

基于肠-脑对话的食物奖赏在肥胖中的作用

付王威¹, 姚于飞², 王蕊艳³, 吴睿婷¹, 万敏¹, 李文娟^{1*}

(¹南昌大学 食品科学与技术国家重点实验室 南昌 330047

²江西中医药大学附属医院 南昌 330006

³江西省儿童医院 南昌 330006)

摘要 肥胖作为摄食过剩介导代谢紊乱的一种典型的代谢综合征,发病率逐年增加,严重威胁人类健康。食物奖赏在摄食过量中扮演重要角色,对肥胖的发生、发展起关键作用。近几年的研究发现脑肠肽、瘦素、胰岛素和肠道微生物菌群可直接或间接通过肠-脑对话影响机体的食欲和体重,在肥胖进程中起着重要作用。本综述重点探讨肠-脑对话在食物奖赏中的作用及可能机制,以期对肥胖防治研究拓展思路。

关键词 肥胖; 食物奖赏; 肠-脑对话; 肠道微生物群

文章编号 1009-7848(2022)02-0369-07 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2022.02.039

饮食种类多样化、食物获取方便、能量密度高、人们的生活方式趋向于长期静坐的低能耗状态等导致肥胖迅速蔓延^[1]。2019年《世界粮食安全和营养状况》报告显示,全球罹患肥胖症的人群超过6.7亿^[2]。研究已证实,肥胖是癌症、心血管疾病、II型糖尿病等慢性疾病发病及致死的主要诱因和共同病理基础,现成为世界重大公共卫生问题之一,其内在分子机制及应对策略研究亟待突破^[3-4]。面对肥胖,目前的防治策略多集中于饮食控制和体能锻炼,忽略了食物奖赏对健康体重维系的影响。食物奖赏表现为对食物的喜爱,尤其是面对美食,人体可通过食物奖赏效应,使得机体不论饥饿与否,有意识地发生过度摄食行为,产生能量过剩。近几年的研究发现,脑肠肽、瘦素、胰岛素和肠道微生物菌群可直接或间接地通过肠-脑对话影响机体的食物奖赏效应,在肥胖进程中起重要作用^[5-7]。本综述旨在分析肠-脑对话和食物奖赏之间的关联性,探讨它们在肥胖中的重要作用及可能机制,以期对肥胖防治研究拓展思路。

1 肥胖与食物奖赏

食物是一种自然馈赠,对人类的生命和健康至关重要。研究已证实食物摄入的能量大于消耗

会导致肥胖,涉及机制复杂,与生物遗传、心理及环境密切相关,其中食物奖赏在肥胖的发生及进程中扮演着重要角色^[8]。食物奖赏体现为对食物的青睐,主要涵盖3个核心环节:“进食的动机(wanting)”、“进食的愉悦与享受(liking)”以及“进食的认知,信息的联结与强化(learning & reinforcement)”,每个环节都有相应的神经通路表征。过去,在频繁饥荒的食物供给不足的年代,食物奖赏产生的摄食驱动与进食后的反馈,允许机体在食物供给充足时大量进食,且不受饱腹感的影响,最大程度地存储食物,以度过食物不足/匮乏的艰难时期,食物奖赏对人类的生存与繁衍起至关重要的作用^[9]。当下,食物供给的富余及食品精加工的升级,使得在更易获取食物的同时,其美味性和能量密度均大幅度提升,这极大地增加了机体膳食摄入过剩的概率,介导体重增加及肥胖。一般情况下,由于食物奖赏的作用,机体趋于选择美味可口的食物,同时美食产生的神经系统的适应性及幸福值,均可推动个体的过度摄食。因此,食物奖赏能促进摄食驱动,且在特定条件下,食物奖赏效应持续增强,即使在没有能量需求的信号反馈下,仍有进食的欲望,尤其是面对高糖、高脂的美味食物,继而介导机体能量摄入过剩,导致肥胖的形成^[10-11]。大量研究已证实肥胖患者食欲特征偏高,对食物有很高的摄食驱动。薛坤^[12]通过儿童饮食行为问卷调查发现,与体重正常的人群相比,肥胖儿童人群中“食物享受”指数水平高,而“饱食反

