

· 论著 ·

## 摄食的神经及内分泌调节

孙 旻, 王鹏源, 刘 霞 (第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 摄食的神经调控和激素调节拓展了我们对于能量稳态的认识。中枢神经系统接受中枢和外周的多种内分泌信号, 调节摄食和能量消耗, 以维持能量代谢平衡。神经系统和内分泌系统相互作用, 共同调控机体的摄食行为。本文综述了神经及内分泌系统对于摄食行为的调控机制, 望有助于肥胖、代谢性疾病以及其他营养性疾病的研究和治疗。

**[关键词]** 摄食; 弓状核; 孤束核; 内分泌; 能量稳态

**[中图分类号]** R58 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)06-0501-07

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.006

## Neuronal and endocrine regulation of food intake

SUN Yang, WANG Pengyuan, LIU Xia (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** The neuronal and hormonal regulations of food intake expand our knowledge about energy balance. The central nervous system integrates endocrine signals to regulate food intake and energy consumption. The nervous system and endocrine system interact with each other to regulate feeding behavior. This paper was a review of the neuronal and endocrine regulation of food intake, and offered a revealing insight for the study and treatment of metabolic disorders.

**[Key words]** food intake; arcuate nucleus; nucleus tractus solitarii; endocrine; energy homeostasis

尽管人们每天的能量摄入与消耗都不相同, 机体还是通过复杂的生理系统维持相对稳定的体重和脂肪储备。这个复杂的生理系统由中枢神经系统、消化系统和脂肪组织等共同组成, 并受到行为、感觉、自律、营养和内分泌等多种因素的调节<sup>[1]</sup>。从进化的角度来看, 机体根据能量需要调节摄食水平的能力是生存的需要, 因此, 这些调节因素在体重减少时更为活跃, 从而增加觅食冲动和食量, 以使得生物在食物短缺时可以更久的存活, 而这也导致了当下肥胖的流行<sup>[2]</sup>。

由于肥胖和相关疾病导致的人类亚健康问题越来越严重, 使得深入研究机体摄食控制显得尤为重要。对于相关机制的研究, 已经从分子、细胞以及行为等机制阐述了机体是如何调控摄食行为来控制体脂含量及能量稳态。本文综述了机体对摄食的神经及内分泌调节机制, 总结了内分泌系统的众多摄食

相关信号, 以期对肥胖及相关疾病的研究和治疗具有一定的参考价值。

### 1 机体的能量稳态

虽然环境和生活方式等因素都对肥胖的发生有一定影响, 但不论个体的胖瘦, 内稳态都尤为重要, 机体可以通过能量稳态实时调节摄食以维持体内能量存储的稳定。利用血液中的各种信息以及神经传入的信息, 机体的营养状态和能量储存情况被反映给大脑, 大脑再综合认知、视觉、嗅觉和味觉等无意识信息, 决定是否进食<sup>[2]</sup>。

Kennedy<sup>[3]</sup>在1953年提出了能量稳态调节的“肥胖的负反馈调节”模型。这一假说是指血液循环中的信号可感知体脂含量并告知大脑, 大脑接受整合信号后做出反应, 调整能量平衡, 稳定脂肪储备。负反馈信号需要满足以下3个条件: ①该信号分子在血液循环中的表达水平与体脂含量相关, 并可入脑; ②作用于与能量稳态相关的神经系统促进减重; ③阻断相应的神经活动可增加摄食和体重<sup>[2]</sup>。尽管许多营养信号(如游离脂肪酸、血糖)和细胞因子(如IL-6、TNF- $\alpha$ )都满足部分条件, 但目前只有胰岛素和瘦素满足全部条件, 被称为肥胖的负反馈调节信号<sup>[4]</sup>。

**[基金项目]** “重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09J14103-08C), 国家自然科学基金(81473259)

**[作者简介]** 孙 旻, 讲师, 研究方向: 代谢及免疫药理学. Tel: (021)81871278-804; E-mail: DawnySun@126.com

**[通讯作者]** 刘 霞, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 代谢及免疫药理学. Tel: (021)81871278-801; E-mail: lxfllying@aliyun.com

然而,这一假说无法解释能量摄入在每次进食期间是如何调控的。20年后,Gibbs和Smith<sup>[5]</sup>提出补充假设:摄食期间产生的信号(被称为饱食信号),包括消化道产生的多肽等,为大脑提供了抑制摄食和进食终止的信息。虽然近年来越来越多的信号系统被发现,但这两大假说依旧是我们认识机体能量稳态调节摄食行为的基础。

