

DOI: 10.13376/j.cblls/2022018

文章编号: 1004-0374(2022)02-0155-07

胃动素调控动物摄食的研究进展

李 娅¹, 唐 妮¹, 张 鑫¹, 周 波², 李志琼^{1*}

(1 四川农业大学动物科技学院, 成都 611130; 2 四川省农业科学院水产研究所, 宜宾 644000)

摘 要: 胃动素 (motilin, Mln) 作为一种促食欲肽, 主要由哺乳动物肠道内分泌细胞产生, 其广泛分布于中枢神经系统和外周组织。Mln 具有多种生物学功能, 如调控摄食、胃肠运动、消化吸收、脂肪细胞增殖分化和脂质储存等。近年来, Mln 调控动物摄食的作用受到学者们的关注, 相关研究主要集中于哺乳类和鸟类。该文就 Mln 及其受体的发现、结构、组织表达模式和摄食调节作用及机制进行综述, 以期对动物摄食调控和生长研究提供参考依据。

关键词: 摄食调控; 胃动素; 胃动素受体; 促食欲因子; 胃泌素

中图分类号: Q579.2

文献标志码: A

Research progress of motilin in feeding regulation of animals

LI Ya¹, TANG Ni¹, ZHANG Xin¹, ZHOU Bo², LI Zhi-Qiong^{1*}

(1 College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China;

2 Fisheries Research Institute of Sichuan Academy of Agricultural Sciences, Yibin 644000, China)

Abstract: Motilin (Mln), as an orexigenic peptide, is mainly produced by enteroendocrine cells in mammalian and widely distributed in the central nervous system and peripheral tissues. Mln has a variety of biological functions, such as regulation of feeding, gastrointestinal motility, digestion and absorption, adipocyte proliferation and differentiation, and lipid storage. In recent years, the regulation of Mln on animal appetite has attracted the attention. The relevant researches mainly focus on mammals and birds. This article reviews the discovery, structure, tissue distribution of Mln and Mln receptor and the mechanism of Mln in feeding regulation to provide some basis for the regulation of animal feeding and growth.

Key words: eeding regulation; motilin; motilin receptor; appetite stimulating factor; gastrin

二十一世纪以来, 动物养殖业发展迅猛, 随着工厂化、集约化进程的发展, 如何调控摄食、提高摄食效率已经成为影响动物生存、生长、发育和繁殖的关键问题。动物摄食量过高会降低饲料利用效率, 而摄食量过低则导致营养摄入不能满足需要从而严重降低生产性能^[1]和繁殖性能^[2]。动物摄食主要由中枢神经系统和外周组织分泌的食欲调控因子通过神经和内分泌途径传递到中枢, 对食欲进行调节^[3]。其中, 中枢食欲因子如阿黑皮素原^[4]和增食欲素^[5], 肝脏中的瘦素^[6]和抵抗素^[7], 胰脏中的胰淀素^[8]可直接调控摄食, 或通过调控动物体内能量平衡影响摄食。此外, 在脊椎动物中, 胃肠道是动物重要的内分泌器官, 在摄食调控中扮演了尤为重

要的角色^[9], 其释放的胃肠激素, 如缩胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)^[10]、胃饥饿素 (ghrelin)^[11]和胃动素 (motilin, Mln)^[12]等是外周重要的食欲调节肽。

长期以来, 人们一直认为胃肠道中的 ghrelin 是唯一一种促食欲肽。然而, 2016年 Tack 等^[13]明确提出, 与 ghrelin 属同一家族的 Mln, 以饥饿激素的形式存在, 具有促食欲功能。近年来, Mln 受到了学者们的关注, 成为动物食欲调控的研究热点之一。Mln 主要通过其受体发挥摄食调控作用, 且在

收稿日期: 2021-09-29; 修回日期: 2021-11-16

基金项目: 四川省科技厅项目(2019YJ0438)

*通信作者: E-mail: lizhiqiong454@163.com

不同的动物中 Mln 功能性多肽形式存在差异^[14-15]。此外, Mln 还可调控胃肠运动^[16]、胃酸和胃蛋白酶分泌^[17], 诱导胃左动脉舒张^[18], 调控昼夜节律^[19-20], 刺激脂肪前体细胞增殖分化和脂肪细胞脂质储存^[21]等。目前, Mln 的研究集中于哺乳类和鸟类, 鱼类较少。与其他脊椎动物相比, 鱼类生活环境、摄食习性和消化道解剖学特征存在明显的差异。因此, 本文对 Mln 及其受体的发现、结构、组织分布和摄食调控功能及其作用机制进行综述, 以期鱼类摄食调控和生长研究提供理论参考。

