



· 综述 ·

Apelin 与鱼类摄食

聂国兴*, 邓大鹏, 闫 潇

(河南师范大学水产学院, 河南 新乡 453007)

摘要: 鱼类通过摄食活动获得能量和营养物质, 而食欲是影响鱼类摄食的重要因素之一。食欲调控是一个复杂的网络, 大脑整合机体能量和摄食信号, 通过食欲调节因子(包括促进食欲因子和抑制食欲因子)调控鱼类摄食行为。Apelin 作为一种新型内分泌因子, 在体内发挥广泛的生物学作用。其中, Apelin 在摄食调节方面的作用正在引起学者的关注。本文以哺乳动物为参照, 综述了 Apelin 的组织分布、饥饿和营养物质对 Apelin 表达的影响、Apelin 处理对鱼类摄食的影响及其潜在的机制和信号通路, 旨在为促进鱼类摄食和水产养殖提供参考。

关键词: Apelin; 鱼类; 摄食; 信号通路

中图分类号: S 917.4

文献标志码: A

摄食是水生动植物赖以生存的行为, 为个体的生存、生长、发育、繁殖以及种群的增长提供物质基础。而水产养殖的最终目标是通过最少的投入得到质量优产量高的水产品, 在获得最大化经济效益的同时满足人民日益增长的物质文化需求。因此, 深入了解鱼类的摄食机理对促进水产养殖业的发展具有非常重要的生产意义。食欲调控是一个复杂的网络, 大量中枢和外周信号为鱼类中枢神经系统提供机体能量状态的信息, 中枢神经系统可以整合这些信息, 通过中枢和外周食欲调节因子(包括促进食欲因子和抑制食欲因子)的信号传递作用和中枢信号通路, 调控鱼类摄食行为和能量稳态^[1]。近年来, 关于鱼类摄食的内分泌调节研究取得了进展, 新的鱼类食欲调节因子正在逐步被报道^[2]。目前, 在鱼类中研究较多的主要有黑色素浓缩激素(MCH)、促生长激素神经肽(galanin)、食欲素(orexin)、神经肽 Y(NPY)、刺鼠相关蛋白(AgRP)、可卡因及

安非他明调节的转录因子(CART)、黑皮质素(melanocortin), 阿片黑素促皮质素原(POMC), 胰高血糖素样肽-1(GLP-1), α -促黑素细胞激素(α -MSH)、胃饥饿素(ghrelin)、瘦素(leptin)、胆囊收缩素(CCK)和肽 YY(PYY)等。

Apelin 作为一种新型内分泌因子, 与其受体 APJ (putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1) 结合后在体内发挥广泛的生物学作用, 参与心血管功能、体液平衡、免疫功能、糖脂代谢和摄食等活动的调节。其中, Apelin 在摄食调节方面的作用正在引起学者的关注。尽管迄今为止, 啮齿动物大多被用于内分泌学领域的模型, 但越来越多的研究使用非哺乳动物脊椎动物, 特别是鱼类作为研究模型。鱼类与哺乳动物在遗传和生理上具有同源性, 在食欲的神经和内分泌调节机制方面有着很高的相似性^[3]。因此, 本文以哺乳动物的研究作为参考, 综述了 Apelin 在鱼类摄食中的调节作用。

收稿日期: 2020-01-02 修回日期: 2020-05-25

资助项目: 国家自然科学基金(31902384, 31672671)

通信作者: 聂国兴, E-mail: niegx@htu.cn

1 Apelin 简介

1993年, O'Dowd等^[4]通过同源克隆技术发现了一种新的G蛋白偶联受体(GPCRs), 命名为APJ, 由于当时尚未发现其配体, 故将它归入“孤儿受体”家族。1998年, Tatemoto等^[5]从牛胃中纯化得到一种肽, 这种肽最终被确定为APJ的内源性配体, 所以被命名为“Apelin”(Apelin endogenous ligand)。Apelin以77个氨基酸前体的形式分泌出来, 其N端有一个由22个氨基酸组成的信号肽。信号肽被切除后, 内肽酶对前体肽进行剪切, 从而形成一系列含有C末端的多肽, 经过不同的剪切方式, 生成不同的多肽片段, 主要包括Apelin-12、Apelin-13、Apelin-17和Apelin-36^[5]。其中, Apelin-13与受体的亲和力最强, 功能性也最强。因此, Apelin-13已被应用于许多生理学研究中, 并扮演着不同的角色。

