

2018

读书报告

报告人：胡俊仪

时间：2018.8.18

RESEARCH ARTICLE

Impact of Orexin-A Treatment on Food Intake, Energy Metabolism and Body Weight in Mice

Anne Blais^{1*}, Gaëtan Drouin¹, Catherine Chaumontet¹, Thierry Voisin², Anne Couvelard², Patrick Christian Even¹, Alain Couvineau²

1 UMR Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire, AgroParisTech, INRA, Université Paris-Saclay, Paris, France, **2** INSERM U1149/ Inflammation Research Center (CRI), Paris-Diderot University, DHU UNITY, Faculté de Médecine Site Bichat, 16, rue H. Huchard, Paris, France

* blais@agroparistech.fr

目 录

1

背景介绍

2

研究方法和思路

3

研究内容和结果

4

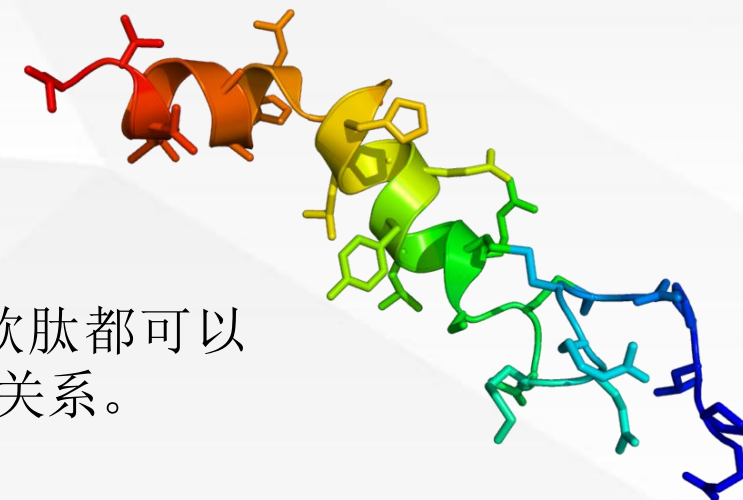
讨论和思考

5

结论

01

背景介绍



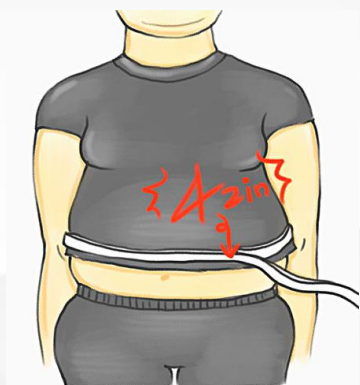
调节饮食

向脑室内注射或者直接向外侧下丘脑中注射食欲肽都可以增加啮齿类动物的摄入量，并且有一定的剂量—反应关系。



血糖调节

食欲素与血液中葡萄糖、甘油三酯含量密切相关。动物试验结果显示食欲肽不仅可以抑制肠内葡萄糖的吸收，还可以影响胃排空时间。



调节脂代谢

Orexin-A (OXA) 最近被证明对脂质代谢有直接的影响。OXA通过刺激3t3-11脂肪细胞的葡萄糖摄取，增加的能量摄入被储存为脂质（三酰基甘油），从而增加脂肪生成。

目的和意义

Orexin-A是有33个氨基酸组成的下丘脑神经肽，它调节的生理功能包括睡眠/觉醒周期，能量平衡，奖励机制和药物成瘾。Orexin-A治疗也被证明可以减少异体移植的裸鼠的肿瘤发展。本研究的目的是在健康的小鼠身上探索Orexin-A对能量代谢的影响。用生理方法来评价Orexin-A对食物摄取模式、能量代谢和机体脂肪的影响及部分脑神经肽和受体的表达。

02

研究方法思路

实验对象:

16只8周大的雌性小鼠，在12/12 h的光/暗周期下饲养。饲喂10周后分成了两组。对照组腹腔注射生理盐水（CT），实验组腹腔注射orexin-A（OxA），6周后，麻醉，心脏取血。取下丘脑、肝脏、子宫、脾脏、肾脏和胰腺、白色脂肪组织、肩胛间褐色脂肪组织（BAT）和肌肉和骨骼，并称重。



