

# 肥胖症脑改变的磁共振研究进展

钱呈群, 李天天, 朱丽, 王天乐

**【摘要】** 多模态 MRI 技术在肥胖症脑改变的研究中发挥了重要作用, 常规 MRI、结构 MRI、扩散张量成像、磁共振波谱成像和血氧水平依赖功能 MRI 等可在无创条件下发现肥胖患者脑结构、功能及代谢改变。本文基于多模态 MRI 技术, 综述肥胖患者的神经影像研究结果和进展。

**【关键词】** 肥胖症; 磁共振成像; 功能磁共振成像; 脑功能

**【中图分类号】** R723.14; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)07-0966-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.07.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肥胖已成为日益严重的全球健康问题, 约 1/3 的世界人口被归类为超重或肥胖<sup>[1]</sup>。中国中心性肥胖患病率高达 49.63%<sup>[2]</sup>, 形势十分严峻。肥胖症是指体内脂肪异常或过量堆积而引起的慢性代谢性疾病, 诊断标准为体质量指数 (body mass index, BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup><sup>[3-4]</sup>。一方面, 肥胖会增加很多慢性疾病的风险, 例如冠心病, 2 型糖尿病和癌症, 且与较低的预期寿命有关<sup>[5]</sup>。另一方面, 肥胖与一些认知障碍类疾病的生物学机制相互交织, 包括抑郁症、阿尔茨海默病和痴呆等<sup>[6-8]</sup>。

如今, MRI 技术及其数据处理技术飞速发展, 尤其是近些年结构 MRI 和功能 MRI 在神经影像中的应用, 极大拓展了大脑结构、代谢及功能方面的研究<sup>[9]</sup>。肥胖患者脑损伤引起的认知障碍较为隐匿, 且临床上使用认知量表评估患者的认知水平易受其主观性影响, 使诊断可靠性受限。结构 MRI 和功能 MRI 为肥胖患者认知功能的神经机制研究及预后预测提供了解决方案, 本文就与肥胖有关的多模态 MRI 研究进展进行综述。

## 肥胖症的神经病理改变和分子基础

食物摄入和能量消耗失衡是肥胖的主要病因。下丘脑是大脑稳态系统中调节食物摄入和能量消耗平衡最重要的大脑区域<sup>[10]</sup>, 这主要是依靠其内侧的下丘脑弓形核包含的刺鼠相关肽表达神经元和阿黑皮素原表达神经元, 这些神经元通过感知瘦素、胰岛素及胰高血糖素的水平来调节食物摄入<sup>[11]</sup>。无论是动物还是人类, 食物摄入和能量消耗失衡导致的肥胖可引起下丘脑炎症<sup>[12]</sup>, 其机制可能是通过 TLR-4 途径激活 NF- $\kappa$ B 通路, 进而促炎细胞因子如 IL-6、IL-1 $\beta$ 、iNOS、

TNF 等转录增加, 最终导致上述神经元细胞凋亡、相关神经元胰岛素和瘦素抵抗等病理改变<sup>[13]</sup>。此外, 肥胖不仅会引起下丘脑炎症, 还会通过增加炎症反应和氧化应激累及海马体和大脑皮质, 相关研究发现, 高脂饮食的肥胖小鼠海马体和大脑皮质中促炎因子 IL-1 $\beta$  和 TNF 表达增加<sup>[14]</sup>。有研究表明下丘脑参与促进成年海马神经发生并调控学习记忆<sup>[15]</sup>。据此, 海马体炎症可能是肥胖引起轻度认知功能损害的重要原因之一。

## 神经影像学评估肥胖脑损伤

随着磁共振成像技术及其数据处理技术飞速发展, 结构 MRI (structural MRI, sMRI)、扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)、正电子发射体层摄影-MRI (positron emission tomography-magnetic resonance imaging, PET-MRI) 及血氧水平依赖功能磁共振成像 (blood oxygenation level dependent-functional MRI, BOLD-fMRI) 技术的应用, 能够无创且客观地分析肥胖患者大脑结构、功能和代谢的异常, 为临床及早发现肥胖患者脑损伤提供帮助。大量神经影像学研究表明, 肥胖患者大脑结构、功能和代谢存在异常, 包括下丘脑区域信号异常、脑体积异常、脑白质纤维束连接异常、脑组织代谢物质紊乱、脑功能系统异常等神经病理学变化。