收稿日期: 2021-02-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31872900)

作者简介: 付王威(1997—),男,硕士生

通信作者: 李文娟 E-mail: liwenjuan8211@126.com

应”显著滞后。因此,随着生活水平的不断提升,肥胖的发生率持续攀高,严重威胁人类健康。

2 食物奖赏的脑神经基础

食物奖赏是食物摄入的一种生理基础,通过刺激大脑奖赏系统神经通路,调控能量摄入与消耗的平衡,维系身体新陈代谢的正常需要。美味的食物会给人以愉悦的情绪,为了体验这份愉悦,不论饥饿与否,机体都可能会有意识的发生摄食行为,即食物奖赏效应。食物奖赏效应由中脑边缘皮质多巴胺系统介导^[13]。该通路起始于腹侧被盖区(Ventral tegmental area, VTA)的多巴胺(Dopamine, DA)能神经元,经内侧前脑束最终投射至伏隔核(Nucleus accumbens, NAc)、海马体(Hippocampus, Hippo)、杏仁核(Amygdala, Amg)、前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)和纹状体(Striatum, STR)等脑区。NAc是产生愉悦感的核心,其DA的含量与奖赏效应有着直接联系;Hippo和Amg决定了摄食的喜好,与伴随愉悦感的特殊经历和记忆密切相关;PFC主要负责情感信息和感官信息(如视觉、嗅觉、味觉等)的整合统筹,是机体摄食决策和执行的区域^[14]。研究显示,在VTA到NAc的投射通路中, μ -阿片受体发挥了关键作用。向NAc局部注射选择性 μ -阿片受体激动剂DAMGO会导致机体摄食量大量增加,尤其是高糖和高脂食物^[15]。目前普遍认为食物奖赏是由大脑发出信号并通过中枢神经系统介导,驱动机体进食和放大食物愉悦感的进程。阿片肽是中枢奖赏系统中一种重要的神经递质,临床使用的选择性 μ -阿片受体拮抗剂的研发是目前肥胖防治控制食物奖赏的主要策略^[16]。然而,越来越多的研究显示大脑神经元(又称神经细胞)除了通过中枢奖赏,还可通过肠-脑对话,调控食物奖赏效应。因此,有关肠-脑对话及其对食物奖赏效应的调控研究已成为一个新的热点。

3 肠神经系统与肠-脑对话

现代医学提出,胃肠道存在一个相对独立于中枢神经系统(Central nervous system, CNS)的神经系统,被称为肠神经系统(Enteric nervous system, ENS),由分散在食管、胃、小肠、结肠组织

上的神经元和神经传感器组成^[17]。类似于脑组织的工作原理,ENS神经元之间能快速地传递信息,独立地感知、接受信号,对胃肠道环境的变化做出反应,继而启动与条件改变相适应的功能协调程序。因此,肠除作为一个重要的消化器官之外,生物学界将其定义为人体的“第二大脑”^[18]。最新研究发现,肠和脑之间通过神经回路,存在复杂的“对话”现象。实际上,在机体胚胎时期,ENS是CNS中的一部分,后期才随着细胞发育转移到肠壁之中,最终分化为一个相对独立的神经系统,ENS仍保留着与CNS的双向沟通通路,这个基于胃肠道和脑组织之间的通路即为肠-脑对话的桥梁^[19]。