16只8周大的雄鼠

腹腔注射Orexin-A和生理盐水

脑部组织

外周组织

1.检测食欲素对小鼠生长指标的影响。

2.检测食欲素对能量消耗的影响。

3.检测食欲素A对糖代谢的影响

4.检测胰腺中是否存在OxA受体。

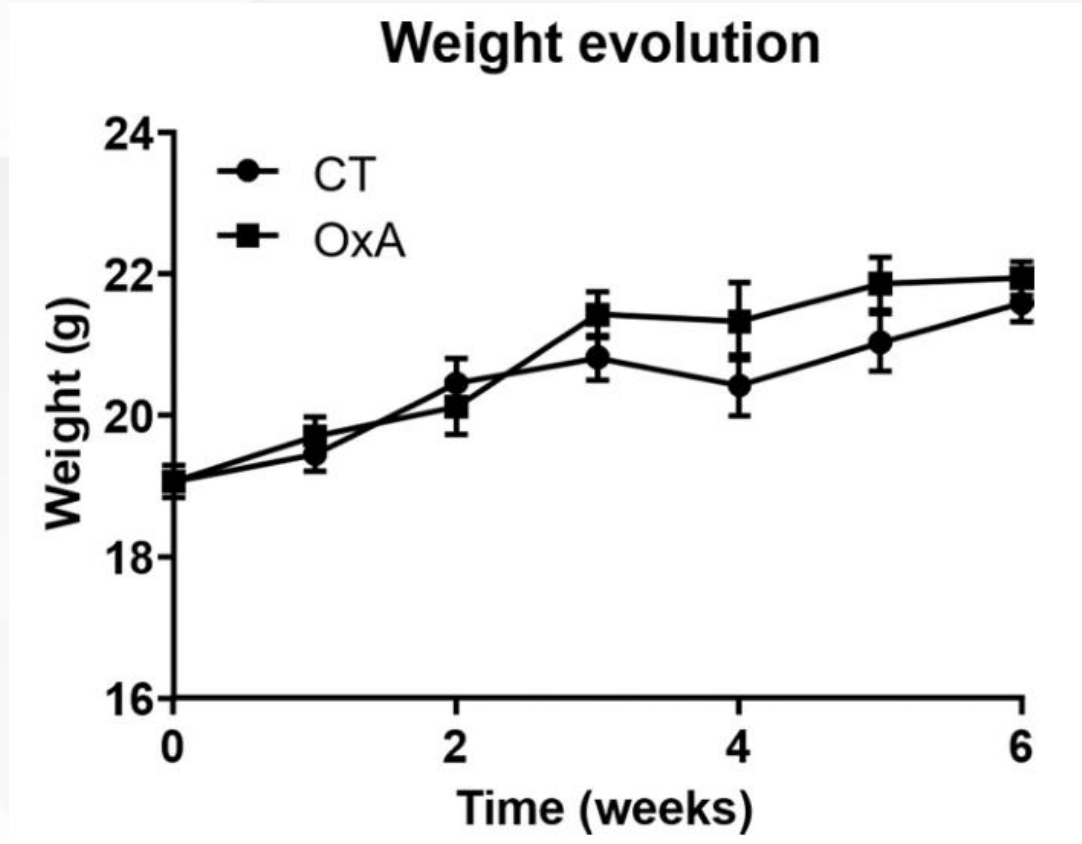
5.检测食欲素对下丘脑摄食基因mRNA表达的影响。

Orexin-A对能量代谢的影响

03

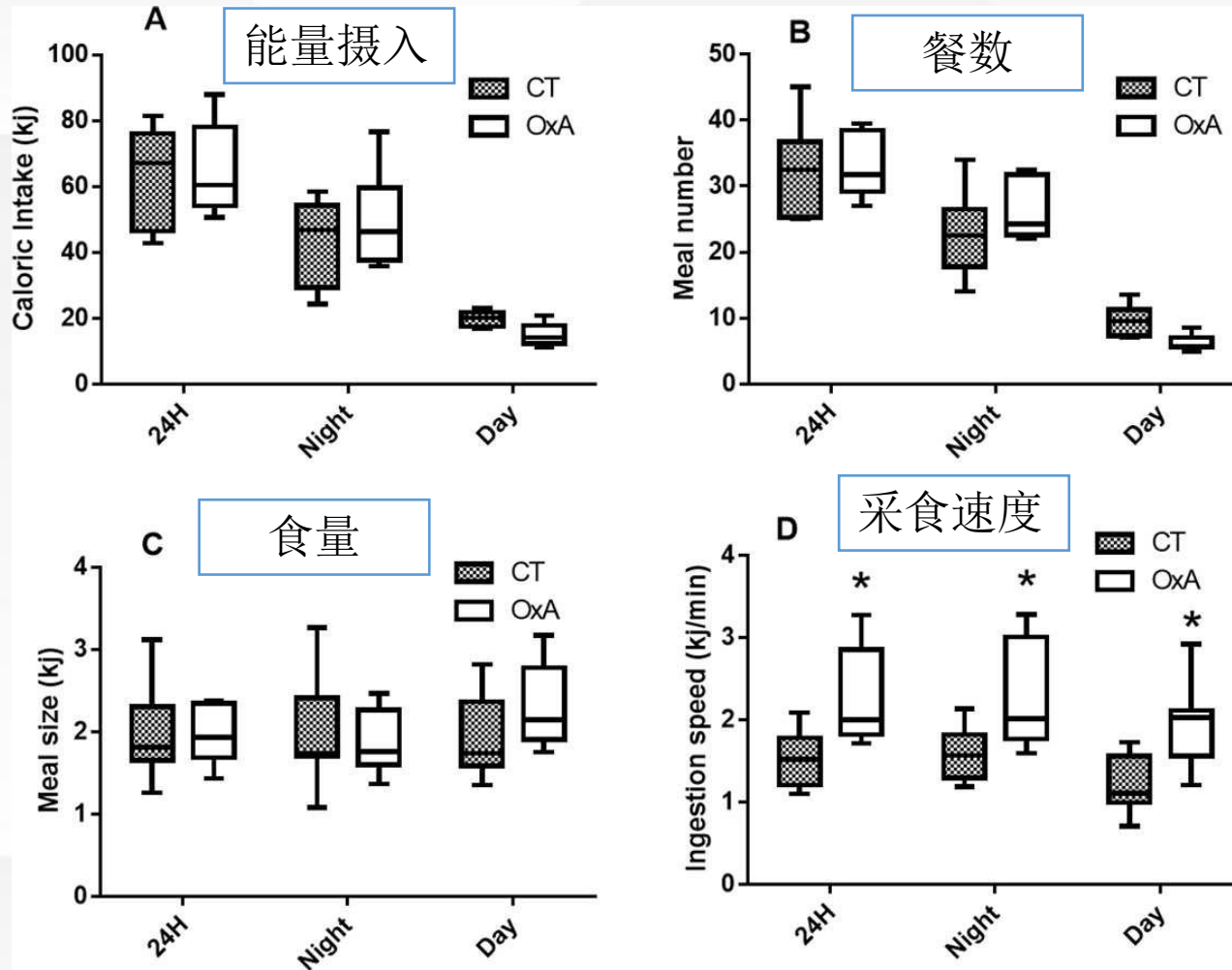
研究内容和结果

1、 Effect of orexin-A on food intake, body weight gain and, body composition



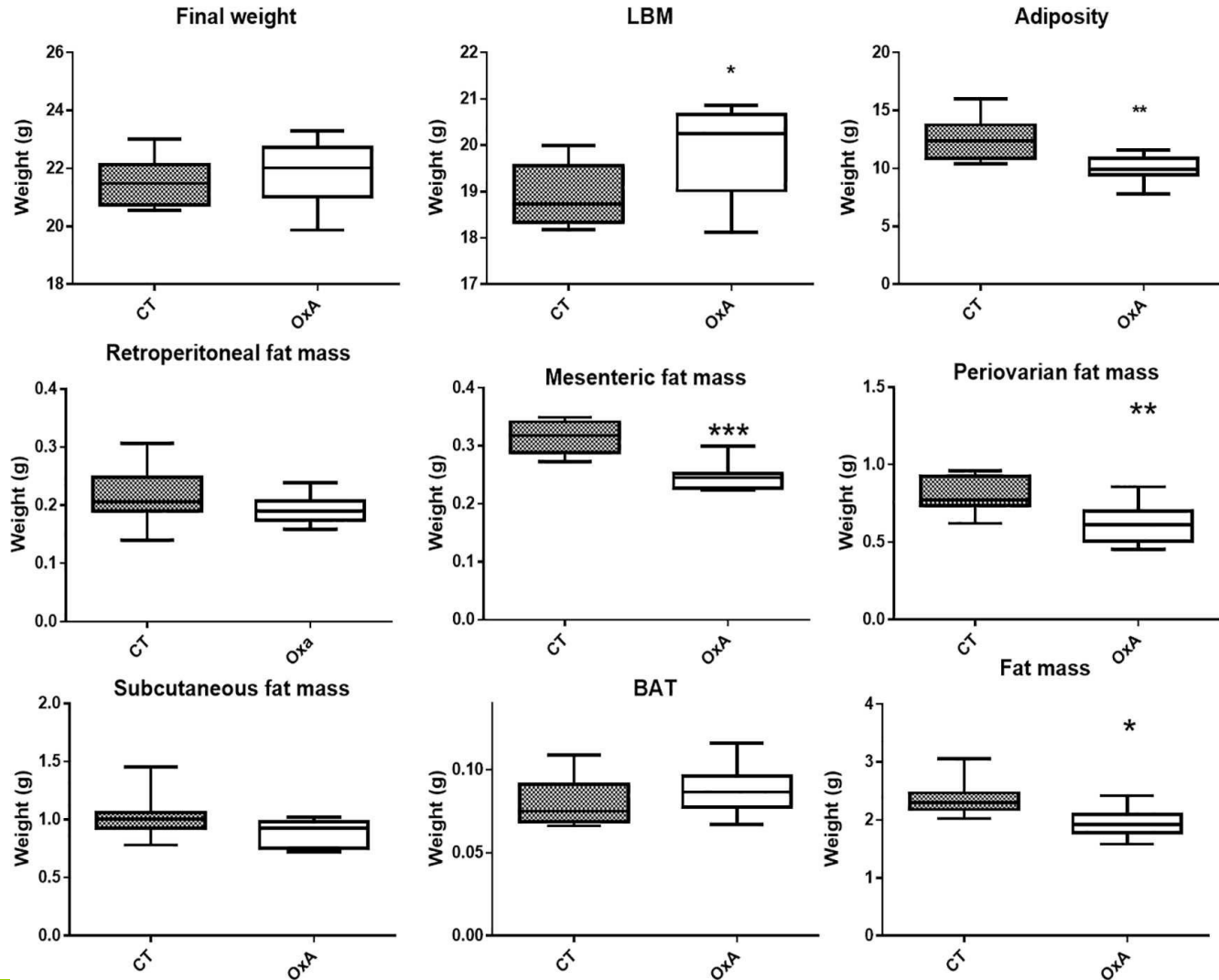
注射Orexin-A不影响小鼠体重增加。

