

下丘脑伏隔核外源性 GABA 对大鼠胃功能的影响及潜在机制*

王茜, 冷慧, 栾晓, 郭菲菲, 高胜利, 孙向荣, 徐璐[△]

(青岛大学基础医学院病理学与病理生理学系, 山东 青岛 266071)

[摘要] **目的:** 探讨胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体 (GLP-1R) 信号通路是否参与调控下丘脑伏隔核 (NAc) 外源性 γ -氨基丁酸 (GABA) 对大鼠胃牵张 (GD) 敏感神经元放电活动、胃运动和胃酸分泌的影响。**方法:** 采用荧光免疫组织化学法观察大鼠 NAc 内 GABA-A 受体 (GABA-AR) 和 GLP-1R 的表达; 采用单细胞外放电记录实验观察 GABA、GLP-1 及二者的受体拮抗剂对大鼠 NAc 内 GD 神经元兴奋性的影响; 于大鼠 NAc 内埋置套管并注入 GLP-1、GLP-1R 拮抗剂 exendin 9-39 (Ex9) 和 GABA-AR 拮抗剂荷包牡丹碱 (BIC), 观察大鼠胃运动和胃酸分泌的变化。**结果:** 大鼠 NAc 内 GABA-AR 和 GLP-1R 免疫反应阳性神经元共存。GABA 可抑制 NAc 内 GD 神经元的放电活动, 但该抑制效应可被 BIC 拮抗, 并被 Ex9 部分阻断。大鼠 NAc 内微量注射 GABA 可促进胃运动和胃酸分泌, 该效应可被 BIC 拮抗, 并被 Ex9 部分阻断。**结论:** NAc 外源性 GABA 可能主要通过 GABA-AR 信号通路参与大鼠胃运动、胃酸分泌及 GD 神经元兴奋性的调控; GABA-AR 信号通路的促进可被 GLP-1R 信号通路部分抑制。

[关键词] 伏隔核; γ -氨基丁酸; 胰高血糖素样肽 1; 胃牵张

[中图分类号] R338; R363.2

[文献标志码] A

doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.07.008

Effect of exogenous GABA in nucleus accumbens of hypothalamus on gastric function in rats and its potential mechanism

WANG Qian, LENG Hui, LUAN Xiao, GUO Fei-fei, GAO Sheng-li, SUN Xiang-rong, XU Luo

(Department of Pathology & Pathophysiology, School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China. E-mail: xu.luo@163.com)

[ABSTRACT] **AIM:** To investigate whether glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor (GLP-1R) signaling pathway is involved in regulating the effects of exogenous γ -aminobutyric acid (GABA) in hypothalamic nucleus accumbens (NAc) on discharge activity of gastric distension (GD) sensitive neurons, gastric motility and gastric acid secretion in rats. **METHODS:** Fluorescence immunohistochemistry was used to observe the expression of GABA-A receptor (GABA-AR) and GLP-1R in rat NAc. The single-cell discharge recording experiment was used to observe the effects of GABA, GLP-1 and their receptor antagonists on the excitability of GD neurons in rat NAc. Implantation of cannula in rat NAc and injection of GLP-1, GLP-1R antagonist exendin 9-39 (Ex9) and GABA-AR antagonist bicuculline (BIC) were performed to investigate the changes of gastric motility and gastric acid secretion in the rats. **RESULTS:** GABA-AR and GLP-1R immunoreactive positive neurons coexisted in rat NAc. GABA inhibited the discharge activity of GD neurons in NAc, but this inhibitory effect was antagonized by BIC and partially blocked by Ex9. Microinjection of GABA into rat NAc promoted gastric motility and gastric acid secretion, which was antagonized by BIC and partially blocked by Ex9. **CONCLUSION:** Exogenous GABA in NAc may be involved in the regulation of gastric motility, gastric acid secretion and GD neuron excitability in the rats through GABA-AR signaling pathway. The promotion of GABA-AR signaling pathway is partially inhibited by GLP-1R signaling pathway.

[KEY WORDS] Nucleus accumbens; γ -aminobutyric acid; Glucagon-like peptide 1; Gastric distension

[收稿日期] 2019-05-06 [修回日期] 2019-06-17

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81470815; No. 81270460; No. 81500414); 中国博士后科学基金资助项目 (No. 2018M632627); 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金资助项目 (No. BS2014YY009)

[△] 通讯作者 Tel: 0532-82991713; E-mail: xu.luo@163.com

中枢神经系统参与调节摄食和能量代谢,并且通过调节特定脑区的摄食相关肽,进而与外周器官(如胃肠道)密切联系,从而保证内环境稳态。近年来,大量研究探讨 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)对摄食及能量代谢的调控作用^[1],但较少涉及 GABA 对胃肠道的影响。