## 2 摄食的神经调控

外周组织脂肪的堆积,部分归结于中枢神经系统的调控。与呼吸系统的中枢调控类似,血液中的信号传递到脑,促使脑对代谢需求做出反应。中枢神经系统有两个核团在整合摄食和能量消耗相关信号过程中最为重要,即下丘脑弓状核(ARC)与大脑孤束核(NTS)。

**2.1 下丘脑的摄食调控** 在脑的众多区域中,下丘脑体现出对能量稳态的关键性调节作用。这一中枢摄食控制中心主要由弓状核的两种相对的神经元组成:类吗啡样神经肽/可卡因和苯丙胺相关转录神经肽(POMC/CART)细胞和神经肽Y/刺鼠色蛋白相关蛋白(NPY/AgRP)细胞。当POMC神经元被激

活后,释放促黑激素/黑皮质素( $\alpha$ -MSH),刺激黑皮质素受体4(MC4R),发挥抑制摄食和增加能量消耗的作用。相反的,NPY/AgRP神经元被激活,则会释放AgRP,拮抗 $\alpha$ -MSH在MC4R受体上的作用。NPY/AgRP系统还通过NPY和抑制性的神经递质GABA,直接抑制POMC核周体<sup>[6]</sup>。而在结构上,POMC神经元却不能反向抑制NPY/AgRP神经元,这也部分解释了为何摄食调控更倾向于促进摄食<sup>[7]</sup>。而弓状核神经元产生应答之后,进而激活下游特异的信号转导系统,包括AMPK、ERK1/2、PI3K、SOCS3、STAT3等,发挥摄食调控作用。

弓状核在摄食控制中的作用虽然至关重要,但仍需要其他神经元及核团的相互配合。弓状核神经元可投射到下丘脑室旁核(PVH),调控神经/内分泌(如甲状腺素、肾上腺素),进而调控能量消耗,并且参与饱食信号的调控等。而且,下丘脑腹内侧核团(VMH)和下丘脑背内侧核团(DMH)发出的信号可以调控弓状核和(或)室旁核,修饰摄食调控的神经通路。由此可见,下丘脑腹内侧核团、背内侧核团、室旁核和弓状核共同组成了一个相互联系的神经回路(图1)<sup>[8]</sup>。

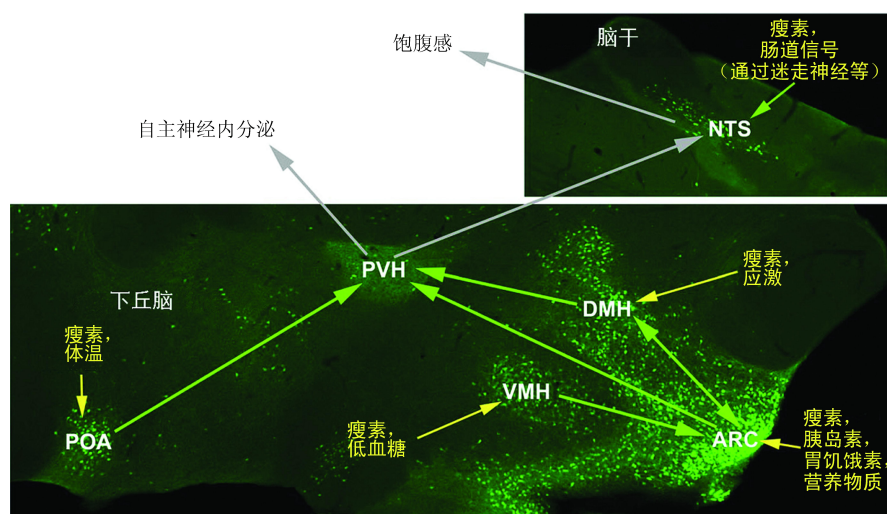


图1 弓状核→室旁核的整合调节通路示意图<sup>[8]</sup>

注:文中所述摄食在下丘脑核团和脑干孤束核(矢状切面)的中枢调控,绿色

荧光蛋白显示表达瘦素受体的神经元。ARC:弓状核;PVH:室旁核;

DMH:背内侧核团;VMH:腹内侧核团;POA:视前区;NTS:孤束核

**2.2 脑干的摄食调控** 促使摄食结束的饱食感也是摄食调控的重要组成部分。脑干中的许多神经回路(包括孤束核)可以编码饱食感的一个主要组成元件<sup>[2,9]</sup>。脑干在接受迷走神经和肠道分泌的多肽类激素刺激后,即使在没有下行刺激(比如来自下丘脑的刺激)的情况下,也可以控制摄食量<sup>[9]</sup>。