1、Effect of orexin-A on food intake, body weight gain and, body composition



注射orexin-A不影响体重的增加是因为对照组和orexin-A注射组小鼠的总能量摄入相同。此外，两组的餐数和食量都是相似的。注射orexin-A所调节的唯一参数是食物摄取速度。

1、Effect of orexin-A on food intake, body weight gain and, body composition



Orexin-A注射不影响体重，但增加小鼠的瘦体重（LBM）并减少脂肪量。对脂肪组成的详细分析显示卵巢和肠系膜脂肪的减少，而腹膜后的脂肪和皮下脂肪量没有受到影响。

1、Effect of orexin-A on food intake, body weight gain and, body composition

Table 2. Body composition of the control and orexin-A-treated mice (values are in g).

	CT (Mean±SEM)	OxA(Mean±SEM)
Initial weight	19.04 ± 0.24	19.06 ± 0.26
Final weight	21.6 ± 0.76	21.93 ± 0.68
Delta weight	2.54 ± 0.20	2.58 ± 0.39
Carcass	6.98 ± 0.29	7.35 ± 0.44
Skin	2.13 ± 0.17	2.40 ± 0.19
Uterus	0.084 ± 0.011	0.092 ± 0.013
Liver	0.914 ± 0.045	0.901 ± 0.087
Spleen	0.103 ± 0.010	0.120 ± 0.022
Intestine	1.187 ± 0.121	1.108 ± 0.113
kidney	0.243 ± 0.013	0.252 ± 0.011

Values are means ± SEM, n = 8.