1 胃动素和胃动素受体的发现和结构

1.1 胃动素的发现和结构

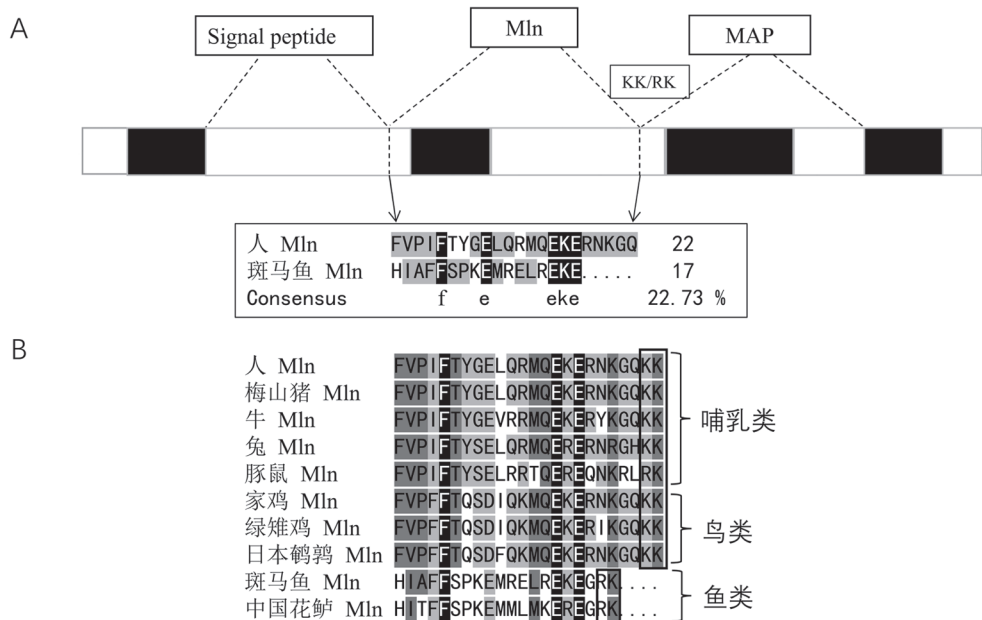
1967年, Brown^[22]在犬胃肠道中发现一种能够引起胃收缩的物质; 1973年, 该团队又从猪十二指肠黏膜中纯化获得一种由22个氨基酸组成的多肽, 分子量为2700 Da, 因其能刺激犬胃窦和胃底腺运动, 故命名为胃动素(Mln)^[23]。在哺乳动物中, Mln 主要由十二指肠和空肠黏膜上皮的肠内分泌细胞中的M细胞产生^[24-25]。迄今, 学者已从许多哺乳动物(如人类^[26]、豚鼠^[27]、梅山猪^[28]和臭鼩^[29]等)和鸟类(如家鸡^[30]、日本鹌鹑^[31]和绿雉鸡^[16]等)中鉴定了Mln基因。然而, 在部分啮齿动物中, 无

法检测到Mln或Mln以伪基因的形式存在^[32]。在鱼类中, 关于Mln的报道较少, 仅见于斑马鱼^[33]和中国花鲈^[15]。此外, 尚未见两栖类和爬行类Mln基因的相关报道。

Mln基因由5个外显子和4个内含子组成^[33-34]。Mln前体基因编码的氨基酸可剪切为信号肽、Mln和Mln相关肽(motilin-associated peptide, MAP)^[15]。其中, Mln由第2和第3个外显子编码(图1A)。Mln前体蛋白通过酶切位点KK(Lys-Lys)/RK(Arg-Lys)裂解为Mln和MAP, 除鱼类和豚鼠的酶切位点为RK外, 其他脊椎动物均为KK(图1B)。Mln作为功能肽段, 在不同的物种中具有差异。鱼类Mln由17个氨基酸组成, 其他脊椎动物则由22个氨基酸组成, 且物种间Mln氨基酸一致性较低, 如斑马鱼^[33]和人类^[34]Mln的一致性仅22.73%(图1)。综上, 动物间Mln的基因和蛋白结构类似, 但多肽的剪切位点不同, 序列的一致性极低。因此, 通过对不同物种Mln进行归纳总结, 有利于进一步探究Mln的存在形式和生物学意义。

1.2 胃动素受体的发现和结构

1997年, McKee等^[35]首次在人类中克隆获得G蛋白偶联受体38基因(G protein-coupled receptor 38, GPR38), 经Feighner等^[36]证实GPR38的特异



(A)人类和斑马鱼Mln基因结构和Mln氨基酸序列比对, 白色方框表示外显子, 黑色方框表示内含子; (B) Mln肽段氨基酸序列比对, 黑色阴影表示氨基酸一致性为100%, 深灰色阴影表示氨基酸一致性 $\geq 75\%$, 浅灰色阴影表示氨基酸一致性 $\geq 50\%$, 黑色框表示剪切位点(序列来自NCBI数据库)

图1 Mln基因、产物裂解示意图(A)及不同物种Mln肽段氨基酸序列比对(B)

性配体为 Mln, 故将 GPR38 称为胃动素受体 (motilin receptor, Mlnr)。Mlnr 细胞外跨膜区域有利于与 Mln 结合进而发挥生物功能^[37], 同时 Mln C 末端也可内化 Mlnr, 增强 Mlnr 的磷酸化和脱敏^[38]。至今, 已在人类^[36]、犬^[39]、臭鼩^[40]、来亨鸡^[41]、斑马鱼^[33]和中国花鲈^[15]等物种中报道了 Mlnr。