### 1. 常规 MRI

T<sub>2</sub>WI 的信号强度高可以反映组织横向弛豫的差别。小胶质细胞和星型胶质细胞是脑内炎症应答和免疫应答的主要效应细胞, 在肥胖患者发生下丘脑炎症时被快速大量激活。2012 年, Thaler 等<sup>[12]</sup>首次通过 MRI 确定肥胖患者下丘脑炎症与肥胖动物模型之间的潜在联系。之后研究人员联合免疫组织化学和 MRI 技术, 发现较长的 T<sub>2</sub> 弛豫时间是肥胖小鼠下丘

作者单位: 226001 江苏南通, 南通大学第二附属医院

作者简介: 钱呈群(1997-), 男, 江苏南通人, 硕士研究生, 主要从事神经影像学研究。

通讯作者: 王天乐, E-mail: wangtianle9192@163.com

脑胶质细胞增生的标志物<sup>[16]</sup>。鉴于以上动物实验的物种限制性,有学者在肥胖患者死亡后检测到其下丘脑相关区域 T2 弛豫时间与其胶质细胞增生存在显著的组织病理相关性<sup>[17]</sup>。Satoh 等<sup>[18]</sup>提出衰老也会导致下丘脑炎症,从而引起下丘脑反应性胶质细胞增多,因此 T2 弛豫时间延长并不一定是肥胖导致,将其作为下丘脑胶质细胞增生的标志物缺乏一定特异性。在一项以肥胖青少年为对象的研究中,得出了与上述一致的结果,即肥胖青少年较健康对照组在下丘脑相关区域的 T2 弛豫时间更长,与胶质细胞反应性增生一致<sup>[19]</sup>。在一项前瞻性队列研究中,下丘脑相关区域内 T2 信号值较高的超重儿童在不干预情况下肥胖进一步加重,这表明下丘脑胶质细胞增多可能会导致体重过度增加<sup>[20]</sup>。

尽管目前大多文献一致报道了下丘脑局部 T<sub>2</sub>WI 信号强度与肥胖患者 BMI 呈正相关,但其潜在机制尚不明确,肥胖引起下丘脑区域血管改变、血管源性水肿、神经元丢失以及反应性胶质细胞增多均可使 T<sub>2</sub>WI 信号强度升高。

## 2. sMRI

基于体素的形态学测量 (voxel-based morphometry, VBM) 是一项用于观察神经解剖的技术, VBM 以体素为基本单位,定量计算大脑灰质和白质的密度、体积,从而精准获得组间大脑形态学差异<sup>[21]</sup>。

在两项有关 Meta 分析的研究中,与健康对照组相比,肥胖患者双侧内侧前额叶、岛叶、右侧额中回、左侧颞极/颞中回、中央前回和小脑灰质体积减小,且内侧前额叶、双侧小脑和左侧颞极的灰质体积减小与 BMI 呈负相关<sup>[22-23]</sup>,这些脑区与执行功能、记忆力、注意力和情绪调节高度相关,提示上述脑区灰质体积减小在肥胖患者的轻度认知功能损害中发挥一定作用。然而,左楔叶、左额中回、左枕下回和胼胝体区域的灰质体积是增大的,这可能反映了肥胖患者的某种代偿机制。另外,应用 VBM 技术发现中扣带回皮质灰质体积和肥胖患者 BMI 呈显著负相关<sup>[24]</sup>,中扣带回皮质参与的认知功能主要包括冲突监测、决策选择和注意力控制等,这类认知功能缺陷时往往促进了肥胖患者暴饮暴食的行为,如此形成恶性循环。一项前瞻性队列研究除了发现肥胖患者枕中回区域灰质体积与当前 BMI 呈正相关,另外发现参与抑制控制的额上回和额中回灰质体积与肥胖患者未来 BMI 呈负相关<sup>[25]</sup>。

迄今为止,很多研究明确了肥胖与全脑体积变化之间存在显著关联,尤其是位于前额叶、海马和颞叶内的脑区,但上述额中回灰质体积变化趋势与肥胖的相关性研究结果出现了矛盾,这可能与肥胖的严重程度和进展有关,其潜在机制需要进一步研究。

