

肥胖成因的解释——基于食物奖赏研究的视角^{*}

韩 艳¹ 舍 英¹ 高 笑^{1,2}

(¹ 西南大学心理学部; ² 认知与人格教育部重点实验室 重庆 400715)

摘 要 肥胖的形成和发展受生物、心理和社会因素的共同作用,其中食物奖赏对肥胖的产生有重要的作用。食物是一种自然奖赏,它指机体天生对食物的渴望和依赖。食物奖赏包括“wanting”、“liking”以及“learning & reinforcement”三个成分,每个成分由相应的神经通路表征。食物奖赏调控机体的摄食行为并以此调控体重变化。目前,关于肥胖与食物奖赏关系的理论模型主要有刺激—敏感化理论、奖赏过度理论以及奖赏不足理论。采用横断面设计、前瞻研究设计和纵向被试内重复测量设计,使用食物图片线索和直接给予美味奶昔的技术方法,人类脑成像研究从不同侧面为以上三个理论模型提供了证据。除此之外,食物奖赏还受基因的调控。目前,研究者关注较多的是多巴胺 D2 受体基因 TaqIA rs1800497 的多态性和 FTO 基因 rs9939609 的多态性对食物奖赏及体重改变的调控。

关键词 肥胖; 食物奖赏; fMRI; TaqIA; FTO

分类号 B845

1 前言

1.1 肥胖

随着经济社会的快速发展,肥胖成为一个日益严峻的全球性健康问题。肥胖被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为与癌症并列的 21 世纪威胁人类健康最严重的疾病之一。超重(overweight)和肥胖(obesity)被定义为可损害健康的异常或过量脂肪累积(World Health Organization, 2015)。成年人的超重和肥胖通常用身体质量指数(Body Mass Index, BMI)来界定,其计算公式是体重除以身高的平方(kg/m^2)。1993 年 WHO 专家委员会会议提出超重个体的 BMI 范围为 25.0~29.99 kg/m^2 ,肥胖为 BMI $\geq 30.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ 。1999 年专家们提出了亚洲成年个体的标准,即超重个体的 BMI 范围为 23.0~27.99 kg/m^2 ,肥胖为 BMI $\geq 28 \text{ kg}/\text{m}^2$ 。

肥胖是能量摄入和能量消耗之间的不平衡,即能量摄入超过能量消耗。肥胖的风险因素多种多样:首先,遗传因素在肥胖的形成中起重要作用,

先天携带肥胖易感基因的个体比未携带个体肥胖的风险更大,几率更高(Frayling et al., 2007);其次,机体内的内分泌紊乱也可能导致肥胖,如胰岛素、瘦素、胃饥饿素等异常(Burger & Berner, 2014);再次,大脑对进食和抑食活动的调节异常或紊乱,如大脑的内稳态中枢及奖赏系统的功能异常能导致肥胖(Hogenkamp et al., 2016);最后,不良的生活方式,尤其是高糖高脂的饮食习惯和静坐不动的生活方式也是造成个体肥胖的重要因素(Swinburn, Sacks, & Ravussin, 2009)。目前,神经科学和心理学者从能量摄入的改变和异常这一角度出发,研究肥胖的成因和相应的行为、神经机制的改变。其中,研究者关注较多的是食物奖赏机制与肥胖的关系(Babbs et al., 2013; Carnell, Gibson, Benson, Ochner, & Geliebter, 2012; Gearhardt, Yokum, Stice, Harris, & Brownell, 2014; Kroemer & Small, 2016; Rapuano, Huckins, Sargent, Heatherton, & Kelley, 2016; Simmons et al., 2014; Vucetic, Carlin, Totoki, & Reyes, 2012; Wagner, Altman, Boswell, Kelley, & Heatherton, 2013)。

1.2 食物奖赏及其大脑神经网络

食物奖赏(food reward)是一种自然奖赏,它是指人天生对食物的渴望和依赖。特定食物,特

收稿日期: 2016-05-16

^{*} 国家自然科学基金项目(31100758)和中央高校基本科研业务费重点项目 SWU1409116。

通讯作者: 高笑, E-mail: gaioxiao@swu.edu.cn

别是高糖和高脂食物,即使在没有能量需求的情况下,也是促进进食的有效奖赏物。Berridge (1996)在上世纪 90 年代末系统地提出了食物奖赏的概念。他的观点得到了 Robinson 的支持。他们认为,对食物情绪上的喜爱(liking)、行为上的动机(wanting)以及通过学习和强化而形成的牢固记忆(learning + reinforcement)是食物奖赏的 3 种核心心理成分,任何一种成分发生变化均会引起奖赏效应的变化(Berridge & Robinson, 2003)。“Wanting”——即动机过程,主导最初的食欲阶段;“liking”——享乐作用的核心过程,主导后续的进食阶段;“learning + reinforcement”——经典联结、操作联结和认知表征则贯穿整个奖赏——行为的周期(Berridge & Kringelbach, 2015)。值得指出的是,对食物的喜欢(liking)和需要(wanting)是两种不同的心理成分,因而摄食相关的大脑奖赏系统相应可以分为对食物渴望的激励机制(wanting)和食物奖赏-凸显机制(liking) (Berridge, Robinson, & Aldridge, 2009)。

依据 Berridge (1996)的食物奖赏理论,食物奖赏的大脑通路可分为动机-驱动通路(wanting 成分),奖赏-评估通路(liking 成分),以及学习-条件作用通路(learning + reinforcement 成分) (Kringelbach, Stein, & van Harteveldt, 2012)。动机-驱动通路主要对食物奖赏的“wanting”成分进行表征(Wise, 2006)。该通路由中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)构成,主要以中脑多巴胺能神经元(dopamine, DA)向边缘系统相关脑区的投射通路构成(图 1),其中中脑-伏隔核(VTA-NAcc)是该通路的核心。奖赏-评估通路主要对食物奖赏价值进行编码和表征,即表征食物奖赏的“liking”成分(Berridge & Kringelbach, 2015)。该通路由前额叶皮层及部分基底脑区构成,包括眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)、扣带前回(anterior cingulate cortex, ACC)、背侧纹状体(dorsal striatum, DS)、腹侧苍白球、臂旁核、杏仁核和脑岛等(Ho & Berridge, 2013; Kringelbach et al., 2012; Vijayaraghavan et al., 2013; Volkow, Wang, Tomasi, & Baler, 2013)。该通路的激活使个体体验到主观的愉悦情绪,同时出现进食量增加和进食时发自内心的微笑等客观行为指标。食物奖赏的学习-条件作用通路主要通过经典条件学习和操作性条件学习,使机体建立食物刺激和奖赏之间

