

# 精神类疾病与肥胖的关系：催产素的作用机制

闫立新 孙秀萍 宋铭晶\*

中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室 北京 100021

**摘要:** 催产素 (OT) 在中枢神经系统中发挥重要的调节功能。催产素不仅可以调节人和动物的社会行为, 它还通过瘦素诱导的信号通路调控食欲和脂肪代谢; 催产素分泌失调可同时引发精神类疾病和代谢类疾病。催产素已经被应用于精神类疾病以及肥胖、糖尿病等代谢类疾病的研究和临床治疗中, 进一步研究催产素的功能是揭示这些疾病作用机制的重要途径。

**关键词:** 催产素; 精神类疾病; 代谢类疾病

**中图分类号:** Q955 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2018) 01-151-08

## The Correlation between Mental Disorder and Obesity —The Mechanism of Oxytocin Action

YAN Li-Xin SUN Xiu-Ping SONG Ming-Jing\*

*Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health, Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China*

**Abstract:** Oxytocin plays an important role in the central nervous system. Oxytocin can not only control social behavior of people and animals, but also regulate appetite and fat metabolism through the Leptin induced signaling pathways. Oxytocin disorder can cause mental disorder and metabolic diseases. Oxytocin has been applied to treatment of mental illness, obesity and diabetes. Further studies on oxytocin may help to reveal the mechanisms of these diseases.

**Key words:** Oxytocin; Mental disorder; Metabolic diseases

根据世界卫生组织 (world health organization, WHO) 的统计结果显示: 到 2016 年, 全球有 3.5 亿抑郁症患者, 而且女性高于男性, 抑郁症会伴随有焦虑、恐惧以及孤独等情绪。另一方面, 全球 18 岁以上的成年人的肥胖人数已经超过 6 亿, 而且世界范围内肥胖人

群还有日益增长的趋势。作为中枢神经系统中重要的神经肽, 催产素 (oxytocin, OT) 已经被应用于精神类疾病以及肥胖和糖尿病等代谢类疾病的研究与治疗中, 而且其应用前景也已经被普遍认可。催产素是丘脑的视上核 (supraoptic nucleus, SON) 和室旁核

**基金项目** 国家自然科学基金项目 (No. 31471790) 和农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室开放研究基金资助项目 (Chinese IPM1615);

\* 通讯作者, E-mail: songmj@cnilas.org;

**第一作者介绍** 闫立新, 女, 硕士研究生; 研究方向: 行为神经学; E-mail: lixinyan1992@163.com。

收稿日期: 2017-01-16, 修回日期: 2017-05-15 DOI: 10.13859/j.cjz.201801020

(paraventricular nuclei, PVN) 区催产素能神经元分泌的 9 肽分子, 催产素通过结合其他部位的催产素受体发挥相应的功能。催产素受体是 G 蛋白偶联受体, 分布于脑部下丘脑的腹内侧核、杏仁核、侧隔核、终纹床核、苍白球、室旁核、视上核、伏隔核等 (Adan et al. 1995, Ostrowski 1998, Moaddab et al. 2015) 区域。

催产素可以调节人 (*Homo sapiens*) 和其他动物的行为, 催产素失调可能会导致精神类疾病的发生和发展。催产素的表达变化与抑郁症、孤独症、焦虑症等精神类疾病的发病相关 (Tyzio et al. 2014, Tao et al. 2015, Harony-Nicolas et al. 2017)。而且母亲患有慢性抑郁症的孩子唾液催产素水平降低, 社交以及共情能力下降 (Apter-Levy et al. 2013)。

