

神经元稳态失衡和饮食诱导肥胖症的相关性研究进展

黄智舜, 郑梦盈, 冯庆君, 洪燕女, 卢钟磊

福州大学 生物科学与工程学院, 福建 福州 350108

黄智舜, 郑梦盈, 冯庆君, 等. 神经元稳态失衡和饮食诱导肥胖症的相关性研究进展. 生物工程学报, 2019, 35(8): 1433–1440.

Huang ZS, Zheng MY, Feng QJ, et al. Advances in the correlation between loss of neural homeostasis and diet-induced obesity. Chin J Biotech, 2019, 35(8): 1433–1440.

摘 要: 近年来, 因肥胖症所造成的社会问题和医疗负担越发严重。肥胖主要是由于机体能量的摄入与消耗不平衡所致, 而中枢神经系统以及相关神经元在机体能量代谢平衡的调控中发挥着重要作用。下丘脑弓状核含有抑制性阿黑皮素原 (Proopiomelanocortin, POMC) 神经元和促食性神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY)/刺鼠相关蛋白 (Agouti-related protein, AgRP) 神经元, 是调控机体摄食行为的主要神经元。研究显示, 高脂饮食会诱导 POMC 神经元中的 Rb 蛋白发生磷酸化修饰并失活, 导致 POMC 神经元从静息状态重新进入细胞周期循环, 进而迅速转向细胞凋亡。高脂饮食也会引起神经元再生抑制, 并诱导炎症发生和神经元损伤, 使神经元稳态失衡, 引发瘦素抵抗, 最终导致肥胖症的发生。文中就神经元稳态失衡以及肥胖症等疾病之间的关系进行了综述, 希望能为饮食诱导肥胖症等疾病的治疗和预防提供新的方向和思路。

关键词: 肥胖症, 神经元稳态失衡, 高脂饮食

Advances in the correlation between loss of neural homeostasis and diet-induced obesity

Zhishun Huang, Mengying Zheng, Qingjun Feng, Yannü Hong, and Zhonglei Lu

College of Biological Sciences and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, Fujian, China

Abstract: The social problems and medical burdens caused by obesity have become more serious in recent years. Obesity is mainly caused by the imbalance of energy intake and consumption in the body. The central nervous system and related neurons regulate the balance of energy metabolism. The hypothalamic arcuate nucleus (ARC) contains anorexigenic proopiomelanocortin (POMC) neurons and orexigenic neuropeptide Y (NPY)/agouti-related protein (AgRP) neurons that regulate the feeding behavior of body. High-fat diet induces phosphorylation of Rb protein in POMC neurons, and inactivation of Rb phosphorylation leads to re-entry of POMC neurons from the resting-state into the cell cycle, which rapidly shifts to apoptosis.

Received: January 8, 2019; **Accepted:** March 13, 2019

Supported by: National Natural Science Foundation of China (Nos. 81600662, 81772759), School Talents Foundation of Fuzhou University (No. XRC-1625).

Corresponding author: Zhonglei Lu. Tel/Fax: +86-591-22866278; E-mail: zhonglei.lu@fzu.edu.cn

国家自然科学基金 (Nos. 81600662, 81772759), 福州大学人才基金 (No. XRC-1625) 资助。

网络出版时间: 2019-03-28

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20190327.1029.002.html>

High-fat diet also causes the inhibition of neuronal regeneration, induces inflammation and neuronal damage, loss of neuronal homeostasis, leptin resistance, and ultimately leads to obesity. This review discusses the relationship between loss of neuronal homeostasis and dietary obesity, as well as the underlying mechanisms, which might provide the evidence for prevention and treatment of these diseases.