的联结(Johnson, 2013)。该通路涉及较为广泛的皮层和皮层下组织,其中海马和杏仁核是两个重要脑区,它们参与与食物相关的学习和记忆、情绪唤醒与激活等重要过程(Frank et al., 2016; Stice, Burger, & Yokum, 2013),使个体产生对食物奖赏的预期以及习得对食物奖赏的反应。

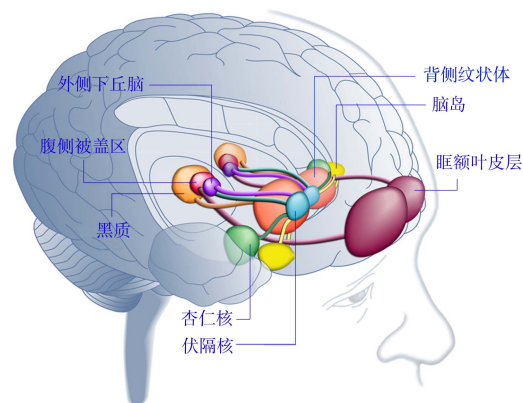


图 1 人脑食物奖赏的表征[资料来源: Kenny (2011)]

注:眶额叶皮层和杏仁核编码与食物奖赏价值有关的信息(Rolls, 2011);脑岛加工食物味觉相关的信息(Small, 2010);伏隔核和背侧纹状体接收来自 VTA 和黑质的多巴胺能神经元投射,调节食物的动机属性和凸显属性(Berridge, 2009; Malik, McGlone, Bedrossian, & Dagher, 2008);外侧丘脑能够调节对美味食物的奖赏反应以及驱动食物寻求行为(Kelley, Bless, & Swanson, 1996)。这些大脑结构以协调一致的方式调控食物奖赏及摄食行为(Dagher, 2009)。

2 肥胖成因: 食物奖赏的理论模型

2.1 刺激-敏感化理论

刺激-敏感化理论(incentive sensitization theory of addiction)最初是由 Robinson 和 Berridge 于 1993 年提出用于解释药物成瘾 (Robinson & Berridge, 1993),而后应用于解释肥胖成因的机制。该模型强调食物奖赏的“wanting”成分在肥胖和过度进食中的重要性。该模型认为,食物奖赏的敏感化表现为大脑奖赏脑区对食物线索的高度激活,从而增加了未来体重增长的风险。一方面,机体对食物的“wanting”依赖于食物的视觉信息和气味等线索,以及大脑对该食物线索的奖赏联结。另一方面,受内稳态调控,生理上的饥饿信号能够放大由美味食物诱发的进食需求。两种因素协同交互产生强大的推动力量,促使个体产生对食物的

“wanting”。该理论模型的特点是将奖赏的“liking”和“wanting”分离(Pool, Sennwald, Delplanque, Brosch, & Sander, 2016)。大量研究表明,中脑边缘多巴胺的释放影响机体对食物的“wanting”而非“liking”(Tindell, Berridge, Zhang, Peciña, & Aldridge, 2005; Wyvell & Berridge, 2000)。许多人类神经影像研究也发现,中脑边缘系统的多巴胺水平与个体对奖赏“wanting”的主观评定的关系更密切(Leyton et al., 2002; Volkow et al., 2002)。相反,给机体提供一种奖赏时,阻断多巴胺受体的药物仅能降低对该奖赏物的渴求,而不能降低机体的主观愉快体验(Leyton, 2010)。

2.2 奖赏过度理论

奖赏过度理论(reward-surfeit theory of obesity)

由 Raynor 和 Epstein 于 2001 年提出(Raynor & Epstein, 2001)。该理论强调食物奖赏的“liking”成分在肥胖发生发展中的作用,其理论观点是个体从进食中体验到的奖赏越多,其过度进食和肥胖的风险越高(Dawe & Loxton, 2004)。该理论的假设是,对食物奖赏价值进行编码的相关脑区(如纹状体、脑岛、OFC 和杏仁核)对高能量美味食物的高度敏感性和反应性是肥胖及体重增加的关键因素。人类脑成像研究发现,相对于体重正常个体,美味、高能量食物图片在肥胖个体的纹状体、脑岛、OFC 和杏仁核有更大的激活(Stice, Yokum, Bohon, Marti, & Smolen, 2010; Stoeckel et al., 2008)。肥胖个体相对于苗条个体,对预测接收美味食物的线索在前部脑岛、岛盖部等初级味觉皮层亦表现出更大的激活(Ng, Stice, Yokum, & Bohon, 2011; Stice, Spoor, Bohon, Veldhuizen, & Small, 2008)。美味食物图片在 OFC 有更大激活的年轻女性显示出未来体重增加(Yokum, Ng, & Stice, 2011)。这些研究均为奖赏过度理论提供支持的证据。

2.3 奖赏不足理论

Wang 和 Volkow 等于 2001 年提出了肥胖的奖赏不足理论(reward deficit theory of obesity)(Wang, Volkow, & Fowler, 2002; Wang et al., 2001)。该理论认为,肥胖个体和肥胖风险个体的大脑奖赏通路中存在某些特定节点,这些节点对食物奖赏的反应性较正常人更低。因此,肥胖者或肥胖风险者采用过度进食的方式以补偿奖赏机能的不足。实证研究发现,肥胖个体或肥胖风险个体,其背侧纹状体(DS)的多巴胺 D2 受体密度和可用性减少。

多巴胺 D2 受体的下调(down-regulation)使个体对食物的奖赏反应降低(Johnson & Kenny, 2010)。因此,个体通过过度进食补偿大脑在摄食过程中降低的主观奖赏体验。本质上,这体现了大脑的神经适应性和可塑性。大量 fMRI 研究也发现了纹状体反应钝化与体重增加之间的显著关联。例如,相对于苗条个体,肥胖被试基底部的多巴胺 D2 受体的可用性更低(Volkow et al., 2008)。研究者在青少年样本中开展的两项研究亦发现,相对于苗条被试,肥胖被试的背侧纹状体对巧克力奶昔的激活更弱(Stice, Spoor, Bohon, & Small, 2008; Stice, Spoor, Bohon, Veldhuizen, et al., 2008)。