GABA 是一种广泛分布于哺乳动物体内的抑制性神经递质,其受体可根据药理特征分为 GABA-A 受体(GABA-A receptor, GABA-AR)、GABA-B 受体和 GABA-C 受体,其中 GABA-AR 为中枢神经系统内主要的抑制性受体^[2]。GABA 可活跃脑内葡萄糖代谢,促进乙酰胆碱的合成,抗惊厥,降低血压,并维护脑细胞正常功能^[2]。此外,先前已有研究表明 GABA 可能对胃肠运动具有调节作用^[3],但目前尚不清楚 GABA 受体信号通路参与调节胃运动或胃酸分泌的潜在机制。

伏隔核(nucleus accumbens, NAc)是中枢神经系统中参与调控摄食及奖励性进食的重要核团之一,与调控胃功能也密切相关^[4-5]。NAc 位于前脑底部背侧纹状体腹侧,包括核部和壳部 2 个亚区^[6]。NAc 内的 GABA 能中脊神经元可整合传递来的信息,并继续传递到基底神经节的腹侧苍白球和黑质,从而参与调控稳态平衡,尤其是对动机和情绪等相关活动所引起的摄食行为的调节^[2]。

胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是由人胰高血糖素基因编码,并由肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素,是目前发现的几种厌食性神经肽之一,因其在调节摄食及降低血糖等方面的作用而受到广泛关注^[7]。GLP-1 能神经元主要位于孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS),并可投射到进食相关的许多脑区,如 NAc 和中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)^[8]。GLP-1 还能够延缓胃内容物排空;此外,胃牵张(gastric distension, GD)刺激可使 GLP-1 能神经元兴奋^[9]。

目前尚不清楚下丘脑 NAc 外源性 GABA 对胃牵张敏感神经元的调控及其潜在机制,以及 GLP-1 受体信号通路是否参与其中。本实验旨在观察 NAc 内 GABA 对大鼠的胃运动、胃酸分泌及 GD 敏感神经元兴奋性的影响,同时探究 GLP-1R 信号通路对其调控作用。

材 料 和 方 法

1 实验动物

雄性健康 SD 大鼠(体质量为 180~220 g),购自山东省青岛市药物检验研究所,动物合格证编号为

SCXK(鲁)0013329。实验动物房温度设置为(21±3)℃,相对湿度为(60±5)%,光/暗周期为 12 h,大鼠可自由饮水进食。本实验饲养大鼠及实验方法均经青岛大学动物保护机构委员会批准,符合伦理学要求。

2 实验仪器及试剂

大鼠脑立体定位仪(Scientifica);荧光显微镜(Olympus);冰冻切片机(Kryostat 1720, Leica)。Cy3 标记的 IgG 抗体购自 Jackson ImmunoResearch; GABA、抗 GABA-AR 抗体、GABA-AR 拮抗剂荷包牡丹碱(bicuculline, BIC)、抗 GLP-1R 抗体和 GLP-1R 拮抗剂 exendin 9-39(Ex9)均购自 Sigma。

3 方法

3.1 实验分组 实验 1 采用荧光免疫组化染色法,以 10 只大鼠为实验对象,主要观察 NAc 内 GABA-AR 免疫阳性神经元及 GLP-1R 免疫阳性神经元的分布。实验 2 采用单细胞外放电记录实验,随机选取 65 只大鼠,探究微量注射 GABA、GABA-AR 拮抗剂 BIC、GLP-1 及 GLP-1R 拮抗剂 Ex9 对大鼠 NAc 内 GD 神经元兴奋性的影响。实验 3 采用胃运动实验,通过对 GLP-1R 信号通路的调控,观察 NAc 外源性 GABA 及其受体对胃运动的影响。随机选取 48 只大鼠并分为 8 组:(1)0.5 μ L 生理盐水(normal saline, NS)组;(2)0.5 μ g/0.5 μ L GABA;(3)2.5 μ g/0.5 μ L GABA;(4)5.0 μ g/0.5 μ L GABA;(5)10.0 μ g/0.5 μ L BIC 组;(6)10.0 μ g/0.25 μ L BIC + 2.5 μ g/0.25 μ L GABA 组;(7)10.0 μ g/0.5 μ L Ex9 组;(8)10.0 μ g/0.25 μ L Ex9 + 2.5 μ g/0.25 μ L GABA 组。实验 4 采用胃酸分泌实验,随机选取 48 只大鼠并分为 8 组,分组情况同实验 3。

3.2 荧光免疫组织化学染色实验 大鼠以硫代巴比妥钠(0.1 g/kg, ip)麻醉后以 4% 多聚甲醛溶液灌注固定,以冰冻切片机连续冠状切片(厚 15 μ m),-20℃冰箱避光冻存。选取具有合适的 NAc 区域部位^[10]的切片置于室温环境,加入正常羊血清避光孵育 2 h,加入抗 GABA-AR 抗体(1:500)和抗 GLP-1R 抗体(1:300),空白对照组以正常羊血清代替 I 抗,同时避光过夜处理;加入 Cy3 标记的羊抗兔抗体(1:400)室温环境避光孵育 2 h,最后以 PBS 清洗切片并防淬灭荧光封片剂封片。BX50 显微镜下观察实验结果,以 DP50 数码相机(Olympus)拍照,并以 Image-Pro Plus 6.0 专业图像分析软件进行平均吸光度分析。

