

## 脂肪酸通过神经肽和胃肠激素调节食欲的机制

王敏<sup>1</sup>, 杨会心<sup>1</sup>, 袁玥<sup>1</sup>, 蒋泽祯<sup>1</sup>, 王子依<sup>1</sup>, 韩天龙<sup>1\*</sup>, 刘登勇<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>渤海大学食品科学与工程学院 辽宁锦州 121013

<sup>2</sup>辽宁省肉类食品专业技术创新中心 辽宁锦州 121013

**摘要** 脂肪酸是参与食欲调节和能量稳态的重要因子,包括改善机体组成、葡萄糖稳态、血脂谱和体重平衡。脂肪酸促食欲效应由中枢神经系统及胃肠激素联合介导。一方面脂肪酸通过影响食欲调控中枢(下丘脑)及其它中枢神经系统区域(包括中脑边缘多巴胺系统、纹状体、杏仁体等)构成的复杂神经网络参与调控食欲、摄食行为及能量稳态;另一方面,脂肪酸通过刺激内分泌激素(如瘦素、胰岛素、胃饥饿素)分泌将胃肠道信号上传至中枢神经系统,组成脑-肠肽轴调节食欲及摄食行为。不同链长脂肪酸在机体发挥的作用不同,这些效应结合在一起,对机体食欲产生总体影响。本文综述脂肪酸通过中枢和外周对食欲的调节机制,重点阐述不同链长脂肪酸的多种食欲调节作用和信号传导路径。

**关键词** 食欲; 脂肪酸; 食欲因子; 调节机制

文章编号 1009-7848(2025)01-0427-15 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2025.01.040

“食欲”一词起源于拉丁语的 *Apetitus*, 它被定义为支配摄食和选择食物的生理、心理因素。机体对食欲的调控极其复杂,受饮食行为、心理、环境和神经内分泌等因素影响<sup>[1]</sup>。食欲与疾病的发生发展密切相关,在人体代谢活动中尤为重要<sup>[2]</sup>。有数据显示,65 岁以上人群常出现食欲不振的特征<sup>[3]</sup>。重症新型冠状病毒患者也会表现出厌食特征<sup>[4]</sup>。此外,食欲调节功能紊乱多伴随疾病的产生,如癌症、慢性肾病、慢性心力衰竭、充血性阻塞性肺病、败血症、创伤、艾滋病(AIDS)和衰老等<sup>[5]</sup>。

脂肪酸对食欲的影响主要取决于烃链的长度,除硬脂酸外的长链脂肪酸大多通过差别性的调节厌食因子——阿片-黑素细胞皮质素原(POMC)促进食欲;而短链脂肪酸和中链脂肪酸大多是通过增加饱腹感抑制食欲<sup>[6-7]</sup>。近年来,随着对不同类型脂肪酸营养作用研究的深入,脂肪酸参与中枢神经系统和内分泌系统对代谢的调节机制逐渐被揭示。脂肪酸的摄取和氧化是其参与食欲调节的主要方式。了解脂肪酸对机体食欲和能量

代谢的影响,可为膳食营养在代谢相关疾病康复中的应用提供方向,为应用脂肪酸干预食欲相关疾病提供策略。

### 1 脂肪酸对中枢食欲肽的调节

下丘脑是调控动物摄食的主要脑区,被称为食欲调控中枢<sup>[8]</sup>。下丘脑及脑干等特定神经中枢参与食欲的稳态调控<sup>[9]</sup>,如下丘脑的弓状核(ARC)和室旁核(PVN);其它脑区如腹侧被盖区、伏隔核、纹状体、脑干、边缘系统、皮质边缘等也可调控食欲,而腹侧被盖区、伏隔核、纹状体等神经结构参与更多的是食欲的非稳态调节<sup>[10]</sup>。

#### 1.1 下丘脑食欲肽的调节通路

ARC 由 2 个主要的功能拮抗神经元群体组成:神经肽 Y(NPY)和刺鼠基因相关蛋白(AgRP)共表达神经元;厌食因子 POMC 和可卡因苯丙胺调节转录物(CART)共表达神经元。POMC/CART 神经元可被胰岛素直接刺激并抑制 NPY 神经元,最终增加饱腹感并减少进食。胰岛素还可抑制杏仁核中的 NPY 神经元。在肥胖、高脂肪饮食条件下,这些神经元中的胰岛素抵抗导致暴饮暴食。相反, NPY 神经元可通过副交感神经间接刺激胰岛 β 细胞的胰岛素释放通路, NPY 系统配体可以通过胰岛细胞上的 Y1 受体(Y1R)直接抑制胰岛素释放。食欲肽与 NPY 系统之间的已知相互作用如图 1 所示。

收稿日期: 2024-01-16

基金项目: 辽宁省教育厅基本科研项目面上项目(JYTMS20231626); 辽宁省“揭榜挂帅”科技计划(重点项目)(2022JH1/10900011)

第一作者: 王敏,女,博士,副教授

通信作者: 韩天龙 E-mail: hantian212@163.com

刘登勇 E-mail: jz\_dyliu@126.com

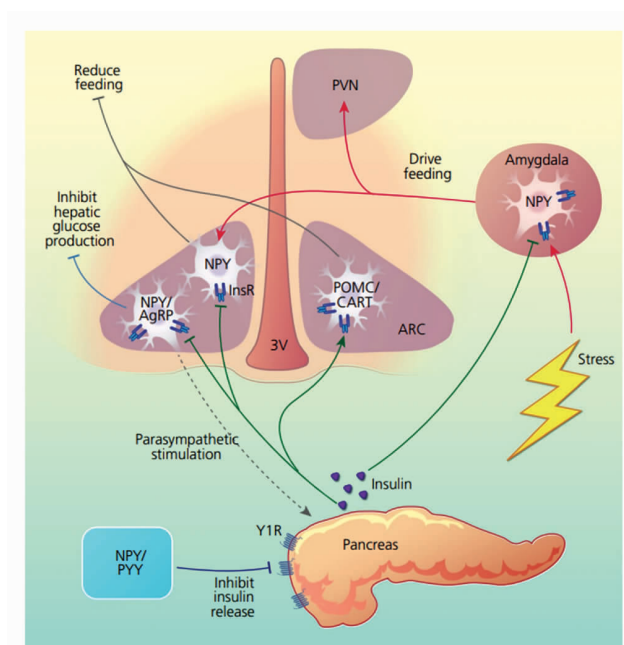


图1 食欲肽在中枢神经系统的传导通路<sup>[11]</sup>

Fig.1 Berexin pathways in the central nervous system<sup>[11]</sup>

AgRP 与 NPY 可产生协同促食欲作用。POMC 受到刺激后被酶促裂解,以产生黑素细胞刺激素( $\alpha$ -MSH),通过激活黑皮素4受体充当饱腹感信号。NPY/AgRP 神经元可直接投射在 POMC 神经元上,AgRP 抑制 POMC 分泌黑色素浓缩激素(MCH)及其表达,达到促进食欲作用。NPY 可抑制 CART 的分泌及表达。研究表明,持续营养过剩可引起 POMC 失调,降低  $\alpha$ -MSH 抑制的摄食作用,进而达成促进食欲的目的<sup>[11]</sup>。

下丘脑神经元群体通过感知脂质循环和葡萄糖浓度来调节食物摄入平衡,然而该过程的变化可能导致代谢紊乱和肥胖。ARC 在人脑中位置优越,不受血脑屏障约束,可接受大量的食欲调节相关信息,然而其功能也可能受外界环境因素的影响<sup>[12]</sup>。部分食欲肽不依赖于穿过血脑屏障,而是能够沿迷走神经结合到其各自的受体,并最终突触到孤束后脑核的神经元上,从而有助于中枢食欲调节。这种中枢调节涉及具有神经内分泌信号的自主神经系统,以帮助调节进食的自然开始和停止<sup>[13]</sup>。

## 1.2 脂肪酸对中枢食欲肽的影响

ARC 含有 NPY/AgRP 神经元和 POMC 神经元,两者通过整合来自激素和营养物质的能量状

态信号来调节食物摄入和能量消耗,脂肪酸则通过对下丘脑神经元的作用来影响能量稳态的中枢控制。研究表明,饱和脂肪酸尤其是棕榈酸,可在下丘脑中积聚,引起神经元应激<sup>[14]</sup>。鉴于 POMC 和 NPY/AgRP 神经元的功能性拮抗作用,用棕榈酸盐刺激 NPY 神经元,可抑制胰岛素产生磷酸-Akt,表明暴露于棕榈酸盐培养的 NPY 神经元具有降低胰岛素信号传导的作用,且暴露于棕榈酸盐的 NPY 神经元将增加 NPY mRNA 表达,暗示脂肪酸可作为改变 NPY mRNA 表达的介质<sup>[15]</sup>。与 NPY 神经元相比,POMC 神经元被脂肪酸选择性地靶向凋亡,表明不同的神经元群体对脂肪酸的敏感性和响应结果不同;当棕榈酸代谢成棕榈酰辅酶 A 则可增加 POMC 神经元中 POMC mRNA 的表达。与棕榈酸介导的 NPY mRNA 表达不同,棕榈酸对 POMC mRNA 表达的诱导则依赖于 JNK 和 ERK 信号传导。若用棕榈酸体外处理 POMC 神经元则会影响胰岛素应答,表明棕榈酸具有调节下丘脑食欲神经元的潜力<sup>[16]</sup>。

