中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 4 期: 843 ~ 862
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 中国知名大学及研究院所专栏 复旦大学生命科学学院100周年专题

下丘脑调控能量代谢研究进展

张智[1†], 曾宇[1†], 崔志城[1], 刘铁民[1,2,3*]

1. 复旦大学生命科学学院, 复杂性状的遗传调控全国重点实验室, 上海 200438
2. 复旦大学附属中山医院, 内分泌科, 复旦大学人类表型组研究院, 上海 200032
3. 内蒙古大学生命科学学院, 生物医学研究所, 呼和浩特 010000
† 同等贡献
* 联系人, E-mail: tiemin_liu@fudan.edu.cn

收稿日期: 2025-08-20; 接受日期: 2026-01-07; 网络版发表日期: 2026-03-23
科技创新2030—重大项目(批准号: 2024ZD0530300)和国家自然科学基金(批准号: 82570994, 32171144, 92357304, 92249302)资助

摘要 近年来, 随着饮食结构、生活习惯及环境压力的持续变化, 肥胖、糖尿病等代谢性疾病的发病率显著上升. 大量研究表明, 中枢神经系统中代谢调控相关细胞与神经环路的功能障碍及由此引发的能量稳态失衡, 是代谢性慢性疾病发生发展的重要病理基础. 下丘脑作为能量代谢调控的中枢, 通过弓状核、室旁核及外侧下丘脑区等多个核团的协同作用, 整合外界环境信息与机体内源性代谢信号, 动态维持能量摄入、储存与消耗之间的平衡. 阐明神经调控能量代谢的关键分子机制和神经环路特征, 并以此为基础靶向下丘脑等中枢调控节点, 正逐渐成为系统性干预代谢性疾病的重要研究方向. 本文围绕中枢神经系统对机体能量信息流的感知与调节, 重点综述下丘脑在能量稳态感知、信号整合及调控中的神经分子和环路机制, 系统探讨其在生理状态及代谢性疾病中的作用, 为相关机制研究和治疗策略的开发提供参考.

关键词 下丘脑, 能量代谢, 神经环路, 能量摄入, 能量支出, 肥胖, 糖尿病

能量稳态是生命体生存与功能维持的基础. 机体需要根据内外环境的变化, 精确调节能量的摄入、储存与消耗策略, 以维持整体代谢平衡. 能量稳态的失衡是肥胖等代谢性疾病发生的关键因素之一[1]. 例如, 在饥饿状态下, 大脑会接收并整合来自外周和内源的能量状态信号, 进而驱动进食行为[2,3]. 此外, 环境因素(如食物的可得性)、昼夜节律信号以及潜在的享乐性动机(即便能量充足, 亦可能驱动进食)共同作用, 诱导机体产生觅食驱动力. 同时, 环境中的食物相关线索, 如食物的形态、气味分子以及与食物相关的声音等, 显著增强机体觅食动机, 并提高其效率. 成功获得食物后, 摄食过程随之启动, 包括口腔咀嚼、味觉信号的传导, 直至后续的胃肠消化与营养吸收. 摄入的能量一部分会被高效储存, 主要转化为糖原、甘油三酯及用于蛋白质合成的氨基酸等储备形式; 另一部分则被即时或持续消耗, 主要通过维持基础生理功能的基础代谢、体力活动(如运动与探索行为)以及适应性产热(如寒冷环境下棕色脂肪组织的产热)等途径[4](图1).

在上述能量流动的各个关键环节中, 下丘脑作为能量稳态调控的重要中枢节点, 发挥着不可或缺的协

引用格式: 张智, 曾宇, 崔志城, 等. 下丘脑调控能量代谢研究进展. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 843–862
Zhang Z, Zeng Y, Cui Z C, et al. Recent progress in understanding hypothalamic regulation of energy homeostasis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 843–862, doi: 10.1360/SSV-2025-0283

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

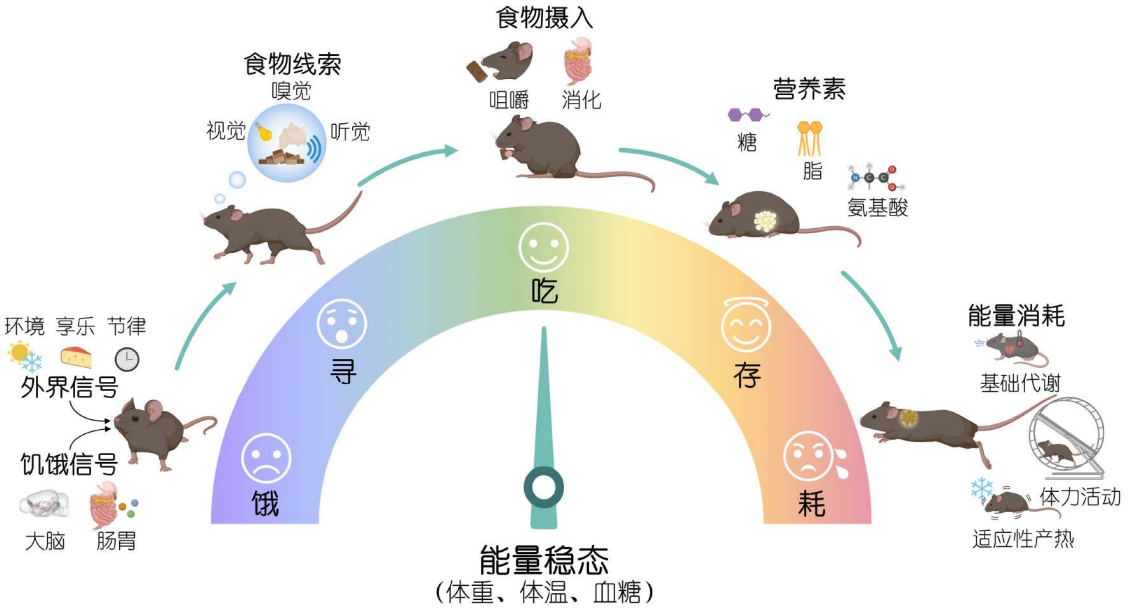


图 1 能量的流动: 摄入、储存与消耗. 环形流程核心展示“饥饿-寻食-摄食-储能-耗能”的能量代谢循环, 整合内源性信号(大脑、肠胃)与外界线索(感官、环境、节律)的协同驱动, 最终通过体重、体温、血糖等生理指标维持能量稳态, 直观呈现机体能量平衡的多维度调控网络

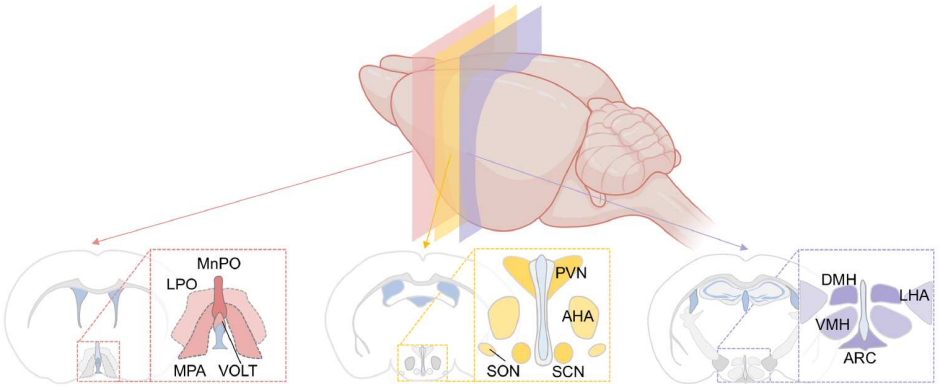
Figure 1 Schematic overview of the energy-flow process: intake, storage, and expenditure. This circular diagram illustrates the fundamental cycle of energy metabolism: hunger→foraging→ingestion→energy storage→energy expenditure. It highlights how endogenous signals (originating from the brain and gastrointestinal tract) interact with external cues (sensory, environmental, and circadian) to drive feeding behavior and regulate metabolic processes. Together, these integrated signals maintain whole-body energy homeostasis, as reflected by key physiological indicators such as body weight, body temperature, and blood glucose levels. The schematic visualizes the multidimensional regulatory network that underpins systemic energy balance

调与整合作用. 它能够感知并解读内源性的饥饿与饱腹信号, 整合影响觅食动机的环境与节律信息, 参与调控对食物线索的感知与行为反应, 协调摄食行为的启动与终止. 同时, 下丘脑通过调节自主神经系统和内分泌轴, 精细管理能量底物(如糖、脂和氨基酸)的储存、动员与代谢转换, 动态影响基础代谢率、活动水平及产热能力, 从而维持机体能量收支的整体平衡[4~6].

在下丘脑内部, 多个功能核团分工协作, 形成高度精细的调控网络. 在小鼠模型中, 根据解剖定位、胚胎发育谱系及功能特征, 下丘脑通常被划分为视前区(preoptic)、前区(anterior)、结节区(tuberal)和乳头体区(mammillary)四大功能域. 其中, 视前区、前区及结节区的核心核团在能量代谢调控中发挥尤为重要的作用[7](图2). 例如, 位于结节区的弓状核(ARC)神经元能够感知多种外周饥饿与饱腹信号, 并通过黑皮素系统作用于前区的室旁核(PVN), 进而经由神经内分泌和自主神经系统双重通路调控进食行为与能量支出[8]. 另一方面, 位于内侧视前区(MPA)的温度感知神经元在寒冷等能量需求增加的条件下, 可通过与ARC等核团的相互作用, 调整摄食策略并促进食物摄取[9]. 因此, 这些下丘脑核团在功能上既相对分工, 又通过紧密的环路联系协同运作, 共同维持能量稳态的动态平衡.

随着神经科学研究的不断深入, 对下丘脑能量代谢调控机制的认识已从传统的“核团功能”层面, 逐步拓展至“神经环路”与“细胞亚型”层面. 不同核团之间的连接模式及其动态协同关系正在被逐步描绘清晰. 在当前的研究框架中, 下丘脑不仅是能量信息整合与决策执行的中枢节点, 更是一个具有高度可塑性、能够根据内外环境变化快速调整的复杂调控网络. 此外, 脑干、皮层及小脑等其他脑区也通过与下丘脑的直接或间接连接, 共同参与能量代谢相关信号的整合与调节(详见相关文献综述[10~12]). 基于此, 本文将重点围绕下丘脑在能量代谢调控中的研究进展展开综述.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283



视前区 Preoptic		前区 Anterior		结节区 Tuberal	
MPA	体温调节中枢 → 冷信号响应与产热启动	PVN	应激代谢重分配 → HPA轴激活/BAT交感控制	VMH	摄食终止 → SF-1神经元激活/NTS信号传递
MnPO	NOS信号转换 → 渗透压-代谢耦合	SCN	代谢节律主控 → 光同步外周时钟基因	DMH	能量储存调控 → 摄食时间窗整合/SCN信号中转
OVLT	外周信号感知（炎症因子）→ 体液代谢整合	SON	水盐平衡 → 血管加压素分泌	ARC	食欲稳态调控 → AgRP-POMC拮抗/瘦素敏感性
LPO	热防御行为调控 → 热暴露响应与血管舒张	AHA	体温节律调控 → 昼夜温度波动调控	LHA	摄食动机整合 → orexin-MCH多巴胺系统调控
.....					

