

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00901

· 综述 ·

## 催产素对能量平衡的作用机制

朱永香<sup>1\*</sup>, 王倩<sup>1</sup>, 王爽<sup>2</sup>

1. 西安医学院生理学教研室, 西安 710021

2. 西安医学院病理生理学教研室, 西安 710021

**[摘要]** 肥胖症是一种高度复杂的代谢紊乱疾病,其机制牵涉到调控食物摄入和能量支出的中枢机制。虽然导致肥胖的基本发病机制尚不清楚,但是催产素(oxytocin, OT)在体质量的调控中无疑发挥了重要作用。以前的研究表明,中枢或外周给予OT产生厌食作用。但近来,有研究表明OT或其受体缺乏的啮齿类动物发展为迟发性肥胖,而总的食物摄入量却没有变化,这表明OT对能量代谢的调节具有重要的作用。本文对OT在能量平衡调控中的作用进行了详细论述,侧重于阐明OT在食欲调控、体温调节及能量代谢中的作用。

**[关键词]** 肥胖症;催产素;食欲调节;体温调节;能量代谢

**[中图分类号]** R 349.18 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)08-0901-06

### Action of oxytocin on energy balance and the related mechanism

ZHU Yong-xiang<sup>1\*</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, WANG Shuang<sup>2</sup>

1. Department of Physiology, Xi'an Medical College, Xi'an 710021, Shaanxi, China

2. Department of Pathophysiology, Xi'an Medical College, Xi'an 710021, Shaanxi, China

**[Abstract]** Obesity is a complex metabolic disorder involving central mechanisms controlling food intake and energy expenditure. Though the mechanisms of obesity are not fully understood, oxytocin undoubtedly plays a role in regulating body weight. Previous studies have shown that central or peripheral oxytocin administration induces anorexia. However, recent researches have shown that rodents lack of oxytocin or its receptor can develop late-onset obesity with no total food intake change, which indicates an important role of oxytocin in energy metabolism. In this paper we discussed the effects of oxytocin on energy balance in details, with a special focus on the role of oxytocin in appetite regulation, thermoregulation, and energy metabolism.

**[Key words]** obesity; oxytocin; appetite regulation; body temperature regulation; energy metabolism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(8):901-906]

肥胖症是一种复杂的代谢紊乱疾病,其机制牵涉到食物摄入的调控和中枢的能量支出。目前肥胖症及其相关的代谢性疾病在全世界范围内以惊人的速度流行,有效地预防和控制肥胖已成为刻不容缓的任务。虽然导致肥胖的基本发病机制尚不清楚,然而最近的研究表明,催产素(oxytocin, OT)可产生明显的厌食作用,导致体质量减轻<sup>[1-3]</sup>。OT可通过多种途径影响能量平衡:它不但能够影响食物的摄入,还具有调节产热和动员能量储备的作用。本

文对OT的生理作用进行了详细论述,侧重于阐明OT在食欲调控、体温调节及能量代谢中的作用。

### 1 OT的生理作用

OT也称缩宫素,主要是由下丘脑合成和分泌的一种肽类激素,由9个氨基酸残基组成,形成1个6肽环和三肽侧链的结构,相对分子质量为1 007。OT的主要生理作用是在分娩时刺激子宫平滑肌收缩和在哺乳期促进乳汁分泌<sup>[4]</sup>。另外,OT在神经内

**[收稿日期]** 2013-09-19 **[接受日期]** 2013-12-18

**[基金项目]** 国家自然科学基金(8110665),陕西省教育厅科研基金(2013JK0761,2013JK0755) and Supported by National Natural Science Foundation of China (8110665), Scientific Research Fund of Shaanxi Provincial Department of Education(2013JK0761,2013JK0755).

