



生理学报
Acta Physiologica Sinica
ISSN 0371-0874, CN 31-1352/Q

《生理学报》网络首发论文

题目： 嗅觉与摄食行为的相互调节及其神经机制
作者： 周建宏，陈艳梅
DOI： 10.13294/j.aps.2022.0021
网络首发日期： 2022-03-09
引用格式： 周建宏，陈艳梅. 嗅觉与摄食行为的相互调节及其神经机制[J/OL]. 生理学报, <https://doi.org/10.13294/j.aps.2022.0021>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

综述

嗅觉与摄食行为的相互调节及其神经机制

周建宏, 陈艳梅*

昆明理工大学医学院, 昆明 650500

摘要：嗅觉与摄食相互关联和相互调节。摄食过程中，体内的代谢信号及食物刺激产生的进食信号首先被下丘脑的弓状核及脑干的孤束核感受到，进一步投射到下丘脑室旁核，室旁核再将信号传递到与摄食相关的其他脑区，调控摄食行为。在此过程中，嗅觉信号可以通过嗅球及嗅皮层投射到下丘脑，调节摄食行为。与此同时，摄食过程中产生的胃肠激素(促生长激素释放素、胰岛素、瘦素等)和体内的一些神经递质(乙酰胆碱，去甲肾上腺素、五羟色胺、内源性大麻素等)又作用于嗅觉系统，对嗅觉功能进行调节，反过来影响摄食本身。本综述从神经调节、激素调节等方面总结了近年嗅觉与摄食之间的相互作用及其内在机制的研究进展。

关键词：嗅觉；摄食行为；激素；神经调节

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560234) and the Applied Basic Research Program of Yunnan Province, China (No. 2014FB137).

*Corresponding author. E-mail: chym@kust.edu.cn

Interaction of olfaction and feeding behavior and its neural mechanism

ZHOU Jian-Hong, CHEN Yan-Mei*

Department of Basic Medicine, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming, 650550, China

Abstract: Olfaction and food intake are interrelated and regulated. In the process of feeding, the metabolic signals in the body and the feeding signals produced by food stimulation are first sensed by the arcuate nucleus of hypothalamus and the nucleus tractus solitarius of brain stem, and then these neurons project to the paraventricular nucleus of hypothalamus. The paraventricular nucleus transmits the signals to other brain regions related to feeding and regulates feeding behavior. In this process, olfactory signals can be transmitted to hypothalamus through olfactory bulb and olfactory cortex to regulate feeding behavior. At the same time, gastrointestinal hormones (ghrelin, insulin, leptin, etc.) and some neurotransmitters (acetylcholine, norepinephrine, serotonin, endogenous cannabinoid, etc.) produced in the process of feeding act on the olfactory system to regulate olfactory function, which in turn affects the feeding itself. This review summaries the research progress of the interaction between olfaction and food intake and its internal mechanism from the aspects of neuronal and hormonal regulation.

Key words: olfactory; food intake; hormone; neuroregulation

1 摄食行为及其神经调节

摄食是指机体从外界获取食物的过程。动物通过摄食及摄食后对食物的消化和吸收将食物转化为自身所需的营养物质，保证个体新陈代谢、生长发育及生殖繁衍等生理功能正常进行。

摄食主要受下丘脑和脑干的摄食调节中枢调节，下丘脑是接收、整合以及发出食欲调节信号的脑部中枢。在饥饿或奖赏性食物的刺激下，下丘脑的弓状核(arcuate nucleus, ARC)及脑干的孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)被激活，这些信息经过处理后进一步被投射到下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN), PVN 神经元处理后将信号传递到与摄食相关的其他脑区，调控摄食行为^[1]。这时如果有食物，动物就开始进食，如果没有食物，则进入觅食阶段。进食后，当饱食信号达到一定水平后，机体就停止进食，直到下一阶段进食。进食过程中及进食后，机体还会进入记忆阶段，记住食物的味道和进食后的满足感，形成条件反射，进一步调控摄食行为^[2]。