图 2　下丘脑参与调控能量代谢的重要功能核团. AHA: 前下丘脑区; AgRP: 刺鼠肽相关蛋白; ARC: 弓状核; BAT: 棕色脂肪组织; DMH: 背内侧下丘脑; HPA轴: 下丘脑-垂体-肾上腺轴; LHA: 外侧下丘脑区; LPO: 外侧视前区; MCH: 黑色素聚集激素; MnPO: 正中视前核; MPA: 内侧视前区; NOS: 一氧化氮合酶; NTS: 孤束核; orexin: 食欲素; POMC: 前阿黑皮素原; PVN: 室旁核; SCN: 视交叉上核; SF-1: 类固醇生成因子1; SON: 视上核; VMH: 腹内侧下丘脑; OVLT: 终板血管器. 图中的省略号(……)代表下丘脑除已列出的核团/功能区域外, 还有其他未展示的神经核团或生理功能调控区域

Figure 2　Major hypothalamic nuclei and functional regions involved in the regulation of energy metabolism. Abbreviations: AHA, anterior hypothalamic area; AgRP, agouti-related protein; ARC, arcuate nucleus; BAT, brown adipose tissue; DMH, dorsomedial hypothalamus; HPA axis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; LHA, lateral hypothalamic area; LPO, lateral preoptic area; MCH, melanin-concentrating hormone; MnPO, median preoptic nucleus; MPA, medial preoptic area; NOS, nitric oxide synthase; NTS, nucleus tractus solitarius; orexin, orexin/hypocretin; POMC, pro-opiomelanocortin; PVN, paraventricular nucleus; SCN, suprachiasmatic nucleus; SF-1, steroidogenic factor-1; SON, supraoptic nucleus; VMH, ventromedial hypothalamus; OVLT, organum vasculosum of the lamina terminalis. The ellipsis (⋯) indicates that, in addition to the nuclei/regions listed, there are other neuronal clusters or functional areas in the hypothalamus that are not listed here

1　下丘脑调控能量摄入

1.1　基础摄食调控

1.1.1　摄食调控的神经基础

摄食调控并非由单一神经元类型或单一脑区线性控制的过程, 而是一个由外部环境线索与内部代谢状态共同驱动、多脑区参与并伴随动态反馈调节的复杂神经系统过程. 在这一过程中, 下丘脑承担着识别机体能量需求、感应内外源信号并协调行为输出的核心功能, 是维持能量摄入稳态不可或缺的中枢调控节点.

生物体的摄食行为起源于对能量获取的基本生存需求, 而下丘脑作为脑内能量感知与信号整合的关键区域, 在这一过程中发挥核心作用. 其中, ARC凭借其血脑屏障的高通透性特征, 能够直接感知多种循环代谢信号, 被认为是能量状态感知的重要中枢[13]. ARC内主要包含促进摄食的刺鼠肽相关蛋白(AgRP)神经元和抑制摄食的前阿黑皮素原(POMC)神经元, 两类神经元在功能上相互拮抗, 共同构成精细而动态的基础摄食调控网络[14].

1.1.2　饥饿状态下的摄食启动

在饥饿状态下, 多种激素和营养信号可反馈至ARC, 促进摄食驱动的产生. 胃源性激素胃饥饿素(ghrelin)等信号可直接作用于ARC中的AgRP神经元, 诱导其快速兴奋. 激活后的AgRP神经元通过释放γ-氨基丁酸(GABA)以及AgRP神经肽, 抑制POMC神经元

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

活性, 从而解除其对摄食行为的抑制作用, 形成以内源性能量缺乏为核心的生理性饥饿驱动力.

与此同时, 外界食物相关线索可显著放大这一内源性饥饿信号. 研究表明, 视觉食物线索首先传递至外侧下丘脑区(LHA), 激活其下游的下丘脑背内侧核(DMH); DMH神经元随后发出GABA能投射至ARC, 快速抑制AgRP神经元活性, 从而将环境信息转化为摄食启动信号[15]. 此外, AgRP神经元还可通过投射至丘脑室旁核(PVT)并释放神经肽Y(NPY), 选择性提高对食物气味线索的处理效率, 从而在复杂嗅觉环境中优先引导觅食行为[16]. 因此, 尽管食物线索并非摄食行为发生的必要条件, 现有研究表明, 其可通过上述神经机制加速并强化饥饿状态下的行为响应.

AgRP神经元的兴奋信号随后被传递至多个下游脑区, 包括抑制PVN中黑皮质素-4受体(MC4R)和催产素(OXT)神经元介导的摄食抑制通路[17,18], 以及激活LHA、PVT、终纹床核(BNST)和脑桥臂旁核(PBN)等促进摄食的脑区[19~22], 从而在多层级环路中协同增强进食动机与摄食行为.

有趣的是, 尽管急性激活AgRP神经元可迅速诱导进食, Knight团队[14]报道, 在自然饥饿条件下被激活的AgRP神经元, 其放电活动在实际进食行为开始前即明显下降, 这一现象提示, AgRP神经元可能主要参与摄食行为的启动阶段, 而随后的持续进食过程可能由其他递质系统(如NPY或GABA)或下游环路维持[23]. 此外, 下丘脑还可通过腹内侧下丘脑(VMH)中脑源性神经营养因子(BDNF)神经元投射至脑干咀嚼中枢, 直接调控摄食动作的执行[24].

1.1.3 饱腹状态下的摄食终止

随着摄食过程的推进, 饱腹相关信号逐步累积并反馈至下丘脑. 胃肠道释放的胆囊收缩素(CCK)、肽YY等激素可通过迷走神经传入及体液循环途径, 快速抑制AgRP神经元并激活POMC神经元. 伴随营养吸收, 反映长期能量储存状态的瘦素(由脂肪组织分泌)和胰岛素(由胰腺分泌)水平逐渐升高, 进一步强化对AgRP神经元的抑制并增强POMC神经元的兴奋性.

活化后的POMC神经元释放α-促黑素细胞激素(α-MSH), 作用于PVN中的MC4R神经元, 从而促进饱腹感的形成并终止进食行为[19]. 除这一经典通路外, 下丘脑还参与调控多条终止摄食的平行通路. 例如, 后脑孤束核(NTS)的A2去甲肾上腺素能神经元可通过激活PVN中的催产素和促肾上腺皮质激素释放因子(CRH)通路, 将饱腹信息传递至中枢, 在适当时机抑制进一步进食[25].

1.1.4 摄食调控网络的动态平衡

POMC神经元并非功能单一的群体, 不同亚群在激素信号敏感性及抑制摄食的时程和强度上存在显著差异. 例如, 表达瘦素受体(LEPR)的POMC神经元亚群在抑制摄食方面作用显著, 而表达胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体的亚群, 其抑制摄食的效应相对温和. 这些功能差异使不同POMC亚群能够通过连接DMH等区域, 参与餐前饱腹感的建立以及单餐摄入量的精细调控, 并与AgRP神经元形成动态互作的反馈闭环[15,26,27].

由于AgRP神经元在摄食启动中的关键作用, 其功能必要性长期受到关注. 早期研究认为, AgRP神经元对维持正常进食行为不可或缺[28]; 然而, 近期研究发现, 在成年动物中选择性敲除AgRP神经元并不显著影响基础进食行为[29], 提示下丘脑摄食调控网络可能存在功能冗余或代偿机制. 进一步研究表明, ARC内复杂的局部神经网络[30~32]以及跨脑区环路连接[15], 可通过突触重塑或并行通路调控, 在一定程度上补偿AgRP神经元功能的缺失. 值得注意的是, 这种代偿能力在能量应激状态下往往表现出局限性. 在急性能量缺乏或饥饿条件下, AgRP神经元在快速感知能量不足并启动摄食行为方面仍显示出难以完全替代的作用[29]. 未来仍需借助环路特异性操纵与长期追踪实验, 进一步验证相关代偿路径的解剖基础及其功能边界.

因此, 下丘脑作为基础摄食调控的核心中枢网络, 以ARC中的AgRP/POMC神经元为关键节点, 通过整合外周能量状态信号与环境线索, 并经由LHA, PVN等多个下游核团的协同作用, 动态调控摄食行为的启动、强化与终止, 从而维持能量摄入稳态(图3).

1.2 食物偏好与享乐性摄食的神经驱动

除由机体能量需求直接驱动的基础摄食外, 个体在能量充足甚至过剩的状态下, 仍可能因食物的愉悦属性而发生进食行为, 这类摄食行为通常被称为享乐性摄食(hedonic feeding). 享乐性摄食强调进食所带来的感官愉悦与奖励体验, 而非单纯的能量补充需求, 是

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

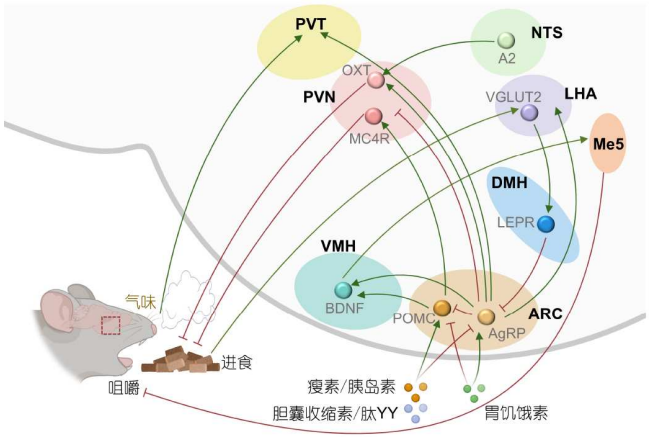


图 3　基础摄食的神经调控. 基础摄食(生存需求)的脑区交互(如ARC, VMH, PVN)及外周信号(胃肠激素、咀嚼)输入. A2: 延髓A2去甲肾上腺素能神经元群; AgRP: 刺鼠肽相关蛋白; ARC: 弓状核; DMH: 背内侧下丘脑; LEPR: 瘦素受体; LHA: 外侧下丘脑区; MC4R: 黑素皮质素-4受体; Me5: 三叉神经中脑核; NTS: 孤束核; OXT: 催产素; POMC: 前阿黑皮素原; PVN: 下丘脑室旁核; PVT: 丘脑室旁核; VGLUT2: 囊泡谷氨酸转运体2

Figure 3　Neural regulation of homeostatic feeding. Brain region interactions (e.g., ARC, VMH, PVN) and peripheral signal inputs (gastrointestinal hormones, mastication) in homeostatic feeding (survival needs). Abbreviations: A2, medullary A2 noradrenergic neuron group; AgRP, agouti-related protein; ARC, arcuate nucleus; DMH, dorsomedial hypothalamus; LEPR, leptin receptor; LHA, lateral hypothalamic area; MC4R, melanocortin-4 receptor; Me5, mesencephalic trigeminal nucleus; NTS, nucleus tractus solitarius; OXT, oxytocin; POMC, pro-opiomelanocortin; PVN, paraventricular nucleus of the hypothalamus; PVT, paraventricular nucleus of the thalamus; VGLUT2, vesicular glutamate transporter 2

高脂、高糖等高适口性食物过量摄入的重要行为基础.

在自然环境中, 享乐性摄食具有一定的适应性意义, 可促使个体在食物可得性较高的时期增加能量储备. 然而, 在现代高能量密度食物持续可得的环境中, 该行为模式容易被持续激活, 从而打破生理性摄食调控的动态平衡, 并与肥胖等代谢性疾病的发生密切相关. 这一行为主要由边缘奖赏系统与下丘脑-脑干环路的动态交互所驱动, 其中与多巴胺能系统的作用尤为关键[33].

1.2.1　奖赏系统与多巴胺通路

高适口性食物能够显著激活中脑腹侧被盖区(VTA)的多巴胺能神经元, 并诱导伏隔核(NAc)内多巴胺释放, 从而形成正向奖赏信号, 促进奖赏学习并驱动非饥饿状态下的进食行为[34]. 这一经典的奖赏通路并非孤立运行, 其活性受到下丘脑信号的精细调控, 其中LHA作为核心枢纽, 整合能量状态与奖赏信息. LHA内的GABA能神经元可通过解除对VTA多巴胺神经元的抑制, 增强NAc中的多巴胺释放, 从而显著促进对高适口性食物的寻求与摄入行为[35~38]. 相对而言, LHA的谷氨酸能神经元通路则对美味食物摄入具有抑制作用, 但该负向调控在长期高热量饮食条件下可被显著削弱, 提示奖赏系统在代谢压力下具有可塑性重构特征[39~42]. 在压力状态下, LHA内前脑啡肽(Penk)神经元被高脂食物激活, 从而促使高脂食物的过度摄入[43]. 此外, LHA还接受来自多个与奖赏和动机相关的边缘系统核团的输入. 例如, 基底前脑布罗卡斜带(DBB)中的Penk神经元可特异性投射至LHA, 其激活显著抑制饱腹状态下动物对高脂食物的享乐性摄入; 相反, 选择性敲除该神经元群体则会导致享乐性进食失控并引发代谢紊乱[44]. 这些研究共同表明, LHA在奖赏驱动摄食中既是信号整合中心, 也是关键的行为输出节点.

