰腺的外分泌细胞分泌，小部分在胰外如结肠和直肠分泌。PP分泌与摄入热量有关，在餐后可持续6h，PP的分泌是双相的，第一分泌峰较小，总分泌量与热量负荷有关。胃扩张、ghrelin、胃动素和肠促胰液素使血PP水平增高，而生长抑素使其降低^[95]。PP分泌存在昼夜节律，清晨低，傍晚最高。PP水平反映长期能量贮存状态，肥胖者血PP水平低、第二峰降低，厌食者PP水平高。

肥胖鼠模型外周注射PP可使食欲降低、体重减轻、减少能量消耗、改善胰岛素耐受和脂质代谢障碍。然而，肥胖的啮齿类动物对PP的敏感性高于正常体重者，PP过度表达的转基因小鼠表现为摄食减少和消瘦^[96]。

血PP不能透过血脑屏障，但可通过最后区作用到ARC发挥其抑制食欲的作用，该作用可能通过 Y_5 受体介导^[97]。PP还可通过迷走神经、脑干发送抑制食欲的信号，迷走神经切除可减轻其作用。与外周作用相反，第3脑室注射PP可导致食欲亢进，其机制不详。

3.4 胰高血糖素原产物 胰高血糖素基因产物在小肠L细胞、胰腺和中枢神经系统表达，NTS小部分神经元也表达前胰高血糖素原，激素原转化酶1和2在不同的组织裂解胰高血糖素原成为各种不同的胰高血糖素。在胰腺组织，胰高血糖素是主要产物，在脑和小肠，胃泌素调节素(OXM)和GLP-1、GLP-2是主要产物。

3.5 GLP-1 小肠L细胞释放GLP-1是对营养素的反应，啮齿类动物中枢给予GLP-1，如注射到第3、第4脑室或PVN很快使热量摄入减少，长期给予可致体重下降。GLP-1受体存在于NTS、下丘脑、胰腺、肺、肾、胃肠道和心脏等，外周给予GLP-1能抑制摄食，并使脑干c-fos表达^[98]，GLP-1可能通过脑干途径调节能量代谢平衡。人无论胖瘦静脉给予GLP-1后食欲均见下降，作用呈剂量依赖性，餐后注射作用较小^[99,100]。一些证据提示肥胖者GLP-1分泌减少，体重减轻后GLP-1恢复正常。GLP-1的分泌减少可能参与肥胖症的病理生理机制，GLP-1的补充可使肥胖者恢复饱感。给予肥胖志愿者皮下注射GLP-1，可使热量摄入减少15%，5d内体重下降0.5kg^[101]。

GLP-1除了对食欲的控制作用外，还是肠降血糖素(cretin)，具有加强胰岛素每一个合成步骤的功能。GLP-1静脉或皮下注射使难治性2型糖尿病患者血糖恢复，并使体重减轻。血中GLP-1很快被DPP-IV裂解，半衰期短。近来，exendin-4(一种毒蜥蜴中提炼的天然肽，为白蛋白结合的GLP-1)以及DPP-IV抑制剂用于治疗糖尿病。

GLP-1治疗2型糖尿病有效，但对血糖正常者可导致低血糖，故限制了其在肥胖病治疗中的作用^[102]。

3.6 胃泌素调节素(OXM) OXM也由小肠L细胞在营养素摄入时释放，血OXM呈昼夜节律，清晨最低，逐渐增高，傍晚达最高。啮齿类动物中枢或外周给予OXM均可导致摄食抑制，长期给予可减轻体重和肥胖程度。OXM可增加能量代谢，OXM治疗的动物体重减轻，其作用可能由甲状腺素介导。给正常体重的志愿者注射OXM，可降低饥饿感，摄食减少19.3%，作用维持12h^[103]。厌食见于高OXM者，如腹泻和空回肠旁路术者。OXM可能是能量代谢的调节因素，然而，肥胖的OXM变化及其降低体重的潜在作用仍未知。