**[作者简介]** 朱永香,副教授。

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 029-86177559, E-mail: yxzh999@163.com

分泌反射的调控、与繁殖子代及护理子代相关社会行为的建立以及学习和记忆中也发挥着重要的作用<sup>[5-7]</sup>。

在中枢神经系统内,OT可由下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVH)内的大细胞和小细胞神经元合成,也可由下丘脑视上核的大细胞神经元合成。两处合成OT的大细胞神经元的轴突投射到神经垂体,其合成的OT在此处被分泌到循环系统;PVH内合成OT的小细胞神经元在中枢投射至不同脑区。在大鼠中枢神经系统内,OT纤维及末梢在下丘脑背内侧核、海马背侧和腹侧、菌丝层、内嗅皮质、内侧及外侧隔核、杏仁核、嗅球、中脑中央灰质核团、黑质、蓝斑核、中缝核、孤束核(nucleus of solitary tract, NTS)、迷走神经背运动核及几个丘脑核团均有分布<sup>[8]</sup>。OT纤维还可延伸到松果体和小脑,多数继续向脊髓延伸,有一些终止于下丘脑正中隆起的门脉毛细血管。OT也可由外周的一些器官或组织合成,包括卵巢、子宫、胎盘、睾丸、胸腺、肾脏、心脏、血管以及皮肤等<sup>[9]</sup>。

OT受体除了在神经元、子宫肌层和肌上皮细胞中表达外,也在肾脏、心脏、血管、胸腺、胰腺、脂肪细胞、气道平滑肌细胞及巨噬细胞等多种组织中表达<sup>[10]</sup>。OT受体可以与不同的G蛋白偶联产生多种功能。OT受体耦合到百日咳不敏感的异三聚体Gq/11蛋白,激活磷脂酶C $\beta$ 途径,使磷酸肌醇增多,导致细胞质内的钙离子增多<sup>[11-12]</sup>。这个途径是子宫平滑肌细胞收缩的基础<sup>[11]</sup>,也可使一氧化氮生成增加,从而导致心肌细胞再生<sup>[11,13]</sup>,刺激脂肪分解<sup>[14]</sup>,抑制神经元内向整流电流<sup>[11,15]</sup>。OT在神经元内通过百日咳敏感的Gi/o蛋白也可以激活内向整流电流,从而发挥抗增殖作用<sup>[11,15]</sup>。此外,OT通过G蛋白偶联受体可激活腺苷酸环化酶,使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)产生增加,直接导致(无PKA激活)钠依赖性、抗河鲀毒的持续内向电流<sup>[11]</sup>,cAMP的增加也可以刺激脂解激活<sup>[14]</sup>。OT受体的广泛分布及其对不同的信号转导通路的激活,可能决定了OT在中枢和外周的多种作用<sup>[11]</sup>。

## 2 OT对食欲调控的作用

### 2.1 OT对摄食的调节作用及其机制 20世纪90

年代,人们开始研究OT对摄食行为作用。给禁食21 h大鼠侧脑室注射OT,大鼠呈剂量依赖性地摄入食物减少,低剂量OT(1~2  $\mu\text{g}/\text{d}$ )只显著降低大鼠第1小时的摄食量,然而最高剂量OT(10  $\mu\text{g}/\text{d}$ )则使大鼠在观察的3 h内的摄食量均显著降低。1  $\mu\text{g}/\text{d}$ 的OT只能使大鼠首次摄食的潜伏期及梳理行为的持续时间增加;10  $\mu\text{g}/\text{d}$ 的OT剂量使大鼠摄食的总持续时间及总摄食量显著降低,也使大鼠首次摄食的潜伏期延长<sup>[16]</sup>。另外,OT对梳理行为也有影响,这是动物为了适应应激而增加的一种身体护理行为<sup>[17]</sup>。OT导致的摄食减少可能是由于梳理行为的增加、导致摄食时间减少造成的。但也有研究显示:与生理盐水处理组相比,OT拮抗剂本身显著提高了大鼠的摄食量,但并不影响梳理行为<sup>[16]</sup>。在强迫症模型中的研究也发现:中枢注射OT(5  $\mu\text{g}/\text{d}$ )导致梳理活动的增加与摄食行为无关<sup>[8]</sup>。虽然中枢注射OT能够导致摄食及护理行为的改变,而给予禁食21 h大鼠外周注射OT在任何剂量下对梳理行为均无影响,却呈剂量依赖性地抑制摄食行为,从750  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量开始,摄食的时间明显减少,首次进食的潜伏期明显增加,摄食的总量显著减少。给自由摄食动物侧脑室注射OT(1~10  $\mu\text{g}/\text{d}$ )或腹腔注射OT(375~3 000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )同样也呈剂量依赖性地抑制摄食。对高脂饲养和低脂饲养的大鼠外周给予OT,均呈剂量依赖性地减少摄食、减轻体质量,并且其抑制程度无区别<sup>[18]</sup>。

