



食物成瘾及其神经环路调控机制*

牟连伟^{**,***} 王雅榕^{**} 严梦思 舒麟捷

(广州体育学院科学实验中心, 广州 510500)

摘要 食物成瘾是指人们对某些特定食物(高度加工、可口、高热量的食物)的依赖性达到难以控制的程度,并表现出一系列成瘾样的行为学变化,具有强迫性、长期性和反复性的特点。食物成瘾可引起肥胖症,而且是大部分人不能维持减肥效果或坚持限制性饮食以保持健康体重的核心因素。深入理解食物成瘾及其神经生物学机制,将为干预食物成瘾以改善肥胖提供准确的靶点。食物成瘾的诊断标准是耶鲁大学食物成瘾量表,而食物成瘾的动物模型为小鼠食物自我管理模型。外侧下丘脑-腹侧被盖区-伏隔核神经环路、腹侧被盖区-前边缘皮质-伏隔核神经环路和外侧隔核-结节核神经环路是调控食物成瘾的关键神经环路机制。

关键词 食物成瘾, 耶鲁大学食物成瘾量表, 神经环路, 外侧下丘脑, 腹侧被盖区, 伏隔核, 前边缘皮质

中图分类号 R741

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0237

超重和肥胖是心血管疾病、2型糖尿病、慢性肾脏病、多种癌症、一系列骨骼和肌肉疾病的重要风险因素,并可能进一步增加相关疾病的发病率和死亡率^[1-3]。中国疾病预防控制中心在报告中指出,中国成年居民超重(16.4%)和肥胖(34.4%)的比率超过50%,其中肥胖人数约为8 500万^[4]。超重和肥胖已经成为当今社会亟待解决的公共健康问题之一。前期研究表明,造成超重和肥胖流行的原因包括高热量食物的过度摄入(高糖、高脂、油炸食物)、久坐的生活方式、体力活动不足、睡眠不足和遗传因素^[5]。近期研究发现,食物成瘾(food addiction)可引起肥胖症和暴饮暴食等一系列损害健康的行为学变化。同时,食物成瘾也是大部分人不能维持减肥效果或坚持限制性饮食以保持健康体重的核心因素。而针对肥胖病人的研究发现,大约15%~25%的肥胖病人和37%的病态肥胖症患者表现为食物成瘾^[6-7]。采用有效的方式干预食物成瘾将有助于改善中国成年人超重和肥胖的现状。食物成瘾的发展过程与饮食环境、心理健康状态、认知过程、社交环境、生活质量等密切相关^[8-9]。目前,食物成瘾主要通过认知行为疗法进行干预治疗,但并没有针对性的药物治疗方案^[10]。本文将深入阐述食物成瘾及其神经环路调控机制,

为制定干预食物成瘾的有效措施提供准确的靶点。

1 食物成瘾的概念

1956年,美国科学家Theron Randolph最早提出食物成瘾一词,其将食物成瘾描述为人们对一种或者多种经常食用的食物的特定适应,而且在部分非常敏感的人群中出现类似其他成瘾物质导致的症状^[11]。随后,出现多篇关于食物成瘾的研究,但并没有引起广泛的关注。直到20世纪末,科学家开始以食物成瘾的角度研究神经性贪食症、神经性厌食症、暴食症和肥胖,并首次尝试将饮食失调描述为成瘾。研究发现,食物成瘾与神经性贪食症的相关性最强,其中88%的神经性贪食症患者具有食物成瘾^[12]。此外,研究指出,57%的暴食症患者符合食物成瘾的诊断标准,而食物成瘾人群的暴食症发生率为27%~30%^[13]。食物成瘾与饮食失调(神经性贪食症、神经性厌食症、暴食症)具有密切的关系,但是明确区分食物成瘾和饮食失调对于

* 广州体育学院青年博士资助项目(7230180235)资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 19878890760, E-mail: bsumlw140243@126.com

收稿日期: 2023-06-16, 接受日期: 2023-08-30

科学研究具有重要意义。目前, 科学研究人员将食物成瘾定义为人们对某些特定食物(高度加工、可口、高热量的食物)的依赖性达到难以控制的程度, 并表现出一系列成瘾样的行为学变化, 具有强迫性、长期性、反复性的特点, 其在一定程度上属于精神疾病^[11, 14]。而根据美国第5版《精神疾病诊断和统计手册》, 3种最普遍的饮食失调分别为神经性贪食症、神经性厌食症和暴食症。其中, 神经性厌食症的特征是限制能量摄入以致能量摄入低于能量需求, 并表现为机体体重降低。神经性贪食症是以阶段性的暴饮暴食并为了防止体重增加而进行某些补偿性行为的进食障碍。暴食症则是反复出现暴食行为并因为暴食行为而表现出极度的痛苦。而暴食症与神经性贪食症的主要区别为暴食症患者不会为了防止身体发胖而做某些补偿性行为(催吐、泻药、过度运动)。此外, 食物成瘾与神经性贪食症和暴食症具有部分相同的进食症状, 且其发病在很大程度上会伴行性发生, 但是食物成瘾更加偏重于成瘾样的行为学变化并可表现出食物耐受和戒断症状。因此, 科学研究需要对食物成瘾和饮食失调进行区分, 以期深入研究并为干预不同疾病提供准确的靶点。21世纪初, 科学界开始普遍认识到食物成瘾, 并将食物成瘾与其他成瘾物质使用障碍(烟草、酒精使用障碍)相提并论。食物成瘾的诊断标准以及发生机制也逐步得到建立和研究。