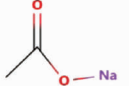
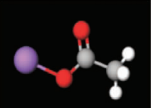
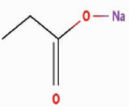
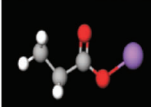
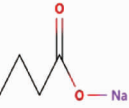
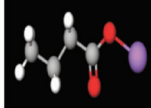
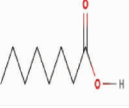
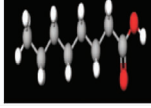
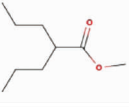
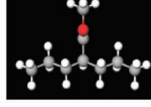
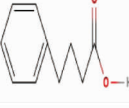
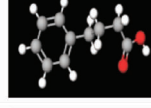

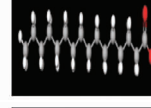

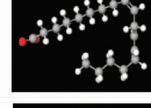

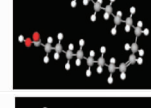

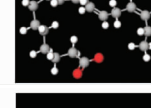

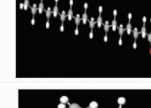

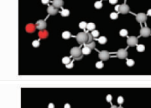

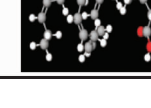
## 2 脂肪酸对外周食欲肽的调节

食欲调节肽的分泌位置大致可以分为3个部分,中枢神经系统、脂肪组织和胃肠道。脂肪组织可以产生瘦素,胃肠道是机体摄食后,各种营养因子与机体发生相互作用的直接和重要场所,可产生多种调节食欲的激素,如 NPY、肽酪氨酸-酪氨酸(PYY)、瘦素等。脂肪酸是食欲代谢过程中不可缺少的分子,它既可以通过中枢神经系统调节食欲肽影响食欲,也可以通过内分泌系统传导信号影响食欲。不同链长脂肪酸及其盐类对食欲的调节作用具体如表1所示。

### 2.1 脂肪酸激发 NPY 神经元活性促进食欲

2.1.1 NPY 对食欲的促进作用 NPY 是人体食欲的有效调节剂,在肠内分泌细胞、血管的交感神经元、淋巴组织和免疫细胞中分泌。NPY 神经元位于 POMC 神经元附近,且通过 NPY1R、NPY2R、NPY4R 和 NPY5R 共4种G蛋白偶联受体调节能量平衡的各个方面。NPY 对脂肪摄入的刺激需要 NPY1R 作用<sup>[38]</sup>。此外,激活 NPY1R 可抑制 POMC 神经元活动,当其它下丘脑区域神经元轴突释放 NPY 时,可产生对抗  $\beta$ -MSH 的作用。NPY 及其受

表 1 不同链长脂肪酸及其盐对食欲的调节作用

名称	分子式	结构式	球棍模型	动物模型	作用	参考文献
乙酸钠	$\text{CH}_3\text{COONa}$			小鼠	增加饱腹感	[6],[17],[18]
丙酸钠	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COONa}$			猪	增加饱腹感	[19]
丁酸钠	$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Na}$			小鼠	增加能量消耗, [20],[21],[22] 触发脂肪脂解	
辛酸	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$			小鼠	促进脂肪氧化, [7],[23] 减少能量摄入	
丙戊酸盐	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$			人	促进 NPY 表达	[24]
苯丁酸	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$			小鼠	激活棕色脂肪组 织	[25]
棕榈酸	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$			小鼠	促进 NPY 表达	[26], [27], [28], [29]
亚油酸	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$			人	影响瘦素表达	[30],[31]
油酸	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$			小鼠、大 鼠、人	诱导 POMC 兴奋	[27],[32],[33]
亚麻酸	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$			大鼠	影响瘦素表达	[34]
硬脂酸	$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$			胡羊、斑马 鱼	增加饱腹感, 促 进 CCK 和 GLP-1 的分泌	[35],[36]
二十碳五烯酸	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$			人	导致 PPAR $\gamma$ 和 UCP2 表达上调	[37]
二十二碳六烯酸	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$			人	导致 PPAR $\gamma$ 和 UCP2 表达上调	[37]

体在大脑皮层、丘脑、海马、杏仁核和基底神经节中广泛表达。NPY 神经元整合关于能量状态的中枢和外周信息,并经 NPY 信号传导在整个大脑中传递。研究表明,NPY 在肠-脑轴中起着重要作用<sup>[39-41]</sup>。例如,向脑室内输注 NPY,可大量增加食物和脂肪饮食组分的摄入,在此期间,NPY 神经元回路失调,饮食组分增加又使 ARC 中 NPY 水平改变,致使脑室内 NPY 水平的敏感性随之增加<sup>[39]</sup>。在脑内注射 NPY 后,可降低能量消耗并导致体重增加,在外周可促进脂肪生成并抑制脂解<sup>[41]</sup>。此外,在基因突变时,NPY 神经元过度活跃可引起 ob/ob 瘦素缺陷型小鼠过度摄食和肥胖<sup>[40]</sup>。

**2.1.2 脂肪酸激发 NPY 神经元活性** 在高脂肪饮食和慢性应激条件下,位于杏仁核 NPY 神经元中的胰岛素受体特异性缺失,可进一步增加 NPY 水平<sup>[42]</sup>。利用全细胞膜片钳电生理学对遗传小鼠模型的脑切片进行研究,发现油酸和棕榈酸可激发 NPY 神经元活性<sup>[27]</sup>。此外,苯丁酸处理可抑制内质网应激,其被饱和脂肪棕榈酸酯诱导后可恢复 NPY 的基础水平<sup>[43]</sup>。棕榈酸可诱导改变 NPY/AgRP 表达神经元内的 miRNA,这些神经元可以调节与能量稳态调节相关的基因表达,间接增加 NPY 水平从而促进食欲<sup>[20]</sup>。脂肪酸可以在 ARC 中通过其在神经元群体上的受体起作用,刺激 NPY 神经元活性以增加食欲并减少能量消耗。

## 2.2 高浓度脂肪酸促进 PYY 分泌抑制食欲

**2.2.1 PYY 对食欲的抑制作用** PYY 是 NPY 家族的成员,既是肠道激素又是中枢神经肽,主要在胃肠系统中由位于其下部的 L 型神经内分泌细胞和胰腺的内分泌细胞分泌,也由味蕾细胞合成<sup>[44]</sup>。PYY 的分泌受营养物质(如脂质)、胃酸、胆汁酸和激素(如胃泌素和胆囊收缩素)通过自主神经调节,特别是迷走神经。在食物摄入时,从胃肠道释放的 PYY 是其裂解后缺失 2 个 N-末端氨基酸的内源性形式,主要以 PYY(1-36)和 PYY(3-36)两种形式存在,经食物消化刺激后,在下丘脑中与其受体结合。PYY(3-36)是 Y4 受体的高亲和力配体,相比之下,对 Y1 受体的亲和力较低<sup>[45]</sup>。此外,PYY(3-36)通过迷走神经末端附近的 Y2 将迷走神经脉冲传导到大脑。若在大鼠中腹部进行迷走神经切断术则可抑制外周给药 PYY(3-36)的效

果<sup>[46]</sup>。

PYY 的厌食作用是由 CCK-A 受体 (CCK-AR)介导的<sup>[47]</sup>。PYY 似乎与胰高血糖素样肽 1 共分泌,并具有互补作用<sup>[48]</sup>。早期研究证明在各种动物模型以及人体中,中央和外周注射 PYY,均可产生厌食效应<sup>[49-50]</sup>。PYY(3-36)可能通过抑制神经元活动减少食物摄入,参与能量稳态的调节<sup>[51]</sup>。食物的摄入对 PYY 的分泌也具有反馈调节作用,研究发现,进食后 PYY 浓度会增加并保持数小时<sup>[52]</sup>。研究表明,与主要在神经元区域中表达的 NPY 相反,PYY 主要在胃肠道中表达,通过减慢食物在回肠的转运消化增加饱腹感,在调节食物摄入和能量消耗中起作用<sup>[53]</sup>。此外,PYY 在食欲中枢也可发出用餐结束的信号,在外周减缓胃肠道运动,减少食物摄入<sup>[54]</sup>。