上述各物种中的研究表明, Mlnr 由 7 个 α 螺旋跨膜结构域组成。其中, 人类的 Mlnr 存在两种选择性剪接形式: GPR38-A 和 GPR38-B。GPR38-A 包含 7 个跨膜结构域, GPR38-B 仅包含 GPR38-A 的前 5 个跨膜结构, 而 GPR38-A 与 Mln 具有高亲和力和^[36]。Mlnr 可与 2 种配体结合, 其中 Mln 为特异性天然配体, 红霉素则为药物性配体^[12, 42]。

综上所述, Mln 和 Mlnr 在哺乳类、鸟类和鱼类中均有发现。物种间 Mln 结构存在明显的差异, 氨基酸序列一致性较低, 暗示 Mln 在不同物种中的生物特性可能存在差异。

2 胃动素和胃动素受体的组织分布

在脊椎动物中, 学者们通过免疫组化、放射性受体分析和实时荧光定量 PCR 等方法检测 Mln 的免疫活性或 mRNA 的表达, 发现 Mln 广泛分布于神经系统和外周组织。在哺乳动物中, Mln 主要在十二指肠高表达, 包括兔^[26]、豚鼠^[27]、梅山猪^[28]和臭鼩^[29]等。在鸟类中, Mln 也主要在肠道中表达, 但不同肠段的表达量存在差异, 如 Mln 在日本鹌鹑^[31]的十二指肠、绿雉鸡的结肠^[16]高表达。有趣的是, 在鱼类中, Mln mRNA 不仅在肠道高表达, 也在肝脏 (如斑马鱼^[33]) 和脾脏 (如中国花鲈^[15]) 高表达。

此外, 在中枢神经系统 (如下丘脑、垂体、视顶盖和端脑等) 和外周组织 (食道、胃、肠道、肾脏、肝脏和脾脏等) 中也广泛检测到 Mlnr 的蛋白活性和 Mlnr mRNA 的表达^[40, 43]。在哺乳动物中, Mlnr 在胃和十二指肠中高表达, 尤其在肌间神经丛中 Mlnr 免疫反应更加强烈^[44-45]。类似地, Mlnr mRNA 也在来亨鸡腺胃和十二指肠高表达^[41]。然而, 在鱼类中, Mlnr 不仅在肠道中高表达, 也在斑马鱼的脑 (尤其是下丘脑)^[33, 46] 和中国花鲈的头肾^[15]中高表达。

由上可见, Mln 和 Mlnr 主要在胃肠道中高表达, 暗示 Mln 可能在摄食、胃肠运动及消化吸收等相关功能中发挥重要作用。

3 胃动素的分泌及影响因素

Mln 的合成分泌受神经和体液调节, 目前的研究集中于体液调节。在哺乳动物中, Mln 分泌细胞的细胞膜上存在毒蕈碱受体, 乙酰胆碱是 Mln 释放的主要调节因子^[47]。外源性 Mln 也可通过涉及 5 羟色胺 3 受体的神经节前胆碱能途径, 经毒蕈碱受体刺激内源性 Mln 的释放^[48]。在禁食状态下, 胆囊收缩素刺激血浆 Mln 的分泌^[49], 生长抑素则降低血浆 Mln 水平^[50]。在摄食状态下, 胰岛素和胰高血糖素均降低血浆 Mln 的水平^[51]。在鱼类中, 中国花鲈神经肽 FF 也显著增加离体胃和肠 Mln mRNA 的表达水平^[52], 但神经肽 FF 是否影响动物体内 Mln 激素的分泌仍有待探究。此外, Mln 的分泌也受迷走神经的调节。犬迷走神经切断前的血浆 Mln 的浓度显著高于迷走神经切断后的浓度, 表明迷走神经可通过节后纤维末梢释放乙酰胆碱与毒蕈碱受体结合, 刺激 Mln 的分泌^[47], 然而 Mln 的分泌是否还可能受其他神经的调控尚不清楚。

4 不同饲喂策略对胃动素和胃动素受体水平的影响

胃肠激素可将胃肠道的信号传递到食欲相关的脑区, 通过食欲调节中枢感知机体的饥饿感和饱腹感。Mln 为胃肠激素, 可响应动物不同饲喂策略。犬摄食后血浆 Mln 水平显著降低, 并在 120 min 时降至最低^[13]。人类禁食后, 血液中 Mln 水平增加, 与饥饿感评分呈正相关^[53]。中国花鲈禁食 1 h 后肠道 Mln mRNA 水平显著升高, 6 h 时显著降低, 随后至 72 h 无明显变化^[15]。此外, 关于不同摄食状态对 Mlnr 的影响仅见于中国花鲈, 其禁食 6 h 时, 肠道 Mlnr mRNA 水平显著升高, 12 h 回降至初始水平, 这种变化趋势相较于上述 Mln 的变化水平具有延迟性^[15]。综上, 不同饲喂状态下 Mln 水平变化的研究主要在血液和肠道中, 在其他组织中的变化规律尚不清楚。其中 Mln 在动物摄食和短期禁食状态下呈规律性变化, 即摄食后降低, 禁食后增加, 暗示 Mln 作为促食欲因子发挥作用。