下丘脑 ARC 被认为是整合摄食行为及调节能量平衡的重要部位，在调控摄食中起重要作用。ARC 位于下丘脑底部，第三脑室两侧。ARC 主要接受来自脑室周围区域如室周核、PVN 以及中间带核如内侧视前核的投射，也接受来自下丘脑外侧区(lateral hypothalamic area, LHA)的促食欲素(orexin)能神经元投射，以及来自 NTS 的投射，杏仁核、梨状皮层、体感皮层、终纹床核等也向 ARC 有投射^[3, 4]。除了以上不同脑区的神经调节，激素如瘦素、生长激素、糖皮质激素、性激素、胰岛素等，以及代谢产物葡萄糖都可通过特定受体直接调控 ARC 神经元的活动，并且激素调节被认为在摄食行为调节中作用更大。大量研究采用免疫组化、原位杂交、神经元示踪等发现，ARC 主要存在两类与进食有关的神经元，它们都表达瘦素受体：第一类神经元表达刺鼠相关肽(agouti-related peptide, AgRP)，同时能共表达神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)，被称为 AgRP 神经元，AgRP 神经元位于 ARC 腹侧部，大量投射到室周带核，包括 PVN 及 LHA，有增加食欲、减少新陈代谢和能量消耗的作用。研究表明，AgRP 神经元在能量缺乏时被激活，通过释放 GABA、AgRP 或 NPY 来促进觅食和食物摄入，AgRP 神经元有助于产生饥饿驱动，激活 AgRP 神经元能强烈地激发动物的摄食行为，而

AgRP 神经元受损将导致小鼠致死性饥饿。另一类神经元表达阿黑皮素原(*pro-opiomelanocortin*, POMC)和可卡因-苯丙胺相关转录物(*cocaine and amphetamine related transcript*, CART), 被称为 POMC 神经元, POMC 神经元投射到位于 LHA 的黑素浓集激素(*melanin-concentrating hormone*, MCH)神经元和促食欲素神经元^[5]。POMC 神经元在能量充足时被激活, 抑制动物的进食反应, 动物体重下降^[6]。总之, ARC 能够接收体内与能量平衡相关的信息, 如通过脂肪组织的瘦素获得有关长期能量存储状态的信息, 通过胰岛素和生长素释放肽等激素以及胃肠道和肝脏的迷走神经传入获得关于中期可用的能量状态, 通过能感受葡萄糖局部变化的神经元获得关于能量状态的信息, 将这些信息与来自各个皮层区域及内侧杏仁核、终纹床核(*bed nucleus of the stria terminalis*, BNST)等区域的嗅觉、味觉、视觉信息, 以及关于奖励期望、饱腹感和食物相关的情绪参数整合起来, 再直接或通过 LHA 间接投射到 PVN、下丘脑内侧和垂体, 参与内分泌、认知、奖赏及运动等的编码, 调节摄食相关行为。

LHA 神经元与 ARC、PVN 存在双向投射, 接受来自 ARC 的 NPY 能投射以及 POMC/MSH 投射^[7]。LHA 的 MCH 神经元合成和分泌 MCH^[8], MCH 对摄食行为有调节作用。研究表明, 注射 MCH 到脑脊液可以增加动物的食物摄入, MCH 过表达会导致动物出现肥胖和胰岛素抵抗^[9]。LHA 还有一类神经元能够共表达促食欲素 A (*orexin-A*)和强啡肽(*dynorphin*)^[10]。促食欲素在调节进食及睡眠-清醒周期中具有重要作用^[11]。研究发现, 脑室注射促食欲素 A 能增加食物摄入^[12], 而促食欲素 A 的拮抗剂可以减少食物摄入^[13]。此外, 下丘脑的组胺及其受体在调节食物摄入和能量平衡过程中起重要作用^[12], 瘦素、胆囊收缩素对进食的抑制作用以及 NPY 对进食的促进作用都部分依赖于组胺的传递^[14]。而位于下丘脑腹背侧的结节乳头核神经元能表达组胺生成过程中的关键脱羧酶。因此, LHA 虽然与内分泌系统缺乏较强的连接, 但它接受来自下丘脑 PVN 的激素信号, 还接受来自视觉、嗅觉以及胃肠道的信号, LHA 向端脑、后脑及脊髓的投射使它在调节骨骼肌活动及自主神经活动中起重要作用。因此 LHA 在控制食物摄食和体重方面作用较为广泛^[15]。

