

- [23] 兰月, 黄东峰, 丘卫红, 等. 影响脑卒中患者生活质量的相关因素分析[J]. 中国临床康复, 2003, 7(31): 4248.
- [24] 张雯, 吴卫青, 杨蓉, 等. 早期康复介入改善老年脑卒中患者日常生活能力的 1 年随访[J]. 中国临床康复, 2003, 7(16): 2357.
- [25] Kim YH, Park JW, Ko MH, et al. Plastic changes of motor network after constraint-induced movement therapy[J]. Yonsei Med J, 2004, 45(2): 241—246.
- [26] 毕胜, 马林, 瓮长水. 动态功能性磁共振成像在强制性使用运动疗法治疗脑卒中上肢偏瘫的初步研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2003, 18(12): 719—723.

· 综述 ·

Ghrelin 临床生物学功能

史守纪¹ 申毓军²

1999 年由 Kojima 等^[1]发现的生长激素促分泌素受体的内源性配体 Ghrelin, 与其受体结合后可产生广泛的生物学效应, 在具有促生长激素(growth hormone, GH)分泌作用的同时, 又具有增强食欲, 增加体重, 维持能量正平衡的调节能量代谢的作用。近年来发现其还有多种生物学作用, 如: 调节血糖水平, 增强心脏功能, 降低血压, 影响生殖和行为等。现将 Ghrelin 的最新研究进展及其与临床的关系综述如下。

1 Ghrelin 的分子生物学

人类 Ghrelin 基因位于 3 号染色体(3p25-26), 包含四个外显子和三个内含子^[2]。Ghrelin 基因的 5' 端侧翼序列研究表明^[3], 长达 2000bp 的上游序列存在多种转录因子的结合位点, 包括 AP2, bHLH, PEA-3, Myb, NF-IL6, 肝细胞核因子-5, NF-κB 及雌激素、糖皮质激素的反应元件。这段 cDNA 编码长 117 个氨基酸的蛋白质^[4], 包括 23 个氨基酸的前导肽和一个 94 个氨基酸的 Ghrelin 前激素原。Ghrelin 前激素原包含一个 28 氨基酸的成熟 Ghrelin 和一个 66 个氨基酸的多肽。Ghrelin 前激素原再分解为 28 氨基酸的成熟 Ghrelin 多肽, 其第三位丝氨酸残基有辛酰化基团, 为其生物活性所必需^[4]。前激素原基因还可以通过选择性结合内含子产生第二个 GHS-R 的内源性配体 des Gln14 Ghrelin, 即 14 位上少一个谷氨酰胺的 27 个氨基酸的多肽, 这两种形式由同一个基因, 两个 mRNA 产生, 并且对于刺激生长激素的分泌同样有效^[4]。

Ghrelin 的分子量为 3314, 其结构在不同种属间高度保守。人和大鼠的 Ghrelin 具有 89% 同源性, 两者只有第 11、12 位两个氨基酸不同, 人 Ghrelin 为精氨酸和缬氨酸, 而大鼠是赖氨酸和丙氨酸。人类 Ghrelin 的分子结构与胃动素十分相似^[5]。在 Ghrelin 前激素原含有多态性位点, 其中变化最频繁的是 Leu72Met, 在高加索人群中 Met 的频率大概是 8%; 另一个是 Arg51Gln, 在不同人群中, Gln 的频率是 0.5%—2%^[6]。Leu72Met 多态性与早期肥胖和高体块指数相关^[7]。Arg51Gln 多态性体现在成熟 Ghrelin 的最后一个氨基酸, 此氨基酸是内肽酶的作用位点。研究表明^[8], 51Gln 与 2 型糖尿病相关, 2 型糖尿病患者 51Gln 频率是正常人的 3 倍, 并有高血压和低胰岛素生长因子(insulin-like growth factor, IGF-I)倾向。

2 Ghrelin 的合成与分布

Ghrelin 主要由胃合成。原位杂交方法显示, Ghrelin 的 mRNA 存在于胃底腺的颈部和底部^[9]。合成 Ghrelin 的细胞是 X/A 样细胞, 简称为 Gr 细胞, 这种细胞呈紧密型, 与胃腔不连续, 说明它们接受胃腔的物理刺激, 基底部的化学刺激, 或者两者均有。电子显微镜可见, Gr 细胞与毛细血管固有层联系紧密, 显示了其内分泌细胞的特征^[9]。循环中的 Ghrelin 大部分来源于胃, 健康人血浆 Ghrelin 浓度为(117±37.2)pmol/L^[10], 胃分流术后患者血中 Ghrelin 下降 65%—77%^[10]。新近的研究表明, 胰腺存在 ε 细胞, 专门分泌 Ghrelin^[11]。Ghrelin 属于脑肠肽, 除了胃肠道外, 在下丘脑、肠、肾、心脏、胎盘、卵巢、睾丸也有分泌。这些发现说明 Ghrelin 具有广泛的生理学作用。

