

实 验 性 肥 胖

秦 正 眷* 王 复 周*

(第四军医大学生理教研室)

肥胖是一种症状而非单一疾病。当机体进食过多、摄入热量超过正常需要时,过剩物质主要转化成脂肪而形成肥胖。肥胖常诱发合并高血脂症、动脉粥样硬化、结石以及糖尿病等,减弱机体抵抗力,影响寿命。故近年来日益引起

临床上的注意。肥胖还常伴胰岛素分泌过多,生长素分泌减少,肾上腺皮质激素分泌及更新增多等内分泌系统的变化。此外,如何制造实验性肥胖的动物模型,对饲养家畜意义较大,故提出来共同探讨。

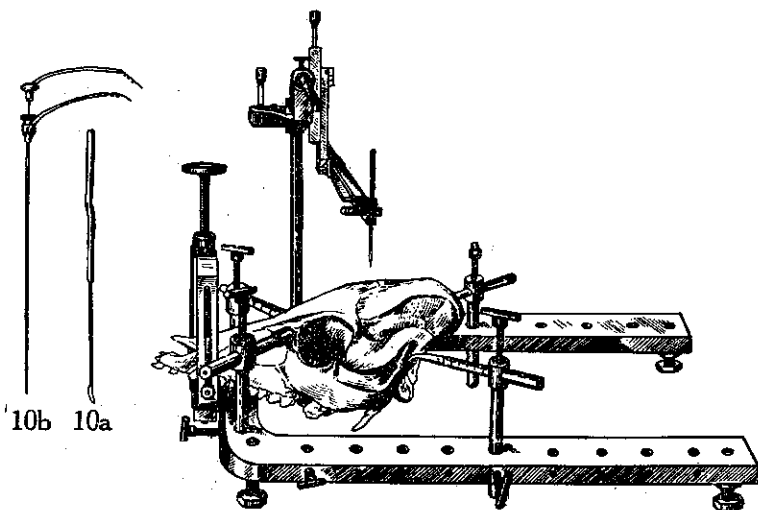


图 1 自制简易猪脑立体定向仪 (10a, 10b 为微型转刀及针形电极)

一、肥胖的类型和相应的人的肥胖症

实验室和临床上所见肥胖类型和相应的人的肥胖症见表 1^[1,2]。

表 1 所列有关动物实验性肥胖模型的制造中,用物理学方法局部毁坏下丘脑“饱中枢”,定

* 作者为西安市“破坏饱食中枢快速育肥”科研协作组成员。

表 1 肥胖的类型

动物	人
1. 下丘脑损伤性肥胖 1) 用电或无线电射频刺激器灼坏下丘脑腹内侧核 (VMH) 区 2) 显微手术损害 3) 化学性药物损伤 (详见表 2) 4) 外伤性	1. Babinski-Frällich 综合症 1) 下丘脑肿瘤 2) 下丘脑损伤 3) 下丘脑炎性疾病, 除肥胖外还可能伴有以下症状 (1) 生殖器发育不良或早熟 (2) 智力发育不全或减退 (3) 其它内分泌紊乱如尿崩症等 4) 下丘脑腹内侧核退行性变, 可能为老年性肥胖原因之一
2. 内分泌紊乱引起之肥胖 1) 注射胰岛素引起血糖过低, 刺激食欲引起多食 2) 肾上腺皮质机能亢进性肿瘤 (产生促肾上腺皮质激素) 移植 3) 性腺切除或机能不足 4) 甲状腺切除或机能低下 5) 脑下垂体切除术	2. 内分泌系统疾病 1) 胰岛肿瘤: 胰岛素分泌过多性低血糖, 因多食而肥胖 2) 柯兴氏综合症 3) 性腺机能不足 4) 甲状腺机能不足
3. 饮食性 1) 塞饱 2) 高脂肪食	3. 饮食性 1) 似狼吞虎咽地多食 2) 高热量饮食
4. 限制活动	4. 活动减少
5. 遗传性 1) 显性遗传 2) 隐性遗传 3) 杂种 4) 多基因性	5. 遗传性 1) Laurence-Moon-Beidl 综合症 2) 颅脑垂体黄脂增生病 3) Prader-Willi 综合症 4) 生长素缺乏
	6. 药物 吩噻嗪类 (Phenothiazines)