1.2.2　下丘脑核团的协同调控

除LHA外, 下丘脑其他核团也参与享乐性进食的精确调控. PVN通过谷氨酸能投射至NAc, 特异性抑制高适口性食物的摄入[45]. 遗传学研究显示, 敲除PVN内RUVBL2神经元会导致小鼠出现明显的暴食行为, 提示该核团在限制奖赏性进食中的重要作用[46]. 此外, ARC的AgRP神经元的功能并不局限于调节单餐摄入量, 其内部的胰岛素信号通路还参与了对高能量食物偏好的调控[47]. 与之相对, ARC的POMC神经元通过POMC→PVT的阿片样物质环路, 能够特异性介导对糖类食物的享乐性摄入, 显示出不同能量底物在奖赏编码层面的选择性[48]. 此外, VMH的BDNF神经元不仅参与咀嚼运动调控, 其激活还可同步抑制饥饿性摄食与高脂食物的享乐性摄入; 相反, 抑制该神经元群体则会同时增强这两类进食行为[24].

因此, 享乐性摄食并非单纯由能量稳态失衡引发, 而是一种以奖赏动机驱动为核心的进食模式, 其神经基础在于边缘奖赏系统(VTA-NAc多巴胺通路)与下丘脑多核团(包括LHA, PVN, VMH及ARC)之间的动态交互. 这一神经架构在机制上显著区别于基础摄食所依赖的“能量需求-代谢反馈”稳态系统, 为肥胖等代谢性疾病中高热量食物的过度摄入提供了重要的神经生物学解释(图4).

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

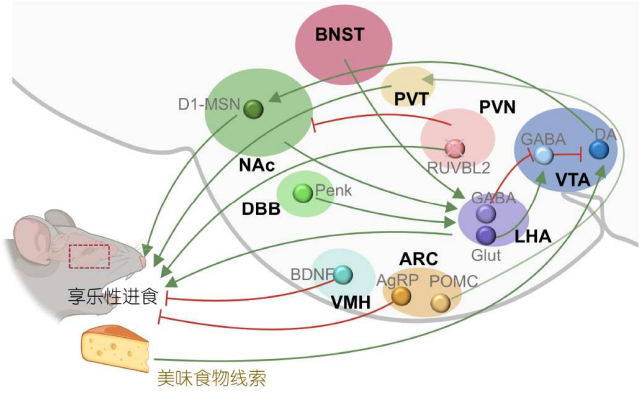


图 4 享乐性摄食的神经调控. 享乐性进食(奖赏驱动)的神经通路(如VTA, NAc, BNST)及感官线索(美味食物气味)作用. AgRP: 刺鼠肽相关蛋白; ARC: 弓状核; BDNF: 脑源性神经营养因子; BNST: 终纹床核; D1-MSN: D1型多巴胺受体中型多棘神经元; DA: 多巴胺; DBB: 布罗卡斜带; GABA: γ-氨基丁酸; LHA: 外侧下丘脑区; NAc: 伏隔核; POMC: 前阿黑皮素原; PVN: 下丘脑室旁核; PVT: 丘脑室旁核; VTA: 腹侧被盖区

Figure 4 Neural regulation of hedonic feeding. Neural pathways of hedonic eating (reward-driven) (e.g., VTA, NAc, BNST) and the effects of sensory cues (palatable food odors). Abbreviations: AgRP, agouti-related protein; ARC, arcuate nucleus; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; BNST, bed nucleus of the stria terminalis; D1-MSN, D1-type medium spiny neuron; DA, dopamine; DBB, diagonal band of Broca; GABA, γ-aminobutyric acid; LHA, lateral hypothalamic area; NAc, nucleus accumbens; POMC, pro-opiomelanocortin; PVN, paraventricular nucleus of the hypothalamus; PVT, paraventricular nucleus of the thalamus; VTA, ventral tegmental area

1.3 能量存储优化与代谢适应

能量平衡并非一个静态过程, 而更像是一场持续的“资源调度”. 面对饮食与环境的动态波动, 机体需要在不同时间和空间维度上高效储存能量, 并在需求出现时迅速调动. 下丘脑作为能量调控的指挥中心, 通过重塑神经环路、调节分子信号以及协调外周器官, 实现这种“灵活的收支管理”.

1.3.1 能量不足状态下的动员机制

在能量不足状态下, 下丘脑激活机体的适应机制, 以动员储备能量并维持内稳态. 研究表明, 禁食状态下ARC的AgRP神经元通过Nogo-A介导的线粒体动力学和鞘脂代谢重编程增强自身活性, 并将这一饥饿信号中继至PVN, 从而激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴, 促使糖皮质激素分泌增加. 升高的糖皮质激素进一步驱动肝脏自噬、脂质动员及代谢重塑, 最终实现对现有能量储备的高效利用[49,50]. 与此同时, 脂肪组织内的交感神经也被激活, 其中特定的催产素能神经元群在禁食或寒冷条件下释放催产素, 直接诱导脂肪细胞的脂解, 增强β-肾上腺素能信号的敏感性, 使有限的能量储备得以快速、精准地释放[51].

1.3.2 能量过剩状态下的缓冲与适应

在能量过剩状态下, 下丘脑则转向“缓冲模式”, 尽力减轻能量盈余带来的负担. 研究显示, POMC神经元分泌的锌-α2-糖蛋白(AZGP1)能提高外周组织对瘦素和胰岛素的敏感性, 缓解肝脏脂肪沉积, 并促进白色脂肪的褐变. 特异性过表达AZGP1甚至可直接改善糖脂代谢, 延缓肥胖进展[52].

然而, 长期的代谢负荷可导致这种适应性机制失衡. 在肥胖个体中, AgRP神经元周围的细胞外基质异常增厚, 形成类似“神经纤维化”的屏障, 阻碍胰岛素进入神经元区域, 加剧中枢胰岛素抵抗[53]. 此外, 高脂饮食诱导的神经酰胺积累会降低Nogo-A水平, 削弱AgRP神经元的可塑性, 使其无法在能量失衡中完成适应性重塑. 这表明肥胖不仅是能量过剩的结果, 更是神经可塑性受损的体现[49,50].

1.3.3 跨器官与环境信号的整合

下丘脑的能量调控能力还依赖于与外周器官和环境的交互. 在骨-脑-脂肪轴中, 骨组织释放的前列腺素E2(PGE2)可以通过感觉神经抑制下丘脑NPY的表达, 促进脂肪动员以支持骨重塑, 揭示了跨器官的能量共享机制[54]. 环境压力是影响代谢重塑的重要因素. 研究表明, 压力可以激活ARC的POMC神经元或PVN的谷氨酸能神经元抑制食欲[55,56]. 有意思的是, 本团队[57]前期研究提示, 脑干的NPY神经元可以响应压力, 以前馈调节的方式增加进食, 从而缓解压力引起的代谢失衡. 脂肪组织的区域性动员同样受下丘脑调控, 例如VMH中的O-连接N-乙酰葡萄糖胺转移酶(OGT)增强交感神经输出, 促使白色脂肪定向脂解; 一旦OGT缺失, 脂肪便会异常积聚[58]. 个体间脑胰岛素敏感性的差异也能影响能量存储策略: 高敏感性个体更倾向于优先动员内脏脂肪, 从而在减重后更容易维持稳定体重[59].

此外, 外部环境信号同样能被下丘脑用于调节能量分配. 脂肪组织中的光敏蛋白Opsin3能够感应光照变化, 并通过下丘脑结节区的组胺能神经元调控棕色

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

脂肪产热, 以适应昼夜节律相关的能量需求波动[60]. 这表明能量代谢的动态调节不仅依赖于内源信号, 也与环境节律紧密相连.

综上所述, 下丘脑主导的能量存储优化与代谢适应, 既体现在“内部账本”的精细核算, 也体现在对外部信号的敏锐感知. 这一多层级调控网络的高效运转, 是机体维持稳态的关键; 而当其失衡时, 正是多种代谢疾病的病理根源[61](图5).

2 下丘脑调控能量支出

能量支出是维持机体稳态的另一重要方面. 相较于能量摄入, 能量支出决定了机体能量“消耗的快慢”. 总体而言, 能量支出主要包括三部分: 维持基本生命活动所需的基础代谢, 活动与运动相关的体力活动消耗, 以及在寒冷或应激环境下额外动员的适应性产热[4]. 这三类能量消耗并非彼此孤立, 而是在中枢神经系统的协调下动态分配. 其中, 下丘脑通过整合环境线索(如温度、营养状态)与内源性信号(如激素水平), 调节交感神经活动及多条内分泌轴通路, 使机体在静息、运动及环境挑战等不同生理状态下维持整体代谢平衡.

2.1 基础代谢

基础代谢指机体在静息状态下维持心跳、呼吸、

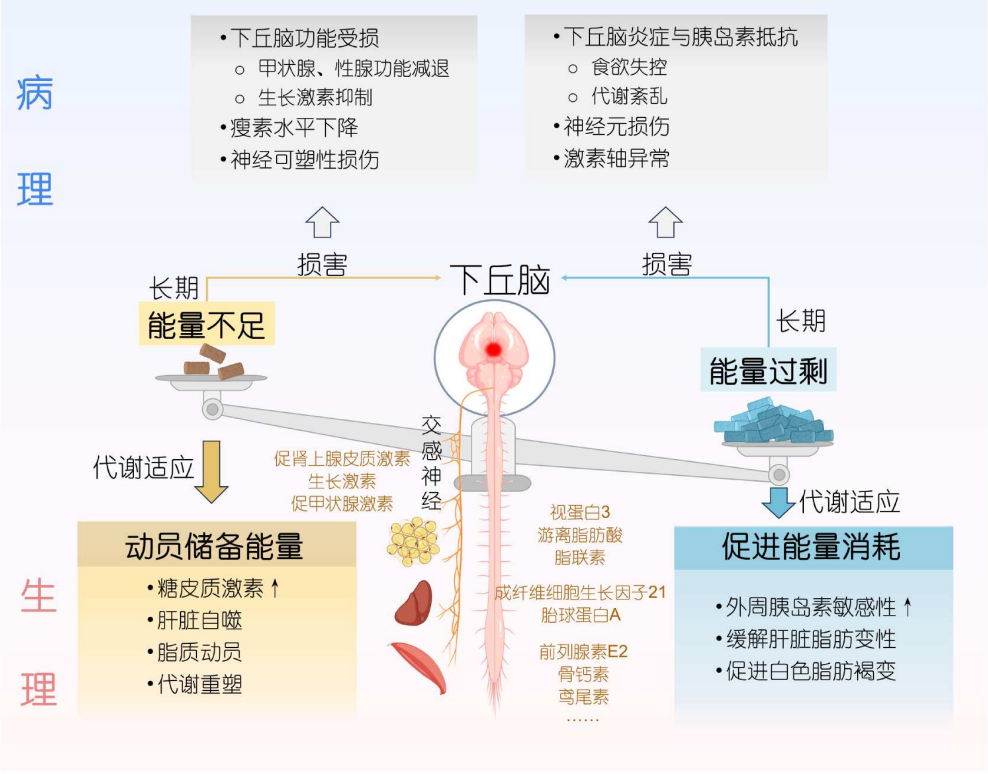


图 5 能量存储优化、代谢适应与失衡. 中心展示下丘脑通过交感神经轴调节能量稳态: 左侧能量不足时, 激活动员储备能量(如糖皮质激素升高、肝脏自噬、脂肪动员及代谢重塑); 右侧能量过剩时, 促进能量消耗(如提高外周胰岛素敏感性、缓解肝脏脂肪变性、促进白色脂肪褐变); 长期能量过剩可导致组织损害及病理改变, 直观呈现能量平衡的双向调控逻辑. 图中的省略号(……)代表除已列出的参与能量代谢调节的分子外, 还有其他未展示的代谢调控因子或信号通路

Figure 5 Optimization, adaptation, and disturbance of metabolic balance. This schematic illustrates how the hypothalamus maintains energy homeostasis through sympathetic regulation of peripheral metabolism. The left panel depicts adaptive responses to energy deficit, including elevated glucocorticoids, activation of hepatic autophagy, mobilization of fat stores, and systemic metabolic remodeling. The right panel highlights compensatory mechanisms engaged during energy surplus, such as improved peripheral insulin sensitivity, reduced hepatic steatosis, and the browning of white adipose tissue. The upper portion summarizes how chronic energy imbalance ultimately overwhelms these adaptive pathways, leading to tissue injury and pathological metabolic dysfunction. Together, the figure visualizes the bidirectional logic through which the body optimizes, adapts to, and is disrupted by changes in energy availability. The ellipsis (⋯) indicates that, in addition to the molecules listed, other metabolic regulators or signaling pathways are involved

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

体温等基本生命活动所需的能量支出，约占每日总能量消耗的70%[4]. 尽管基础代谢通常被视为相对稳定的能量过程，但越来越多的研究表明，其水平仍受到下丘脑精细而持续的中枢调控.