下丘脑 PVN 接受来自下丘脑、脑干、皮质和边缘区域的投射。下丘脑 ARC 神经元可以直接投射到 PVN, 调控神经内分泌, 进而参与调控能量消耗^[16]。PVN 的大细胞神经元主要投射到垂体后叶, 分泌催产素(oxytocin)及血管升压素(vasopressin), 小细胞神经元主要分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)和促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH), 最终导致糖皮质激素及甲状腺素的释放^[17]。此外, PVN 还具有能分泌和合成经典的厌食肽(anorectic peptide)的神经元。PVN 的非内分泌投射主要到达中脑、后脑及脊髓的节前纤维, 以及蓝斑核、孤束核、脊髓中间外侧柱等多个中枢区域。因此, PVN 并不直接调控摄食行为, 但能通过调控消化、吸收以及代谢过程中的生理过程间接调控摄食行为, PVN 还与应激诱导的食物摄入改变有关^[1]。最近的研究表明, 厌食分子 Nesfatin-1 可通过激活 PVN 中的催产素神经元, 并传导至 NTS 的 POMC 神经元, 从而抑制摄食行为^[18]。另一项研究表明, PVN 的 CRH 神经元参与了奖励性刺激和厌恶性刺激的快速双向反应, 食物刺激等奖励性刺激抑制 PVN 的 CRH 神经元活动, 而饥饿、应激等厌恶性刺激激活 PVN 的 CRH 神经元, 此外, 光遗传激活 PVN 的 CRH 神经元会减少食物偏好以及食物诱发的位置偏好^[19]。以上研究都说明 PVN 在调节摄食行为中有重要作用。

脑干的 NTS 是调控摄食的重要核团。NTS 是大脑中除下丘脑 ARC 外仅有的表达大量 POMC 神经元的区域, NTS 和迷走神经背侧运动核还表达高浓度的黑皮质素 4 受体。往第四脑室或 NTS 注射黑皮质素受体的配体具有调节食物摄入和体重的作用, 并且其作用与直接下丘脑注射或第三脑室注射的效果相似^[20]。与下丘脑一样, NTS 还具有能够感受胃肠道激素的受体以及葡萄糖敏感性神经元。NTS 与迷走神经节前神经元有直接连接, 可以调节消化道、肝脏和胰腺对食物的吸收^[21]。

显然, 下丘脑在食物摄入和能量平衡调节中起至关重要的作用, 食物摄入与能量稳态等信息可以通过多种途径如激素和传入神经通路等进入下丘脑, 这些信息在下丘脑内得到进一步处理, 然后驱动垂体-内分泌和自主神经效应器来控制摄食行为。

2 嗅觉的神经调节

2.1 嗅觉系统

嗅觉是化学刺激(嗅质)作用于嗅上皮(嗅粘膜)引起的“气味”感觉, 是动物的重要感觉之一。嗅觉系统主要由嗅上皮、嗅球和嗅皮层三部分组成^[22]。

嗅上皮是鼻粘膜的一部分, 位于鼻道和鼻中隔后部, 主要含嗅觉受体神经元(olfactory receptor neurons, ORNs)、支持细胞和基底细胞。气味分子(嗅质)与嗅觉受体结合后, ORNs 兴奋, 产生的电信号沿着神经细胞的轴突传送至位于脑前部的嗅球^[23]。

嗅球呈层状结构, 由外向内依次分为 6 层: 嗅神经层(olfactory nerve layer, ONL)、嗅小球层(glomerular layer, GL)、外丛状层(external plexiform layer, EPL)、僧帽细胞层(mitral cell layer, MCL)、内丛状层(internal plexiform layer, IPL)和颗粒细胞层(granule cell layer, GCL)^[24]。分布于其间的神经元有僧帽细胞、丛状细胞、球周细胞、颗粒细胞和短轴突细胞等, 其中僧帽细胞和丛状细胞是嗅觉感受的次级神经元, 接受来自 ORNs 的谷氨酸能投射。嗅束主要由僧帽细胞、丛状细胞的轴突纤维及嗅皮质投射到嗅球颗粒细胞的纤维构成, 还包括一些对侧嗅球与前嗅核的传出纤维, 是嗅信息的传入与抑制性信息的传出通路^[25]。

嗅皮层包括初级嗅皮层和次级嗅皮层。初级嗅皮层包括前嗅核、嗅结节、犁状皮层、杏仁核周围灰质皮层、外侧内嗅皮层、杏仁核、腹侧顶盖区和外侧嗅束, 直接接受来自嗅球的纤维投射^[26]。犁状皮层是初级嗅皮层中面积最大的一个区域, 犁状皮层主要投射到杏仁核、内嗅皮层、背内侧丘脑核、下丘、腹侧苍白球、眶额叶和岛叶皮层, 这些区域共同构成了次级嗅皮层^[27]。