4 肠-脑对话在食物奖赏中的作用

摄食行为的发生是能量需求的本能,情感愉悦是通过神经回路产生的摄食后效应。研究显示食物奖赏与药物成瘾性的神经环路机制相似,然而与药物成瘾性相比,食物奖赏的神经机制更为复杂。个体嗜好的食物通过奖赏效应提高人体对食物的依赖性,通过愉悦感的级联放大作用使得食物依赖成瘾性转变为暴饮暴食的摄食失控行为^[16]。早期啮齿动物脑损伤试验表明,下丘脑是脑组织中能量平衡和食欲控制的关键部位,它能够整合机体外周体液信号,并通过脑干和相关高级皮质中枢的神经元信号转导有关饮食摄入和能量消耗的信息,同时做出应答^[20]。下丘脑能量稳态调节的关键传入和传出区域(ARC)位于第三脑室两侧,与正中隆起相毗连。由于缺乏完整的血脑屏障^[21],ARC可与血液循环中的激素和营养物质等相互接触,接收外周信号,随后通过两个不同类型神经元群的神经肽释放做出应答:1)ARC侧面的神经元群共同表达厌食性神经肽前阿黑皮素(Pro-opiomelanocortin, POMC)和可卡因-安非他明调节转录肽(Cocaine-amphetamine-regulated transcript, CART)。POMC是一种大型前体蛋白,加工后可裂解为 α -黑色素细胞刺激素(α -Melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)^[22]。 α -MSH的受体MC3R和MC4R广泛分布于下丘脑和其他脑区,研究显示中枢注射 α -MSH、 α -MSH类似物美拉诺坦II(Melanotan II, MTII)或

MC3R/MC4R 兴奋剂均可引起实验动物的食欲减退和体重减轻^[23]。2)ARC 中部的神经元群共同表达促食性神经肽鼠肽基因相关蛋白(Agouti-related protein, AGRP) 和神经肽 Y(Neuropeptide Y, NPY)。AGRP/NPY 是食物摄取的主要驱动力,能够刺激机体进食和体重增加,在这个过程中,AGRP 主要通过拮抗 MC3R 和 MC4R 抑制 POMC 神经元的活性,而 NPY 主要通过分泌 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA),作用于 Y1 和 GABA 受体发挥促食效应^[24-25]。POMC/CART 和 AGRP/NPY 这两种神经元群对摄食行为和能量代谢的影响投射于整个脑区,它们的关系类似于汽车的刹车和油门,彼此间相互协调、相互影响,共同维持机体的体重稳态。

5 脑肠肽与肠-脑对话

脑肠肽是一类在胃肠道和脑组织中双重分布的小分子多肽,兼具内分泌激素和神经递质功能,是肠脑对话的介质。机体摄食后,膳食信息在脑肠肽的搭载下,可通过迷走神经或血液循环传递到中枢神经系统,发挥促食或厌食效应^[26]。临床研究发现,重度肥胖患者减肥手术前、后,其脑肠肽循环水平会出现显著改变(表 1)^[27],说明脑肠肽与肥胖进程关系密切。目前发现的脑肠肽有数十种之多,而研究主要集中于胃饥饿素、缩胆囊素、酪酪肽、胰高血糖素样肽 1 和胃泌酸调节素 5 种。此外,肠-脑之间的复杂对话也与肠道微生物菌群密切相关,可改变饮食习惯及摄食驱动,影响肥胖症。

表 1 常见胃肠肽及其在减肥手术后循环水平变化

脑肠肽	主要释放部位	对食欲的影响	受体	肥胖者血液水平	减肥手术后变化
胃饥饿素	胃(X/A 样细胞)	促进	GHS-R	下降	不明
缩胆囊素	十二指肠和空肠(i 细胞)	抑制	CCK1,2	不明	无变化
酪酪肽	回肠(L 细胞)	抑制	Y2-R	下降	升高
胰高血糖素样肽 1	回肠(L 细胞)	抑制	GLP-1R	下降	升高
胃泌酸调节素	回肠(L 细胞)	抑制	GLP-1R	未知	升高

5.1 胃饥饿素

胃饥饿素,由 28 个氨基酸组成的脑肠肽,主要通过胃 X/A 样细胞分泌,是目前唯一一种已知的、促食欲的、外周活跃的脑肠肽。注射外源性胃饥饿素可促进生长激素分泌,使机体的摄食量增加 30%而没有典型的餐后饱腹感^[28]。近年来,营养学和临床研究者已将其作为厌食症和相关恶性疾病条件下的重要靶点,进行促食性干预^[29]。