2.1.1 神经输出途径: DMH的核心作用

在神经输出层面, DMH在基础代谢调控中发挥重要作用. DMH中表达LEPR的神经元可显著增强棕色脂肪组织(BAT)的交感神经张力，促进线粒体氧化磷酸化与产热过程，从而提高整体代谢水平[62,63]. 激活这些神经元不仅提升产热，还能增强呼吸功能[64]，提示DMH通过调节自主神经广泛影响能量消耗. 此外, DMH的投射还延伸至脑干与脊髓, 调节内脏器官交感神经活性，其调控范围涵盖从骨骼肌功能到肝脏代谢等多个方面[65].

2.1.2 内分泌调控: 激素轴的协同作用

在内分泌层面, 下丘脑可通过激素轴放大其对全身代谢的调控效应. PVN神经元释放促甲状腺激素释放激素(TRH)，启动下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴，促进甲状腺分泌三碘甲腺原氨酸(T3)和甲状腺素(T4), 从而在全身范围内提升细胞代谢水平[66]. 值得注意的是, T3或TRH不仅在外周组织中发挥作用, 还可在下丘脑内抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)，激活VMH或PVN神经元，并进一步通过交感神经驱动BAT产热，形成神经-内分泌相互作用的闭环调节机制[67,68].

2.1.3 外周激素的反馈调节

外围激素的反馈则让基础代谢调控更具灵活性. 例如，瘦素通过STAT3/α-MSH/cAMP通路诱导骨骼肌表达Ⅱ型脱碘酶(D2)，增强局部甲状腺激素信号，从而提升能量消耗水平[69]. 而在下丘脑前视区(POA), 表达铃蟾肽受体3(BRS3)的神经元可通过投射至PVN与DMH，协同调节体温与心率，实现对代谢和体温的双重控制[70,71].

综上，基础代谢的调控依赖下丘脑对神经输出通路与激素轴信号的统筹整合. 这种多层级调控既可在局部组织中放大能量消耗，又能在全身范围内提高代谢速率，从而确保机体在静息状态下仍能维持稳定的能量供给与体温平衡.

2.2 体力活动能耗

与静息状态下的基础代谢不同，体力活动能耗是能量支出中波动性最强的部分. 它不仅涵盖运动训练带来的高强度消耗，也包括日常生活中的低强度活动. 这种“活动热效应”是构成个体间能量消耗差异的主要来源之一. 下丘脑通过整合运动意图、肌肉活动相关信号及外周代谢反馈，调节机体在运动过程中的能量动员效率和利用方式.

2.2.1 自发性体力活动的神经基础

自发性体力活动包括站立、踱步等低强度、非目标导向行为，主要受LHA调控. LHA中的食欲素神经元群通过增强觉醒状态和运动动机，显著促进自发性体力活动并提升能量消耗；其功能障碍则与活动量减少及肥胖倾向密切相关. 当个体面临摄食与运动等多种行为抉择时，这些神经元能优先激活脚桥被盖核等中脑运动控制核团，在促进体力活动发起的同时，有效抑制进食等竞争性行为[72].

值得注意的是，这种调控具有显著的环境依赖性，在紧急威胁情境下，LHA谷氨酸能神经元可迅速切换其对PPN的投射模式，从静息状态转为应激响应状态，驱动逃避行为，体现了神经回路强大的状态依赖性与可塑性[73]. 此外，LHA内部还存在功能特化的神经元亚群, 如表达甘丙肽的GABA能神经元, 它们通过不依赖VTA的独立通路，特异性增强有益的非强迫性自发运动, 避免能量浪费于无效的焦虑或刻板行为[74].

2.2.2 有组织运动的神经整合与执行

与自发性体力活动相比，有组织的运动行为涉及更复杂的神经环路协同，需要运动皮层、基底节、小脑以及下丘脑等多脑区的整合. 为确保运动启动的迅速与执行流畅, LHA不仅在行为选择层面发挥作用, 还在运动前通过调控单胺能系统进行“神经预热”. 在运动启动前，LHA向背侧中缝核(DRN)、VTA和外侧缰核(LHb)等区域发出兴奋性信号，激活多巴胺和5-羟色胺系统, 从而提升整体觉醒水平和神经系统兴奋性, 加速自主运动的启动[75]. 这种多通路协同机制有助于个体根据环境与生理状态, 快速作出适宜的能量输出决策.

2.2.3 运动中的代谢与疲劳调控

运动过程中的能量代谢调节不仅依赖于肌肉自身

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

的活动, 还涉及下丘脑对内分泌轴的调控. 例如, 下丘脑通过促进垂体释放促肾上腺皮质激素和促甲状腺激素, 间接提升皮质醇与甲状腺激素水平, 从而增强糖脂代谢效率. 与此同时, 运动耐受性与疲劳感亦受到中枢机制的精细调节, 其中LHA的食欲素系统、PVN的CRH系统以及中脑导水管周围灰质(PAG)均发挥重要作用. 适度激活食欲素系统可延缓疲劳感的出现, 并延长运动持续时间.

2.2.4 长期运动诱导的神经可塑性

长期、规律的运动训练可诱导下丘脑发生显著的神经可塑性重塑, 从而优化其对体力活动相关能量消耗的支持能力. 在ARC中, 慢性运动可增强POMC神经元的兴奋性并减少其抑制性输入, 同时强化对AgRP/NPY神经元的抑制信号. 这种依赖瘦素信号的突触重构, 增强了能量感知与动机调控之间的神经耦合, 提高整体能量利用效率[76]. 在PVN中, 规律运动可增加CRH神经元的突触兴奋性, 增强HPA轴对代谢负荷的反应能力, 为运动改善代谢综合征提供了重要的中枢适应性基础.

综上所述, 下丘脑对体力活动相关能量消耗的调控是一个涉及多层级神经整合的复杂过程. 其通过LHA等核团内功能分化的神经元亚群, 以及广泛的下行与反馈通路, 动态协调动机启动、行为选择、动作执行、疲劳调节及长期经验依赖性的神经重塑, 确保个体在多变的环境与生理状态下实现体力活动能量支出的精细调控与适应性优化.

2.3 适应性产热

适应性产热是机体在寒冷或其他能量应激条件下, 为维持核心体温和能量稳态而额外动员的能量支出形式. 与基础代谢和体力活动相比, 适应性产热具有更强的环境依赖性和动态可塑性, 是中枢神经系统调节能量消耗能力的重要体现. 作为温度与代谢信号整合的关键中枢, 下丘脑在这一过程中发挥着核心协调作用.

2.3.1 寒冷信号感知与产热启动

当环境温度下降时, 寒冷信号首先由外周皮肤感受器感知, 并经脊髓传入中枢. 其中, 脊髓-外侧臂旁核(LPB)通路在寒冷信息的中继与整合中发挥关键作用, 进一步驱动BAT产热和骨骼肌颤抖等效应反应[77]. 在下丘脑内, VMH中表达前脑啡肽原(Pdyn)的神经元可直接响应冷刺激, 其激活显著提升BAT温度与核心体温[78]. 最近的一系列研究发现, POA中表达不同分子标记的神经元群体, 可分别介导光信号[70]、激素信号[79~81]、免疫信号[82,83]、温度信号[84,85]、神经肽和递质信号[86~89]等调节BAT产热和能量代谢[70,90,91]. 这一发现提示, POA在适应性产热中更可能作为多模态信息整合节点, 而非单一的“温控开关”.

除温度信号外, 营养和代谢状态同样可显著影响产热调控. 例如, 前梨状皮层(APC)中表达CRH的神经元在感知亮氨酸缺乏后, 可通过投射至LH激活交感神经-BAT轴, 从而增强产热反应[92]. 此外, 线粒体来源的肽类激素SHLP2能够穿过血脑屏障, 通过结合C-X-C趋化因子受体7激活ARC的POMC神经元, 在抑制摄食的同时直接促进BAT产热; SHLP2缺失则导致肥胖表型并伴随冷诱导产热受损[93]. 这些研究拓展了代谢信号对中枢产热通路调控的维度.

2.3.2 下丘脑核团协作与信号转换

在信号整合层面, 下丘脑通过多个功能核团的协同作用, 将温度与代谢信息转化为交感神经输出, 从而驱动外周产热效应. 不同核团在这一过程中承担相对分工明确但高度互联的调控角色. 例如, LHA中表达*Bdnf-e1*启动子的谷氨酸能神经元直接投射至交感神经节前神经元, 独立调控UCP1表达与BAT产热功能[94]. 在DMH中, Gsα蛋白与MC4R耦联传递代谢信号, Gsα缺失会损害瘦素信号传导与冷诱导产热[95]. 瘦素信号在此网络中发挥非排他性作用: 它通过ARC的AgRP/POMC神经元激活PVN的BDNF, 增强交感神经对脂肪组织的支配[96]. 最新证据表明, 下丘脑miR-33在冷刺激下表达升高, 通过靶向抑制GABA受体亚基减弱GABA能神经传递, 从而增强交感神经活性与BAT产热; miR-33缺失则导致冷暴露下体温维持障碍[97]. 这一机制为瘦素非依赖性的中枢产热调控通路提供了新的分子视角.

2.3.3 环境与行为因素的调节机制

除内在温度和代谢信号外, 环境因素和行为模式同样可通过特定神经环路动态调节产热强度. 光照是其中最具代表性的环境信号之一. 研究表明, POA中

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

表达OPN5的神经元可在光刺激下抑制BAT产热[70]; 而POA中表达BRS3的神经元被激活后, 通过多通路投射(至PVN、DMH、中脑PAG)增强交感神经输出, 提高体温、心率和血压, 参与寒冷防御[71], 形成光抑制与冷激活的双向调节平衡. 在寒冷环境中, 社会行为同样会影响产热调控. 例如, 集群行为可以通过下丘脑调控PPARγ信号通路(TRAF6-PPARγ-UCP1-SUCLG1轴), 协同增强BAT产热[98]. BRS3神经元的长期失活会导致体温设定点波动加剧, 表明其在体温反馈调节中发挥精细调节作用[71]. 这些研究强调了环境线索、社会行为与中枢神经机制在适应性产热调控中的协同优化关系.

综上, 下丘脑通过多核团协作(包括DMH, LHA, PVN和VMH), 整合温度、营养及内源性代谢信号, 并经由LPB-DMH和APC-LHA等多条通路协同驱动交感神经-BAT轴, 从而精细调控适应性产热过程. 在这一网络中, 关键分子(如Gsα, BDNF及miR-33)通过调节信号敏感性和突触传递效率, 优化中枢指令向外周效应的转换; 与此同时, 光照、社会行为等环境因素则通过既有神经回路动态调节产热强度, 形成从信号感知到效应执行的闭环调控体系(图6).

