

肥胖的神经脆弱性理论

邹雨晴

西南大学心理学部, 重庆

收稿日期: 2023年1月28日; 录用日期: 2023年2月28日; 发布日期: 2023年3月7日

摘要

食物奖赏对食物摄入和肥胖形成有着重要的影响。从食物奖赏的机制与肥胖的关系角度, 研究者通过横断面和前瞻性神经成像研究, 提出了可能增加暴饮暴食和体重增长风险的神经脆弱性因素。文章回顾了这些研究的证据, 这些研究发现, 肥胖或有肥胖风险的个体表现出奖赏脑区对高热量食物线索的高反应性及对奖赏反应进行抑制控制的能力缺失, 从而增加了高热量食物的摄入和肥胖风险, 支持了刺激敏化理论、奖赏过度理论和抑制控制缺陷理论。对于奖赏不足理论的支持相对较少。这些研究可以对肥胖的预防和治疗提供一些启示, 减少奖赏脑区对食物线索的反应并增加抑制控制能力的干预措施可以减少暴饮暴食和体重增加。

关键词

肥胖, 暴饮暴食, 奖赏, 神经脆弱性

The Neurovulnerability Theory of Obesity

Yuqing Zou

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing

Received: Jan. 28th, 2023; accepted: Feb. 28th, 2023; published: Mar. 7th, 2023

Abstract

Food rewards have an important influence on food intake and obesity formation. From the perspective of the mechanisms of food reward in relation to obesity, researchers have used cross-sectional and prospective neuroimaging studies to suggest neuro vulnerability factors that may increase the risk of binge eating and weight gain. This paper reviews the evidence from these studies, which found that individuals who are obese or at risk of obesity exhibit high responsiveness of reward brain regions to high-calorie food cues and deficits in inhibitory control of reward responses, thereby increasing high-calorie food intake and obesity risk. These findings support the Incentive Sensitization Theory of Obesity, Reward Surfeit Theory of Obesity, and Inhibitory Control Deficit

Theory of Overeating. There is relatively little support for the Reward Deficit Theory of Obesity. These studies may provide some insight into the prevention and treatment of obesity, where interventions that reduce the response of rewarding brain regions to food cues and increase inhibitory control may reduce binge eating and weight gain.

Keywords

Obesity, Binge Eating, Reward, Neurovulnerability

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着经济社会的快速发展，人们的生活条件提升，肥胖问题越来越严峻。目前，全球有超过 20 亿超重或肥胖人口，且超重肥胖率持续攀升。2020 年的《中国居民营养与慢性病状况报告》显示，成人的超重率为 34.3%，肥胖率为 16.4%。按照绝对人口数来计算，全国已有 6 亿人口超重和肥胖，全球排名第一。肥胖会带来很多慢性疾病和并发症，可能会减少寿命。然而，肥胖治疗很少能带来持续性的体重减轻效果，许多肥胖干预项目都依然会在长时间后依然存在肥胖发作[1]。减重手术虽然有长期有效的治疗效果，但是具有一定门槛和手术风险，尤其在女性群体中有着更高的并发症[2]。因此，神经科学和心理学研究者对肥胖与不健康饮食背后的认知和神经机制进行探究，期望提出更好的对体重进行调控的干预手段。

解释食欲、进食行为和体重调节的模型通常分为两大类。一类是稳态调节。稳态调节主要建立在维持能量平衡的神经内分泌机制中，如促食欲激素、饥饿素和瘦素等。这些激素的严格调控是肥胖设定点理论中长期存在的内隐调节理论的基础[3]。另一类是享乐动机行为。享乐动机行为理论的中心是大脑中异常的奖赏处理与食物摄入行为直接相关，享乐驱动的食物摄入会促进体重增加和肥胖维持[4]。在当前的“致胖环境”中，随处可见的是便利店、快餐店，伸手可得的食物是高热量的精加工食物，在这样的环境中，人们的进食常常不是为了填报肚子，而是满足进食的快感。