3 Ghrelin 表达的调控

Ghrelin 表达受多种因素的调节。空腹时血浆 Ghrelin 水平显著升高, 进餐后则显著下降, 60—120min 时达到最低。高脂饮食时胃中 Ghrelin 水平升高。在肥胖者中血浆 Ghrelin 水平降低, 随着体重恢复, Ghrelin 水平也逐渐恢复。在神经性厌食和恶病质患者中, 血浆 Ghrelin 的水平显著增加, 且神经性厌食患者进食后诱导血浆 Ghrelin 下降、缺失, 其中机制可能为机体对长期摄食减少的一种适应^[12]。Prader Willi 综合征中, 空腹 Ghrelin 的浓度增高, 可能与其多食特征相关。Ghrelin 的水平在种族间存在差异, 糖尿病的高发人群血浆 Ghrelin 浓度明显降低。Ghrelin 存在性别差异, 一般为女性高于男性。

同时, Ghrelin 也受多种激素的调节。胰岛素和 Ghrelin 分泌呈负相关, 不管血糖水平正常与否, 高浓度胰岛素均能使血 Ghrelin 浓度下降 15%—50%。2 型糖尿病患者血浆 Ghrelin 水平下降, 可能与高胰岛素血症相关。患者血 Ghrelin 水平升高, 且餐后 Ghrelin 水平下降缺失, 可能与胰岛素缺乏相关。在 1 型糖尿病患者接受餐前大剂量胰岛素的治疗组、基础胰岛素治疗组和正常对照组中, 摄食后血浆 Ghrelin 的

1 无锡商业职业技术学院旅游管理系, 无锡, 214153

2 扬州大学运动人体科学系

作者简介: 史守纪, 男, 硕士, 助教

收稿日期: 2006-03-14

浓度分别下降 $57\% \pm 3\%$, $38\% \pm 8\%$, $32\% \pm 4\%$, 而未接受胰岛素治疗者则无明显下降, 说明胰岛素是餐时 Ghrelin 下降所必需的^[13]。其机制可能为胰岛素直接或间接作用于胃粘膜 X/A 样细胞, 抑制 Ghrelin 的合成和分泌; 或者作用于下丘脑胰岛素受体, 调节细胞内血糖和非酰化脂肪酸水平, 从而影响 Ghrelin 的合成和分泌。动物研究证实, 瘦素可以上调 Ghrelin 表达, 在 ob/ob 鼠和 db/db 鼠中 Ghrelin 的水平均下降, 但是在人体研究中则无明显作用。生长激素、生长抑素、urocortin 1 和甲状腺素等均可以抑制 Ghrelin 分泌。

4 Ghrelin 的临床生物学作用

4.1 对内分泌系统的作用

Ghrelin 能有效刺激 GH 的释放。Ghrelin 和促生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH)、生长抑素 (somatostatin, SS) 共同参与调节 GH 的分泌。Ghrelin 与 GHRH 在刺激 GH 分泌中起协同作用^[14]。但正常情况下, 大鼠 GH 峰值和谷值时的 Ghrelin 水平无显著性差异^[15]。

Ghrelin 促进正常大鼠 β 细胞释放胰岛素^[16]。静脉注射 Ghrelin 引起大鼠胰岛素释放^[17]。也有报道表明, Ghrelin 抑制人胰岛素分泌^[18]。在体外和体内都能抑制小鼠 β 细胞由葡萄糖引起的胰岛素释放^[19]。

Ghrelin 对血糖有直接作用^[18], 静脉注射 Ghrelin 能升高正常者的血糖水平, 给予 Ghrelin 15min 后血糖开始升高, 而 30min 后胰岛素下降。因此, 血糖升高不是胰岛素降低引起的。

虽然 Ghrelin 对血糖的直接作用报道不一, 但 Ghrelin 确实可以调节血糖水平, 其机制需进一步研究。

4.2 对食欲的调节作用

摄食中枢的神经递质神经肽 Y (neuropeptide, NPY) 和南美洲鼠相关蛋白 (agouti-related protein, AgRP) 在 Ghrelin 调节摄食作用中共同起介导作用^[20], NPY 和 AgRP 抗体, NPY Y_1 受体抑制剂都能消除 Ghrelin 对食欲的促进作用。大鼠电生理研究显示^[21], Ghrelin 通过神经递质 γ -氨基丁酸 (gamma-amino butyric acid, GABA), 激活 NPY 神经元, 抑制促阿片-黑素细胞皮质素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 的作用。瘦素 (leptin) 和 Ghrelin 对大鼠内脏神经反射弧 (reflex-ARC, ARC) 的作用相反^[22]; 大多 ARC 细胞 (NPY/AgRP 细胞) 可被 leptin 抑制, 但可被 Ghrelin 激活。被 Ghrelin 抑制的细胞 (POMC 细胞) 可被 leptin 激活。Ghrelin 还能通过增食欲素 orexin 途径促进食欲^[23]。