3 嗅觉与摄食行为的相互调节

3.1 嗅觉对摄食行为的调节

嗅觉在调节摄食行为中起重要作用。与味觉信息一样, 嗅觉处理的脑区与皮层内编码食物信息及与食物相关信息的脑区之间存在直接连接, 因此嗅觉激活可以直接引发进食的动机或与进食相关的情绪反应。在进食过程中, 食物中的气味分子通过空气传播及呼吸过程到达嗅上皮, 激活嗅上皮中的嗅觉感觉神经元, 产

生对食物的识别与定位,摄食过程中当嗅觉信息与进食产生的愉悦感联系在一起时,嗅觉记忆也将成为控制摄食的关键,当再次与食物接触中,食物本身的气味分子进入鼻腔后刺激 ORNs,即可引发摄食行为。研究表明,愉悦的嗅觉记忆甚至在无需饥饿信号的情况下都能促使食物的摄入,如即使是极低浓度的培根气味都会刺激唾液分泌,促进摄食^[28]。当然,嗅觉信息除了能促进食欲,也能抑制食欲。研究发现,黑巧克力的味道可以通过降低胃内分泌的生长素释放肽 ghrelin 的水平来减少饥饿感,从而抑制摄食行为^[29]。当动物将某种气味与恶心、呕吐等肠胃反应联系在一起时,气味的出现也能减少摄食。此外,进食后食物的气味及与食物相关的其他线索能抑制 AgRP 神经元的活动,增强 POMC 神经元的活动,从而抑制摄食行为,调节动物的摄食量^[30]。

嗅球的神经元可以直接投射到下丘脑,研究表明,嗅球-下丘脑-内脏投射参与了摄食的调控^[31]。然而,嗅觉缺失对食物摄入量的影响存在不同的研究结果。有研究表明,嗅觉缺失会导致食物摄入减少^[32]。但也有研究表明,嗅觉缺失并不影响动物的食物摄入量。例如,在嗅球切除的大鼠中,虽然在急性嗅觉缺失期间会暂时性地出现单次用餐量减半,但同时大鼠用餐次数却增加了一倍,因此总的食物摄入量并不减少,也就是说大鼠能通过调整摄食次数和单次摄食量的配比来保证在不同的外界环境刺激下总的摄食量处于稳定的水平,该研究还发现这种摄食行为调整仅在急性嗅觉损伤期出现,在慢性嗅觉损伤后,大鼠的摄食次数和单次摄食量与对照组相比都没有变化^[33]。此外,在一项研究中,利用化学遗传的方法选择性损伤小鼠的嗅觉感觉神经元,发现损伤嗅觉感觉神经元的小鼠嗅觉能力丧失,但它们摄入正常饲料的量并没有改变,仅在摄入高脂肪含量的饲料时其摄食量与对照组相比有所较少,但损伤嗅觉感觉神经元的小鼠体重显著低于对照组,高脂饮食也不能导致它们出现肥胖,这些小鼠体内脂肪组织较少,血糖水平较低,瘦素、胰岛素水平降低,为了进一步研究摄食量不变而体重减轻的原因,研究者发现嗅觉损伤后动物耗氧量和产热量增加,反过来,当研究者敲除嗅觉感觉神经元神经元中的胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)受体使小鼠嗅觉能力提高后,小鼠体重增加,还出现了肥胖和胰岛素抵抗^[34]。该研究充分说明嗅觉对小鼠的能量代谢有调节作用,即使是短暂的嗅觉丧失也会提高动物的代

谢水平, 导致体重降低。越来越多的研究证明了嗅觉在调节能量代谢中的作用, 如在限食延长线虫寿命的研究中, 食物气味作用于感觉神经元产生嗅觉信号, 嗅觉神经元的激活同时抑制了线虫肠道内章鱼胺的释放, 使得与能量感受相关的 AMP 活化蛋白激酶活性下降, 抑制能量代谢, 抑制限食引起的寿命延长反应^[35]。在另一项研究中, 秀丽隐杆线虫的嗅觉神经 AWC 中鸟苷酸环化酶 *daf-11* 基因突变后导致脂质分解代谢速率降低从而增加了脂肪含量, 表明嗅觉神经在即使没有进食的情况下, 也可以通过嗅觉为机体存储脂肪^[36]。本实验室先前的研究发现, 嗅觉缺失的转基因小鼠体重显著低于正常对照组^[37], 硫酸锌损毁嗅上皮的可逆性嗅觉损伤小鼠体重也显著低于正常对照小鼠^[38]。因此, 嗅觉系统除了与摄食行为有关, 对机体的能量代谢也有调节作用。