这些结果表明，脂肪组织对orexin-A很敏感，注射orexin-A显著减少了机体脂肪含量。

2、 Effect of orexin-A on the components of energy expenditure

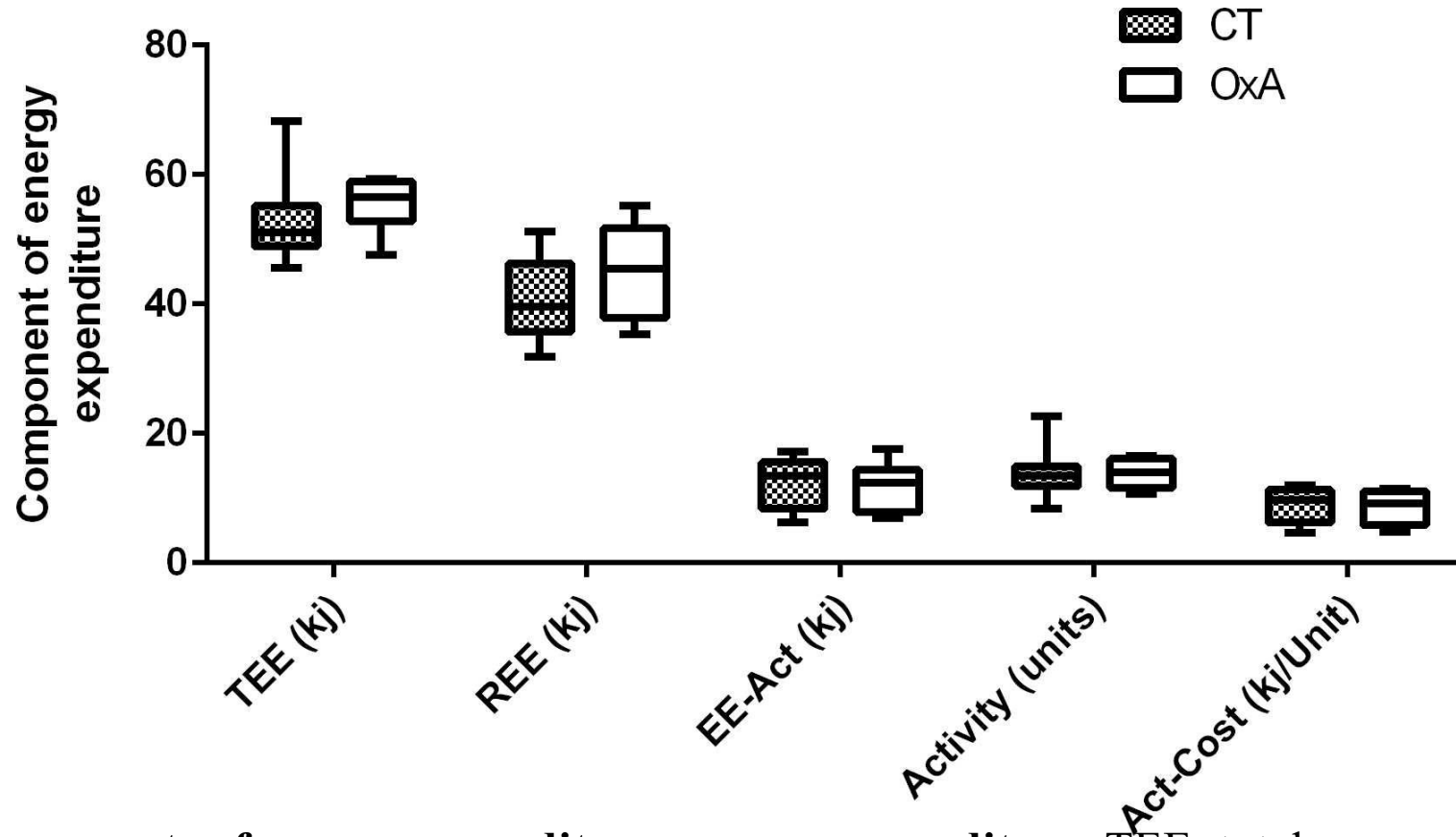


Fig 4. Components of energy expenditure: energy expenditure. TEE: total energy expenditure, REE: resting energy expenditure, EE-Act: energy expenditure spent in response to spontaneous motor activity, Activity: spontaneous motor activity, Act-Cost: energy cost of spontaneous activity. Data are presented as box and whiskers, $n = 8$. A t-test was performed and no significant differences are reported.