OT的水平也与正常及异常的摄食行为节奏有关。最近,有研究显示正常饲料喂养的小鼠下丘脑OT的释放量与摄食活动的昼夜节律呈负相关:白天释放量上升,夜间释放量下降;相反,长期高脂饲料喂养的小鼠表现为白天OT上升的抑制,以及白天与夜间热量摄入比值的显著升高<sup>[7]</sup>。对人类而言,OT可能参与了厌食症发生的病理生理学机制,与健康对照组相比,厌食症患者在标准化混合餐后60、120 min时均表现出较高的外周OT水平<sup>[19]</sup>。而普拉德威利综合征患者(以摄食过多导致病态肥胖为特征)的下丘脑PVH内表达OT的神经元数量明显减少<sup>[20]</sup>。

在啮齿类动物,OT受体广泛分布在与食欲调控相关的脑区,如杏仁核、下丘脑腹内侧核、下丘脑背内侧核和NTS等<sup>[8]</sup>。虽然OT引起厌食的机制还

不清楚,但 NTS 参与了此作用。位于大鼠下丘脑 PVH 小细胞区的 OT 神经元,其纤维可直接投射至 NTS。选择性损毁 NTS 内的 OT 受体神经元能够完全阻断第三脑室注射 OT 拮抗剂产生的促食欲作用<sup>[21]</sup>,这表明 OT 在 NTS 内的释放对摄食的调控起重要作用。此外,刺鼠相关蛋白(agouti-related protein, AGRP)阳性神经元对下丘脑 PVH 内 OT 神经元的抑制作用是其诱发摄食的关键<sup>[22]</sup>。但是,OT 存在及缺失情况下,NTS 内神经元对饱感信号反应的电生理学研究尚未见报道。

**2.2 OT 与摄食调节激素的联系** OT 神经元与脂肪细胞分泌的、具有调节摄食作用的瘦素之间存在密切的联系。位于下丘脑 PVH 小细胞区的 OT 神经元是下丘脑和脑干下部具有抑制摄食作用的瘦素敏感信号环路的一部分。侧脑室注射 OT 受体拮抗剂能够阻断瘦素对摄食的影响<sup>[23]</sup>。OT 和胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)之间也存在密切的联系。CCK 全身给药可激活大鼠迷走神经,呈剂量依赖性显著提高血浆 OT 水平。胃迷走神经切断术可使 CCK 对 OT 分泌的影响显著减弱,也使 CCK 对摄食的抑制作用明显减弱。此外,OT 受体拮抗剂注射至第四脑室使 CCK(腹腔注射后 30 min 或 1 h)的抑制摄食作用下降了约 20%<sup>[24]</sup>。Fos 蛋白的免疫细胞化学染色结果提示:从下丘脑 PVH 到 NTS 下行通路中的 OT 轴突与 NTS 内对 CCK 反应的神经元之间可发生相互作用<sup>[24]</sup>。

**2.3 OT 对食物喜好的调节** 腹侧被盖区内的 OT 受体对蔗糖的摄入发挥了抑制作用<sup>[25]</sup>,而 OT 基因敲除小鼠对蔗糖溶液的摄入量增多<sup>[26]</sup>,提示 OT 参与食物喜好的调节作用。研究显示 OT 基因敲除小鼠表现出选择性提高碳水化合物的摄入而对脂肪食物的摄入无影响,说明 OT 与食物的喜好可能并无关系<sup>[27]</sup>;此外,摄入碳水化合物使下丘脑 PVH 内 OT 神经元的激活程度比摄入脂肪明显增强,而给予 OT 受体拮抗剂使碳水化合物的摄入量显著增加,但对脂肪的摄入量并无影响<sup>[28]</sup>。这些结果表明 OT 能够特异地抑制碳水化合物的摄入。