3.3 脑部置管 大鼠禁食过夜,以硫代巴比妥钠(0.1 g/kg, ip)麻醉并固定于三维脑立体定位仪

(Narashige SN-3)。参照大鼠脑图谱,在 NAc(前囟 1.70 mm,旁开 0.80 mm,颅骨下 5.50 mm)内植入不锈钢导管(26 号,15 μm),内置内芯防止堵塞。内部给药套管(29 号,10 μm)经聚乙烯管(10 cm)与微量注射器连接以便注射药物。大鼠术后连续 3 d 腹腔注射 8×10^4 U 青霉素防止感染,单笼饲养恢复 7 d 再行后续实验。

3.4 电生理实验 大鼠禁食过夜,以腹腔注射 10% 水合氯醛(100 mg/kg)麻醉,沿其腹中线行一纵行切口,胃底行一小切口并取出胃内容物。乳胶球囊(3~4 cm)通过切口插入胃腔并连接于聚乙烯管,结扎固定于切口边缘,关闭腹腔。球囊充盈后的体积大于胃膨胀的容积,以此作为 GD 刺激。GD 刺激时,向球囊内以每秒 0.5 mL 的速度充入 3~5 mL 温水(37 $^{\circ}\text{C}$)。

腹部手术后,大鼠俯卧位固定于脑立体定位仪。充分暴露大鼠颅骨后用牙科钻钻一小洞,切开硬脑膜并暴露脑组织,滴加温琼脂(3%生理盐水)以保护神经元稳定性。在脑立体定位仪引导下,用液压推进器将事先拉制的 5 管玻璃微电极(尖端直径 10~20 μm ,电阻 5~15 M Ω)垂直置于 NAc(位置如前)。记录电极充以 0.5 mol/L 乙酸钠和 20 g/L 的滂胺天蓝,用于神经元放电记录。另外 4 管根据分组情况分别充以 NS、GABA(10 nmol/L)、GLP-1(15 nmol/L)、BIC(20 nmol/L)或 Ex9(20 nmol/L)。在 NAc 内微量注射 GABA(10 nmol/L),观察 GABA 对 NAc 内 GD 神经元放电活动的影响;待神经元放电活动恢复,预先微量注射 BIC(20 nmol/L)或 Ex9(20 nmol/L)后再次微量注射 GABA,观察 GABA 所诱导放电效应的改变。以 MEZ-8201 型微电极放大器将所得电信号经输入 VC-11 双道示波器,进行放电频率处理与分析(SUMP-PC 生物信号系统)。神经元兴奋或抑制指标为放电频率变化率超过 20%,依据其放电频率升高或降低,将 GD 敏感神经元进一步分为胃牵张兴奋(GD-E)神经元和胃牵张抑制(GD-I)神经元。

3.5 胃运动的测定 选择脑部置管的大鼠,术前大鼠禁食 18 h,硫代巴比妥钠(0.1 g/kg,ip)麻醉后,沿大鼠环形肌方向在距幽门 0.5 cm 处缝合嵌入应力传感器。术后大鼠经 7 d 恢复期,无疼痛或应激反应再行后续实验。以胃运动生理记录仪(3066-23,四川成都精密仪器公司)收集并记录大鼠胃收缩幅度及频率。注药前记录稳定 30 min,注药后再记录 60 min。

胃收缩幅度或频率变化率(%) = (注射药物后幅度或频率 - 注射药物前幅度或频率) / 注射药物后幅度或频率 $\times 100\%$ 。

3.6 测定胃酸分泌量 大鼠禁食 16 h 后,腹腔注射硫代巴比妥钠(0.1 g/kg)进行麻醉。沿大鼠腹部中线放置双腔插管,结扎贲门及幽门处。在 0.5 h 内,收集 5 mL 灌流液,并计算其中的胃液排出量,以此作为基础胃酸分泌量。通过自动滴定仪(COM-2500,Hiranuma Sangyo)用 100 mmol/L 氢氧化钠滴定灌流液直至 pH 值为 7.0。pH 值以 pH 计(Thermo Fisher Scientific)测量。总酸产量(μEq) = 滴定酸度(mL) $\times 2 \times 10$ 。

3.7 组织学检验 细胞外放电记录实验结束后,微电极接阴极,无关电极接阳极,50 μA 的直流电通电 20 min,使电极内滂胺天蓝以微电泳形式进入脑组织并标记电极所在部位。4% 多聚甲醛溶液灌注固定并快速断头取脑,甲醛溶液内浸泡 2 d,连续冠状 50 μm 切片,以中性红染色并检查电极记录位置,舍弃位置不符的实验数据。