3、 Effects of orexin-A on the glucose and insulin responses to OGTT

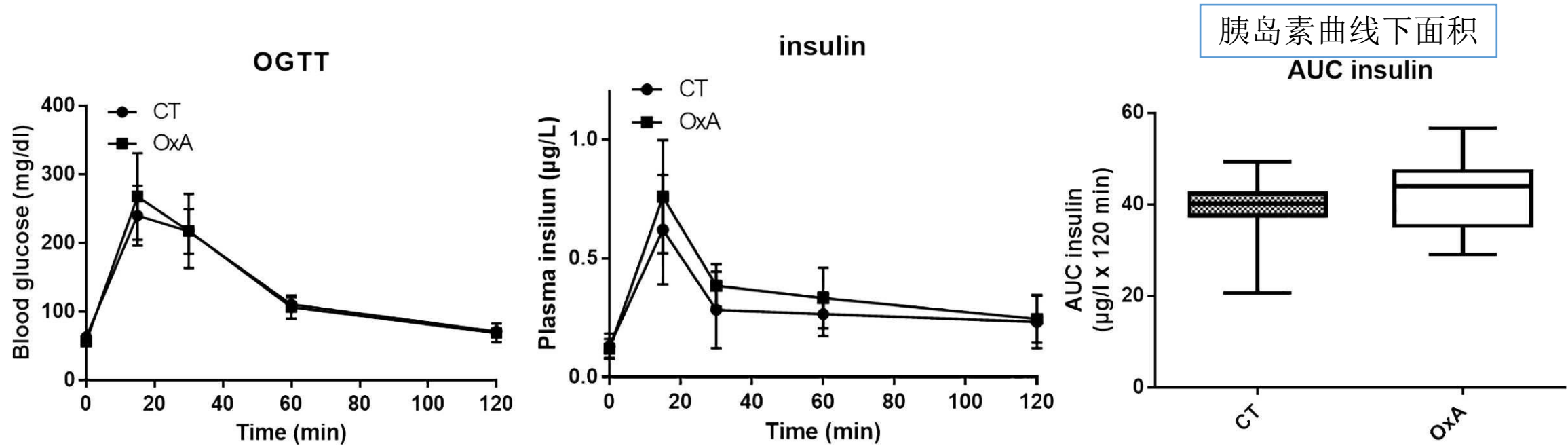


Fig 5. Blood glucose (A) and insulin (B) concentrations during the oral glucose tolerance test in control or orexin-A injected mice. Data are shown as mean \pm SD, n = 8. A t-test was performed to compare both groups and no significant difference was reported. Insulin AUC were calculated using the trapezoidal rule (C).

