食欲素 A 与神经系统相关疾病研究进展*

徐超 综述 白波[△] 审校

(山东大学齐鲁医学部, 济南 250012; 济宁医学院神经生物研究所, 济宁 272067)

摘要 食欲素 A 是一种由下丘脑分泌的神经肽, 具有诸多的生理功能。尤其在调控摄食行为、睡眠-觉醒节律、奖赏与成瘾以及能量平衡等方面具有重要的作用。近年来研究发现, 食欲素 A 与多种神经系统相关疾病的病理生理学作用有着重要的联系。本文重点针对发作性睡病、抑郁症、缺血性脑卒中、阿尔兹海默症、神经性厌食与食欲素 A 关系的研究进展进行综述。

关键词 食欲素 A, 睡眠-觉醒节律, 神经系统疾病, 神经保护

中图分类号: R74 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2018)04-146-04

Research progress of the relationship between orexin-A and neurological diseases

XU Chao, BAI Bo[△]

(Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012;

Institute of Neurobiology, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Orexin-A is an important hypothalamic neuropeptide which can regulate numerous physiological functions, such as feeding behavior, sleeping awakening rhythm, reward and addiction, energy balance. Recent studies found that orexin-A has play an significant role in the pathophysiology of various neurological diseases. This article elaborates the research progress of orexin-A and several neurological diseases in latest years.

Keywords: Orexin-A; Sleeping-awakening rhythm; Neurological disease; Neuroprotection

食欲素 (Orexin, 又称 Hypocretin) 是主要来源于下丘脑外侧区域的一种神经肽, 孤儿 G 蛋白 (Orphan G) 共轭受体的配体, 又名下丘脑泌素、增食欲素、胖素等。食欲素包括食欲素 A (Orexin A, OXA) 与食欲素 B (Orexin B, OXB) 两种小分子肽。食欲素与中枢系统和外周系统都有着广泛的联系, 在摄食与能量代谢、应激与奖赏、睡眠与唤醒等生理功能方面起着重要的作用。近年研究发现, 食欲素 A 及受体在发作性睡病、抑郁症、缺血性脑卒中、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等神经系统相关疾病的发病过程中发挥重要作用, 引起了人们的广泛关注。

1 食欲素及其受体

1.1 食欲素及其受体的特点

1998 年, Sakurai 与 Yanagisawa 等在下丘脑外侧和穹隆区域发现了两种与 G 蛋白受体偶联的神经肽配体, 分别命名为 OXA、OXB^[1]。OXA 与 OXB 均由同一个前体前 OX 原水解加工而来, 人前 OX 原包含 131 个氨基酸残基, 和大鼠前 OX 原的同源性为 83%, 而大鼠与小鼠同源性高达 95%^[2]。在哺乳动物中, OXA 具有高度的保守性, 人和猪、牛及啮齿类动物的 OXA 序列完全一样, 提示 OXA 具有重要的生理功能^[3]。大鼠脑中的 OXA 由 33 个氨基酸组成, N 端是焦谷氨酰的残基, C 端被酰胺化, 4 个半胱氨酸残基形成两套链内的双硫键。OXB 含有 28 个氨基酸, 46% 的氨基酸与 OXA 同源。食欲素有两个 G 蛋白偶联受体, 分别是食欲素受体 1 (orexin receptor 1, OX1R) 和食欲素受体 2 (orexin receptor 2, OX2R), 其中 OX2R 为非选择型受体, 与食欲素 A 和食欲素 B 的结合力基本相近,

* [基金项目] 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2013CQ031, ZR2015CL021)

△ [通信作者] 白波, E-mail: bbai@mail.jnmc.edu.cn

而 OX1R 对食欲素 A 的亲合力较强, 大约为与食欲素 B 亲和力的 100 倍^[4]。

1.2 食欲素的分布及功能

食欲素神经元广泛分布于神经系统, 并且受体的分布基本与神经元保持一致, 但 OX1R 与 OX2R 的分布不同。OX1R mRNA 大量聚集在丘脑室旁核 (Paraventricular hypo-thalamic nucleus, PVN)、下丘脑腹内侧核、蓝斑等许多区域, 而 OX2R mRNA 主要位于下丘脑结节乳头核、海马、大脑皮层等区域^[5]。

食欲素最初发现具有调节摄食行为和能量代谢的生理功能, 在对食欲素的进一步研究中发现食欲素还参与奖赏系统, 调节呼吸和心血管系统, 调节睡眠-觉醒状态的功能。

2 OXA 与神经系统疾病

食欲素 A 具有脂溶性, 稳定且不易降解, 可以通过单纯扩散的方式通过血脑屏障, 除了与 OX1R 结合外, 还可以和 OX2R 结合发挥作用。在临床相关疾病的研究中, 发现食欲素 A 与多种神经系统疾病具有一定的相关性。例如, 发作性睡病、阿尔兹海默症、神经性厌食、缺血性脑卒中等。