3.7 CCK CCK广泛分布于胃肠道，主要见于十二指肠和空肠，以多种形式存在，包括CCK58、CCK33和CCK8，这些均来自于同一基因产物。受肠道营养素的刺激尤其是食糜中脂肪和蛋白质刺激，CCK快速地从局部释放入血，5h达高峰。CCK对胃肠系统的作用主要包括调节胃动力、收缩胆囊、促进胰液分泌、抑制胃排空和胃酸分泌，是由循环中CCK发挥作用。CCK也见于脑内，主要以CCK8的形式存在，在脑内作为神经传递介质发挥作用，参与不同的过程，如记忆、焦虑和饱感。

1973年，Gibbs等^[104]首次发现给大鼠CCK8腹腔注射导致摄食量明显减少，反应呈剂量依赖性，此后又有研究证实中枢注射CCK同样可抑制摄食。CCK抑制食欲已被多个实验室在不同种类的动物实验中证实，在人的研究中也得到证实。动物行为实验还证明了CCK对食欲的抑制作用是短效的，注射CCK后进食量减少，但代偿性的进食次数增多，重复或长期应用CCK并不使体重减轻。CCK通过与受体(CCK1和CCK2受体)结合发挥作用。CCK1受体见于脑中多个部位，包括NTS、DMH和最后区，外周CCK1受体见于胰腺、迷走神经和肠神经核。CCK2受体广泛存在于脑内、迷走神经和胃内。CCK1受体介导体内CCK对食欲的作用，CCK1受体拮抗剂能增加热量摄入，减少饱感^[105,106]。CCK1受体基因自然突变大鼠(Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats, OLETF大鼠)贪食，逐渐转为肥胖，最后出现2型糖尿病^[107,108]。

血循环中的CCK通过迷走神经活动发送“饱”信号，对迷走神经的作用部分为旁分泌或神经内分泌作用，CCK与迷走神经的CCK1受体结合，迷走神经投射到NTS和最后区，NTS发挥调节外周CCK对摄食的作用，同时信号分送到下丘脑。CCK的作用涉及到黑皮质素系统，MCR介导CCK的作用，外周给予CCK激活NTS的POMC神经元， MC_4R 基因敲除小鼠对CCK无反应。CCK也可透过血脑屏障直接作用于中枢神经系统。下丘脑内CCK可能作用于DMH从而抑制摄食，脑内CCK抑制摄食的机制尚不清楚。



CCK 也可能作为长期营养状态的指标, OLEFT 大鼠表现为贪食、肥胖和 2 型糖尿病。长期注射 CCK 抗体和 CCK 受体拮抗剂可导致体重上升, 但摄食不增加^[109]。

CCK 对摄食的作用有赖于和其他外周信号的相互作用以及对其他影响摄食信号的介导。CCK 与 5-HT (serotonin) 互相作用, 5-HT 抑制剂同时减弱 CCK 的作用, 同样 CCK1 受体阻滞剂也阻断 5-HT 的作用。CCK 还能介导肠抑素 (enterostatin) 的作用。对于 CCK 和 ghrelin 的研究表明, CCK 能抑制 ghrelin 的促进食欲作用^[110], 相反, ghrelin 能阻断 CCK 的降低食欲作用, 两者之间信号转导有赖于各自在血中的浓度以及 GHS-R 和 CCK1 受体的相互影响。CCK 作为长期营养指标的作用可能是和脂肪信号如 leptin 和胰岛素的相互作用^[111]。在大鼠, 低于阈值剂量的 leptin 就可增加 CCK 的饱感, 与此类似的实验结果是胰岛素小剂量直接脑内注射也增加 CCK 的“饱”的作用, 由于 leptin 和胰岛素是将体脂水平反映给中枢神经系统的重要信号, 因此提示机体脂肪受到, 至少部分受到机体对于如 CCK 这样的餐内“饱”信号敏感性的影响, 即正常情况下如果机体体重减轻, 相应的脑内 leptin 和胰岛素信号减少, 使机体对 CCK 敏感性降低, 这样机体趋向进食量增多, 如体重上升, 则作用相反。然而, 长期肥胖的机体常呈 leptin 抵抗和胰岛素耐受, 因此, 尽管高胰岛素血症或高 leptin 血症, 机体对 CCK 的敏感性正常、减低或缺失。