3 肥胖成因:食物奖赏的脑神经基础

人类食物奖赏脑机制的研究,通常采用食物图片或美味奶昔作为实验刺激,探查由食物线索和食物本身引起的大脑奖赏反应。最常使用的 3 种研究设计为:横断面设计,前瞻性设计以及被试内重复测量设计。横断面设计研究能够测查肥胖者或肥胖风险者与体重正常者在某一时间点上食物奖赏脑机制的差异,同时也能够探查体重的个体差异与大脑食物奖赏反应之间的可能关系。前瞻性设计研究能够探查个体在基线时的食物奖赏大脑反应与未来进食行为或体重变化的关系,找出能够有效预测感兴趣变量的关键脑区及指标。被试内重复测量研究通过在不同时间点多次测量被试的食物奖赏大脑反应,以探查体重与食物奖赏大脑反应关系的动态变化。下文以 3 种研究设计为线索,对食物奖赏的脑神经基础展开讨论。

3.1 横断面设计研究

该领域的横断面研究设计,一般采用食物图片或美味奶昔作为实验刺激,比较肥胖组和体重正常组被试在观看食物图片或口内接收到美味奶昔时大脑的反应。

以食物图片作实验材料是该领域人类神经影像学研究常用的一种方法,通常运用这一方法的研究得出的结果较为一致。在观看食物图片尤其是看高热量美味食物图片时,肥胖组被试比正常体重被试在大脑奖赏区域的 BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent,血氧浓度相依对比)信号更强,这些区域通常包括纹状体、脑岛、OFC 和杏仁核(Bruce et al., 2010; Dimitropoulos, Tkach, Ho, & Kennedy, 2012; Frankort et al., 2012; Martin et al.,

2010; Ng et al., 2011; Nummenmaa et al., 2012)。这意味着, 肥胖者对美味食物线索的奖赏反应性增强。除了奖赏脑区外, 肥胖者在观看食物图片时, 初级视觉加工和视觉注意脑区(初级视觉皮层和扣带前回), 视觉刺激显著性的编码脑区(楔前叶), 初级味觉皮层(前部脑岛、岛盖部)以及躯体感觉区(中央后回, Rolandic 岛盖)有更强的 BOLD 信号(Bruce et al., 2010; Dimitropoulos et al., 2012; Frankort et al., 2012; Martin et al., 2010; Ng et al., 2011; Nummenmaa et al., 2012)。这显示出肥胖者对食物线索的视觉注意和味觉加工增强。

采用味觉刺激的研究, 通常研究范式可分为两类。第一类研究被试被动接收不同的味觉刺激, 包括美味奶昔(刺激)和模仿被试唾液的无味溶液(基线); 第二类研究首先给与被试不同的视觉线索, 比如一个圆形或一个矩形, 之后以一定一致性几率(如 75%)给予被试相应的味觉刺激, 如出现圆形后 75%的概率给予美味奶昔, 25%的概率给予无味溶液; 而矩形后 75%的概率给予无味溶液, 25%的概率给予美味奶昔(Burger & Stice, 2011)。在第一类研究中, 研究者感兴趣的事件为被试直接接收到味觉刺激; 第二类研究的兴趣事件不仅包括直接接收味觉刺激, 还包括被试对味觉刺激的预期, 即对味觉刺激线索的反应。研究结果显示, 对美味奶昔线索预期的结果与对食物图片线索的结果一致, 即相对于正常体重组, 肥胖组对美味奶昔线索的预期在味觉区(岛盖部)、躯体感觉区(Rolandic 岛盖)和大脑奖赏区(杏仁核、腹内侧额叶等)表现出更强的 BOLD 信号(Babbs et al., 2013; Ng et al., 2011; Stice, Spoor, Bohon, & Small, 2008; Stice, Spoor, Bohon, Veldhuizen, et al., 2008)。然而有趣的是, 肥胖组被试在实际接收到美味奶昔时, 其大脑奖赏区域中背侧纹状体(尾状核)的激活却比正常体重组显著减弱(Babbs et al., 2013; Frank et al., 2012; Stice, Spoor, Bohon, & Small, 2008; Stice, Spoor, Bohon, Veldhuizen, et al., 2008)。这些研究总体上表现出, 肥胖者的大脑奖赏区域对美味奶昔线索的反应性增强, 而对实际接收奶昔时的敏感性降低。

总的来讲, 横断面设计的研究结果显示, 肥胖者对食物图片以及食物线索预期时大脑奖赏反应增强, 而在实际进食时大脑奖赏反应变弱。这些研究结果支持了肥胖的刺激-敏感化理论模型

和奖赏不足理论模型。肥胖者大脑对食物线索表现出高度的敏感性, 其大脑的感知觉皮层和奖赏脑区很易被食物线索激活; 而在食物摄取时, 其奖赏脑区则具有较低的反应性, 这使得肥胖者通过不断进食来弥补进食时下降的愉悦体验(Burger & Stice, 2012)。这些发现预示了肥胖者对食物反应可能存在大脑神经可塑性, 且这一可塑性很可能发生在纹状体。因此, 纹状体可能是肥胖相关食物奖赏一个关键的脑区。然而, 虽然横断面研究能够客观地反映体重和大脑反应之间可能的关系, 但是这种设计只能建立一种静态关系, 不能确定变量的因果关系。

3.2 前瞻设计研究

前瞻性研究通常用大脑神经活动作为预测的方法, 通过观看不同食物图片或接收到美味奶昔时大脑的 BOLD 信号与一定时间间隔后(通常为 6 个月或 12 个月)体重的变化进行相关分析, 找出能够有效预测体重变化的关键脑区。

采用食物图片作为实验刺激的研究发现, 在观看食物图片时, 个体的 BMI 与味觉皮层(岛盖部)、食物奖赏脑区(外侧 OFC、腹内侧 OFC)以及视觉注意脑区(顶上小叶)的激活呈正相关, 且 OFC 的 BOLD 信号强度能够显著预测一年后被试体重的增加(Yokum et al., 2011)。另一项研究亦发现, 被试在观看美味食物图片时, NAcc、ACC 和颞下回的反应与体重变化之间呈正相关(Demos, Heatherton, & Kelley, 2012)。OFC 和 NAcc 在观看美味食物图片时的激活不仅能够显著预测个体未来体重的增加, 还能预测个体减重的效果。另发现, 被试在观看食物图片时味觉初级皮层(脑岛, 背侧覆盖区)、纹状体(壳核)和以及视觉注意脑区(梭状回)的激活强度与 9 个月后体重减轻效果呈显著负相关, 即这些脑区在基线时对食物图片的激活越强, 9 个月后的减重效果越差(Murdaugh, Cox, Cook, & Weller, 2012)。这些结果表明, 对食物线索的奖赏敏感性是个体体重维持和改变的关键因素之一。