**2.2.2 高浓度脂肪酸促进 PYY 分泌** 研究发现,持续的高脂进食,可在实验动物脑中观察到 PYY mRNA 的最高表达,PYY 对脂肪浓度有明显反应,脂肪酸浓度可能影响 PYY 在脑内的表达<sup>[55]</sup>。研究显示,脂肪摄入会刺激结肠分泌 PYY,在回肠中输入油酸可显著增加血浆 PYY 水平<sup>[32]</sup>。在管腔和血管中,乙酸盐是最高浓度的短链脂肪酸盐,而丁酸盐是在体循环中具有最低浓度的短链脂肪酸盐;研究发现,通过极化  $Ca^{2+}$ 内流刺激结肠 PYY 分泌乙酸盐和丁酸盐,可增加 PYY 分泌,然而无论是在血管还是结肠中注入丙酸盐,PYY 的浓度并不会出现明显变化<sup>[56]</sup>。

## 2.3 脂肪酸影响瘦素调节食欲

**2.3.1 瘦素** 瘦素是一种重要的细胞因子,分子质量为 16 ku,包含 167 个氨基酸(包括 21 个氨基酸的分泌信号序列),并且表现出球状蛋白的三级结构。瘦素主要与体内脂肪储存的能量总量成比例的水平循环,由位于弓状核、室旁核、孤束后脑核和外周组织(白色脂肪和肝组织)内的膜结合受体 LepRa 和 LepRb 介导调节食欲<sup>[57]</sup>。瘦素在白色脂肪组织中合成及表达,主要在下丘脑的 ARC 中发挥功能,以激活含有 POMC 的神经元,使其产生  $\alpha$ -MSH,并使含有 NPY 和 AgRP 的神经元失活,进而抑制食欲,在食欲调节中起关键作用<sup>[58]</sup>。瘦素通过血脑屏障转运,并且还直接作用于下丘脑的一些不受血脑屏障保护的区域,其通过结合和激

活瘦素受体而起作用。当中枢和外周同时给予瘦素,可显著增加 POMC/CART 的 mRNA 表达,降低 NPY/AgRP 的表达<sup>[59]</sup>。

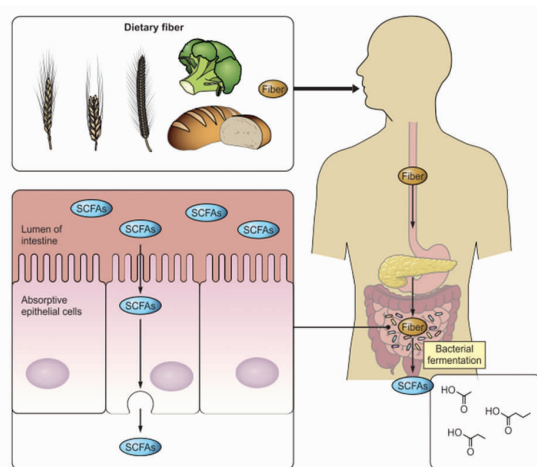
**2.3.2 脂肪含量影响瘦素调节食欲** 在正常体重的健康机体中,瘦素水平与总脂肪含量成正比,在食欲调节过程中具有关键作用。当机体能量达到平衡时,能量摄入与能量消耗几乎持平。当机体脂肪储存量过多时会导致瘦素抵抗,多余的脂肪量促进瘦素循环,激活交感神经传入脂肪组织以减少脂肪量,减少摄食<sup>[57]</sup>。当能量储存低时,例如低体脂水平或禁食时,瘦素水平会降低,导致 POMC 神经元的活性降低以及 NPY 和 AgRP 神经元的活性增加,从而增加食欲和食物摄入。当能量储存丰富时,例如在高体脂水平的情况下,可以引起瘦素水平升高,通过作用于下丘脑而使得能量摄入减少。当缺乏瘦素基因表达的饮食诱导肥胖小鼠经瘦素治疗后,体重会显著减轻。研究证实,人体的肥胖与低瘦素水平密切相关<sup>[20]</sup>。此外,瘦素可通过刺激心血管系统活动,刺激棕色脂肪组织中交感神经信号传导,刺激脂肪组织中的褐色脂肪增加产热等多种途径,来增加能量消耗。瘦素将碳水化合物和脂质作为能量燃料,促进脂肪分解增加。研究表明,瘦素可直接作用于许多中枢神经系统位点,以减少机体食物摄入和体重,并提供研究摄食控制的切入点<sup>[60]</sup>。

**2.3.3 不同链长脂肪酸影响瘦素水平** 瘦素通过影响脂肪感知的味觉乳头及其在外周的行动,调节富含脂肪食物的摄入量。研究发现,短链脂肪酸可通过 FFAR3 增强小鼠脂肪组织和脂肪细胞中生理浓度内的瘦素表达。例如,丙酸盐可激活 FFAR3 并显著增加瘦素水平,促进其由网膜组织和皮下脂肪组织分泌。此外,短链脂肪酸还可通过 FFAR2 刺激瘦素分泌,干预高脂肪饮食可导致循环瘦素水平降低及短链脂肪酸增加,进而达到抑制体重增加的目的<sup>[61]</sup>。而在小鼠实验中,接受瘦素的小鼠表现出对长链脂肪酸更高的偏好,瘦素对脂肪味觉感知发挥抑制作用,而短链脂肪酸则通过激活游离 FFAR3 刺激脂肪细胞中的瘦素表达<sup>[62]</sup>。研究显示,调整膳食能量摄入后,短链脂肪酸与皮下和内脏脂肪组织瘦素的基因表达呈正相关,而长链脂肪酸中的亚麻酸、二十碳五烯酸和二

十二碳六烯酸与皮下和内脏脂肪组织瘦素基因表达呈负相关;油酸和亚油酸与来自内脏脂肪组织的瘦素 mRNA 水平呈显著负相关<sup>[33]</sup>。

### 3 短链脂肪酸影响食欲的两种方式

短链脂肪酸是指具有少于 6 个碳原子数的饱和脂肪酸,主要包括乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、丙二酸酯等<sup>[63]</sup>。除了从未消化的纤维中回收能量之外,短链脂肪酸在人体健康中具有多种作用<sup>[18]</sup>。短链脂肪酸是结肠中细菌对非消化性碳水化合物进行糖解发酵的主要产物<sup>[64]</sup>。其中,乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐是 3 种主要的短链脂肪酸盐,它们占肠道微生物群产生短链脂肪酸的 90% 左右,以约 60:20:20 的物质的量比存在于肠道中<sup>[63,65]</sup>。肠腔中的这些短链脂肪酸作用于肠内分泌细胞并促进厌食性肠道激素 PYY 的释放。此外,由肠道产生的乳酸,可迅速代谢形成丁酸或丙酸<sup>[66]</sup>。肠道细菌也可产生少量的由 5 个碳组成的戊酸、异戊酸和 2-甲基丁酸,它们在人体中的作用还没有得到很好的表征<sup>[65]</sup>。无论是直接作为发酵食品,还是作为高纤维食品在肠道内发酵,短链脂肪酸都可以通过中枢神经系统和外周体液调节两种方式增加饱腹感<sup>[67]</sup>。研究表明,乙酸盐通过对脂质代谢和葡萄糖稳态的影响在体重控制和胰岛素敏感性方面具有重要的调节作用<sup>[18]</sup>。饮食中短链脂肪酸的摄入和吸收路径如图 2 所示。



注:口服获得的膳食纤维在肠道中被细菌发酵,由细菌发酵产生的 SCFA 被吸收上皮细胞吸收。

图 2 饮食中短链脂肪酸摄入和吸收的示意图<sup>[68]</sup>

Fig.2 Schematic diagram of short-chain fatty acid intake and absorption in the diet<sup>[68]</sup>

### 3.1 短链脂肪酸向中枢神经系统转运及释放限制摄食量

短链脂肪酸具有通过调节代谢而有益于健康的强大潜力。短链脂肪酸是微生物-肠-脑轴的重要介质,在调节中枢神经系统的生理和行为中起着至关重要的作用<sup>[65,69]</sup>。研究表明,短链脂肪酸可通过肝脏代谢或游离脂肪酸受体 FFAR2 迷走神经的间接信号诱导肠上皮 GLP-1 和 PYY 的释放,抑制脂肪组织中脂肪的生成<sup>[70]</sup>。乙酸盐可穿过血脑屏障直接作用于下丘脑,通过诱导下丘脑中食欲抑制激素的表达限制摄食量<sup>[71]</sup>。研究发现,通过腔内注射丁酸盐激活迷走神经元和孤束核可抑制小鼠食欲,其作用机制可能是 FFAR3 在自主神经和躯体周围神经系统的节后交感神经和感觉神经元上表达,短链脂肪酸不仅通过整合周围神经系统起作用,还可通过肠内分泌系统的生理反射起作用<sup>[72]</sup>。