4 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析。实验结果表示为均数 \pm 标准差(mean \pm SD)。两独立样本间比较采用 *t* 检验。多样本均数比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用的 Bonferroni 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 NAc 内 GABA-AR 和 GLP-1R 的表达

为探讨 GABA 或 GLP-1 是否能通过其受体激活 NAc 神经元,观察在 NAc 中 GABA-AR 或 GLP-1R 的表达。荧光免疫组织化学结果显示,大鼠 NAc 可见 GABA-AR(图 1A)或 GLP-1R(图 1B)免疫阳性神经元,且部分神经元呈 GABA-AR 和 GLP-1R 抗体双染现象,见图 1C。经 Image-Pro Plus 6.0 专业图像分析软件计数可得,在 NAc 内 GABA-AR 平均吸光度值为 0.487 ± 0.024 ,GLP-1R 平均吸光度值为 0.418 ± 0.019 ,双染平均吸光度值为 0.198 ± 0.013 ,提示 NAc 可能为 GABA 或 GLP-1 的作用位点之一。

2 GABA 对大鼠 NAc 内 GD 神经元放电活动的影响

在 65 只大鼠的 NAc 中共记录到 164 个神经元的自发放电活动,其中有 119 个(119/164,72.56%)神经元对 GD 刺激有反应。在这 119 个神经元中,78 个为 GD-E 神经元,41 个为 GD-I 神经元。

为观察 GABA 对大鼠 NAc 内 GD 神经元放电活动的影响,于 NAc 内微量注射 GABA。在 78 个 GD-E 神经元中,有 47 个神经元的放电频率从 (3.84 ± 0.09) Hz 降低到 (1.15 ± 0.05) Hz ($P < 0.05$),平均降低 $(70.05 \pm 20.21)\%$;在 41 个 GD-I 神经元中,有

27 个神经元的放电频率从 (3.81 ± 0.14) Hz 下降到 (1.13 ± 0.05) Hz ($P < 0.05$), 平均下降 $(70.34 \pm 21.71)\%$, 见图 2、表 1。

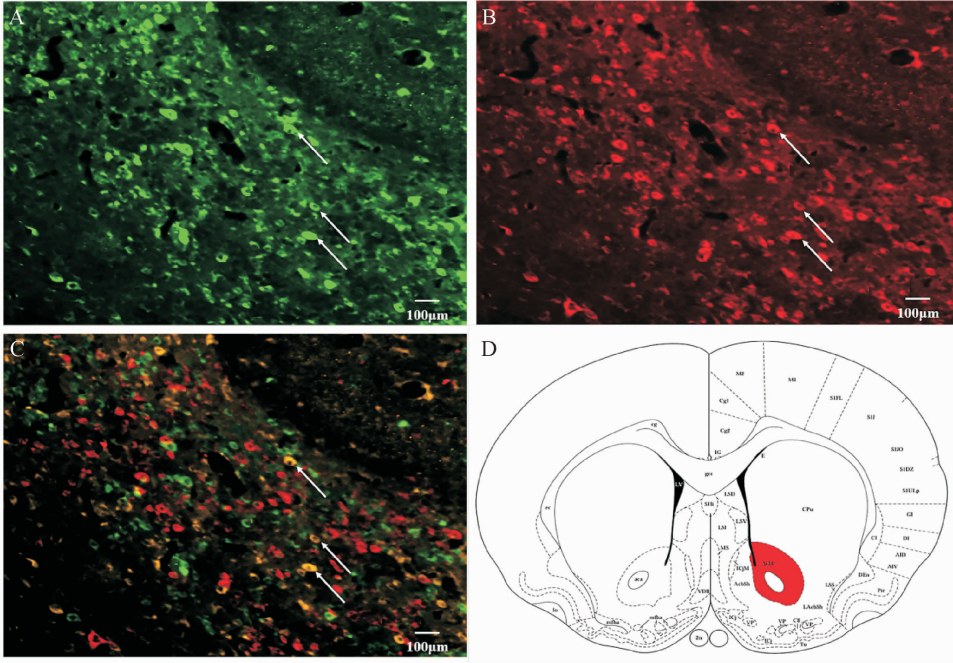


Figure 1. GABA-AR and GLP-1R immunoreactive neurons in the NAc. A; GABA-AR immunoreactive neurons in the NAc; B; GLP-1R immunopositive neurons in the NAc; C; two-receptor dual-labeled neurons in the NAc; D; the position of the mouse brain map is displayed, and the red part indicates NAc. The scale bar = 100 μ m.