饥饿状态下,胃饥饿素在血液循环中的水平较高,一旦机体摄食,其含量则会迅速下降,显示营养物质的摄入可能是调节胃饥饿素水平的主要因素。有趣的是,研究者发现肥胖受试者在食物摄入后胃饥饿素水平下降不明显,提示胃饥饿素可能参与肥胖的病理生理学进程。进一步研究显示胃饥饿素兼具神经递质作用,可在下丘脑 ARC 和脑室周围区域表达,AI 等^[30]发现破坏 NPY/AgRP 表达神经元区域,可消除中枢给予胃饥饿素产生的促食效应,证实胃饥饿素促食机制可能与 NPY/

AgRP 表达神经元有关。

5.2 缩胆囊素

缩胆囊素(Cholecystokinin, CCK)是首个被人类发现的厌食胃肠肽,兼具内分泌激素和神经递质功能,由十二指肠和空肠的 i 细胞分泌,以多种分子形式存在于肠道、脑和周围神经之中,其血液水平在饭后 15 min 内逐渐升高,半衰期较短,分泌量主要受蛋白质和脂肪摄入量的影响^[31]。

研究表明^[32]CCK 能够向中枢神经系统的饱腹感中枢发出信号,而该效应可通过迷走神经传入神经失活进行抑制,提示 CCK 不能直接作用于中枢神经系统,只能通过迷走神经反射发挥效应。虽然 CCK 具有显著的抑食作用,但其对于肥胖领域的应用仍存在一定的局限性。Kopin 等^[33]发现啮齿类动物外周给予 CCK,可剂量依赖性地抑制饮食摄入量,而持续给予可能会产生耐受性。West 等^[34]发现间歇性餐后 CCK 输注可抑制啮齿动物的进餐量,然而同时也观察到了进餐频率的补偿性增

加。不仅如此, Kim 等^[35]还发现慢性给予 CCK 可诱发机体产生胰腺炎, 显示该肥胖防治策略在人类中应用的可行性有限。

5.3 酪酪肽

酪酪肽(Peptide YY, PYY), 由 36 个氨基酸组成的抑食性脑肠肽, 主要通过回肠、结肠和直肠上皮组织的 L 细胞分泌, 并且在胰腺内分泌细胞、中枢神经系统和末梢神经系统中也有所表达。该肽的血浆水平在机体摄食后立即增加, 并在餐后达到峰值, 其分泌量与机体摄入的热量成正比^[36]。

循环系统中, PYY 存在 PYY_{1-36}} 和 PYY_{3-36}} 两种形态, 然而 PYY_{1-36}} 入血后易被酶解为 n 端截断的 PYY_{3-36}}, 因此 PYY_{3-36}} 是机体血液循环的主要形态^[37]。PYY_{3-36}} 进入血液循环后, 可经血脑屏障进入神经中枢, 作用于下丘脑 ARC 的 Y₂ 受体发挥抑制摄食作用, 而该效应可通过特异性 Y₂ 拮抗剂和切断迷走神经进行抑制。啮齿动物实验显示 ARC 靶向和外周给予 PYY_{3-36}} 均可显著减少食物的摄入量, 其生理机制可能与其激活 ACR 中 POMC 表达神经元及抑制 NPY 表达神经元有关^[7]。值得注意的是, 研究者发现肥胖个体餐后循环 PYY 水平较低, 提示该激素在肥胖发生过程中具有推动作用。

5.4 胰高血糖素样肽 1

胰高血糖素样肽 1(Glucagon-like-peptide 1, GLP-1) 是一种抑食性脑肠肽, 为胰高血糖素原基因翻译后加工产物, 可被二肽基肽(DPP-IV) 酶灭活。该肽与 PYY 一样, 由 L 细胞分泌, 分泌量与机体摄入的热量成正比^[38]。