短链脂肪酸是影响食品香气和风味的主要因素,还可通过对感官特征直接作用调节食欲。不同种类的短链脂肪酸可以指示微生物群落产生特征风味,研究发现,较低水平的丁酸可以提高食物的适口性<sup>[73]</sup>。发酵食品中某些风味的偏好可能会影响机体对食物的选择,机体的短链脂肪酸感受能力和偏好与食欲调节机制之间可能存在相互作用。

### 3.2 短链脂肪酸与 FFAR2/3 结合产生厌食信号

在脂肪细胞中,短链脂肪酸是阿片样物质 G 蛋白偶联受体的配体,如游离脂肪酸受体 2 和 3 (FFAR2/3)<sup>[74]</sup>。短链脂肪酸通过激活胰腺 B 细胞上的 FFAR2 和 FFAR3 增加胰岛素分泌促进白色脂肪组织的吸收,同时促进肠内细胞分泌胰高血糖素样肽-1 和 PYY 释放,提高脂肪酸氧化和能量消耗,从而降低脂肪组织中的脂肪水平,并增加其它器官的代谢,增加饱腹感,抑制食欲<sup>[32,70,75]</sup>。FFAR2 存在于脂肪组织、胰腺和肠中,对乙酸盐和丙酸盐的亲合力高于丁酸盐<sup>[76]</sup>。研究发现,乙酸盐可通过脂肪细胞上的 FFAR2 刺激野生型肠系膜脂肪细胞中的瘦素分泌,产生厌食或饱腹作用<sup>[77]</sup>。丙酸盐则通过 FFAR2 抑制生长素释放肽的分泌,从而增加饱腹感<sup>[74]</sup>。在小鼠和人体中的证据也证明,短链脂肪酸可调节脂肪形成并减弱脂解<sup>[78]</sup>。

在肠道中,短链脂肪酸可通过诱导产生乙酸盐,通过谷氨酸-谷氨酰胺跨细胞循环增加,胰岛素和胃饥饿素的分泌,向大脑的食欲中枢发送厌食信号,产生饱腹感抑制食欲<sup>[77]</sup>。丙酸盐是肠道中产生的另一种短链脂肪酸,可通过肠道 L 细胞中 FFAR2/3 介导促进 PYY 分泌,增加饱腹感,诱导肠道激素,减少食物摄入量,以达到厌食作用<sup>[79]</sup>。此外,临床研究发现菊糖丙酸酯可作为载体将短链脂肪酸直接递送至结肠,导致丙酸盐含量大幅增加,以减少食物摄入<sup>[80]</sup>。丙酸盐还可通过抑制与脂肪酸合成相关的基因表达来限制肝脏中脂质的蓄积<sup>[81]</sup>。

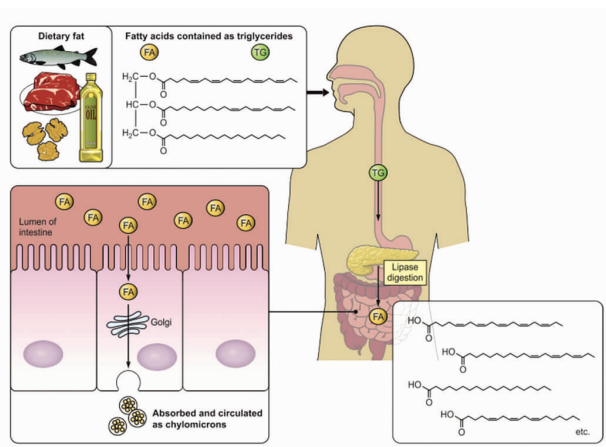
此外,动物实验表明,当口服短链脂肪酸如乙酸、丙酸或丁酸时,可降低甘油三酯浓度,减少动物脂肪沉积<sup>[82]</sup>。在摄入过多热量的情况下,丁酸盐已被证明可通过与骨骼肌的直接相互作用增加能量消耗,并触发脂肪组织中的脂解,从而影响体重控制<sup>[83]</sup>。研究表明,短链脂肪酸可通过增加厌食肠道激素的分泌,以及增加能量消耗控制食欲<sup>[84]</sup>。因此,与长链脂肪酸对食欲的影响作用相反,短链脂肪酸信号传导可通过激活脂肪细胞上的受体调节能量代谢,产生瘦素和胰岛素等因子参与食欲调节过程。

## 4 中链脂肪酸对食欲的抑制作用

中链脂肪酸通常以三酰甘油的形式存在于饮食中,并作为能量来源在体内代谢,具有快速消化、被动吸收、抗氧化等特殊的营养生理功能<sup>[85]</sup>。中链甘油三酯是链长在 6~12 个碳原子之间变化的甘油三酯,与长链甘油三酯相比,它们易溶于水,吸收迅速,优先氧化。中链甘油三酯常以合成油的形式用作减肥助剂,最常见的是椰子油、棕榈油和乳脂。中链甘油三酯的摄入和吸收过程如图 3 所示。

### 4.1 中链脂肪酸在中枢神经系统通过诱导 POMC 表达影响食欲

中链脂肪酸对能量稳态的影响可能是通过调节下丘脑 MCH 回路。最近的研究表明,中链甘油三酯可调节 ARC 中 POMC 神经元释放  $\alpha$ -MSH,这一过程可以解释中链脂肪酸对食物摄入和能量消耗的影响<sup>[86]</sup>。中链脂肪酸增强了  $\alpha$ -MSH 并增加



注：口服获得的含有 FA 作为 TG 的膳食脂肪在肠道中被连接酶消化, FA 被上皮细胞吸收, 然后作为乳糜微粒循环。

图 3 中链甘油三酯的摄入和吸收的示意图<sup>[68]</sup>

Fig.3 Schematic diagram of the intake and absorption of medium-chain triglycerides<sup>[68]</sup>

了下丘脑室旁核内的神经元活性, 这与中链脂肪酸在已知调节能量稳态的下丘脑 MCH 输出中的调节作用一致<sup>[87]</sup>。

辛酸作为一种中链脂肪酸, 可以通过依赖性的神经网络活动和神经递质释放的神经末梢影响 POMC 神经元。辛酸抑制 POMC 神经元的功能特异性是通过辛酸的氧化和三磷酸腺苷从连接蛋白/泛连接蛋白半通道的释放介导的, 随后在细胞外空间中释放或在释放之前转化为腺苷<sup>[88]</sup>。此外, 辛酸在 POMC 神经元亚组中可诱导膜去极化和兴奋, 膜超极化改变约三分之二的 POMC 神经元的电活动<sup>[23]</sup>。学者用活性依赖性突触传递的药理学阻断证实了辛酸对 POMC 神经元的影响直接作用于突触后膜, 而不是通过神经回路水平间接介导的活性依赖性突触传递<sup>[23]</sup>。在下丘脑 MCH 系统的参与下, 使用中链脂肪酸可增强  $\alpha$ -MSH 和下丘脑室旁核的神经元活性, 中链脂肪酸被快速转运到中枢神经系统中, 优先被氧化, 进而减少食物摄入<sup>[89]</sup>。

#### 4.2 中链脂肪酸在外周系统触发饱腹感信号的释放

中链脂肪酸的氧化不受饮食中碳水化合物含量的影响。研究表明, 中链甘油三酯的吸收比长链甘油三酯更快, 可绕过淋巴系统并通过门静脉直

接进入肝脏, 在肝脏内发生  $\beta$ -氧化<sup>[90]</sup>。中链甘油三酯对摄食量的影响可能是急性的, 而不是长效的<sup>[91]</sup>。中链甘油三酯已被证明其可通过延迟进餐请求和减少食物摄入量来增加饱腹感<sup>[92]</sup>。由于中链甘油三酯分子质量较小, 易被吸收, 机体将中链甘油三酯代谢为酮体  $\beta$ -羟基丁酸酯 ( $\beta$ -HB), 致使  $\beta$ -HB 在摄入中链甘油三酯后显著升高, 通过葡萄糖分离机制和大脑的中枢作用产生厌食特性<sup>[93]</sup>。研究表明, 由于中链甘油三酯的渗透压高于长链甘油三酯, 中链甘油三酯可能会延迟胃排空, 而胃排空与饥饿密切相关, 较慢的胃排空可能是中链甘油三酯试验中诱导饱腹感的主要机制<sup>[94]</sup>。另有研究发现, 与长链甘油三酯相比, 当机体摄入中链甘油三酯后机体的瘦素与 PYY 激素水平呈现较高的状态, 活性生长素释放肽减少, 而胰高血糖素样肽 1 或总生长素释放肽未增加, 这可能与中链甘油三酯引起的胃排空有关<sup>[95]</sup>。中链甘油三酯虽未降低进食后第一餐的能量摄入, 但降低了随后 48 h 的能量摄入, 这似乎是由胃排空延迟、厌食酮体  $\beta$ -HB 增加或两者联合介导的<sup>[96]</sup>。