**2.4 OT 对享乐摄食的调节** 当今,肥胖症的流行也与享乐摄食有密切的关系。最近有研究发现:OT 用于人体鼻腔内给药能够减少奖赏驱动的食物摄入<sup>[29]</sup>,但其具体作用机制还未被阐明。因此,未来需

要对 OT 在奖赏相关的摄食行为调节中的作用机制进行更深入的研究。

### 3 OT 对体温的调节

在中枢神经系统内,下丘脑 PVH 和延髓中缝苍白核是褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)产热控制的重要部位。中枢给予 OT 对猫侧脑室注射伤寒引起的发热反应是无效的<sup>[30]</sup>,但给兔侧脑室注射 OT 则使其直肠温度出现小而持久的升高<sup>[31]</sup>。同样,给予小鼠脑池内注射 OT 也使其结肠温度升高,在注射 30 min 后温度上升至最高<sup>[32]</sup>,OT 也能够拮抗蛙皮素或神经降压素产生的降低体温作用<sup>[32]</sup>。对氨基甲酸乙酯麻醉的大鼠来说,前列腺素引起体温升高时伴随隔区腹侧部 OT 的释放<sup>[33]</sup>。

褐色脂肪组织对体温调节具有重要作用,现已明确了褐色脂肪组织和下丘脑 PVH 之间的联系。下丘脑 PVH 在交感神经对褐色脂肪组织的传出反应中起重要的调节作用<sup>[34]</sup>。伪狂犬病病毒注射至褐色脂肪组织会影响下丘脑 PVH 内 OT、可卡因及安非他明相关的神经元的活性<sup>[35]</sup>。研究指出:特异性消融成年小鼠下丘脑 PVH 形成的必要核转录因子会导致体温及褐色脂肪组织温度均显著降低,褐色脂肪组织解偶联蛋白 1 表达显著减少<sup>[36]</sup>。OT 缺乏小鼠表现肥胖体型,并显示出冷诱导的产热损伤,这种损伤也可能与交感神经传出频率降低有关<sup>[6]</sup>。下丘脑 PVH 内的 OT 神经元是下丘脑与脑干尾部之间的瘦素敏感信号环路的一部分。瘦素通过黑皮素素独立机制直接调节下丘脑 PVH 内神经元<sup>[37]</sup>。给啮齿类动物中枢注射瘦素可导致随后的解偶联蛋白 1 基因表达增加,葡萄糖摄取增多,交感神经对褐色脂肪组织的活性增强<sup>[38]</sup>。虽然一些研究表明,脑室注射 OT 受体拮抗剂能够阻断瘦素对摄食的影响<sup>[39]</sup>,但关于 OT 在瘦素产热效应中的作用仍需要进一步的实验加以确定。

### 4 OT 对能量代谢的调节作用

下丘脑 PVH 内的 OT 神经元可能参与代谢平衡的调控<sup>[29]</sup>,间接地通过多突触通路投射至两个代谢活跃的器官:附睾脂肪组织和肝脏。一些神经元直接投射至脊髓交感节前神经元的中间外侧细胞柱,间接支配肝脏和附睾脂肪组织<sup>[40]</sup>。NTS、下丘