GLP-1 的抑食效果显著, 可抑制胃酸分泌, 减缓胃排空, 同时促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 并抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素, 而该效应可通过切断迷走神经消除, 说明迷走神经在调节 GLP-1 厌食作用中起着重要作用^[39]。GLP-1 受体广泛分布于大脑、胃肠道和胰腺之中, 为 G 蛋白偶联受体 B 家族成员。据报道, 给予 GLP-1 受体兴奋剂可显著减少健康志愿者的食物摄入量, 已成为当前防治肥胖症和糖尿病的新思路^[40]。

5.5 胃泌酸调节素

胃泌酸调节素(Oxyntomodulin, OXM), 由 37 个氨基酸组成的抑食性脑肠肽, 为胰高血糖素基

因转录后加工产物, 与 GLP-1 和 PYY 一样, 由 L 细胞分泌, 可被 DPP-IV 酶灭活, 其分泌量受机体热量摄入的影响^[41]。

OXM 生物学功能主要表现为抑制胃酸分泌、减少食欲、增加能量消耗和动员脂肪分解。研究表明 OXM 进入血液循环后, 可经血脑屏障进入下丘脑 ARC, 与 GLP-1 受体结合, 激活饱腹感信号, 发挥抑食效应^[42]。与 GLP-1 相比, OXM 对 GLP-1 受体的亲和力较低, 作用区域也有所不同。Dakin 等^[43]发现 ARC 给予 GLP-1 受体拮抗剂 exendin9-39 能有效抑制小鼠外周注射 OXM 的抑食效应, 而对外周注射 GLP-1 的抑食效应不产生影响, 显示外周 OXM 可能作用于 ARC, 而 GLP-1 则可能作用于脑干极后区发挥效应。据报道, 人体 OXM 静脉输注可显著降低食欲和食物摄入量, 且反复施用效果更佳。然而, OXM 抑制食欲作用短暂, 主要被 DPP-IV 酶灭活, 目前对于 OXM 肥胖防治的方向主要集中于耐 DPP-IV 酶 OXM 类似物的研发^[44]。

6 肠道微生物菌群与肠-脑对话

肠道微生物菌群是人体内环境最大的共生体系, 在人类健康和疾病中发挥着极为重要的作用^[45]。临床试验表明减肥手术可影响肠道微生物菌群的组成, 使肥胖患者和小鼠体内 γ -变形菌和疣微菌门的丰度增加, 厚壁菌门的丰度减少^[46]。此外, 将减肥手术小鼠的粪便微生物菌群移植到无菌小鼠体内, 可使受体小鼠摄食减少、体重减轻, 提示肠道微生物与机体肥胖存在直接联系^[47]。进一步的研究表明, 肠道微生物能够将机体难以利用的膳食营养转化为其代谢产物, 如短链脂肪酸、GABA、5-羟色胺和其它神经递质, 它们具有不同的外周和中枢调节作用, 可经迷走神经直接或免疫-神经-内分泌网络间接改变宿主的食欲和体重。其中, 短链脂肪酸可与胃肠道内分泌细胞上的受体结合, 改变胃饥饿素、PYY、GLP-1 等脑肠肽的释放水平。不仅如此, 一些特殊的短链脂肪酸还具有其它效应, 如结肠丙酸盐可降低机体对高糖、高脂食物的预期奖赏效应, 其生理机制与中脑边缘皮质多巴胺系统有关。GABA 和 5-羟色胺均具有神经活性, 可在下丘脑突触传递中发挥促食和

抑食效应。除了上述机制外,肠道微生物菌群还可通过胆汁酸代谢影响机体的体重。研究表明,一些肠道细菌可将胆汁酸及其结合物作为能量来源,导致法尼醇 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR)和武田 G 蛋白偶联受体 5 (Takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)活化,它们是维持肠道和肝脏中葡萄糖耐受量和胰岛素敏感性的必需受体,可影响脑肠肽的分泌,预防肥胖^[48]。