位多不够精确。较精确的定位方法是由微电极 (1—10 μ) 引导中枢自发电活动, 再结合摄食活动, 定出中枢位置。

若用化学药品破坏, 则需选择一特异作用于下丘脑腹内侧核区的药物, 现多采用金硫葡萄糖, 或用含放射性同位素金、银、汞、铅的硫葡萄糖化合物, 作肌肉或腹腔注射。也有用其它药物作脑内微量注射, 以破坏下丘脑饱中枢或其他机制。根据我们对鼠、猪等制造实验性肥胖模型中的体会, 结合国内外资料, 将已试用过的化学药物列如表 2。

我们所试用过破坏猪下丘脑腹内侧核的方法如下:

1. 视神经孔进针穿刺法: 用 18 号长针头 (7—9 厘米), 在末端 0.8 厘米处弯成 20—25° 角, 由眼眶下缘切迹刺入, 穿刺方向与猪正中线成 70—80° 角 (小于 70° 时, 针端易误入眶圆孔), 水平向内深达 6.5 厘米左右时, 即达 100 多斤重猪的视神经孔, 针端进孔后向上弯向丘脑下部 (要极小心, 以防损伤脑干), 然后注入化学性损伤药物 (见表 2)。此法虽简便易行, 但盲目性较大, 成功率不高。另外, 我们也曾试用通过猪后眼角 (太阳穴) 进针视神经孔, 破坏下视丘有关部位的方法, 但此法也易误入眶圆孔, 损伤脑干甚至瘫痪死亡。

2. 借简易猪脑立体定向仪, 在颅顶部冠矢点前约 0.8—1.2 厘米左右、距中线左右各约 1.5 毫米处用微型转刀或套管电极按定向仪座标下刺 (深度随动物而异, 必要时可做颅骨 X 光摄片以视神经孔为骨性标志, 饱食中枢位于其后上方 2—4 毫米处), 转动转刀即可切断下丘脑饱中枢与周围的联系 (见图 1), 也可在此位置进行通电烧灼或注射微量化学性损伤药物。另外各式人脑立体导向器也可移用于猪体进行试验, 但因需每次借助 X 光正及侧位摄片进行校准, 故使用受到限制。

由于金硫葡萄糖注入体内后很快与肝白蛋白结合, 较难通过血脑屏障在下丘脑腹内侧核达到破坏的有效浓度。因此本药最好采取脑内

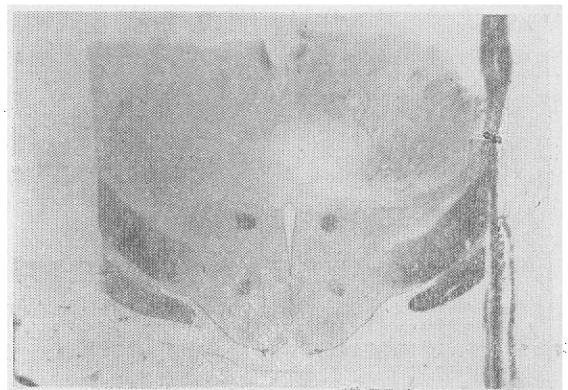


图 2 猪下丘脑组织切片放大图 (在腹内侧区可见腹内侧核团)