脑外侧区及弓状核内的部分神经元通过突触与下丘脑 PVH 联系,也可通过一个独立的路线直接与肝脏和脂肪组织联系<sup>[40]</sup>。这些联系表明上述脑区是对肝脏和附睾脂肪组织实施神经支配的重要组成部分<sup>[40]</sup>。OT 可能参与了代谢平衡的调节。缺乏 OT 或 OT 受体的小鼠尽管摄食量正常,仍然发展为迟发性肥胖<sup>[6]</sup>。OT<sup>-/-</sup> 小鼠体质量增加并伴有腹部脂肪增加 40%,表明 OT 缺乏主要与脂肪量的增加有关<sup>[41]</sup>。突触结合蛋白 4 缺乏小鼠能够防止或减轻饮食诱导的肥胖,据报道其血浆 OT 水平明显升高<sup>[42]</sup>。另外,中枢注射 OT 导致饮食诱导的肥胖小鼠体质量显著下降,也证实了 OT 对代谢的调节作用<sup>[43]</sup>。侧脑室连续注射 OT 导致体质量降低,这种降低与摄食量的变化无关,使血浆甘油水平升高,同时伴随着血浆三酰甘油水平的降低,而对血浆胰岛素、瘦素和血糖水平无任何影响<sup>[41]</sup>。这种处理措施也使脂肪组织中激素敏感脂肪酶的表达和含量增加,意味着脂肪组织中的脂解活性较高。事实上,与 OT 共同孵育附睾脂肪组织会使培养液中的甘油和脂肪酸的含量增加<sup>[43]</sup>。以往研究表明,OT 在体外增加了大鼠脂肪细胞对甘油的释放<sup>[44]</sup>。OT 与分离的大鼠脂肪细胞共同孵育可使参与脂解激活作用的质膜蛋白激酶 C 的活性提高<sup>[14]</sup>。外周给 Wistar 大鼠 OT 连续处理 14 d,其脂肪细胞的直径减小<sup>[45]</sup>。这些数据均表明脂肪组织中脂质含量的降低是由 OT 调控的。另外过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  也可能介导了这种控制,如外周给予 OT 对过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  基因敲除小鼠体质量增加无影响,但可使野生型小鼠体质量增加降低<sup>[43]</sup>。此外,血浆 OT 使过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  的基因表达增加,后者是参与脂肪细胞和附睾脂肪组织内真核延伸因子 2 去磷酸化的一种重要转录因子<sup>[45]</sup>。外周给高脂饮食肥胖小鼠 OT 处理导致呼吸商下降,而对自发活动或食物摄入量无显著影响<sup>[46]</sup>,提示 OT 能够促进脂肪作为能量物质的利用。目前,尚未有 OT 对脂肪酸氧化影响的报道,但在培养液中加入 OT 可使脂肪细胞的葡萄糖氧化率增加。

中枢或外周注入 OT,可改善饮食诱导的肥胖大鼠的胰岛素敏感性<sup>[43]</sup>。然而,也有研究指出:OT 能够改善葡萄糖耐量,但对胰岛素敏感性和禁食血糖水平无显著影响<sup>[46]</sup>。OT 基因缺乏小鼠胰岛素耐量

试验表明存在胰岛素抵抗状态<sup>[41]</sup>。外周 OT 使附睾脂肪组织内胰岛素依赖的葡萄糖转运蛋白的表达增加<sup>[45]</sup>,OT 基因缺乏小鼠与正常小鼠相比有显著较高的基础血糖水平<sup>[41]</sup>。OT 通过支配  $\beta$  细胞的迷走神经胆碱能神经元促进胰岛素分泌,通过蛋白激酶 C 的激活直接刺激小鼠胰岛的胰岛素释放。然而,给高脂饲料喂养大鼠脑室内连续注射 OT 对其血浆胰岛素水平无影响<sup>[43]</sup>。OT 诱导胰岛素水平的增加会抑制脂解作用<sup>[41]</sup>和刺激脂肪生成。但对于纯合子伯瑞特波罗大鼠脂肪细胞,OT 刺激脂肪生成的作用并不明显<sup>[47]</sup>。人体实验亦表明,尽管在体外 OT 对脂肪生成有拮抗作用,但在体内其对脂质代谢的影响却不明显<sup>[48]</sup>。

## 5 结 语

本文详细论述了 OT 对能量平衡的调节作用:中枢及外周给予 OT 对食物摄入具有明显的抑制作用;另外,OT 也能够增强脂质代谢,改善饮食诱导的肥胖大鼠的胰岛素敏感性,促进葡萄糖的利用,诱导机体的产热效应。OT 通过减少能量摄入,增强能量消耗,具有明显的减轻体质量作用,有可能成为人类肥胖防治的一种有潜在应用价值的药物。

## 6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Blevins J E, Ho J M. Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14: 311-329.
- [2] Ho J M, Blevins J E. Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance[J]. *Endocrinology*, 2013, 154: 589-596.
- [3] Zhang G, Cai D. Circadian intervention of obesity development via resting-stage feeding manipulation or oxytocin treatment [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301: E1004-E1012.
- [4] Dale H H. On some physiological actions of ergot[J]. *J Physiol (Lond)*, 1906, 34: 163-206.
- [5] Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and