在脑干中,调控摄食最主要的核团是孤束核。

孤束核神经元主要由消化道系统产生的饱食信号激活。孤束核主要整合4种信号:①消化道来源上行传入的迷走神经信号;②瘦素激活的弓状核及室旁核释放的神经肽信号;③瘦素本身作用在孤束核上的信号转导;④孤束核、下丘脑POMC神经元以及某些迷走神经末梢释放的黑皮质素类信号。在整合信号之后,孤束核神经元可投射到神经轴的许多神

神经元,包括脑桥(臂旁核)、下丘脑(外侧下丘脑、室旁核)、基底前脑(终纹核、杏仁核的中央核)、丘脑和岛叶皮质。这一投射系统被称为上行的中枢内脏传入神经系统。孤束核的不同亚核团处理不同来源的信号,整合后重新输出,作用在臂旁核(PBN)、中间网状核(IRt)、小细胞网状核(PCRt)等核团。而IRt和PCRt都与摄食量直接相关:①PCRt对于决定是否进行食物摄入(如吞咽等)行为至关重要;②处理味觉信号的孤束核神经元投射到PCRt和IRt,产生摄食完成的行为<sup>[10]</sup>。最终,脑干内孤束核整合来自神经和激素的各种信号刺激,完成对摄食的调控作用。

**2.3 其他神经系统的摄食调控** 中枢神经系统控制摄食的神经网络精密而复杂,近来的研究揭示了越来越多的摄食调控机制。其中,中脑缘的多巴胺系统,包括一系列的腹侧被盖区(VTA)的多巴胺神经元,可向前投射并激活纹状体(包括伏核)、杏仁核和前额皮质<sup>[8]</sup>。这一系统可以加强药物的成瘾性、食物美味的正向刺激以及其他天然奖励(natural rewards)的正向刺激。除此之外,内源性大麻素系统也是近年来研究的一个新热点。I型大麻素受体(CB1R)广泛分布在能量稳态相关组织,包括中枢神经系统的下丘脑、脑干及中脑缘区域,以及外周的消化道、脂肪、肝脏、肌肉、胰腺等组织。内源性大麻素结合CB1R受体后,可以发挥促进食欲、增加体重和脂质合成、降低胰岛素敏感性等功能<sup>[1]</sup>。在下丘脑,

内源性大麻素和CB1R结合后,会增加促进食欲的神经递质产生,并减少产生抑制食欲的信号。而在中脑缘系统,它们可以促进觅食冲动,同时,内源性大麻素在脑干可以阻断迷走神经传入的饱食信号。CB1R敲除鼠自身也表现出食欲减退、消瘦、胰岛素敏感以及摄食诱导的肥胖抵抗<sup>[11]</sup>。相信随着肥胖及摄食调控机制的研究不断深入,越来越多的中枢调控机制会被发现。

### 3 摄食的内分泌调控

神经及内分泌系统动用了大量的信号分子、受体和神经回路来调控摄食,以保证机体生存和繁衍所需的能量。其中,信号分子主要有两大类:①直接信号(也称饱食信号),由食物及其消化产物刺激消化道产生,包括胃肠道接触食物产生的感觉信号、胃的机械性膨胀、肠道受到的营养刺激以及肠道激素的释放,决定摄食行为的开始和结束(饥饿和满足),以及摄食间隔;②间接信号,包括循环营养信号(如血糖、游离脂肪酸、氨基酸)、脂肪信号(如瘦素、胰岛素)、节律信号(如性激素水平、昼夜节律信号)、还有环境(如温度)因素等,共同调控每餐摄食量,帮助机体调节能量储存。饱食信号主要来自消化系统,并通过迷走神经和脊髓神经将信号传送到孤束核;而脂肪信号则可穿越血-脑屏障,通过弓状核到达中央隆起。这些信号在弓状核、孤束核及其他迷走神经得到整合,共同控制机体的摄食行为(图2)<sup>[4]</sup>。