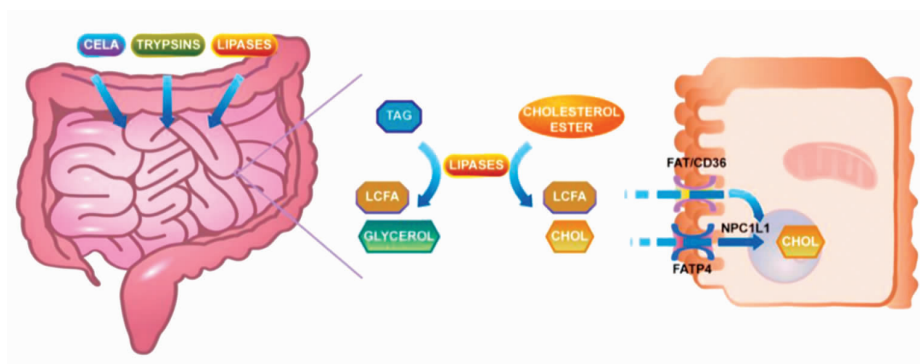
有学者研究提出, 中链甘油三酯降低食欲有多种机制, 包括改善脂质代谢, 激活肝脏中的脂肪酸氧化, 增加能量消耗以及肠道菌群的变化等<sup>[97]</sup>。中链甘油三酯还可刺激棕色脂肪组织的产热, 并在肝脏水平触发热特征的显著升高, 抑制食欲以促进体重减轻, 其具体机制尚未完全了解<sup>[98]</sup>。中链脂肪酸消耗可以比长链脂肪酸更有效地触发饱腹感信号的释放, 中链脂肪酸可通过产热和增强脂肪氧化参与食欲调节, 导致能量摄入降低。

#### 5 长链脂肪酸对食欲的两种调节路径

长链脂肪酸是代谢能量的巨大来源, 是细胞膜的重要组成部分, 也是调节无数细胞过程的重要效应分子。它们作为一种富含能量的营养来源, 在促进下丘脑核内神经元活性方面起重要作用, 且作为信号分子在食欲调节过程中的作用也已被证实<sup>[99]</sup>。长链脂肪酸的吸收路径如图 4 所示。长链脂肪酸中的油酸和棕榈酸是最丰富的膳食和血浆脂肪酸, 分别约占总血浆非酯化脂肪酸的 31% 和 27%, 二者作为下丘脑黑皮质素系统水平的营养物质可用性和丰度信号具有重要作用<sup>[100]</sup>。研究报

道,小鼠下丘脑中的神经元对油酸具有响应<sup>[101]</sup>。此外,亚油酸在降低血液胆固醇水平及胰岛素和葡萄糖代谢方面有重要影响<sup>[30]</sup>。研究表明,棕榈酸可

通过多种机制减弱胰岛素信号通路,进而影响食欲<sup>[28]</sup>。



注:膳食脂质被胆汁盐乳化,并被不同的胰脂肪酶水解,导致产生游离脂肪酸和胆固醇。这些产物被涉及各种转运蛋白的肠细胞摄取并转运至内质网,用于合成三酰基甘油。TAG为甘油三酯;LCFA为长链脂肪酸;CHOL为胆固醇。

图4 长链脂肪酸吸收路径示意图<sup>[102]</sup>

Fig.4 Schematic diagram of long-chain fatty acid absorption<sup>[102]</sup>

## 5.1 长链脂肪酸通过味觉反馈与神经肽表达影响食欲

### 5.1.1 味觉正反馈调节

口腔中长链脂肪酸的存在激活了一个自我强化的反馈回路,通过肠道中激素水平的合成,导致摄入更多的脂肪,同时通过迷走神经激活大脑中的奖励信号和食物强化机制,引导机体摄入更多的能量<sup>[103]</sup>。由于长链脂肪酸的检测灵敏度会影响食欲调节机制,且长链脂肪酸在食物中大多以甘油三酯的形式存在,该系统加强了热量密集膳食的持续摄入,导致机体持续摄入高脂肪<sup>[104]</sup>。脂肪的持续摄入导致长链脂肪酸检测灵敏度降低,这可以在正反馈回路中增加总脂肪摄入量<sup>[105]</sup>。一旦味觉敏感性受损,奖励信号比饱腹感信号更受欢迎,进一步加剧了正反馈循环,即长链脂肪酸味觉敏感性降低,使食欲增加,导致总脂肪摄入量增加<sup>[106]</sup>。随着时间的推移,脂肪摄入量的持续增加可能导致肠道产生的奖励信号持续增加,从而导致更大的动机消耗脂肪食物以及体重增加的倾向<sup>[107]</sup>。

### 5.1.2 神经肽表达

长链脂肪酸可通过改变 AgRP、NPY、POMC 等神经肽的表达最终导致食物摄入量的变化。研究发现,中枢注射的长链脂肪酸可通过参与 $\beta$ -氧化介导进入线粒体,降低 AgRP 和 NPY mRNA 的表达,抑制食物摄入和葡萄糖产

生<sup>[108]</sup>。长链脂肪酸差异性地影响 POMC 和 NPY 神经元群体,使这些神经元的电兴奋性发生变化,影响总体黑皮质素张力,促进食欲反应;在动物模型中,棕榈酸可使 NPY 神经元失调,增加 NPY 表达<sup>[109]</sup>。油酸虽不能诱导 NPY 神经元兴奋,但可通过抑制腺嘌呤核苷三磷酸敏感性钾通道诱导 POMC 神经元亚群的兴奋,进而影响食欲<sup>[26]</sup>。

## 5.2 G 蛋白偶联受体信号传导驱动食物摄入

脂质 G 蛋白偶联受体(GPCR)包括游离脂肪酸受体 FFA1 (GPCR40)、FFA2 (GPCR43)、FFA3 (GPCR41)和 FFA4(GPCR120)等<sup>[110]</sup>。FFA1、FFA4 作为公认的脂肪酸传感器在许多组织包括肝脏、脂肪组织、味蕾和大脑中广泛表达,参与调节食物摄入<sup>[111]</sup>。虽然长链脂肪酸通过激活 FFAR1 和 FFAR4 转导信号可增加饱腹感,但长链脂肪酸刺激信号传导是通过加强奖赏机制驱动摄入超越饱腹感信号来增强食欲<sup>[112]</sup>。研究表明,当长链脂肪酸存在时,G 蛋白偶联受体会提高质子传导率,促进脂肪酸氧化,并以热能的方式释放能量,当能量释放过多,能量机制处于一种失衡状态,导致机体食欲旺盛,因此可通过调节长链脂肪酸含量控制人体食欲<sup>[113]</sup>。

在饥饿状态下,长链脂肪酸还可通过过氧化物酶体增殖物激活受体调控脂肪细胞的能量代



谢;尽管其它受体也涉及长链脂肪酸转导,但启动长链脂肪酸转导的味觉受体是分化簇 36 和 FFAR4<sup>[114]</sup>。分化簇 36 可转导长链脂肪酸信号,FFAR4 可通过释放胰高血糖素样肽 1 调节长链脂肪酸味觉灵敏度<sup>[115]</sup>。研究发现,人体中 FFAR4 的单核苷酸多态性影响长链脂肪酸绝对检测阈值,因此可影响总脂肪摄入量<sup>[72,116]</sup>。

## 6 结论与展望

构成人体和大多数哺乳动物饮食重要组分的长链脂肪酸、中链脂肪酸和短链脂肪酸,作为食欲调节剂都起着重要作用。在过去的三、四十年中,短链脂肪酸和中链脂肪酸在全身代谢中的多种作用已经被广泛认可,如短链脂肪酸和中链脂肪酸可通过触发信号传导途径调节食欲代谢,在脂肪生成和脂肪酸氧化降解之间的平衡中起重要作用。脂肪酸及其分解产物对食欲调节具有积极影响。脂肪酸不仅作用于下丘脑的食欲调节相关信号通路,还可通过介导大脑不同区域神经元的活动实现干预食欲效应,通过研究脂肪酸对中枢神经系统和外周胃肠激素形成的复杂食欲调节网络的影响,有利于理解脂肪酸与摄食行为改变之间的关系。目前,关于脂肪酸对食欲调节机制的影响已经有广泛研究,然而其具体机制仍未完全明确。在食欲调节过程中是否有其它途径的参与,以及脂肪酸在调节过程中从口腔到大脑的传导途径等,还需进一步研究证实。