因此，研究者们关注食物奖赏机制与肥胖的关系，讨论在面对食物奖赏时，大脑奖赏脑区以及调节奖赏的抑制控制脑区的个体差异，并预测其与未来体重变化的关系。本文对肥胖相关的神经脆弱性理论进行论述，探究大脑奖赏与抑制脑区的反应异常及其对体重变化预测的主要理论和相关研究，以当前的理论与研究为基础，指导制定更有效的肥胖预防计划 and 治疗方法。

2. 肥胖相关的奖赏理论模型

2.1. 肥胖的刺激敏感化理论

肥胖的刺激敏感模型(Incentive Sensitization Theory of Obesity)最初是由 Robinson 和 Berridge 提出的，该模型强调了食物刺激 - 奖赏反应的强化机制[5]。根据该理论，摄入高热量食物带来的享乐快感和食物线索的关联会形成条件反射，导致参与奖赏评估的脑区对食物相关线索的反应性提高。当遇到这些线索时，大脑奖赏脑区高度激活，引发食物渴求和暴饮暴食。

横断面研究的数据表明，观看高热量食物图片相比低卡路里食物或中性物体图片时，肥胖人群的奖赏脑区、记忆脑区和注意脑区比正常体重人群表现出更大的激活[6] [7]；在嗅到巧克力气味时相比黄瓜气

味, 肥胖人群的岛叶的相比正常体重人群表现出更大的激活[8]。进一步通过前瞻性的 fMRI 研究发现, 伏隔核和杏仁核对食物图像的高反应性, 预测之后更多的高热量食物摄入[9]; 纹状体对美味食物图像的激活越高, 未来体脂的增加越多[10]。除了奖赏反应之外, 研究者还发现, 肥胖人群相比于正常体重人群表现出对高热量食物图像的注意偏向, 并且对高热量食物的注意偏差也可以预测更大的食物摄入量和更多的体重增加[11]。

由此可以推测, 肥胖者奖赏脑区和注意脑区对高热量食物图像的反应性更高, 并且这种高反应性可以预测更多的体重增长。一些个体可能会更多地将高热量食物摄入的奖励与重复配对的食物奖励联系起来, 从而表现为奖赏和注意脑区面对高热量食物和食物线索的反应性增加, 这种食物线索反应性的提高会使得未来体重增加。

2.2. 肥胖的奖赏过度理论

肥胖的奖赏过度理论(Reward Surfeit Theory of Obesity)由 Raynor 和 Espstein 提出, 强调了个体在进食过程中的奖赏反应[12]。具体而言, 个体对高热量食物本身摄入表现出越大的奖赏脑区反应性, 暴饮暴食和体重增长的风险就越大[13]。与奖赏敏感性相比, 奖赏过度理论倾向于认为这是一种天生的特质。

以父母肥胖情况为分组对青少年进行研究发现, 有肥胖风险的青少年在摄入高热量食物时, 表现与奖赏编码相关的脑区(尾状核、壳核、眶额叶皮质)更大的激活, 但没有发现奖赏脑区对即将摄入食物的提示线索和高热量食物图片的更高激活[14]。前瞻性研究探究了摄入高热量食物的神经反应与未来体重增加之间的关系, 发现中脑、丘脑、下丘脑、腹侧白球和伏隔核对高热量奶昔的反应升高可以预测个体在 1 年后和三年后的体重增加[15] [16]。这表明对高热量食物有更高奖赏反应性的个体在未来体重增加的可能性更大。

这些研究表明, 奖赏脑区对食物味道的高反应性可能会增加肥胖和饮食问题的风险。这种对食物的反应性增强也可能增强了奖赏区域对预测性食物线索的反应, 成为肥胖的神经脆弱性因素。

2.3. 肥胖的奖赏缺失理论

肥胖的奖赏缺失模型(Reward Deficit Theory of Obesity)由 Wang 和 Volkow 提出。该理论假设, 肥胖或存在肥胖风险的个体基于多巴胺的奖赏脑区敏感度较低, 因而通过过度进食以弥补这种奖赏缺失[17]。研究发现, 肥胖个体背侧纹状体的多巴胺 D2 受体密度和可用性减少, 多巴胺 D2 受体的减少会使个体对食物的奖赏反应降低[18]。这支持了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。