图 1 NAc 中 GABA-AR 和 GLP-1R 免疫阳性反应神经元

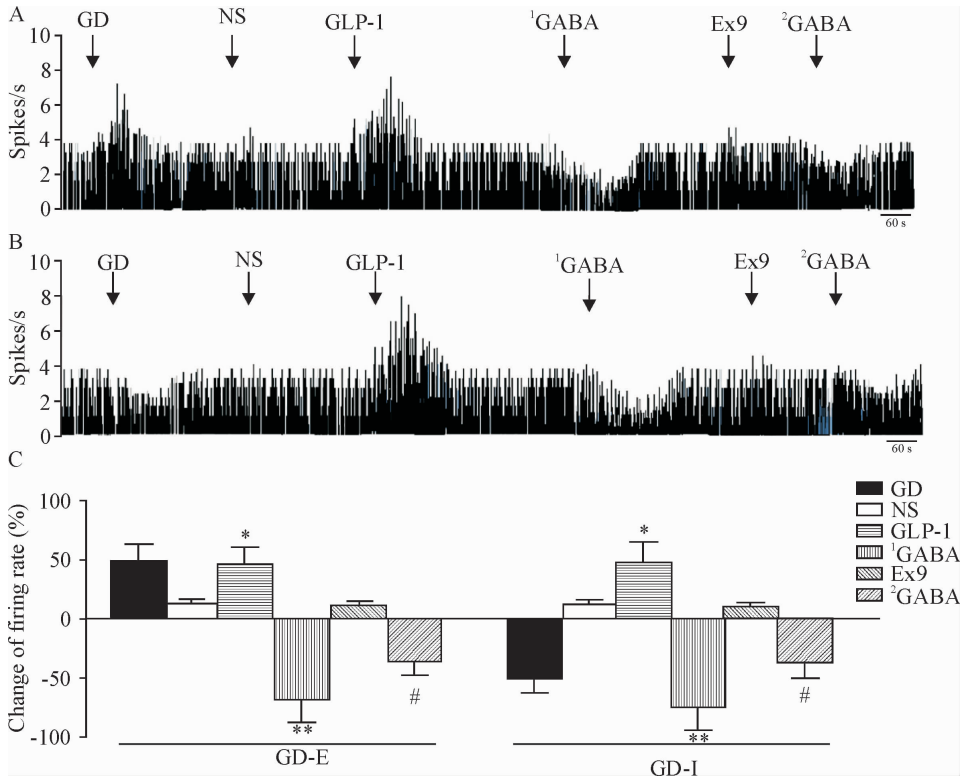


Figure 2. The effect of microinjection of GABA on the discharge activity of GD neurons in the NAc. A; GD-E neurons; B; GD-I neurons; C; GD neuron discharge rate changes. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS group; # $P < 0.05$ vs ¹GABA group.

图 2 NAc 微量注射 GABA 对 GD 神经元放电活动的影响

表 1 GABA 对大鼠 NAc 内 GD 神经元放电活动的影响

Table 1. The effect of GABA on the discharge activity of GD neurons in rat NAc

Neuron	n	GABA responsiveness		
		Inhibitory	Excitatory	Unresponsive
GD-E	78	47(60.25%)	19(24.36%)	12(15.38%)
GD-I	41	27(65.85%)	9(21.95%)	5(12.19%)

GD-E: gastric distension excitation; GD-I: gastric distension inhibition.

为了进一步探究参与该过程的受体信号通路,本研究应用了 GABA-A 受体拮抗剂 BIC 和 GLP-1 受体拮抗剂 Ex9, 观察两者对 GABA 效应的影响。大鼠 NAc 预先微量注射 BIC 或 Ex9, GABA 对 GD 神经元放电频率的抑制作用可被 BIC 完全阻断($P < 0.05$), 或被 Ex9 部分拮抗($P < 0.05$), 提示 GABA 对 GD 神经元放电活动的影响作用可能主要依赖于 GABA-A

受体信号通路,且该过程涉及 GLP-1 受体信号通路; 而单独注射 BIC 对 NAc 内 GD 神经元的放电活动没有明显影响($P > 0.05$), 见图 2(BIC 部分未显示)。

3 NAc 微量注射 GABA 对大鼠胃运动的影响

在胃运动曲线稳定的情况下,向 NAc 微量注射不同浓度的 GABA。结果表明,GABA 可明显增加胃收缩幅度和频率,且呈剂量依赖关系($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见图 3。注射 GABA 后 3 min 左右,大鼠胃收缩幅度和频率在 8 ~ 13 min 左右达到最大值。大鼠 NAc 微量注射 GABA (2.5 μg) + BIC (10.0 μg),或 GABA(2.5 μg) + Ex9 (10.0 μg),BIC 可显著降低 GABA 对胃运动的兴奋作用($P < 0.01$),而 Ex9 可部分减弱 GABA 诱导的胃运动($P < 0.05$),见图 3。这提示 NAc 内 GABA-AR 或 GLP-1R 信号通路在 NAc 对胃运动的调节中起重要作用。NS、BIC 和 Ex9 对胃运动无明显影响。