## 参 考 文 献

- [1] VICKERS N J. Animal communication: When i'm calling you, will you answer too?[J]. *Current Biology*, 2017, 27(14): R713-R715.
- [2] CROOKS B, STAMATAKI N S, MCLAUGHLIN J T. Appetite, the enteroendocrine system, gastrointestinal disease and obesity[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2021, 80(1): 50-58.
- [3] COX N J, MORRISON L, ROBINSON S M, et al. Older individual's perceptions of appetite, its loss, influencing factors and adaptations to poor appetite. A qualitative study[J]. *Appetite*, 2021, 167: 105609.
- [4] CHAABAN N, HØIER A T Z B, ANDERSEN B V. A detailed characterisation of appetite, sensory perceptual, and eating -behavioural effects of COVID-19: Self-reports from the acute and post-acute phase of disease[J]. *Foods*, 2021, 10(4): 892.
- [5] COX N J, MORRISON L, IBRAHIM K, et al. New horizons in appetite and the anorexia of ageing[J]. *Age and Ageing*, 2020, 49(4): 526-534.
- [6] PETERSEN K F, IMPELLIZERI A, CLINE G W, et al. The effects of increased acetate turnover on glucose-induced insulin secretion in lean and obese humans[J]. *Journal of Clinical and Translational Science*, 2019, 3(1): 18-20.
- [7] GREGOR A, AUERNIGG-HASELMAIER S, TRAJANOSKI S, et al. Colonic medium-chain fatty acids act as a source of energy and for colon maintenance but are not utilized to acylate ghrelin[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3807.
- [8] NA J, PARK B S, JANG D, et al. Distinct firing activities of the hypothalamic arcuate nucleus neurons to appetite hormones[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5): 2609.
- [9] AHN B H, KIM M, KIM S Y. Brain circuits for promoting homeostatic and non-homeostatic appetites[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2022, 54(4): 349-357.
- [10] MONTÉGUT L, LOPEZ-OTIN C, MAGNAN C, et al. Old paradoxes and new opportunities for appetite control in obesity[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2021, 32(5): 264-294.
- [11] LEE N J, HERZOG H. Coordinated regulation of energy and glucose homeostasis by insulin and the NPY system[J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2021, 33(4): e12925.
- [12] TIMPER K, BRÜNING J C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity[J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2017, 10(6): 679-689.
- [13] BROWNING K N, VERHEIJDEN S, BOECKXSTAENS G E. The vagus nerve in appetite regulation, mood, and intestinal inflammation[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 730-744.
- [14] VAGENA E, RYU J K, BAEZA-RAJA B, et al. A high-fat diet promotes depression-like behavior in mice by suppressing hypothalamic PKA signaling[J]. *Translational Psychiatry*, 2019, 9(1): 141.
- [15] DALVI P S, CHALMERS J A, LUO V, et al.

- High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: Effect of high-fat diet, palmitate and TNF- $\alpha$  on appetite-regulating NPY neurons[J]. *International Journal of Obesity*, 2017, 41(1): 149-158.
- [16] ESPINOSA R, GUTIÉRREZ K, RIOS J, et al. Palmitic and stearic acids inhibit chaperone-mediated autophagy (CMA) in pomc-like neurons *in vitro* [J]. *Cells*, 2022, 11(6): 920.
- [17] GALUPPO B, CLINE G, VAN NAME M, et al. Colonic fermentation and acetate production in youth with and without obesity[J]. *The Journal of Nutrition*, 2021, 151(11): 3292-3298.
- [18] GONZÁLEZ HERNÁNDEZ M A, CANFORA E E, JOCKEN J W, et al. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1943.
- [19] ZHANG Y N, LI X, HUANG G W, et al. Propionate stimulates the secretion of satiety hormones and reduces acute appetite in a cecal fistula pig model[J]. *Animal Nutrition*, 2022, 10(3): 390-398.
- [20] CHEN K Y, HU M M, TANG M, et al. Oligosaccharide and short-chain fatty acid: A double-edged sword in obese mice by regulating food intake and fat synthesis[J]. *Food Research International*, 2022, 159: 111619.
- [21] ZHANG L, LIU C D, JIANG Q Y, et al. Butyrate in energy metabolism: There is still more to learn [J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2021, 32(3): 159-169.
- [22] SHON J, PARK Y J. Effects of dietary butyrate on diet-induced obesity and lipid metabolism[J]. *Current Developments in Nutrition*, 2021, 5(S2): 525.
- [23] HAYNES V R, MICHAEL N J, VAN DEN TOP M, et al. A neural basis for octanoic acid regulation of energy balance[J]. *Molecular Metabolism*, 2020, 34: 54-71.
- [24] PLATZER M, FELLENDORF F T, BENGESSER S A, et al. The relationship between food craving, appetite-related hormones and clinical parameters in bipolar disorder[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 76.
- [25] MIN B K, KANG H J, CHOI B J, et al. Phenylbutyrate ameliorates high-fat diet-induced obesity via brown adipose tissue activation[J]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2019, 42(9): 1554-1561.
- [26] MCILWRAITH E K, BELSHAM D D. Palmitate alters miR-2137 and miR-503-5p to induce orexigenic Npy in hypothalamic neuronal cell models: Rescue by oleate and docosahexaenoic acid[J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2023, 35(5): e13271.
- [27] MICHAEL N J, WATT M J. Long chain fatty acids differentially regulate sub-populations of arcuate POMC and NPY neurons[J]. *Neuroscience*, 2020, 451: 164-173.
- [28] WEN Y, SHANG Y W, WANG Q. Exploration of the mechanism of linoleic acid metabolism dysregulation in metabolic syndrome[J]. *Genetics Research*, 2022, 2022: 6793346.
- [29] MCILWRAITH E K, BELSHAM D D. Palmitate alters miRNA content of small extracellular vesicles secreted from NPY/AgRP-expressing hypothalamic neurons[J]. *Brain Research*, 2023, 1810: 148367.
- [30] MARANGONI F, AGOSTONI C, BORGHI C, et al. Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardiometabolic effects[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292: 90-98.
- [31] MAHER T, DELEUSE M, THONDRE S, et al. Appetite and physiological responses to medium-chain triglycerides (MCT) and conjugated linoleic acid (CLA) in lean vs overweight/obese participants [J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2020, 79(OCE2): E110.
- [32] CHRISTIANSEN C B, GABE M B N, SVENDSEN B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2018, 315(1): G53-G65.
- [33] ROSTAMI H, SAMADI M, YUZBASHIAN E, et al. Habitual dietary intake of fatty acids are associated with leptin gene expression in subcutaneous and visceral adipose tissue of patients without diabetes[J]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2017, 126: 49-54.
- [34] HO M, ANDERSON G H, LIN L, et al. Ethanolamides of essential  $\alpha$ -linolenic and linoleic fatty acids suppress short-term food intake in rats[J]. *Food & Function*, 2020, 11(4): 3066-3072.
- [35] WU W P, SUN B, HE H X, et al. scd knockout activates  $\beta$ -oxidation of fatty acids via accumulating stearic acid (18:0) and induces anorexia in zebrafish[J]. *Gene*, 2023, 871: 147431.