4 结语

正常机体整合来自外周的、反映机体营养状态的信号以保持体重的稳定。然而, 在一些个体, 由于遗传和环境因素互相作用导致肥胖。对于复杂的能量代谢平衡调节机制的认识在最近 10 年里有了迅速的发展, 从而也形成了治疗肥胖新的方法。然而, 目前在临床上用于治疗肥胖的药物往往疗效有限, 也通常应用 1~2 年即被限制使用。在临床上唯一显示长期体重减轻作用的是胃肠短路手术^[112, 113], 同样因为不良反应大而仅限于应用在极度肥胖者的治疗。已证实胃肠短路手术后体重减轻并非由于吸收障碍, 而是由于食欲降低, 且食欲降低是继发于 PYY 和 OXM 的升高和(或)ghrelin 的降低^[114, 115]。该结果表明基于上述激素的治疗可能长期发挥作用, 而不需要外科手术介入。如果能量代谢平衡机制得以明确, 那么外周激素或中枢神经肽治疗方法就可因人而宜地设计和制定, 如 leptin 缺乏者以 leptin 替代获得成功。有效地治疗肥胖将极大降低与其相关疾病的发病率和病死率, 如适度的体重减轻可降低糖尿病、肿瘤和心血管疾病的发生。

参考文献

[1] Stellar E. The physiology of motivation. *Psycholog Rev*, 1994, 101(2):301-311

- [2] Wynne K, Stanley S, McGowan B, et al. Appetite Control. *J Endocrinol*, 2005, 184(2): 291-318
- [3] Cone RD, Cowley MA, Butler AA, et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25(S5): 63-67
- [4] Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, et al. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*, 1993, 133(4):1753-1758
- [5] Fekete C, Sarkar S, Rand WM, et al. Agouti-related protein (AgRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AgRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology*, 2002, 143(10): 3846-3853
- [6] Thorsell A, Heilig M. Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. *Neuropeptide*, 2002, 36(2-3):182-193
- [7] Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, Peptide YY and Pancreatic polypeptide. *Regul Pept*, 1996, 65(3):165-174
- [8] Tumbull AV, Ellershaw L, Master DJ, et al. Selective antagonism of the NPY Y5 receptor does not have a major effect on feeding in rats. *Diabetes*, 2002, 51(8):2441-2449
- [9] King PJ, Williams G, Doods H, et al. Effect of a selective neuropeptide Y Y(2) receptor antagonist, BIIIE0246 on neuropeptide Y release. *Eur J Pharmacol*, 2000, 396(1):1-3
- [10] Swart I, Jahng JW, Overton JM, et al. Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 283(5):1020-1026
- [11] Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*, 2000, 106(2): 271-279
- [12] Lubrano-Berthelier C, Cavazos M, Dubern B, et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 994: 49-57
- [13] Lubrano-berthelier C, Durand E, Dubern B, et al. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Hum Mol Genet*, 2002, 12(2): 145-153
- [14] Mencarelli M, Maestrini S, Tagliaferri M, et al. Identification of three novel melanocortin 3 receptor (MC3R) gene mutations in patients with morbid obesity (abstract). *American Endocrine Society*, 2004, OR 45-1
- [15] Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, et al. Hypothalamic melanocortin system regulates sympathetic nerve activity in brown adipose tissue. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004, 229(3):235-239