催产素还具有调控摄食和脂肪代谢的功能。室旁核 (PVN) 区的小细胞神经元分泌催产素并投射到后脑, 通过对胃肠迷走神经反射的调控达到减少摄食的作用; 视上核 (SON) 区的大细胞神经元则通过在细胞膜上大量的催产素受体参与到厌食反应的调控 (Sabatier et al. 2013)。催产素基因敲除小鼠 (*Mus musculus*) 体重增加, 其中腹部脂肪增加 40% (Camerino 2009)。催产素可以与瘦素 (leptin) 共同调控代谢。瘦素与下丘脑催产素能神经元细胞膜上的瘦素受体结合, 引发多种细胞信号级联反应 (Kwon et al. 2016), 并在下丘脑的代谢调节中枢发挥功能。瘦素可以促进特定脑区信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, Stat3) 的磷酸化, 同时发现该脑区催产素的转录水平增高, 而肥胖大鼠 (*Rattus norvegicus*) 的体重降低 (Perello et al. 2013); 而且研究发现, 长期使用催产素有助于修复瘦素信号通路并且能够治疗肥胖鼠的瘦素抵抗, 降低体重 (Altirriba et al. 2015)。

综上所述, 催产素既能调节精神类疾病, 又能调控肥胖等代谢类疾病。同时, 有些实验研究发现精神类疾病与肥胖等代谢类疾病相互影响 (Lawson et al. 2013, Tao et al. 2015)。

本文主要是阐述催产素在精神类疾病以及肥胖和糖尿病等代谢类疾病研究与治疗中的应用价值。

## 1 催产素与精神疾病

### 1.1 恐惧和焦虑

在中枢神经系统中, 杏仁核对焦虑和恐惧反应的调节具有最重要的作用。催产素作用于杏仁核有助于减弱恐惧并提高识别恐惧和积极表情的能力 (Gamer et al. 2010)。Eckstein 等 (2016) 招募健康的男性志愿者, 通过做巴浦洛夫恐怖条件反射实验发现, 在条件反射的早期阶段催产素有助于提高电反应和额皮质对条件性恐惧反应的敏感性, 在条件反射的后阶段, 催产素加快电反应的下降, 这表明催产素有助于快速适应恐惧环境, 从而消除条件性恐惧, 所以他们认为催产素为焦虑症治疗开辟了新的蹊径。Guzman 等 (2014) 证明, 外侧隔核中的催产素通路有助于加强社会交往的记忆, 但是催产素受体可以双向调节社会记忆, 参加积极的社会活动后恐惧记忆会消退, 但参加消极的社会活动后恐惧记忆会加强 (图 1)。

$\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 在中枢神经系统中是具有最重要的抑制作用的神经递质, 若是  $\gamma$ -氨基丁酸分泌紊乱, 则易导致焦虑的发生 (Bambini-Junior et al. 2014)。丙戊酸钠导致的焦虑症模型大鼠 (rats prenatally exposed to valproate, VPA) 和 *Fmr1* 基因敲除焦虑症模型小鼠 (*Fmr1* knock-out mice, FRX) 是两种焦虑动物模型, 由于  $\gamma$ -氨基丁酸信号通路从兴奋到抑制的转换, 这两种孕鼠的后代同样会产生焦虑症状。同样, 在野生型鼠产前注射催产素受体抑制剂, 发现其后代  $\gamma$ -氨基丁酸介导的信号通路的兴奋性下降, 这与 VPA 大鼠和 FRX 小鼠后代所发生的改变相似, 从而证明  $\gamma$ -氨基丁酸在围产期从兴奋到抑制的转换是由催产素受体介导的, 所以作者强调了催产素具有促进  $\gamma$ -氨基丁酸信号通路兴奋性的重要作用 (Tyzio et al. 2014, 图 1)。

