

Ghrelin与能量代谢和肥胖的关系

张兴渝, 杨刚毅

张兴渝, 杨刚毅, 重庆医科大学附属第二医院内分泌科 重庆市 400010
国家教委春晖计划资助项目(2003-56)
国家自然科学基金, No. 30270631, No. 30370671
通讯作者: 杨刚毅, 400010, 重庆市渝中区临江路76号, 重庆医科大学附属第二医院内分泌科. yanggangyi@hotmail.com
电话: 023-66871512 传真: 023-68486115
收稿日期: 2005-06-28 接受日期: 2005-07-08

摘要

Ghrelin是含28个氨基酸残基的具有多种生理功能的脑肠肽, 其中一个重要功能就是参与代谢的调节. Ghrelin具有启动摄食、增进食欲、增加营养物质尤其是脂类的吸收、促进脂肪形成等多方面的作用, 分泌过多可导致代谢紊乱和肥胖. 因此, Ghrelin系统被认为是能量代谢紊乱和肥胖形成的分子生物学靶点之一.

关键词: Ghrelin; 能量代谢; 肥胖

张兴渝, 杨刚毅. Ghrelin与能量代谢和肥胖的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(17):2125-2127
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2125.asp>

0 引言

生活水平普遍提高, 生活方式改变, 生活节奏加快, 使肥胖发病率显著升高. 许多与肥胖相关的代谢紊乱, 如糖尿病、高脂血症、高血压、冠心病等发病率正不断攀升. 因此, 研究肥胖及其相关代谢紊乱已成为当今热点. Ghrelin是1999年由Kojima *et al*^[1]从大鼠胃黏膜分离纯化后发现的, 为生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor GHS-R)的内源性配体, Ghrelin是多功能脑肠肽, 其中一个重要功能就是参与代谢的调节. 现重点介绍Ghrelin与能量代谢和肥胖相关性的研究进展.

1 Ghrelin的概述

1.1 Ghrelin的产生与分布 Ghrelin由28个氨基酸残基组成, Mr3314, 大鼠和人类Ghrelin氨基酸序列具有较高的同源性, Ghrelin第3位丝氨酸残基被辛酰基化, 该辛酰基结构是Ghrelin生物活性所必需的^[1]. 免疫组化和原位杂交研究发现胃肠道黏膜均有Ghrelin分泌细胞, 以胃底细胞为主, 十二指肠、回肠、盲肠、结肠的分泌量很少^[2]. 胃肠道黏膜均有Ghrelin mRNA的表达^[2,3]. 原位杂交和RT-PCR均证实Ghrelin mRNA还在中枢神经系统有表达, 下丘脑弓状核、垂体、脑干等中枢神经系统亦有Ghrelin的分泌^[1,4,5]. 机体许多组织器官均有Ghrelin

mRNA表达^[3]. 最近还有人通过免疫组化发现了人类和大、小鼠软骨细胞合成与分泌Ghrelin的证据. 此外, 据报道人红白血病细胞系也产生Ghrelin. 由此可见Ghrelin的产生和分布是非常广泛的.

1.2 Ghrelin的受体和功能 Ghrelin的受体(GHS-R)是典型的G-蛋白耦连受体(GPCR)家族中的一员, 含有7个跨膜域^[1]. 该受体组织分布广泛, 有2个亚型分别为GHS-R_{1a}和GHS-R_{1b}, 功能性受体GHS-R_{1a}在多种组织中均有表达, 主要在垂体表达, 同时在下丘脑弓状核、甲状腺、胰腺、脾、心肌、肾上腺也有低水平表达, 非功能性受体GHS-R_{1b}也在多种组织中有广泛表达^[3,6].

Ghrelin刺激生长激素释放的作用很强^[1,7]. Ghrelin还可促进促肾上腺皮质激素(ACTH), 肾上腺皮质激素(cortisol)和催乳素(PRL)的释放^[7,8]. Ghrelin在心血管系统亦有作用, 发现Ghrelin可以降低心脏后负荷及在不影响心率的情况下增加心输出量, 给慢性心衰患者注射Ghrelin后发现Ghrelin诱导血管舒张、抑制交感神经活性、改善左室功能. Ghrelin还通过对迷走神经的作用参与胃酸分泌的中枢调节^[9,10].

2 Ghrelin在进食启动方面的作用

通过大量的动物及临床实验证明Ghrelin在启动进食方面有很明显的作用, 其机制可能有以下几点.