Keywords: obesity, loss of neuronal homeostasis, high-fat diet

全球 62% 的肥胖人口集中在发展中国家, 并且其肥胖增长率持续增加。2016 年报告指出, 全球男性肥胖率从 1975 年的 3.2% 增至 10.8%, 女性肥胖率从 6.4% 增至 14.9%^[1], 若以同样的速度增长, 2030 年时全球将有 11.2 亿人发展成肥胖, 占世界人口的 20%^[2]。肥胖症往往由多种因素相互影响而导致的, 其中最主要的是能量调节神经元和摄食行为控制中枢发生紊乱, 机体能量代谢失衡, 机体消耗的能量少于所摄入的, 多余的能量转变为脂肪, 最终引起肥胖^[3]。瘦素能够调节机体脂肪的储存量并维持机体的能量平衡, 瘦素功能异常是导致肥胖症等主要原因之一。肥胖经常与冠心病、高血压以及胰岛素抵抗等伴随出现, 不仅是心脑血管疾病、糖尿病、癌症、痛风等慢性病的重要诱因, 还与神经退行性疾病息息相关。内侧基底下丘脑是机体能量和摄食行为的神经调节中枢, 神经元稳态失衡会导致能量调节和摄食相关神经元的减少, 引发饮食诱导肥胖症的形成^[4]。文中主要论述中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 与机体能量调节、神经元稳态失衡和肥胖症等疾病的关系, 为肥胖症等疾病的预防和治疗提供参考。

1 中枢神经系统与机体能量调节

1.1 能量调节中枢

内侧基底下丘脑 (Mediobasal hypothalamus, MBH) 是机体能量及摄食行为神经调节中枢, 位于大脑腹侧, 丘脑的下方, 其可被划分为弓状核 (Arcuate nucleus, ARC) 及腹内侧核 (Ventromedial nucleus, VMN)。位于内侧基底下丘脑的 ARC 与

血脑屏障相对薄弱的正中隆起毗邻, 外周血液中的营养成分和激素可以通过毛细血管作用在 ARC 的神经元, 因此 ARC 被认为是较早感知外周能量代谢变化的区域, 并将信息传递到大脑其他部位^[5]。ARC 中主要包括两类作用相反的神经元, 一类是分泌促进食欲的神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY) 和刺鼠相关蛋白 (Agouti-related protein, AgRP) 的神经元; 另一类是分泌抑制食欲的阿黑皮素原 (Proopiomelanocortin, POMC) 及可卡因和安非他明调节转录肽 (Cocaine-and amphetamine-regulated transcript, CART) 的神经元^[6]。这些神经元是接收外周代谢信号的初级神经元, 如胰岛素、胃促生长素和瘦素等信号, 再由这些初级神经元轴突投射至下丘脑室旁核、下丘脑外侧区及腹内侧核的次级神经元。

下丘脑室旁核和腹内侧核都接受着由弓状核投射出的神经纤维, 室旁核会释放具有厌食作用的神经肽, 如促肾上腺皮质激素释放激素, 而腹内侧核可生成具有厌食性的脑源性神经营养因子^[7]。研究表明, 下丘脑室旁核和腹内侧核被破坏后, 均会导致动物摄食增加、高血糖及肥胖症的产生^[8]。下丘脑室旁核和腹内侧核在能量调节中枢中起到抑制食物摄入和体质量增加的作用。下丘脑外侧区可合成并分泌具有促食性作用的神经肽, 包括增食欲素 (Orexin) 和黑色素浓集激素 (Melanin concentrating hormone, MCH)^[9]。下丘脑外侧核损伤会导致摄食量和体质量的减少, 被认为是能量调节中枢的摄食中枢^[10]。各个神经通路相辅相成, 通过 CNS, 维持着机体能量代谢平衡和摄食行为的调控。

1.2 能量调节神经元

调控摄食行为最为广泛报道的两类能量调节神经元为抑食性的 POMC 神经元和促食性的 AgRP 神经元,两者功能相互拮抗。机体通过相关激素来调控对应的能量调节神经元,从而控制机体的能量代谢。如瘦素可通过结合瘦素受体来激活瘦素靶神经元,在多种细胞信号通路的作用下,发挥其抑制食欲、抑制脂肪合成以及增加机体能量消耗等功能^[11-12],参与对机体能量代谢平衡和稳态的调控^[13]。研究表明,瘦素靶神经元功能异常往往和肥胖症、心脑血管疾病和 II 型糖尿病等息息相关,其中瘦素抵抗是主要的致病机制之一。瘦素抵抗是指体内存在高瘦素水平,但对瘦素减少体重的信号反应能力减弱,没有发挥其减少摄食和增加能量消耗的功能,大多数肥胖者和啮齿类动物存在此现象^[14]。