5 胃动素在中枢神经系统中调控摄食的作用及机制

5.1 中枢胃动素对摄食量的影响

哺乳类和鸟类 Mln 的 22 个氨基酸成熟肽区域是主要的功能片段, 中枢注射 Mln 促进哺乳动物摄

食, 在鸟类中无显著影响, 在其他动物中未见相关报道。

中枢注射外源性 Mln 可作用于中枢脑区促进哺乳动物摄食。在啮齿动物中, 自由采食的大鼠 14 d 长期侧脑室注射猪源 Mln (10 μg) 后日摄食量显著增加^[54]。单次侧脑室注射猪源 Mln (1 μg) 也能显著增加大鼠 2 h、22 h 和 24 h 的摄食量^[55]。同样, 侧脑室注射猪源 Mln 也可显著增加小鼠的摄食量^[56]。在人类中, 具有类似于 Mln 作用的类似物红霉素, 不仅使人类产生摄食偏好, 也能够激活涉及食欲调控相关的稳态调节和奖赏机制调控的部分脑区^[57]。下丘脑是调控动物摄食的中枢, 可整合多种食欲信号后对摄食进行动态调节。人类静脉滴注 Mln 类似物红霉素后, 下丘脑活性增强, 人类饥饿感增加, 摄食增强^[57-58]。下丘脑主要包含弓状核、视交叉上核和室旁核等。其中, 室旁核是重要的神经分泌核团, 在下丘脑调控摄食中发挥关键的作用。研究表明, 脑室注射兔源 Mln (14 μg) 于下丘脑室旁核后 20 min、1 h 和 2 h, 大鼠的摄食量均显著增加^[14]。除下丘脑室旁核外, Mln 是否作用于其他食欲调控密切相关的脑区尚不清楚。

然而, 中枢注射 Mln 可能对鸟类摄食无明显影响。研究人员在肉鸡中发现, 无论是在自由采食状态下脑室注射 0.25~1 μg 猪源和犬源 Mln, 还是在自由采食和禁食状态下脑室注射 0.1~5.0 μg 鸡源 Mln, 2 h 内肉鸡的累积摄食量均无显著变化^[59-60]。因此, 无论是脑室注射哺乳动物来源的 Mln 还是来源该物种的 Mln, 肉鸡的摄食量均没有显著的变化, 而外周注射 Mln 是否会调控肉鸡摄食尚不清楚。Mln 在鸟类中是否具有摄食调控作用有待于进一步探究。

5.2 胃动素在中枢神经系统中的摄食调控机制

中枢神经系统是调控动物摄食的关键^[9]。中枢注射 Mln 的研究已经证实, Mln 可作用于中枢神经系统调控哺乳类摄食, 这种促进摄食的作用可能主要由 Mlnr 介导。Mlnr 作为 Mln 特异性受体, 广泛分布于中枢神经系统, 尤其是下丘脑。GM-109 作为 Mlnr 的拮抗剂, 可完全阻断 Mlnr 的作用。小鼠中侧脑室注射 Mln 后, 摄食量显著增加; 共注射 Mln 和 GM-109 后, 随 GM-109 浓度的增加, 摄食量逐渐降低^[56]。进一步研究发现, 在大鼠中, 下丘脑室旁核注射 Mln 后的促食欲作用, 也被 GM-109 以剂量依赖性的方式抑制^[14]。因此, Mlnr 参与 Mln 促进摄食调控的作用。然而, Mln 在中枢神经系统中是否通过其他途径来调控摄食亟待探究。

6 胃动素在外周组织中的摄食调控作用及机制

6.1 外周胃动素对摄食量的影响

在外周中注射 Mln 也可促进哺乳动物摄食, 然而相关研究仅在人类和大鼠中有报道。在人类中, 静脉滴注 Mln (300 ng/kg) 可明显增加饥饿感评分和食物摄入量^[13, 58]。禁食 21 h 的大鼠腹腔注射猪源 Mln (5 和 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 后 15 min、1 h 和 2 h, 食物消耗量均显著增加^[61]。上述研究表明, 在外周组织中, Mln 可促进哺乳动物摄食。

6.2 胃动素在外周组织中的摄食调控机制

外周注射 Mln 的研究已经证实, Mln 可作用于外周组织调控动物摄食, 其机制可能涉及阿片受体介导、调控胃肠运动诱导饥饿、参与细胞内钙离子释放及影响其他食欲因子的分泌表达等。

Mln 在外周的摄食调控作用受阿片受体的介导。在大鼠中, 腹腔注射 Mln 后, 摄食量显著增加, 而这种促食欲作用在皮下注射阿片受体拮抗剂纳曲酮和纳洛酮后显著减弱^[61]。阿片受体激活后可刺激机体稳态采食和愉悦采食, 阿片受体拮抗剂和阿片受体敲除能够抑制食物或享乐性食物的摄入^[62]。因此, 外周 Mln 的促食欲功能与阿片受体密切相关。