2 食物成瘾的诊断标准

为了更好地量化和诊断人群的食物成瘾现象, 科学家逐步建立了科学有效的食物成瘾量表。2009年, 耶鲁大学心理学系 Gearhardt 根据美国第4版《精神疾病诊断和统计手册》中的物质使用障碍诊断标准制定了诊断食物成瘾的耶鲁大学食物成瘾量表(The Yale Food Addiction Scale, YFAS)^[4]。YFAS是第一个正式的食物成瘾诊断标准。YFAS用于评估个体在12个月内对某些高度加工食物(高糖、高脂食物)的成瘾状况, 其中包括27个调查问题。量表的前25个调查问题调查受试者的饮食习惯以评估受试者是否具备某些食物成瘾症状, 而后面2个调查问题则针对性地调查某些特定控制摄入的食物。随后, 美国第5版《精神疾病诊断和统计手册》关于成瘾性疾病的诊断标准进行了重大调整, 但并没有将食物成瘾作为一个独特的类别而正式纳入此手册。2016年, Gearhardt为了将YFAS量表与第5版《精神疾病诊断和统计手册》中成瘾

性疾病的诊断标准保持一致, 开发出包含35个调查问题的耶鲁大学食物成瘾量表2.0(YFAS 2.0)^[15-16]。两个版本的量表都与身体质量指数(body mass index)、暴饮暴食(binge eating)和体重循环(weight cycling)有关联, 但是YFAS 2.0量表中食物成瘾的阈值与肥胖的相关性更强。

此外, 科学家还逐步建立了YFAS修改版(mYFAS)、YFAS 2.0修改版(mYFAS 2.0)、耶鲁大学儿童食物成瘾量表(YFAS-C)、三维耶鲁儿童食物成瘾量表2.0(dYFAS-C 2.0)等。mYFAS量表是为了在大型的流行病学评估中使用而开发食物成瘾量表, 其将YFAS量表中的调查问题改编为7项诊断标准和2项评估是否存在临床意义(痛苦或损害)的单独项目(共9个核心调查问题)^[17]。mYFAS 2.0则是YFAS 2.0的缩略版, 包含13个调查问题, 其中有11项诊断标准和2项评估是否存在临床意义(痛苦或损害)的单独项目^[18]。食物成瘾量表的修改版是用于量化人群食物成瘾状况的简要评估工具, 可有效减轻受试者在筛选过程中的负担, 且已经被证明具有相似的心理测量学特性^[17]。同时, 科学家还根据YFAS表制定了符合儿童调查所需的食物成瘾量表, 其中YFAS-C是根据YFAS改编。YFAS-C量表的阅读水平为二年级, 并参考儿童阶段相适应的活动^[16]。dYFAS-C 2.0是为了更好地反映第5版《精神疾病诊断和统计手册》中的物质使用障碍标准而开发, 其阅读水平为3年级^[19]。与其他版本的YFAS不同, dYFAS-C 2.0采用维度评分法, 对检测食物成瘾症状的亚临床变化更为敏感^[19]。由于不同国家和地区存在较大的饮食差异, 各国科研工作者将YFAS翻译成当地语言并编制了相对本土化的食物成瘾量表。目前, mYFAS 2.0已在巴西^[20]、意大利^[21]、捷克共和国^[22]、法国^[23]以及中国^[24-25]进行本土化并验证其信度和效度。中国科研工作者根据YFAS和YFAS 2.0制定了中国化的食物成瘾量表YFAS-R-C和C-mYFAS 2.0^[24-26]。YFAS-R-C和C-mYFAS 2.0量表对食物的选择以及相关饮食习惯相关细节的表述方面进行了相应的调整。此外, 研究发现, YFAS-R-C和C-mYFAS 2.0量表具有较高的重测信度和结构效度, 且量表内部一致性信度良好^[24-26]。

根据YFAS估计10%~20%的人将会对高度可口食物表现出成瘾样症状, 其与可卡因、海洛因等药物成瘾的症状相似, 具有明显的“依赖性”^[15]。一项针对于食物成瘾发生率的Meta分析发现, 北

美和欧洲国家食物成瘾发生率是19.9% (范围: 16.3%~24%)^[27]。而根据C-mYFAS 2.0, 中国大学生的食物成瘾比率为6.2%, 提示目前中国大学生的食物成瘾比率可能处于一个相对较低的水平^[24]。此外, 食物成瘾的发生率存在性别差异, 其中女性的食物成瘾发生率(12.2%)明显高于男性的食物成瘾发生率(6.4%)^[27]。YFAS的制定和发展推动了科学界对食物成瘾的进一步研究。

3 食物成瘾的动物模型: 小鼠食物自我管理模型

为确定食物成瘾的神经环路和分子水平的机制, 食物成瘾的动物模型逐步被建立和完善。小鼠食物自我管理模型根据大鼠可卡因成瘾模型进行调整, 并以摄食反应的持续性、摄食动机、强迫性摄食3种行为为标准来评估动物的食物成瘾状态^[28-29]。这3个标准包括在诊断食物成瘾的YFAS表中, 较好地模仿了人类食物成瘾有关的行为学异常, 例如失去控制、摄食动机、强迫性进食和冲动性^[28, 30-31]。小鼠放于斯金纳箱中, 并用可口食物颗粒为食物诱导小鼠建立食物自我管理模型^[28, 31]。小鼠按固定比率(fixed ratio, FR)1和FR5的强化训练程序分别训练6 d和112 d (图1)。每天持续1 h, 前后各25 min为颗粒期, 中间10 min为无颗粒期。颗粒期: 小鼠按压主动杠杆后, 线索灯亮起、食物颗粒递送、出现10 s的不应期。无颗粒期: 不递送食物颗粒。获得操作性条件反射的标准: a. 小鼠获得强化剂(食物颗粒)的总数连续3 d维持稳定(偏差<20%); b. 主动杠杆按压次数超过总次数75%; c. 每次训练至少获得10次食物颗粒。小鼠在早期(Day 1~18)和晚期阶段(Day 95~112)进行成瘾样的行为测试。3个成瘾样行为(均测试3 d)测试如下。a. 摄食反应的持续性: 无颗粒期的主动杆按压次数反映小鼠摄食反应的持续性。b. 摄食动机: 渐进性比率(progressive ratio, PR)增强程序评估小鼠的摄食动机。PR测试的最大持续时间为5 h或小鼠在1 h内对任何杠杆均无按压为止。c. 强迫性摄食: 递送食物颗粒与惩罚相关联以评估强迫性摄食行为。小鼠进行50 min的FR5强化训练, 在第4次主动杠杆按压中, 小鼠只接受电击(0.18 mA, 2 s)而没有食物颗粒递送, 在第5次主动杠杆按压后, 小鼠接受另一次电击并伴随