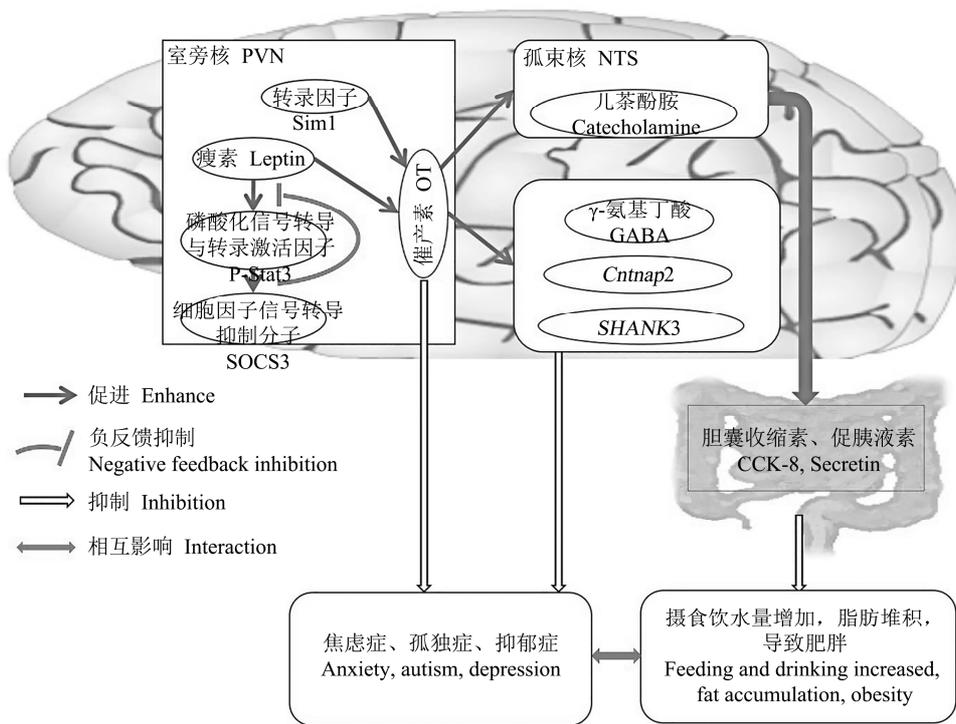


图 1 催产素调控精神类疾病与肥胖的机制图

Fig. 1 The mechanism illustration of oxytocin function in regulating mental disorder and obesity

催产素 (oxytocin, OT) 通过从室旁核 (PVN) 投射到孤束核来调控瘦素诱导的磷酸化信号转导与转录激活因子 3 (leptin—P-Stat3) 抑制肥胖的信号通路, 细胞因子信号转导抑制因子 3 (SOCS3) 可以负反馈抑制 leptin—P-Stat3, 转录因子 (Sim1) 同样具有调控 OT 转录的作用, 儿茶酚胺 (catecholamine) 作为 OT 的下游因子发挥作用。OT 可以单独调控精神类疾病。OT 可以弥补 *Cntnap2*、*SHANK3* 缺失引起的精神类疾病, OT 同样可以通过调控  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 信号通路来调控精神类疾病。精神类疾病与肥胖相互影响, OT 可以作为它们相互影响的介质。

Oxytocin can regulate leptin induced P-Stat3 to inhibit obesity through PVN project to nucleus of solitary tract (NTS). SOCS3 can inhibit leptin—P-Stat3 through feedback mechanism. Sim1 also can regulate transcription of oxytocin. Catecholamine plays a role in metabolism as downstream factor of oxytocin. Oxytocin may control mental illness by itself or supplementing the deficient of *Cntnap2* and *SHANK3* and regulating GABA. Mental illness and obesity influence each other by the oxytocin.

## 1.2 孤独症

*Cntnap2* 基因与皮质发育不良和局灶性癫痫 (cortical dysplasia and focal epilepsy, CDFE) 症状相关, 其中有 70% 的自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 患者出现 *Cntnap2* 基因遗传缺陷 (Strauss et al. 2006)。研究发现野生型小鼠的 *Cntnap2* 和催产素能神经元在室旁核 (PVN) 区共表达, *Cntnap2* 基因敲除小鼠 (孤独症小鼠) 的催产素能神经元数量明显下降, 刺激室旁核 (PVN) 区内源性