3.2 摄食对嗅觉的调节

3.2.1 饥饿或进食对嗅觉能力的调节

动物的内在状态会影响动物的感觉功能。饥饿能提高动物的嗅觉能力。小鼠在饥饿状态下探索食物相关气味的时间显著增多, 并且探索食物气味的时间要显著高于探索尿液气味的时间, 而进食后不会对食物相关气味有更多偏爱^[39]。在一项大鼠实验中, 经过条件性厌恶学习, 动物将乙酸异戊酯(稀释度 10^{-5})的气味与恶心症状相关联, 之后的检测发现饥饿的老鼠比饱腹的大鼠能更好地发现并避免有气味的水^[40], 表明饥饿的大鼠对嗅觉刺激的敏感性增加。

过量进食或肥胖会破坏嗅觉, 导致嗅觉功能的减退。研究表明, 长期高脂饮食的肥胖小鼠在气味检测、气味识别和气味记忆方面都表现出缺陷, 并且其嗅觉系统嗅上皮中嗅觉感受神经元数量降低, 嗅电图(electro-olfactogram, EOG)振幅降低, 嗅觉神经元轴突密度降低, 僧帽细胞兴奋性降低等, 提示长期高脂饮食对嗅觉有损伤作用^[41]。

3.2.2 摄食相关的激素在嗅觉系统的表达及其调节

嗅觉系统中如嗅上皮、嗅球和梨状皮层中的神经元具有多种摄食相关激素受体的表达, 包括促食性激素和厌食性激素受体等, 对嗅觉起着调控作用。

促生长激素释放素(*ghrelin*)是一种主要由胃产生的刺激食欲的激素, *ghrelin* 水平在进食前增加, 而进食过程中出现降低, 被认为与进食的开始和长时程能量

调节有关。在大鼠中，注射 ghrelin 能刺激食物的摄入并增加脂肪的堆积。在人类，ghrelin 能增加饥饿感，刺激摄食，并提高食物产生的愉悦感^[42]。生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)是 ghrelin 的唯一受体，在嗅球和其它大脑中枢如下丘脑、杏仁核和海马等都有表达^[43-45]，ghrelin 能调节嗅觉相关行为，在大鼠中，通过脑脊液注射 ghrelin 能减小气味探测的阈值，增加对气味的嗅探频率。在人类中，ghrelin 同样可以增加鼻子对气味及食物的嗅探幅度^[46]。内侧杏仁核是接受嗅球直接投射的脑区之一，主嗅球僧帽细胞亚群直接投射到内侧杏仁核。内侧杏仁核的几个亚区都大量表达 ghrelin 受体，尤其是外侧杏仁核腹外侧部和外侧杏仁核腹内侧部。向内侧杏仁核脑区注射 ghrelin 可引起强烈的进食反应^[47]。这些结果表明内侧杏仁核中的 ghrelin 可能与摄食行为相关。因此，内侧杏仁核不仅是整合嗅觉信息的关键区域，同时与控制进食的下丘脑、边缘皮质等区域紧密相连，能够调节动物的摄食行为。

胰岛素主要通过下丘脑发挥厌食作用来控制食物摄入，并在肥胖和糖尿病等代谢疾病中起关键作用。嗅上皮的嗅觉感觉神经元可表达胰岛素受体，嗅球的外部丛状层、嗅小球层、僧帽细胞以及颗粒细胞层中也有胰岛素受体表达。此外，前梨状皮层、嗅束、前嗅核、嗅结节、内嗅皮层和与嗅觉区域相连的边缘结构中也表达胰岛素受体^[48]。这些结果表明胰岛素可能参与调控嗅觉系统。研究发现，进食对嗅觉的调控可能与胰岛素有关。短期饥饿和胰岛素诱导的低血糖会增加嗅球僧帽细胞的活性，而进食则会降低嗅球僧帽细胞的活性。在饥饿 48 h 时，食物气味会增加嗅球僧帽细胞和颗粒细胞的活性从而增加探索和嗅探行为，而禁食大鼠注射胰岛素后，对气味的检测行为减少^[49]。在 EOG 中，嗅粘膜注射胰岛素会引起 EOG 的振幅降低，而在梨状皮层中注射胰岛素会抑制其神经元活性并使嗅觉辨别能力降低^[50]。