2 Apelin 组织分布

Apelin及其受体分布于中枢神经系统和多个外周组织中, 发挥广泛的生理学和病理生理学等生物学作用^[6]。与哺乳动物相似, 在金鱼(*Carassius auratus*)^[7]、穴鱼(*Astyanax fasciatus mexicanus*)^[8]、齐口裂腹鱼(*Schizothorax prenanti*)^[9]、西伯利亚鲟(*Acipenser baerii*)^[10]、红腹食人鱼(*Pygocentrus nattereri*)^[11]、短盖肥脂鲤(*Piaractus brachyomus*)^[12]这几种鱼类中, Apelin均广泛分布于机体各个组织器官。例如, 在短盖肥脂鲤^[12]中, 在所有检查的组织(肝脏、胃、幽门盲囊、前肠、后肠、肾脏、脾脏、皮肤、肌肉和部分脑组织)中均检测到apelin mRNA表达。其中, 在脑内, 在嗅球、端脑和下丘脑中apelin mRNA表达水平最高。虽然在不同鱼类中, 组织分布的结果并不完全相同, 但是一致的是, apelin在中枢神经系统中表达量最高, 尤其在下丘脑中具有很高的表达量^[7, 9]。众所周知, 下丘脑是大脑皮层下调节内脏活动的高级中枢, 它将内脏活动与机体其他生理活动联系起来, 在调节体温、摄食、水平衡和内分泌腺活动等重要的生理功能方面发挥重要的作用^[13]。Apelin在下丘脑中的高表达, 提示Apelin在摄食功能方面可能发挥重要作用。“外侧下丘脑”饥饿中心和“腹内侧核”饱感中心等不同的区域组成“网络中心”; 其间传递的“文件”是调节食欲的神经内分泌因子^[14](包括由中枢神经系统或外周神经系统分泌的促进食欲因子和

抑制食欲因子)(图1); 各种食欲调节因子的受体是“接收装置”; 而这些分子信号需要通过信号通路来传递, 即一系列酶促反应通路, 是“文件”传输的“高速通路”。鱼类下丘脑“食欲调节网络”也是一个精细的食欲调节环路, 各神经区域通过接收、整合、发放食欲信号, 达到对食欲的调节。

3 Apelin 与摄食调控

3.1 摄食因素对 Apelin 的影响

饥饿以及饥饿后再投喂会引起apelin表达的显著变化。对金鱼进行饥饿1周处理, 饥饿组下丘脑apelin表达量显著高于正常饲喂组^[7]。饥饿1和3h, 齐口裂腹鱼下丘脑apelin表达量是对照组的2.0~2.5倍; 饥饿3、5和7d后, 齐口裂腹鱼下丘脑apelin表达量是对照组的1.8倍^[9]。饥饿7d, 红腹食人鱼大脑apelin和orexin mRNA表达量显著增加, CART mRNA表达量显著降低^[11]。饥饿实验中apelin表达量的显著性变化说明apelin可能参与了对鱼类摄食的调控。饮食因素可能有助于脂肪细胞的代谢, 进而改变apelin基因的表达和分泌, 这在体外、体内和人体研究中都已得到证实^[15-18]。在人类中, T2DM患者和肥胖型糖尿病患者的Apelin水平与健康人相比显著升高。在参与减肥计划的肥胖人群中进行的研究表明, 限制高热量饮食有可能降低Apelin的浓度以及脂肪组织基因表达^[15]。Yang等^[16]评估高脂饮食大鼠apelin基因表达和浓度的变化。干预20周后, 高脂饮食组大鼠的apelin浓度和脂肪组织mRNA表达量显著增加。此外, 脂肪酸刺激3T3-L1大鼠脂肪细胞apelin mRNA表达和分泌的能力已被报道^[17]。EPA处理增加了apelin基因的表达和分泌, 然而, 在3T3-L1脂肪细胞中, 脂肪酸只增加了Apelin的分泌, 而不增加apelin基因的表达^[17]。另外, 维生素C处理增加了原代脂肪细胞apelin基因的表达^[18]。摄食调节因子也会对鱼类apelin的表达变化产生显著的影响。三丁基锡(TBT)是一种致肥因子, 可刺激摄食量并以剂量依赖的方式增加了金鱼脑内apelin的表达^[19]。相对而言, 使用spexin(一种食欲减退肽)进行体内或体外处理可降低金鱼NPY和apelin的转录表达, 并增加厌食肽如CCK和CART以及MCH的表达^[20]。综合上述研究可以看到, 喂养策略、营养物质和摄食调节因子均会对apelin在机体不同部位的表达产生影响, 暗