- the post partum period predict mother-infant bonding [J]. *Psychol Sci*, 2007,18:965-970.
- [6] Guastella A J, Mitchell P B, Dadds M R. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces[J]. *Biol Psychiatry*, 2008,63:3-5.
- [7] Ross H E, Young L J. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2009,30:534-547.
- [8] Marroni S S, Nakano F N, Gati C D, Oliveira J A, Antunes-Rodrigues J, Garcia-Cairasco N. Neuroanatomical and cellular substrates of hypergrooming induced by microinjection of oxytocin in central nucleus of amygdala, an experimental model of compulsive behavior[J]. *Mol Psychiatry*, 2007,12:1103-1117.
- [9] Denda S, Takei K, Kumamoto J, Goto M, Tsutsumi M, Denda M. Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with adenosine 5'-[ $\gamma$ -thio]triphosphate *in vitro* [J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21:535-537.
- [10] Szeto A, Nation D A, Mendez A J, Dominguez-Bendala J, Brooks L G, Schneiderman N, et al. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008,295:E1495-E1501.
- [11] Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin [J]. *Neuron*, 2012,76:142-159.
- [12] Wiegand V, Gimpl G. Specification of the cholesterol interaction with the oxytocin receptor using a chimeric receptor approach[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012,676:12-19.
- [13] Danalache B A, Gutkowska J, Slusarz M J, Berezowska I, Jankowski M. Oxytocin-Gly-Lys-Arg: a novel cardiomyogenic peptide[J]. *PLoS One*, 2010,5:e13643.
- [14] Chaves V E, Frasson D, Kawashita N H. Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes[J]. *Biochimie*, 2011,93:1631-1640.
- [15] Gravati M, Busnelli M, Bulgheroni E, Reversi A, Spaiardi P, Parenti M, et al. Dual modulation of inward rectifier potassium currents in olfactory neuronal cells by promiscuous G protein coupling of the oxytocin receptor [J]. *J Neurochem*, 2010,114:1424-1435.
- [16] Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat[J]. *Peptides*, 1989,10:89-93.
- [17] Kalueff A V, Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioral stress research[J]. *J Neurosci Methods*, 2005,143:169-177.
- [18] Morton G J, Thatcher B S, Reidelberger R D, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Baskin D G, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012,302:E134-E144.
- [19] Lawson E A, Holsen L M, Santin M, Meenaghan E, Eddy K T, Becker A E, et al. Oxytocin secretion is associated with severity of disordered eating psychopathology and insular cortex hypoactivation in anorexia nervosa [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97:E1898-E1908.
- [20] Swaab D F, Purba J S, Hofman M A. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995,80:573-579.
- [21] Baskin D G, Kim F, Gelling R W, Russell B J, Schwartz M W, Morton G J, et al. A new oxytocin-saporin cytotoxin for lesioning oxytocin-receptive neurons in the rat hindbrain[J]. *Endocrinology*, 2010,151:4207-4213.
- [22] Atasoy D, Betley J N, Su H H, Sternson S M. Deconstruction of a neural circuit for hunger [J]. *Nature*, 2012,488:172-177.
- [23] Blevins J E, Schwartz M W, Baskin D G. Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004,287:R87-R96.
- [24] Blevins J E, Eakin T J, Murphy J A, Schwartz M W, Baskin D G. Oxytocin innervation of caudal brainstem nuclei activated by cholecystokinin [J]. *Brain Res*, 2003,993:30-41.
- [25] Mullis K, Kay K, Williams D L. Oxytocin action in the ventral tegmental area affects sucrose intake [J]. *Brain Res*, 2013,1513:85-91.
- [26] Miedlar J A, Rinaman L, Vollmer R R, Amico J A. Oxytocin gene deletion mice overconsume palatable sucrose solution but not palatable lipid emulsions [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007,293:R1063-R1068.
- [27] Sclafani A, Rinaman L, Vollmer R R, Amico J A. Oxytocin knockout mice demonstrate enhanced intake of sweet and nonsweet carbohydrate solutions [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007,292:R1828-