表2 几种化学药物对鼠等动物制造实验性肥胖模型的比较

名称	主要作用	优点	缺点
金硫葡萄糖 ^[4]	破坏腹内侧核区	适用于鼠等小动物, 一次腹腔注射效果确实	昂 贵
汞硫葡萄糖	同上	同上	死亡率较高, 剂量难掌握, 易汞中毒
谷氨酸-钠 ^[5]	破坏弓状核	除视网膜损害外, 毒性尚小, 来源容易	鼠要连续注射7—12天, 其后虽然脂肪沉积增加, 但整体生长发育障碍, 另外一次注射剂量大时, 易痉挛致死
二吡啶芥子	破坏腹内侧核及弓状核	鼠一次腹腔注射后, 快而广泛的脂类沉积, 2—3周体重很快增长	3—4月体重增长慢, 毒性似氮芥类药
4-硝基喹啉-1-氧化物	海马角背外侧及饱中枢损害	脑内注射约36%—40%肥胖	伴生脑瘤, 可伴其它神经症状
根皮苷	抑制腹内侧核葡萄糖感受细胞的糖氧化及转送入细胞	脑内注射	鼠伴进食增加, 体重增加, 但时间持续较短, 2周左右
饱和盐水或5%高渗盐水	渗透压作用吸出饱中枢细胞内水分, 使皱缩及蛋白沉淀	便宜, 来源容易	效果不一定, 需达蛋白沉淀程度, 否则渗透压作用短暂
6-羟基多巴胺 ^[7]	破坏饱中枢内儿茶酚胺神经末梢, 使其变性, 内源性去甲肾上腺素大量释放, 作用于管理摄食的 α 受体, 另外, 去甲肾上腺素及多巴胺消耗也增多	适用于脑内微量注射。给鹅注射后, 肝脂肪变重量大增。法国已引用于畜牧工业上制作实验性鹅肥胖鹅肝生产上	来源稍难, 不适于猪用(因用后猪活动增加, 饲料消耗增加), 另外又易于产生运动神经障碍症状, 作用时间也较短
去甲肾上腺素	兴奋管理饥饿的 α 受体	注射后立即见效	维持时间短暂
5%普鲁卡因	阻滞饱中枢活动, 摄食中枢活动乃增强	注射后立刻见效	作用短暂
5%重铬酸钾	强氧化剂及蛋白沉淀剂作用于饱中枢	来源容易	损毁范围难于局限
精氨酸	可使生长素分泌增加	来源容易	作用时间短
P-氯苯丙氨酸	使5-羟色胺降低, 从而解除了正常情况下5-羟色胺对腹外侧核摄食中枢的抑制作用	鼠脑室内注射后3天即生过食, 体重增加1—2周	维持时间也较短

VMH区缓慢微量注射。其次可经脑室或腰椎, 直接把药物注入蜘蛛膜下腔。但对注入药物的质和量均要求较高, 故国外多不采用脑内注射, 而行腹腔或肌肉注射。

二、摄食的调节

(一) 饱食中枢与摄食中枢的部位和作用

动物选择食物的机能或有关食欲的整合机能的高级机构可能属于边缘皮层, 调节摄食的神经装置, 主要位于下丘脑。法国 Camus 和 Roussy 1918年通过尸检证明了某些极度肥胖

的人有下丘脑损害。1942年 Hétherington 和 Ranson 证实用电和手术破坏大鼠的双侧下丘脑腹内侧核 (VMH) 饱中枢后, 大鼠会摄食过度, 丧失了饱的感觉, 并呈增剧性肥胖(自那时起即提出了腹内侧核饱中枢兴奋可周期地抑制腹外侧核嗜食中枢的概念)。由于手术技术的改进, Mayer 1954年用小白鼠也制造出肥胖模型。

40年代 Bal K. Anand 等的研究已指出, 下丘脑 VMH 的外侧方区域腹外侧核是保证嗜食动作、负责整合寻找食物行为、控制嗜食的中枢(即兴奋可引起饲食行为, 故又称饥饿中枢)。破

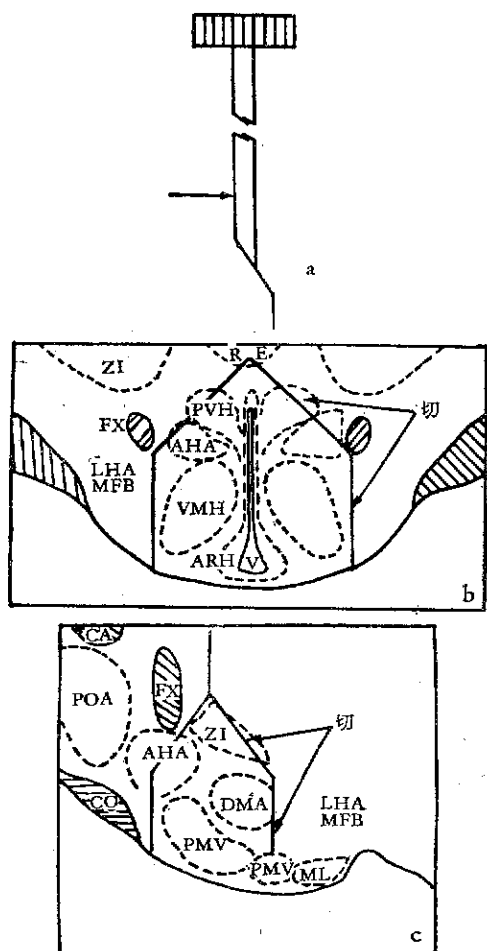


图3 下丘脑 VMH 理论切割图(矢状及额面投射图)
 (a) 转刀形状; (b) 转刀转动范围(额面图); (c)
 转刀转动范围(矢状面图)