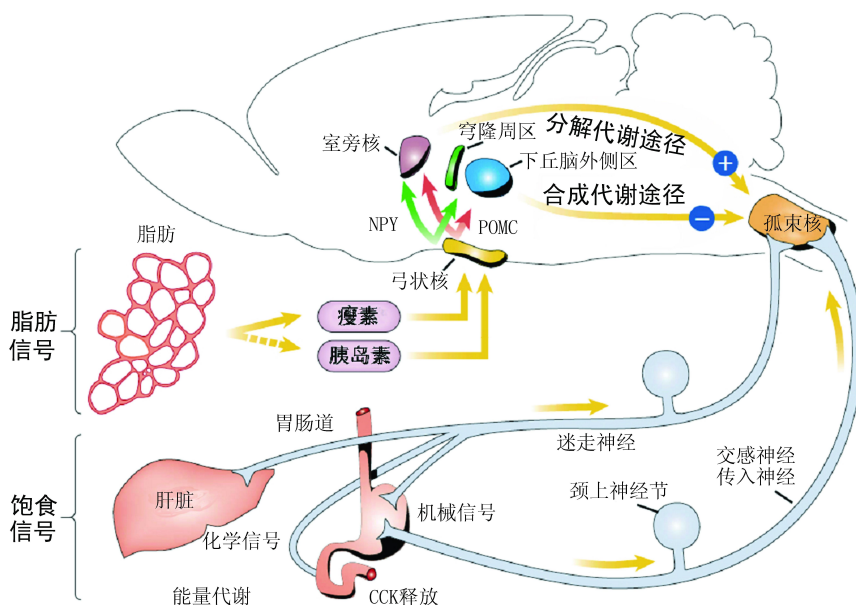


图2 摄食的神经和内分泌调控示意图<sup>[4]</sup>

注:脂肪分泌的瘦素和胰腺分泌的胰岛素共同刺激弓状核调控的分解代谢途径(POMC/CART神经元),并抑制合成代谢途径(NPY/AGRP神经元)。这些信号通路投射到室旁核和下丘脑外侧区/穹隆周区,整合后共同投射到后脑加工饱食信号。而肝脏、胃肠道产生的信号通过迷走神经和交感神经传输到孤束核,与下行的下丘脑信号相整合,最终决定进食量

### 3.1 脂肪相关信号

**3.1.1 瘦素** 瘦素是一种多肽类激素,主要由白色脂肪组织分泌。其在血液循环系统中的水平与体脂含量直接相关,并且受到机体营养状态和一些代谢因素、激素因素的调节。瘦素可以正向刺激 POMC/CART 神经元,同时抑制 NPY/AgRP 神经元,并引起下游的一系列反应,发挥抑制摄食的作用<sup>[2]</sup>。瘦素还可以作用于孤束核、多巴胺系统等摄食调控系统,起到抑制摄食的作用<sup>[8]</sup>。无论在小鼠还是人群中,瘦素缺陷都会导致严重的肥胖症,而利用重组瘦素进行治疗,可以减轻肥胖症状<sup>[12]</sup>。

作为负反馈调节信号,瘦素可以通过血-脑屏障,作用于下丘脑弓状核的长型瘦素受体,而短型瘦素受体则可辅助瘦素透过血-脑屏障。同样,瘦素受体缺陷也可引起严重的肥胖症状,并且通过补充瘦素仍无法治疗。瘦素结合瘦素受体后,激活 JAK2 激酶,磷

酸化 STAT 3 入核,继而发挥转录调节作用。在某些细胞中,瘦素还可以激活 IRS-PI3K 信号通路,与胰岛素受体下游通路相互交错<sup>[13]</sup>(图 3A)。

**3.1.2 胰岛素** 胰岛素是经典的肥胖负反馈调节因子。血清胰岛素水平不仅与体脂含量呈正比,还受到外周胰岛素敏感性的影响,主要由内脏脂肪决定。胰岛素也可以作用于下丘脑弓状核的 POMC/CART 和 NPY/AgRP 神经元,导致厌食,增加能量消耗,并促进减重。

胰岛素受体缺失也会导致动物摄食过量、肥胖、血脂异常,并伴有高胰岛素血症。胰岛素结合胰岛素受体后,会聚集下游信号分子。其中,胰岛素受体底物被磷酸化之后,可以激活 PI3K,生成 PIP3。PIP3 介导的 PDK1 活化可以继而激活酶级联反应,包括 Akt 和 PKC 家族<sup>[14]</sup>。而 Akt 被激活后,可以通过磷酸化抑制 mTOR 和 FOXO1 的活性(图 3B)。