催产素能神经元的增殖或者长期给出生早期的小鼠使用外源性催产素有利于其亲社会行为的恢复, 从而治疗 *Cntnap2* 基因缺失小鼠的焦虑症, 这也是第一次有科学家直接证明孤独症相关基因与催产素之间的作用关系 (Penagarikano et al. 2015)。突触基因 *SHANK3* 突变会导致 Phelan-McDermid 综合征 (Phelan-McDermid syndrome, PMS), 而 PMS 可以引发自闭症谱系障碍 (ASD)。Harony-Nicolas 等 (2017) 研究发现敲除 *SHANK3* 基因减弱了大鼠的长期社

会识别记忆、注意力以及海马区突触重塑的功能,在 *SHANK3* 基因敲除大鼠的左侧侧脑室注射催产素后,大鼠的长期社会识别记忆、注意力以及海马区突触重塑的功能得到增强,从而证明催产素可以用来治疗由 *SHANK3* 基因突变引起的自闭症谱系障碍 (ASD) 患者。综上所述,催产素可以弥补由基因缺陷引起的精神类疾病 (图 1)。

## 2 催产素与肥胖

### 2.1 催产素在中枢神经系统发挥调控能量代谢和摄食的作用

肥胖主要是由于能量摄入和能量代谢失衡引起的,当能量摄入量大于能量代谢的时候就会导致肥胖,与中枢系统的调控紧密相关 (Morton et al. 2006)。在侧脑室或第四脑室注射催产素受体拮抗剂能够减弱瘦素对摄食的影响,减弱孤束核神经元的饱食感信号,减弱胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK-8) 的厌食效应,促进食物摄入量并增加摄食时间,缩短第一次摄食的潜伏期 (Arletti et al. 1990, Blevins et al. 2004)。研究证明,胆囊收缩素和肠促胰液素是通过催产素从室旁核投射到孤束核的通路来调控摄食和饮水功能的 (Motojima et al. 2016); 而且也有研究证明瘦素也是通过激活室旁核 (PVN) 区的催产素能神经元来支配孤束核的 (Perello et al. 2013)。Ho 等 (2014) 发现在实验大鼠的侧脑室注射催产素,大鼠的孤束核细胞 C-Fos 的表达量增加,且孤束核上儿茶酚胺的表达也增加了 10% ~ 15%,电生理实验显示,被催产素激活的 47% 孤束核儿茶酚胺神经元是催产素通过突触前机制作用的,从而使大鼠表现出明显的厌食行为,由此推断儿茶酚胺可作为催产素的下游基因在孤束核发挥厌食行为。综上所述,受各种因子的刺激后,室旁核 (PVN) 区催产素神经元被激活并释放催产素,催产素通过投射到孤束核发挥调节摄食和饮水的作用 (图 1)。

通过在肥胖 (ob/ob) 小鼠皮下注射催产素,

小鼠的体重下降,经过一周连续注射催产素,伴随着出现食物摄入量减少的现象,但是催产素处理的 ob/ob 小鼠的糖耐受性减弱,研究认为这可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴的活动增加有关,导致皮质酮和糖异生作用的增强,因此,他们认为催产素可治疗瘦素或瘦素受体缺乏和瘦素抵抗引起的肥胖 (Altirriba et al. 2014)。但是,不同于 ob/ob 小鼠,催产素处理的糖尿病 db/db 小鼠糖耐受现象增强,虽然其体重也出现下降,但是摄食量没有变化 (Plante et al. 2015)。以上实验说明,催产素有调控机体能量代谢的功能,而且催产素在治疗肥胖小鼠和糖尿病小鼠时,通过不同的机制发挥作用。

虽然以上大量研究都证明了催产素在调控能量代谢上发挥了积极的作用,但是催产素在某些时候会发挥消极的作用。Balazova 等 (2016) 研究发现尽管催产素能降低肥胖大鼠脂肪细胞的含量并且促使脂肪结合蛋白 4 和脂肪酸合成酶的表达量趋于正常化,但是催产素能够损伤肥胖大鼠的胰岛素的分泌并增加了肝三油甘脂的积累、降低了葡萄糖转运体 4 的表达,此外,催产素通过降低正常对照大鼠骨骼肌细胞胰岛素受体底物-1 的表达量,进而影响胰岛素的信号转导,因此,研究者认为催产素发挥作用受剂量和使用时间长短的影响。