VMH 腹内侧核; ARH 弓状核; V 脑室; PVH 旁室核; FX 穹窿; LHA 下丘脑外侧区; MFB 内侧前脑束; AHA 下丘脑前区; CO 视神经交叉; POA 视前区; CA 前联合; DMA 下丘脑背内侧核; ML 乳头体外侧核

坏该区可使动物丧失食欲。Scora D. Morrison 和 Mayer, Hobel, Epstein, Pool 等也都证明嗜食中枢的存在。因而更增强了 VMH 正常情况下周期地抑制腹外侧核(LHA)的概念。可是 Raynolds 反对以上概念。他用无线电(一兆周)射频电流刺激器电灼法拟破坏 VMH, 由于使用双相电流减少金属离子对组织的侵蚀, 加以电灼血管可以减少局部出血及热凝固引起细胞溶解的作用, 实验结果不能产生肥胖及过食。因而他认为过食是由于电化学金属离子沉积或外伤出血水肿刺激所致, 而不单纯是由于去除饱

中枢组织的缘故。

Rubin 和 Smith 也认为金属离子的沉积在产生过食中担负明显的作用。

Morgane Robinson 及 Mishkin 反对嗜食中枢的概念。Morgane Kaelber 和 Lesson 研究猫腹内侧核退变, 电镜观察很少有传出联系, 没有一根到腹外侧核去。

但 1967 年 Edward Arres 和 Mayer 找到了从饱中枢通到嗜食中枢的神经纤维, 故给下述概念提供了解剖基础: 下丘脑这两个中枢是紧密相关的, 它们所调节的不是饥饿感, 而是饱足感, VMH 可以抑制 LHA。这种认为 VMH 饱中枢与 LHA 嗜(摄)食中枢间存在相互拮抗的作用, 在电生理学中也得到证实。即在一个中枢引导单位放电, 当同时刺激另一拮抗中枢时, 所引导的单位自发电活动即见减少。

(二) 神经递质的作用

近来证明, 下丘脑内侧与外侧中枢之间在调节嗜食中尚存有神经化学性联系。

Grossman 通过埋藏痿管将 α 受体兴奋剂去甲肾上腺素晶体置于 LHA, 鼠摄食增加; 换放碳酸胆碱则抑制摄食, 增加饮水。Leibowitz 1970 年却报告, 在下丘脑中外区(穹窿附近)有控制摄食的肾上腺素能 α 饥饿及 β 饱足二种受体混合存在。在此区放置去甲肾上腺素(NE)所引起的摄食是通过 VMH 的 α 受体抑制 VMH 功能活动的结果, 并不是由于直接刺激 LHA 的 α 受体; 而此区放置 β 受体兴奋剂异丙肾肾上腺素抑制摄食乃是作用于 LHA 的 β 受体抑制了 LHA 活动的结果。酚妥拉明是 α 受体阻断剂, 故可阻断摄食; 而 β 受体阻断剂心得安则可使摄食增加, 若两者联合施用时, 则造成鼠长期不摄食。因此 α 受体是管理饥饿(摄)食, β 受体则是管理饱足感。

Margules 1969 和 1970 年提出下丘脑有与摄食有关的两套系统: α 受体摄食系, 管理基本营养供应, 不论食物好吃与否都要摄入一定量; β 受体摄食系则与味觉及挑食活动有关, 对甜的好吃食物可多吃; 苦味食物则少吃或不吃, 二者关系见表 3。

表3 下丘脑 α 受体摄食系与 β 受体摄食关系

受体兴奋或阻断剂	普通食物 (Leibowitz)	甜食 (Margules)
α 兴奋(或 β 阻断)剂	+	+
β 兴奋(或 α 阻断)剂	-	+++

注: -抑制摄食 +少量摄食 +++大量摄食

神经介质对不同种属动物摄食中枢的作用有较大差异,如 Baile 和 Forbes 1974 年报告,牛脑室注射 α 受体兴奋剂引起摄食减少; β 受体兴奋剂则可使摄食增加。