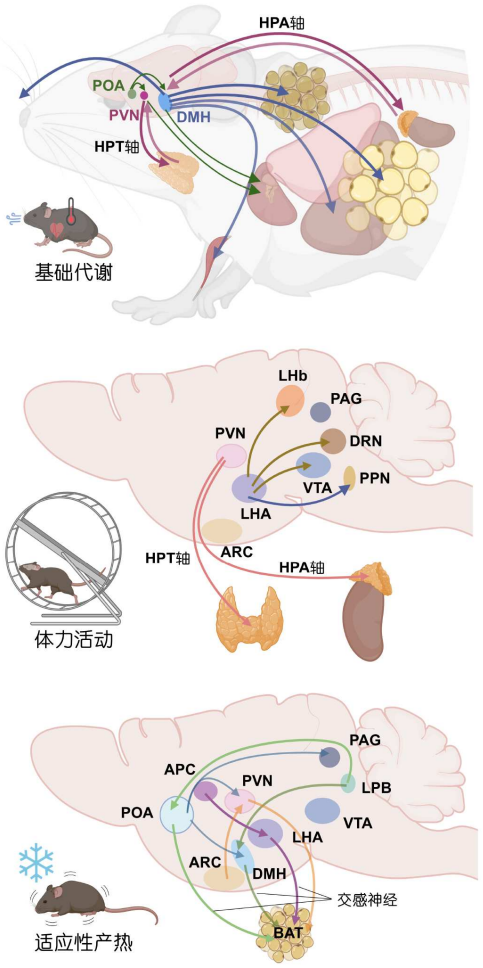


图 6 能量支出的途径和神经调控. 展示下丘脑关键核团(如PVN, DMH, ARC, LHA等)通过多种信号通路连接外周组织(脂肪、肝脏、甲状腺等), 整合调控三种核心能量支出途径——基础代谢、体力活动、适应性产热, 呈现下丘脑对能量消耗的稳态调控网络. APC: 前梨状皮质; ARC: 弓状核; BAT: 棕色脂肪组织; DMH: 背内侧下丘脑; DRN: 中缝背核; HPA轴: 下丘脑-垂体-肾上腺轴; HPT轴: 下丘脑-垂体-甲状腺轴; LHA: 外侧下丘脑区; LHb: 外侧缰核; LPB: 外侧臂旁核; PAG: 中脑导水管周围灰质; POA: 视前区; PPN: 脚桥被盖核; PVN: 室旁核; VTA: 腹侧被盖区

Figure 6 Neural regulation of energy expenditure. This schematic demonstrates how key hypothalamic nuclei (e.g., PVN, DMH, ARC, LHA) connect with peripheral tissues (fat, liver, thyroid, etc.) through multiple signaling pathways to coordinately regulate the three core modes of energy expenditure—basal metabolism, physical activity, and adaptive thermogenesis. The figure illustrates the integrative hypothalamic network governing energy consumption homeostasis. Abbreviations: APC, anterior piriform cortex; ARC, arcuate nucleus; BAT, brown adipose tissue; DMH, dorsomedial hypothalamus; DRN, dorsal raphe nucleus; HPA axis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPT axis, hypothalamic-pituitary-thyroid axis; LHA, lateral hypothalamic area; LHb, lateral habenula; LPB, lateral parabrachial nucleus; PAG, periaqueductal gray; POA, preoptic area; PPN, pedunculopontine nucleus; PVN, paraventricular nucleus; VTA, ventral tegmental area

3 能量稳态重塑与代谢疾病

下丘脑对能量稳态的调控是一个高度动态的过程. 它持续感知并整合来自机体内部状态和外部环境的多重信息, 动态调整能量摄入与支出的平衡. 这种适应性调整过程称为“能量稳态重塑”, 其本质是机体在不断变化的内部环境中为维持生存而建立新的代谢平衡态.

然而, 遗传因素、长期环境压力或急性病理状态导致机体稳态调节失衡时, 机体往往难以有效建立或维持新的能量平衡, 最终导致代谢紊乱的发生与发展, 表现为肥胖、糖尿病、恶病质等多种代谢性疾病.

3.1 机体代谢稳态失衡

机体的代谢稳态并非一成不变, 而是在环境与基因的持续交互中被动态塑造. 当外部压力长期存在时, 下丘脑这一能量调控核心便可能出现功能“失衡”, 由适应性重塑逐渐转向病理性重编程. 慢性饮食负荷、环境毒素暴露、昼夜节律紊乱以及心理应激, 都是推

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

动这一转变的重要推手.

3.1.1 饮食结构的长期影响

饮食习惯是最常见的干扰源. 长期高脂饮食可激活ARC小胶质细胞的UCP2通路[99], 诱导线粒体动力学异常和神经炎症, 进而损伤POMC神经元并诱发瘦素抵抗, 削弱食欲抑制功能. 同时, 高脂饮食还会导致ARC区域细胞外基质异常增厚, 形成类似“神经纤维化”的结构, 阻碍胰岛素进入神经元, 加剧胰岛素抵抗[53].

相比之下, 高糖饮食则主要通过扰乱下丘脑对葡萄糖的感知机制来影响能量稳态. 研究表明, ARC神经元表达的葡萄糖转运体2(Glut2)和钠-葡萄糖协同转运体3(SGLT3)作为关键葡萄糖感应元件, 其调节阈值在高糖环境下发生紊乱, 导致神经元对血糖波动的敏感性下降. 这种失调会抑制POMC神经元活性, 同时增强AgRP/NPY神经元的饥饿信号输出. 此外, 高糖诱导的线粒体氧化应激还可通过激活下丘脑AMPK/ACC信号通路, 进一步放大摄食驱动信号的级联放大效应[100,101].

3.1.2 环境毒素的神经干扰

环境毒素构成了一类更为隐蔽但持续存在的代谢风险因素. 以双酚A(BPA)为代表的内分泌干扰物可穿透血脑屏障, 直接作用于下丘脑神经元, 干扰雌激素受体ERα/ERβ介导的细胞内信号转导. 具体而言, BPA可削弱POMC神经元的突触可塑性, 同时还可以通过激活小胶质细胞的Toll样受体4/核因子κB(TLR4/NF-κB)通路引发局部神经炎症. 在这种双重作用下, 下丘脑对瘦素和胰岛素的敏感性降低, 形成外周代谢紊乱与中枢调控失能的恶性循环[102].

3.1.3 昼夜节律紊乱与代谢失调

昼夜节律紊乱是近年来备受关注的代谢失调驱动因素之一[103]. 在中枢层面, 节律紊乱可破坏视交叉上核(SCN)至ARC的神经投射, 导致食欲相关神经肽的分泌节律异常; 在外周层面, 肝脏分子钟功能受损可通过肝迷走神经传入信号干扰摄食节律, 从而诱发夜间摄食增加[104]. 此外, 节律紊乱还会抑制睡眠诱导的下丘脑激素Raptin的分泌, 该激素由SCN的精氨酸加压素(AVP)神经元调控, 通过结合代谢型谷氨酸受体3(GRM3)抑制食欲与胃排空; 其缺失导致GRM3介导的食欲抑制失效[105]

3.1.4 慢性压力的双重病理作用

慢性心理压力可通过神经和内分泌两条路径协同加剧代谢稳态失衡. 在神经层面, 压力增强VMH神经元的Cav3.1钙通道表达, 驱动爆发性放电模式, 在抑制摄食的同时诱发焦虑样行为[106]. 在外周层面, 压力激活的HPA轴释放糖皮质激素, 诱导中性粒细胞形成胞外陷阱, 为远端器官转移创造微环境[107]. 本团队[57]近期的研究进一步发现, 脑干中表达NPY的神经元可响应压力信号, 通过投射到下丘脑LHA等核团增加摄食.

上述多种环境因素的叠加效应, 最终可导致下丘脑能量调控环路发生表观遗传层面的重编程, 包括DNA甲基化和组蛋白修饰等改变[108], 迫使能量稳态“设定点”向肥胖、胰岛素抵抗及肿瘤易感性等病理方向发生永久偏移.

综上, 持续性环境干扰可通过多重机制破坏下丘脑的代谢调控功能. 饮食结构改变主要影响能量感知与胰岛素/瘦素信号传导, 环境毒素通过受体干扰和神经炎症通路削弱神经元可塑性, 昼夜节律紊乱则扰乱中枢-外周的协调机制, 而心理应激则在神经电活动和内分泌层面双重加剧稳态失衡. 这些因素共同作用下, 最终导致下丘脑神经环路的表观遗传重塑, 使能量平衡点长期向病理方向偏移.

3.2 能量稳态重塑

在面对持续环境应激或急性病理挑战时, 下丘脑可通过动态重塑神经环路结构与分子感应程序, 重新校准能量分配的优先级, 从而在中枢层面维持整体代谢稳态. 这种重塑能力是机体应对生存压力的重要适应机制.

3.2.1 温度应激下的双向代谢适应

面对温度的剧烈变化, 下丘脑展现出精妙的双向调节策略. 寒冷刺激激活POA的TRPM8/TRPV1温度感受器[109], 继而通过POA→ARC AgRP神经元通路同步驱动食欲增强与BAT产热, 形成“开源节流”的生存适应模式. 而热暴露则触发截然不同的神经调节程序——PBN的谷氨酸能神经元通过伸长细胞释放血管内皮生长因子A(VEGFA)[110], 抑制AgRP神经元并提高

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

POMC神经元兴奋阈值, 从而实现摄食抑制与代谢率降低的协同节能效应.

值得注意的是, 这种温度适应可被海马-下丘脑环路储存为“冷记忆”[111], 使得机体在再次暴露于寒冷环境时, 能够提前激活BAT产热与摄食行为, 体现了神经可塑性在代谢预测中的重要进化意义.

3.2.2 感染状态下的免疫代谢重编程

当机体遭遇感染侵袭时, 下丘脑迅速切换至“免疫优先”的代谢模式. 循环中的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎性因子通过室周器官(如终板血管器, OVLT)进入脑内, 特异性激活腹内侧视前区(VMPO)神经元集群[112]. 该神经元群体作为代谢调控的中枢, 一方面通过交感神经输出诱发发热反应(该过程依赖于前列腺素E2/EP3受体信号), 另一方面强力抑制摄食中枢(通过激活POMC神经元), 同时启动骨骼肌分解代谢, 为免疫系统提供能量与原料, 形成急性防御的代谢表型.

这种将能量资源紧急调配至免疫系统的代偿反应, 虽短暂打破基础代谢平衡, 却为机体对抗感染赢得了关键窗口, 凸显下丘脑在生存危机中高效的应急决策与适应能力.

3.3 代谢疾病与干预策略

当代谢性疾病发生时, 往往意味着下丘脑精密调控的“能量控制系统”失去了平衡, 原本灵活的“感知-整合-输出”机制被迫重塑, 并因超出调节阈值而陷入失控状态. 此时, 能量稳态的动态调整过程被打破, 转而成为级联病理反应的起点. 因此, 针对不同代谢疾病的干预, 关键在于如何精准修复失衡状态下的关键通路.

3.3.1 肥胖与2型糖尿病的中枢干预

在肥胖与2型糖尿病中, 下丘脑炎症是最早被揭示的致病推手之一. 高脂饮食可使小胶质细胞被过度激活, 释放促炎因子, 干扰瘦素受体的信号转导, 最终导致“瘦素抵抗”, 使食欲抑制信号失效并阻碍能量消耗[113]. 药物干预为此提供了可逆证据: 二甲双胍不仅改善外周代谢, 还能减轻下丘脑炎症, 恢复瘦素敏感性; 而白细胞介素-1β(IL-1β)拮抗剂阿那白滞素则通过阻断炎症信号通路, 在小鼠中逆转由高脂饮食诱导的瘦素抵抗[114].

与此相呼应, GLP-1受体激动剂也显示出独特的中枢作用: 此类药物可以激活DMH的GLP-1受体神经元, 使动物在进食前就产生“预饱腹感”, 从而减少摄食量[27]. 此外, DMH的GLP-1受体神经元还能通过迷走神经-胰腺轴调节葡萄糖代谢, 其激活依赖环磷酸腺苷-蛋白激酶A(cAMP-PKA)信号通路对延迟整流钾电流的抑制, 最终促进胰岛素释放[115]. 这些结果表明, 部分抗糖尿病药物的成功, 源于它们被“重定向”回了下丘脑的代谢中枢.

值得注意的是, 本团队[116]近期在肥胖和糖尿病食蟹猴模型中研究发现, 与单纯肥胖个体相比, 糖尿病猴在PVN表现出更为显著的转录组重塑, 提示不同代谢疾病可能对特定下丘脑核团产生差异化影响.