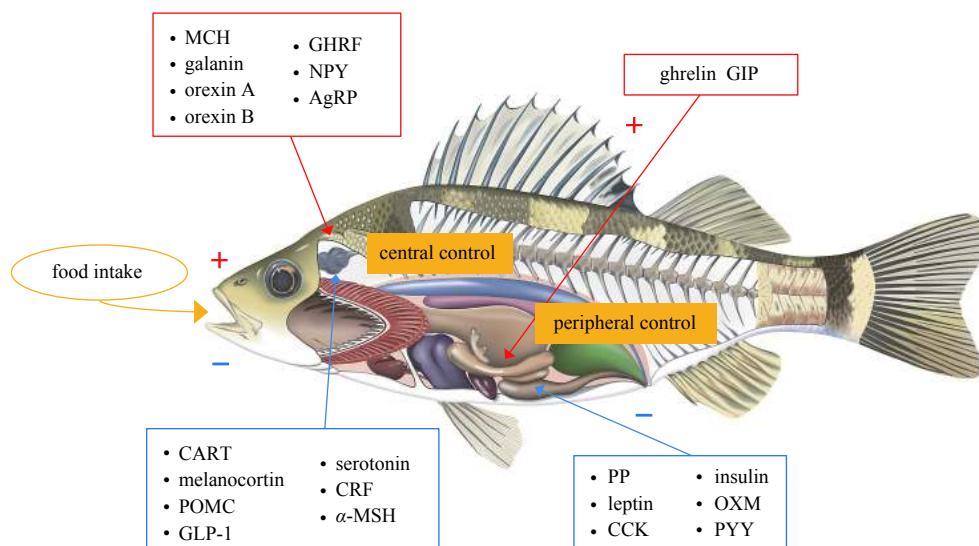


图 1 鱼类食欲调节因子

中枢神经系统促食欲调节因子: MCH.黑色素浓缩激素, galanin.促生长激素神经肽, orexin A.食欲肽 A, orexin B.食欲肽 B, GHRF.生长激素释放因子, NPY.神经肽 Y, AgRP.刺鼠相关蛋白; 中枢神经系统抑食欲调节因子: CART.可卡因及安非他明调节的转录因子, melanocortin.黑皮质素, POMC.阿片黑素促皮质素原, GLP-1.胰高血糖素样肽-1, serotonin.血清素, CRF.促肾上腺皮质激素释放因子, α -MSH. α -促黑素细胞激素; 外周神经系统促食欲调节因子: ghrelin.胃饥饿素, GIP.葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; 外周神经系统抑食欲调节因子: PP.胰多肽, leptin.瘦素, CCK.胆囊收缩素, insulin.胰岛素, OXM.胃泌酸调节素, PYY.肽 YY

Fig. 1 Appetite regulation factors in fish

Orexigenic regulation factors of central control: MCH. melanin concentrating hormone, galanin, orexin A, orexin B, GHRF. growth hormone releasing factor, NPY. neuropeptide Y, AgRP. agouti-related protein; feeding inhibition regulation factors of central control: CART. cocaine and amphetamine regulated transcript, melanocortin, POMC. pro-pomelanocortin, GLP-1. glucagon-like peptide-1, serotonin, CRF. cortico-trophin-releasing factor, α -MSH. α -melanocyte-stimulating hormone; orexigenic regulation factors of peripheral control: ghrelin, GIP. glucose-dependent-insulinotropic polypeptide; feeding inhibition regulation factors of peripheral control: PP. pancreatic polypeptide, leptin, CCK. cholecystokinin, insulin, OXM. oxyntomodulin, PYY. peptide YY

示 Apelin 参与包括鱼类在内的动物的摄食调控。

3.2 Apelin 对摄食的影响

在哺乳动物中, Apelin 受到机体摄入营养物质的影响, 同时也对摄食行为起着调控作用。然而, 各位学者的研究结果并不一致。一方面, 研究显示 Apelin 对摄食有抑制作用。侧脑室分别注射 (*i.c.v.*) 1 和 3 nmol 的 Apelin-13, 减少了 Wistar 大鼠的食物摄入量。然而, 侧脑室注射 (*i.c.v.*) 10 nmol Apelin-13 不影响大鼠的食物摄入量^[21-22]。Clarke 等^[23] 发现侧脑室注射 (*i.c.v.*) 2 g Apelin-13, 会显著减少在以对照饮食喂养的 DIO (diet-induced obese) 大鼠的食物摄入量, 但对高脂饮食饲养的 DIO 大鼠的摄食量没有影响。类似的, Apelin-13 抑制摄食的作用也出现在昆明鼠^[24]。另一方面, 最近的一些研究对 Apelin 促进摄食的作用也进行了描述。在禁食大鼠的侧脑室注射 (*i.c.v.*) 30 nmol 焦谷氨酸化 Apelin-13 [即 Pyr(1)-apelin-13] 后, 在 2~4 h 明显增加食物摄入量^[25]。侧脑室注射 (*i.c.v.*) 10 nmol

Apelin-12 促进了饱食小鼠的摄食^[22]。此外, Higuchi 等^[26] 发现腹腔注射 (*i.p.*) 0.1 $\mu\text{mol}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ Apelin-13, 连续注射 14 d 对小鼠摄食无影响。对 C57BL/6 小鼠进行 10 d 的 Apelin-13 (1 $\mu\text{g}/\text{d}$) 侧脑室注射 (*i.c.v.*), 在第 3~7 天显著增加了小鼠的食物摄入量^[27]。对大鼠进行长达 14 d 的腹腔注射 Apelin-13 (1、5 和 50 mg/kg), 可显著促进其食物摄入量^[28]。从已有的研究结果来看, Apelin 对啮齿动物摄食的调节作用受到 Apelin 的形式 [Apelin-12/Apelin-13/Pyr(1)-Apelin-13]、注射剂量 (低/高)、注射时长 (急性/慢性)、给药途径 (腹腔注射/侧脑室注射) 以及受试动物本身营养状态 (野生型/肥胖型) 的影响。但是, Apelin 确实对啮齿动物的摄食起到重要的调节作用。这也提示我们在鱼类中的研究要考虑到上述因素。

有研究显示, 与哺乳动物相比, Apelin 同样能够影响鱼类的摄食 (表 1)。Volkoff 等^[7] 分别对金鱼第三脑室注射生理盐水 (对照组)、1 ng/g 和 10 ng/g Apelin-13, 注射后 15 min 进行投喂,