## 3. DTI

DTI 可在大脑三维空间内定量分析水分子布朗运动的各向异性,是目前唯一能无创反映脑白质纤维束完整性的检查方法。DTI 最主要的指标是部分各向异性 (fractional anisotropy, FA) 和平均扩散系数 (mean diffusivity, MD),当脑白质纤维束完整性丧失,即发生神经元丢失或损伤、脑组织退行性变等情况时,一般会出现 FA 值降低、MD 值升高。

既往有研究发现肥胖发展过程中大脑特定区域的白质微结构发生改变。例如在探究肥胖患者感觉处理速度和执行功能与脑白质微结构改变的相关性时,发现肥胖患者 BMI 和腰臀比与多个白质纤维束中较低的 FA 相关,其中包括胼胝体、上纵束等相关功能关联区域的纤维束,提示肥胖患者的胼胝体和上纵束 FA 降低与认知功能障碍是一致的<sup>[26]</sup>。而在 2019 年一项来自英国生物样本库中的大型前瞻性研究结果与既往研究不一致,即男性和女性体脂升高均与全脑 FA 呈正相关,女性体脂升高与 MD 呈负相关<sup>[27]</sup>。目前大多数研究一致表明 MD 升高与肥胖患者 BMI 呈正相关,一方面,肥胖会引起下丘脑炎症这一病理改变上文已经阐述,因此水分子扩散增加可能是下丘脑炎症继发的神经元丢失或凋亡后细胞外液量增加所导致;另一方面,有学者研究发现肥胖小鼠模型的下丘脑血管通透性增加<sup>[28]</sup>,继而水分子扩散加快,因此 MD 升高或许与血管通透性增加有关。

## 4. MRS

MRS 可以利用核磁共振现象和化学位移作用,检测脑内特定区域的代谢物成分及其含量。谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 是连接肥胖与白色脂肪组织炎症的桥梁,其参与的谷氨酸-谷氨酰胺循环对突触功能正常运作具有重要作用,因此 Gln 是研究肥胖机体大脑兴奋性和抑制性突触功能障碍的关键生化物质<sup>[29]</sup>。与正常饮食喂养的小鼠比较,高脂饮食喂养的小鼠海马体中的 Gln 水平升高<sup>[30]</sup>。在肥胖大鼠模型也观察到海马体中 Gln 浓度升高<sup>[31]</sup>。这些表明谷氨酸-谷氨酰胺循环速率受损,随后 Gln 便在星形胶质细胞中积累。这可能与谷氨酸载体 GLT-1 和 GLAST 水平有关,高脂饮食一方面会提高海马体中星形细胞谷氨酸转运蛋白 GLT-1 和 GLAST 的水平,一方面会减少谷氨酸降解酶,最终在谷氨酰胺合酶水平不变的情况下使 Gln 水平升高<sup>[32]</sup>。无论如何,肥胖导致了动物模型海马体中的 Gln 水平升高后突触功能障碍,这可能是海马依赖性空间记忆障碍的重要因素。

除此之外,研究人员还发现肥胖动物模型海马中的 N-乙酰天冬氨酸 (N-Acetyl-L-aspartic acid, NAA)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和  $\beta$ -氨基乙磺酸

(taurine, TAU)水平升高。总之,使用 MRS 已经发现在肥胖发展过程中脑内多种神经递质的代谢异常,但多局限于动物实验,并且代谢改变的具体时间点尚不明确,未来需要更加直接地将人类大脑代谢改变与 MRS 研究结合起来进一步探究两者之间的关系。