奶昔摄入的一项 fMRI 研究发现, 内稳态调节脑区(中脑、下丘脑、丘脑)和奖赏脑区(NAcc)在接收到美味奶昔时的 BOLD 信号强度与一年后个体体重的变化呈正相关(Burger & Stice, 2014)。研究者还发现, 那些对食物线索在腹侧纹状体(腹内侧苍白球)激活更大和对奶昔接收时在背侧纹状体(尾状核)激活更低的人, 2 年后表现出 BMI 显著性增加。

前瞻性研究设计中,采用食物图片作为实验刺激得到的结果与横断面研究设计得到结果一致,即观看美味食物图片时初级味觉皮层、食物奖赏区(OFC、纹状体)以及躯体感觉皮层对进食和预期进食时表现出更大激活。这些研究显示出纹状体在食物奖赏中的重要作用,同时也表明背侧纹状体(主要为尾状核)与腹侧纹状体(主要涉及 NAcc)在食物奖赏及体重改变中的不同作用。腹侧纹状体(NAcc)主要表征了食物奖赏的“wanting”成分,背侧纹状体(尾状核)主要表征食物奖赏的“liking”成分。这些研究显示,肥胖者对食物信息的加工表现为“wanting”增强而“liking”下降,因此可能由于过度进食这一补偿机制导致他们进一步的肥胖。但是对于纹状体在体重改变中的作用,采用美味奶昔的前瞻性研究却没有得到一致发现。其可能原因是,纹状体对食物刺激反应性的改变或许是曲线性改变。另外,纹状体对食物刺激反应性的改变,可能是导致过度进食的原因,也可能是反复地暴饮暴食所产生的结果。然而,前瞻性研究不能回答这样的问题,因而研究者采用了被试内重复设计来回答这样的问题。

3.3 被试内重复设计研究

该领域被试内重复设计的研究,通常在一定时间间隔(通常是 6~12 个月)对被试进行两次或多次 fMRI 扫描,并且多次测量 BMI 以及摄食相关的行为学指标。这种研究设计能够比较大脑对特定食物刺激反应的变化与体重变化的关系,帮助科学家找到体重变化的根本原因以及饮食行为与大脑神经可塑性之间的因果关系。

一项被试内重复设计研究探索了锻炼对体重以及大脑对食物奖赏线索的影响。在基线扫描时,食物图片对比非食物图片激活了双侧脑岛、躯体感觉皮层、顶叶和初级视觉皮层,6 个月后,研究者观察到前脑岛对食物图片反应的变化与体脂和体重的增长呈正相关,即 6 个月以后脑岛对食物图片反应降低更多的被试,其脂肪量和体重的降低也更多(Cornier, Melanson, Salzberg, Bechtell, & Tregellas, 2012)。同时研究者们观察到体重降低的被试双侧顶叶、左侧岛叶和视觉皮层对视觉食物图片反应性也降低(Cornier et al., 2012)。研究者指出,长期锻炼不仅能够使体重降低,也能够塑造大脑对食物线索的反应。另一项有关飞行员体重管理的研究结果也表明,体重干预不仅能使体重

显著降低,还能增强抑制控制脑区对美味食物图片的反应,降低注意及预期相关脑区的激活(Stice, Yokum, et al., 2015)。Stice 和 Yokum (2016)最近对青少年进行了研究。他们发现,在体重增加的青少年中,壳核、脑岛中部、Rolandic 岛盖对奶昔线索的反应增强。另外使用美味奶昔作为实验材料的研究发现,被试 6 个月后体重的增加会导致背侧纹状体对奶昔反应的 BOLD 信号减弱(Stice et al., 2010)。这一发现为奖赏通路在肥胖发展过程中的可塑性和适应性提供了直接证据。采用被试内重复设计的研究结果显示了大脑神经对于食物线索以及食物摄入的可塑性,且这种可塑性与体重改变有关。具体而言,体重减轻能够导致脑岛、枕叶视觉皮层以及顶叶注意相关脑区对食物线索反应的下降,而体重增加与大脑背侧纹状体对奶昔反应的下降有关。基于对体重变化和大脑反应活动变化的关系进行研究,被试内重复设计能够有效地解释大脑反应和体重变化之间的因果关系。

总体上,三类研究一致发现,在加工食物线索时,与正常体重组相比,肥胖者对食物线索的反应在视觉皮层和视觉注意皮层(枕叶、顶叶、梭状回、ACC)、味觉皮层(脑岛)、躯体感觉区(Rolandic 岛盖)以及大脑奖赏区(纹状体、杏仁核、腹内侧前额叶, OFC 等)有更强激活;在这些脑区中,脑岛、腹侧纹状体以及 OFC 对食物线索的反应与 6 个月或 1 年后体重的改变有显著正相关。在进食奶昔时,肥胖者背侧纹状体(尾状核)激活比正常体重被试更小,它对奶昔的反应与一定时间间隔后体重的改变有显著负相关。同时,这些研究还表明,大脑中的脑岛、注意视觉皮层、OFC 以及背侧纹状体存在食物奖赏的神经可塑性。减重训练带来的 BMI 降低能够降低脑岛、注意视觉皮层、OFC 对食物线索的激活,而 BMI 的增加能够导致背侧纹状体对奶昔反应性的降低。