横断面的研究表明, 摄入高热量食物或体重增长可能导致奖赏脑区反应性降低。体重增长较快的青少年相比体重稳定的青少年, 在体重增长后, 前岛叶和眶额叶皮质的对高脂肪食物的激活减少幅度更大[19]。但是, 味觉处理脑区在基线时对美味高脂肪食物的高反应性预测了未来的体重增长。此外, 前瞻性的 fMRI 研究也并没有为奖励不足理论提供支持, 尚没有研究发现奖赏脑区对这些食物刺激的反应降低和未来更大的体重增加之间存在关联。

因此, 尽管有研究表明, 肥胖个体可能因为过度进食造成的神经适应性使得大脑奖赏系统钝化, 表现出为多巴胺 D2 受体减少, 使得奖赏脑区对食物摄入的反应性降低, 但是还缺少进一步的因果探究, 在大样本的研究以及前瞻性研究中对奖赏缺失理论的支持较为有限。

2.4. 抑制控制缺陷理论

抑制控制缺陷理论(Inhibitory Control Deficit Theory of Overeating)提出, 抑制控制缺陷会增加暴饮暴食和肥胖的风险。因为抑制控制相关的大脑脑区的反应性较低, 对食物线索更敏感, 当个体受到环境中

普遍存在的诱人食物的诱惑时，难以抵御诱惑，从而增加了暴饮暴食[20]。

行为研究的元分析发现，停止信号任务中反应抑制缺陷和延迟折扣任务中对高热量食物的即时倾向可以预测未来的体重增加[21] [22]。通过 fMRI 研究发现，肥胖个体参与抑制过程的各种神经回路明显受损，当试图抑制对高卡路里食物图像的反应时，前额叶脑区(dIPFC、vIPFC)的激活更少[23] [24]。在前瞻性研究中也发现，在延迟折扣任务中抑制控制脑区激活较少的参与者未来的体重增加会更多，而且在减肥治疗中显示出明显较少的体重减轻，并且在 1 年的随访中体重减轻维持较少[25]。以抑制控制作为靶点进行肥胖干预的研究也验证了对抑制控制的行为训练和神经调节可以减少食物摄入和诱导体重减轻[26]。

总而言之，无论是运动抑制中的表现，还是对即使奖励的偏好测试，都发现抑制控制能力较低个体更容易在未来有体重的增加，并且他们在减肥治疗和治疗后减肥维持的效果都较差。而对抑制控制能力的训练可以提高在应对食物线索诱惑时的抑制控制能力。

3. 研究展望

3.1. 扩充理论模型

通过现有文献的梳理和总结，可以看出，当前的研究和理论只能在一定程度上解释肥胖的成因，并且研究成果常常难以得到重复，无法全面地解释和预测个体的饮食行为和体重增长。一方面可能是因为在理论模型上还需要进一步的探索，另一方面，饮食行为的变化和体重增长很大程度上会受到社会因素和个体内部状态的影响，在研究时这些因素难以得到严格的控制。因此，未来研究可以对预测暴饮暴食和体重增加的神经脆弱性因素进行更大样本的前瞻性研究，也可以尝试基于生理—心理—社会医学模式的综合模型更好地解释和预测肥胖。

3.2. 拓展干预研究及应用

目前更多得到支持的关于肥胖的神经脆弱性观点是，肥胖及肥胖风险人群一方面表现出奖赏脑区对食物线索的过度反应，另一方面则表现出抑制控制脑区对食物奖赏的抑制反应不足[27]，这使他们在面对食物线索时容易失控，产生暴饮暴食。尤其处在当前的致胖环境中时，美味食物的广告、标语等随处可见，这会极大地增加高食物反应性个体过度进食的风险。因此未来研究还可以考虑以下几个方面：将高热量食物与负面刺激进行学习强化，降低这些食物的奖赏反应；提高肥胖风险人群的抑制控制能力，并将抑制训练用于减重和进食行为的干预中。