瘦素由脂肪细胞的肥胖基因表达而来，可调节食物摄入与能量的平衡。瘦素受体分为 5 个不同的亚型：a~e，在下丘脑中高度表达的瘦素受体 b 是参与食欲调节的主要受体。尽管大多数瘦素受体位于下丘脑，但它们在嗅球中也高度表达，在嗅上皮表面的鲍曼氏腺的腺泡细胞也有表达^[51]。研究发现，相对于野生型小鼠，瘦素缺陷型小鼠和瘦素受体缺陷型小鼠在限制食物的情况下，具有更高的嗅觉敏

感性, 食物埋藏实验中找到食物的时间也更短^[52, 53], 表明瘦素缺陷会增强小鼠嗅觉从而快速找到食物。总而言之, 瘦素可以通过调节嗅觉敏感性来影响由嗅觉介导的觅食行为。

除了上述摄食相关的激素, 一些神经递质, 如内源性大麻素(endocannabinoid), 同样在能量平衡和嗅觉调控中起双重作用。研究发现, 大麻素受体在食物摄入相关的脑区有表达, 与食欲调节有关, 大麻素受体 1 (cannabinoid type-1 receptor, CB1R)在嗅粘膜中也被发现, 还存在于嗅球的嗅小球以及前嗅核和嗅皮层的神经元中。此外, 皮层的谷氨酸能神经元表达大量的 CB1R, 内源性和外源性的大麻素都可以作用于该类型的神经元, 这些神经元投射到主嗅球的抑制性颗粒细胞, 降低嗅球颗粒细胞的兴奋性, 从而调节僧帽细胞的活动, 增加气味检测的能力和食物的摄入量, 表明大麻素系统可以调节嗅觉功能并调控摄食行为^[54]。

4 结语与展望

综上所述, 嗅觉与摄食互相关联互相影响。嗅觉系统通过促进或抑制摄食来适应机体的营养需求, 调节摄食和能量代谢。生物体通过促食性激素或厌食性激素来刺激或抑制食物的摄入, 与此同时, 嗅觉系统根据机体的需求与之相配合, 通过增加或降低嗅觉能力来促进或抑制食物摄入, 达到营养状态的平衡。嗅觉障碍会导致饮食失调, 而摄食障碍如神经性厌食症、神经性贪食症等会导致肥胖、糖尿病等严重疾病的出现及代谢紊乱, 引起代谢性疾病, 如糖尿病, 肥胖症等^[55]。嗅觉障碍还与帕金森病、抑郁症等疾病相关, 还会使人的认知和情绪受到干扰, 危害人体健康。通过对摄食行为的神经调控进行阐述, 以及对嗅觉系统与摄食行为的相互作用及调控机制进行论述, 我们对摄食行为的调控机制及嗅觉系统与摄食相关脑区及相关的神经元的相互作用有了更深的认识, 有助于进一步研究嗅觉在摄食障碍、代谢性疾病以及神经退行性疾病中的作用。

参考文献

- 1 Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(4): 393–428.

- 2 Watts AG. Understanding the neural control of ingestive behaviors: helping to separate cause from effect with dehydration-associated anorexia. *Horm Behav* 2000; 37(4): 261–283.
- 3 Guan JL, Saotome T, Wang QP, Funahashi H, Hori T, Tanaka S, Shioda S. Orexinergic innervation of POMC-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroreport* 2001; 12(3): 547–551.
- 4 Horvath TL, Diano S, Pol A. Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide γ cells in the rodent and primate hypothalamus: a novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations *J Neurosci* 1999; 19(3): 1072–1078.
- 5 Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol* 2019; 241(1): R1–R33.
- 6 Quarta C, Claret M, Zeltser LM, Williams KW, Cota D. POMC neuronal heterogeneity in energy balance and beyond: an integrated view. *Nat Metab* 2021: 1–10.
- 7 Rempel-Clower NL, Barbas H. Topographic organization of connections between the hypothalamus and prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 2015; 398(3): 393–419.
- 8 Kokkotou EG, Tritos NA, Mastaitis JW, Lawrence S, Eleftheria MF. Melanin-concentrating hormone receptor is a target of leptin action in the mouse brain. *Endocrinology* 2001(2): 680.
- 9 Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2001; 107(3): 379–386.
- 10 Chou TC, Lee CE, Lu J, Elmquist JK, Scammell TE. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J Neurosci* 2001; 21(19): RC168.
- 11 Scammell TE. Wakefulness: An eye-opening perspective on orexin neurons. *Curr Biol* 2001; 11(19): R769–R771.