4 肥胖成因:食物奖赏的基因调控

个体的胖瘦与遗传因素有密切关系。在肥胖研究的发展中,科学家已经找到两种重要的与食物奖赏以及肥胖有关的基因——多巴胺 D2 受体基因和 FTO 基因。

4.1 多巴胺 D2 受体基因 TaqIA rs1800497 的多态性对食物奖赏的调控

在大脑奖赏脑区中,多巴胺必须通过多巴胺

受体起作用。研究发现,多巴胺 D2 受体(Dopamine receptor D2, DRD2)基因的 TaqIA (rs1800497)多态性能够影响多巴胺 D2 受体的可用性,并且与肥胖密切相关(Cerasa et al., 2009; Pinto, Cominetti, & da Cruz, 2016; Tupala et al., 2003)。TaqIA 基因存在 A1、A2 两个等位基因,其中 A1 是肥胖风险基因。研究发现,携带 TaqIA A1(A1/A2 和 A1/A1)等位基因的个体,其纹状体多巴胺 D2 受体比未携带者(A2/A2)少 30~40%,且他们对奖赏的反应性更低(Bowirrat & Oscar-Berman, 2005)。在动物模型中,肥胖大鼠的多巴胺基线水平比瘦鼠更低,其多巴胺 D2 受体的表达和密度也更低(Fetissov, Meguid, Sato, & Zhang, 2002)。对人类的调查研究发现,肥胖人群中具有 TaqIA A1 等位基因个体的比例比正常人群更高(Stice, Spoor, Bohon, & Small, 2008),肥胖者大脑纹状体多巴胺 D2 受体比正常体重者更少(Wang et al., 2001)。一项纵向研究探讨了 TaqIA A1 等位基因对减重效果的影响。该研究发现,在减重前,TaqIA A1 等位基因携带者的 BMI 比未携带者更大,在体重控制干预后体重的反弹更严重(Roth, Hinney, Schur, Elfers, & Reinehr, 2013)。另一研究发现,携带有 TaqIA A1 的女性青少年在观看食物图片时,其额叶岛盖、外侧 OFC 以及纹状体的激活比未携带者激活更小,且她们在未来更容易长胖(Stice et al., 2010)。最近的一项前瞻性研究发现,未携带 A1 的女性青少年在观看食物图片以及喝到奶昔时,背侧纹状体(尾状核)的激活与当前 BMI 以及未来体重增长呈显著正相关,而携带 A1 者,其背侧纹状体(尾状核)的激活与当前 BMI 以及未来体重增长呈负相关(Stice, Burger, & Yokum, 2015)。

由此可见,TaqIA 的多态性主要通过影响纹状体多巴胺 D2 受体的可用性,调控大脑对食物线索和食物摄入时的奖赏反应。携带 A1 的个体,一方面由于纹状体对食物奖赏钝化或机能减退,使得个体的愉悦感下降,从而增加了个体过度进食的补偿行为以维持相同的愉悦感。另一方面,过度进食、长期暴露于高脂高糖的食物,能够下行调节纹状体中多巴胺 D2 受体的密度和数量,使得纹状体的机能进一步减退,对此类食物的奖赏进一步钝化,从而导致肥胖。

4.2 FTO 基因 rs9939609 的多态性对食物奖赏的调控

脂肪和肥胖相关(fat mass and obesity associated,

FTO)基因是一种 FE (II)和酮戊二酸依赖的 DNA 或 RNA 的脱甲基化酶(Gerken et al., 2007)。该基因主要在海马、脑干和下丘脑表达(Rask-Andersen et al., 2011),主要参与进食的内稳态管理(Carusso, Bahari, & Morris, 2013; Cheung, Gulati, O'Rahilly, & Yeo, 2013)。2007 年,Frøysling 等首次在全基因组关联研究中发现,人类 FTO 基因 rs9939609 的多态性与肥胖密切相关(Frøysling et al., 2007)。rs9939609 有 A 和 T 两种基因类型。A 等位基因是肥胖的危险等位基因,rs9939609 AA 和 AT 基因携带者的总体能量摄入比 TT 基因携带者更多(Speakman, Rance, & Johnstone, 2008),进食的高能量膳食更多(Huang et al., 2014; Yang et al., 2014),饱足感更低或饥饿感更高(Douglas, Yaqoob, Givens, Reynolds, & Minihaan, 2013; Rutter et al., 2010),过度进食的发生率更高(Tanofsky-Kraff et al., 2009),肥胖的风险高出 1.7 倍(Frøysling et al., 2007)。脑成像研究提供了 FTO 风险等位基因携带者在大脑结构和功能差异的证据,同时也提供了 FTO 基因是肥胖诱发基因的证据。Ho 等(2010)通过对健康老年被试进行 MRI 扫描,发现携带 A 等位基因的被试相比未携带者在额叶、枕叶出现更严重的大脑结构萎缩,同时 BMI 更高的个体这些脑区也出现体积降低,这些被试的额叶脑体积减少与执行功能下降有关,从而增加了进食和肥胖的可能性。还有一些研究者用 fMRI 扫描纯合子 AA 和 TT 正常被试的大脑发现,FTO 基因能够调节大脑内稳态和大脑奖赏脑区对食物图片的反应(Karra et al., 2013)。具体而言,Karra 等人发现,和 TT 被试相比,AA 被试在涉及调节食欲(梭状回)、奖赏加工(左侧前脑岛到外侧 OFC)和凸显动机(右侧尾状核)的脑区对循环肽脂-胃饥饿素调节表现出更强的神经反应。其他研究发现,进食后 A 基因携带者前额叶皮层对食物图片的 BOLD 信号显著性降低,由于前额叶皮层在进食活动中的一个重要作用是抑制控制,意味着这些被试面对食物时控制能力降低,进而会引发过度进食和肥胖(Henri et al., 2014)。Kühn 等(2016)则发现 A 基因携带者对食物线索的反应在梭状回(fusiform gyrus, FFG)后部相同的区域有更强的激活,FFG 参与对食物及其线索的注意分配和感知估值等高级阶段的视觉加工。因此,研究者推测 FFG 后部对 FTO 基因携带者具有高度的预测性。

5 总结与展望

食物奖赏是肥胖形成的一个重要因素。美味食物强有力的奖赏价值使得个体更倾向于选择进食这些食物。一方面,肥胖个体对美味食物线索有更高的敏感性;另一方面,过度进食美味食物造成的神经适应性使得大脑奖赏系统钝化,主要表现为多巴胺 D2 受体减少以及纹状体多巴胺传递不足。同时,大脑奖赏系统或其他脑区的遗传特征可能增加个体过度进食及肥胖的概率。通过对现有文献的梳理和总结,我们认为未来研究还需考虑以下几个方面。

首先,当前比较流行的几种食物奖赏理论模型虽然在一定程度上解释了肥胖的成因,但却无法全面地解释和预测个体暴饮暴食行为和肥胖的产生。这些模型更多地强调神经基础及遗传因素,却忽视了社会因素和个体内部状态对肥胖的影响。因此,迫切需要基于生理-心理-社会医学模式的综合模型,用于更好地解释和预测肥胖。