3.3. 提高基因风险探测

除了后天因素外，遗传因素也可导致肥胖，多巴胺受体不足会导致作为奖赏补偿的病理性进食。因此，影响多巴胺信号传导能力的基因可能调节奖赏脑区反应性与未来体重增加的关系。未来的研究可以探究这些基因型是否能预测未来的体重变化，也可以尝试将改善多巴胺功能的干预和治疗应用于肥胖人群的治疗。

4. 总结

研究者通过横断面研究对肥胖及肥胖风险人群的食物反应性和抑制能力进行探究，通过前瞻性研究对预测食物摄入和未来体重增加的神经脆弱性进行深入研究。研究发现，肥胖人群的奖赏和奖赏评估相关的脑区对预期和视觉食物线索的反应升高，抑制控制脑区在抑制食物线索反应时存在缺陷，这可能是肥胖风险人群难以抑制住食物线索带来的诱惑而导致肥胖的原因。并且，奖赏反应过度和抑制反应缺失可以预测未来的体重增加和减肥治疗的较差反应。以上综述对肥胖的预防和治疗有一些启示。在儿童和

青少年时期, 在抑制控制能力发展不完全的时期, 对高热量食物习惯性摄入进行干预, 可能可以降低对食物线索的高奖赏评估脑区的反应, 从而降低暴饮暴食的可能性。另外, 减少高热量食物线索的暴露, 包括高热量食物的广告、气味, 也可以减少肥胖风险个体的暴饮暴食。此外, 进行执行功能和抑制控制的训练, 可能会提高抑制控制脑区在抑制奖赏过程中的参与, 减少个体对奖赏的过度反应和暴饮暴食的风险。

参考文献

- [1] Plotnikoff, R.C., Costigan, S.A., Williams, R.L., *et al.* (2015) Effectiveness of Interventions Targeting Physical Activity, Nutrition and Healthy Weight for University and College Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, **12**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s12966-015-0203-7>
- [2] Risi, R., *et al.* (2022) Sex Difference in the Safety and Efficacy of Bariatric Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, **18**, 983-996. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.03.022>
- [3] Harris, R.B. (1990) Role of Set-Point Theory in Regulation of Body Weight. *The FASEB Journal*, **4**, 3310-3318. <https://doi.org/10.1096/fasebj.4.15.2253845>
- [4] Burger, K.S. and Berner, L.A. (2014) A Functional Neuroimaging Review of Obesity, Appetitive Hormones and Ingestive Behavior. *Physiology & Behavior*, **136**, 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.025>
- [5] Berridge, K.C., Ho, C.-Y., Richard, J.M. and DiFeliceantonio, A.G. (2010) The Tempted Brain Eats: Pleasure and Desire Circuits in Obesity and Eating Disorders. *Brain Research*, **1350**, 43-64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.003>
- [6] Hendrikse, J.J., Cachia, R.L., Kothe, E.J., *et al.* (2015) Attentional Biases for Food Cues in Overweight and Individuals with Obesity: A Systematic Review of the Literature. *Obesity Reviews*, **16**, 424-432. <https://doi.org/10.1111/obr.12265>
- [7] Brooks, S.J., Cedernaes, J. and Schiöth, H.B. (2013) Increased Prefrontal and Parahippocampal Activation with Reduced Dorsolateral Prefrontal and Insular Cortex Activation to Food Images in Obesity: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *PLOS ONE*, **8**, e60393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060393>
- [8] Han, P., Roitzsch, C., Horstmann, A., Pössel, M. and Hummel, T. (2021) Increased Brain Reward Responsivity to Food-Related Odors in Obesity. *Obesity*, **29**, 1138-1145. <https://doi.org/10.1002/oby.23170>
- [9] Gearhardt, A.N., Yokum, S., Harris, J.L., Epstein, L.H. and Lumeng, J.C. (2020) Neural Response to Fast Food Commercials in Adolescents Predicts Intake. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **111**, 493-502. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz305>
- [10] Yokum, S., Gearhardt, A.N. and Stice, E. (2021) In Search of the Most Reproducible Neural Vulnerability Factors that Predict Future Weight Gain: Analyses of Data from Six Prospective Studies. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **18**, Article ID: nsab013. <https://doi.org/10.1093/scan/nsab013>
- [11] Kaisari, P., Kumar, S., Hattersley, J., *et al.* (2019) Top-down Guidance of Attention to Food Cues Is Enhanced in Individuals with Overweight/Obesity and Predicts Change in Weight at One-Year Follow up. *International Journal of Obesity*, **43**, 1849-1858. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0246-3>
- [12] Raynor, H.A. and Epstein, L.H. (2001) Dietary Variety, Energy Regulation, and Obesity. *Psychological Bulletin*, **127**, 325-341. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.3.325>
- [13] Davis, C., Strachan, S. and Berkson, M. (2004) Sensitivity to Reward: Implications for Overeating and Overweight. *Appetite*, **42**, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2003.07.004>
- [14] Shearrer, G.E., Stice, E. and Burger, K.S. (2018) Adolescents at High Risk of Obesity Show Greater Striatal Response to Increased Sugar Content in Milkshakes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **107**, 859-866. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy050>
- [15] Geha, P.Y., Aschenbrenner, K., Felsted, J., O'Malley, S.S. and Small, D.M. (2013) Altered Hypothalamic Response to Food in Smokers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **97**, 15-22. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.043307>
- [16] Winter, S.R., Sonja, Y., Eric, S., Karol, O. and Michael, L. (2017) Elevated Reward Response to Receipt of Palatable Food Predicts Future Weight Variability in Healthy-Weight Adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **105**, 781-789. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.141143>
- [17] Wang, G.-J., Volkow, N.D. and Fowler, J.S. (2002) The Role of Dopamine in Motivation for Food in Humans: Implications for Obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **6**, 601-609. <https://doi.org/10.1517/14728222.6.5.601>
- [18] Guo, J., Simmons, W.K., Herscovitch, P., Martin, A. and Hall, K.D. (2014) Striatal Dopamine D2-Like Receptor Cor-