### 2.2 催产素抑制肥胖的相关基因

转录因子 *Sim1* (single-minded 1) 是一个与肥胖相关的单因素基因,它在视上核 (SON) 和室旁核 (PVN) 区表达并且对视上核 (SON) 和室旁核 (PVN) 的发育具有重要的作用。*Sim1* 基因失活后,小鼠的饮水和摄食量增加,最终导致肥胖,即使是 *Sim1* 基因杂合缺失小鼠也会出现进食增多和肥胖的现象,同时这些小鼠视上核 (SON) 和室旁核 (PVN) 神经元的催产素 mRNA 和催产素的表达量都会下降,如果给这些小鼠的侧脑室注射催产素将会抑制小鼠过度饮食的现象 (Kublaoui et al. 2008, Tolson et al. 2010, 2014)。

信号转导与转录激活因子 3 (Stat3) 可以

被瘦素激活,能够通过瘦素诱导的 Stat3 细胞信号通路调控下丘脑弓状核和腹内侧核区域的功能,从而起到抑制肥胖的作用 (Bouret et al. 2004, Patterson et al. 2009)。细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 基因是 Stat3 的下游基因,受 Stat3 的调控表达,而且具有负反馈调节作用,它可以负反馈抑制 Stat3 和 JAKs 的磷酸化,从而负反馈调节 Stat3 的调控表达功能。Matarazzo 等 (2012) 给 SOCS3 基因缺失小鼠注射瘦素后发现磷酸化信号转导与转录激活因子 3 (P-Stat3) 的表达量增高,说明瘦素的信号和敏感性都得到提高并增强了下丘脑投射到孤束核的饱食信号,他们还证明催产素作为瘦素的下游因子能起到增强饱食信号的作用。以上实验结果表明,在肥胖机制的研究过程中,催产素和瘦素都发挥了调节能量代谢和抑制摄食的功能,催产素是瘦素发挥功能的中间环节,Stat3 是瘦素的下游作用因子 (图 1)。

### 3 催产素的临床研究与应用

催产素已经应用于精神疾病以及肥胖和糖尿病的临床研究与治疗。Domes 等 (2016) 临床试验发现,慢性抑郁症病人在使用剂量为 4 U 的催产素 45 min 后,在相同的时间内,他们关注兴奋表情的时间变长,关注生气表情的时间变短。临床试验发现,20 名智商正常的 ASD 患者,通过使用催产素进行连续 6 周的治疗,孤独症患者的孤独症诊断观察量表 (autism diagnostic observation schedule, ADOS) 分数下降,ACC 和 dmPFC 之间静息状态的功能连接性 (resting-State functional connectivity, rsFC) 增强,孤独症患者的社交能力得以改善 (Watanabe et al. 2015)。临床上使用催产素治疗酒精上瘾患者后,患者的社会认知能力得到提高,对酒精的欲望降低 (Mitchell et al. 2016)。然而,Dagani 等 (2016) 临床研究发现,精神分裂症患者在每天鼻吸入 40 U 的催产素后,催产素并没有对患者的症状有所改善,作者认为

其失败的原因可能与催产素的使用方式有关 (图 1)。

使用浓度为 24 U 的催产素治疗肥胖病人,经过 8 周的连续治疗,病人的体重平均下降了 9 kg (Zhang et al. 2013)。Thienel 等 (2016) 发现在同样使用浓度为 24 U 的催产素并禁食 45 min 后,与正常体重的人相比,催产素对肥胖患者的食欲具有更强的抑制作用。临床研究发现,前期糖尿病人和二型糖尿病人血清催产素水平降低 (Akour et al. 2017)。Borg 等 (2012) 发现催产素能够延长糖尿病病人胃排空的时间,但不影响病人的食欲和食量 (图 1)。

