

Obestatin及其受体与胃肠动力

吴祯乾, 王维刚, 王志刚, 郑起

■背景资料

近年来随着人们生活水平的提高, 肥胖和胃肠道动力相关性疾病逐渐成为临床常见的疾病, 严重影响患者的生存质量。Obestatin是新近发现的具有抑制大鼠摄食、减缓体质量增加、抑制胃排空和小肠收缩活动等生物学活性的脑肠肽。对Obestatin作用机制的深入研究对于减轻和控制肥胖, 治疗胃肠道动力相关性疾病提供了新的研究思路。

吴祯乾, 王维刚, 王志刚, 郑起, 上海交通大学附属第六人民医院普外科 上海市 200233

作者贡献分布: 吴祯乾与王维刚对此文所做贡献均等; 此课题由吴祯乾, 王维刚, 王志刚及郑起设计; 收集资料由吴祯乾与王维刚完成; 本论文写作由吴祯乾完成, 郑起与王志刚审核。

通讯作者: 郑起, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院普外科. dr.zhengqi@163.com

电话: 021-64369181-8535

收稿日期: 2008-06-10 修回日期: 2008-07-17

接受日期: 2008-07-21 在线出版日期: 2008-09-18

Roles of obestatin and its receptor in regulation of gastrointestinal motility

Zhen-Qian Wu, Wei-Gang Wang, Zhi-Gang Wang, Qi Zheng

Zhen-Qian Wu, Wei-Gang Wang, Zhi-Gang Wang, Qi Zheng, Department of General Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Qi Zheng, Department of General Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China. dr.zhengqi@163.com

Received: 2008-06-10 Revised: 2008-07-17

Accepted: 2008-07-21 Published online: 2008-09-18

Abstract

Obestatin, a novel 23-amino acid amidated brain/gut peptide synthesized in the stomach, was initially reported to reduce food intake, body weight gain and gastric emptying and suppress intestinal motility through an interaction with the orphan G-protein coupled receptor GPR39. Obestatin is derived from the same gene product as ghrelin by differential posttranslational processing and modification, which exerts effects opposite to those of ghrelin. However, recent reports have shown that the above findings had been questioned by several groups. According to the controversy that obestatin is unlikely to be the endogenous ligand for GPR39 and obestatin has no impacts on gastrointestinal motility, this paper reviews the studies related to obestatin and GPR39 and its impacts on gastrointestinal motility.

Key Words: Obestatin; Ghrelin; Orphan G-protein coupled receptor; Gastrointestinal motility

Wu ZQ, Wang WG, Wang ZG, Zheng Q. Roles of obestatin and its receptor in regulation of gastrointestinal motility. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(26): 2974-2979

摘要

肥胖抑制素(Obestatin)是一个胃合成的由23个氨基酸组成的酰胺化的脑肠肽, 它能够与孤儿G蛋白偶联受体GPR39结合, 产生抑制摄食、减缓体质量增加、抑制胃排空和小肠收缩活动的生物学功能。Obestatin和Ghrelin是由同一条Ghrelin基因经翻译后加工修饰而行成的两条不同多肽, 但Obestatin表现出与Ghrelin截然相反的生物学作用。然而, 最近有研究怀疑以上发现的真实性。鉴于Obestatin可能不是GPR39的受体以及Obestatin对胃肠调节没有作用的争论, 本文主要就Obestatin及其受体和Obestatin对胃肠动力的调节作用等相关研究成果作一概述。

关键词: 肥胖抑制素; Ghrelin; 孤儿G蛋白偶联受体; 胃肠动力

吴祯乾, 王维刚, 王志刚, 郑起. Obestatin及其受体与胃肠动力. *世界华人消化杂志* 2008; 16(26): 2974-2979

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2974.asp>

0 引言

肥胖抑制素(Obestatin)是2005年Zhang *et al*^[1]从大鼠胃组织中分离的一种Ghrelin相关肽(ghrelin associated peptide), 他可以结合孤儿G蛋白偶联受体GPR39。与Ghrelin刺激食欲的作用相反, Obestatin能抑制大鼠摄食、减少空肠收缩次数、减缓体质量增加等。由于Obestatin与肥胖及胃肠动力障碍疾病可能存在密切关系, 其迅速成为了研究的热点。本文主要就Obestatin及其GPR39受体的生物学特征和Obestatin对胃肠动力的调节作用等方面作一综述。

1 从Ghrelin到Obestatin

Ghrelin是1999年Kojima *et al*^[2]从大鼠胃中分离出的一种由28个氨基酸残基组成的酰化活性多肽。

■同行评议者

周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

Ghrelin主要由胃部泌酸腺的X/A样内分泌细胞分泌,除了胃肠道外,在中枢神经系统、肾脏、心脏、胎盘、性腺等也有分布^[3]。Ghrelin通过与GHSR受体结合产生促进食欲、减少脂肪利用、增加胃酸分泌、和促进胃肠动力等作用^[3-5],这对于肥胖、术后肠梗阻和胃瘫等疾病提供了新的潜在的治疗手段。