其它调节摄食的中枢神经递质有: (1) 6-OHDA (6-羟基多巴胺): 放此物于 LHA 引起摄食的作用不如 NE 明显。1972 年法国畜牧工业展览会介绍此法适用于鹅肝生产,但不适用于猪。(2) 5-HT (5-羟色胺): 正常时, 5-HT 有抑制 LHA 之作用, 故临床用抗组织胺药 Periacin 时可使食欲大增。(3) Ach (乙酰胆碱): 电刺激 LHA 引起的摄食反应可能通过 Ach 完成。因预先给予毒扁豆碱可使电刺激阈值降低。但 Grossman 的实验却相反, 在 VMH 放置阿托品可抑制摄食。(4) CAMP (环型腺苷酸): Sciorelli (1972 年把 CAMP 晶粒放入鼠 LHA, 立即引起较对照组鼠多吃一倍之反应。CAMP 增加摄食可能是通过释放 Ach 而实现的, 因可用阿托品将此作用消除。

Martin 1973 年报告, 从饿羊侧脑室抽脑室液注入饱羊脑室, 可引起后者摄食增多。Mayer 从饿猴 LHA 灌流液中也测得确有 NE, 用 NE 注入穹窿柱附近能引起摄食。故饥饿动物脑室液中的有效成分可能是 NE; 但尚不能排除 Ca^{++} , Na^{+} 或其他介质的参与。

(三) 葡萄糖稳态学说

什么东西决定着饱足感? 由于脑的唯一燃料是血糖(葡萄糖), 故推想饱足中枢内的细胞可获得的葡萄糖(G)的数量或许也调节着饥饿感。

Mayer 曾证实饱中枢含有对葡萄糖和激素(诸如胰岛素)特别敏感的细胞。他认为这些葡萄糖感受器细胞由血中摄取葡萄糖的速度决定了是否饱足中枢在活动, 而嗜食中枢安静; 或相反, 饱中枢安静, 嗜食中枢在活动。

许多不同类型的实验支持了这种葡萄糖稳态理论(Glucostatic theory)。例如大鼠, 猫和猴在摄取葡萄糖时, Bal K. Anand 发现饱中枢细胞在电学上是非常活跃的, 而嗜食中枢是非常安静的, 改变血中蛋白质或脂肪的浓度时, 不引起饱足中枢的电变化; 葡萄糖浓度的改变也不引起下丘脑其他区域的脑电变化。这些结果似均支持饱中枢是“葡萄糖感受器”的说法。但葡萄糖感受器是否可精确定位在腹内侧核尚有疑问。

动物实验还表明, 在注射了减低葡萄糖感受器摄取葡萄糖的速度的物质后, 食物摄入量增加。Mayer 使用的物质有: (1) 葡萄糖类似物, (2) 根皮苷, (3) 其它能降低血糖的物质, 如刺激胰岛素分泌的物质。

1949 Brecher, 1950 Waxler, 1954 Mayer 利用注射由重金属和葡萄糖组成的一种化合物(金硫葡萄糖)来毁坏实验鼠的葡萄糖感受器脑细胞, 此后鼠永久性地吃得过多, 并变为肥胖; 不含有葡萄糖的金硫化合物不具有这种效果。这说明葡萄糖把金载运至葡萄糖感受器, 而金属使感受器中毒。1972 年通过实验, 说明汞硫葡萄糖以同样方式发生作用, Mayer 也证实之。

(四) 恒温器和体重稳态学说

对下丘脑调节摄食的中枢, 还有恒温器学说: 即认为这些中枢神经原对体温变化敏感, 温度降低促进摄食, 温度增高时抑制摄食。进食时由于食物的特殊动力作用, 可使身体产热增加而影响摄食; 环境温度变化也影响之。

Brobeck 报告, 损毁鼠 VMH 后食量增加; 但当肥胖达一定程度后, 食量又逐渐减少, 体重在一个高水平上维持相对平衡状态。若鼠饥饿, 体重降低近于原来体重后, 则又复出现食欲, 摄食亢进, 呈现肥胖。损毁 VMH 的鼠并未完全丧失体重调节的能力, 只是体重的平衡点移到一较高水平上, 正如在发烧对体温调节中枢不过把恒温点调至较高水平一样。VMH 及 LHA 是通过调节摄食来调节体重。