-
- relation Patterns with Human Obesity and Opportunistic Eating Behavior. *Molecular Psychiatry*, **19**, 1078-1084. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.102>
- [19] Yokum, S. and Stice, E. (2019) Weight Gain Is Associated with Changes in Neural Response to Palatable Food Tastes Varying in Sugar and Fat and Palatable Food Images: A Repeated-Measures fMRI Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **110**, 1275-1286. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz204>
- [20] Batterink, L., Yokum, S. and Stice, E. (2010) Body Mass Correlates Inversely with Inhibitory Control in Response to Food among Adolescent Girls: An fMRI Study. *Neuroimage*, **52**, 1696-703. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.059>
- [21] Bartholdy, S., Dalton, B., O'Daly, O.G., Campbell, I.C. and Schmidt, U. (2016) A Systematic Review of the Relationship between Eating, Weight and Inhibitory Control Using the Stop Signal Task. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **64**, 35-62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.010>
- [22] Du, Z., et al. (2021) Executive Functions in Predicting Weight Loss and Obesity Indicators: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, **11**, Article 604113. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.604113>
- [23] Han, J.E., Boachie, N., Garcia-Garcia, I., Michaud, A. and Dagher, A. (2018) Neural Correlates of Dietary Self-Control in Healthy Adults: A Meta-Analysis of Functional Brain Imaging Studies. *Physiology & Behavior*, **192**, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.037>
- [24] Saruco, E. and Pleger, B. (2021) A Systematic Review of Obesity and Binge Eating Associated Impairment of the Cognitive Inhibition System. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article 609012. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.609012>
- [25] Weygandt, M., et al. (2015) Impulse Control in the Dorsolateral Prefrontal Cortex Counteracts Post-Diet Weight Regain in Obesity. *Neuroimage*, **109**, 318-327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.073>
- [26] De Klerk, M.T., Smeets, P.A.M. and la Fleur, S.E. (2022) Inhibitory Control as A Potential Treatment Target for Obesity. *Nutritional Neuroscience*. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2053406>
- [27] Meng, X., Huang, D., Ao, H., Wang, X. and Gao, X. (2020) Food Cue Recruits Increased Reward Processing and Decreased Inhibitory Control Processing in the Obese/Overweight: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of fMRI Studies. *Obesity Research & Clinical Practice*, **14**, 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.02.004>