检测 1 h 内的摄食量, 结果显示, 侧脑室注射 (*i.c.v.*) Apelin-13 (10 ng/g) 组摄食量显著高于对照组。接着又对金鱼进行腹腔注射 (*i.p.*) 生理盐水、10 ng/g 和 100 ng/g Apelin-13, 结果显示, 腹腔注射 (*i.p.*) Apelin-13 (100 ng/g) 组摄食量显著高于对照组。同样的, 腹腔注射 (*i.p.*) Apelin-13 (100 ng/g), 30 min 后也能够促进洞穴鱼的摄食^[8]。这些结果均显示 Apelin 促进了鱼类的摄食。但是, Hao 等^[10] 的研究显示, Apelin 对西伯利亚鲟的摄食调节可能发挥双向作用。饥饿 1 d 后, 西伯利亚鲟脑组织 Apelin 的表达量显著降低, 但在 15 d 饥饿期中不断增加。当饥饿 15 d 后恢复投喂, 脑组织

Apelin 的表达量显著高于对照组。为了进一步检验这个结果, 对西伯利亚鲟进行急性和慢性的腹腔注射 Apelin 实验, 记录摄食量。结果表明, 急性腹腔注射 (*i.p.*) Apelin-13 减少食物的摄入量; 而慢性腹腔注射 (*i.p.*) Apelin-13, 7 d 后增加西伯利亚鲟的食物摄入量。总之, 作者推测, Apelin 对西伯利亚鲟的摄食调节具有双向作用, 在短期摄食调控中作为饱感因子, 在长期摄食调控中作为饥饿调控因子。相似的, 腹腔注射 (*i.p.*) Apelin-13 (100 ng/g), 1~4 h 内, 齐口裂腹鱼的摄食量显著高于对照组, 但是之后逐渐降低, 12~24 h 内注射组摄食量低于对照组^[9]。

表 1 不同实验条件下 Apelin 对鱼类摄食的影响

Tab. 1 Overview of the experimental conditions and the effects of Apelin on food intake in fish

给药途径	物种/品系	Apelin形式	剂量	作用	参考文献
<i>i.p.</i> 急性	金鱼	Apelin-13	10 ng/g BW	↑	[7]
<i>i.c.v.</i> 急性	金鱼	Apelin-13	10 ng/g BW	↑	
<i>i.p.</i> 急性	穴鱼	Apelin-13	100 ng/g BW	↑	[8]
<i>i.p.</i> 急性 (1~4 h)	齐口裂腹鱼	Apelin-13	100 ng/g BW	↑	[9]
<i>i.p.</i> 急性 (12~24 h)	齐口裂腹鱼	Apelin-13	100 ng/g BW	↓	
<i>i.p.</i> 急性	西伯利亚鲟	Apelin-13	200 ng/g BW	↓	[10]
<i>i.p.</i> 慢性	西伯利亚鲟	Apelin-13	200 ng/g BW	↑	

注: *i.c.v.*: 侧脑室注射; *i.p.*: 腹腔注射; BW: 体质量

Notes: *i.c.v.*: intracerebroventricular injection; *i.p.*: intraperitoneal injection; BW: body weight

3.3 Apelin 与摄食调控信号通路

尽管研究证实了 Apelin 对摄食的调控作用, 但 Apelin 如何调控摄食, 是否通过调节其他食欲调控因子? 通过哪些信号通路呢?

鱼类大脑产生许多重要食欲调节因子, 研究较多的主要包括促食欲调节因子 [神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、刺鼠相关蛋白 (agouti-related protein, AgRP)、食欲肽 (orexins)、黑色素浓缩激素 (MCH)] 和抑食欲调节因子 [可卡因及安非他明调节的转录因子 (cocaine and amphetamine regulated transcript, CART)、黑皮质素 (melanocortin)、阿片黑素促皮质素原 (pro-opiomelanocortin, POMC)] 等^[29]。这些肽的靶区域广泛分布在中枢神经系统中, 而且已经证明, Apelin 与许多食欲调节因子在脑中具有形态学联系^[30]。食欲素和 NPY 在哺乳动物和鱼类中都是一种促食欲因子, 可增加哺乳动物和鱼类的摄食和运动行为^[7], 包括草鱼 (*Ctenopharyngodon idella*)、穴鱼和斑马鱼, 斑点叉尾鲟 (*Ictalurus punctatus*) 等。腹腔注射 (*i.p.*)

Apelin-13 (100 ng/g) 促进穴鱼脑中 TH 和 TOR 的表达, 促进 orexins 的表达并抑制 CCK 的表达^[8]。用 Apelin-13 (100 mol/L) 体外处理金鱼脑碎片, 可诱导 orexins 和 NPY 的表达增加^[30]。CART 和 POMC 在鱼类中扮演厌食因子的角色^[2], 包括金鱼、穴鱼、草鱼、青鲈 (*Tautoglabrus adspersus*)、大西洋鲑 (*Gadus morhua*) 和虹鳟 (*Oncorhynchus mykiss*) 等。在金鱼^[30] 中的研究显示, Apelin 和食欲素系统相互作用并抑制 CART 系统。免疫荧光和共聚焦显微镜显示, 在调控能量平衡中起着重要作用的下丘脑弓状核 (Arc) 的神经元中, Apelin 与 POMC 呈强共定位。此外, 利用下丘脑外植体融合技术, Goazigo 等^[31] 证明了 Apelin 刺激从 POMC 神经元中的 α -MSH 以自分泌的方式释放。且肥胖 *db/db* 小鼠和 *fa/fa*-Zucker 大鼠下丘脑 Apelin 水平高于野生动物。这些发现支持了中枢 Apelin 通过直接刺激 α -MSH 释放参与调节体质量和摄食行为的假说。胆囊收缩素 (CCK) 作为一种饱感激素能抑制摄食^[32]。大鼠静脉注射 (*i.v.*) Apelin (1000 和 2000 pmol/kg), 可以促进体内 CCK