食物颗粒和线索灯。在递送食物颗粒10 s后或者小鼠在1 min内未执行第5次主动杠杆按压, 则重新启动程序。当某行为测试的得分高于对照组正态分布的第75个百分位数时, 该行为被定义为成瘾标准阳性。根据小鼠所达到的阳性成瘾标准数量, 将小鼠分为成瘾或非成瘾小鼠。小鼠达到2或3个成瘾标准阳性则被视为成瘾小鼠, 否则为非成瘾小鼠。研究表明, 野生型小鼠经过小鼠自我管理模型训练后, 其达到0个、1个、2个、3个成瘾标准阳性的小鼠分别为50%、25%、19.6%和5.4%, 提示该小鼠自我管理模型可使野生型小鼠中约25%的小鼠表现为食物成瘾^[28]。据此, 本模型已被广泛用于研究食物成瘾的神经生物学调控机制^[32]。除此以外, 还有多种操作性条件反射动物模型用于研究食物成瘾的获得、戒断、恢复等不同阶段^[33]。食物成瘾的获得阶段是用20 mg可口食物颗粒以维持小鼠进行稳定的操作性条件反射。小鼠获得稳定性操作性条件反射后, 继续让小鼠进行操作性条件反射, 但是不再提供可口食物颗粒。此时, 小鼠逐渐丧失操作性条件反射的过程则为小鼠的食物成瘾戒断阶段。小鼠食物成瘾的恢复阶段则是将食物或者食物相关的灯光为线索诱导小鼠恢复操作性条件反射。尽管食物成瘾的动物模型多种多样, 但大部分是基于动物不同的操作性条件反射程序。

多项动物研究应用小鼠操作性条件反射程序发现高度可口的高糖、高脂食物可导致实验动物发展为食物成瘾并表现出明显的戒断症状^[34-35]。此外, 当没有可口食物作为增强剂的情况下, 小鼠无法完成对中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺能神经元进行光遗传学刺激的增强性自我管理, 提示尽管光遗传学刺激中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元以促进多巴胺的释放可获得奖赏效应, 但可能存在一些竞争性驱动因素, 使可口食物比大脑多巴胺更具奖赏效应^[36]。随着社会的不断发展, 人们对高度加工的高糖、高脂类可口食物的摄入量逐渐增加, 导致食物成瘾在世界范围内的发病比率越来越高^[37-38]。食物成瘾可引起暴饮暴食和肥胖症等一系列损害健康的行为学变化。食物成瘾已成为当今社会亟待解决的重大公共健康问题, 但是目前尚缺乏治疗食物成瘾的有效药物或者干预方案。

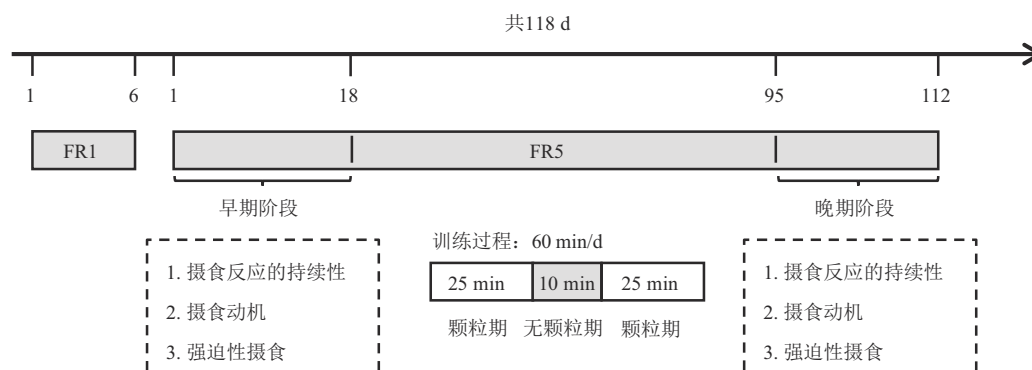


Fig. 1 Timeline of establishment of food addiction mouse model^[28]

图1 食物成瘾小鼠模型建立的时间轴^[28]

4 食物成瘾的神经环路调控机制

4.1 外侧下丘脑-腹侧被盖区-伏隔核神经环路

食物成瘾的发展进程可以用学习过程来解释^[14, 39]。最初,人们可能因为食用某种可口的食物(高度加工的高糖、高脂食物)而产生欣快感(正向强化作用)并对此食物产生强烈的渴望^[34]。当多次或经常获得高度可口的食物以后,大脑的奖赏系统会出现神经适应(耐受)而失去最初的欣快感(负强化作用)^[40]。但是,人们减少或不再食用此可口食物(戒断)时则会使机体产生多种戒断症状(焦虑、沮丧、愤怒)。此时,人们发展为食物成瘾,并表现为为避免戒断症状而继续食用高度可口食物。人的进食动机也从渴望食物产生的欣快感转变为避免可口食物戒断而带来的厌恶感(戒断症状)。