### 5. PET-MRI

PET-MRI 技术可以利用多种放射性示踪剂来实时检测目标分子的组织浓度,既能显示神经系统病理生理变化,又能提供精确的解剖和特殊的功能信息。

大脑奖励系统是负责与奖励相关认知的一组神经结构,主要结构包括腹侧纹状体(伏隔核和嗅结节)、背侧纹状体(尾状核和壳核)、前额叶皮质、岛叶、海马体和杏仁核等,多巴胺作为神经递质在这些神经结构间传递信息。Wallace 等<sup>[33]</sup>采用<sup>18</sup>F-氟甲基酪氨酸(<sup>18</sup>F-fluoromethyl tyrosine, <sup>18</sup>F-FMT)正电子发射断层摄影研究发现肥胖患者的背侧纹状体多巴胺合成能力低于健康对照组,但尚不清楚多巴胺合成能力降低是肥胖的原因还是结果。一项动物实验发现纹状体多巴胺 D2 受体在肥胖大鼠中下调,这种饮食诱导的大脑奖励系统功能减退可能在肥胖的发展中发挥作用,因此多巴胺合成能力降低很有可能是肥胖的后果<sup>[34]</sup>。此外,多巴胺在大脑奖励系统和调节情绪中起到重要作用,当多巴胺合成功能障碍时会破坏大脑奖励系统,引起饮食紊乱,同时也是肥胖症与抑郁症相互关联的原因之一<sup>[7]</sup>。

转位蛋白(translocator protein, TSPO)是一种高度疏水的跨膜蛋白,它可以作为小胶质细胞活化学的分子生物标志物,已经被广泛用于各种神经炎症的动物模型 PET 显像。Patkar 等<sup>[35]</sup>使用 TSPO 示踪剂<sup>18</sup>F-DPA714 在一项动物实验中发现,蔗糖饲养的大鼠的大脑运动皮质、海马体、丘脑、壳核 TSPO 表达增加,同时,该实验在蔗糖饲养的大鼠大脑免疫组织化学中检测到海马体、杏仁核、运动皮层和下丘脑区域的小胶质细胞密度增加了 10%~20%,这充分证明了饮食诱导的神经低度炎症。

PET-MRI 不仅在分子水平上揭示了肥胖患者脑区的化学水平变化,还间接反映了脑区小胶质细胞在肥胖影响下发生的生物学行为。

### 6. BOLD-fMRI

功能磁共振成像主要包括静息态 fMRI 和任务态 fMRI。静息态 fMRI 可以反映在没有任何外界刺激情况下大脑内部的内在活动。而任务态 fMRI 则是在受试者被指导执行特定任务时分析和评估大脑功能区域情况。

①静息态 fMRI:低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)或比率低频振幅(fraction-

al amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)是静息态 fMRI 中反映脑区局部神经元活动强化的常用研究方法,可以在大脑结构出现异常之前探测到神经元活动的异常。与健康对照组相比,肥胖患者腹内侧前额叶、楔叶、后扣带回和海马 fALFF 值显著降低,且后扣带回和海马的 fALFF 值与 BMI 呈显著负相关,提示肥胖与支持学习和记忆的核心大脑区域的功能活动减少密切相关<sup>[36]</sup>。在另一项对照研究中<sup>[37]</sup>,与健康对照组相比,肥胖女性在壳核、屏状核和岛叶的 fALFF 显著增高,这表明肥胖患者的大脑奖励系统比健康对照组更活跃,这也是肥胖过程中过量摄入高能量食物的重要原因之一。此外,一些纵向研究发现,肥胖患者经减重手术治疗恢复到正常体重后,参与大脑奖励系统及认知控制区域的大脑神经元活动强度也有所恢复<sup>[38-39]</sup>。

功能连接(functional connectivity, FC)可以反映某选定脑区与其它空间上不同间隔脑区之间的连通性。在肥胖青少年中,杏仁核-前额叶的 FC 降低,杏仁核是边缘系统的重要脑区之一,前额叶是执行功能网络的重要脑区之一,这两种网络在多种高度整合的功能中发挥重要作用,与人脑的抑制控制、认知功能、情景记忆检索、情绪反应功能密切相关,其功能受损可能导致与奖励系统和执行功能有关的神经区域处理不平衡,出现暴饮暴食的情绪,引起青少年过度饮食,使肥胖发展的风险增加<sup>[40]</sup>。另有研究发现肥胖老年人双侧大脑半球梭状回的 FC 增强<sup>[41]</sup>,这表明在视觉功能网络中,大脑半球间的信息传输增加导致了暴饮暴食行为。