2.1 Ghrelin对胃的作用 胃是食物消化的主要器官, 其黏膜分泌大量Ghrelin^[1-3]. 有报告显示在大鼠静脉或脑室内给予Ghrelin处理后, 胃酸分泌和胃动力的增加呈剂量依赖性^[9,10]. 同时Ghrelin还表现出类似于motilin的促胃动力的作用^[11]. 胃酸的增多和胃动力的增强促进了摄食的增加和食欲的增强.

2.2 Ghrelin对下丘脑的作用 下丘脑是控制食物摄取、食欲、能量平衡的神经体液调节的关键部位, 存在着分泌神经肽Y(NPY)和AGRP(agouti-related protein)的神经元, 已知NPY和AGRP具有较强的刺激食欲和调节能量代谢的作用, 这些神经肽在进食时显著升高. Cowley *et al*^[4]发现Ghrelin反应性神经元存在于下丘脑室旁核、弓状核、腹正中核、背侧核、穹隆区及第三脑室等部位, 通过突触传递作用支配下丘脑分泌NPY和AGRP的神经元, 刺激并增加NPY/AGRP神经元的自发性活动, 进而增加NPY、AGRP和的释放, 促进食物摄取和使能量消耗降低. 有人经在大鼠脑室内和外周给予Ghrelin后, 在含NPY/AGRP神经元区域均诱导了c-Fos表达增加, 提示

该区域神经元兴奋性增强^[12,13]. Leptin可使NPY基因的表表达下调引起食欲下降, 当Ghrelin和Leptin一同给予时Leptin的这种作用被清除^[12,14], 提示Ghrelin和Leptin在进食调控方面的作用是对立的. Chen *et al*^[15]通过敲除小鼠的NPY和AGRP基因使Ghrelin促进食欲的功能被清除, 也进一步说明了Ghrelin与它们的关系. Ghrelin及其受体在下丘脑的解剖学分布和生理学作用说明Ghrelin可能是通过对NPY/AGRP系统的激活进而涉及进食行为的启动.

2.3 血浆Ghrelin水平对摄食的影响 人和啮齿类动物血浆Ghrelin水平在餐前1-2 h平均升高78%, 在餐后的1 h内下降至低谷. 啮齿类动物进食或灌注营养物质后血浆Ghrelin水平被抑制, 但进水则没有变化, 正常人餐后血浆Ghrelin水平的抑制程度与进餐的热卡成正比^[16-18]. 血浆Ghrelin水平餐前升高和餐后的抑制也进一步说明了其在启动进食中的作用.

3 Ghrelin在肥胖方面的作用

3.1 Ghrelin优先增加脂肪摄取和促进脂肪合成 Shimbara *et al*^[19]给予高碳水化合物喂养(HC)大鼠和高脂喂养(HF)大鼠脑室内注射Ghrelin后, 发现大鼠摄取高脂食物明显增加. Thompson *et al*^[20]对生长激素不同程度缺乏的大鼠模型研究中发现Ghrelin直接作用于外周促进骨髓脂肪合成, 去辛酰基化的Ghrelin(不能激活GHS-R)也有类似作用, GHS-R_{1a}激动剂却没有这个作用, 提示促进脂肪合成是由不同GHS-R受体介导的, 并认为Ghrelin在体内具有促进脂肪合成的作用.

3.2 营养物质过度摄取对Ghrelin的影响 Overduin *et al*^[21]分别将3 kcal的葡萄糖、氨基酸、脂类分别灌入大鼠的胃或小肠中, 发现葡萄糖和氨基酸抑制血浆Ghrelin水平70%, 脂类抑制血浆Ghrelin约50%. 人类也发现了类似的结果^[22]. 这种营养物质对血浆Ghrelin水平抑制程度的差异可能导致摄取过量的高脂食物而引起肥胖. 有证据显示肥胖者的Ghrelin餐后的抑制程度较体重正常者明显减小^[18], 肥胖者这种餐后较高的Ghrelin水平可能导致食欲增强、营养物质摄取过度, 机体将过剩的能量转化为脂肪进而引起肥胖程度加重.