我们认为,肥胖是基于基因易感性、大脑调控(机体内稳态调节通路和食物奖赏通路),以及当前丰富充盈的高糖高脂食物环境所共同作用而导致的。基因易感性对机体内稳态调节通路以及食物奖赏通路进行至上而下的调控,总体上表现为携带有肥胖风险基因的个体比没有携带的个体变胖的可能性更高。机体内稳态调节通路和食物奖赏通路能够相互影响。一方面,内稳态调节通路能够根据机体内部状态调节食物奖赏通路的反应性。例如,下丘脑通路中大量的外周信号通过影响个体是否进食以及怎样进食,直接或间接调控食物奖赏效应。健康被试的饱足状态会降低奖赏脑区对食物及食物线索的 BOLD 信号反应(Thomas et al., 2015);而机体的饥饿状态则会影响食物的凸显属性,导致中脑多巴胺系统激活增强。另一方面,大脑食物奖赏通路的反应性变化也会调控机体内稳态通路产生适应性调节,这里的内稳态通路主要指下丘脑通路。例如,过度进食后纹状体反应的钝化能够上调下丘脑饥饿的临界值,从而导致个体表现出饥饿感减退或缺失(Münzberg, Qualls-Creekmore, Yu, Morrison, & Berthoud, 2016)。我们推测,大脑内稳态调节通路和食物奖赏通路相互调控的异常可能是导致肥胖的一种重要因素。未来研究需要对这一问题进行

进一步探查。

另外,当前的致胖环境是肥胖流行的一个重要外因,这主要体现在食物的可得性和食物的美味性两个因素上。现代社会中食物获取相当方便,环境中的食物线索也十分丰富,比如美味食物的广告、标语等随处可见,极大地增加了个体过度进食的风险。同时,高糖高脂的精加工食物给个体带来了更好的口感,这也是吸引个体过度进食的重要原因。因此未来研究还需解决的问题包括:长期暴露于美味食物环境如何对机体的食物奖赏、进食行为以及体重增加产生影响;个体心理因素(如执行控制功能)与美味食物环境的交互作用如何对个体食物奖赏、进食行为以及体重增加产生影响等。

最后,关于食物奖赏和肥胖,以前的研究大多数是横向研究,其他两类研究较少,尤其是能够解释因果关系的研究更为缺乏。因此,未来还需要更多的纵向研究和前瞻性研究,阐述多巴胺反应和大脑奖赏系统激活的精确时间进程,从而探查肥胖与食物奖赏变化的动态发展。通过精心的实验设计,我们可以更好地了解大脑奖赏系统多巴胺的时间变化和进食行为或体重改变之间的关系,帮助确定其因果关系。

参考文献

- Babbs, R. K., Sun, X., Felsted, J., Chouinard-Decorte, F., Veldhuizen, M. G., & Small, D. M. (2013). Decreased caudate response to milkshake is associated with higher body mass index and greater impulsivity. *Physiology & Behavior*, 121, 103–111.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 20(1), 1–25.
- Berridge, K. C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior*, 97(5), 537–550.
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86(3), 646–664.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507–513.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'Liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65–73.
- Bowirrat, A., & Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward

- deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 132B (1), 29–37.
- Bruce, A. S., Holsen, L. M., Chambers, R. J., Martin, L. E., Brooks, W. M., Zarcone, J. R., ... Savage, C. R. (2010). Obese children show hyperactivation to food pictures in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. *International Journal of Obesity*, 34(10), 1494–1500.
- Burger, K. S., & Berner, L. A. (2014). A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and ingestive behavior. *Physiology & Behavior*, 136, 121–127.
- Burger, K. S., & Stice, E. (2011). Relation of dietary restraint scores to activation of reward-related brain regions in response to food intake, anticipated intake, and food pictures. *NeuroImage*, 55(1), 233–239.
- Burger, K. S., & Stice, E. (2012). Frequent ice cream consumption is associated with reduced striatal response to receipt of an ice cream-based milkshake. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(4), 810–817.
- Burger, K. S., & Stice, E. (2014). Greater striatopallidal adaptive coding during cue-reward learning and food reward habituation predict future weight gain. *NeuroImage*, 99, 122–128.
- Carnell, S., Gibson, C., Benson, L., Ochner, C. N., & Geliebter, A. (2012). Neuroimaging and obesity: Current knowledge and future directions. *Obesity Reviews*, 13(1), 43–56.
- Caruso, V., Bahari, H., & Morris, M. J. (2013). The Beneficial effects of early short-term exercise in the offspring of obese mothers are accompanied by alterations in the hypothalamic gene expression of appetite regulators and FTO (fat mass and obesity associated) gene. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(8), 742–752.
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Tarantino, P., Labate, A., Arabia, G., Annesi, G., ... Quattrone, A. (2009). The DRD2 Taq1A polymorphism associated with changed midbrain volumes in healthy individuals. *Genes Brain & Behavior*, 8(4), 459–463.
- Cheung, M. K., Gulati, P., O'Rahilly, S., & Yeo, G. S. H. (2013). FTO expression is regulated by availability of essential amino acids. *International Journal of Obesity*, 37(5), 744–747.
- Cornier, M.-A., Melanson, E. L., Salzberg, A. K., Bechtell, J. L., & Tregellas, J. R. (2012). The effects of exercise on the neuronal response to food cues. *Physiology & Behavior*, 105(4), 1028–1034.
- Dagher, A. (2009). The neurobiology of appetite: Hunger as addiction. *International Journal of Obesity*, 33, S30–S33.
- Dawe, S., & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 343–351.
- Demos, K. E., Heatherton, T. F., & Kelley, W. M. (2012). Individual differences in nucleus accumbens activity to food and sexual images predict weight gain and sexual behavior. *The Journal of Neuroscience*, 32(16), 5549–5552.
- Dimitropoulos, A., Tkach, J., Ho, A., & Kennedy, J. (2012). Greater corticolimbic activation to high-calorie food cues after eating in obese vs. normal-weight adults. *Appetite*, 58(1), 303–312.
- Douglas, A., Yaqoob, P., Givens, D. I., Reynolds, C. K., & Minihane, A. M. (2013). The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *British Journal of Nutrition*, 110(6), 1151–1156.
- Fetissov, S. O., Meguid, M. M., Sato, T., & Zhang, L.-H. (2002). Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(4), R905–R910.
- Frank, G. K. W., Reynolds, J. R., Shott, M. E., Jappe, L., Yang, T. T., Tregellas, J. R., & O'Reilly, R. C. (2012). Anorexia nervosa and obesity are associated with opposite brain reward response. *Neuropsychopharmacology*, 37(9), 2031–2046.
- Frank, S., Veit, R., Sauer, H., Enck, P., Friederich, H. C., Unholzer, T., ... Preissl, H. (2016). Dopamine depletion reduces food-related reward activity independent of BMI. *Neuropsychopharmacology*, 41, 1551–1559.
- Frankort, A., Roefs, A., Siep, N., Roebroek, A., Havermans, R., & Jansen, A. (2012). Reward activity in satiated overweight women is decreased during unbiased viewing but increased when imagining taste: An event-related fMRI study. *International Journal of Obesity*, 36(5), 627–637.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889–894.
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Stice, E., Harris, J. L., & Brownell, K. D. (2014). Relation of obesity to neural activation in response to food commercials. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 9(7), 932–938.
- Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y.-C. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., ... Schofield, C. J. (2007). The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 318(5855), 1469–1472.
- Heni, M., Kullmann, S., Veit, R., Ketterer, C., Frank, S., Machicao, F., ... Fritsche, A. (2014). Variation in the obesity risk gene FTO determines the postprandial cerebral processing of food stimuli in the prefrontal cortex.