2005年Zhang *et al*^[1]应用生物信息学的方法对已知多肽Ghrelin基因的orthologs进行检索,并在对包括人类在内的11个不同物种的Ghrelin前体肽(prepropeptide)进行序列比对时,发现了一段编码23个氨基酸的高度保守基因片段,提出可能是来源于Ghrelin前体肽的另一种多肽激素,随后他们成功地从大鼠的胃组织内提取到了这种Ghrelin相关肽(ghrelin associated peptide),并把他命名为Obestatin,其中“obe”是拉丁词“obedere”的缩写,表示大量摄食,而“statin”则表示“抑制”,意为肥胖抑制素^[1]。Obestatin可以结合孤儿G蛋白GPR39受体。有趣的是,这种与Ghrelin来源于同一前体肽的多肽分子具有某些与Ghrelin相拮抗的生理学作用:抑制摄食量和空肠收缩、减缓体质量的增加速度等^[1]。

尽管Obestatin和Ghrelin分别是由同一条Ghrelin前体肽(preproghrelin)经翻译后修饰加工而成的多肽,但经研究,Obestatin的一些生物学功能与Ghrelin的相拮抗,如:在摄食和体重的增加上与Ghrelin相反^[1];脑室内注射Obestatin能促进睡眠而Ghrelin恰恰相反^[6];Obestatin能减弱离体空肠肌条的等长收缩力,这也与Ghrelin的作用相反^[1]。而且两者与不同亚型的G蛋白偶联受体结合,Ghrelin被证明是生长激素促分泌受体(GHSR)的内源性配体^[2],而Obestatin则被认为是GPR39的内源性配体^[1]。Obestatin和Ghrelin的这种“阴”和“阳”的拮抗关系引起了研究人员极大的研究兴趣。

2 Obestatin与GPR39受体

2.1 Obestatin的生物学特征 Obestatin是由23个氨基酸组成的多肽分子,分子质量为2516.3 Da。其前体多肽(preproghrelin)共有117个氨基酸残基,经信号肽酶的修饰剪切,第24-51位氨基酸残基组成Ghrelin多肽,而第76-98位氨基酸残基组成Obestatin多肽。人Obestatin的氨基酸序列为FNAPFDVGIKLSGVQYQQHSQAL-NH₂,而大鼠Obestatin的氨基酸序列为FNAPFDVGIKLS-GAQYQQHGRAL-NH₂^[7],人及大鼠的Obestatin

仅在14、20、21位上差3个氨基酸,在不同种属间其cDNA同源并且在进化上高度保守,提示他在不同种属间有着类似的生物学功能。与Ghrelin的活化形式相似,Obestatin多肽C末端甘氨酸残基的酰胺化修饰是维持其生物学活性所必须的^[7]。

Obestatin广泛分布于大鼠的胃黏膜细胞、肠神经节细胞、睾丸间质细胞^[8]、十二指肠、空肠、结肠、胰腺^[9]、以及人的唾液和唾液腺^[10]及乳汁和乳腺^[11]中。最近Zhao *et al*^[9]的研究显示胃中分泌Obestatin的细胞分布于泌酸腺体的底部,并且免疫电子显微镜观察到Obestatin和Ghrelin共定位于胃黏膜的A样细胞中,他们还发现在胰腺的胰岛的周围部分也有大量表达。Grönberg *et al*^[12]同时研究Obestatin和Ghrelin在整个消化道和胰腺中的分布,所有检测的组织都同时表达两种物质,推测两者可能是由同一个分泌囊泡所分泌的。

Obestatin具有非常广泛的生物学功能。在外周,Obestatin除了具有负向调节摄食和胃肠运动外^[1,13-16],作用于胰腺胰岛组织抑制胰岛素^[17]、胰多肽、生长抑素等的分泌^[18];可以通过迷走神经剂量依赖性刺激胰腺胰液的分泌^[19];还收缩瞳孔括约肌和松弛瞳孔开大肌^[20];甚至可能参与了肥胖的形成机制^[21-24],特别是血浆中高Ghrelin和Obestatin比例可能是引起肥胖的病因^[21]。在中枢,Obestatin能够作用于大脑不同区域的神经元产生不同的作用,脑室内注射Obestatin能通过抑制血管紧张素的分泌^[25]来抑制大鼠的自由饮水行为^[26];还能够抑制睡眠^[27];抗焦虑及提高记忆能力^[28]。虽然Obestatin以很快的速度被脑组织摄取,但缺乏与血脑屏障特异性结合的能力,而且易于降解,这提示Obestatin作为神经肽与中枢神经系统具有不同的作用方式^[29]。

2.2 GPR39受体的特征 GPR39是一个具有7个跨膜域的G蛋白偶联受体,他与Ghrelin受体、Neurotensin受体、Motilin受体等同属于Ghrelin受体家族成员^[30]。Zhang *et al*^[1]首次发现Obestatin的同时还提出他是GPR39受体的同源性配体,他们发现Obestatin与GPR39受体具有高度亲和力,用Obestatin对表达GPR39的CHO细胞和HEK293T细胞进行处理时,发现细胞内cAMP浓度和SRE依赖性转录活性显著增加,由此推断GPR39是Obestatin的同源性受体。Moechars *et al*^[31]则利用GPR39受体基因敲除小鼠研究GPR39受体的生物学功能,实验中小鼠体质量和摄食量增加,