- R1833.
- [28] Olszewski P K, Klockars A, Olszewska A M, Fredriksson R, Schiöth H B, Levine A S. Molecular, immunohistochemical, and pharmacological evidence of oxytocin's role as inhibitor of carbohydrate but not fat intake [J]. *Endocrinology*, 2010, 151: 4736-4744.
- [29] Ott V, Finlayson G, Lehnert H, Heitmann B, Heinrichs M, Born J, et al. Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans [J]. *Diabetes*, 2013, 62: 3418-3425.
- [30] Naylor A M, Ruwe W D, Veale W L. Antipyretic action of centrally administered arginine vasopressin but not oxytocin in the cat [J]. *Brain Res*, 1986, 385: 156-160.
- [31] Lipton J M, Glyn J R. Central administration of peptides alters thermoregulation in the rabbit [J]. *Peptides*, 1980, 1: 15-18.
- [32] Mason G A, Caldwell J D, Stanley D A, Hatley O L, Prange A J, Pedersen C A. Interactive effects of intracisternal oxytocin and other centrally active substances on colonic temperatures of mice [J]. *Regul Pept*, 1986, 14: 253-260.
- [33] Landgraf R, Malkinson T J, Veale W L, Lederis K, Pittman Q J. Vasopressin and oxytocin in rat brain in response to prostaglandin fever [J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 1990, 259 (5 Pt 2): R1056-R1062.
- [34] Romanovsky A A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292: R37-R46.
- [35] Oldfield B J, Giles M E, Watson A, Anderson C, Colwill L M, McKinley M J. The neurochemical characterisation of hypothalamic pathways projecting polysynaptically to brown adipose tissue in the rat [J]. *Neuroscience*, 2002, 110: 515-526.
- [36] Xi D, Gandhi N, Lai M, Kublaoui B M. Ablation of Sim1 neurons causes obesity through hyperphagia and reduced energy expenditure [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e36453.
- [37] Ghamari-Langroudi M, Srisai D, Cone R D. Multinodal regulation of the arcuate/paraventricular nucleus circuit by leptin [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108: 355-360.
- [38] Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84: 277-359.
- [39] Blevins J E, Schwartz M W, Baskin D G. Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 287: R87-R96.
- [40] Stanley S, Pinto S, Segal J, Pérez C A, Viale A, DeFalco J, et al. Identification of neuronal subpopulations that project from hypothalamus to both liver and adipose tissue polysynaptically [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7024-7029.
- [41] Camerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice [J]. *Obesity*, 2009, 17: 980-984.
- [42] Zhang G, Bai H, Zhang H, Dean C, Wu Q, Li J, et al. Neuropeptide exocytosis involving synaptotagmin-4 and oxytocin in hypothalamic programming of body weight and energy balance [J]. *Neuron*, 2011, 69: 523-525.
- [43] Deblon N, Veyrat-Durebex C, Bourgoin L, Caillon A, Bussier A L, Petrosino S, et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e25565.
- [44] Fain J N, Gokmen-Polar Y, Bahouth S W. Wortmannin converts insulin but not oxytocin from an antilipolytic to a lipolytic agent in the presence of forskolin [J]. *Metabolism*, 1997, 46: 62-66.
- [45] Eckertova M, Ondrejčáková M, Krsková K, Zorad S, Jezova D. Subchronic treatment of rats with oxytocin results in improved adipocyte differentiation and increased gene expression of factors involved in adipogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162: 452-463.
- [46] Maejima Y, Iwasaki Y, Yamahara Y, Kodaira M, Sedbazar U, Yada T. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass [J]. *Aging (Albany NY)*, 2011, 3: 1169-1177.
- [47] Hanif K, Lederis K, Hollenberg M D, Goren H J. Inability of oxytocin to activate pyruvate dehydrogenase in the Brattleboro rat [J]. *Science*, 1982, 216: 1010-1012.
- [48] Eriksson H, Björgell P, Akerlund M, Hauksson A, Melin P. Effects of a tocolytic oxytocin analogue on lipid and carbohydrate metabolism [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 1990, 29: 97-100.