和 GLP-1 的分泌。而且, 静脉注射 Apelin-13 通过 CCK 依赖途径抑制胃肠组织运动功能, 该途径似乎由迷走神经传入的 CCK1 受体介导^[32]。此外, Apelin 还诱导了分散的肠道内分泌细胞^[33]和近端小肠细胞释放 CCK^[34]。同样的, apelin (10^{-8} 、 10^{-7} 和 10^{-6} mol/L) 孵育 STC-1 细胞系, 显著促进 CCK 和 GLP-1 的分泌^[34]。但是, 腹腔注射 (*i.p.*) Apelin-13(100 ng/g) 抑制穴鱼脑中 CCK 的表达, 从而促进穴鱼的摄食^[30]。以上研究表明 Apelin 与其他食欲调节因子相互作用, 调节鱼类摄食。

中枢信号通路同样在食欲调节中发挥重要的作用, 现在研究较多的是 AMPK(5'-磷酸腺苷激活蛋白激酶) 和 TOR(雷帕霉素靶蛋白) 信号通路。当机体处于营养缺乏状态时, 细胞内 AMP 与 ATP 的比值升高, AMPK 被激活并磷酸化下游的信号分子, 关闭合成代谢途径, 抑制糖类、脂质和胆固醇的合成等能量消耗过程, 并开启分解代谢通路, 刺激葡萄糖摄取和脂质氧化, 让营养物质如脂肪燃烧为能量。反之, 当 AMP 与 ATP 的比值降低时, AMPK 则促进合成代谢, 以恢复能量平衡。因此, AMPK 被称为细胞能量感受器, 广泛参与细胞内的物质代谢, 对摄食的调节起到非常关键的作用^[35]。激活下丘脑的 AMPK 可以增加下丘脑 NPY/AgRP 的表达, 促进摄食; 而抑制下丘脑的 AMPK, 可降低下丘脑 NPY/AgRP 并增加 POMC/CART 的表达, 减少摄食^[36]。研究发现, 外源 Apelin 会影响神经系统内分泌因子的表达和活性, 且对代谢通路关键酶的活性 (尤其是 AMPK) 也有显著影响。在小鼠中进行的在体和离体研究均表明, Apelin 能够促进 AMPK 的磷酸化从而激活 AMPK 途径^[37]。此外, Apelin 能够激活 AMPK 上下游信号通路。对小鼠进行慢性灌注, Apelin 可激活 PI3K/Akt 途径^[38], 也能够通过激活一氧化氮合酶 (eNOS) 途径, 显著促进比目鱼 (C2C12) 肌细胞对葡萄糖的摄取^[37]。在人类和小鼠中的研究表明, Apelin 能够分别通过激活 AMPK 和 PI3K/Akt 信号途径促进脂肪组织对葡萄糖的摄取^[39-40]。TOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 能够感知营养信号并调控营养物质的摄入, 激活 TOR 信号通路能抑制 NPY/AgRP 的活性进而抑制机体的摄食^[41]。林方军^[42]对齐口裂腹鱼的研究表明, RAPA(雷帕霉素, TOR 信号通路的抑制剂) 可能通过抑制 TOR 信

号通路促进 ghrelin 并抑制 POMC mRNA 的表达, 显著地提高齐口裂腹鱼的摄食量; L-leu(亮氨酸, TOR 信号通路的激动剂) 可能通过激活 TOR 信号通路抑制 ghrelin 并促进 POMC mRNA 的表达, 从而减少齐口裂腹鱼摄食。与注射生理盐水相比, 外周注射 Apelin, 显著上调穴鱼脑 TOR mRNA 的表达量, 并增加穴鱼的摄食量^[8]。

综合以上研究结果, 我们将 Apelin 与食欲相关内分泌因子以及摄食相关信号通路的作用网络进行梳理 (图 2)。Apelin 通过存在于各个组织中 (脑、肝脏、胰腺、肠道等) 的受体介导, 调节外周食欲调节因子的分泌, 并通过激活或抑制 AMPK、TOR 等信号通路, 而信号通路之间也存在交互作用; 下丘脑收集食欲信号进而激活或抑制相应神经元, 从而调节鱼类摄食。

4 小结和展望

鱼类摄食是一种复杂的行为, 包括食物摄取本身以及觅食或食欲行为^[43-44]。影响鱼类摄食的因素也很多, 包括内在因素^[29](刺激、内分泌因子、激素和化学信号等), 以及外在因素如饵料 (营养成分、原料构成、大小、气味、形状)^[45-46]、光照^[47]、水环境 (温度、溶解氧、pH、金属离子、CO₂ 等)、饲养密度、养殖方式^[48] 等。近年来, 随着现代生理学的发展, 关于鱼类摄食的内分泌调节的研究取得了进展^[7-12]。其中, Apelin 作为一种新型内分泌因子, 具有调节食欲的重要作用。生理性食欲调控剂是目前动物摄食营养生理调控研究的新亮点, 因此, 研究 Apelin 及其受体在鱼类摄食中的作用, 有利于进一步明晰鱼类摄食的内分泌调节机理, 有望为生产实践中提高鱼类对饲料的利用率, 降低生产成本等提供理论依据。