瘦素能促进 POMC 神经元合成并分泌具有厌食作用的 α -促黑色素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH), α -MSH 与其受体 MC4R 结合作用其下游神经元,发挥其抑制食欲和增加机体能量消耗的功能,并抑制肝细胞葡萄糖的释放从而有效地降低了血糖浓度^[15]。而 AgRP 神经元能合成并释放具有增强食欲的 AgRP 和 NPY 神经肽,神经肽 AgRP 与 α -MSH 竞争结合 MC4R,从而拮抗 α -MSH 抑制摄食的作用,促食欲的 NPY 神经肽能促进摄食行为^[16-17]。这两条能量调节神经通路互相配合,共同维持机体能量稳态的平衡^[18]。

Challis 等^[19]研究表明,敲除 *pomc* 基因的小鼠,在正常的饮食条件下,其体重和摄食量明显增加,且食欲会更加亢奋,导致更加明显的肥胖。POMC 神经元对机体葡萄糖稳态的维持也起着重要的作用。弓状核区胰岛素受体显著下调的小鼠 POMC 神经元会重新表达胰岛素受体,瘦素受体缺失的小鼠 POMC 神经元会重新表达瘦素受体,虽然其肥胖表型没有得到明显的改善,但其高

血糖症和高胰岛素血症得到了明显的改善^[20]。这些研究表明 POMC 神经元通过胰岛素和瘦素信号通路参与了肝脏葡萄糖代谢,但其具体机制仍不明确。

敲除 *agrp* 基因的小鼠摄食量显著减少^[21],相反,激活了 AgRP 神经元,小鼠会出现食欲亢进、体重增加等现象^[22]。沉默 AgRP 神经元后,正常喂饲条件下,小鼠的摄食量显著减少,然而当给予高脂高糖饮食,小鼠的摄食量恢复到正常水平,表明 AgRP 神经元功能受损可能会增加食物诱发摄食行为的压力^[23]。

2 神经元稳态失衡与肥胖症的关系

神经元稳态平衡涉及到神经元的诸多细胞生物学过程,包括神经元再生、细胞周转以及保持神经元有丝分裂静息状态等。能量调节神经元可通过中枢神经系统对机体的摄食行为和能量代谢平衡进行调控,神经元细胞分化成熟后不再分裂,过度损伤无法逆转,所以更加需要维持能量调节神经元的稳态平衡。Lu 等^[24]相关研究表明,高脂饮食可引起小鼠下丘脑弓状核 POMC 神经元的 Rb 磷酸化,导致抑食性的 POMC 神经元异常,最终造成小鼠肥胖。高脂饮食可抑制神经元再生,诱导神经元损伤、脑部炎症的发生和神经元细胞周期蛋白异常等,引起神经元稳态失衡,最终造成肥胖症等疾病。

2.1 饮食诱导肥胖症中的神经元再生和损伤

研究表明,在饮食诱导肥胖症模型中,神经元再生受到抑制,神经胶质增多,并特异诱导下丘脑神经元凋亡,导致神经元损伤。神经再生存在于成人下丘脑中,McNay 等^[25]研究发现,高脂饮食 (High-fat diet, HFD) 小鼠神经元再生受到抑制,新生成的神经元较少,这些神经元周转的抑制与新生神经元凋亡的增加有关。成熟下丘脑神经干细胞 (Adult hypothalamic NSCs, htNSCs)