3.3 长期给予外源性Ghrelin对体重的影响 在啮齿类动物长期给予外源性Ghrelin后显示出能量消耗的减少和脂肪形成的增加, 进而导致脂肪体积增大和体重增加^[17]. 在给予外源性Ghrelin的最初48 h内体重显著增加, 在随后的2 wk里体重呈持续性增加(主要是脂肪组织的增加)^[17]. 目前尚无人类长期给予外源性Ghrelin的报道, 给健康志愿者短期静脉注射外源性Ghrelin后发现进餐量增加28%, 但对胃排空无影响^[23]. 此外一些研究者发现在遗传性生长激素缺乏的侏儒大鼠中这种作用并没有改变^[12,14], 提示Ghrelin使体重增加不依赖生长激素的作用.

4 Ghrelin与能量代谢

较多的研究发现肥胖患者血浆Ghrelin水平显著下降^[18,24], 在摄取食物后血浆Ghrelin水平也显著下降^[16-18]. 正常人血浆Ghrelin水平与BMI成负相关, 而肥胖者血浆Ghrelin水平与BMI不相关^[24]. 经过饮食干预体重减轻后血浆Ghrelin水平升高, 但仍不能达到正常对照组水平. 这些结果提示血浆Ghrelin水平的变化与能量的储存和消耗有密切的关系.

在饥饿、神经性厌食和恶病质时血浆Ghrelin水平显著升高^[16-18,24,25], 经过饮食干预, 体重增加后血浆Ghrelin水平下降, 恢复到正常对照组的水平. 说明能量平衡状态的改变引起血浆Ghrelin水平的相应改变, 提示Ghrelin是一个反映机体营养状态的标志, 并以负反馈的模式对维持能量平衡产生影响. 另外, 在2型糖尿病患者中^[26], 肥胖患者较非肥胖患者血浆Ghrelin水平显著下降, 其血浆Ghrelin水平与BMI成负相关, 还与内脏及皮下的脂肪面积以及总脂肪面积呈负相关. 与血浆胰岛素水平、葡萄糖代谢率也呈负相关, 进一步说明血浆Ghrelin水平具有密切的关系.

有关Ghrelin与能量代谢的关系的研究结果并不一致. Ghrelin基因敲除小鼠的实验结果与预期完全相反, 小鼠没有出现厌食性的侏儒, 它们的大小、生长速度、食物摄取、身体构成等与正常野生型小鼠没有差别, 还表现出对饥饿和饮食诱导肥胖的正常反应. 并且与正常小鼠一样, 给予外源性Ghrelin后也使食欲增进^[27]. Ghrelin受体敲除小鼠也得到了类似的结果^[28]. 这些实验似乎质疑了Ghrelin对能量平衡调节作用.

总之, Ghrelin通过启动进食、增进食欲、增加营养物质, 尤其是脂类的摄取、促进脂肪形成等多方面作用调节着机体能量代谢的平衡和体重的变化. 因此, 它可能在肥胖的形成中具有一定的作用. 然而, 目前的研究结果并不完全一致, Ghrelin的确切生理作用机制和可能的信号转导通路也不十分清楚, 这些都需要进一步地深入研究.

5 参考文献

- 1 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660
- 2 Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141:4255-4261
- 3 Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988
- 4 Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M,

- Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37:649-661
- 5 Korbonsits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:881-887
- 6 Nogueiras R, Tovar S, Mitchell SE, Rayner DV, Archer ZA, Dieguez C, Williams LM. Regulation of growth hormone secretagogue receptor gene expression in the arcuate nuclei of the rat by leptin and ghrelin. *Diabetes* 2004;53:2552-2558
- 7 Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-4911
- 8 Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J pharmacol* 2002;440:235-254
- 9 Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:905-908
- 10 Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:904-907
- 11 Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120:337-345
- 12 Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198
- 13 Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1047-1049
- 14 Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001;50:227-232
- 15 Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 2004;145:2607-2612
- 16 Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719
- 17 Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-913
- 18 le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Gbatei MA, Bloom SR. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1068-1071
- 19 Shimbara T, Mondal MS, Kawagoe T, Toshinai K, Koda S, Yamaguchi H, Date Y, Nakazato M. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. *Neurosci Lett* 2004;369:75-79
- 20 Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004;145:234-242
- 21 Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology* 2005;146:845-850
- 22 Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5510-5514
- 23 Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Gbatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992
- 24 Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:36-42
- 25 Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003;9:774-778
- 26 Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2004;151:573-577
- 27 Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003;23:7973-7981
- 28 Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4679-4684

编辑 潘伯荣 审读 张海宁