成瘾由最初的享乐摄入发展为反复接触增强剂(可卡因、吗啡、高度可口食物等)后失去控制的结果,需要奖赏系统和相关神经环路的长期适应^[41]。研究表明食物成瘾最初的强化效应主要针对于中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元释放多巴胺以激活奖赏环路^[42]。腹侧被盖区是位于中脑的异质性结构,其由多巴胺能神经元(60%~65%)、GABA能神经元(30%~35%)和谷氨酸能神经元(2%~3%)组成。研究表明,短期(24 h)的高脂膳食即可显著提高腹侧被盖区突触的密度以及神经元兴奋性突触传递,并使得小鼠在随后几天的觅食时间和食物消耗量显著性增加^[43]。脑部的正电子发射断层扫描和功能磁共振成像(fMRI)研究表明,食用高度可口的食物或者观看可口食物或者

饮料的图片同样可以激活中脑区域的奖赏环路^[44-45]。腹侧被盖区中的多巴胺能神经元接受进食调节相关的多个脑区的神经输入,包括臂旁核(parabrachial nucleus, PBN)、中央杏仁核(central amygdala, CeA)、外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH)和终纹床核(bed nucleus of stria terminalis, BNST)^[46]。其中,外侧下丘脑的 γ 氨基丁酸(GABA)能神经元激活可以增强摄食动机并促进食物消耗,而抑制这些神经元则会减少进食并产生厌恶效应^[47-48]。而且,研究表明,外侧下丘脑的神经输出可激活腹侧被盖区,进而增加腹侧被盖区多巴胺能神经元释放多巴胺以参与奖赏过程^[49]。此外,慢性压力可增加小鼠食物成瘾的比率并诱导奖赏系统功能障碍。研究表明,慢性压力诱导小鼠下丘脑和伏隔核脑区的促肾上腺皮质激素释放因子受体1(corticotropin-releasing factor receptor 1, CRFR1)的表达水平显著性上调,而腹侧被盖区中的CRFR1表达水平显著性下调,提示下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)可能介导慢性压力诱导的腹侧被盖区-伏隔核奖赏系统功能障碍并促进小鼠的食物成瘾^[50]。因此,下丘脑作为饮食调控相关的脑区可能参与了腹侧被盖区奖赏系统并介导小鼠的食物成瘾过程。

中脑腹侧被盖区作为奖赏环路的起始点,其可向外脑边缘系统和皮层系统发出多巴胺能神经投射以调控食物奖赏过程和动机。中脑边缘系统是由腹侧被盖区多巴胺能神经元投射到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、杏仁核和海马等脑区,其与食物的增强效应、食物奖赏和食物成瘾相

关^[51-52]。伏隔核是腹侧纹状体中的神经核团, 其位于基底核和边缘系统交界处。动物研究表明, 食物具有奖赏效应, 并可增加多巴胺能神经元的放电频率和伏隔核中多巴胺的释放^[53-54]。此外, 高糖、高脂的可口食物会促进伏隔核中内源性阿片类药物的释放, 从而激活多巴胺能奖励系统^[55]。伏隔核作为奖赏环路的关键脑区, 可能通过多巴胺参与了食物成瘾的调控机制。综上所述, 外侧下丘脑-腹侧被盖区-伏隔核神经环路是调控食物成瘾的关键神经环路机制(图2)。

4.2 腹侧被盖区-前边缘皮质-伏隔核神经环路

中脑皮质系统则是由腹侧被盖区多巴胺能神经元投射到前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)。前额叶皮层、前扣带皮层、额下回和眶额叶皮层等脑区的异常活动可伴随着冲动行为。研究表明, 肥胖受试者大脑额叶回和下顶叶小叶等执行功能脑区的神经元激活减少与其行为冲动性和体重增加密切相关。在人类成瘾患者和强迫性可卡因自我管理大鼠的内侧前额叶皮层同样出现神经机能减退^[56-58]。然而, 功能磁共振成像研究发现, 食物线索可使食物成瘾受试者的额上回激活增加, 且其食物成瘾的评分与前扣带皮层、内侧眶额叶皮层和杏仁核的神经激活之间呈正相关^[8]。当受试者暴露于非可口食物的线索提示时, 受试者食物成瘾评分与额上回、尾状核的激活之间呈现负相关^[8, 59]。上述研究提示大脑皮质脑区可能在食物成瘾过程中具有重要的调控作用。

前边缘皮质是内侧前额叶皮质的主要亚区, 含有大量的锥体神经元和少量的GABA能中间神经元。研究表明, 伏隔核接收前边缘皮质(prelimbic cortex, PL)的神经投射以构成前边缘皮质-伏隔核(PL-NAc)神经环路是奖赏系统的构成部分, 在行为的抑制性调控中发挥至关重要的作用^[59-60]。化学遗传学和逆行AAV病毒注射的方法以特异性抑制PL-NAc神经环路可显著性增加小鼠的强迫性进食行为, 提高食物成瘾小鼠的比例, 提示PL-NAc神经环路受损或者特异性抑制PL-NAc神经环路可使小鼠发展为食物成瘾易感表型^[28]。此外, 前边缘皮质含有丰富的兴奋性谷氨酸能锥体神经元^[61]。而前边缘皮质谷氨酸能锥体神经元的突触前存在大量的大麻素I型受体(cannabinoid type 1 receptor, CB1R), 且CB1R的激动剂和拮抗剂可分别降低和增加前边缘皮质谷氨酸能锥体神经元的兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic

currents, EPSCs)以调控神经元兴奋性^[62-63]。同样, CB1R拮抗剂的全身给药也可增加前边缘皮质神经元的激活水平^[64]。这些研究数据提示, 前边缘皮质谷氨酸能锥体神经元的突触前CB1R被内源性大麻素(endocannabinoids)激活可以抑制谷氨酸囊泡的突触前释放, 降低谷氨酸能兴奋性突触后电流(EPSCs)以使小鼠发展为食物成瘾易感表型。此外, 前边缘皮质谷氨酸能锥体神经元的突触前CB1R敲除小鼠中, 前边缘皮质和伏隔核中神经元EPSCs频率增加, 且小鼠表现为食物成瘾比率下降, 提示前边缘皮质脑区内CB1R的局部抑制可通过提高谷氨酸(glutamate)水平来下调食物成瘾^[28]。

进一步的研究表明, 前边缘皮质还接受中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经投射, 且在突触前和突触后都存在D1(dopamine D1 receptor, D1R)、D2(dopamine D2 receptor, D2R)两种亚型的多巴胺受体^[28, 65]。多巴胺为该部位的一种重要神经递质, 可以调控突触前谷氨酸释放以降低前额叶皮层锥体神经元的兴奋性^[66]。此外, 研究表明, 食物成瘾小鼠前边缘皮质中*Drd2*基因表达上调, 且*Drd2*基因过表达可促进多巴胺通过多巴胺受体D2R降低PL-NAc神经环路的兴奋性^[28]。因此, 腹侧被盖区到前边缘皮质的多巴胺能神经投射可特异性地抑制PL-NAc神经环路以促进小鼠表现为食物成瘾表型。综上所述, 腹侧被盖区-前边缘皮质-伏隔核神经环路是调控食物成瘾的关键神经环路机制(图2)。

4.3 外侧隔核-结节核神经环路

食物成瘾被宽泛地定义为享乐性饮食行为, 且其食用高度可口食物(高盐、高糖、高脂的食物)的数量超出了体内的能量需求^[67]。奖赏环路同样是促进享乐性进食行为的神经调控环路。然而, 近期研究表明, 外侧隔核(lateral septum, LS)投射到结节核(tubercle, TU)的抑制性环路具有抑制享乐进食的作用^[68]。隔核定位于大脑中线区域且在胼胝体下区。依据隔核的位置、神经元组成及神经投射的差异可分为内侧隔核和外侧隔核^[69]。内侧隔核主要为谷氨酸能神经元组成, 而外侧隔核则主要为GABA能中间神经元(85%)并含有少量谷氨酸能神经元^[69]。研究发现, 外侧隔核GABA能神经元又可划分为神经降压素表达阳性的GABA能神经元和生长抑素表达阳性神经元等^[68, 70]。采用神经毒素介导的突触失活或者光遗传的方法沉默

神经降压素表达阳性的GABA能神经元可促进可口食物的进食,而激活外侧隔核中的神经降压素表达阳性的GABA能神经元则会抑制整体的进食行为,提示外侧隔核中的神经降压素表达阳性的GABA能神经元在进食调控中具有重要作用^[68]。隔核与海马、内侧前额叶皮层、篮斑、下丘脑、中脑腹侧被盖区及导水管周围灰质等脑区均存在神经投射关系,其外侧隔核中的神经降压素表达阳性的GABA能神经元可投射到结节核^[71]。光遗传靶向

沉默外侧隔核到结节核的降压素表达阳性的GABA能神经元可促进可口食物的进食行为,但不影响小鼠对标准饲料的进食,提示外侧隔核降压素表达阳性的GABA能神经元到结节核的神经投射抑制享乐进食^[68]。同样,光遗传学或化学遗传学方法激活外侧隔核到结节核神经环路可显著性降低高脂饮食引起的体重增加并预防肥胖^[68]。综上所述,外侧隔核-结节核神经环路是调控享乐性饮食的关键神经环路,可能是治疗食物成瘾的有效靶标。

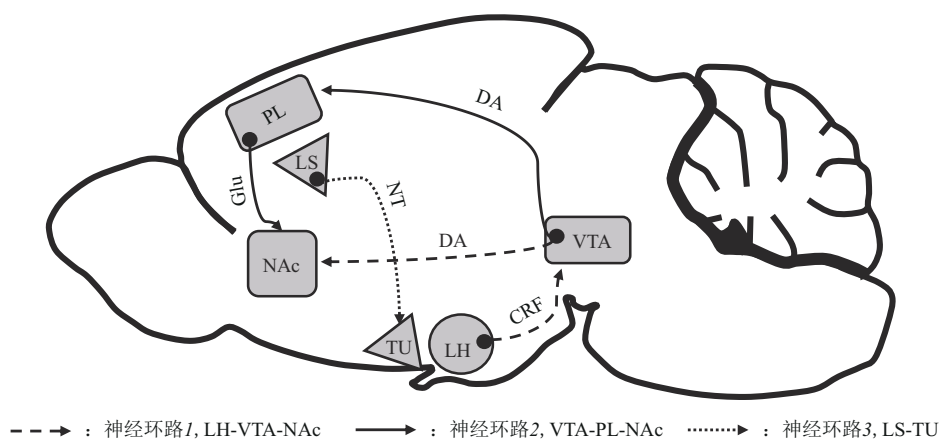


Fig. 2 Neural circuit regulation mechanism of food addiction

图2 食物成瘾的神经环路调控机制

CRF: 促肾上腺皮质激素释放因子; DA: 多巴胺; Glu: 谷氨酸; NT: 神经降压素; LH: 外侧下丘脑; VTA: 腹侧被盖区; NAc: 伏隔核; PL: 前边缘皮质; LS: 外侧隔核; TU: 结节核。