存在于内侧基底下丘脑,高脂饮食可导致 htNSCs 损伤,显著减少弓状核区域 BrdU 阳性及 Sox-2 阳性神经元数目,表明高脂饮食抑制了弓状核区域神经元的再生和存活,htNSCs 神经分化损伤最终会发展成肥胖症和糖尿病等疾病^[25-26]。Thaler 等^[27]研究发现,高脂喂饲一周后,在大鼠和小鼠的下丘脑弓状核中,神经元损伤的标志物和反应性胶质的增生明显增多。8 个月的高脂喂饲导致小鼠下丘脑 POMC 神经元相对于对照组减少 25%。一项对 34 位病人大脑核磁共振成像的回顾性分析结果显示,类似胶质细胞活化增生的下丘脑损伤与患者的肥胖症状存在相关性。以上研究表明,高脂饮食使能量调节神经元异常,抑制其神经元再生,诱导其凋亡,导致神经胶质增多,损伤能量调节中枢,引起能量代谢平衡失调,最终发展成饮食诱导肥胖症。

2.2 饮食诱导肥胖症中的下丘脑炎症

饮食诱导啮齿类动物肥胖模型中,其外周组织和下丘脑区域发生炎症反应。在大鼠和小鼠高脂喂饲 1-3 d 后,下丘脑炎症信号明显。高脂饮食通过一种依赖于炎症原位激活的机制来钝化下丘脑中瘦素和胰岛素的厌食信号^[28]。作为代谢炎症的介质,促炎蛋白核因子 κ B (Nuclear factor κ B, NF- κ B) 及其上游激活因子 I κ B 激酶 β (I κ B kinase β , IKK β) 广泛存在于下丘脑神经元,通常保持无活性状态,高脂饮食通过提高下丘脑内质网应激来激活下丘脑 IKK β /NF- κ B。强制激活下丘脑 IKK β /NF- κ B 会中断中枢胰岛素/瘦素信号传导,并中断了 IKK β 的作用或细胞特异性抑制^[29]。Purkayastha 等^[30]发现,下丘脑炎症反应能够诱发高血压。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可诱导 IKK β 的磷酸化而激活 IKK β /NF- κ B,在小鼠内侧基底下丘脑急性激活 IKK β /NF- κ B 会迅速升高小鼠血压,TNF- α 主要激活 POMC 神经元中的 IKK β /NF- κ B,而不是 NPY/AgRP 神经元,

而抑制内侧基底下丘脑 POMC 神经元的 NF- κ B 活性,能够抵抗饮食性诱导肥胖症相关的高血压。所以 POMC 神经元对于下丘脑 IKK β 和 NF- κ B 激活高血压效应是至关重要的^[31],下丘脑炎症相关信号通路 IKK β 和 NF- κ B 的激活是饮食诱导肥胖与高血压之间主要的致病因素。由于下丘脑炎症信号转导可以导致细胞凋亡信号的激活,Moraes 等^[28]评估了高脂饮食对诱导下丘脑细胞凋亡的影响,结果表明高脂饮食可在下丘脑弓状核和外侧区诱导神经元凋亡和减少突触输入。饮食诱导肥胖症的下丘脑炎症与多种中枢神经系统的信号通路息息相关,会造成神经胶质增生和神经元损伤,从而引发进一步的能量调节神经元稳态失衡,破坏能量代谢平衡。

2.3 饮食诱导肥胖症下的神经元细胞周期异常与稳态失衡

神经元细胞分化成熟,处于有丝分裂后状态 (Post-mitotic state),不再进入细胞周期循环和增殖^[32]。Rb 蛋白是 *rb1* 基因 (Retinoblastoma gene, RB) 的编码产物,是重要的细胞周期调节因子,结合并抑制下游转录因子 E2Fs 的活性,使细胞周期停滞^[33],Rb 蛋白的活性缺失将使细胞进入 S 期并增殖^[34]。因此,神经元的稳态平衡和有丝分裂后状态的维持或许与 Rb 蛋白的作用紧密相关。研究表明,Rb 除了在肿瘤细胞中以基因突变失活外,还可通过磷酸化失活,而其上游可能存在的激酶有细胞周期蛋白依赖性激酶 (Cyclin-dependent kinases, CDKs) 和 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)^[35-36]。一些病理状态的局部微环境有可能通过上调改变 Rb 上游激酶的活性来增加 Rb 蛋白的磷酸化水平,使得 Rb 功能失活,进而影响到神经元有丝分裂后状态的维持,破坏神经元稳态平衡。