2.1 OXA 与发作性睡病

下丘脑视交叉上核 (Suprachiasmatic Nucleus, SCN) 对机体的昼夜节律有重要的调节作用, 可投射到下游多个脑区, 其中包括对睡眠-觉醒系统的控制。发作性睡病 (Narcolepsy) 是一种以不可抗拒的短期睡眠发作为特点, 常伴有猝倒发作、睡眠瘫痪、过度睡眠、入睡幻觉等症。Nishino 等^[6]于 1999 年发现 Hypocretin-1 (即 OXA) 缺乏是导致发作性睡病的关键原因, 并预测 Hypocretin-1 的测定将成为人类发作性睡病的一个新的诊断指标。下丘脑 Hypocretin 神经元通过接受来自室上核、终纹、背内侧核的神经纤维投射, 受控于 SCN, 在促进觉醒、抑制睡眠的生理过程中发挥重要作用。动物实验证实, 在 SCN 损毁的大鼠体内, OXA 分泌丧失昼夜节律且含量明显降低^[7]。OX 神经元和促觉醒的单胺能神经元在中缝背核 (DRN) 和蓝斑 (LC) 之间形成一条负反馈通路, OX 神经元活性下降会提高单胺能神经元的活性, 单胺能神经元活性下降会降低其对 OX 神经元的抑制作用, 通过此动态机制来维持机体的觉醒。在睡眠-觉醒转换时, 腹外侧视前区 (VLPO) 睡眠活性神经元发送终止信号到结节乳头体核 (TMN)、LC 和 DRN 等促觉醒核

团, 转换至睡眠状态。当 OX 神经元缺乏时, 腹外侧视前区 (VLPO) 的睡眠活性神经元和单胺能促觉醒之间的相互抑制作用减弱, 使睡眠-觉醒之间的平衡稳定性降低, 导致发作性睡病的发生。临床研究揭示发作性睡病患者脑脊液中的食欲素 A 水平降低, 这种现象与动物试验相符合, 进一步说明 OXA 在人发作性睡病中起重要作用^[8]。

发作性睡病的药物治疗主要包括传统中枢神经兴奋剂和新型中枢兴奋剂。传统中枢兴奋剂有: 苯丙胺 (安非他明)、哌甲酯 (利他林)、马吲哚和匹莫林等, 此类药能促进突触前单胺类神经递质 (5-HT、多巴胺) 的释放, 抑制它们的再摄取, 并提高 OX 对上行网状激活系统的兴奋作用, 从而抑制快速动眼期睡眠, 促进觉醒。而新型中枢兴奋剂如莫非他尼 (Modafinil) 则通过激活下丘脑觉醒中枢以及兴奋下丘脑 OX 能神经元和作用于多巴胺转运体来降低多巴胺的转运和代谢等机制, 从而增强觉醒效果^[9]。

2.2 OXA 与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是世界范围内致死率和致残率极高的神经系统疾病, 是指各种原因导致脑部血供障碍, 使相应区域脑组织因为缺血、缺氧而发生坏死^[10]。脑部受损的程度主要取决于缺血发作治疗的时间, 受影响的脑区位置及大小。缺血性脑卒中的病理生理学机制较为复杂, 主要包括因缺血缺氧引起的兴奋性氨基酸毒性, 能量生成障碍, 氧化应激损伤, 炎症反应等。在对治疗方式的探索中, 神经保护治疗因具有可以促进神经元的修复, 保护神经细胞的优点, 成为近年来缺血性脑卒中的治疗研究热点^[11]。OXA 具有潜在神经保护功能, 动物实验证明, 在大鼠脑缺血模型中, OX1R 的表达上调, 且与星形神经胶质细胞、少突胶质细胞和神经元共同定位, 表明食欲素及其受体与抑制缺血半暗带神经元的坏死有关。OXA 可降低细胞凋亡因子 Caspase-3 的活性, 从而促进大鼠离体皮层神经元的存活。缺血性脑卒中后糖代谢紊乱是脑缺血神经损伤的一个重要因素, OXA 除了自身作为发挥糖代谢调节作用的神经肽, 还可以通过对脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 进行调控, 发挥减轻脑组织损伤的作用。Harada 等^[12]发现 MCAO 模型鼠肝脏和骨骼肌中的胰岛素受体含量表达减少, 糖异生相关酶则含量增多。侧脑室注射 OXA 后, 这些指标都恢复到了正常水平。但在注射 OX1R 的抑制剂 SB334867 之