- [16] Lu D, Willard D, Patel IR, et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature*, 1994, 371(6500): 799-802
- [17] Makimura H, Mizuno TM, Mastaitis JW, et al. Reducing hypothalamic AGRP by RNA interference increases metabolic rate and decreases body weight without influencing food intake. *BMC Neurosci*, 2002, 3(1): 18
- [18] Small CJ, Kim MS, Stanley SA, et al. Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes*, 2001, 50(2): 248-254
- [19] Rosberry AG, Liu H, Jackson AC, et al. Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron*, 2004, 41(5): 711-722
- [20] Qian S, Chen H, Weingarh D, et al. Neither agouti-related protein nor neuropeptide Y is critically required for the regulation of energy homeostasis in mice. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(14): 5027-5035
- [21] Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 1998, 393(6680): 72-76
- [22] Dhillon WS, Small CJ, Stanley SA, et al. Hypothalamic interactions between neuropeptide Y, agouti-related protein, cocaine- and amphetamine-regulated transcript and alpha-melanocyte-stimulating hormone in vitro in male rats. *J Neuroendocrinol*, 2002, 14(9): 725-730
- [23] Kalra SP, Dube MC, Pu S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*, 1999, 20(1): 68-100
- [24] Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 12005-12008
- [25] Sarkars S, Lechan RM. Central administration of neuropeptide Y reduces alpha-melanocyte-stimulating hormone-induced cyclic adenosine 5'-monophosphate response element binding protein (CREB) phosphorylation in pro-thyrotropin-releasing hormone neurons and increases CREB phosphorylation in corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*, 2003, 144(1): 281-291
- [26] Chen P, Williams SM, Grove KL, et al. Melanocortin 4 receptor-mediated hyperphagia and activation of neuropeptide Y expression in the dorsomedial hypothalamus during lactation. *J Neurosci*, 24(22): 5091-5100
- [27] Marsh DJ, Weingarh DT, Novi DE, et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(5): 3240-3245
- [28] Segal-Lieberman G, Bradley RL, Kokkotou E, et al. Melanin-concentrating hormone is a critical mediator of the leptin-deficient phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(17): 100085-10090
- [29] Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, et al. Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res*, 1999, 849(1-2): 248-252
- [30] Kirchgessner AL, Liu M. Orexin synthesis and response in the gut. *Neuron*, 1999, 24(4): 941-951
- [31] Nowak KW, Mackowiak P, Switonska MM, et al. Acute orexin effects on insulin secretion in the rat: in vivo and in vitro studies. *Life Sci*, 2000, 66(5): 449-454
- [32] Campbell RE, Smith MS, Allen SE, et al. Orexin neurons express a functional pancreatic polypeptide Y4 receptor. *J Neurosci*, 2003, 23(4): 1487-1497
- [33] Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, et al. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area on the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci Lett*, 1999, 264(1-3): 101-104
- [34] Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, et al. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes*, 1999, 48(11): 2132-2137
- [35] Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 2002, 36(2): 199-211
- [36] Huang XF, Han M, South T, et al. Altered levels of POMC, AgRP and MC4-RmRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity. *Brain Res*, 2003, 992(1): 9-19
- [37] Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*, 2003, 6(7): 736-742
- [38] Kalia M, Sullivan JM. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J Comp Neurol*, 1982, 211(3): 248-265
- [39] Kawai Y, Inagaki S, Shiosaka S, et al. The distribution and projection of gamma-melanocyte stimulating hormone in the rat brain: an immunohistochemical analysis. *Brain Res*, 1984, 297(1): 21-23
- [40] Fan W, Boston BA, Kesterson RA, et al. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*, 1997, 385(6612): 165-168
- [41] Hayward MD, Pintar JE, Low MJ. Selective reward deficit in mice lacking beta-endorphin and enkephalin. *J Neurosci*, 2002, 22(11): 8251-8258
- [42] Kuo DY. Co-administration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats. *J Biomed Sci*, 2002, 9(2): 126-132