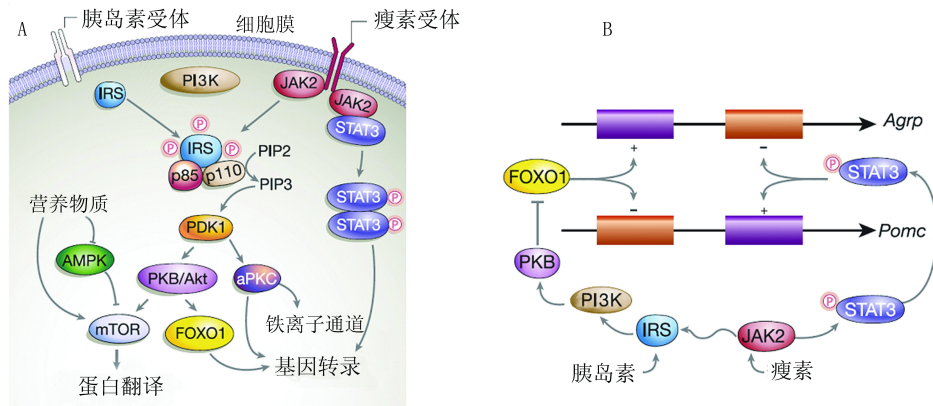


图 3 能量稳态中的下丘脑信号转导系统<sup>[2]</sup>

图 3A:胰岛素和瘦素与各自的受体结合后,都可以激活 IRS-PI3K 通路。胰岛素受体和偶联在瘦素受体上的酪氨酸激酶 JAK2 均可导致胰岛素受体底物(IRS)磷酸化。PI3K 可以激活 PDK1,PDK1 又可激活下游的酶,如 PKB,PKC。瘦素受体激活的 JAK2 还可磷酸化 STAT3,使 STAT3 二聚形成转录因子。

图 3B:胰岛素和瘦素下游通过 FOXO1 和 STAT3 交互调节 Pomc 和 AgRP 基因转录

**3.1.3 其他脂肪信号** 除瘦素外,脂肪组织还产生多种因子,直接或间接参与摄食和体重调控。

**脂联素:**脂联素缺陷的小鼠会表现出胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良、血脂异常和动脉粥样硬化等症状。但是脂联素缺乏并不改变能量摄入和热量产生。脂联素的生理功能主要是增加能量消耗,保护机体免受胰岛素抵抗和动脉粥样硬化的侵扰。近来的研究还揭示了脂联素在下丘脑激活与瘦素和胰岛素类似的信号转导通路<sup>[15]</sup>。

**抵抗素:**由脂肪组织通过旁分泌方式分泌,并可增加胰岛素抵抗。肥胖时血清抵抗素水平增加,尽管被认为与肥胖以及糖尿病相关,其病理生理机制目前尚未明确<sup>[15]</sup>。

炎症因子水平:肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF $\alpha$ )水平与体脂含量相关,并且可以抑制摄食,增加代谢率<sup>[16]</sup>。白介素-6(IL-6)颅内给药可以增加能量消耗,且脑脊液 IL-6 水平与体脂含量呈负相关,并且 IL-6 敲除小鼠在成年后会发生肥胖,这些都提示了 IL-6 治疗肥胖的潜力<sup>[17]</sup>。

**3.2 消化道相关信号** 饱食信号由消化系统的多个组成部分产生,包括胃、小肠、结肠和胰腺等(图 4)。被消化的食物在消化道中通过两种主要途径产生饱腹感:胃的膨胀和内分泌系统产生的多肽<sup>[18]</sup>。如图 4 所示为摄食相关激素的主要分泌器官,但许多激素在胃肠道其他器官也有少量合成。此外,大部分激素可以在脑中合成,如肠促胰酶肽、载脂蛋

白、胰高血糖素样肽、胃泌酸调节素、多肽 YY、肠抑素、胃饥饿素、胃泌素释放肽、神经调节肽 B 等。胃肠道还可以分泌多种脑中可能无法合成的多肽类激素调节食欲,如瘦素、胰岛素、胰高血糖素和胰淀素。