后,则会产生相反情况。脑缺血后的溶栓治疗会导致继发的再灌注损伤,髓过氧化物酶(myeloperoxidase MPO)可以诱导嗜中性粒细胞活化,耗氧量增加,摄入的 O_2 的70%~90%在还原型辅酶Ⅱ氧化酶(NADPH oxidase)和还原型辅酶Ⅰ(NADH oxidase)的催化下,接受电子形成氧自由基,从而加重脑组织的炎症性损伤。OXA可以通过抑制髓过氧化物酶的活性,从而发挥抗炎作用。Xiong等^[13]对野生型小鼠和OXA基因敲除小鼠制作MCAO模型,并对两组间的脑梗死体积、神经功能评分和自发性行为进行对比评估,发现相对于野生型小鼠,OXA基因敲除鼠的24h和48h的脑梗死体积明显增大,神经功能学评分更差,自发性行为明显降低,巨噬细胞/小胶质细胞浸润和髓过氧化物酶阳性细胞明显增多。而提前侧脑室注射OXA的模型鼠的脑梗死面积则相对较小,巨噬细胞/小胶质细胞浸润也相对较轻,但只有OXA基因敲除鼠的神经功能学评分提高。这些研究均提示,OXA在脑缺血过程中发挥着重要的神经保护作用。

2.3 OXA与AD

AD主要高发于老年人,以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变。临床上多表现为认知功能障碍。AD严重影响着患者的人际交往和生活日常,对患者的生活质量造成恶劣的影响。

和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、生长抑素(somatostatin, SST)等神经肽一样,OXA也与AD的发生和发展联系密切^[14-15]。由于其在睡眠节律的调节中具有引起并维持觉醒状态的作用,缺乏食欲素神经元常会导致睡眠障碍,而AD患者的睡眠质量较正常人差,且睡眠障碍程度与AD痴呆程度相关。Kang等^[16]通过体内微量渗透分析仪对小鼠脑脊液内的 $A\beta$ 水平进行监测,发现急性睡眠剥夺后注射食欲素引起 $A\beta$ 水平显著升高,而注射双食欲素受体拮抗剂的小鼠脑脊液的 $A\beta$ 水平则显著减少。慢性睡眠剥夺会促进淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)转基因小鼠的大脑淀粉样斑块形成,而注射双食欲素拮抗剂的小鼠则产生相反的作用效果。Gabelle等^[17]在一项临床随机对照研究中,按照美国国家老人学研究院(the National Institute on Aging, NIA)的诊断标准将AD高风险人群和AD患者中具有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的人群作为实验组,同时选取24个正常人和24个有其他神经障碍的患者

作为两组对照,分别对脑脊液中的 $A\beta_{42}$ 、总tau蛋白、磷酸化tau蛋白浓度进行检测,并对睡眠情况进行了统计,发现实验组OXA的水平要高于另两组对照组,脑脊液中的OXA和 $A\beta_{42}$ 在AD的发生和发展中具有相关性,实验组的白日睡眠持续情况也要比对照组高。Fronczek等^[18]在对AD组和正常年龄对照组进行尸检研究发现,AD患者下丘脑内OXA免疫反应阳性神经元数量较正常对照组减少40%,脑脊液中OXA浓度降低14%,且AD患者白天嗜睡情况越严重,则检测到的OXA的浓度越低。这些研究均表明OXA通过调节睡眠觉醒节律从而间接地在AD的发生和发展中起到重要的作用。

2.4 OXA与神经性厌食症

神经性厌食症是个人通过节食等手段造成体重极度减轻为特征的一种进食障碍,临床特征显示其可能是奖赏依赖的一种发展形式^[19]。OXA不仅影响食欲也对行为和心理活动产生影响,调节包括进食和压力反应的一系列活动。Sauchelli等^[20]在一项针对神经厌食症患者的研究中,对血清中OXA的含量与患者睡眠质量的相关性和对治疗结果的影响进行了分析,发现OXA浓度升高和睡眠不足预示着较差的治疗效果。

3 前景与展望

由于现代生活节奏的加快和生活方式的改变,神经系统相关疾病的发病率也呈逐年上升的趋势。食欲素神经元广泛分布于神经系统,在调节生理节律、摄食行为与能量代谢以及在心脑血管等多方面具有显著的功能。因而,近年来国内外对OXA的基础试验和临床实际有了进一步的结合性研究。但是,食欲素在神经系统相关疾病的病理生理学机制尚未完全研究清楚,很多研究也只是在动物实验中获得的数据和结果,是否在人类相关疾病中具有相同效果有待进一步验证。2014年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准非选择性食欲素受体拮抗剂苏沃雷生(suvorexant)作为治疗失眠症的药物选入临床治疗方案。相信随着临床科研结合研究的深入,将神经肽食欲素作为临床药物治疗神经系统相关疾病不仅可以提供一种新的临床治疗方式,也会为“以科研促临床”的转化医学提供一种成功的案例。