- [43] Szczypka MS, Kwok K, Brot MD, et al. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron*, 2001, 30(3):819-828
- [44] Zhang M, Balmadrid C, Kelley AE. Nucleus accumbens opioid, GABAergic, and dopaminergic modulation of palatable food motivation: contrasting effects revealed by a progressive ratio study in the rat. *Behav Neurosci*, 2003, 117(2):202-211
- [45] Cota D, Marsicano G, Tschop M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*, 2003, 112(3):423-432
- [46] Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science*, 2002, 297(5581):609-611
- [47] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372(6505):425-432
- [48] Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 1996, 382(6588):250-252
- [49] Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, 269(5223):543-546
- [50] Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*, 1997, 272(10):6093-6096
- [51] Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*, 1996, 379(6566):632-635
- [52] Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, et al. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet*, 1996, 14(1):95-97
- [53] El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*, 2000, 105(12):1827-1832
- [54] Ge H, Huang L, Pourbahrami T, et al. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem*, 2002, 277(48):45898-45903
- [55] Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*, 2006, 14(S5):242-249
- [56] Fei H, Okano HJ, Li C, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(13):7001-7005
- [57] Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*, 1997, 138(10):4489-4492
- [58] Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*, 1996, 45(4):531-535
- [59] Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, et al. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature*, 1997, 390(6658):349
- [60] Bagnasco M, Dube MG, Kalra PS, et al. Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy. *Endocrinology*, 2002, 143(11):4409-4421
- [61] Grill HJ, Kaplan JM. The neuroanatomical axis for control of energy balance. *Front Neuroendocrinol*, 2002, 23(1):2-40
- [62] Balthasar N, Coppari R, McMinn J, et al. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron*, 2004, 42(6):983-991
- [63] Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nat Med*, 1995, 1(11):1155-1161
- [64] Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*, 1999, 282(16):1568-1575
- [65] Levin BE, Dunn-Meynell AA. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 283(4):941-948
- [66] Lin L, Martin R, Schaffhauser AO, et al. Acute changes in the response to peripheral leptin with alteration in the diet composition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280(2):504-509
- [67] Obici S, Feng Z, Karkanas G, et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci*, 2002, 5(6):566-572
- [68] Air EL, Strowski MZ, Benoit SC, et al. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med*, 2002, 8(2):179-183
- [69] Araki E, Lipes MA, Patti ME, et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature*, 1994, 371(6502):186-190
- [70] Baskin DG, Schwartz MW, Sipols AJ, et al. Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) expression in rat brain. *Endocrinology*, 1994, 134(4):1952-1955
- [71] Benoit SC, Schwartz MW, Lachey JL, et al. A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. *J Neurosci*, 2000, 20(9):3442-3448
- [72] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during

- the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001, 50(5): 1126-1133
- [73] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*, 2002, 277(29):25863-25866
- [74] Vrang N, Madsen AN, Tang-Christensen M, et al. PYY (3-36) reduced food intake and body weight and improves insulin sensitivity in rodent models of diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Com Physiol*, 2006, 291(2):367-375
- [75] Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1714-1719
- [76] Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000, 407(6806):908-913
- [77] Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12): 5992
- [78] Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, et al. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3):1319-1324
- [79] Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, et al. A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298(5):785-788
- [80] Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(2): 7973-7981
- [81] Korbonits M, Gueorguiev M, O'Grady E, et al. A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8):4005-4008
- [82] Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 2000, 51(1): 124-129
- [83] Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, 2002, 123(4):1120-1128
- [84] Wang L, Saint-Pierre DH, Tache Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 2002, 325(1):47-51
- [85] Fu-Cheng X, Anini Y, Chariot J, et al. Mechanisms of peptide YY release induced by an intraduodenal meal in rats: neural regulation by proximal gut. *Pflügers Arch*, 1997, 433(5): 571-579
- [86] Lin HC, Chey WY. Cholecystokinin and peptide YY are released by fat in either proximal or distal small intestine in dogs. *Regul Pept*, 2003, 114(2-3):131-135
- [87] Lee HM, Udipi V, Englander EW, et al. Stimulatory actions of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-alpha on intestinal neurotensin and peptide YY. *Endocrinology*, 1999, 140(9):4065-4069
- [88] Pittner RA, Moore CX, Bhavsar SP, et al. Effects of PYY[3-36] in rodent models of diabetes and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28(8):963-971
- [89] Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*, 2004, 50(9):1511-1525
- [90] Halatchev IG, Ellacott KL, Fan W, et al. Peptide YY3-36 inhibits food intake in mice through a melanocortin-4 receptor-independent mechanism. *Endocrinology*, 2004, 145(6):2585-2590
- [91] Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*, 2003, 349(10): 941-948
- [92] Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002, 418(6898): 650-654
- [93] Coll AP, Challis BG, O'Rahilly S. Peptide YY3-36 and satiety: clarity or confusion? *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2582-2584
- [94] Kanatani A, Ishihara A, Asahi S, et al. Potent neuropeptide Y Y1 receptor antagonist, 1229U91: blockade of neuropeptide Y-induced and physiological food intake. *Endocrinology*, 2000, 137(8): 3177-3182
- [95] Arosio M, Ronchi CL, Gebbia C, et al. Stimulatory effects of ghrelin on circulating somatostatin and pancreatic polypeptide levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(2):701-704
- [96] Ueno N, Inui A, Iwamoto M, et al. Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology*, 1999, 117(6):1427-1432
- [97] Katsuura G, Asakawa A, Inui A. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides*, 2002, 23(2): 323-329
- [98] Yamamoto H, Kishi T, Lee CE, et al. Glucagon-like peptide-1-responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites. *J Neurosci*, 2003, 23(7):2939-2946
- [99] Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9): 4382-4389
- [100] Verdich C, Toubro S, Büemann B, et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25(8): 1206-1214