笔者课题组相关研究表明,高脂喂饲导致小鼠下丘脑弓状核 POMC 神经元 Rb 蛋白磷酸化。

在小鼠 POMC 神经元和 AgRP 神经元中特异性敲除 *rb1*, 发现 Rb 蛋白缺失可导致 POMC 神经元从静息状态重新进入细胞周期循环, 进而迅速转向细胞凋亡, 抑食性 POMC 神经元数目急剧减少, 小鼠摄食明显增加进而发展成肥胖症; 而当 *rb1* 在促食性的 AgRP 神经元中被特异性敲除后, 没有发现任何细胞水平及小鼠表型的变化, 表明 Rb 蛋白的功能具有神经元细胞特异性^[24]。以上研究表明, 高脂喂饲可导致 Rb 蛋白磷酸化异常, Rb 功能失活使下游 E2F 通路激活, 从而导致下丘脑能量调节神经元稳态失衡, 与能量调节、摄食行为密切相关的神经元减少, 并引起瘦素抵抗, 最终发展成饮食诱导肥胖症。

3 饮食诱导肥胖症潜在的治疗策略

Lu 等^[24]相关研究表明, 高脂饮食导致小鼠下丘脑弓状核 POMC 神经元 Rb 蛋白磷酸化, Rb 蛋白功能失活使下游 E2F 通路激活, 还可能引发下丘脑炎症的发生和神经元细胞损伤, 从而导致下丘脑神经元稳态失衡和能量调节神经元的减少, 最终发展成饮食诱导肥胖症。所以, 抑制下丘脑弓状核 POMC 神经元中 Rb 蛋白的磷酸化, 有望成为一种治疗饮食诱导肥胖症的新方法。细胞周期蛋白 D (Cyclin D) 能结合并激活 CDK4 和 CDK6, 形成 CDK4/6-Cyclin D 复合物, 磷酸化 Rb 蛋白而释放转录因子 E2Fs, 进一步激活下游相关通路^[37]。笔者课题组未发表的数据显示, 通过慢病毒介导, 在小鼠基底下丘脑表达 Rb 不可磷酸化的突变体, 在下丘脑局部形成了抑制 Rb 磷酸化的生理条件, 从而抑制了小鼠肥胖症表型。该结果提供了一种治疗饮食诱导肥胖症的新思路。Abemaciclib 是一种高度特异的口服小分子 CDK4/6 抑制剂, 能抑制 Rb 磷酸化, 导致 G1 期阻滞, 从而抑制细胞增殖, 已经被 FDA 批准用于临床治疗。Abemaciclib 具有抑制 POMC 神经元

中 Rb 磷酸化的作用, 因而有望被进一步开发用于治疗饮食诱导肥胖症, 具有良好的应用前景, 但是关于药物的靶向性和给药方式, 仍然需要进一步的研究和探索。

NAD 依赖性脱乙酰酶 Sirtuin-1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1, SIRT1) 是一种代谢传感器蛋白质, 通过氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD^+) 去乙酰化。Sirt1 在下丘脑中表达, 禁食后其表达增加^[38]。急性抑制下丘脑 Sirt1 的水平会降低大鼠禁食诱导的食欲过盛^[39-40]。Ramadori 等^[41]研究证实, POMC 神经元中的 Sirt1, 对长期控制体重稳态有着重要作用。在 POMC 神经元中, 缺乏脱乙酰酶 Sirt1 会导致能量消耗减少, 从而引起对饮食诱导肥胖的超敏反应。在 *sirt1* 敲除的突变小鼠中, POMC 神经元中瘦素参与磷酸肌醇 3-激酶信号的能力与周围白色脂肪组织重塑的能力严重受损, 说明 POMC 神经元中的 Sirt1 对抵抗饮食诱导肥胖的正常自主适应是必不可少的^[42], 维持 POMC 神经元中的 Sirt1, 可作为治疗肥胖症的潜在策略之一。