参考文献:

- [1] Irukayama-Tomobe Y, Ogawa Y, Tominaga H, et al. Non-

- peptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(22) : 5731-5736. DOI: 10. 1073/pnas. 1700499114.
- [2] Sakurai T, Moriguchi T, Furuya K, et al. Structure and function of human prepro-orexin gene[J]. J Biol Chem, 1999, 274(25) : 17771-17776. DOI:10. 1074/jbc. 274. 25. 17771.
- [3] Dyer CJ, Touchette KJ, Carroll JA, et al. Cloning of porcine prepro-orexin cDNA and effects of an intramuscular injection of synthetic porcine orexin-B on feed intake in young pigs[J]. Domest Anim Endocrinol, 1999, 16(3) : 145-148.
- [4] Nguyen PH, Greene E, Kong BW, et al. Acute Heat Stress Alters the Expression of Orexin System in Quail Muscle[J]. Front Physiol, 2017, 8 : 1079. DOI: 10. 3389/fphys. 2017. 01079.
- [5] Akbari E, Motamedi F, Naghdi N, et al. The effect of antagonization of orexin 1 receptors in CA1 and dentate gyrus regions on memory processing in passive avoidance task[J]. Behavioural Brain Research, 2008 (1) : 172-177. DOI:10. 1016/j. bbr. 2007. 09. 019.
- [6] Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding[J]. J Neurosci Res, 2000, 62 (2) : 161-168. DOI: 10. 1002/1097-4547 (20001015)62:2 <161>; AID-JNRI >3. 0. CO;2-1.
- [7] Deboer T, Overeem S, Visser NA, et al. Convergence of circadian and sleep regulatory mechanisms on hypocretin-1 [J]. Neuroscience, 2004, 129(3) : 727-732. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2004. 07. 049.
- [8] Mayo MC, Deng JC, Albores J, et al. Hypocretin Deficiency Associated with Narcolepsy Type 1 and Central Hypoventilation Syndrome in Neurosarcoidosis of the Hypothalamus [J]. J Clin Sleep Med, 2015, 11 (9) : 1063-1065. DOI:10. 5664/jcsm. 5028.
- [9] Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(2) : 391. DOI:10. 1016/j. euroneuro. 2015. 12. 023.
- [10] Branco JP, Costa JS, Sargento-Freitas J, et al. Neuroimaging and Blood Biomarkers in Functional Prognosis after Stroke[J]. Acta Med Port, 2016, 29(11) : 749-754.
- [11] Reis C, Akyol O, Ho WM, et al. Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017 : 4863079. DOI: 10. 1155/2017/4863079.
- [12] Harada S, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Effect of orexin-A on post-ischemic glucose intolerance and neuronal damage[J]. J Pharmacol Sci, 2011, 115(2) : 155-163. DOI:10. 1254/jphs. 10264fp.
- [13] Xiong X, White RE, Xu L, et al. Mitigation of murine focal cerebral ischemia by the hypocretin/orexin system is associated with reduced inflammation[J]. Stroke, 2013, 44(3) : 764-770. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 112. 681700.
- [14] Ramos B, Baglietto-Vargas D, del Rio JC, et al. Early neuropathology of somatostatin/NPY GABAergic cells in the hippocampus of a PS1xAPP transgenic model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(11) : 1658-1672. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2005. 09. 022.
- [15] Albuquerque MS, Mahar I, Davoli MA, et al. Regional and sub-regional differences in hippocampal GABAergic neuronal vulnerability in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2015, 7 : 30. DOI:10. 3389/fnagi. 2015. 00030.
- [16] Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle [J]. Science, 2009, 326(5955) : 1005-1007. DOI: 10. 1126/science. 1180962.
- [17] Gabelle A, Jaussent I, Hirtz C, et al. Cerebrospinal fluid levels of orexin-A and histamine, and sleep profile within the Alzheimer process [J]. Neurobiol Aging, 2017, 53 : 59-66. DOI:10. 1016/j. neurobiolaging. 2017. 01. 011.
- [18] Fronczek R, van Geest S, Frlich M, et al. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(8) : 1642-1650. DOI:10. 1016/j. neurobiolaging. 2011. 03. 014.
- [19] Monteleone AM, Castellini G, Volpe U, et al. Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: A possible key to the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 80 (Pt B) : 132-142. DOI: 10. 1016/j. pnbp. 2017. 02. 020.
- [20] Sauchelli S, Jiménez-Murcia S, Sánchez I, et al. Orexin and sleep quality in anorexia nervosa: Clinical relevance and influence on treatment outcome[J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 65 : 102-108. DOI:10. 1016/j. psyen. 2015. 12. 014.

(收稿日期 2017-11-09)

(本文编辑:石俊强)