Ghrelin 的促食欲作用可以通过以下三条途径实现: ①循环 Ghrelin 刺激 ARC 中的 NPY/AgRP 神经元, 抑制 ARC 中的 POMC 神经元。②循环 Ghrelin 在胃中产生, 通过迷走神经传递到孤束核, 再传到下丘脑食欲调节中枢。③Ghrelin 在下丘脑产生, 激活 ARC 中的 NPY/AgRP 神经元和侧下丘脑的 orexin 神经元。这三条途径也可同时作用。

4.3 对心血管系统的作用

健康受试者急性注射 Ghrelin 提高左室射血分数^[24]。Ghrelin $10\mu\text{g/kg}$ 静脉注射引起健康志愿者平均血压下降, 心指数和搏出量升高^[25]。健康志愿者皮下注射 Ghrelin

(1, 5, $10\mu\text{g/kg}$), 不改变心率和血压, 但显著性剂量依赖地增加左室射血分数, 持续 60min^[24]。Ghrelin 孤束核单侧显微注射降低大鼠主动脉平均血压和心率, 提示 Ghrelin 作用于孤束核, 抑制交感神经活动, 降低动脉压^[26]。

4.4 与肥胖和糖尿病的关系

Ghrelin 促进脂肪的沉积, 且这种作用不依赖于摄食和体重的增加。Ghrelin 可以促进前脂肪细胞分化, 在脂肪形成过程中有重要的作用。体内外实验证明, Ghrelin 可剂量依赖地抑制葡萄糖诱导的胰岛素释放。在离体大鼠实验中, Ghrelin 还可抑制由高钾、精氨酸、乙酰胆碱这些通过不同途径诱导的胰岛素释放。Ghrelin 抑制胰岛素的释放对维持空腹血糖水平, 或维持低血糖时的低胰岛素水平有一定作用。Ghrelin 不仅影响胰岛素的释放, 还影响胰岛素敏感性与胰岛素释放之间的关系^[27]。Ghrelin 还可通过影响其他致肥胖因子来参与肥胖的病理过程。如脂联素 Acrp30 和抵抗素, 它们都与胰岛素抵抗密切相关, 而 Ghrelin 与这些激素之间可能有复杂的相互调节作用, 并共同参与肥胖和糖尿病的发病过程。

4.5 抗心力衰竭作用

Ghrelin 不仅刺激 GH 分泌, 还能直接舒张血管且逆转血管内皮素所致的血管收缩作用, 是一种新的心脏激素分子。酰化的 Ghrelin 与未酰化的 Ghrelin 都能剂量依赖地抑制阿霉素诱导的 H9C2 心肌细胞和血管内皮细胞凋亡^[28]; 合成的肽类 hexarelin 和非肽类 MK20677 都能和心肌细胞及内皮细胞上的 Ghrelin 受体位点结合, 并发挥抗凋亡作用。Ghrelin 抗心衰作用主要从改善左室功能失调及心衰恶病质来实现, 其作用机制包括 GH/IGF-1 依赖及非依赖途径, 各机制并非互相独立^[29]。Ghrelin 直接舒张血管, 该效应可能是通过 GH/IGF-1 途径实现, 也可能通过抑制心肌细胞凋亡实现^[30], 还可能通过增加摄食、促脂肪堆积及调节能量代谢等作用来改善心衰恶病质^[31]。

4.6 对免疫系统的作用

Ghrelin 和受体 GHS-R 结合, 特异地抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 炎症细胞因子的表达^[32]。Ghrelin 以一种剂量依赖的方式抑制瘦蛋白诱导的免疫细胞因子表达, 同时, 瘦蛋白正向调控 GHS-R 的表达。Ghrelin 产生有效的抗炎作用, 降低内毒素诱导的厌食。血液中瘦蛋白和 Ghrelin 的浓度变化对维持免疫细胞因子的稳态, 防止免疫细胞因子滥分泌起着关键的作用。Ghrelin 作为一个关键信号分子, 把代谢和免疫系统联系起来了。

4.7 其他方面的作用

外周注射 Ghrelin 引起小鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin releasing hormone, CRH) 表达和焦虑情绪, 此现象可被 CRH 受体抑制剂抑制^[33]。胃在情绪调节中起重要作用, Ghrelin 可能参与对压力下的行为和神经内分泌的调节。