上述研究证实,肥胖患者脑功能广泛异常,主要包括边缘系统(如杏仁核、海马)和前额叶,从而导致情绪反应、执行功能和情景记忆检索等多种认知功能损伤。

②任务态 fMRI:一项 Meta 分析<sup>[42]</sup>中,当受试者观看食物图片时,肥胖患者较健康对照组表现出更多的行为冲动证据,同时额叶抑制区域活性显著降低,包括额上回、额中回、腹外侧前额叶皮质、腹内侧前额叶皮质和眶额叶皮质;同时,大脑奖励系统区域(如颞叶、岛叶)对食物图片的响应激活与 BMI 呈正相关,这表明抑制控制功能减退和大脑奖励系统反应增加与体重升高密切相关,同时,健康对照组在抑制控制脑区反应增加,这也支持了肥胖的抑制控制缺陷理论。肥胖患者较健康对照组的气味敏感性降低,气味辨别能力下降,但其右腹侧前岛叶、右壳核、右颞中回和右边缘区域表现出对巧克力这类高热量食物的高激活反应<sup>[43]</sup>。然而, Poessel 等<sup>[44]</sup>研究发现肥胖、代谢因素和体脂百分比对食物气味的神经反应水平没有影响。以上关于肥胖患者的任务态 fMRI 研究主要描绘受试者接收视

觉和嗅觉任务时的大脑反应,未来研究还可设定情绪、奖赏和注意力功能等任务,以进一步发挥任务态 fMRI 在肥胖症中的应用价值。

## 小结

综上所述,神经 MRI 作为探索肥胖相关脑异常的新兴工具,可以发现大脑内多个脑区结构、功能及代谢改变,主要涉及大脑奖励系统(如颞叶、岛叶)、默认模式网络(如前额叶、扣带回)和边缘系统(如下丘脑、海马和杏仁核),这提示神经 MRI 对研究肥胖症脑改变的病理生理机制,以及对其伴随的轻度认知功能损害和饮食行为改变的综合评价具有重要意义。

## 参考文献:

- Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1477-1500.
- 王茹,曹乾,辛怡,等.中国成年人中心性肥胖患病情况及其影响因素分析[J].*中国公共卫生*, 2020, 36(4): 584-587.
- 张春虹,李建辉,周衍德,等.2022 年第 29 届欧洲肥胖症大会相关热点聚焦[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(1): 77-81.
- 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会,内分泌系统疾病基层诊疗指南编写专家组.肥胖症基层诊疗指南(2019 年)[J].*中华全科医师杂志*, 2020, 19(2): 95-101.
- 郭雨阳,曾庆春.积极管理肥胖,降低心血管疾病风险[J].*中国全科医学*, 2022, 25(6): 643-650.
- Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101095.
- Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, et al. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(1): 18-35.
- Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, et al. Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: the role of leptin[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5202.
- 俞骥,张继.功能磁共振成像技术在脑小血管病中的应用研究进展[J].*放射学实践*, 2023, 38(5): 652-655.
- Li HT, Donegan DC, Peleg-Raibstein D, et al. Hypothalamic deep brain stimulation as a strategy to manage anxiety disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(16): e2113518119.
- Biglari N, Gaziano I, Schumacher J, et al. Functionally distinct POMC-expressing neuron subpopulations in hypothalamus revealed by intersectional targeting[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(7): 913-929.
- Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 153-162.
- Seong J, Kang JY, Sun JS, et al. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(5): 383-392.
- Cavaliere G, Trinchese G, Penna E, et al. High-fat diet induces neuroinflammation and mitochondrial impairment in mice cerebral cortex and synaptic fraction[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 509.
- Li YD, Luo YJ, Chen ZK, et al. Hypothalamic modulation of adult hippocampal neurogenesis in mice confers activity-dependent regulation of memory and anxiety-like behavior[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(5): 630-645.
- Lee D, Thaler JP, Berkseth KE, et al. Longer T<sub>2</sub> relaxation time is a marker of hypothalamic gliosis in mice with diet-induced obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(11): 1245-1250.
- Schur EA, Melhorn SJ, Oh SK, et al. Radiologic evidence that hypothalamic gliosis is associated with obesity and insulin resistance in humans[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(11): 2142-2148.
- Satoh A, Imai SI, Guarente L. The brain, sirtuins, and ageing[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(6): 362-374.
- Sewaybricker LE, Schur EA, Melhorn SJ, et al. Initial evidence for hypothalamic gliosis in children with obesity by quantitative T<sub>2</sub> MRI and implications for blood oxygen-level dependent response to glucose ingestion[J]. *Pediatr Obes*, 2019, 14(2): 12486.
- Sewaybricker LE, Kee S, Melhorn SJ, et al. Greater radiologic evidence of hypothalamic gliosis predicts adiposity gain in children at risk for obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(11): 1770-1779.
- 李仕广,黄晓琦,龚启勇.创伤后应激障碍的脑结构磁共振研究[J].*放射学实践*, 2014, 29(3): 334-338.
- Chen EY, Eickhoff SB, Giovannetti T, et al. Obesity is associated with reduced orbitofrontal cortex volume: A coordinate-based meta-analysis[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102420.
- Herrmann MJ, Tesar AK, Beier J, et al. Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(3): 464-471.
- He Q, Chen C, Dong Q, et al. Gray and white matter structures in the midcingulate cortex region contribute to body mass index in Chinese young adults[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(1): 319-329.
- Yokum S, Ng J, Stice E. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(5): 656-664.
- Zhang R, Beyer F, Lampe L, et al. White matter microstructural variability mediates the relation between obesity and cognition in healthy adults[J]. *Neuroimage*, 2018, 172: 239-249.
- Dekkers IA, Jansen PR, Lamb HJ. Obesity, brain volume, and white matter microstructure at MRI: A cross-sectional UK biobank study[J]. *Radiology*, 2019, 291(3): 763-771.
- Jiang H, Gallet S, Klemm P, et al. MCH neurons regulate permeability of the median eminence barrier[J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 306-319.
- Petrus P, Lecoutre S, Dollet L, et al. Glutamine links obesity to inflammation in human white adipose tissue[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 375-390.
- Lizarbe B, Soares AF, Larsson S, et al. Neurochemical modifications in the hippocampus, cortex and hypothalamus of mice exposed to long-term high-fat diet[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 985.