5 展 望

食物成瘾的概念、诊断标准、动物模型以及神经调控机制已经取得较大的进展。但未来关于食物成瘾还存在亟待解决的问题。a. 食物成瘾是对某些特定食物的成瘾还是对进食行为的行为成瘾? 食物成瘾是对某些可口的食物还是可口食物中含有的某些致瘾成分(食品成分、微量营养元素、食品添加剂)成瘾? b. 食物成瘾与饮食失调(神经性贪食症、神经性厌食症、暴食症)在很大程度上会伴行发生,那么食物成瘾与饮食失调之间是否存在某种因果关系? c. 食物成瘾存在人群和性别差异,其原因是什么?是否跟遗传因素有关?解决上述问题将有助于进一步深入理解食物成瘾及其神经调控机制,并可针对性地防止和干预食物成瘾。

参 考 文 献

- [1] Jiang Z, Wang Y, Zhao X, *et al.* Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, **324**(1): E24-E41
- [2] Belladelli F, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. *Curr Opin Urol*, 2022, **32**(6): 594-597
- [3] Bendor C D, Bardugo A, Pinhas-Hamiel O, *et al.* Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, **19**(1): 79
- [4] Pan X F, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, **9**(6): 373-392
- [5] Gearhardt A N, Yokum S, Orr P T, *et al.* Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, **68**(8): 808-816
- [6] Som M, Constant A, Zayani T, *et al.* Food addiction among morbidly obese patients: prevalence and links with obesity complications. *J Addict Dis*, 2022, **40**(1): 103-110
- [7] Brunault P, Ducluzeau P H, Bourbao-Tournois C, *et al.* Food addiction in bariatric surgery candidates: prevalence and risk factors. *Obes Surg*, 2016, **26**(7): 1650-1653

- [8] Işık M, Demir R Ü, Demir R S. The influencing factors in food addiction of nursing students: a qualitative study. *Perspect Psychiatr Care*, 2022, **58**(4): 2471-2480
- [9] Wattick R A, Olfert M D, Claydon E, *et al.* Early life influences on the development of food addiction in college attending young adults. *Eat Weight Disord*, 2023, **28**(1): 14
- [10] Adams R C, Sedgmond J, Maizey L, *et al.* Food addiction: implications for the diagnosis and treatment of overeating. *Nutrients*, 2019, **11**(9): 2086
- [11] RANDOLPH T G. The descriptive features of food addiction; addictive eating and drinking. *Q J Stud Alcohol*, 1956, **17**(2): 198-224
- [12] Munguía L, Camacho-Barcia L, Gaspar-Pérez A, *et al.* Food addiction in bulimia nervosa: analysis of body composition, psychological and problematic foods profile. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 1032150
- [13] Gearhardt A N, White M A, Potenza M N. Binge eating disorder and food addiction. *Curr Drug Abuse Rev*, 2011, **4**(3): 201-207
- [14] Kalon E, Hong J Y, Tobin C, *et al.* Psychological and neurobiological correlates of food addiction. *Int Rev Neurobiol*, 2016, **129**: 85-110
- [15] Gearhardt A N, Corbin W R, Brownell K D. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite*, 2009, **52**(2): 430-436
- [16] Gearhardt A N, Roberto C A, Seamans M J, *et al.* Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale for children. *Eat Behav*, 2013, **14**(4): 508-512
- [17] Flint A J, Gearhardt A N, Corbin W R, *et al.* Food-addiction scale measurement in 2 cohorts of middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr*, 2014, **99**(3): 578-586
- [18] Schulte E M, Gearhardt A N. Development of the Modified Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Eur Eat Disord Rev*, 2017, **25**(4): 302-308
- [19] Schiestl E T, Gearhardt A N. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale for Children 2.0: a dimensional approach to scoring. *Eur Eat Disord Rev*, 2018, **26**(6): 605-617
- [20] Nunes-Neto P R, Köhler C A, Schuch F B, *et al.* Psychometric properties of the modified Yale Food Addiction Scale 2.0 in a large Brazilian sample. *Braz J Psychiatry*, 2018, **40**(4): 444-448
- [21] Imperatori C, Fabbriatore M, Lester D, *et al.* Psychometric properties of the modified Yale Food Addiction Scale Version 2.0 in an Italian non-clinical sample. *Eat Weight Disord*, 2019, **24**(1): 37-45
- [22] Pipová H, Kašćáková N, Fürstová J, *et al.* Development of the modified Yale Food Addiction Scale Version 2.0 summary version in a representative sample of Czech population. *J Eat Disord*, 2020, **8**: 16
- [23] Brunault P, Berthoz S, Gearhardt A N, *et al.* The Modified Yale Food Addiction Scale 2.0: validation among non-clinical and clinical french-speaking samples and comparison with the Full Yale Food Addiction Scale 2.0. *Front Psychiatry*, 2020, **11**: 480671
- [24] Li S, Schulte E M, Cui G, *et al.* Psychometric properties of the Chinese version of the modified Yale Food Addiction Scale version 2.0 (C-mYFAS 2.0): prevalence of food addiction and relationship with resilience and social support. *Eat Weight Disord*, 2022, **27**(1): 273-284
- [25] Zhang H, Tong T, Gao Y, *et al.* Translation of the Chinese version of the modified Yale Food Addiction Scale 2.0 and its validation among college students. *J Eat Disord*, 2021, **9**(1): 116
- [26] Chen G, Tang Z, Guo G, *et al.* The Chinese version of the Yale Food Addiction Scale: an examination of its validation in a sample of female adolescents. *Eat Behav*, 2015, **18**: 97-102
- [27] Zawertailo L, Attwells S, DeRuiter W K, *et al.* Food addiction and tobacco use disorder: common liability and shared mechanisms. *Nutrients*, 2020, **12**(12): 3834
- [28] Domingo-Rodríguez L, Ruiz D A I, Domínguez E, *et al.* A specific prelimbic-nucleus accumbens pathway controls resilience versus vulnerability to food addiction. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 782
- [29] Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza P V. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*, 2004, **305**(5686): 1014-1017
- [30] Martín-García E, Burokas A, Kostrzewa E, *et al.* New operant model of reinstatement of food-seeking behavior in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, **215**(1): 49-70
- [31] Mancino S, Burokas A, Gutiérrez-Cuesta J, *et al.* Epigenetic and proteomic expression changes promoted by eating addictive-like behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2015, **40**(12): 2788-2800
- [32] García-Blanco A, Domingo-Rodríguez L, Cabana-Domínguez J, *et al.* miRNA signatures associated with vulnerability to food addiction in mice and humans. *J Clin Invest*, 2022, **132**(10): e156281
- [33] Burokas A, Martín-García E, Espinosa-Carrasco J, *et al.* Extinction and reinstatement of an operant responding maintained by food in different models of obesity. *Addict Biol*, 2018, **23**(2): 544-555
- [34] Parylak S L, Koob G F, Zorrilla E P. The dark side of food addiction. *Physiol Behav*, 2011, **104**(1): 149-156
- [35] Bi G H, Galaj E, He Y, *et al.* Cannabidiol inhibits sucrose self-administration by CB1 and CB2 receptor mechanisms in rodents. *Addict Biol*, 2020, **25**(4): e12783
- [36] Adamantidis A R, Tsai H C, Boutrel B, *et al.* Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *J Neurosci*, 2011, **31**(30): 10829-10835
- [37] de Melo B L, Da S J A, Praxedes D, *et al.* Prevalence of food addiction determined by the Yale Food Addiction Scale in Latin America: a systematic review with meta-analysis. *Int J Eat Disord*, 2023, **56**(4): 677-690
- [38] Yekaninejad M S, Badrooj N, Vosoughi F, *et al.* Prevalence of food addiction in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2021, **22**(6): e13183
- [39] Meule A, Kübler A. Food cravings in food addiction: the distinct role of positive reinforcement. *Eat Behav*, 2012, **13**(3): 252-255
- [40] de Macedo I C, de Freitas J S, Da S T I. The influence of palatable diets in reward system activation: a mini review. *Adv Pharmacol Sci*, 2016, **2016**: 7238679