3.3.2 肿瘤恶病质: 能量稳态的极端失衡

相比于肥胖和糖尿病, 肿瘤恶病质代表了更为极端的能量稳态崩溃状态. 在胰腺癌等恶性肿瘤中, 肿瘤微环境释放的PGE2与肠道渗漏的脂多糖(LPS)协同作用, 加剧下丘脑炎症反应[117]. 单细胞测序结果显示, 该状态下, 下丘脑局部微环境发生深度重构: 内皮细胞持续激活, 小胶质细胞极化失衡[118].

更关键的是, 肿瘤大量释放的铁载体蛋白作为“病理信使”, 直接抑制AgRP神经元、激活POMC神经元, 从而引发持续且难以逆转的食欲丧失. 与此同时, 外周能量代谢陷入恶性循环: 骨骼肌中泛素-蛋白酶体系统(MuRF1/MAFbx)过度活化, 加速肌肉分解; 棕色脂肪组织产热异常增强; 而血脑屏障转运体功能障碍进一步阻碍药物(如MC4R拮抗剂)进入中枢[119]. 上述变化共同形成一种“能量黑洞”状态, 使下丘脑从动态调节者沦为病理驱动者[120].

该病理过程的核心机制在于下丘脑黑皮质素系统的过度激活. 持续增强的MC4R信号不仅抑制食欲, 还强迫机体进入分解代谢模式, 导致脂肪与肌肉的双重消耗[121]. 因此, 有效干预必须采取“双管齐下”策略: 一方面使用β受体阻滞剂(如普萘洛尔)抑制交感神经过度兴奋, 减少棕色脂肪与骨骼肌的无效产热; 另一方面通过肌肉生长抑制素抗体以延缓肌肉蛋白降解, 防止肌肉萎缩[120]. 值得期待的是, 临床前研究表明, 新一代MC4R拮抗剂TCMCB07通过外周给药即可穿越血脑屏障, 不仅能改善食欲和体重, 还能下调下丘脑炎

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

症相关基因的表达[121].

因此, 深入解析下丘脑在感知环境压力, 启动稳态重塑, 以及在失代偿状态下驱动代谢失衡的核心机制, 不仅揭示了代谢性疾病的病理生理学基础, 更为开发早期干预策略(如预防“设定点”偏移、重塑代谢灵活性)和精准靶向治疗(如修复关键通路障碍、逆转神经炎症)提供了关键的科学依据. 这些认识对于遏制全球范围内代谢性疾病的流行具有重大意义.

4 小结与未来展望

4.1 系统性调控

下丘脑的能量调控并非由单个核团独立完成, 而是通过多个核团之间的动态协同与复杂对话实现的系统性调控过程. 在不同生理状态下, ARC, PVN, LHA, VMH等关键核团通过特定的神经环路进行信息交换和功能协调, 最终形成统一的代谢调控决策.

以摄食调控为例, 饥饿信号首先通过ARC的AgRP/POMC神经元进行初步处理, 这些神经元不仅直接调节摄食行为, 还通过向LHA和PVN等核团投射, 协调进食动机的形成. LHA作为初步整合中心, 可以编码来自ARC的能量状态信息和来自皮层、边缘系统等的环境线索, 进而影响摄食行为. PVN则可通过内分泌途径将神经信号转化为激素调控, 或者经由自主神经系统, 协调全身体的代谢反应. 这一多核团协同的工作模式确保了能量调控的准确性和适应性. 另一方面, 在肥胖和糖尿病等代谢疾病过程中, 不同核团的所受影响也不尽相同. 本团队[116]前期对糖尿病猴下丘脑的单细胞研究表明, ARC附近的血脑屏障受损, 加剧了脂质等营养素毒性作用, 诱发局部炎症上调; 而PVN核团则表现出糖代谢受损, 细胞整体代谢能力下调的现象.

4.2 新技术

随着技术的进步, 中枢调控能量代谢的研究正在经历由方法学革新驱动的范式转变. 单细胞与空间转录组学的应用, 为“在哪里、何时、由谁执行”提供了精确锚点, 不同物种的下丘脑单细胞图谱和时空地图, 将ARC和PVN等区域的神经元亚型与胶质细胞细分到可操作的层级[122~125]. 在不同代谢状态下的转录变化图谱则进一步揭示特定细胞群体的动态调控特征, 为疾病机制和干预策略提供了方向[110,116,126,127]. 与此同时, 透明化成像、活体单细胞成像及多通道电极记录, 使得神经环路活动得以实时捕捉, 并与电生理结合揭示其放电模式. 代谢与神经递质探针的发展, 例如对乳酸[128]、精氨酸[129]、五羟色胺[130]的动态监测, 推动了下丘脑神经活动对机体代谢状态变化的动态响应与调控机制研究.

同时, 新技术的应用为解决领域内争议问题提供了有力工具. 针对AgRP神经元在成年动物摄食调控中必要性的长期争议, 单细胞测序和环路特异性操控技术揭示, ARC内复杂的神经元网络存在功能冗余, 通过突触重塑等机制能够补偿特定神经元群的缺失. 未来的研究应聚焦于构建更精细的神经环路图谱, 通过多重标记策略(如多模态遗传标记、交叉投射追踪)和时空特异性操控技术, 解析代偿环路的具体构成和功能特性.

更重要的是, 光遗传学与化学遗传学等操控手段的引入, 使研究从观测走向干预, 结合全脑环路描绘, 逐渐揭示下丘脑如何作为核心节点与皮层及自主神经系统通路相互作用, 进而影响外周代谢器官. 跨物种比较研究, 特别是灵长类与啮齿类动物模型的平行实验, 有助于验证关键环路的保守性和物种特异性. 非侵入性调控技术如聚焦超声和近红外光遗传学, 为临床转化提供了更安全的干预手段, 能够在不引起神经炎症的情况下精确调控特定脑区活动. 由此形成的从识别到观测再到操控的技术链条, 让我们得以在单细胞到网络的多尺度上前所未有地接近下丘脑能量代谢调控的本质.

4.3 未来展望

尽管下丘脑能量代谢调控研究已取得显著进展, 但该领域仍存在诸多挑战与未解之谜. 技术方面, 实现单细胞层面的精确操纵仍是当前无法绕开的瓶颈, 多组学虽然能够识别出由多重标志物共同标记的功能亚群, 但如何在不破坏整体网络的前提下选择性干预这些细胞群体仍是一个难题. 此外, 跨物种研究也揭示了动物模型与人类生理之间的差异, 这意味着基础发现向临床转化的过程必须保持谨慎和审慎的态度.

在未来研究方向上, 下丘脑能量代谢领域仍有大量关键问题有待探索和解决. 例如, 极端环境下的代谢适应机制尚不明确——冬眠动物如何通过下丘脑

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

神经环路在长时间低温和能量匮乏的条件下维持基本代谢和体温稳态, 这一问题不仅关乎生命体的生存策略, 也可能为人类疾病康复甚至航天医学提供启示. 其次, 在肥胖、糖尿病等慢性代谢疾病过程中, 下丘脑神经环路如何随着病程动态改变仍缺乏系统研究. 例如, AgRP或POMC神经元在疾病早期可能表现出可逆性可塑, 但在长期病理状态下是否会发生结构性和功能性的不可逆损伤, 目前仍缺乏明确界定. 另外, 衰老对下丘脑代谢调控的影响逐渐受到关注. 已有证据表明, 下丘脑炎症与胶质细胞活化可能是导致老年个体代谢紊乱的重要原因[131,132], 但不同年龄阶段神经网络如何逐步丧失调控灵活性, 仍是未解决的问题. 最后, 性别差异是另一个被长期忽视的因素. 越来越多研究发现, 雌雄动物在下丘脑代谢回路的基因表达、突触连接以及激素响应模式上存在显著差别, 这不仅影响对能量稳态的调控, 也意味着现有以雄性动物为主的实验体系可能遗漏了重要的性别特异机制.

正是由于这些未解之谜的存在, 未来的研究不仅需要在基础层面继续深入, 还必须依托跨物种比较与技术创新, 将机制发现与临床转化紧密结合. 跨物种研究的不断深化正在为下丘脑研究提供新的视角, 并拓展基础发现的临床转化潜力. 比较转录组学显示, 下丘脑发育的整体神经模式在不同物种间具有高度保守性, 但人类特异性神经元亚型(如高表达神经调节肽的群体)的存在, 提示能量稳态的调控在进化中可能出现独特策略; 啮齿类动物实验已证实AgRP/POMC核心环路在哺乳动物中的基本保守性, 而灵长类研究则揭示了更复杂的层级调控网络[116,133]. 这些结果意味着, 未来研究需要在跨物种比较的框架下, 既利用小鼠模型进行精细化机制解析, 又依靠灵长类甚至人类数据验证关键环路的可转化性, 从而缩短从基础发现到临床应用的距离. 药物开发也逐渐从外周靶点转向兼顾中枢机制的多层次策略. “多受体、多通路联合”的抗肥胖药理学思路正成为主流. 例如, 基于肠促胰岛素信号的长效药物(如GLP-1受体激动剂)以及新一代多靶点组合疗法, 虽然主要作用于外周代谢器官, 却也通过血脑屏障影响下丘脑神经环路的活动, 从而在体重控制和心血管代谢健康方面产生协同效应[27,134,135]. 这一趋势凸显了基础机制研究与制药工业深度结合的必要性: 在明确下丘脑环路调控逻辑的基础上, 才能开发出兼顾中枢与外周作用的个体化治疗方案.

展望未来, 多模态技术的融合将成为推动下丘脑研究临床转化的关键动力. 人工智能驱动的多组学整合有望揭示下丘脑网络的动态编码规律, 预测神经环路对代谢干预的响应; 基于动物模型验证的基因治疗策略(如腺相关病毒载体靶向AgRP神经元)显示出改善代谢综合征的潜力, 其安全性评价将直接影响临床试验设计; 人源化小鼠结合穿戴式生理监测设备, 则能够更好地模拟人类昼夜节律与饮食模式, 从而加速药物筛选与疗法优化. 随着这些技术的不断成熟, 下丘脑能量代谢网络的精细化解析将逐步转化为临床干预手段: 从深脑刺激等环路层面的精准调控, 到针对保守靶点的个体化药物研发, 最终实现从基础发现到临床应用的真正跨越.

本综述系统梳理了下丘脑多核团网络整合代谢信号的核心机制, 创新性揭示“能量感知-行为驱动-底物分配-动态消耗”的全流程神经调控框架, 从能量稳态调控和失衡病理角度, 全面解读下丘脑对能量流动的动态调控. 基于对疾病机制、干预策略及技术前沿的系统整合, 本综述深化了下丘脑代谢精细化调控的认知, 为肥胖、2型糖尿病及肿瘤恶病质等代谢性疾病的早期干预与新靶点开发提供了理论参考.