IKK β /NF- κ B 在下丘脑中介导胰岛素和瘦素抵抗, 有可能是导致肥胖症和 II 型糖尿病的核心致病机制之一。细胞因子信号转导抑制剂 3 (Suppressor of cytokine signaling3, SOCS3) 是一种常见的瘦素和胰岛素信号传导抑制剂^[43], 选择性地消融下丘脑神经元中 *socs3* 的基因可以增强下丘脑瘦素信号, 并且 IKK β /NF- κ B 的抑制能够减弱 SOCS3 对瘦素和胰岛素信号传导的阻遏, SOCS3 可能是下丘脑 IKK β /NF- κ B 引起中枢瘦素和胰岛素抵抗的重要中介^[31]。星形胶质细胞富含于 CNS, 且参与许多基本过程, 包括突触传导、神经血管耦合、血脑屏障维护和免疫反应等。在肥胖的啮齿动物和人类中, 基底下丘脑的星形胶质细胞被激活, 星形胶质细胞具有影响能量稳态的潜力。Douglass 等^[44]研究表明, 减少星形胶质

细胞炎症信号可以保护小鼠免受 HFD 诱导下丘脑炎症并降低对饮食诱导肥胖症的易感性和葡萄糖不耐受。HFD 诱导下,星形胶质细胞中 *ikk β* 基因敲除的小鼠食物摄入减少,能量消耗增加,肥胖情况明显减少。表明 IKK β /NF- κ B 炎症反应参与多种神经元信号通路转导,能调节机体能量平衡的多个方面。IKK β /NF- κ B 通常在 CNS 中没有活性,抑制下丘脑中的 IKK β /NF- κ B 信号通路可能是一种治疗饮食诱导肥胖症安全的方法。然而,仍然有许多问题需要进一步的探索,例如寻找在 CNS 中选择性抑制这种途径的方法,可能会是未来的研究热点。

4 总结与展望

近年来,针对肥胖症形成机制的研究越发深入,而能量调节神经元对肥胖症的作用一直是研究的热点。本文论述了神经元稳态失衡与肥胖症等疾病之间可能的关系,探讨了高脂饮食可造成神经元损伤和神经元稳态失衡,从而引起与能量调节相关神经元数目的减少及瘦素抵抗,最终导致饮食诱导肥胖症等疾病的潜在分子机理和治疗策略。

除肥胖症外,神经元稳态失衡也存在于某些神经退行性疾病。在阿尔兹海默症患者中,神经元胞内钙离子稳态失衡会激活钙离子依赖的核酸内切酶,通过信号传导^[45],诱发神经元稳态失衡和突触损伤,最终导致认知功能障碍^[46];帕金森病患者的神经元存在线粒体功能障碍,不仅无法提供充足的能量,还会引发氧化应激损伤,破坏神经元稳态平衡,导致神经元凋亡^[47]。

神经元稳态失衡相关疾病的发病原因往往不是单因素的,具有复杂性和多样性。为了能取得更好的治疗效果,多靶点和多条神经通路的联合治疗将会成为未来的研究和治疗趋势。通过本文的论述希望能为预防和治疗“饮食诱导肥胖症”和某些神经退行性疾病提供新的策略。