外周 Mln 也可通过诱导胃肠运动, 产生饥饿信号。胃肠道是动物重要的内分泌器官, 在控制饥饿和食物摄入方面起着关键作用^[9]。多项研究表明, Mln 可通过胆碱能通路和一氧化氮信号通路等途径诱导动物胃肠运动^[16, 46]。其中, 在人类胃肠消化运动过程中, 胃移行性运动复合波 III 期时饥饿感评分最高, 食欲减退时缺乏移行性运动复合波 III 期^[58]。Mln 不仅能够通过胆碱能通路诱导胃的移行性运动复合波 III 期收缩, 还能诱导饥饿感评分增加^[57-58]。因此, Mln 诱导的胃肠运动可能是 Mln 在外周组织中促进动物摄食的关键因素之一。

Mln 可能通过 Mlnr-PLC-IP₃ 途径调控肠细胞内 Ca²⁺ 的释放影响动物摄食。Ca²⁺ 是机体各项生理活动不可缺少的离子, 肠内分泌细胞分泌的 CCK 和 GLP-1 (胰高血糖素样肽 -1) 与其膜受体结合后, 在 Ca²⁺ 敏感受体的介导下调控动物摄食和能量平衡^[63]。在大鼠中, Mlnr 在肠肌间神经元中表达丰富, Mln 可显著增加肌间神经元内 Ca²⁺ 的浓度, 但被 G 蛋白拮抗剂和磷脂酶 C 抑制剂所抑制^[64], 暗示 Mln 的摄食调控作用也可能与 Mln 诱导细胞内 Ca²⁺ 的释放有关。

此外, Mln 还可能通过增加或降低相关食欲因

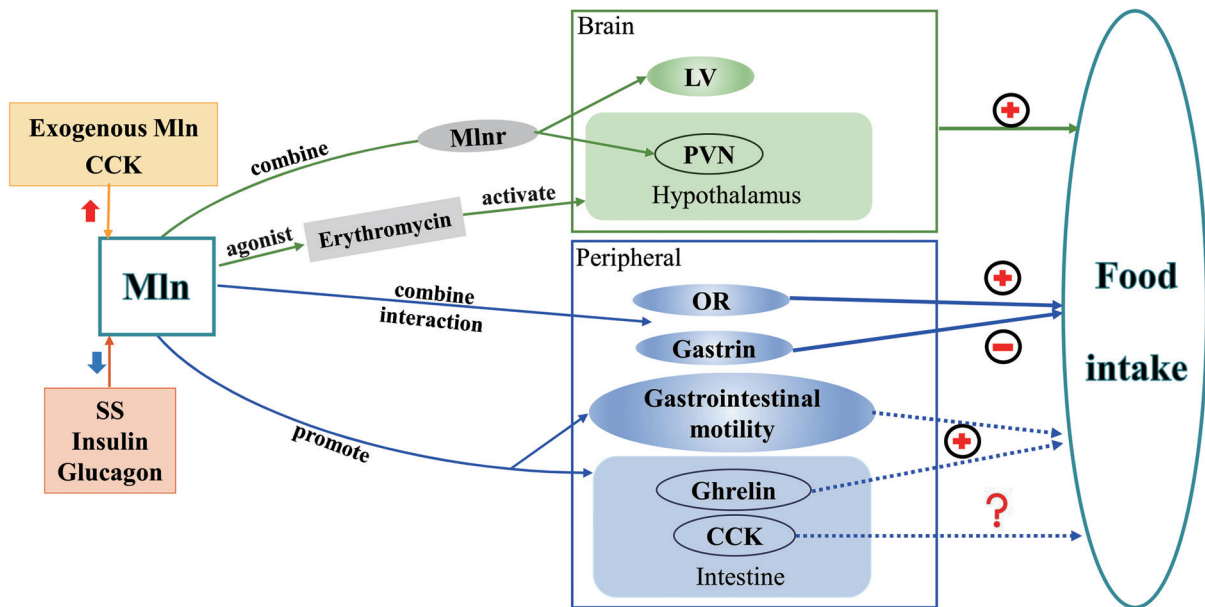
子的水平发挥食欲调控作用。禁食大鼠腹腔注射 Mln 诱导的摄食量增加可被腹腔注射 gastrin (胃泌素) 明显削弱^[61]。在中国花鲈中, Mln 可上调体外肠道中 ghrelin、gastrin 和 CCK 的表达^[15]。众所周知, ghrelin 为促食欲因子, CCK 则在中枢神经系统中抑制动物摄食, 在外周中具有刺激胃肠运动的作用。因此, 在外周, Mln 的促食欲作用可被 gastrin 抑制, 从而抑制动物摄食, Mln 也可能通过促进 ghrelin 表达促进动物摄食。Mln 与 CCK 在食欲调控上的互动可能主要在中枢神经系统中。此外, Mln 可通过迷走神经、胆碱能毒蕈碱途径增加犬血浆胰岛素^[65]和胰多肽的水平^[66], 也可促进血浆生长抑素的表达^[67]。然而, 外周 Mln 促进摄食的作用是否与这些激素信号有关尚不清楚。