参考文献

1 Ludwig D S, Aronne L J, Astrup A, et al. The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic. Am J Clin Nutr, 2021, 114: 1873–1885

2 Begg D P, Woods S C. The endocrinology of food intake. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9: 584–597

3 Münzberg H, Berthoud H R, Neuhuber W L. Sensory spinal interoceptive pathways and energy balance regulation. Mol Metab, 2023, 78: 101817

4 Tran L T, Park S, Kim S K, et al. Hypothalamic control of energy expenditure and thermogenesis. Exp Mol Med, 2022, 54: 358–369

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

5 Burdakov D, Peleg-Raibstein D. Hypothalamic heuristics for survival. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30: 689–691
6 Cakir I, Nillni E A. Endoplasmic reticulum stress, the hypothalamus, and energy balance. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30: 163–176
7 Fong H, Zheng J, Kurrasch D. The structural and functional complexity of the integrative hypothalamus. Science, 2023, 382: 388–394
8 Brüning J C, Fenselau H. Integrative neurocircuits that control metabolism and food intake. Science, 2023, 381: eabl7398
9 Qian S, Yan S, Pang R, et al. A temperature-regulated circuit for feeding behavior. Nat Commun, 2022, 13: 4229
10 Chen J, Cai M, Zhan C. Neuronal regulation of feeding and energy metabolism: a focus on the hypothalamus and brainstem. Neurosci Bull, 2025, 41: 665–675
11 Lowe C J, Reichelt A C, Hall P A. The prefrontal cortex and obesity: a health neuroscience perspective. Trends Cogn Sci, 2019, 23: 349–361
12 Iosif C I, Bashir Z I, Apps R, et al. Cerebellar prediction and feeding behaviour. Cerebellum, 2023, 22: 1002–1019
13 Jais A, Paeger L, Sotelo-Hitschfeld T, et al. PNOCARC neurons promote hyperphagia and obesity upon high-fat-diet feeding. Neuron, 2020, 106: 1009–1025.e10
14 Chen Y, Lin Y C, Kuo T W, et al. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. Cell, 2015, 160: 829–841
15 Berrios J, Li C, Madara J C, et al. Food cue regulation of AGRP hunger neurons guides learning. Nature, 2021, 595: 695–700
16 Horio N, Liberles S D. Hunger enhances food-odour attraction through a neuropeptide Y spotlight. Nature, 2021, 592: 262–266
17 Tschöp M, Smiley D L, Heiman M L. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature, 2000, 407: 908–913
18 Atasoy D, Betley J N, Su H H, et al. Deconstruction of a neural circuit for hunger. Nature, 2012, 488: 172–177
19 Zhang S X, Kim A, Madara J C, et al. Stochastic neuropeptide signals compete to calibrate the rate of satiation. Nature, 2025, 637: 137–144
20 Wang C, Zhou W, He Y, et al. AgRP neurons trigger long-term potentiation and facilitate food seeking. Transl Psychiatry, 2021, 11: 11
21 Betley J N, Cao Z F H, Ritola K D, et al. Parallel, redundant circuit organization for homeostatic control of feeding behavior. Cell, 2013, 155: 1337–1350
22 Wu Q, Clark M S, Palmiter R D. Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. Nature, 2012, 483: 594–597
23 Chen Y, Essner R A, Kosar S, et al. Sustained NPY signaling enables AgRP neurons to drive feeding. eLife, 2019, 8: e46348
24 Kosse C, Ivanov J, Knight Z, et al. A subcortical feeding circuit linking an interoceptive node to jaw movement. Nature, 2024, 636: 151–161
25 Murphy S, Collis Glynn M, Dixon T N, et al. Nucleus of the solitary tract A2 neurons control feeding behaviors via projections to the paraventricular hypothalamus. Neuropsychopharmacology, 2023, 48: 351–361
26 Biglari N, Gaziano I, Schumacher J, et al. Functionally distinct POMC-expressing neuron subpopulations in hypothalamus revealed by intersectional targeting. Nat Neurosci, 2021, 24: 913–929
27 Kim K S, Park J S, Hwang E, et al. GLP-1 increases preingestive satiation via hypothalamic circuits in mice and humans. Science, 2024, 385: 438–446
28 Luquet S, Perez F A, Hnasko T S, et al. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. Science, 2005, 310: 683–685
29 Cai J, Chen J, Ortiz-Guzman J, et al. AgRP neurons are not indispensable for body weight maintenance in adult mice. Cell Rep, 2023, 42: 112789
30 Yan L, Zhang X, Jin L, et al. The ARCCRABP1 neurons play a crucial role in the regulation of energy homeostasis. Nat Commun, 2025, 16: 2319
31 Tan H L, Yin L, Tan Y, et al. Leptin-activated hypothalamic BNC2 neurons acutely suppress food intake. Nature, 2024, 636: 198–205
32 Solheim M H, Stroganov S, Chen W, et al. Hypothalamic PNOC/NPY neurons constitute mediators of leptin-controlled energy homeostasis. Cell, 2025, 188: 3550–3566.e22
33 Cheng J, Ma X, Li C, et al. Diet-induced inflammation in the anterior paraventricular thalamus induces compulsive sucrose-seeking. Nat Neurosci, 2022, 25: 1009–1013
34 Volkow N D, Wang G J, Baler R D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. Trends Cogn Sci, 2011, 15: 37–46
35 Jennings J H, Rizzi G, Stamatakis A M, et al. The inhibitory circuit architecture of the lateral hypothalamus orchestrates feeding. Science, 2013, 341: 1517–1521
36 Nieh E H, Vander Weele C M, Matthews G A, et al. Inhibitory input from the lateral hypothalamus to the ventral tegmental area disinhibits dopamine neurons and promotes behavioral activation. Neuron, 2016, 90: 1286–1298

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

37 Soden M E, Yee J X, Zweifel L S. Circuit coordination of opposing neuropeptide and neurotransmitter signals. Nature, 2023, 619: 332–337
38 Jennings J H, Ung R L, Resendez S L, et al. Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. Cell, 2015, 160: 516–527
39 Stamatakis A M, Van Swieten M, Basiri M L, et al. Lateral hypothalamic area glutamatergic neurons and their projections to the lateral habenula regulate feeding and reward. J Neurosci, 2016, 36: 302–311
40 Rossi M A, Basiri M L, McHenry J A, et al. Obesity remodels activity and transcriptional state of a lateral hypothalamic brake on feeding. Science, 2019, 364: 1271–1274
41 Barbano M F, Zhang S, Chen E, et al. Lateral hypothalamic glutamatergic inputs to VTA glutamatergic neurons mediate prioritization of innate defensive behavior over feeding. Nat Commun, 2024, 15: 403
42 Linders L E, Patrikiou L, Soiza-Reilly M, et al. Stress-driven potentiation of lateral hypothalamic synapses onto ventral tegmental area dopamine neurons causes increased consumption of palatable food. Nat Commun, 2022, 13: 6898
43 You I J, Bae Y, Beck A R, et al. Lateral hypothalamic proenkephalin neurons drive threat-induced overeating associated with a negative emotional state. Nat Commun, 2023, 14: 6875
44 Liu H, Bean J C, Li Y, et al. Distinct basal forebrain-originated neural circuits promote homoeostatic feeding and suppress hedonic feeding in male mice. Nat Metab, 2024, 6: 1775–1790
45 Smith A E, Ogunseye K O, DeBenedictis J N, et al. Glutamatergic projections from homeostatic to hedonic brain nuclei regulate intake of highly palatable food. Sci Rep, 2020, 10: 22093
46 Xing M, Li Y, Zhang Y, et al. Paraventricular hypothalamic RUVBL2 neurons suppress appetite by enhancing excitatory synaptic transmission in distinct neurocircuits. Nat Commun, 2024, 15: 8939
47 Dodd G T, Kim S J, Méquinion M, et al. Insulin signaling in AgRP neurons regulates meal size to limit glucose excursions and insulin resistance. Sci Adv, 2021, 7: eabf4100
48 Minère M, Wilhelms H, Kuzmanovic B, et al. Thalamic opioids from POMC satiety neurons switch on sugar appetite. Science, 2025, 387: 750–758
49 Jin S, Yoon N A, Wei M, et al. Endoplasmic reticulum Nogo drives AgRP neuronal activation and feeding behavior. Cell Metab, 2025, 37: 1400–1412.e8
50 Chen W, Mehlkop O, Scharn A, et al. Nutrient-sensing AgRP neurons relay control of liver autophagy during energy deprivation. Cell Metab, 2023, 35: 786–806.e13
51 Li E, Wang L, Wang D, et al. Control of lipolysis by a population of oxytocinergic sympathetic neurons. Nature, 2024, 625: 175–180
52 Qiu S, Wu Q, Wang H, et al. AZGP1 in POMC neurons modulates energy homeostasis and metabolism through leptin-mediated STAT3 phosphorylation. Nat Commun, 2024, 15: 3377
53 Beddows C A, Shi F, Horton A L, et al. Pathogenic hypothalamic extracellular matrix promotes metabolic disease. Nature, 2024, 633: 914–922
54 Lv X, Gao F, Li T P, et al. Skeleton interoception regulates bone and fat metabolism through hypothalamic neuroendocrine NPY. eLife, 2021, 10: e70324
55 Qu N, He Y, Wang C, et al. A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia. Mol Psychiatry, 2020, 25: 1006–1021
56 Xu Y, Lu Y, Cassidy R M, et al. Identification of a neurocircuit underlying regulation of feeding by stress-related emotional responses. Nat Commun, 2019, 10: 3446
57 Zhang Y, Shen J, Xie F, et al. Feedforward inhibition of stress by brainstem neuropeptide Y neurons. Nat Commun, 2024, 15: 7603
58 Wang Q, Zhang B, Stutz B, et al. Ventromedial hypothalamic OGT drives adipose tissue lipolysis and curbs obesity. Sci Adv, 2022, 8: eabn8092
59 Kullmann S, Valenta V, Wagner R, et al. Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution. Nat Commun, 2020, 11: 1841
60 Tsuji T, Tolstikov V, Zhang Y, et al. Light-responsive adipose-hypothalamus axis controls metabolic regulation. Nat Commun, 2024, 15: 6768
61 Díaz-Castro F, Morselli E, Claret M. Interplay between the brain and adipose tissue: a metabolic conversation. EMBO Rep, 2024, 25: 5277–5293
62 Enriori P J, Sinnayah P, Simonds S E, et al. Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance. J Neurosci, 2011, 31: 12189–12197
63 Rezai-Zadeh K, Yu S, Jiang Y, et al. Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

body weight, but not food intake. Mol Metab, 2014, 3: 681–693
64 Amorim M R, Wang X, Aung O, et al. Leptin signaling in the dorsomedial hypothalamus couples breathing and metabolism in obesity. Cell Rep, 2023, 42: 113512
65 Tokizane K, Brace C S, Imai S. DMHP^{ppp1r17} neurons regulate aging and lifespan in mice through hypothalamic-adipose inter-tissue communication. Cell Metab, 2024, 36: 377–392.e11
66 Merchenthaler I, Liposits Z. Mapping of thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuronal systems of rat forebrain projecting to the median eminence and the OVLT. Immunocytochemistry combined with retrograde labeling at the light and electron microscopic levels. Acta Biol Hung, 1994, 45: 361–374
67 López M, Varela L, Vázquez M J, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. Nat Med, 2010, 16: 1001–1008
68 Zhang Z, Machado F, Zhao L, et al. Administration of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic paraventricular nucleus of male rats mimics the metabolic cold defense response. Neuroendocrinology, 2018, 107: 267–279
69 Miro C, Cicatiello A G, Nappi A, et al. Leptin enhances the intracellular thyroid hormone activation in skeletal muscle to boost energy balance. Cell Metab, 2025, 37: 936–953.e7
70 Zhang K X, D'Souza S, Upton B A, et al. Violet-light suppression of thermogenesis by opsin 5 hypothalamic neurons. Nature, 2020, 585: 420–425
71 Piñol R A, Mogul A S, Hadley C K, et al. Preoptic BRS3 neurons increase body temperature and heart rate via multiple pathways. Cell Metab, 2021, 33: 1389–1403.e6
72 Tesmer A L, Li X, Bracey E, et al. Orexin neurons mediate temptation-resistant voluntary exercise. Nat Neurosci, 2024, 27: 1774–1782
73 Krauth N, Sach L K, Sitzia G, et al. A hypothalamus-brainstem circuit governs the prioritization of safety over essential needs. Nat Neurosci, 2025, 28: 1473–1485
74 Qualls-Creekmore E, Yu S, Francois M, et al. Galanin-expressing GABA neurons in the lateral hypothalamus modulate food reward and noncompulsive locomotion. J Neurosci, 2017, 37: 6053–6065
75 Martianova E, Sadretdinova R, Pageau A, et al. Hypothalamic neuronal outputs transmit sensorimotor signals at the onset of locomotor initiation. iScience, 2023, 26: 108328
76 He Z, Gao Y, Alhadeff A L, et al. Cellular and synaptic reorganization of arcuate NPY/AgRP and POMC neurons after exercise. Mol Metab, 2018, 18: 107–119
77 Yang W Z, Xie H, Du X, et al. A parabrachial-hypothalamic parallel circuit governs cold defense in mice. Nat Commun, 2023, 14: 4924
78 Feng C, Wang Y, Zha X, et al. Cold-sensitive ventromedial hypothalamic neurons control homeostatic thermogenesis and social interaction-associated hyperthermia. Cell Metab, 2022, 34: 888–901.e5
79 Yu S, Cheng H, François M, et al. Preoptic leptin signaling modulates energy balance independent of body temperature regulation. eLife, 2018, 7: e33505
80 Zhang Z, Reis F M C V, He Y, et al. Estrogen-sensitive medial preoptic area neurons coordinate torpor in mice. Nat Commun, 2020, 11: 6378
81 Padilla S L, Johnson C W, Barker F D, et al. A neural circuit underlying the generation of hot flushes. Cell Rep, 2018, 24: 271–277
82 Machado N L S, Lynch N, Costa L H A, et al. Preoptic EP3R neurons constitute a two-way switch for fever and torpor. Nature, 2025, 644: 463–472
83 Nakamura Y, Yahiro T, Fukushima A, et al. Prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons bidirectionally control body temperature via tonic GABAergic signaling. Sci Adv, 2022, 8: eadd5463
84 Song K, Wang H, Kamm G B, et al. The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia. Science, 2016, 353: 1393–1398
85 Zhou Q, Fu X, Xu J, et al. Hypothalamic warm-sensitive neurons require TRPC4 channel for detecting internal warmth and regulating body temperature in mice. Neuron, 2023, 111: 387–404.e8
86 Zhao Z D, Yang W Z, Gao C, et al. A hypothalamic circuit that controls body temperature. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: 2042–2047
87 Tan C L, Cooke E K, Leib D E, et al. Warm-sensitive neurons that control body temperature. Cell, 2016, 167: 47–59.e15
88 Takahashi T M, Sunagawa G A, Soya S, et al. A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. Nature, 2020, 583: 109–114
89 Nakamura K, Morrison S F. A thermosensory pathway that controls body temperature. Nat Neurosci, 2008, 11: 62–71