长期的腹腔注射orexin-A并不能显著地改变血糖调节和胰岛素分泌，这表明使用orexin-A的慢性治疗不会影响机体胰岛素敏感性和血糖调节。

4、OX₁R expression in pancreas

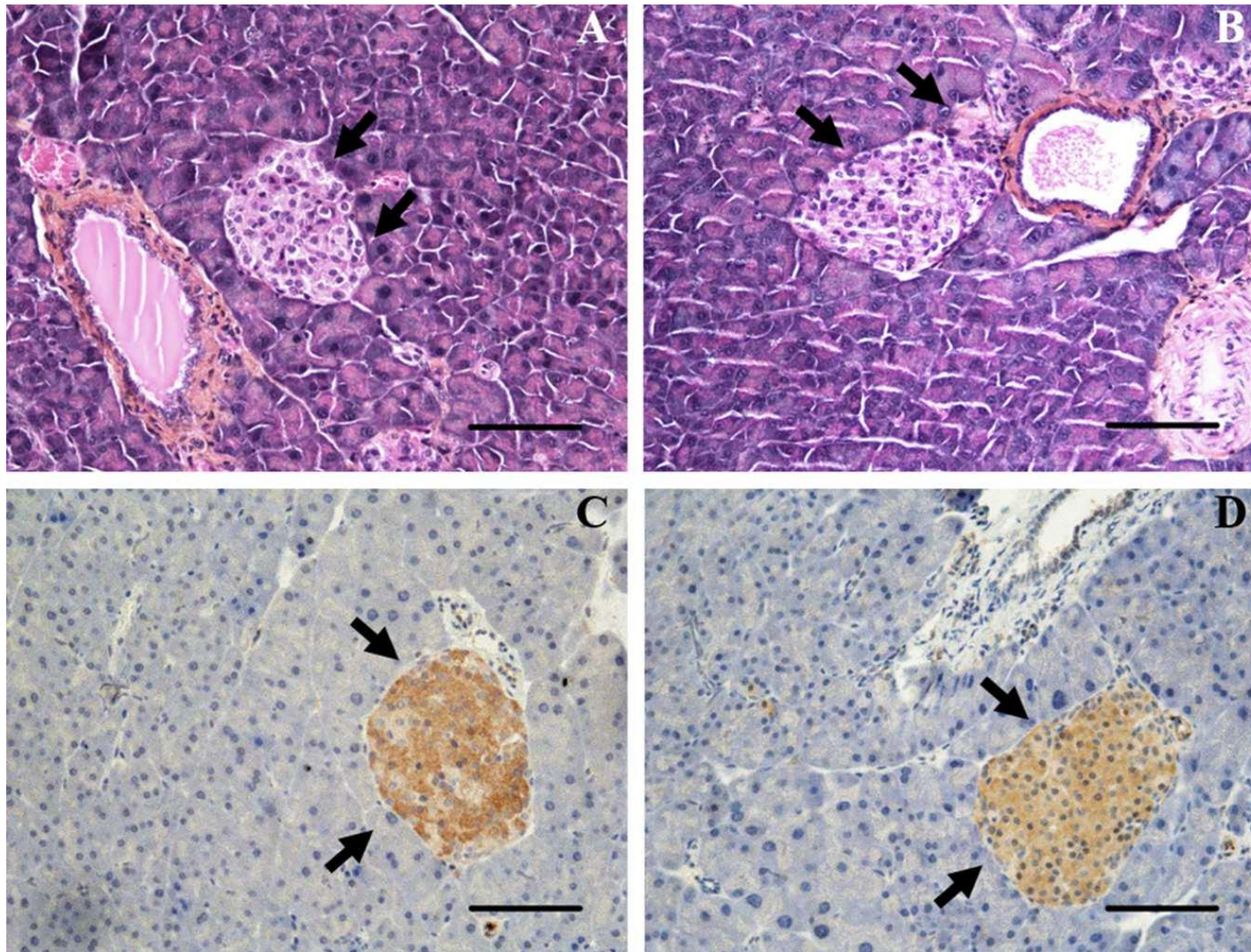


Fig 6. Histology of pancreas. Panel A and B, representative Hematoxylin and Eosin staining (H&E) of pancreas from control (A) and orexin-A-treated (B) mice. Panel C and D, representative OX1R immunostaining of pancreas from control (C) and Orexin-A-treated (D) mice. Arrows highlight the islets. Figures were taken at the same magnification (20x). Scale bar = 50 μ m.

注射orexin-A后，胰腺组织没有显著影响，OX₁R表达也没有显著变化。

5、 Hypothalamus mRNA expression of neuropeptides and receptors involved in food intake

Table 3. Hypothalamus mRNA expression of neuropeptides involved in food intake.

	CT (Mean±SEM)	OxA(Mean±SEM)
POMC	6.78 ±2.28	4.63 ± 1.21
CART	1.40 ± 0.30	1.31 ± 0.22
AgRP	6.89 ± 1.05	5.95 ± 1.18
NPY	2.39 ± 0.62	1.91 ± 0.71
CRH	2.86 ± 0.54	1.83 ± 0.46**
MC ₄ R	2.39 ± 0.30	2.15 ± 0.42
Y ₂ R	6.10 ± 0.40	4.13 ± 1.00**
Y ₅ R	10.50 ± 1.26	9.29 ±1.29
OX ₁ R	4,68 ± 0.98	4.82±0.98
OX ₂ R	3.55 ± 0.74	2.06±0.42**
HRCT prepro-orexin	6.20 ± 0.39	5,57±1.10

04

讨论和思考

1. orexin-A能对血糖调节和胰岛素的作用产生急性效果但在长期处理下没有显著的影响，该研究结果也支持此结论。

2. 研究发现注射orexin-A后内脏脂肪量的减少，但皮下脂肪并没有减少，表明皮下脂肪对orexin-A的敏感度较低。但是，由于orexin-A是腹腔注射的，也可能是实验造成的局部效应。这些结果支持了在动物过度表达orexin或其受体可具有潜在抗肥胖作用。此外，研究还发现orexin高表达可以抵抗肥胖的发生，即orexin可以调控能量代谢并避免肥胖。

3. 实验发现下丘脑神经肽mRNA的表达中，CHR、Y₂R和OX₂R的表达量降低，这表明一小部分的外周orexin-A能够穿过血脑屏障。

05

结论

研究表明，注射orexin-A不影响小鼠的能量消耗和葡萄糖代谢，但降低了体内脂肪沉积和几个脑食欲神经肽受体的表达。这些发现表明，orexin-A调控体内能量平衡的作用是比较轻微的。

2018

谢谢观看