- 12 Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M. Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 1997; 13(5): 403–411.
- 13 Haynes AC, Chapman H, Taylor C, Moore G, Cawthorne MA, Tadayyon M, Clapham JC, Arch J. Anorectic, thermogenic and anti-obesity activity of a selective orexin-1 receptor antagonist in ob/ob mic. *Regul Peptides* 2002; 104(1–3): 153–159.
- 14 Itoh E, Fujimiya M, Inui A. Thioperamide, a histamine H3 receptor antagonist, suppresses NPY-but not Dynorphin A-induced feeding in rats. *Regul Peptides* 1998; 75–76: 373.
- 15 Bouret SG. Development of hypothalamic circuits that control food intake and energy balance. In: Harris RBS. *Appetite and Food Intake: Central Control*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2017.
- 16 Simerly RB. Anatomical substrates of hypothalamic integration. In: Paxinos G. *The Rat Nervous System (Third Edition)*. Academic Press, 2004, 335–368.
- 17 Swanson LW. Paraventricular Nucleus *. In: Fink G. *Encyclopedia of Stress (Second Edition)*. Academic Press, 2007, 75–78.
- 18 Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, Yoshida N, Koike M, Uchiyama Y, Fujiwara K, Yashiro T, Horvath TL, Dietrich MO, Tanaka S, Dezaki K, Oh-I S, Hashimoto K, Shimizu H, Nakata M, Mori M, Yada T. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009; 10(5): 355–365
- 19 Kim J, Suh G. Rapid, biphasic CRF neuronal responses encode positive and negative valence. *IBRO Reports* 2019; 6: S55.
- 20 Williams DL, Kaplan JM, Grill HJ. The role of the dorsal vagal complex and the vagus nerve in feeding effects of melanocortin-3/4 receptor stimulation. *Endocrinology* 2000(4): 1332.

- 21 MMI A. Central and peripheral control of food intake. *Endocrine regulations* 2017; 51(1): 52–70.
- 22 Lacroix MC, Kuszewski N, Baly C, Duchamp-Viret P. Metabolic status and olfactory function. In: Etiévant P, Guichard E, Salles C, Voilley A. In *Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. Flavor*, Woodhead Publishing, 2016, 315–335.
- 23 Gottfried JA. Central mechanisms of odour object perception. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(9): 628–641.
- 24 Huart C, Rombaux P, Hummel T. Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways - focus on the human olfactory bulb. *J Bioenerg Biomembr* 2019; 51(1): 77–87.
- 25 Hawkes CH. Cell biology of olfaction. *Q Rev Biol* 1993; 183(Pt 3): 645.
- 26 Neville KR, Haberly LB. Olfactory cortex. *Synaptic Organization of the Brain*, 2004; 415–455.
- 27 Stettler DD, Axel R. Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron* 2009; 63(6): 854–864.
- 28 Yeomans MR. Olfactory influences on appetite and satiety in humans. *Physio Behav* 2006; 89(1): 10–14.
- 29 Massolt ET, Haard PMV, Rehfeld JF, Posthuma EF, Veer EVD, Schweitzer DH. Appetite suppression through smelling of dark chocolate correlates with changes in ghrelin in young women. *Regul Peptides* 2010; 161(1–3): 81–86.
- 30 Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil GJ. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(10): 836–854.
- 31 Motokizawa F. Olfactory input to the thalamus: Electrophysiological evidence. *Brain Res* 1974; 67(2): 334–337.
- 32 Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Hummel T. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *The Laryngoscope* 2008; 118(1): 135–144.