- [36] CHEN X, NIE X T, WANG H H, et al. Stearic acid induces CCK and GLP-1 upregulation via GPR120/PLC- $\beta$ , leading to reduced appetite in Hu sheep fed with rice straw[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 948074.
- [37] MORADI S, ALIVAND M, KHAJEBISHAK Y, et al. The effect of omega3 fatty acid supplementation on PPAR $\gamma$  and UCP2 expressions, resting energy expenditure, and appetite in athletes[J]. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 2021, 13(1): 1-12.
- [38] TANG T T, TAN Q X, HAN S, et al. Receptor-specific recognition of NPY peptides revealed by structures of NPY receptors[J]. *Science Advances*, 2022, 8(18): eabm1232.
- [39] OBERTO A, BERTOCCHI I, LONGO A, et al. Hypothalamic NPY-Y1R interacts with gonadal hormones in protecting female mice against obesity and neuroinflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(11): 6351.
- [40] WANG L, ZENG F, HUANG R F, et al. Adipocyte reconstitution of Npy4r gene in Npy4r silenced mice promotes diet-induced obesity [J]. *Hereditas*, 2023, 45(2): 144-155.
- [41] LEE N J, QI Y, ENRIQUEZ R F, et al. Energy partitioning between fat and bone mass is controlled via a hypothalamic leptin/NPY relay[J]. *International Journal of Obesity*, 2020, 44(10): 2149-2164.
- [42] MITCHELL C S, BEGG D P. The regulation of food intake by insulin in the central nervous system [J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2021, 33(4): e12952.
- [43] KRUNIC A, LOGANATHAN N, NKECHIKA V, et al. Phenylbutyric acid robustly increases Npy mRNA expression in hypothalamic neurons by increasing H3K9/14 acetylation at the Npy promoter[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2023, 658: 18-26.
- [44] ASSAN D, MUSTAPHA U F, CHEN H, et al. The roles of neuropeptide Y (Npy) and peptide YY (Pyy) in teleost food intake: A mini review[J]. *Life*, 2021, 11(6): 547.
- [45] CHOONG Y S, LIM Y Y, SOONG J X, et al. Theoretical study of the interactions between peptide tyrosine tyrosine [PYY (1-36)], a newly identified modulator in type 2 diabetes pathophysiology, with receptors NPY1R and NPY4R[J]. *Hormones*, 2021, 20(3): 557-569.
- [46] NISHIZAWA N, NIIDA A, ADACHI Y, et al. Highly potent antiobesity effect of a short-length peptide YY analog in mice[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, 25(20): 5718-5725.
- [47] TAKEMI S, HONDA W, YOKOTA N, et al. Molecular cloning of cholecystokinin (CCK) and CCK-A receptor and mechanism of CCK-induced gastrointestinal motility in *Suncus murinus*[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2022, 327: 114074.
- [48] GIMENO R E, BRIERE D A, SEELEY R J. Leveraging the gut to treat metabolic disease[J]. *Cell metabolism*, 2020, 31(4): 679-698.
- [49] BATTERHAM R L, COWLEY M A, SMALL C J, et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake[J]. *Nature*, 2002, 418(6898): 650-654.
- [50] MORLEY J E, LEVINE A S, GRACE M, et al. Peptide YY (PYY), a potent orexigenic agent[J]. *Brain Research*, 1985, 341(1): 200-203.
- [51] KJAERGAARD M, SALINAS C B G, REHFELD J F, et al. PYY (3-36) and exendin-4 reduce food intake and activate neuronal circuits in a synergistic manner in mice[J]. *Neuropeptides*, 2019, 73: 89-95.
- [52] MARONI M J, CAPRI K M, CUSHMAN A V, et al. The timing of fasting leads to different levels of food consumption and PYY 3-36 in nocturnal mice [J]. *Hormones*, 2020, 19(4): 549-558.
- [53] MANGAN A M, AL NAJIM W, MCNAMARA N, et al. Effect of macronutrient type and gastrointestinal release site on PYY response in normal healthy subjects[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 104(9): 3661-3669.
- [54] ALONSO A M, CORK S, MA Y, et al. The vagus nerve mediates the physiological but not pharmacological effects of PYY3-36 on food intake[J]. *BioRxiv*, 2024, 81: 101895.
- [55] ZHANG L, SHI P, ZHANG L, et al. Molecular characterization and expression response of ghrelin, GLP-1 and PYY to fasting, dietary lipid, and fatty acids in silver pomfret (*Pampus argenteus*)[J]. *Fishes*, 2023, 8(3): 170.
- [56] BROOKS L, VIARDOT A, TSAKMAKI A, et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety

- [J]. *Molecular Metabolism*, 2017, 6(1): 48–60.
- [57] PERAKAKIS N, FARR O M, MANTZOROS C S. Leptin in leanness and obesity: JACC state-of-the-art review[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77(6): 745–760.
- [58] OBRADOVIC M, SUDAR-MILOVANOVIC E, SOSKIC S, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 585887.
- [59] AMITANI M, ASAKAWA A, AMITANI H, et al. The role of leptin in the control of insulin–glucose axis[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2013, 7: 51.
- [60] HARRIS R B. Low-dose infusions of leptin into the nucleus of the solitary tract increase sensitivity to third ventricle leptin[J]. *American Journal of Physiology–Endocrinology and Metabolism*, 2019, 316(5): E719–E728.
- [61] GABRIEL F C, FANTUZZI G. The association of short-chain fatty acids and leptin metabolism: A systematic review[J]. *Nutrition Research*, 2019, 72: 18–35.
- [62] ULLAH H, KHAN A S, MURTAZA B, et al. Tongue leptin decreases oro-sensory perception of dietary fatty acids[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 197.
- [63] CHEN X F, CHEN X, TANG X. Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases[J]. *Clinical Science*, 2020, 134(6): 657–676.
- [64] YAMAMURA R, NAKAMURA K, KITADA N, et al. Associations of gut microbiota, dietary intake, and serum short-chain fatty acids with fecal short-chain fatty acids[J]. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 2020, 39(1): 11–17.
- [65] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(8): 461–478.
- [66] O’KEEFE S J. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 13(12): 691–706.
- [67] ABDALLA M. Central and peripheral control of food intake[J]. *Endocrine Regulations*, 2017, 51(1): 52–70.
- [68] KIMURA I, ICHIMURA A, OHUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. *Physiological Reviews*, 2020, 100(1): 171–210.
- [69] CHENG Y W, LIU J M, LING Z X. Short-chain fatty acids-producing probiotics: A novel source of psychobiotics[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(28): 7929–7959.
- [70] SECOR J D, FLIGOR S C, TSIKIS S T, et al. Free fatty acid receptors as mediators and therapeutic targets in liver disease[J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 656441.
- [71] ZHOU W H, LIMBU S M, LUO Y, et al. Dietary acetate promotes growth and nutrients deposition in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) through increasing acetyl-CoA-triggered energy production[J]. *Aquaculture*, 2023, 575: 739750.
- [72] PLESNÍK J, ŠERÝ O, KHAN A S, et al. The rs1527483, but not rs3212018, CD36 polymorphism associates with linoleic acid detection and obesity in Czech young adults[J]. *British Journal of Nutrition*, 2018, 119(4): 472–478.
- [73] YANG X Z, HU W Z, XIU Z L, et al. Microbial community dynamics and metabolome changes during spontaneous fermentation of northeast sauerkraut from different households [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 1878.
- [74] CAENGPRASATH N, GONZALEZ-ABUIN N, SHCHEPINOVA M, et al. Internalization-dependent free fatty acid receptor 2 signaling is essential for propionate-induced anorectic gut hormone release[J]. *Iscience*, 2020, 23(9): 101449.
- [75] HAN Y E, KANG C W, OH J H, et al. Olfactory receptor OR51E1 mediates GLP-1 secretion in human and rodent enteroendocrine L cells[J]. *Journal of the Endocrine Society*, 2018, 2(11): 1251–1258.
- [76] BOLOGNINI D, TOBIN A B, MILLIGAN G, et al. The pharmacology and function of receptors for short-chain fatty acids[J]. *Molecular Pharmacology*, 2016, 89(3): 388–398.
- [77] SCHÄLTER F, FRECH M, DÜRHOLOZ K, et al. Acetate, a metabolic product of *Heligmosomoides polygyrus*, facilitates intestinal epithelial barrier breakdown in a FFAR2-dependent manner[J]. *International Journal for Parasitology*, 2022, 52(9): 591–601.
- [78] AGUILAR E C, DA SILVA J F, NAVIA-PELAEZ J M, et al. Sodium butyrate modulates adipocyte expansion, adipogenesis, and insulin receptor sig-