7 结语

近年来越来越多的研究提出,肠-脑对话可通过食物奖赏介导肥胖症的形成。人类和啮齿类动物的研究证实脑肠肽及肠道微生物菌群,是肠-脑对话作用介导食物奖赏效应调节的主要因素。基于肠-脑对话调控的肥胖防治策略,如 GLP-1 受体兴奋剂和 DPP-IV 抑制剂,已经在营养学和临床中得到应用,尽管如此,还需要进一步的研究来阐明食物奖赏复杂的调控机制。总之,肠-脑对话相关的脑肠肽类似物和肠道微生物菌群移植,已成为调控食品奖赏反馈机制,为饮食紊乱、肥胖及代谢综合征等提供新的研究方向和防治策略。

参 考 文 献

- [1] 李露, 张贤益, 汤小芳, 等. 膳食中碳水化合物与代谢综合征的研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(7): 268-273.
LI L, ZHANG X Y, TANG X F, et al. Advances in understanding dietary carbohydrates and metabolic syndrome[J]. Food Science, 2019, 40(7): 268-273.
- [2] EGAL F. Review of the state of food security and nutrition in the world, 2019 [J]. World Nutrition, 2019, 10(3): 95-97.
- [3] JASTREBOFF A M, KOTZ C M, KAHAN S, et al. Obesity as a disease: The obesity society 2018 position statement[J]. Obesity, 2019, 27(1): 7-9.
- [4] 陈玉峰, 付诗尧, 金露, 等. 膳食黄酮消脂减肥的分子作用机制研究进展[J]. 中国食品学报, 2019, 19(10): 315-330.
CHEN Y F, FU S Y, JIN L, et al. Molecular mechanisms of the fat-lowering and weight-losing properties of dietary flavonoids: A review[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2019, 19(10): 315-330.
- [5] SCARLETT J M, SCHWARTZ M W. Gut-brain mechanisms controlling glucose homeostasis [J]. F1000Prime Reports, 2015, 7(12): 1-9.
- [6] VAN DEN BROEK M, DE HEIDE L J M, EMOUS M, et al. Satiety and gastrointestinal hormones during a mixed meal tolerance test after gastric bypass surgery: Association with plasma amino acid concentrations[J]. Surgery for Obesity and Related Diseases, 2018, 14(8): 1106-1117.
- [7] WU Y, HE H X, CHENG Z B, et al. The role of neuropeptide Y and peptide YY in the development of obesity via gut-brain axis[J]. Current Protein & Peptide Science, 2019, 20(7): 750-758
- [8] 韩艳, 舍英, 高笑. 肥胖成因的解释——基于食物奖赏研究的视角[J]. 心理科学进展, 2017, 25(3): 452-462.
HAN Y, SHE Y, GAO X. The cause of obesity: An explanation from food reward perspective[J]. Advances in Psychological Science, 2017, 25(3): 452-462.
- [9] FRANK S, HEINZE J M, FRITSCHKE A, et al. Neuronal food reward activity in patients with type 2 diabetes with improved glycemic control after bariatric surgery [J]. Diabetes Care, 2016, 39(8): 1311-1317.
- [10] BURGER K S, STICE E. Elevated energy intake is correlated with hyperresponsivity in attentional, gustatory, and reward brain regions while anticipating palatable food receipt[J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(6): 1188-1194.
- [11] 陈帅禹. 去抑制进食者奖赏加工优势的认知与神经机制[D]. 重庆: 西南大学, 2019.
CHEN S Y. The cognitive and neural mechanisms of reward processing superiority for disinhibited eaters [D]. Chongqing: Southwest University, 2019.
- [12] 薛琨. 儿童肥胖与食欲及其影响因素研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
XUE K. Research on the relationship and risk factors of childhood obesity and appetite[D]. Shanghai: Fudan University, 2012.
- [13] KONSTANTAKOPOULOS G. Psychobiology of feeding behaviour[J]. Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health, 2018, 1(2): 9-15.
- [14] BERTHOUD H R, MÜNZBERG H, MORRISON C D. Blaming the brain for obesity: Integration of he-