然而, 研究鱼类摄食的同时, 我们必须考虑到, 尽管哺乳动物和鱼类之间的基本调控机制相对保守, 但是这二者之间仍然存在着生理差异。另外, 鱼类本身是一个极为多样化的群体, 不同食性的鱼类消化道形态和消化过程也不同。因此, 关于食欲调节因子的研究结果往往存在一定的差异性。将一个物种的研究结果推广到所有鱼类时应更加谨慎。因此, 将 Apelin 对鱼类摄食的研究扩大到更多不同种类的鱼类是非常必要的。另外, 建立物种间相似性和

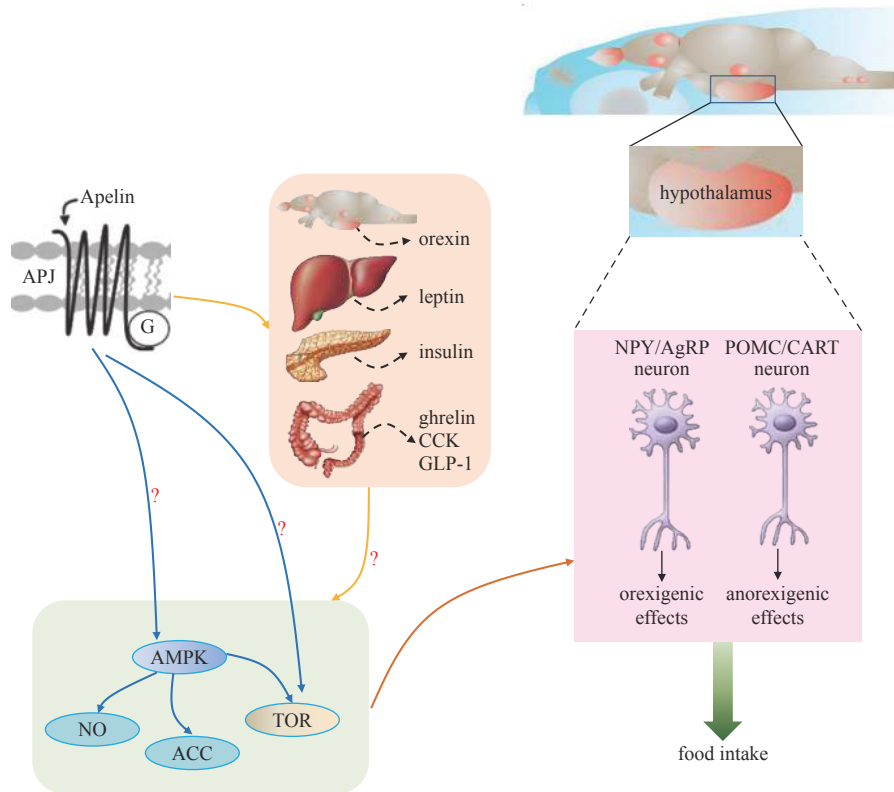


图 2 Apelin 通过潜在的信号通路调节鱼类摄食

Fig. 2 Apelin regulates fish feeding through potential signaling pathways

差异性的比较研究对于理解 Apelin 调节摄食的内分泌机制具有重要价值。

参考文献 (References):

- [1] Kim K S, Seeley R J, Sandoval D A. Signalling from the periphery to the brain that regulates energy homeostasis[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2018, 19(4): 185-196.
- [2] Volkoff H. The neuroendocrine regulation of food intake in fish: a review of current knowledge[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, 10: 540.
- [3] Volkoff H. Fish as models for understanding the vertebrate endocrine regulation of feeding and weight[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2019, 497: 110437.
- [4] O'Dowd B F, Heiber M, Chan A, *et al.* A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11[J]. *Gene*, 1993, 136(1-2): 355-360.
- [5] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, *et al.* Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, 251(2): 471-476.
- [6] Gourdy P, Cazals L, Thalamas C, *et al.* Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp[J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2018, 20(1): 157-164.
- [7] Volkoff H, Wyatt J L. Apelin in goldfish (*Carassius auratus*): cloning, distribution and role in appetite regulation[J]. *Peptides*, 2009, 30(8): 1434-1440.
- [8] Penney C C, Volkoff H. Peripheral injections of cholecystokinin, apelin, ghrelin and orexin in cavefish (*Astyanax fasciatus mexicanus*): effects on feeding and on the brain expression levels of tyrosine hydroxylase, mechanistic target of rapamycin and appetite-related hormones[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2014, 196: 34-40.
- [9] Lin F J, Wu H W, Chen H, *et al.* Molecular and physiological evidences for the role in appetite regulation of apelin and its receptor APJ in Ya-fish (*Schizothorax prenanti*)[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, 196: 34-40.