- 33 Meguid MM, Koseki M, Yang ZJ, Gleason JR, Laviano A. Acute adaptive changes in food intake pattern following olfactory ablation in rats. *Neuroreport* 1997; 8(6): 1439.
- 34 Riera CE, Tsaousidou E, Halloran J, Follett P, Hahn O, Pereira M, Ruud LE, Alber J, Tharp K, Anderson CM. The sense of smell impacts metabolic health and obesity. *Cell Metab* 2017; 26(1): 198–211.e5.
- 35 Zhang B, Jun H, Wu J, Liu J, Xu X. Olfactory perception of food abundance regulates dietary restriction-mediated longevity via a brain-to-gut signal. *Nature Aging* 2021; 1(3): 255–268.
- 36 Mutlu AS, Gao SM, Zhang H, Wang MC. Olfactory specificity regulates lipid metabolism through neuroendocrine signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1450.
- 37 Chen Y, Liu X, Jia X, Zong W, Ma Y, Xu F, Wang J.. Anxiety- and depressive-like behaviors in olfactory deficient *Cnga2* knockout mice. *Behav Brain Res* 2014; 275: 219–224.
- 38 Chen Y, Zhou H, An Y, Jia X, Zhang J. Combined effects of olfactory dysfunction and chronic stress on anxiety- and depressive- like behaviors in mice. *Neurosci Lett* 2018; 692: 143–149.
- 39 Horio N, Liberles SD. Hunger enhances food-odour attraction through a neuropeptide Y spotlight. *Nature* 2021; 592(7853): 262–266.
- 40 Aimé P, Duchamp-Viret P, Chaput MA, Savigner A, Mahfouz M, Julliard AK. Fasting increases and satiation decreases olfactory detection for a neutral odor in rats. *Behav Brain Res* 2007; 179(2): 258–264.
- 41 Thiebaud N, Johnson MC, Butler JL, Bell GA, Ferguson KL, Fadool AR, Fadool JC, Gale AM, Gale DS, Fadool DA. Hyperlipidemic diet causes loss of olfactory sensory neurons, reduces olfactory discrimination, and disrupts odor-reversal learning. *J Neurosci* 2014; 34(20): 6970–6984.
- 42 Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents.

- Nature 2000; 407(6806): 908–913.
- 43 Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol* 2006; 494(3): 528–548.
- 44 Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37(4): 649–661.
- 45 Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86(12): 5992.
- 46 Tong J, Mannea E, Aimé P, Pfluger PT, Yi CX, Castaneda TR, Davis HW, Ren X, Pixley S, Benoit S, Julliard K, Woods SC, Horvath TL, Sleeman MM, D'Alessio D, Obici S, Frank R, Tschöp MH. Ghrelin enhances olfactory sensitivity and exploratory sniffing in rodents and humans. *J Neurosci* 2011; 31(15): 5841–5846.
- 47 Russo, Cristina, Antonella, Pellitteri, Rosalia, Stanzani, Stefania. Ghrelin-containing neurons in the olfactory bulb send collateralized projections into medial amygdaloid and arcuate hypothalamic nuclei: neuroanatomical study. *Exp Brain Res* 2018; 236(8): 2223–2229.
- 48 Fadool DA, Kolling LJ. Role of olfaction for eating behavior. In: Fritzsche B. *The Senses: A Comprehensive Reference (Second Edition)*. Elsevier 2020, 675–716.
- 49 Aimé P, Hegoburu C, Jaillard T, Degletagne C, Garcia S, Messaoudi B, Thevenet M, Lorsignol A, Duchamp C, Mouly AM. A Physiological increase of insulin in the olfactory bulb decreases detection of a learned aversive odor and abolishes food odor-induced sniffing behavior in rats. *PLoS One* 2012; 7.

- 50 Lacroix M-C, Badonnel K, Meunier N, Tan F, Poupon CS-L, Durieux D, Monnerie R, Baly C, Congar P, Salesse R, Caillol M. Expression of insulin system in the olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(10): 1176–1190.
- 51 Martin B, Maudsley S, White CM, Egan JM. Hormones in the naso-oropharynx: endocrine modulation of taste and smell. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(4): 163–170.
- 52 Getchell TV, Kwong K, Saunders CP, Stromberg AJ, Getchell ML. Leptin regulates olfactory-mediated behavior in ob/ob mice. *Physiol Behav* 2006; 87(5): 848–856.
- 53 Julliard AK, Chaput MA, Apfelbaum A, Aimé P, Mahfouz M, Duchamp-Viret P. Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. *Behav Brain Res* 2007; 183(2): 123–129.
- 54 Soria-Gómez E, Bellocchio L, Reguero L, Lepousez G, Martin C, Bendahmane M, Ruehle S, Remmers F, Desprez T, Matias I. The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nature Neurosci* 2014; 17(3): 407–415.
- 55 Janet T, Tiago Antunes D, Ulrike S. Eating disorders. *Lancet* 2020; 395(10227): 899–911.