REFERENCES

- [1] Lin S, Naseri T, Linhart C, et al. Trends in diabetes and obesity in Samoa over 35 years, 1978–2013. *Diabet Med*, 2017, 34(5): 654–661.
- [2] Hou XH, Liu Y, Lu HJ, et al. Ten-year changes in the prevalence of overweight, obesity and central obesity among the Chinese adults in urban shanghai, 1998–2007—comparison of two cross-sectional surveys. *BMC Publ Health*, 2013, 13: 1064.
- [3] Lee DJ, Gjb E, Lozano AM. Neuromodulation for the treatment of eating disorders and obesity. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2018, 8(2): 73–92.
- [4] Caron A, Labbé SM, Lanfray D, et al. Mediobasal hypothalamic overexpression of deutor protects against high-fat diet-induced obesity. *Mol Metabol*, 2016, 5(2): 102–112.
- [5] Ciofi P. The arcuate nucleus as a circumventricular organ in the mouse. *Neurosci Lett*, 2011, 487(2): 187–190.
- [6] Huang MF, Hu F. Hypothalamic melanocortin system in the control of energy metabolism. *J Clin Pathol Res*, 2016, 36(6): 852–858 (in Chinese).
黄梅凤, 胡芳. 下丘脑黑皮素系统对机体能量代谢的调控. *临床与病理杂志*, 2016, 36(6): 852–858.
- [7] Marchelek-Myśliwiec M, Cichocka E, Dziedziczko V, et al. Insulin resistance and brain-derived neurotrophic factor levels in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(2): 213–219.
- [8] Zhu YX, Wang Q, Wang S, et al. Obesity and mechanisms of appetite regulation. *J Jilin Univ: Med Ed*, 2013, 39(5): 1067–1071 (in Chinese).
朱永香, 王倩, 王爽, 等. 肥胖与食欲调控机制. *吉林大学学报: 医学版*, 2013, 39(5): 1067–1071.
- [9] Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: Pathways to obesity. *Clin Sci*, 2016, 130(18): 1615–1628.
- [10] Yang DD, Xu L, Guo FF, et al. Orexin-a and endocannabinoid signaling regulate glucose-responsive arcuate nucleus neurons and feeding behavior in

- obese rats. *Neuropeptides*, 2018, 69: 26–38.
- [11] Pan WW, Myers GM Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(2): 95–105.
- [12] Gao YQ, Vidal-Itriago A, Milanova I, et al. Deficiency of leptin receptor in myeloid cells disrupts hypothalamic metabolic circuits and causes body weight increase. *Mol Metab*, 2018, 7: 155–160.
- [13] Yang XN, Zhang CY, Wang BW, et al. Leptin signalings and leptin resistance. *Prog Physiol Sci*, 2015, 46(5): 327–333 (in Chinese).
杨晓宁, 张辰雨, 王炳蔚, 等. 瘦素信号与瘦素抵抗机制研究进展. *生理科学进展*, 2015, 46(5): 327–333.
- [14] Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, et al. Melatonin absence leads to long-term leptin resistance and overweight in rats. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 122.
- [15] Myers GM Jr, Olson DP. Snapshot: Neural pathways that control feeding. *Cell Metabol*, 2014, 19(4): 732–732.e1.
- [16] Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(6): 367–378.
- [17] Varela L, Horvath TL. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep*, 2012, 13(12): 1079–1086.
- [18] Lee N, Kim SG, Kim J, et al. Brain-specific homeobox factor as a target selector for glucocorticoid receptor in energy balance. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(14): 2650–2658.
- [19] Malhotra R, Warne JP, Salas E, et al. Loss of atg12, but not atg5, in pro-opiomelanocortin neurons exacerbates diet-induced obesity. *Autophagy*, 2015, 11(1): 145–154.
- [20] Sominsky L, Ziko I, Nguyen TX, et al. Hypothalamic effects of neonatal diet: Reversible and only partially leptin dependent. *J Endocrinol*, 2017, 234(1): 41–56.
- [21] Egan OK, Inglis MA, Anderson GM. Leptin signaling in AgRP neurons modulates puberty onset and adult fertility in mice. *J Neurosci*, 2017, 37(14): 3875–3886.
- [22] Aponte Y, Atasoy D, Sternson SM. AgRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat Neurosci*, 2011, 14(3): 351–355.
- [23] Denis RGP, Joly-Amado A, Webber E, et al. Palatability can drive feeding independent of agrp neurons. *Cell Metabol*, 2015, 22(4): 646–657.
- [24] Lu ZL, Marcelin G, Bauzon F, et al. pRb is an obesity suppressor in hypothalamus and high-fat diet inhibits prb in this location. *EMBO J*, 2013, 32(6): 844–857.
- [25] McNay DEG, Briançon NB, Kokoeva MV, et al. Remodeling of the arcuate nucleus energy-balance circuit is inhibited in obese mice. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 142–152.
- [26] Li JX, Tang YZ, Cai DS. Ikk β /nf- κ b disrupts adult hypothalamic neural stem cells to mediate a neurodegenerative mechanism of dietary obesity and pre-diabetes. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(10): 999–1012.
- [27] Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012, 122(1): 153–162.
- [28] Moraes JC, Coope A, Morari J, et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. *PLoS ONE*, 2009, 4(4): e5045.
- [29] Zhang XQ, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /nf- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*, 2008, 135(1): 61–73.
- [30] Purkayastha S, Zhang G, Cai DS. Uncoupling the mechanisms of obesity and hypertension by targeting hypothalamic IKK- β and NF- κ B. *Nat Med*, 2011, 17(7): 883–887.
- [31] Jiang P, Ma DF, Wang X, et al. Astragaloside iv prevents obesity-associated hypertension by improving pro-inflammatory reaction and leptin resistance. *Mol Cells*, 2018, 41(3): 244–255.
- [32] Deneris ES, Hobert O. Maintenance of postmitotic neuronal cell identity. *Nat Neurosci*, 2014, 17(7): 899–907.
- [33] Ianari A, Natale T, Calo E, et al. Proapoptotic