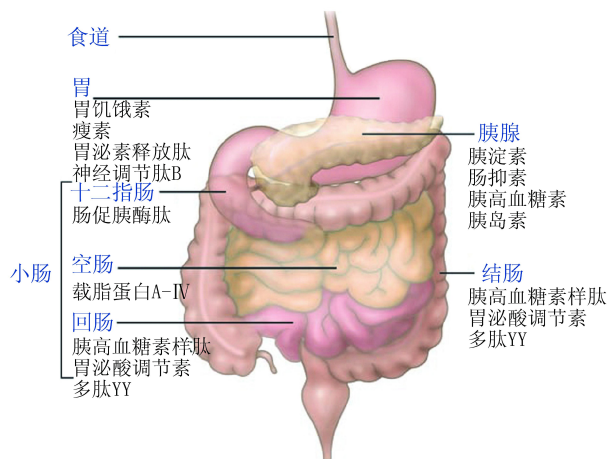


图 4 胃肠道分泌的摄食相关激素示意图<sup>[18]</sup>

**3.2.1 胃饥饿素** 胃饥饿素是 28 个氨基酸的酰化多肽,主要由胃的壁细胞产生,在肠道、胰腺以及其他组织也有少量分泌。胃饥饿素的水平波动很大,睡觉时最高,并且在餐前增高,餐后降低。该激素的分泌在胖瘦不同人群中存在差别,并且在肥胖个体中,进食后胃饥饿素的水平下降较少,并且其夜间水平也不升高。胃饥饿素的分泌受到多种因素的影响,如糖和胰岛素的摄取、生长激素抑制素受体的激活、胆碱能系统的激活、胰高血糖素样肽、多肽 YY、胃泌酸调节素、甲状腺激素和睾酮。其水平与体重指数相关,并在体重减少时上升,增加时下降。胃饥饿素具有显著的促进食欲的作用,在健康人群中,静脉或者皮下给药都可以增加约 30% 的摄食量。胃饥饿素既可以直接作用于迷走神经上的受体,发挥抑制作用;也可以作用于脑中控制长期能量稳态的区域,包括下丘脑(尤其是弓状核 NPY/AgRP 神经元)、脑干和中脑缘的奖赏中枢<sup>[18]</sup>。

**3.2.2 肠促胰酶肽(CCK)** CCK 由十二指肠和空肠黏膜的 I 型细胞分泌,在脑和肠的神经系统也有表达。肠道 CCK 的分泌主要受到营养物质的调节,尤其是脂质和蛋白。CCK 主要作用于两种受体,其中,CCK1R 主要表达在消化道,CCK2R 主要表达于脑组织。通过内分泌系统和神经系统的作用,CCK 调节消化道系统的多种功能,包括饱食感。饭前外周给药 CCK,可以降低食物摄取量,并且不影响水的摄入量。饱食感是通过 CCK1R 受体实现的,它表达于迷走神经上,外周的 CCK 给药可以增加迷走神经冲动,并传输到后脑。同时,CCK1R 在

后脑和下丘脑也有一定程度的表达,将 CCK 注射到下丘脑可以减少摄食<sup>[18]</sup>,说明 CCK 可以通过直接或间接的方式将饱食信号传输到脑。

**3.2.3 胰高血糖素样肽(GLP1)** GLP1 由胰高血糖素原剪切而来,主要由远端小肠和结肠上的 L 细胞合成,与胃泌酸调节素和多肽 YY(PYY)共定位。被消化的营养物质,尤其是脂肪和糖类(碳水化合物),可以直接或间接刺激 GLP1 分泌。GLP1 可以增强葡萄糖依赖的胰岛素释放,抑制胰高血糖素分泌,并且促进胰岛  $\beta$  细胞生长。因此,GLP1 也被开发为糖尿病治疗药物。GLP1 可以减少机体的摄食量,外周注射可以引起人的饱食感。在糖尿病患者中,用 GLP1 或者 GLP1R 受体激动剂治疗,可以减轻体重<sup>[19]</sup>。

**3.2.4 胃泌酸调节素** 与 GLP1 相似,胃泌酸调节素也是由远端小肠的 L 细胞分泌的胰高血糖素原来源的多肽。在啮齿类动物中,外源给药胃泌酸调节素可以减少摄食并增加能量消耗,长期注射还可以减少体重增长。人群中静脉给药,可以减缓饥饿感和单餐摄食量,重复给药也可减轻体重<sup>[20]</sup>。

**3.2.5 多肽 YY(PYY)** 胰多肽折叠(PP-Fold)家族包括 PYY、NPY 和 PP,都是由 36 个氨基酸组成的多肽。其中,PYY 主要由远端小肠 L 细胞合成,与 GLP1 共表达。PYY 在餐后分泌,其分泌量与营养物质的热量相关,脂肪类最高,其次是碳水化合物,最后是蛋白<sup>[21]</sup>。PYY 近来作为肥胖治疗药物被广泛研究,但它对摄食的控制仍存在许多争议。

**3.2.6 肠抑素** 肠抑素是在脂肪摄入刺激下,由外分泌腺分泌的一种五肽,可以帮助消耗脂肪。中枢或外周给予肠抑素,都可以抑制动物的膳食脂肪摄取,而用肠抑素受体拮抗剂给药则会得到相反的结果。但是,在人群中,给予肠抑素对于食欲、摄食量、能量消耗和体重都没有任何影响<sup>[22]</sup>。