综上所述,经过使用适当剂量的催产素以及控制使用时长,可以达到治疗精神类疾病以及肥胖和糖尿病等代谢类疾病的目的。

### 4 精神类疾病和代谢的关系

Tao 等 (2015) 发现青少年抑郁症患者血清尿酸的水平显著高于正常青少年,而且 5-羟色胺的含量显著低于正常青少年,排除高嘌呤饮食和尿酸排泄的减少,血清尿酸增高是由内源性核酸代谢异常引起的,因此 Tao 等提出青少年抑郁症可能是由于大脑神经细胞 DNA 氧化受损导致的,即抑郁症也是一种代谢性疾病。Oliveira 等 (2016) 研究发现重度抑郁症患者的动脉硬化指数和铁蛋白都增加,多发性硬化症共患抑郁症患者的动脉硬化指数和铁蛋白没有变化,由此说明,代谢紊乱与重症抑郁症紧密相关,然而继发性抑郁症与代谢之间的相关性并不大。长期使用利培酮治疗孤独症病人会导致瘦素和胰岛素抵抗,从而影响血糖平衡 (Srisawasdi et al. 2017)。Lawson 等 (2013) 招募神经厌食症患者和治疗后体重恢复的神经厌食症女性患者以及健康女性,经分析发现和正常对照组相比,伴有焦虑和抑郁症的神经厌食症患者餐后催产素分泌显著增加,而体重恢复的神经厌食性患者的餐后催产素分泌显著减少,因此他们认为焦虑和抑郁症会影响内源性催产素的分泌。

综上所述,代谢疾病和精神疾病相互影响,而催产素也许是它们相互作用的介质,临床治疗应该兼顾代谢功能的调节和精神疾病的控制。

## 5 结论和展望

催产素作为一种神经肽在中枢神经系统的作用机制目前已经被广泛关注。综上所述,我们提出以下观点。1) 催产素在动物研究中的使用方式:对动物腹腔和侧脑室注射催产素或催产素受体抑制剂或使用全基因敲除鼠,虽然是之前研究催产素功能的重要手段,但是实验结果容易被干扰。因此,在动物特定脑区注射催产素或其相关基因抑制剂或在特定区域基因敲除有助于研究催产素在特定脑区的功能。2) 催产素的作用机制:虽然大量研究已经证明,经过长期使用催产素有助于修复瘦素信号通路并且能够治疗肥胖小鼠的瘦素抵抗(Altirriba et al. 2015),由上文可知催产素可以修复瘦素诱导的信号转导与转录激活因子 3 (Stat3) 信号通路,抑制肥胖,但是导致肥胖的因素很多,催产素的具体效应还不明确,催产素与瘦素之间具体的作用方式也不明确。3) 催产素用于临床治疗:催产素不仅能发挥积极的调节作用,也能产生消极影响。因此,我们要正确使用催产素,注意使用剂量以及使用时间的长短。4) 由上文可知,代谢类疾病与神经精神类疾病相互影响,并可同时发生,如果能够研究透彻催产素的作用机制,也许能够同时为代谢类疾病和精神类疾病的治疗提供借鉴。