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

90 Zeng W, Yang F, Shen W L, et al. Interactions between central nervous system and peripheral metabolic organs. Sci China Life Sci, 2022, 65: 1929–1958

91 Morrison S F, Madden C J. Central nervous system regulation of brown adipose tissue. Compr Physiol, 2014, 4: 1677–1713

92 Luo P, Tong K, Gan Y, et al. Amino acid-sensing neurons in the anterior piriform cortex control brown adipose tissue thermogenesis. Adv Sci, 2025, 12: 2502421

93 Kim S K, Tran L T, NamKoong C, et al. Mitochondria-derived peptide SHLP2 regulates energy homeostasis through the activation of hypothalamic neurons. Nat Commun, 2023, 14: 4321

94 You H, Chu P, Guo W, et al. A subpopulation of Bdnf-e1-expressing glutamatergic neurons in the lateral hypothalamus critical for thermogenesis control. Mol Metab, 2020, 31: 109–123

95 Chen M, Wilson E A, Cui Z, et al. Gsα deficiency in the dorsomedial hypothalamus leads to obesity, hyperphagia, and reduced thermogenesis associated with impaired leptin signaling. Mol Metab, 2019, 25: 142–153

96 Wang P, Loh K H, Wu M, et al. A leptin-BDNF pathway regulating sympathetic innervation of adipose tissue. Nature, 2020, 583: 839–844

97 Horie T, Nakao T, Miyasaka Y, et al. microRNA-33 maintains adaptive thermogenesis via enhanced sympathetic nerve activity. Nat Commun, 2021, 12: 843

98 Liu M, Zou D S, Zhang X Y, et al. Huddling behavior regulate adaptive thermogenesis in Brandt's voles (*Lasiopodomys brandtii*). Cell Biosci, 2025, 15: 51

99 Kim J D, Yoon N A, Jin S, et al. Microglial UCP2 mediates inflammation and obesity induced by high-fat feeding. Cell Metab, 2019, 30: 952–962.e5

100 Yang X J, Kow L M, Funabashi T, et al. Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms. Diabetes, 1999, 48: 1763–1772

101 Yoon N A, Diano S. Hypothalamic glucose-sensing mechanisms. Diabetologia, 2021, 64: 985–993

102 Cao L Y, Ren X M, Li C H, et al. Bisphenol AF and bisphenol B exert higher estrogenic effects than bisphenol A via G protein-coupled estrogen receptor pathway. Environ Sci Technol, 2017, 51: 11423–11430

103 Challet E. The circadian regulation of food intake. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15: 393–405

104 Woodie L N, Melink L C, Midha M, et al. Hepatic vagal afferents convey clock-dependent signals to regulate circadian food intake. Science, 2024, 386: 673–677

105 Xie L Q, Hu B, Lu R B, et al. Raptin, a sleep-induced hypothalamic hormone, suppresses appetite and obesity. Cell Res, 2025, 35: 165–185

106 Shao J, Gao D S, Liu Y H, et al. Cav3.1-driven bursting firing in ventromedial hypothalamic neurons exerts dual control of anxiety-like behavior and energy expenditure. Mol Psychiatry, 2022, 27: 2901–2913

107 He X Y, Gao Y, Ng D, et al. Chronic stress increases metastasis via neutrophil-mediated changes to the microenvironment. Cancer Cell, 2024, 42: 474–486.e12

108 Argentieri M A, Amin N, Nevado-Holgado A J, et al. Integrating the environmental and genetic architectures of aging and mortality. Nat Med, 2025, 31: 1016–1025

109 Yang S, Tan Y L, Wu X, et al. An mPOA-ARCAgRP pathway modulates cold-evoked eating behavior. Cell Rep, 2021, 36: 109502

110 Benevento M, Alpár A, Gundacker A, et al. A brainstem-hypothalamus neuronal circuit reduces feeding upon heat exposure. Nature, 2024, 628: 826–834

111 Muñoz Zamora A, Douglas A, Conway P B, et al. Cold memories control whole-body thermoregulatory responses. Nature, 2025, 641: 942–951

112 Osterhout J A, Kapoor V, Eichhorn S W, et al. A preoptic neuronal population controls fever and appetite during sickness. Nature, 2022, 606: 937–944

113 Suh S B, Lee N, Kim J, et al. Metformin ameliorates olanzapine-induced obesity and glucose intolerance by regulating hypothalamic inflammation and microglial activation in female mice. Front Pharmacol, 2022, 13: 906717

114 Wiedemann S J, Trimigliozzi K, Dror E, et al. The cephalic phase of insulin release is modulated by IL-1β. Cell Metab, 2022, 34: 991–1003.e6

115 Huang Z, Liu L, Zhang J, et al. Glucose-sensing glucagon-like peptide-1 receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate glucose metabolism. Sci Adv, 2022, 8: eabn5345

116 Lei Y, Liang X, Sun Y, et al. Region-specific transcriptomic responses to obesity and diabetes in macaque hypothalamus. Cell Metab, 2024, 36: 438–453.e6

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

117 Li X, Holtrop T, Jansen F A C, et al. Lipopolysaccharide-induced hypothalamic inflammation in cancer cachexia-anorexia is amplified by tumour-derived prostaglandin E2. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13: 3014–3027
118 Huisman C, Norgard M A, Levasseur P R, et al. Critical changes in hypothalamic gene networks in response to pancreatic cancer as found by single-cell RNA sequencing. Mol Metab, 2022, 58: 101441
119 Hu Y, Gruber K A, Smith D E. Characterization of the cellular transport mechanisms for the anti-cachexia candidate compound TCMCB07. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11: 1677–1687
120 Li L, Ling Z Q. Mechanisms of cancer cachexia and targeted therapeutic strategies. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879: 189208
121 Zhu X, Callahan M F, Gruber K A, et al. Melanocortin-4 receptor antagonist TCMCB07 ameliorates cancer- and chronic kidney disease-associated cachexia. J Clin Invest, 2020, 130: 4921–4934
122 Steuernagel L, Lam B Y H, Klemm P, et al. HypoMap—a unified single-cell gene expression atlas of the murine hypothalamus. Nat Metab, 2022, 4: 1402–1419
123 Tadross J A, Steuernagel L, Dowsett G K C, et al. A comprehensive spatio-cellular map of the human hypothalamus. Nature, 2025, 639: 708–716
124 Campbell J N, Macosko E Z, Fenselau H, et al. A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types. Nat Neurosci, 2017, 20: 484–496
125 Zhou X, Lu Y, Zhao F, et al. Deciphering the spatial-temporal transcriptional landscape of human hypothalamus development. Cell Stem Cell, 2022, 29: 328–343.e5
126 Jin K, Yao Z, van Velthoven C T J, et al. Brain-wide cell-type-specific transcriptomic signatures of healthy ageing in mice. Nature, 2025, 638: 182–196
127 Jayne L, Lavin-Peter A, Roessler J, et al. A torpor-like state in mice slows blood epigenetic aging and prolongs healthspan. Nat Aging, 2025, 5: 437–449
128 Wang A, Zou Y, Liu S, et al. Comprehensive multiscale analysis of lactate metabolic dynamics *in vitro* and *in vivo* using highly responsive biosensors. Nat Protoc, 2024, 19: 1311–1347
129 Li R, Li Y, Jiang K, et al. Lighting up arginine metabolism reveals its functional diversity in physiology and pathology. Cell Metab, 2025, 37: 291–304.e9
130 Deng F, Wan J, Li G, et al. Improved green and red GRAB sensors for monitoring spatiotemporal serotonin release *in vivo*. Nat Methods, 2024, 21: 692–702
131 Cai D, Khor S. “Hypothalamic microinflammation” paradigm in aging and metabolic diseases. Cell Metab, 2019, 30: 19–35
132 Li X, Li Y, Jin Y, et al. Transcriptional and epigenetic decoding of the microglial aging process. Nat Aging, 2023, 3: 1288–1311
133 Cavallo A, Clark M S, Peck L S, et al. Evolutionary conservation and divergence of the transcriptional regulation of bivalve shell secretion across life-history stages. R Soc Open Sci, 2022, 9: 221022
134 Webster A N, Becker J J, Li C, et al. Molecular connectomics reveals a glucagon-like peptide 1-sensitive neural circuit for satiety. Nat Metab, 2024, 6: 2354–2373
135 Petersen J, Ludwig M Q, Juozaityte V, et al. GLP-1-directed NMDA receptor antagonism for obesity treatment. Nature, 2024, 629: 1133–1141

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283

Recent progress in understanding hypothalamic regulation of energy homeostasis

ZHANG Zhi[1†], ZENG Yu[1†], CUI ZhiCheng[1] & LIU TieMin[1,2,3*]

[1] *State Key Laboratory of Genetics and Development of Complex Phenotypes, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China*
[2] *Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Human Phenome Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China*
[3] *Institutes of Biomedical Sciences, School of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010000, China*
† *Contributed equally to this work*
* *Corresponding author, E-mail: tiemin_liu@fudan.edu.cn*

In recent years, sustained changes in dietary patterns, lifestyle behaviors, and environmental stressors have led to a marked increase in the prevalence of metabolic disorders such as obesity and diabetes. Accumulating evidence indicates that dysfunction of metabolically relevant cells and neural circuits within the central nervous system, together with the resulting disruption of energy homeostasis, constitutes a fundamental pathological basis for the development and progression of chronic metabolic diseases. As the central hub of energy metabolism regulation, the hypothalamus integrates external environmental cues with endogenous metabolic signals through the coordinated actions of multiple nuclei, including the arcuate nucleus (ARC), paraventricular nucleus (PVN), and lateral hypothalamic area (LHA), thereby dynamically maintaining the balance between energy intake, storage, and expenditure. Elucidating the key molecular mechanisms and neural circuit architectures underlying neural control of energy metabolism, and targeting central regulatory nodes such as the hypothalamus on this basis, has emerged as a promising strategy for the systemic intervention of metabolic diseases. In this review, we focus on how the central nervous system senses and regulates energy information flow, with particular emphasis on the neuro-molecular and circuit mechanisms by which the hypothalamus governs energy homeostasis under physiological conditions and in metabolic disorders, providing a framework for future mechanistic studies and therapeutic development.

hypothalamus, energy metabolism, neural circuit, energy intake, energy expenditure, obesity, diabetes

doi: 10.1360/SSV-2025-0283

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0283