**3.2.7 载脂蛋白 A-IV** 载脂蛋白 A-IV 是在脂肪摄入刺激下由肠道分泌的一种糖蛋白,可以将脂质由淋巴运送到血液。它在下丘脑弓状核也有合成,外源性给药可以减少摄食和体重,而特异性的载脂蛋白 A-IV 的抗体则可以增加摄食和体重<sup>[23]</sup>。载脂蛋白 A-IV 被认为是调节短期和长期脂质相关能量代谢的桥梁。

**3.2.8 胰淀素** 胰淀素在餐后由胰岛  $\beta$  细胞分泌,抑制胃排空、胃酸分泌和胰高血糖素分泌。无论是中枢还是外周给药,胰淀素都可以减少摄食量,合成的胰淀素类似物被用来治疗糖尿病时,会引起患者缓慢的体重减轻<sup>[24]</sup>。

**3.3 其他摄食相关信号** 除上述系统外,一些营养相关信号(游离脂肪酸、血糖等)和神经类药物(5-羟色胺、多巴胺、内源性大麻素、阿片类药物等)对摄食也有一定影响<sup>[10]</sup>。例如,在营养信号中,游离脂肪酸在关键的脑区域(包括下丘脑弓状核)可以发挥与胰岛素类似的作用,可能是通过在胞内聚集长链脂肪酰基辅酶 A (LCFA-CoA),继而激活 AMPK 信号转导通路来实现<sup>[25]</sup>。而神经类药物中,5-羟色胺、多巴胺和内源性大麻素的作用前文已有提及,它们在摄食调控中都发挥了一定作用。

#### 4 总结

综上所述,机体对摄食的调控是由中枢神经系统和内分泌系统等组成的复杂生理系统共同控制的,受到多种因素的调节。中枢神经系统的多个核团参与了摄食的神经调控,不仅核团间相互传导、相互作用,还接受来自外周的内分泌系统的信号,并进行整合调控。而外周的脂肪、胃肠道等内分泌器官,不仅接受来自中枢神经系统的指示,还通过分泌各种激素,负反馈作用于中枢神经系统。摄食的神经调控和内分泌调控交互作用,共同构成了摄食的负反馈调节系统,以维持能量平衡。

食物匮乏是人类祖先面临的一个重要问题,由此进化出的能量稳态调节系统对于旧石器时代维持能量摄入和消耗之间的平衡具有重大意义。因此,肥胖在当时并不常见。但是,随着食物的获取变得十分便利,能量消耗反而减少,导致了人类长期摄食过量,造成了脂肪堆积乃至肥胖<sup>[10]</sup>。如今我们面临的问题是寻找有效且安全的肥胖治疗药物,因为当前的手术治疗虽然有效但仍伴随着危险。因此,更深入地研究肥胖以及非肥胖状态下的摄食抑制方法和有效药物是当务之急。

#### 【参考文献】

- [1] Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain[J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(2): 194-206.
- [2] Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight[J]. *Nature*, 2006, 443(7109): 289-295.
- [3] Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat[J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1953, 140(901): 578-596.
- [4] Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., et al. Central nervous system control of food intake[J]. *Nature*, 2000, 404(6778): 661-671.
- [5] Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats[J]. *J Comp Physiol Psychol*, 1973, 84(3): 488-495.
- [6] Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus[J]. *Nature*, 2001, 411(6836): 480-484.
- [7] Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(5): 561-565.
- [8] Myers MG, Jr., Munzberg H, Leininger GM, et al. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(2): 117-123.
- [9] Grill HJ. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14 Suppl 5: 216S-221S.
- [10] Grill HJ. Leptin and the systems neuroscience of meal size control[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31(1): 61-78.
- [11] Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, et al. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28(4): 640-648.
- [12] Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(7): 710-718.
- [13] Niswender KD, Morrison CD, Clegg DJ, et al. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia[J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 227-231.
- [14] Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(2): 85-96.
- [15] Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(5): 1023-1031.
- [16] Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11(6): 212-217.
- [17] Wallenius K, Jansson JO, Wallenius V. The therapeutic potential of interleukin-6 in treating obesity[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2003, 3(7): 1061-1070.
- [18] Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 13-23.
- [19] Drucker DJ. The biology of incretin hormones[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 153-165.
- [20] Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2390-2395.
- [21] Degen L, Oesch S, Casanova M, et al. Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(5): 1430-1436.
- [22] Kovacs EM, Lejeune MP, Westterterp-Plantenga MS. The effects of enterostatin intake on food intake and energy expenditure[J]. *Br J Nutr*, 2003, 90(1): 207-214.