## 参 考 文 献

- Adan R A, van Leeuwen F W, Sonnemans M A, et al. 1995. Rat oxytocin receptor in brain, pituitary, mammary gland, and uterus: partial sequence and immunocytochemical localization. *Endocrinology*, 136(9): 4022–4028.
- Akour A, Kasabri V, Boulatova N, et al. 2017. Levels of metabolic markers in drug-naive prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, 54(2): 163–170.
- Altirriba J, Poher A L, Caillon A, et al. 2014. Divergent effects of oxytocin treatment of obese diabetic mice on adiposity and diabetes. *Endocrinology*, 155(11): 4189–4201.
- Altirriba J, Poher A L, Rohner-Jeanrenaud F. 2015. Chronic oxytocin administration as a treatment against impaired leptin signaling or Leptin Resistance in Obesity. *West Indian Medical Journal*, 63(7): 721–727.
- Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, et al. 2013. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. *The American Journal of Psychiatry*, 170(10): 1161–1168.
- Arletti R, Benelli A, Bertolini A. 1990. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. *Physiology & Behavior*, 48(6): 825–830.
- Balazova L, Krskova K, Suski M, et al. 2016. Metabolic effects of subchronic peripheral oxytocin administration in lean and obese zucker rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(4): 531–541.
- Bambini-Junior V, Nunes G D, Schneider T, et al. 2014. Comment on “Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring”. *Science*, 346(6206): 176.
- Blevins J E, Schwartz M W, Baskin D G. 2004. Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size. *American Journal of Physiology Regulatory: Integrative and Comparative Physiology*, 287(1): R87–R96.
- Borg J, Ohlsson B. 2012. Oxytocin prolongs the gastric emptying time in patients with diabetes mellitus and gastroparesis, but does not affect satiety or volume intake in patients with functional dyspepsia. *BMC Research Notes*, 5(1): 148.
- Bouret S G, Draper S J, Simerly R B. 2004. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*, 304(5667): 108–110.
- Camerino C. 2009. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring)*, 17(5): 980–984.
- Dagani J, Sisti D, Abelli M, et al. 2016. Do we need oxytocin to treat schizophrenia? A randomized clinical trial. *Schizophrenia*

- Research, 172(1/3): 158–164.
- Domes G, Normann C, Heinrichs M. 2016. The effect of oxytocin on attention to angry and happy faces in chronic depression. *BMC Psychiatry*, 16: 92.
- Eckstein M, Scheele D, Patin A, et al. 2016. Oxytocin facilitates pavlovian fear learning in males. *Neuropsychopharmacology*, 41(4): 932–939.
- Gamer M, Zurowski B, Buchel C. 2010. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(20): 9400–9405.
- Guzman Y F, Tronson N C, Sato K, et al. 2014. Role of oxytocin receptors in modulation of fear by social memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(10): 2097–2105.
- Harony-Nicolas H, Kay M, Hoffmann J D, et al. 2017. Oxytocin improves behavioral and electrophysiological deficits in a novel Shank3-deficient rat. *Elife*, 6: e18904.
- Ho J M, Anekonda V T, Thompson B W, et al. 2014. Hindbrain oxytocin receptors contribute to the effects of circulating oxytocin on food intake in male rats. *Endocrinology*, 155(8): 2845–2857.
- Kublaoui B M, Gemelli T, Tolson K P, et al. 2008. Oxytocin deficiency mediates hyperphagic obesity of Sim1 haploinsufficient mice. *Molecular Endocrinology*, 22(7): 1723–1734.
- Kwon O, Kim K W, Kim M S. 2016. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cellular Molecular Life Sciences*, 73(7): 1457–1477.
- Lawson E A, Holsen L M, Santin M, et al. 2013. Postprandial oxytocin secretion is associated with severity of anxiety and depressive symptoms in anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(5): e451–e457.
- Matarazzo V, Schaller F, Nedelec E, et al. 2012. Inactivation of Socs3 in the hypothalamus enhances the hindbrain response to endogenous satiety signals via oxytocin signaling. *The Journal of Neuroscience*, 32(48): 17097–17107.
- Mitchell J M, Arcuni P A, Weinstein D, et al. 2016. Intranasal Oxytocin Selectively Modulates Social Perception, Craving, and Approach Behavior in Subjects with Alcohol Use Disorder. *Journal of Addiction Medicine*, 10(3): 182–189.
- Moaddab M, Hyland B I, Brown C H. 2015. Oxytocin excites nucleus accumbens shell neurons *in vivo*. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 68: 323–330.
- Morton G J, Cummings D E, Baskin D G, et al. 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443(7109): 289–295.
- Motojima Y, Kawasaki M, Matsuura T, et al. 2016. Effects of peripherally administered cholecystokinin-8 and secretin on feeding/drinking and oxytocin-mRFP1 fluorescence in transgenic rats. *Neuroscience Research*, 109: 63–69.
- Oliveira S R, Kallaur A P, Lopes J, et al. 2016. Insulin resistance, atherogenicity, and iron metabolism in multiple sclerosis with and without depression: Associations with inflammatory and oxidative stress biomarkers and uric acid. *Psychiatry Research*, 250: 113–120.
- Ostrowski N L. 1998. Oxytocin receptor mRNA expression in rat brain: implications for behavioral integration and reproductive success. *Psychoneuroendocrinology*, 23(8): 989–1004.
- Patterson C M, Bouret S G, Dunn-Meynell A A, et al. 2009. Three weeks of postweaning exercise in DIO rats produces prolonged increases in central leptin sensitivity and signaling. *American Journal Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(3): R537–R548.
- Penagarikano O, Lazaro M T, Lu X H, et al. 2015. Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the *Cntnap2* mouse model of autism. *Science Translational Medicine*, 7(271): 271–278.
- Perello M, Raingo J. 2013. Leptin activates oxytocin neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in both control and diet-induced obese rodents. *PLoS One*, 8(3): e59625.
- Plante E, Menaouar A, Danalache B A, et al. 2015. Oxytocin treatment prevents the cardiomyopathy observed in obese diabetic male db/db mice. *Endocrinology*, 156(4): 1416–1428.
- Sabatier N, Leng G, Menzies J. 2013. Oxytocin, feeding, and satiety. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 4: 35.
- Srisawasdi P, Vanwong N, Hongkaew Y, et al. 2017. Impact of risperidone on leptin and insulin in children and adolescents with autistic spectrum disorders. *Clinical Biochemistry*, 50(12):