- [41] Smith A E, Ogunseye K O, DeBenedictis J N, *et al.* Glutamatergic projections from homeostatic to hedonic brain nuclei regulate intake of highly palatable food. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 22093
- [42] Linders L E, Patrikiou L, Soiza-Reilly M, *et al.* Stress-driven potentiation of lateral hypothalamic synapses onto ventral tegmental area dopamine neurons causes increased consumption of palatable food. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 6898
- [43] Liu S, Globa A K, Mills F, *et al.* Consumption of palatable food primes food approach behavior by rapidly increasing synaptic density in the VTA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(9): 2520-2525
- [44] DelParigi A, Chen K, Salbe A D, *et al.* Sensory experience of food and obesity: a positron emission tomography study of the brain regions affected by tasting a liquid meal after a prolonged fast. *Neuroimage*, 2005, **24**(2): 436-443
- [45] Gearhardt A N, Davis C, Kuschner R, *et al.* The addiction potential of hyperpalatable foods. *Curr Drug Abuse Rev*, 2011, **4**(3): 140-145
- [46] Derdeyn P, Hui M, Macchia D, *et al.* Uncovering the connectivity logic of the ventral tegmental area. *Front Neural Circuits*, 2021, **15**: 799688
- [47] Navarro M, Olney J J, Burnham N W, *et al.* Lateral hypothalamus GABAergic neurons modulate consummatory behaviors regardless of the caloric content or biological relevance of the consumed stimuli. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(6): 1505-1512
- [48] Jennings J H, Ung R L, Resendez S L, *et al.* Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. *Cell*, 2015, **160**(3): 516-527
- [49] Wu X, Wang J J, Wang X, *et al.* Progress of neural circuits mechanism underlying metabolic and hedonic feeding. *Stress and Brain*, 2022, **2**(3): 66-77
- [50] Wei N L, Quan Z F, Zhao T, *et al.* Chronic stress increases susceptibility to food addiction by increasing the levels of DR2 and MOR in the nucleus accumbens. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, **15**: 1211-1229
- [51] Volkow N D, Wang G J, Fowler J S, *et al.* Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Top Behav Neurosci*, 2012, **11**: 1-24
- [52] Frankort A, Roefs A, Siep N, *et al.* The craving stops before you feel it: neural correlates of chocolate craving during cue exposure with response prevention. *Cereb Cortex*, 2014, **24**(6): 1589-1600
- [53] Plaza-Briceño W, Velásquez V B, Silva-Olivares F, *et al.* Chronic exposure to high fat diet affects the synaptic transmission that regulates the dopamine release in the nucleus accumbens of adolescent male rats. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(5): 4703
- [54] Norgren R, Hajnal A, Mungarnde S S. Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol Behav*, 2006, **89**(4): 531-535
- [55] Lerma-Cabrera J M, Carvajal F, Lopez-Legarrea P. Food addiction as a new piece of the obesity framework. *Nutr J*, 2016, **15**: 5
- [56] Ceceli A O, Bradberry C W, Goldstein R Z. The neurobiology of drug addiction: cross-species insights into the dysfunction and recovery of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 2022, **47**(1): 276-291
- [57] Volkow N D, Wang G J, Tomasi D, *et al.* The addictive dimensionality of obesity. *Biol Psychiatry*, 2013, **73**(9): 811-818
- [58] Schulte E M, Yokum S, Jahn A, *et al.* Food cue reactivity in food addiction: a functional magnetic resonance imaging study. *Physiol Behav*, 2019, **208**: 112574
- [59] Riga D, Matos M R, Glas A, *et al.* Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. *Front Syst Neurosci*, 2014, **8**: 230
- [60] Moorman D E, James M H, McGlinchey E M, *et al.* Differential roles of medial prefrontal subregions in the regulation of drug seeking. *Brain Res*, 2015, **1628**(PtA): 130-146
- [61] Park J Y, Park S Y, Kwon H, *et al.* A group of descending glutamatergic neurons activated by stress in corticolimbic regions project to the nucleus accumbens. *Exp Neurobiol*, 2018, **27**(5): 387-396
- [62] Auclair N, Otani S, Soubrie P, *et al.* Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, 2000, **83**(6): 3287-3293
- [63] Devane W A, Dysarz F R, Johnson M R, *et al.* Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*, 1988, **34**(5): 605-613
- [64] Alonso R, Voutsinos B, Fournier M, *et al.* Blockade of cannabinoid receptors by SR141716 selectively increases Fos expression in rat mesocorticolimbic areas via reduced dopamine D2 function. *Neuroscience*, 1999, **91**(2): 607-620
- [65] Zhuang Y, Xu P, Mao C, *et al.* Structural insights into the human D1 and D2 dopamine receptor signaling complexes. *Cell*, 2021, **184**(4): 931-942
- [66] Gullledge A T, Jaffe D B. Dopamine decreases the excitability of layer V pyramidal cells in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci*, 1998, **18**(21): 9139-9151
- [67] Kalon E, Hong J Y, Tobin C, *et al.* Psychological and neurobiological correlates of food addiction. *Int Rev Neurobiol*, 2016, **129**: 85-110
- [68] Chen Z, Chen G, Zhong J, *et al.* A circuit from lateral septum neurotensin neurons to tuberal nucleus controls hedonic feeding. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(12): 4843-4860
- [69] Tsanov M. Differential and complementary roles of medial and lateral septum in the orchestration of limbic oscillations and signal integration. *Eur J Neurosci*, 2018, **48**(8): 2783-2794
- [70] Li H, Sung H H, Lau C G. Activation of somatostatin-expressing neurons in the lateral septum improves stress-induced depressive-like behaviors in mice. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(10): 2253
- [71] Deng K, Yang L, Xie J, *et al.* Whole-brain mapping of projection from mouse lateral septal nucleus. *Biol Open*, 2019, **8**(7): bio043554