- function of the retinoblastoma tumor suppressor protein. *Cancer Cell*, 2009, 15(3): 184–194.
- [34] Malumbres M, Pevarello P, Barbacid M, et al. CDK inhibitors in cancer therapy: What is next? *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(1): 16–21.
- [35] Kim KY, Wang DH, Campbell M, et al. PRMT4-mediated arginine methylation negatively regulates retinoblastoma tumor suppressor protein and promotes E2f-1 dissociation. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(1): 238–248.
- [36] Santiago-Cardona PG, Pérez-Morales J, González-Flores J. Detection of retinoblastoma protein phosphorylation by immunoblot analysis//Santiago-Cardona P, Ed. *The Retinoblastoma Protein*. New York, NY: Humana Press, 2018.
- [37] Wang R, Da LT, Wulaniqige. Research progress in the role of CDK6 and E2F-1 in pRb pathway in cell cycle regulation. *J Mod Oncol*, 2015, 23(3): 423–426 (in Chinese).
王瑞, 达林泰, 乌兰其其格. Cdk6 及 e2f-1 参与细胞周期调控 pRb 通路的研究进展. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(3): 423–426.
- [38] Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. Sirt1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J*, 2014, 26(13): 3169–3179.
- [39] Li XL, Zhang SW, Blander G, et al. Sirt1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell*, 2007, 28(1): 91–106.
- [40] Purushotham A, Schug TT, Xu Q, et al. Hepatocyte-specific deletion of sirt1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metabol*, 2009, 9(4): 327–338.
- [41] Ramadori G, Lee CE, Bookout AL, et al. Brain sirt1: Anatomical distribution and regulation by energy availability. *J Neurosci*, 2008, 28(40): 9989–9996.
- [42] Ramadori G, Fujikawa T, Fukuda M, et al. Sirt1 deacetylase in POMC neurons is required for homeostatic defenses against diet-induced obesity. *Cell Metabol*, 2010, 12(1): 78–87.
- [43] Benzler J, Ganjam GK, Pretz D, et al. Central inhibition of IKK β /NF- κ B signaling attenuates high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2015–2027.
- [44] Douglass JD, Dorfman MD, Fasnacht R, et al. Astrocyte IKK β /NF- κ B signaling is required for diet-induced obesity and hypothalamic inflammation. *Mol Metabol*, 2017, 6(4): 366–373.
- [45] Ugan Y, Nazıroğlu M, Şahin M, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha (infliximab) attenuates apoptosis, oxidative stress, and calcium ion entry through modulation of cation channels in neutrophils of patients with ankylosing spondylitis. *J Membr Biol*, 2016, 249(4): 437–447.
- [46] Popugaeva E, Pchitskaya E, Bezprozvanny I. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in alzheimer's disease – a therapeutic opportunity? *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 483(4): 998–1004.
- [47] Liu L, Zhang K, Sandoval H, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*, 2015, 160(1/2): 177–190.

(本文责编 陈宏宇)