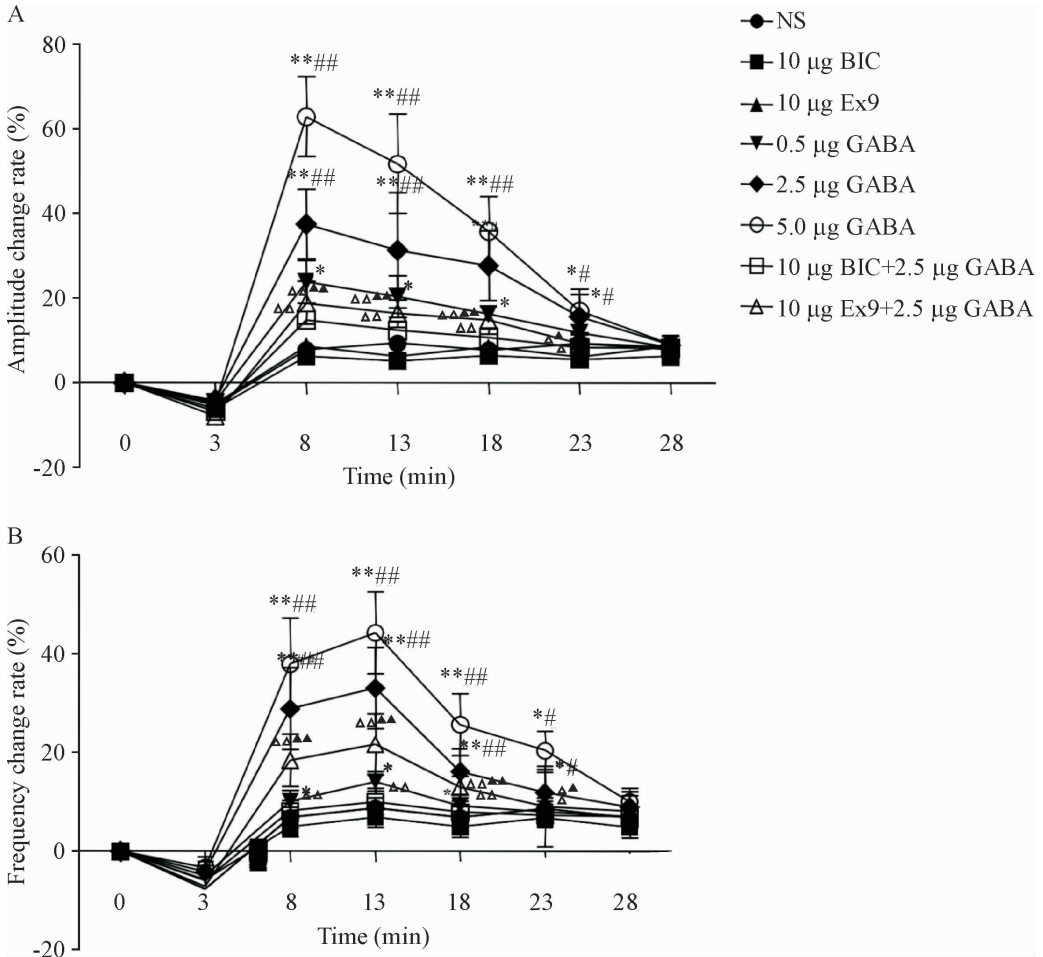


Figure 3. The effects of GABA microinjection into NAc on gastric motility. A: the rate of change in gastric motion amplitude; B: the rate of change in gastric motion frequency. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS group; # $P < 0.05$, ### $P < 0.01$ vs 0.5 μg GABA group; Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ vs 2.5 μg GABA group; \blacktriangle $P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle$ $P < 0.01$ vs 10.0 μg Ex9 group.

图 3 NAc 内微量注射 GABA 对胃运动的影响

4 NAc 微量注射 GABA 对大鼠胃酸分泌的影响

与 NS 组相比,NAc 微量注射 GABA,大鼠胃液量和胃酸输出量均明显升高,且呈剂量依赖性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见图 4。而大鼠 NAc 微量注射 GABA(2.5 μg) + BIC(10.0 μg),或 GABA(2.5 μg) + Ex9(10.0 μg),BIC 可显著降低 GABA 诱导的胃酸

分泌增加($P < 0.01$),Ex9 可部分拮抗 GABA 诱导的胃酸分泌增加,pH 值高于 2.5 μg GABA 组($P < 0.05$),见图 4。这提示 GABA 可通过 GABA-AR 信号通路影响胃酸分泌,其调控过程涉及 GLP-1 受体信号通路。NS、BIC 和 Ex9 对胃酸分泌无明显影响。