Food Addiction and Its Neural Circuitry Regulation Mechanism^{*}

MU Lian-Wei^{*,***}, WANG Ya-Rong^{**}, YAN Meng-Si, SHU Lin-Jie

(Scientific Experiment Center of Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract Food addiction refers to the individual dependence on certain specific foods (high-calorie foods) to the extent that it becomes difficult to control and manifests a series of addictive-like behavioral changes. Food addiction is an important factor in the development of human obesity and is also a core factor that most people cannot maintain weight loss or adhere to restrictive diets to maintain a healthy weight. A deeper understanding of food addiction and its neurobiological mechanisms will provide accurate targets for intervening in food addiction to improve obesity. Food addiction is characterized by compulsive, chronic and repetitive nature. The Yale Food Addiction Scale (YFAS), a scale specifically designed to assess food addiction, was developed in 2009 by modeling all the DSM-IV for substance dependence to be applicable to eating behavior. In 2016, Gearhardt developed the Yale Food Addiction Scale 2.0, which contains 35 survey questions, to align the YFAS scale with the diagnostic criteria for addictive disorders in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. One of the most valid and used animal models for food addiction is the mouse food self-administration model. The mouse food self-administration model was modified according to the rat cocaine addiction model, and the food addiction status of the animals was evaluated based on three behaviors: persistence of feeding response, feeding motivation, and compulsive feeding. Studies have shown that the neural circuits of the lateral hypothalamus-ventral tegmental area-nucleus accumbens and ventral tegmental area-prelimbic-nucleus accumbens are key neurobiological mechanisms that regulate food addiction. Dopaminergic neurons in the ventral tegmental area project to the nucleus accumbens (NAc) to facilitate food reinforcement, food reward, and food addiction. The corticotropin-releasing factor (CRF) secreted by the hypothalamus may mediate chronic stress-induced VTA-nucleus accumbens reward system dysfunction and promote food addiction in mice. Meanwhile, the nucleus accumbens receives glutamatergic projections from the prelimbic cortex, an integral part of the reward system. Specific inhibition of the PL-NAc neural circuit develops a food addiction-susceptible phenotype in mice. Furthermore, dopaminergic projections from the ventral tegmental area to the prelimbic cortex specifically inhibited the PL-NAc neural circuit to promote a food-addicted phenotype in mice. Additionally, neurotensin-positive neurons in the lateral septum (LS^{Nts}) project to the tuberal nucleus (TU) *via* GABA signaling to suppress hedonic feeding.

Key words food addiction, Yale Food Addiction Scale, neural circuit, lateral hypothalamus, ventral tegmental area, nucleus accumbens, prelimbic cortex

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0237

^{*} This work was supported by a grant from Guangzhou Sport University Youth Doctoral Funding Project (7230180235).

^{**} These authors contributed equally to this work.

^{***} Corresponding author.

Tel: 86-19878890760, E-mail: bsumlw140243@126.com

Received: June 16, 2023 Accepted: August 30, 2023