综上所述, Mln 的促食欲作用存在物种差异。在哺乳类中枢神经系统中, Mln 主要通过激活下丘脑或 Mlnr 发挥促食欲作用。在外周组织中, Mln 可由阿片受体介导促进摄食, 还可刺激胃肠收缩诱导动物饥饿, 或在 gastrin 的作用下抑制摄食。哺乳类 Mln 的摄食调控机制如图 2 所示。在鸟类中, Mln 可能不参与鸟类的食欲调节。在鱼类中, Mln 对短期禁食有明显的响应, 但其是否调控鱼类摄食

及相关调控机制尚不清楚, 亟待研究。

7 总结

迄今为止, 学者们已对不同物种 Mln 及其受体的结构、组织分布和生物学功能有了一定的了解。鱼类和其他脊椎动物的 Mln 多肽结构差异较大、氨基酸序列一致性较低, 且 Mln 是胃肠激素中少数的促食欲因子之一, 其在摄食调控、胃肠运动和消化吸收中发挥重要作用。然而, Mln 的摄食调控研究主要见于哺乳类和鸟类, 其次也仅在鱼类中发现 Mln 可响应摄食, 在其他动物中还未见报道。现有研究表明, 在中枢神经系统和外周组织中, Mln 可由 Mlnr 和阿片受体介导, 通过诱导胃肠运动及在 ghrelin 的作用下调控动物摄食, 但相关研究仅从宏观角度进行了活体注射试验, 还未从微观层面深入探讨, 且 Mln 与 gastrin 的互作机制和互作位点也尚不清楚。鉴于 Mln 的促食欲功能, 如何通过 Mln 来解决动物转食过程中食欲低下、摄食量降低等问题是未来的研究重点。同时, Mln 不仅规律性地响应不同摄食状态, 且与胰岛素的分泌密切相关, 但 Mln 是否可作为检测动物机体能量稳态的标志物, 以衡量机体能量是否满足自身需要, 亟待研究。



Mln: motilin (胃动素); Mlnr: motilin receptor (胃动素受体); CCK: cholecystokinin (胆囊收缩素); SS: somatostatin (生长抑素); Insulin: 胰岛素; Glucagon: 胰高血糖素; LV: lateral ventricle (侧脑室); PVN: paraventricular nucleus (室旁核); Hypothalamus: 下丘脑; OR: opioid receptor (阿片受体); Gastrin: 胃泌素; Ghrelin: 胃饥饿素。实线代表直接作用, 虚线代表间接作用。

图2 哺乳动物中Mln的摄食调控机制

[参 考 文 献]