(五) 饱中枢和摄食中枢的新概念

Morrison (1977)^[3] 认为下丘脑食物中枢的活动已不能理解是传统上孤立的两个简单中

枢,它们可能与中脑网状结构、苍白球、以及扁桃腺等部位有纤维束联系。管理摄食不仅是下丘脑,脑干上行纤维束和边缘系统(如杏仁核、膈区)下行纤维等也参与调节。1976 Chomiak^[6]根据对羊下丘脑腹内侧核破坏实验来看,破坏 VMH 后神经细胞发生变化的有:(1)端脑(额叶、枕叶,外侧裂水平皮层,灰质层,胼胝体上回);(2)间脑(丘脑腹侧核、连系核及腹前核,外膝体,内膝体,后联合核,上丘,下丘臂);(3)后脑的小脑体头侧叶等。因此从运动,视、嗅、听觉机能等方面看均受损害。

下丘脑结构机能复杂,它可影响机体心血管系功能^[8]、体温调节、胃肠运动及分泌,通过植物神经系统或垂体影响内分泌系统的功能,所有这些都与摄食活动有关。

(六) 遗传因素及种族因素也参与摄食的调节,在决定人和动物的肥胖上都是非常重要的。大鼠遗传性肥胖的特点是脂肪细胞既增殖又肥大,而破坏下丘脑腹内侧核只见脂肪细胞肥大。实验动物中的许多肥胖在血统上也是具有遗传性的,肥胖高血糖小鼠由遗传而得到比正常小鼠更多的脂肪细胞和更高的血糖以及胰岛素的基因。肥胖小鼠脂肪细胞代谢也显异常。

三、肥胖与内分泌变化

1. 胰岛 给动物规律地注射胰岛素可发生明显肥胖,体重增加二倍。近已证明,下丘脑损伤合并高胰岛素血症。破坏 VMH 可使动物即刻发生高胰岛素血症,不增加摄食即可造成体重增加。动物下丘脑损伤不仅表现高胰岛素血症,也表现胰岛 β 细胞增殖,而且肥大,脂肪细胞对胰岛素不敏感。胰岛素是脂肪合成所必需的,既然注射胰岛素能引起肥胖,如果下丘脑 VMH 病变合併高胰岛素血症,则肥胖可能系继发于胰岛素增加所致。若如此,则破坏胰岛可阻止肥胖发生。总之,各种类型肥胖的鼠均可合併血循环中免疫反应胰岛素 (IRI) 升高。

2. 肾上腺 过量 ACTH 及大量注射糖皮质激素均可导致肥胖。肾上腺切除可使鼠体重

降低^[9]或防止肥胖。

肥胖者皮质醇分泌及更新均增加,24 小时尿 17 羟或 17 酮类固醇均增多。当体重降至正常时,17 羟也恢复正常,但 17 酮不一定。尿中二者排泄增加仅指出皮质功能增强,由于皮质醇更新率在胖者也增加,故虽皮质醇分泌量增加,因分解率也增快,故血浆皮质醇仍可正常或反而低些。如欲排除纯系柯兴氏综合症,则尚需通过地塞咪松抑制试验。皮质醇在正常胖者,可降至正常水平;而柯兴氏病者则不然。

3. 生长素 生长素水平降低对胰岛素、精氨酸、饥饿及睡眠的反应均降低,口服葡萄糖后生长素升高较晚,且现迟钝;当体重恢复后,则生长素对胰岛素、精氨酸的反应也恢复正常。

4. 其它

(1) 性腺低下:肥胖者可能由于下丘脑控制垂体分泌的缺陷,分泌促性腺激素降低,而致不孕。放射免疫测定法也已证明之。

(2) 垂体功能低下也可参与肥胖的形成。

四、总 结

传统地简单认为下丘脑腹内侧核饱中枢与腹外侧核嗜食中枢,两者交互抑制的概念已逐渐被人所抛弃。但直至今日,在研究制作实验性下丘脑损伤性肥胖动物模型中,仍旧沿用上述简单概念,而没有更多地考虑到下丘脑以外调节摄食之因素,如环境温度、食物质量、热量、干湿度、色嗅味、含糖量及甜度、美味可口、饮食习惯、各种激素(尤其是胰岛素)、饥饿情况和供水等均影响摄食。

由于下丘脑体积小,而其中各部含的神经元性质功能又不相同,因此准确的功能定位尚较困难,报告中常有矛盾。我们在对猪的损毁饱中枢实验中,感到损毁常不可能那样局限,定位较难,电刺激法由于随刺激强度频率不同不可避免地要扩散到其邻近结构。因此在行物理性损伤以外尚需考虑结合选用较特异作用于下丘脑腹内侧核区,如用金硫葡萄糖或其它化学药物进行破坏,以达到制造下丘脑损伤实验性肥胖模型之目的。