5 展望

作为因能调节生长激素释放而被发现的人体糖蛋白, Ghrelin 已被证实人体内发挥多种生理功能。正如该家族的

其他成员一样, 越来越多的研究表明 Ghrelin 受到多种不同生理病理状态的调节和影响, 并对多种疾病的发生产生影响, 最近有研究显示^[34-35], Ghrelin 与肿瘤发病存在关系, 它可以影响肿瘤细胞的分化、生长与转移。其广泛的生物活性为今后肿瘤的诊断、治疗及预后的评估提供了新的研究方向。

参考文献

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach [J]. *Nature*, 1999, 402 (6762):656.
- [2] Wajnarajch MP, Ten IS, Gertner JM, et al. Genomic organisation of the human ghrelin gene [J]. *Endocr Genetics*, 2000, 146(1):231.
- [3] Kishimoto M, Okimura Y, Nakata H, et al. Cloning and characterization of the '5-flanking region of the human ghrelin gene [J]. *Biochem. Biophys Res*, 2003, 305(1):186.
- [4] Hosoda H, Kojima M, Matsun H, et al. Ghrelin and des-acetyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue [J]. *Bio Chem Biophys Res*, 2000, 275(29):21995.
- [5] Tolle V, Zizzari P, Tomasello C, et al. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat [J]. *Neuro endocrinology*, 2001, 73(1):54.
- [6] Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies [J]. *Obes Res*, 2002, 10(8):782.
- [7] Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, et al. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8):3996.
- [8] Poykko S, Ukkola O, Kauma H, et al. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(4):455.
- [9] Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(11):4255.
- [10] Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma Ghrelin Levels after Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(21):1623.
- [11] Wierup N, Svensson H, Mulder H, et al. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas [J]. *Regul Pept*, 2002, 107(1-3):63.
- [12] Nedvidkova J, Kryorkova I, Bartak V, et al. Loss of meal induced decrease in plasma Ghrelin levels in patients with anorexia nervosa [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (4): 1678.
- [13] Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, et al. Insulin is required for prandial Ghrelin suppression in humans [J]. *Diabetes*, 2003, 52(12):2923.
- [14] Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9):4552.
- [15] Okimura Y, Ukai K, Hosoda H, et al. The role of circulating ghrelin in growth hormone (GH) secretion in freely moving male rats [J]. *Life Sci*, 2003, 72 (22):2517.
- [16] Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats [J]. *Neuroendocrinol*, 2002, 14 (7):555.
- [17] Lee HM, Wang G, Englander EW, et al. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations [J]. *Endocrinology*, 2002, 143 (1):185.
- [18] Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10):5083.
- [19] Reimer MK, Pacini G, Ahren B, et al. Ahren Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse [J]. *Endocrinology*, 2003, 144 (3):916.
- [20] Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding [J]. *Nature*, 2001, 409 (6817): 194.
- [21] Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis [J]. *Neuron*, 2003, 37(4): 649.
- [22] Traebert M, Riediger T, Whitebread S, et al. Ghrelin acts on leptin-responsive neurons in the rat arcuate nucleus [J]. *Neuroendocrinol*, 2002, 14 (7):580.
- [23] Toshinai K, Date Y, Murakami N, et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4): 1506.
- [24] Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans [J]. *Clin Sci*, 2003, 105 (4):431.
- [25] Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers [J]. *Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280(5):R1483.
- [26] Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, et al. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats [J]. *Hypertension*, 2004, 43(5): 977.
- [27] Reimer MK, Pacini G, Ahren B, et al. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(3):916.
- [28] Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, et al. Ghrelin and des-acetyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT [J]. *Cell Biol*, 2002, 159(6):1029.
- [29] Benso A, Broglio F, Marafetti L, et al. Ghrelin and Synthetic Growth Hormone Secretagogues are Cardioactive Molecules with Identities and Differences [J]. *Semin Vasc Med*, 2004, 4(2): 107.
- [30] Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(2):146.
- [31] Choi K, Roh SG, Hong YH, et al. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(3):754.
- [32] Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells [J]. *Clin Invest*, 2004, 114 (1):57.
- [33] Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice [J]. *Neuroendocrinology*, 2001, 74 (3):143.
- [34] Murata M, Okimura Y, Iida K, et al. Ghrelin Modulates the Downstream Molecules of Insulin Signaling in Hepatoma Cells [J]. *Biol Chem*, 2002, 277(7):5667.
- [35] Cassoni P, Papotti M, Ghe C, et al. Identification, characterization and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines [J]. *Clin Endocrinology*, 2001, 86(4):1738.