- 678–685.
- Strauss K A, Puffenberger E G, Huentelman M J, et al. 2006. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *The New England Journal of Medicine*, 354(13): 1370–1377.
- Tao R, Li H. 2015. High serum uric acid level in adolescent depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 174: 464–466.
- Thienel M, Fritsche A, Heinrichs M, et al. 2016. Oxytocin's inhibitory effect on food intake is stronger in obese than normal-weight men. *International Journal of Obesity (Lond)*, 40(11): 1707–1714.
- Tolson K P, Gemelli T, Gautron L, et al. 2010. Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and oxytocin expression. *The Journal of Neuroscience*, 30(10): 3803–3812.
- Tolson K P, Gemelli T, Meyer D, et al. 2014. Inducible neuronal inactivation of Sim1 in adult mice causes hyperphagic obesity. *Endocrinology*, 155(7): 2436–2444.
- Tyzio R, Nardou R, Ferrari D C, et al. 2014. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science*, 343(6171): 675–679.
- Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, et al. 2015. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*, 138(11): 3400–3412.
- Zhang H, Wu C, Chen Q, et al. 2013. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models. *PLoS One*, 8(5): e61477.

## 《动物学杂志》第十二届编辑委员会

**名誉主编：**马 勇

**主 编：**宋延龄

**副 主 编：**赵 勇 彭景榭 孙悦华 梁 冰（常务）

**编 委：**（以姓氏笔画为序）

丁长青 马 勇 马志军 马建章 王德华 计 翔 石树群 边疆晖 刘洒发  
 孙青原 孙悦华 宋延龄 宋林生 宋昭彬 张正旺 张明海 张春光 张树义  
 张堰铭 李 明 李枢强 李保国 李春旺 李新正 杨增明 陈广文 宛新荣  
 郑光美 费 梁 赵 勇 赵亚辉 夏国良 徐宏发 桂建芳 梁 冰 彭贤锦  
 彭景榭 曾治高 蒋志刚 蒋学龙 谢 锋 戴家银 魏辅文

**编 辑：**梁 冰 尹 航