素列:  $K_2 > K_1 > K_3$ ; C 因素列:  $K_2 > K_3 > K_1$ , 且 B 和 C 因素均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。因此, 综合考虑工业生产的需求, 最终确定方案为  $A_3 B_1 C_1$ 。白子草总多糖的提取方案为: 提取溶剂为水, 乙醇醇提后的药渣以料/液比 1:20, 提取温度 80 °C, 提取时间 1.0 h, 提取次数 2 次。

表 5 正交试验结果 ( $n=3$ )

试验序号	A 因素	B 因素	C 因素	D(误差)	总多糖提取率(%)
1	1	1	1	1	71.65
2	1	2	2	2	74.32
3	1	3	3	3	70.45
4	2	1	2	3	77.53
5	2	2	3	1	81.79
6	2	3	1	2	76.68
7	3	1	3	2	80.71
8	3	2	1	3	83.65
9	3	3	2	1	81.68
$K_1$	72.14	76.63	77.33	78.38	
$K_2$	78.67	79.92	77.84	77.24	
$K_3$	82.01	76.27	77.65	77.21	
R	9.87	3.65	0.52	1.16	

表 6 方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	151.28	2	57.173	$P < 0.05$
B	24.28	2	9.175	$P > 0.05$
C	0.41	2	0.155	$P > 0.05$
D	2.65	2	1.000	

**2.4.2 工艺验证** 取白子草药材 80% 乙醇提取后的药渣, 以优化的总多糖提取工艺平行进行 3 组试验, 结果总多糖提取率分别为 83.75%、83.51%、83.62%, 表明本研究建立的总多糖提取工艺稳定、可靠, 可用于工业化生产。

### 3 讨论

本课题组前期比较了超声法、微波法及回流法对白子草总黄酮提取率的影响, 结果表明超声法总黄酮提取率最高, 其次是回流法<sup>[5]</sup>。但超声法不适合工业化生产, 故本研究采用回流法对白子草总黄酮提取工艺进行了系列研究。此外, 本研究也是首次对白子草中总黄酮及总多糖成分同时进行提取工艺研究, 充分开发利用了白子草中的降血糖活性成分, 以白子草中总黄酮和总多糖为组方的降血糖制剂有望比单一组分制剂作用更强, 后续研究将进行相关药效试验。

采用回流提取法, 通过正交试验设计最终优化, 建立了白子草中总黄酮及总多糖的提取工艺: 药材最粗粉, 以 20 倍量 80% 乙醇浸泡 0.5 h, 回流提取 2 次, 每次 1.0 h; 醇提后药渣加入 20 倍量纯净水, 80 °C 回流提取 2 次, 每次 1.0 h。所得总黄酮及总多糖提取率均大于 80%, 工艺稳定、可靠, 可用于工业化生产。

### 【参考文献】

- [1] 黄有霖. 福建省中药材标准[S]. 福建: 海风出版社, 2006: 70-73.
- [2] 胡勇, 李维林, 林厚文, 等. 白背三七地上部分降血糖作用研究[J]. 西南林学院学报, 2007, 27(1): 54-58.
- [3] 姜曼花, 胡剑卓, 邱文高, 等. 白背三七多糖和黄酮降血糖及耐缺氧作用[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(13): 1074-1076.
- [4] 马正东, 陈磊, 宋洪涛, 等. 白背三七水提取物对 2 型糖尿病大鼠的降血糖作用及其机制[J]. 中草药, 2010, 41(4): 623-626.
- [5] 俞浩, 毛斌斌, 周国梁, 等. 白背三七总黄酮对糖尿病大鼠的降血糖作用[J]. 食品科学, 2013, 34(15): 295-298.
- [6] 张钱钱. 白子草多糖的分离纯化及其降血糖作用研究[D]. 福建: 福建中医药大学, 2014.
- [7] 王津江, 陈磊, 宋洪涛, 等. 白背三七总黄酮的提取工艺研究[J]. 中国药师, 2009, 12(2): 146-149.

[收稿日期] 2015-10-20 [修回日期] 2016-04-28

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 506 页)

- [23] Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T, et al. Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats[J]. J Clin Invest, 1993, 91(4): 1830-1833.
- [24] Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type

2 diabetes patients[J]. Obes Res, 2004, 12(4): 661-668.

- [25] Obici S, Feng Z, Morgan K, et al. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake[J]. Diabetes, 2002, 51(2): 271-275.

[收稿日期] 2016-06-02 [修回日期] 2016-07-19

[本文编辑] 李睿旻