- logy, 2014, 396(1-2): 46-57.
- [10] Hao J, Liu Q, Zhang X, *et al.* The evidence of apelin has the bidirectional effects on feeding regulation in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*)[J]. *Peptides*, 2017, 94: 78-85.
- [11] Volkoff H. Appetite regulating peptides in red-bellied piranha, *Pygocentrus nattereri*: cloning, tissue distribution and effect of fasting on mRNA expression levels[J]. *Peptides*, 2014, 56: 116-124.
- [12] Volkoff H. Cloning and tissue distribution of appetite-regulating peptides in pirapitinga (*Piaractus brachypterus*)[J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2015, 99(5): 987-1001.
- [13] Rønnestad I, Gomes A S, Murashita K, *et al.* Appetite-controlling endocrine systems in teleosts[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2017, 8: 73.
- [14] 肖东, 林浩然. 鱼类摄食和生长的神经内分泌调控途径研究进展[J]. *中国水产科学*, 2000, 7(3): 102-106.
Xiao D, Lin H R. Advance in neuroendocrine regulation of food intake and growth in fish[J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2000, 7(3): 102-106(in Chinese).
- [15] Krist J, Wieder K, Klötting N, *et al.* Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity[J]. *Obesity Facts*, 2013, 6(1): 57-69.
- [16] Yang H, Zhao L, Zhang J, *et al.* Effect of treadmill running on Apelin and APJ expression in adipose tissue and skeletal muscle in rats fed a high-fat diet[J]. *International Journal of Sports Medicine*, 2015, 36(7): 535-541.
- [17] Fernández-Galilea M, Pérez-Matute P, Prieto-Hontoria P, *et al.* Effects of lipoic acid on apelin in 3T3-L1 adipocytes and in high-fat fed rats[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2011, 67(3): 479-486.
- [18] Garcia-Diaz D F, Campion J, Quintero P, *et al.* Vitamin C modulates the interaction between adipocytes and macrophages[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011, 55(S2): S257-S263.
- [19] Zhang J L, Sun P, Yang F, *et al.* Tributyltin disrupts feeding and energy metabolism in the goldfish (*Carassius auratus*)[J]. *Chemosphere*, 2016, 152: 221-228.
- [20] Wong M K H, Sze K H, Chen T, *et al.* Goldfish spexin: Solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2013, 305(3): E348-E366.
- [21] Sunter D, Hewson A K, Dickson S L. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat[J]. *Neuroscience Letters*, 2003, 353(1): 1-4.
- [22] O'Shea M, Hansen M J, Tatemoto K, *et al.* Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat[J]. *Nutritional Neuroscience*, 2003, 6(3): 163-167.
- [23] Clarke K J, Whitaker K W, Reyes T M. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet[J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2009, 21(2): 83-89.
- [24] Lv S Y, Yang Y J, Qin Y J, *et al.* Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice[J]. *Peptides*, 2012, 33(1): 132-138.
- [25] Taheri S, Murphy K, Cohen M, *et al.* The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 291(5): 1208-1212.
- [26] Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, *et al.* Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6): 2690-2697.
- [27] Valle A, Hoggard N, Adams A C, *et al.* Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice[J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2008, 20(1): 79-84.
- [28] Tekin S, Erden Y, Sandal S, *et al.* Effects of apelin on reproductive functions: relationship with feeding behavior and energy metabolism[J]. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2017, 123(1): 9-15.
- [29] 田娟, 何艮, 麦康森, 等. 鱼类食欲调控研究进展[J]. *动物营养学报*, 2016, 28(4): 984-998.
Tian J, He G, Mai K S, *et al.* Appetite regulation in fishes[J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2016, 28(4): 984-998(in Chinese).
- [30] Volkoff H. In vitro assessment of interactions between appetite-regulating peptides in brain of goldfish (*Carassius auratus*)[J]. *Peptides*, 2014, 61: 61-68.
- [31] Goazigo A R L, Bodineau L, De Mota N, *et al.* Apelin
中国水产学会主办 sponsored by China Society of Fisheries