- Molecular Metabolism*, 3(2), 109–113.
- Ho, A. J., Stein, J. L., Hua, X., Lee, S., Hibar, D. P., Leow, A. D., ... the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(18), 8404–8409.
- Ho, C. Y., & Berridge, K. C. (2013). An orexin hotspot in ventral pallidum amplifies hedonic 'liking' for sweetness. *Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1655–1664.
- Hogenkamp, P. S., Zhou, W., Dahlberg, L. S., Stark, J., Larsen, A. L., Olivo, G., ... Schiöth, H. B. (2016). Higher resting-state activity in reward-related brain circuits in obese versus normal-weight females independent of food intake. *International Journal of Obesity*, doi: 10.1038/ijo.2016.105
- Huang, T., Qi, Q. B., Li, Y. P., Hu, F. B., Bray, G. A., Sacks, F. M., ... Qi, L. (2014). FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: The preventing overweight using novel dietary strategies trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(5), 1126–1130.
- Johnson, A. W. (2013). Eating beyond metabolic need: How environmental cues influence feeding behavior. *Trends in Neurosciences*, 36(2), 101–109.
- Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, 13(5), 635–641.
- Kühn, A. B., Feis, D.-L., Schilbach, L., Kracht, L., Hess, M. E., Mauer, J., ... Tittgemeyer, M. (2016). FTO gene variant modulates the neural correlates of visual food perception. *NeuroImage*, 128, 21–31.
- Karra, E., O'Daly, O. G., Choudhury, A. I., Yousseif, A., Millership, S., Neary, M. T., ... Batterham, R. L. (2013). A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(8), 3539–3551.
- Kelley, A. E., Bless, E. P., & Swanson, C. J. (1996). Investigation of the effects of opiate antagonists infused into the nucleus accumbens on feeding and sucrose drinking in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278(3), 1499–1507.
- Kenny, P. J. (2011). Reward mechanisms in obesity: New insights and future directions. *Neuron*, 69(4), 664–679.
- Kringelbach, M. L., Stein, A., & van Hartevelt, T. J. (2012). The functional human neuroanatomy of food pleasure cycles. *Physiology & Behavior*, 106(3), 307–316.
- Kroemer, N. B., & Small, D. M. (2016). Fuel not fun: Reinterpreting attenuated brain responses to reward in obesity. *Physiology & Behavior*, 162, 37–45.
- Leyton, M. (2010). The neurobiology of desire: Dopamine and the regulation of mood and motivational states in humans. In M. L. Kringelbach & K. C. Berridge (Eds.), *Pleasures of the brain* (pp. 222–243). New York: Oxford University Press.
- Leyton, M., Boileau, I., Benkelfat, C., Diksic, M., Baker, G., & Dagher, A. (2002). Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: A PET/[¹¹C] raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology*, 27(6), 1027–1035.
- Münzberg, H., Qualls-Creekmore, E., Yu, S., Morrison, C. D., & Berthoud, H. R. (2016). Hedonics act in unison with the homeostatic system to unconsciously control body weight. *Frontiers in Nutrition*, 3, 6.
- Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., & Dagher, A. (2008). Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metabolism*, 7(5), 400–409.
- Martin, L. E., Holsen, L. M., Chambers, R. J., Bruce, A. S., Brooks, W. M., Zarcone, J. R., ... Savage, C. R. (2010). Neural mechanisms associated with food motivation in obese and healthy weight adults. *Obesity*, 18(2), 254–260.
- Murdaugh, D. L., Cox, J. E., Cook, E. W., & Weller, R. E. (2012). fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. *NeuroImage*, 59(3), 2709–2721.
- Ng, J., Stice, E., Yokum, S., & Bohon, C. (2011). An fMRI study of obesity, food reward, and perceived caloric density. Does a low-fat label make food less appealing? *Appetite*, 57(1), 65–72.
- Nummenmaa, L., Hirvonen, J., Hannukainen, J. C., Immonen, H., Lindroos, M. M., Salminen, P., & Nuutila, P. (2012). Dorsal striatum and its limbic connectivity mediate abnormal anticipatory reward processing in obesity. *PLoS One*, 7(2), e31089.
- Pinto, R. M., Cominetti, C., & da Cruz, A. D. (2016). Basic and genetic aspects of food intake control and obesity: Role of dopamine receptor D2 Taq1A polymorphism. *Obesity Research*, 2(4), 119–127.
- Pool, E., Sennwald, V., Delplanque, S., Brosch, T., & Sander, D. (2016). Measuring wanting and liking from animals to humans: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63, 124–142.
- Rapuan, K. M., Huckins, J. F., Sargent, J. D., Heatherton, T. F., & Kelley, W. M. (2016). Individual differences in reward and somatosensory-motor brain regions correlate with adiposity in adolescents. *Cerebral Cortex*, 26(6), 2602–2611.
- Rask-Andersen, M., Almén, M. S., Olausen, H. R., Olszewski, P. K., Eriksson, J., Chavan, R. A., ... Schiöth, H. B. (2011).