- [101] Naslund E, King N, Mansten S, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr*, 2003, 91(3):661-668
- [102] Todd JF, Stanley SA, Roufousse CA, et al. A tumour that secretes glucagon-like peptide-1 and somatostatin in a patient with reactive hypoglycaemia and diabetes. *Lancet*, 2003, 361(9353):228-230
- [103] Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10):4696-4701
- [104] Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 1973, 84(3):488-495
- [105] Moran TH, Robinson PH, Goldrich MS, et al. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. *Brain Res*, 1986, 362(1):175-179
- [106] Moran TH. Cholecystokinin and satiety: current perspectives. *Nutrition*, 2000, 16(10): 858-865
- [107] Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*, 1992, 41(11):1422-1428
- [108] Moran TH, Bi S. Hyperphagia and obesity of OLETF rats lacking CCK1 receptors: developmental aspects. *Dev Psychobiol*, 2006, 48(5):360-367
- [109] Schwartz GJ, Whitney A, Skoglund C, et al. Decreased responsiveness to dietary fat in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats lacking CCK-A receptors. *Am J Physiol*, 1999, 227(4 Pt 2):R1144-1151
- [110] Geary N. Endocrine controls of eating: CCK, leptin, and ghrelin. *Physiol Behav*, 2004, 81(5):719-733
- [111] Matson CA, Reid DF, Cannon TA, et al. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 278(4):8882-8890
- [112] Frandsen J, Pedersen SB, Richelsen B. Long term follow up of patients who underwent jejunioleal bypass for morbid obesity. *Eur J Surg*, 1998, 164(4):281-286
- [113] Mitchell JE, Lancaster KL, Burgard MA, et al. Long-term follow-up of patients' status after gastric bypass. *Obes Surg*, 2001, 11(4):464-468
- [114] Naslund E, Gryback P, Hellstrom PM, et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunioleal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997, 21(5):387-392
- [115] Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 2002, 346(21):1623-1630

(收稿日期: 2006-03-31 修回日期: 2006-11-26)

(本文编辑: 陈贞华)

《中国循证儿科杂志》征集封面儿童画活动的说明

《中国循证儿科杂志》将在每一期的封面中刊登儿童画,以体现儿科期刊的特点,美化封面版面,同时也体现本刊关爱儿童健康、呵护儿童生命的理念。我们将面向全国开展征集儿童画活动,具体要求如下:

1. 征集对象:全国各儿童(科)医院或综合性医院儿科的门诊或住院患儿。
 2. 征集时间:从即日起,如无特殊声明,本征集活动持续有效。
 3. 刊登形式:《中国循证儿科杂志》封面左下角,尺寸为 10 cm × 6 cm。
 4. 儿童画体裁不限,画种不限,彩色画为最好,并附简单文字说明。
 5. 本刊只接受电子版画稿,投稿时请将作品通过电子扫描保存,扫描分辨率不低于 300 dpi。
 6. 作者可将电子扫描后的作品邮寄至本刊编辑部,或通过本刊 E-mail: cjebp@fudan.edu.cn 投稿。
 7. 评选方法:本着公开、公平和公正的原则,由本刊编委进行初评,并在每期杂志的终审会上复审,选出当期刊登的作品。
 8. 作品须注明作者的姓名、性别、年龄、学校、通讯地址、邮编和联系方式等;作品一经录用,作者需签署儿童画专有使用权授权同意书,其专有权属《中国循证儿科杂志》编辑部所有;作品概不退稿;收到作品后将于 30 个工作日内给作者回执,并尽快安排评审。
 9. 作品刊登后将作者酌致稿酬,并赠送当期杂志 2 册。
 10. 本活动的解释权归《中国循证儿科杂志》编辑部所有。
 11. 联系方式:上海市枫林路 183 号(200032),《中国循证儿科杂志》编辑部 丁俊杰 编辑收。
- 欢迎您积极参与本刊的征集活动。