- and the proopiomelanocortin system: a new regulatory pathway of hypothalamic α -MSH release[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2011, 301(5): E955-E966.
- [32] Bülbül M, Sinen O, Birsen I, *et al.* Peripheral apelin-13 administration inhibits gastrointestinal motor functions in rats: the role of cholecystikinin through CCK1 receptor-mediated pathway[J]. *Neuropeptides*, 2017, 63: 91-97.
- [33] Tatemoto K. Search for an endogenous ligand of the orphan G protein-coupled receptor--discovery of apelin, a novel biologically active peptide[J]. *Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 2000, 58(3): 737-746.
- [34] Watzet J S, Ravallec R, Cudennec B, *et al.* Apelin stimulates both cholecystikinin and glucagon-like peptide 1 secretions *in vitro* and *in vivo* in rodents[J]. *Peptides*, 2013, 48: 134-136.
- [35] Pang J, Li F Z, Feng X, *et al.* Influences of different dietary energy level on sheep testicular development associated with AMPK/ULK1/autophagy pathway[J]. *Theriogenology*, 2018, 108: 362-370.
- [36] Chau-Van C, Gamba M, Salvi R, *et al.* Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 507-511.
- [37] Dray C, Knauf C, Daviaud D, *et al.* Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice[J]. *Cell Metabolism*, 2008, 8(5): 437-445.
- [38] Yue P, Jin H, Aillaud M, *et al.* Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2010, 298(1): E59-E67.
- [39] Attané C, Daviaud D, Dray C, *et al.* Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue *ex vivo*[J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2011, 46(1): 21-28.
- [40] Zhu S M, Sun F, Li W J, *et al.* Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2011, 353(1-2): 305-313.
- [41] 王嘉, 薛敏, 吴秀峰, 等. 鱼类对不同蛋白质源饲料选择性摄食调控机制的研究进展[J]. *动物营养学报*, 2014, 26(4): 833-842.
- Wang J, Xue M, Wu X F, *et al.* Regulation mechanism of selective feed intake of fish when fed different protein source diets: a review[J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2014, 26(4): 833-842(in Chinese).
- [42] 林方军. 齐口裂腹鱼食欲调节因子与 mTOR 信号通路调控摄食的机制初探 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2015.
- Lin F J. Preliminary to study the feeding regulation mechanism of appetite regulatory genes and mechanistic target of rapamycin signaling genes in *Schizothorax prenanti*[D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2015(in Chinese).
- [43] 种金豆, 李琪, 王涛. 长牡蛎壳黑选育品系和野生群体在摄食和代谢方面的比较[J]. *水产学报*, 2019, 43(4): 1038-1047.
- Chong J D, Li Q, Wang T. Comparison of feeding and metabolism between black-shell strain and wild population of the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*)[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2019, 43(4): 1038-1047(in Chinese).
- [44] 陈刚, 黄建盛, 张健东, 等. 杂交石斑鱼(褐点石斑鱼♀×清水石斑鱼♂)仔、稚鱼的摄食与生长特性[J]. *水产学报*, 2018, 42(11): 1766-1777.
- Chen G, Huang J S, Zhang J D, *et al.* Feeding habits and growth characteristics of larvae and juvenile hybrid grouper (*Epinephelus fuscoguttatus*♀×*E. polyphakadion*♂)[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2018, 42(11): 1766-1777(in Chinese).
- [45] 郭鑫伟, 谭北平, 迟淑艳, 等. 摄食不同蛋白质水平饲料的珍珠龙胆石斑鱼幼鱼生长与血清激素和消化酶活性的相关性分析[J]. *水产学报*, 2019, 43(8): 1808-1820.
- Guo X W, Tan B P, Chi S Y, *et al.* Correlation analysis of fish growth performance and serum hormone and digestive enzyme activities of juvenile pearl gentian grouper (*Epinephelus lanceolatus*♂×*E. fuscoguttatus*♀) fed with different protein levels diets[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2019, 43(8): 1808-1820(in Chinese).
- [46] 姚静婷, 孔纯, 华雪铭, 等. 水解单宁对暗纹东方鲀摄食偏好、消化代谢和抗氧化能力的效应[J]. *水产学报*, 2019, 43(6): 1449-1462.
- Yao J T, Kong C, Hua X M, *et al.* Effects of supplemental hydrolysable tannin on feeding preference, nutrition digestion and antioxidant ability of obscure puffer

- (*Takifugu fasciatus*)[J]. Journal of Fisheries of China, 2019, 43(6): 1449-1462(in Chinese).
- [47] 任纪龙, 魏平平, 费凡, 等. LED光谱对舌齿鲈幼鱼摄食、生长和能量分配的影响[J]. 水产学报, 2019, 43(8): 1811-1829.
- Ren J L, Wei P P, Fei F, *et al.* Effects of LED spectrum on feeding, growth and energy distribution of juvenile *Dicentrarchus labrax*[J]. Journal of Fisheries of China, 2019, 43(8): 1811-1829(in Chinese).
- [48] 李聪, 成永旭, 管勤壮, 等. 用稳定性同位素技术分析稻—虾系统中不同“碳/氮”投喂方式对克氏原螯虾食性的影响[J]. 水产学报, 2018, 42(11): 1778-1786.
- Li C, Cheng Y X, Guan Q Z, *et al.* Using stable isotopes to estimate the effects of different carbon/nitrogen feeds on feeding habit of *Procambarus clarkii* in the rice-crayfish co-culture system[J]. Journal of Fisheries of China, 2018, 42(11): 1778-1786(in Chinese).

Apelin and fish feeding

NIE Guoxing*, DENG Dapeng, YAN Xiao

(College of Fisheries, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract: Fish obtain energy and nutrients through feeding activities, and appetite is an important factor affecting fish feeding. Appetite regulation is a complex network in which the brain integrates the body's energy and feeding signals to regulate fish feeding behavior through appetite regulators, including orexigenic peptides and anorexi-genic peptides. As a new endocrine factor, apelin plays a wide range of biological roles *in vivo*. Among them, the role of apelin in the regulation of food intake is attracting the attention of researchers. This paper reviews the tissue distribution of apelin, the effects of starvation and nutrients on apelin expression, the effects of apelin treatment on animal feeding, especially fish feeding, its possible mechanisms and signaling pathways, so as to provide references for promoting fish feeding and aquaculture.

Key words: Apelin; fish; feeding; signaling pathway

Corresponding author: NIE Guoxing. E-mail: niegx@htu.cn

Funding projects: National Natural Science Foundation of China (31902384, 31672671)