- donic and homeostatic mechanisms[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1728–1738.
- [15] LIU C M, KANOSKI S E. Homeostatic and non-homeostatic controls of feeding behavior: Distinct vs. common neural systems[J]. *Physiology & Behavior*, 2018, 193(Pt B): 223–231.
- [16] 郑明静, 郭泽镔, 郑宝东, 等. 食物成瘾的研究进展及启示[J]. *食品科学*, 2015, 36(9): 271–278.
ZHENG M J, GUO Z B, ZHENG B D, et al. Progress in research on food addiction and its implications[J]. *Food Science*, 2015, 36(9): 271–278.
- [17] OBRENOVICH M, FLÜCKIGER R, SYKES L, et al. The co-metabolism within the gut-brain metabolic interaction: Potential targets for drug treatment and design[J]. *Cns & Neurological Disorders Drug Targets*, 2016, 15(2): 127–134.
- [18] AVETISYAN M, SCHILL E M, HEUCKEROTH R O. Building a second brain in the bowel[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(3): 899–907.
- [19] SCHNEIDER S, WRIGHT C M, HEUCKEROTH R O. Unexpected roles for the second brain: Enteric nervous system as master regulator of bowel function [J]. *Annual Review of Physiology*, 2019, 81(1): 235–259.
- [20] SOHN J W. Network of hypothalamic neurons that control appetite[J]. *BMB Reports*, 2015, 48(4): 229.
- [21] NORSTED E, GÖMÜÇ B, MEISTER B. Protein components of the blood-brain barrier (BBB) in the mediobasal hypothalamus[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2008, 36(2): 107–121.
- [22] PAEGER L, KARAKASILIOTI I, ALTMÜLLER J, et al. Antagonistic modulation of NPY/AGRP and POMC neurons in the arcuate nucleus by norepinephrine[J]. *Elife*, 2017, 6: e25770.
- [23] ANDERSON E J P, ÇAKIR I, CARRINGTON S J, et al. 60 Years of POMC: Regulation of feeding and energy homeostasis by α -MSH[J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2016, 56(4): T157–T174.
- [24] BERTHOUD H R, MORRISON C. The brain, appetite, and obesity [J]. *Annu Rev Psychol*, 2008, 59: 55–92.
- [25] BELL B B, HARLAN S M, MORGAN D A, et al. Differential contribution of POMC and AGRP neurons to the regulation of regional autonomic nerve activity by leptin[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 8: 1–12.
- [26] LATORRE R, STERNINI C, DE GIORGIO R, et al. Enteroendocrine cells: A review of their role in brain-gut communication[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2016, 28(5): 620–630.
- [27] BUHMANN H, LE ROUX C W, BUETER M. The gut-brain axis in obesity [J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2014, 28(4): 559–571.
- [28] KONTUREK S J, KONTUREK P C, PAWLIK T, et al. Brain-gut axis and its role in the control of food intake[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2004, 55(2): 137–154.
- [29] POHER A L, TSCHÖP M H, MÜLLER T D. Ghrelin regulation of glucose metabolism[J]. *Peptides*, 2018, 100: 236–242.
- [30] AL MASSADI O, NOGUEIRAS R, DIEGUEZ C, et al. Ghrelin and food reward[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 148: 131–138.
- [31] REHFELD J F. Cholecystokinin—from local gut hormone to ubiquitous messenger[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2017, 8: 47.
- [32] MATZINGER D, DEGEN L, DREWE J, et al. The role of long chain fatty acids in regulating food intake and cholecystokinin release in humans[J]. *Gut*, 2000, 46(5): 689–694.
- [33] KOPIN A S, MATHES W F, MCBRIDE E W, et al. The cholecystokinin-A receptor mediates inhibition of food intake yet is not essential for the maintenance of body weight[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1999, 103(3): 383–391.
- [34] WEST D B, FEY D, WOODS S C. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1984, 246(5): R776–R787.
- [35] KIM G W, LIN J E, VALENTINO M A, et al. Regulation of appetite to treat obesity[J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2011, 4(2): 243–259.
- [36] LAFFERTY R A, FLATT P R, IRWIN N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes[J]. *Peptides*, 2018, 100: 269–274.
- [37] DUSANOV S, BRANDAL K, HEGGEN E, et al. Associations of circulating PYY3–36 concentrations with metabolic syndrome in extremely obese subjects