- [31] Ribeiro M, Castelhamo J, Petrella LI, et al. High-fat diet induces a neurometabolic state characterized by changes in glutamate and N-acetylaspartate pools associated with early glucose intolerance: An in vivo multimodal MRI study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 26: 25942.
- [32] Valladolid-Acebes I, Merino B, Principato A, et al. High-fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(4): E396-E402.
- [33] Wallace DL, Aarts E, Dang LC, et al. Dorsal striatal dopamine, food preference and health perception in humans[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96319.
- [34] Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5): 635-641.
- [35] Patkar OL, Mohamed AZ, Narayanan A, et al. A binge high sucrose diet provokes systemic and cerebral inflammation in rats without inducing obesity[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11252.
- [36] Chao SH, Liao YT, Chen VC, et al. Correlation between brain circuit segregation and obesity[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 337: 218-227.
- [37] Hogenkamp PS, Zhou W, Dahlberg LS, et al. Higher resting-state activity in reward-related brain circuits in obese versus normal-weight females independent of food intake [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(11): 1687-1692.
- [38] Hankir MK, Seyfried F, Miras AD, et al. Brain feeding circuits after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(4): 218-237.
- [39] Liu L, Ji G, Li G, et al. Structural changes in brain regions involved in executive-control and self-referential processing after sleeve gastrectomy in obese patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(3): 830-840.
- [40] Borowitz MA, Yokum S, Duval ER, et al. Weight-related differences in salience, default mode, and executive function network connectivity in adolescents[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(8): 1438-1446.
- [41] Luo X, Li K, Jia YL, et al. Abnormal of inter-hemispheric functional connectivity in elderly subjects with overweight/obesity [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2018, 12(6): 555-561.
- [42] Meng X, Huang D, Ao H, et al. Food cue recruits increased reward processing and decreased inhibitory control processing in the obese/overweight: An activation likelihood estimation meta-analysis of fMRI studies[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14(2): 127-135.
- [43] Han P, Roitzsch C, Horstmann A, et al. Increased brain reward responsivity to food-related odors in obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(7): 1138-1145.
- [44] Poessel M, Morys F, Breuer N, et al. Brain response to food odors is not associated with body mass index and obesity-related metabolic health measures[J]. *Appetite*, 2022, 168: 105774.

(收稿日期: 2023-03-24 修回日期: 2023-09-06)