- [1] Menegat MB, Drits SS, Tokach MD, et al. The effect of phase-feeding strategies on growth performance and carcass characteristics of growing-finishing pigs: II. Field approach on lysine levels. *Kansas Agric Exp Station Res Rep*, 2018, 9: 30
- [2] Ntallaris T. Impacts of feeding intensity and breed on metabolism, negative energy balance and reproductive efficiency in dairy cows [D]. Uppsala: Swed Univer Agric Sci, 2018
- [3] Volkoff H. The Neuroendocrine regulation of food intake in fish: a review of current knowledge. *Front Neurosci*, 2016, 10: 540
- [4] Pham LP, Jordal AO, Nguyen MV, et al. Food intake, growth, and expression of neuropeptides regulating appetite in clown anemonefish (*Amphiprion ocellaris*) exposed to predicted climate changes. *Gen Comp Endocrinol*, 2021, 304: 113719
- [5] 李斌. 半滑舌鳎食欲素的克隆与体外重组表达研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2016
- [6] Chen H, Wang B, Zhou B, et al. Characterization, phylogeny, and responses of leptin to different nutritional states in critically endangered Yangtze sturgeon (*Acipenser dabryanus*). *Aquaculture*, 2020, 525: 735296
- [7] Tang N, Liu Y, Tian Z, et al. Characterization, tissue distribution of resistin gene and the effect of fasting and refeeding on resistin mRNA expression in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*). *J Fish Biol*, 2020, 97: 508-14
- [8] Wang M, Xu S, Li Y, et al. Identification, tissue distribution, and anorexigenic effect of amylin in Siberian sturgeon (*Acipenser baeri*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2021, 263: 111079
- [9] Abdalla MM. Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul*, 2017, 51: 52-70
- [10] Cawthon CR, Serre CB. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. *Peptides*, 2021, 138: 170492
- [11] Hyland L, Park SB, Abdelaziz Y, et al. Ghrelin infused into the dorsomedial hypothalamus of male mice increases food intake and adiposity. *Physiol Behav*, 2020, 220: 112882
- [12] Kitazawa T, Kaiya H. Motilin comparative study: structure, distribution, receptors, and gastrointestinal motility. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 700884
- [13] Tack J, Deloof E, Ang D, et al. Motilin-induced gastric contractions signal hunger in man. *Gut*, 2016, 65: 214-24
- [14] Cui HY, Xu L, Zhou HF. The impact study of motilin digestive function in hypothalamus paraventricular nucleus. *Prog Mod Biomed*, 2011, 11: 460-4
- [15] Zhou YY, Qi X, Wen HS, et al. Identification, expression analysis, and functional characterization of motilin and its receptor in spotted sea bass (*Lateolabrax maculatus*). *Gen Comp Endocrinol*, 2019, 277: 38-48
- [16] Zhang SY, Okuhara Y, Iijima M, et al. Identification of pheasant ghrelin and motilin and their actions on contractility of the isolated gastrointestinal tract. *Gen Comp Endocrinol*, 2020, 285: 113294
- [17] Goswami C, Shimada Y, Yoshimura M, et al. Motilin stimulates gastric acid secretion in coordination with ghrelin in *Suncus murinus*. *PLoS One*, 2015, 10: 131554
- [18] Yang L, Li H, Jin Y, et al. Differential expression of motilin receptors on the endothelium of dog gastrointestinal arteries and motilin-induced motilin receptor dependent relaxation of corresponding arteries. *Peptides*, 2021, 143: 170574
- [19] Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62: 139-50
- [20] 单德红, 柴纪严, 郑晓霓, 等. 家兔血浆胃动素浓度的昼夜节律研究. *辽宁中医学院学报*, 2004, 6: 118
- [21] Miegueu P, Cianflone K, Richard D, et al. Motilin stimulates preadipocyte proliferation and differentiation and adipocyte lipid storage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301: E758-66
- [22] Brown JC. Presence of a gastric motor-stimulating property in duodenal extracts. *Gastroenterology*, 1967, 52: 225-9
- [23] Brown JC, Cook MA, Dryburgh JR. Motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide: the complete amino acid sequence. *Can J Biochem*, 1973, 51: 533-7
- [24] Wierup N, Bjorkqvist M, Westrom B, et al. Ghrelin and motilin are cosecreted from a prominent endocrine cell population in the small intestine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3573-81
- [25] Singaram K, Gold-Smith FD, Petrov MS. Motilin: a panopoly of communications between the gut, brain, and pancreas. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14: 103-11
- [26] Depoortere I, Clercq PD, Svoboda M, et al. Identification of motilin mRNA in the brain of man and rabbit. Conservation of polymorphism of the motilin gene across species. *Peptides*, 1997, 18: 1497-503
- [27] Xu L, Depoortere I, Tang M, et al. Identification and expression of the motilin precursor in the guinea pig. *FEBS Lett*, 2001, 490: 7-10
- [28] 应牡英, 夏涛, 陈小冬, 等. 梅山猪Ghrelin和Motilin基因克隆、结构分析及组织表达谱. *江西农业大学学报*, 2006, 28: 559-65
- [29] Tsutsui C, Kajihara K, Yanaka T, et al. House musk shrew (*Suncus murinus*, order: Insectivora) as a new model animal for motilin study. *Peptides*, 2009, 30: 318-29
- [30] Clercq PD, Depoortere I, Macielag M, et al. Isolation, sequence, and bioactivity of chicken motilin. *Peptides*, 1996, 17: 203-8
- [31] Apu AS, Mondal A, Kitazawa T, et al. Molecular cloning of motilin and mechanism of motilin-induced gastrointestinal motility in Japanese quail. *Gen Comp Endocrinol*, 2016, 233: 53-62
- [32] He J, Irwin DM, Chen R, et al. Stepwise loss of motilin and its specific receptor genes in rodents. *J Mol Endocrinol*, 2010, 44: 37-44
- [33] Liu Y, Li SS, Huang XG, et al. Identification and characterization of a motilin-like peptide and its receptor in teleost. *Gen Comp Endocrinol*, 2013, 186: 85-93
- [34] Daikh DI, Douglass JO, Adelman JP. Structure and expression of the human motilin gene. *DNA*, 1989, 8:

- 615-21
- [35] McKee KK, Tan CP, Palyha OC, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*, 1997, 46: 426-34
- [36] Feighner SD, Tan CP, McKee KK, et al. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science*, 1999, 284: 2184-8
- [37] Matsuura B, Dong M, Naik S, et al. Differential contributions of motilin receptor extracellular domains for peptide and non-peptidyl agonist binding and activity. *J Biol Chem*, 2006, 281: 12390-6
- [38] Mitselos A, Depoortere I, Peeters TL. Delineation of the motilin domain involved in desensitization and internalization of the motilin receptor by using full and partial antagonists. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73: 115-24
- [39] Ohshiro H, Nonaka M, Ichikawa K. Molecular identification and characterization of the dog motilin receptor. *Regul Pept*, 2008, 146: 80-7
- [40] Suzuki A, Ishida Y, Aizawa S, et al. Molecular identification of GHS-R and GPR38 in *Suncus murinus*. *Peptides*, 2012, 36: 29-38
- [41] Yamamoto I, Kaiya H, Tsutsui C, et al. Primary structure, tissue distribution, and biological activity of chicken motilin receptor. *Gen Comp Endocrinol*, 2008, 156: 509-14
- [42] Utsunomiya S, Matsuura B, Ueda T, et al. Critical residues in the transmembrane helical bundle domains of the human motilin receptor for erythromycin binding and activity. *Regul Pept*, 2013, 180: 17-25
- [43] Guo XY, Dong L, Liu M, et al. The distribution of motilin receptor in the amygdala of rats and its role in migrating myoelectric complex. *J Med Coll PLA*, 2007, 22: 329-36
- [44] Kawamura T, Matsuura B, Miyake T, et al. Effects of motilin receptor agonists and ghrelin in human motilin receptor transgenic mice. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1521
- [45] Xu L, Depoortere I, Tomasetto C, et al. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept*, 2005, 124: 119-25
- [46] Kitazawa T, Yoshida M, Teraoka H, et al. Does motilin peptide regulate gastrointestinal motility of zebrafish? An *in vitro* study using isolated intestinal strips. *Gen Comp Endocrinol*, 2017, 249: 15-23
- [47] Poitras P, Dumont A, Cuber JC, et al. Cholinergic regulation of motilin release from isolated canine intestinal cells. *Peptides*, 1993, 14: 207-13
- [48] Mochiki E, Satoh M, Tamura T, et al. Exogenous motilin stimulates endogenous release of motilin through cholinergic muscarinic pathways in the dog. *Gastroenterology*, 1996, 111: 1456-64
- [49] Owyang C, Funakoshi A, Vinik AI. Evidence for modulation of motilin secretion by pancreatico-biliary juice in health and in chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57: 1015-20
- [50] Mori K, Seino Y, Itoh Z, et al. Motilin release by intravenous infusion of nutrients and somatostatin in conscious dogs. *Regul Pept*, 1981, 1: 265-70
- [51] Saito S, Ogawa T, Saito H, et al. Regulation of motilin secretion in the postprandial state in man. *Endocrinol Jap*, 1980, 27: 157-62
- [52] Li Q, Wen H S, Li Y, et al. Evidence for the direct effect of the NPFF peptide on the expression of feeding-related factors in spotted sea bass (*Lateolabrax maculatus*). *Front Endocrinol*, 2019, 10: 545
- [53] Deloosse E, Biesiekierski JR, Vanheel H, et al. Effect of motilin receptor activation on food intake and food timing. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107: 537-43
- [54] 刘梅, 郑素军, 董蕾, 等. 侧脑室注入胃动素对大鼠摄食及学习记忆能力的影响. *西安交通大学学报(医学版)*, 2011, 1: 49-52
- [55] Rosenfeld DJ, Garthwaite TL. Central administration of motilin stimulates feeding in rats. *Physiol Behav*, 1987, 39: 753-56
- [56] Asakawa A, Inui A, Momose K, et al. Motilin increases food intake in mice. *Peptides*, 1998, 19: 987-90
- [57] Zhao D, Meyer-Gerspach AC, Deloosse E, et al. The motilin agonist erythromycin increases hunger by modulating homeostatic and hedonic brain circuits in healthy women: a randomized, placebo-controlled study. *Sci Rep*, 2018, 8: 1819
- [58] Deloosse E, Vos R, Janssen P, et al. The motilin receptor agonist erythromycin stimulates hunger and food intake through a cholinergic pathway. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103: 730-7
- [59] Bungo T, Ueda H, Kitazawa T, et al. Intracerebroventricular administration of chicken motilin does not induce hyperphagia in meat-type chicks. *Physiol Behav*, 2004, 82: 199-203
- [60] Ando R, Bungo T, Kanwakami S, et al. Intracerebroventricular injection of mammalian motilin, melanin-concentrating hormone or galanin does not stimulate food intake in neonatal chicks. *Br Poult Sci*, 2000, 41: 508-11
- [61] Garthwaite TL. Peripheral motilin administration stimulates feeding in fasted rats. *Peptides*, 1985, 6: 41-4
- [62] Sudakov S, Bogdanova N. Involvement of peripheral opioid receptors in the realization of food motivation into eating behavior. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 600920
- [63] Zhou HR, Pestka JJ. Deoxylnivalenol (vomitorin)-induced cholecystokinin and glucagon-like peptide-1 release in the STC-1 enteroendocrine cell model is mediated by calcium-sensing receptor and transient receptor potential ankyrin-1 channel. *Toxicol Sci*, 2015, 145: 407-17
- [64] 杨侠, 董蕾, 杨浩. 大鼠肠肌间神经元胃动素受体的表达及胃动素引起神经元内钙信号的机制. *四川大学学报(医学版)*, 2006, 37: 683-6
- [65] Suzuki H, Kuwano H, Mochiki E, et al. Effect of motilin on endogenous release of insulin in conscious dogs in the fed state. *Dig Dis Sci*, 2003, 48: 2263-70
- [66] Mochiki E, Inui A, Satoh M, et al. Motilin is a biosignal controlling cyclic release of pancreatic polypeptide via the vagus in fasted dogs. *Am J Physiol*, 1997, 272: G224-32
- [67] Schick R, Schusdziarra V. Modulation of motilin-induced somatostatin release in dogs by naloxone. *Peptides*, 1985, 6: 861-4