- naling by upregulation of PPAR- $\gamma$  in obese Apo E knockout mice[J]. *Nutrition*, 2018, 47: 75–82.
- [79] CANI P D. Is colonic propionate delivery a novel solution to improve metabolism and inflammation in overweight or obese subjects?[J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1352–1353.
- [80] COLLINS S M, GIBSON G R, STANTON G N, et al. Chronic consumption of a blend of inulin and arabinoxylan reduces energy intake in an ad libitum meal but does not influence perceptions of appetite and satiety: A randomised control –controlled crossover trial [J]. *European Journal of Nutrition*, 2023, 62(5): 2205–2215.
- [81] CHAMBERS E S, BYRNE C S, RUGYENDO A, et al. The effects of dietary supplementation with inulin and inulin–propionate ester on hepatic steatosis in adults with non–alcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2019, 21(2): 372–376.
- [82] JIAO A R, DIAO H, YU B, et al. Oral administration of short chain fatty acids could attenuate fat deposition of pigs [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196867.
- [83] ZHAO Y S, WANG D P, HUANG Y P, et al. Maternal butyrate supplementation affects the lipid metabolism and fatty acid composition in the skeletal muscle of offspring piglets [J]. *Animal Nutrition*, 2021, 7(4): 959–966.
- [84] NISHIDA A, MIYAMOTO J, SHIMIZU H, et al. Gut microbial short–chain fatty acids–mediated olfactory receptor 78 stimulation promotes anorexigenic gut hormone peptide YY secretion in mice [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 557: 48–54.
- [85] HUANG L L, GAO L, CHEN C. Role of medium–chain fatty acids in healthy metabolism: A clinical perspective [J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2021, 32(6): 351–366.
- [86] KANTA J M, DEISEN L, JOHANN K, et al. Dietary medium–chain fatty acids reduce food intake via the GDF15–GFRAL axis in mice [J]. *Molecular Metabolism*, 2023, 74: 101760.
- [87] DODD G T, LEE–YOUNG R S, BRÜNING J C, et al. TCPTP regulates insulin signaling in AgRP neurons to coordinate glucose metabolism with feeding [J]. *Diabetes*, 2018, 67(7): 1246–1257.
- [88] NUALART–MARTI A, SOLSONA C, FIELDS R D. Gap junction communication in myelinating glia [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) –Biomembranes*, 2013, 1828(1): 69–78.
- [89] DUNN E, ZHANG B, SAHOTA V K, et al. Potential benefits of medium chain fatty acids in aging and neurodegenerative disease [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1230467.
- [90] BLOOM B, CHAIKOFF I L, REINHARDT W. Intestinal lymph as pathway for transport of absorbed fatty acids of different chain lengths [J]. *American Journal of Physiology–Legacy Content*, 1951, 166(2): 451–455.
- [91] YANG K Y, YANG Y, XIE Y, et al. Impact of macronutrient composition in nutrition shakes on postprandial glycemic response, appetite, and food intake [J]. *Food Hydrocolloids*, 2023, 141(8): 108685.
- [92] HILLEBRANDT H L, DIAS C B, BARIN E S, et al. Postprandial ketone body levels increase following medium - chain triglyceride oil consumption [J]. *Alzheimer’s & Dementia*, 2021, 17(S10): e055789.
- [93] NONAKA H, OHUE–KITANO R, MASUJIMA Y, et al. Dietary medium–chain triglyceride decanoate affects glucose homeostasis through GPR84–mediated GLP–1 secretion in mice [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 848450.
- [94] MAHER T, DELEUSE M, THONDRE S, et al. A comparison of the satiating properties of medium–chain triglycerides and conjugated linoleic acid in participants with healthy weight and overweight or obesity [J]. *European Journal of Nutrition*, 2021, 60(1): 203–215.
- [95] ST–ONGE M, MAYRSON B, O’KEEFE M, et al. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(10): 1134–1140.
- [96] BALAKUMAR M, PRABHU D, SATHISHKUMAR C, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high–fat diet–fed C57BL/6J mice [J]. *European Journal of Nutrition*, 2018, 57(1): 279–295.
- [97] XIA J H, YU P, ZENG Z L, et al. Effects of medium chain triglycerides on lipid metabolism in high–fat diet induced obese rats [J]. *Food & Function*, 2022, 13(17): 8998–9009.

- [98] RIAL S A, JUTRAS-CARIGNAN A, BERGERON K F, et al. A high-fat diet enriched in medium chain triglycerides triggers hepatic thermogenesis and improves metabolic health in lean and obese mice[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2020, 1865(3): 158582.
- [99] LI Z, XU B C, LU Z Q, et al. Effects of long-chain fatty acid supplementation on the growth performance of grower and finisher pigs: A meta-analysis[J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2019, 10(4): 1037-1048.
- [100] TSE E K, SALEHI A, CLEMENZI M N, et al. Role of the saturated fatty acid palmitate in the interconnected hypothalamic control of energy homeostasis and biological rhythms[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2018, 315(2): E133-E140.
- [101] BAKER E J, MILES E A, CALDER P C. A review of the functional effects of pine nut oil, pinolenic acid and its derivative eicosatrienoic acid and their potential health benefits[J]. *Progress in Lipid Research*, 2021, 82: 101097.
- [102] XU E, CHEN C, FU J, et al. Dietary fatty acids in gut health: Absorption, metabolism and function[J]. *Animal Nutrition*, 2021, 7(4): 1337-1344.
- [103] KHAN A S, KEAST R, KHAN N A. Preference for dietary fat: From detection to disease[J]. *Progress in Lipid Research*, 2020, 78: 101032.
- [104] MELIS M, CARTA G, PINTUS S, et al. Polymorphism rs1761667 in the CD36 gene is associated to changes in fatty acid metabolism and circulating endocannabinoid levels distinctively in normal weight and obese subjects[J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 1006.
- [105] EKECHUKWU O N, CHRISTIAN M. Metabolic responses of light and taste receptors-unexpected actions of GPCRs in adipocytes[J]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2022, 23(1): 111-120.
- [106] HEINZE J M, COSTANZO A, BASELIER I, et al. Detection thresholds for four different fatty stimuli are associated with increased dietary intake of processed high-caloric food[J]. *Appetite*, 2018, 123: 7-13.
- [107] KHAN A S, HICHAMI A, MURTAZA B, et al. Novel fat taste receptor agonists curtail progressive weight gain in obese male mice[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 15(3): 633-663.
- [108] VELASCO C, CONDE-SIEIRA M, COMESAÑA S, et al. The long-chain fatty acid receptors FFA1 and FFA4 are involved in food intake regulation in fish brain[J]. *Journal of Experimental Biology*, 2020, 223(17): jeb227330.
- [109] CLEMENZI M N, MARTCHENKO A, LOGANATHAN N, et al. Analysis of Western diet, palmitate and BMAL1 regulation of neuropeptide Y expression in the murine hypothalamus and BMAL1 knockout cell models[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2020, 507: 110773.
- [110] ALEXANDER S P, CHRISTOPOULOS A, DAVENPORT A P, et al. The concise guide to pharmacology 2019/20: G protein-coupled receptors[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2019, 176(S1): S21-S141.
- [111] FREITAS R D, CAMPOS M M. Understanding the appetite modulation pathways: The role of the FFA1 and FFA4 receptors[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2021, 186: 114503.
- [112] LI Y X, WU H Y, ZHANG R X, et al. Diet containing stearic acid increases food reward-related behaviors in mice compared with oleic acid[J]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 164: 45-54.
- [113] DIPATRIZIO N V. Endocannabinoids in the gut[J]. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2016, 1(1): 67-77.
- [114] TARRAGON E, MORENO J J. Role of endocannabinoids on sweet taste perception, food preference, and obesity-related disorders[J]. *Chemical Senses*, 2018, 43(1): 3-16.
- [115] BRISSARD L, LEEMPUT J, HICHAMI A, et al. Orosensory detection of dietary fatty acids is altered in CB1R-/- mice[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1347.
- [116] VESTMAR M A, ANDERSSON E A, CHRISTENSEN C R, et al. Functional and genetic epidemiological characterisation of the FFAR4 (GPR120) p. R270H variant in the Danish population [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2016, 53(9): 616-623.

## The Mechanism of Fatty Acids Regulating Appetite through Neuropeptides and Gastrointestinal Hormones

WANG Min<sup>1</sup>, YANG Huixin<sup>1</sup>, YUAN Yue<sup>1</sup>, JIANG Zezhen<sup>1</sup>, WANG Ziyi<sup>1</sup>, HAN Tianlong<sup>1\*</sup>, LIU Dengyong<sup>2\*</sup>

*(<sup>1</sup>College of Food Science and Engineering, Bohai University, Jinzhou 121013, Liaoning*

*<sup>2</sup>Meat Innovation Center of Liaoning Province, Jinzhou 121013, Liaoning)*

**Abstract** Fatty acids are important factors involved in appetite regulation and energy homeostasis, including improving body composition, glucose homeostasis, blood lipid profile, and weight balance. The appetite promoting effect of fatty acids is mediated by a combination of central nervous system and gastrointestinal hormones. On the one hand, fatty acids participate in regulating appetite, feeding behavior, and energy homeostasis through complex neural networks composed of the appetite regulating center (hypothalamus) and other central nervous system regions (including the midbrain marginal dopamine system, striatum, amygdala, etc.). On the other hand, fatty acids transmit gastrointestinal signals to the central nervous system by stimulating the secretion of endocrine hormones such as leptin, insulin, and gastrin, forming the brain gut peptide axis to regulate appetite and feeding behavior. Different chain length fatty acids play different roles in the body, and these effects combine to have an overall impact on the appetite. This article reviews the regulatory mechanisms of fatty acids on appetite through central and peripheral pathways, with a focus on the various appetite regulatory effects and signaling pathways of different chain length fatty acids.

**Keywords** appetite; fatty acids; appetite factor; regulatory mechanism