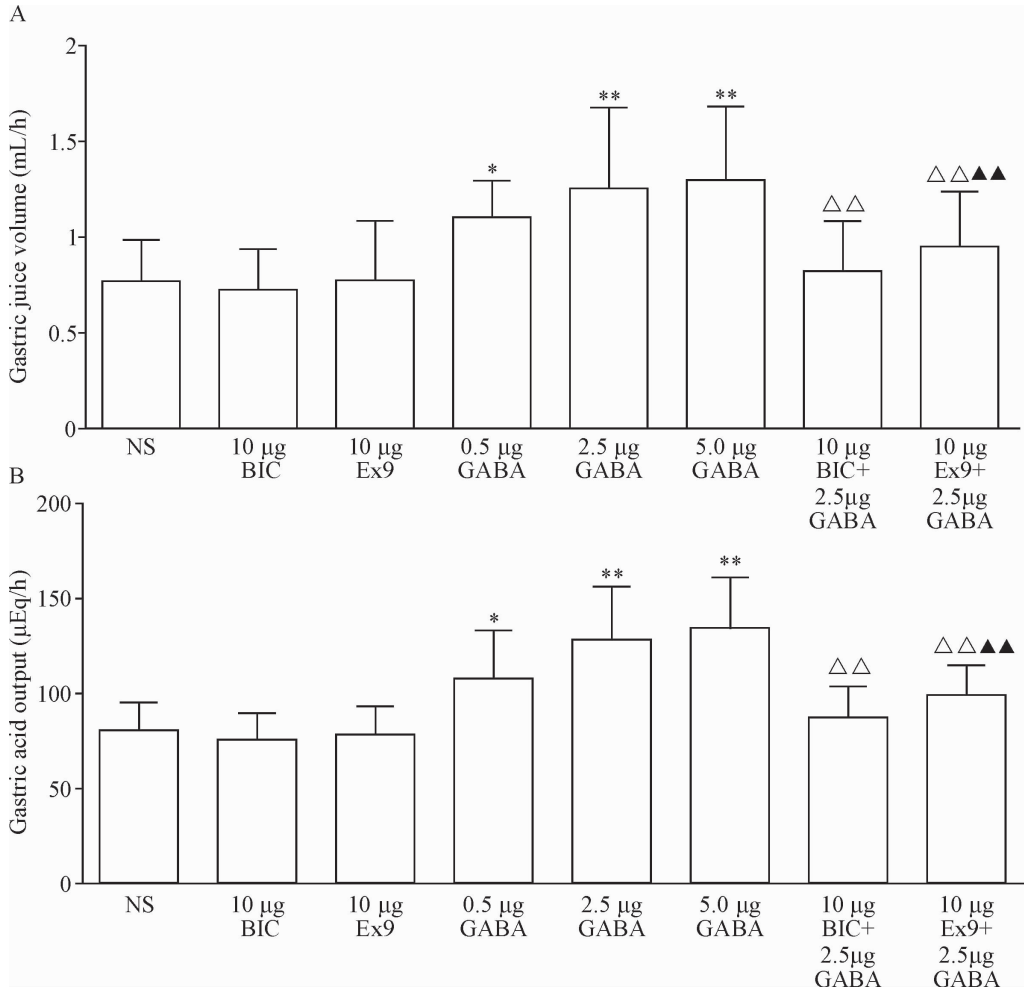


Figure 4. The effects of GABA microinjection at different concentrations in the NAc on gastric acid secretion. A: gastric juice volume; B: gastric acid output. Mean \pm SD. $n = 3$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS group; $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ vs 2.5 μg GABA group; $\blacktriangle\blacktriangle$ $P < 0.01$ vs 10.0 μg Ex9 group.

图 4 NAc 内微量注射不同浓度 GABA 对胃酸分泌的影响

讨 论

胃牵张刺激是一种可以引起胃部肌肉被动牵张,并刺激胃部传入神经信号的传递,进而对神经系统诱导的摄食行为产生负反馈调节的刺激活动^[11]。各种动物实验均证实,表达于特定脑核^[12]的各个神经肽可参与调控胃运动、胃酸分泌以及胃排空。已有研究报道,NAc 可以参与中枢神经系统对能量平衡和胃肠功能的调控^[13]。确切地说,在脑-胃肠轴之间复杂的相互作用中,NAc 可参与中枢神经系统对胃肠道内传入和传出信息的整合,并通过对各种神

经肽的调节进而参与调控胃肠功能。本研究发现,大鼠 NAc 内存在 GD 反应性神经元,这些神经元同时也对 GLP-1 敏感,GLP-1 使 NAc 内部分 GD-E 神经元和 GD-I 神经元的放电频率增加。

GABA 是脑内重要的抑制性递质,在 NAc 中具有其特殊的促摄食作用^[13]。据先前的研究结果,GABA 神经元可参与胃肠功能的调节^[14]。在大鼠 NAc 中微量注射 GABA 可促进大鼠胃运动,且 GLP-1R 拮抗剂 Ex9 可部分减弱该促进作用。因此,外源性 GABA 在 NAc 中可能具有一定的兴奋性促胃运动作用,且主要通过 GABA-AR 信号通路来调节该过