- Functional coupling analysis suggests link between the obesity gene FTO and the BDNF-NTRK2 signaling pathway. *BMC Neuroscience*, 12, 117.
- Raynor, H. A., & Epstein, L. H. (2001). Dietary variety, energy regulation, and obesity. *Psychological Bulletin*, 127(3), 325–341.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247–291.
- Rolls, E. T. (2011). Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and obesity. *International Journal of Obesity*, 35(4), 550–561.
- Roth, C. L., Hinney, A., Schur, E. A., Elfers, C. T., & Reinehr, T. (2013). Association analyses for dopamine receptor gene polymorphisms and weight status in a longitudinal analysis in obese children before and after lifestyle intervention. *BMC Pediatrics*, 13, 197.
- Rutters, F., Lemmens, S. G. T., Born, J. M., Bouwman, F., Nieuwenhuizen, A. G., Mariman, E., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2010). Genetic associations with acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Patient Education and Counseling*, 79(3), 367–371.
- Simmons, W. K., Rapuano, K. M., Ingeholm, J. E., Avery, J., Kallman, S., Hall, K. D., & Martin, A. (2014). The ventral pallidum and orbitofrontal cortex support food pleasantness inferences. *Brain Structure & Function*, 219(2), 473–483.
- Small, D. M. (2010). Taste representation in the human insula. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 551–561.
- Speakman, J. R., Rance, K. A., & Johnstone, A. M. (2008). Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*, 16(8), 1961–1965.
- Stice, E., Burger, K. S., & Yokum, S. (2013). Relative ability of fat and sugar tastes to activate reward, gustatory, and somatosensory regions. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), 1377–1384.
- Stice, E., Burger, K. S., & Yokum, S. (2015). Reward region responsivity predicts future weight gain and moderating effects of the Taq1A allele. *The Journal of Neuroscience*, 35(28), 10316–10324.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., & Small, D. M. (2008). Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by Taq1A A1 allele. *Science*, 322(5900), 449–452.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M. G., & Small, D. M. (2008). Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(4), 924–935.
- Stice, E., & Yokum, S. (2016). Gain in body fat is associated with increased striatal response to palatable food cues, whereas body fat stability is associated with decreased striatal response. *The Journal of Neuroscience*, 36(26), 6949–6956.
- Stice, E., Yokum, S., Bohon, C., Marti, N., & Smolen, A. (2010). Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. *NeuroImage*, 50(4), 1618–1625.
- Stice, E., Yokum, S., Burger, K., Rohde, P., Shaw, H., & Gau, J. M. (2015). A pilot randomized trial of a cognitive reappraisal obesity prevention program. *Physiology & Behavior*, 138, 124–132.
- Stoeckel, L. E., Weller, R. E., Cook, E. W., Twieg, D. B., Knowlton, R. C., & Cox, J. E. (2008). Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage*, 41(2), 636–647.
- Swinburn, B., Sacks, G., & Ravussin, E. (2009). Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1453–1456.
- Tanofsky-Kraff, M., Han, J. C., Anandalingam, K., Shomaker, L. B., Columbo, K. M., Wolkoff, L. E., ... Yanovski, J. A. (2009). The FTO gene rs9939609 obesity- risk allele and loss of control over eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1483–1488.
- Thomas, J. M., Higgs, S., Dourish, C. T., Hansen, P. C., Harmer, C. J., & McCabe, C. (2015). Satiation attenuates BOLD activity in brain regions involved in reward and increases activity in dorsolateral prefrontal cortex: An fMRI study in healthy volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(4), 697–704.
- Tindell, A. J., Berridge, K. C., Zhang, J., Peciña, S., & Aldridge, J. W. (2005). Ventral pallidal neurons code incentive motivation: Amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *European Journal of Neuroscience*, 22(10), 2617–2634.
- Tupala, E., Hall, H., Mantere, T., Räsänen, P., Särkioja, T., & Tiihonen, J. (2003). Dopamine receptors and transporters in the brain reward circuits of type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. *NeuroImage*, 19(1), 145–155.
- Vijayaraghavan, L., Adolphs, R., Kennedy, D. P., Cassell, M., Tranel, D., & Paradiso, S. (2013). A selective role for right insula-basal ganglia circuits in appetitive stimulus processing. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 8(7), 813–819.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Jayne, M., Franceschi, D., ... Pappas, N. (2002). “Nonhedonic” food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect.

- Synapse*, 44(3), 175–180.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Tomasi, D., & Baler, R. D. (2013). Obesity and addiction: Neurobiological overlaps. *Obesity Reviews*, 14(1), 2–18.
- Vucetic, Z., Carlin, J. L., Totoki, K., & Reyes, T. M. (2012). Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet-induced obesity. *Journal of Neurochemistry*, 120(6), 891–898.
- Wagner, D. D., Altman, M., Boswell, R. G., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2013). Self-regulatory depletion enhances neural responses to rewards and impairs top-down control. *Psychological Science*, 24(11), 2262–2271.
- Wang, G.-J., Volkow, N. D., & Fowler, J. S. (2002). The role of dopamine in motivation for food in humans: Implications for obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 6(5), 601–609.
- Wang, G.-J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., ... Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, 357(9253), 354–357.
- Wise, R. A. (2006). Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1471), 1149–1158.
- World Health Organization. (2015). Obesity and overweight. Fact sheet N° 311. Updated January 2015. Gineve, Switzerland: World Health Organization.
- Wyvell, C. L., & Berridge, K. C. (2000). Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: Enhancement of reward “wanting” without enhanced “liking” or response reinforcement. *The Journal of Neuroscience*, 20(21), 8122–8130.
- Yang, M., Xu, Y. Y., Liang, L., Fu, J. F., Xiong, F., Liu, G. L., ... Xu, C. X. (2014). The effects of genetic variation in FTO rs9939609 on obesity and dietary preferences in Chinese Han children and adolescents. *PLoS One*, 9(8), e104574.
- Yokum, S., Ng, J., & Stice, E. (2011). Attentional bias to food images associated with elevated weight and future weight gain: An fMRI study. *Obesity*, 19(9), 1775–1783.

The cause of obesity: An explanation from food reward perspective

HAN Yan¹; SHE Ying¹; GAO Xiao^{1,2}

(¹ Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China);

(² Key Laboratory of Cognitive and Personality, Ministry of Education, Chongqing 400715, China)

Abstract: Food is a natural rewarding stimulus, which promotes human to seek for it because of their instinctive desire and need for reward. “Wanting”, “liking” and “learning & reinforcement” are three main components of food reward, and each of them is represented in its corresponding neural pathway. Food reward regulates food intake behavior and body weight. The association between food reward and obesity has predominantly been explained by three main theoretic models, namely the incentive sensitization theory of addiction, the reward-surfeit theory of obesity and the reward deficit theory of obesity. In human studies, the association between food reward and obesity has usually been studied by using a cross-sectional design, perspective design or longitudinal within-subjects design, in which either food pictures or palatable liquid foods (such as milkshake) were used as the experimental stimuli to obtain brain responses to food cues or actual foods, respectively. In addition, human brain response to both food cues and actual foods is regulated by the human genome. The role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in dopamine D2 receptor gene TaqIA rs1800497 and the FTO gene rs9939609 is discussed in the current review.

Key words: obesity; food reward; fMRI; TaqIA; FTO