- [J]. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2016, 14(8): 410-415.
- [38] 郭玲玲, 母义明. 内源性胰高血糖素样肽-1与肥胖及糖尿病的研究进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2015, 9(21): 3973-3975.
- GUO L L, MU Y M. Research progress of endogenous glucagon-like peptide 1 with obesity diabetes [J]. *Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition)*, 2015, 9(21): 3973-3975.
- [39] MADSBAD S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications[J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2014, 16(1): 9-21.
- [40] BURCELIN R, GOURDY P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity[J]. *Obesity Reviews*, 2017, 18(1): 86-98.
- [41] 雷春涛, 王志伟, 文秀英. 胃泌酸调节素对体重及糖代谢影响的研究进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(24): 11771-11774.
- LEI C T, WANG Z W, WEN X Y. Research progress of the influence of oxyntomodulin on body weight and glucose metabolism[J]. *Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition)*, 2013, 7(24): 11771-11774.
- [42] HOLST J J, ALBRECHTSEN N J W, GABE M B N, et al. Oxyntomodulin: Actions and role in diabetes[J]. *Peptides*, 2018, 100: 48-53.
- [43] DAKIN C L, SMALL C J, BATTERHAM R L, et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2687-2695.
- [44] ZHAO L, WANG B H, WANG L M, et al. Design, screening and biological evaluation of novel fatty acid chain-modified oxyntomodulin-based derivatives with prolonged glucose-lowering ability and potent anti-obesity effects[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(33): 7760-7771.
- [45] 徐海燕, 马慧敏, 王彦杰, 等. 肥胖人群肠道细菌多样性研究[J]. *中国食品学报*, 2018, 18(1): 1-11.
- XU H Y, MA H M, WANG Y J, et al. The study on intestinal bacterial diversity in obese individuals [J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2018, 18(1): 1-11.
- [46] ZHANG H, DIBASE J K, ZUCCOLO A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(7): 2365-2370.
- [47] JOHN G K, MULLIN G E. The gut microbiome and obesity[J]. *Current Oncology Reports*, 2016, 18(7): 45.
- [48] TORRES-FUENTES C, SCHELLEKENS H, DINAN T G, et al. The microbiota-gut-brain axis in obesity [J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 2(10): 747-756.

The Role of Food Reward Based on the Dialogue between Intestine and Brain in Obesity

Fu Wangwei¹, Yao Yufei², Wang Ruiyan³, Wu Ruiting¹, Wan Min¹, Li Wenjuan^{*}

¹State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047

²Affiliated Hospital of Jiangxi Traditional Chinese Medicine University, Nanchang 330006

³Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006

Abstract Obesity is associated with an increasing tendency which is a typical metabolic syndrome resulting from metabolic disorders due to the excessive food intake, and thus leading to a critical threat to human health. Studies were proved that food reward was an important factor affecting feeding behavior and played a key role in the occurrence and development of obesity. Recent studies indicated that brain-gut peptide, leptin, insulin and gut microflora could directly or indirectly regulate appetite and stabilize body weight through dialogue between intestine and brain, which mediated a crucial role in preventing obesity. Therefore, this review highlighted the role of the dialogue between intestine and brain in food reward and expanded strategies for the prevention and treatment of obesity.

Keywords obesity; food reward; intestine-brain dialogue; gut microbiota