程,并且 GLP-1R 信号通路也可能参与这一调控过程。通过荧光免疫组织化学染色观察到 GABA-AR 和 GLP-1R 免疫反应神经元在大鼠 NAc 中的共表达,这与先前研究结果一致^[15],表明 NAc 是 GABA 和 GLP-1 共同的作用位点之一。

GLP-1 及其受体信号通路在维持能量平衡中起着重要的生理作用^[16]。目前研究发现,脑室内注射 GLP-1 受体拮抗剂可增加摄食量^[17]。若通过 RNA 干扰诱导 NTS 中 GLP-1 的前体胰高血糖素 mRNA 下调,则会引起暴饮暴食和体重增加的现象^[18]。此外,已有研究发现,NAc 内 GLP-1 受体的激活可增加谷氨酸能 AMPA/kainate 信号,从而抑制摄食行为^[19]。本研究中大鼠 NAc 内注射 GABA 可增强胃运动和胃酸分泌,而 GLP-1 受体拮抗剂可部分拮抗该效应,据此推测外源性 GABA 对胃运动和胃酸分泌起作用的潜在机制可能涉及 GLP-1 受体信号通路。

综上所述,NAc 中 GABA 通过调控 GD 神经元的放电活动参与胃传入信号的调控;还可增加胃动力和胃酸分泌,此为影响胃部传出信号的结果;且中枢 GLP-1R 信号也参与该调节过程;此外,经荧光免疫组织化学染色证实,NAc 内 GABA-A 受体和 GLP-1 受体共染。总之,GLP-1 受体信号通路参与调节 NAc 内 GABA-A 受体信号通路对胃肠道传入及传出信息的处理及调控。

[参 考 文 献]

- [1] 雷琦,闫剑群,施京红,等. GABA 在摄食和味觉机制中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(19): 1906-1911.
- [2] Diana A, Pillai R, Bongioanni P, et al. Gamma aminobutyric acid (GABA) modulators for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1:CD006049.
- [3] Brekke E, Morken TS, Sonnewald U. Glucose metabolism and astrocyte-neuron interactions in the neonatal brain [J]. Neurochem Int, 2015, 82:33-41.
- [4] Zhu Y, Wienecke CF, Nachtrab G, et al. A thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence [J]. Nature, 2016, 530(7589):219-222.
- [5] Gao S, Guo F, Sun X, et al. The inhibitory effects of nesfatin-1 in ventromedial hypothalamus on gastric function and its regulation by nucleus accumbens [J]. Front Physiol, 2017, 7:634.
- [6] 王芬芬,沈杰,张吉翔. MicroRNAs 与可卡因成瘾关系的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(1): 181-185.
- [7] Dossat AM, Lilly N, Kay K, et al. Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake [J]. J Neurosci, 2011, 31(41): 14453-14457.
- [8] Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake [J]. Endocrinology, 2012, 153(2): 647-658.
- [9] Vrang N, Phifer CB, Corkern MM, et al. Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP-1/2-containing neurons [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 285(2): R470-R478.
- [10] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates [M]. 6th ed. San Diego: Academic Press, 2007.
- [11] Min DK, Tuor UI, Chelikani PK. Gastric distention induced functional magnetic resonance signal changes in the rodent brain [J]. Neuroscience, 2011, 179:151-158.
- [12] Oshima T, Miwa H. Functional gastrointestinal disorders and acid secretion [J]. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi, 2016, 113(10):1682-1691.
- [13] Dossat AM, Diaz R, Gallo L, et al. Nucleus accumbens GLP-1 receptors influence meal size and palatability [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304(12): E1314-E1320.
- [14] McMenamin CA, Travagli RA, Browning KN. Inhibitory neurotransmission regulates vagal efferent activity and gastric motility [J]. Exp Biol Med, 2016, 241(12):1343-1350.
- [15] Sachidanandan D, Reddy HP, Mani A, et al. The neuropeptide orexin-A inhibits the GABA_A receptor by PKC and Ca²⁺/CaMKII-dependent phosphorylation of its β₁ subunit [J]. J Mol Neurosci, 2017, 61(4):459-467.
- [16] 郭冰冰,蒋新液,裴晶晶,等. 谷氨酰胺对高脂饮食诱导 C57BL/6J 小鼠肥胖和胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(9):1720-1723.
- [17] Werner U. Effects of the GLP-1 receptor agonist lixisenatide on postprandial glucose and gastric emptying: preclinical evidence [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(1):110-114.
- [18] Barrera JG, Jones KR, Herman JP, et al. Hyperphagia and increased fat accumulation in two models of chronic CNS glucagon-like peptide-1 loss of function [J]. J Neurosci, 2011, 31(10):3904-3913.
- [19] Mietlicki-Baase EG, Ortinski PI, Reiner DJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation in the nucleus accumbens core suppresses feeding by increasing glutamatergic AMPA/kainate signaling [J]. J Neurosci, 2014, 34(20): 6985-6992.