■研发前沿

自从Obestatin的抑制摄食作用被发现以来,对其与肥胖及胃肠道动力相关疾病可能的密切关系的研究迅速成为了热点。深入系统的研究其对胃肠平滑肌、胃排空和结肠转运、消化间期移行性复合运动等方面的调控作用,具有重大的临床应用价值。

■相关报道

目前国内关于Obestatin的研究报道很少,国外对其的研究也处在探索起步阶段。

■创新盘点

本文并非从Obestatin广泛的生物学作用方面进行综述,而是从其调控胃肠道的运动功能的角度,较为全面的综述了其胃肠平滑肌、胃排空和结肠转运、消化间期移行性复合运动等方面的调控作用,为胃肠运动的临床和实验研究提供了崭新的研究策略。

胃排空速度明显加快,提示Obestatin在体内通过与GPR39相互作用发挥调节胃肠和代谢功能。

Zhang *et al*^[1]用RT-PCR方法证实GPR39在空肠、十二指肠、胃、垂体、回肠、肝脏、下丘脑、脂肪、视网膜色素上皮细胞^[32]等组织中有广泛的表达。这提示Obestatin可能具有广泛的调控靶器官功能,并可能通过GPR39作用于下丘脑的摄食中枢发挥高位调节作用。但是,也有研究者用原位杂交和RT-PCR的方法在作为摄食调控中枢的下丘脑中并不能检测到GPR39 mRNA的表达^[33-35],而在中枢神经系统的杏仁核、海马和听皮层等大部分区域却有广泛的表达^[33]。

随着研究的展开,有研究者认为Obestatin并不是GPR39受体的同源配体^[34,36-39]。Lauwers *et al*^[38]研究Obestatin对GPR39受体的激动作用时,发现Obestatin并不能激活GPR39受体。Chartrel *et al*^[39]采用与Zhang *et al*相似的实验方法,未发现¹²⁵I-obestatin与GPR39特异性结合现象,另一个实验也观察到同样的现象^[34]。并由此推测Obestatin可能不是GPR39的受体^[7]。面对同行的怀疑,Zhang *et al*^[15]在同期《science》杂志上对此作出回应,承认他们也重复不出先前“Obestatin在体外结合并激活GPR39受体”的结果,但他们重申了“Obestatin在大鼠体内能够抑制大鼠摄食和胃排空”。

最近,Zhang *et al*^[40]的研究显示,一碘Obestatin(mono-iodo-obestatin)能够特异性结合表达GPR39的细胞。由于Vergote *et al*发现四碘分子在Obestatin的碘化过程中不能完全结合到Obestatin上去^[41-42]。Zhang *et al*^[40]提出假设:之前有研究不能发现Obestatin与GPR39特异性结合可能是由于Obestatin在碘化过程中其生物活性的丢失。Zhang *et al*^[40]用高压液相色谱法(HPLC)提纯到了一碘Obestatin(分子质量为2672.9 Da),用他与不同的组织匀浆一起培养,显示在空肠、垂体、胃、回肠等组织中都有特异性结合现象,他们发现一碘Obestatin还能与转染人和鼠GPR39的HEK293 T细胞特异性地结合。Zhang *et al*^[40]还利用GPR39基因敲除小鼠研究Obestatin是否诱导敲除小鼠c-fos的表达,结果发现Obestatin不能诱导敲除小鼠c-fos的表达,而在野生型小鼠中能够正常诱导c-fos的表达,这进一步说明了Obestatin与GPR39之间是配受体的关系。

3 Obestatin与胃肠动力

3.1 对胃肠平滑肌的作用 胃肠运动是由消化道管壁平滑肌有规律的收缩和舒张完成的。Zhang

et al^[1]在他们的原创性研究结果中首次证实了Obestatin能够拮抗Ghrelin的促胃肠动力作用。研究显示,Obestatin对离体空肠肌肉收缩具有明显的抑制作用,使空肠收缩的频率和张力求剂量依赖性变小,与单独使用Ghrelin相比,当Obestatin与Ghrelin共同作用于离体空肠肌条时,空肠肌条收缩明显减弱,说明Obestatin能够拮抗Ghrelin的生理作用。Bassil *et al*^[43]探讨了Obestatin对大鼠离体胃和空肠环形肌条电刺激(electrical field stimulation; EFS)引起的神经介导反应的影响。Obestatin能降低ghrelin对电刺激诱导的胃底肌条的收缩能力,合用Obestatin时能使Ghrelin对电刺激诱导的胃底肌条的收缩作用由单独使用时增幅的42.7%±7.8%下降到21.2%±5.0%。更值得注意的是:Obestatin能影响Ghrelin诱导的胃底肌条的收缩,却不能影响5-HT(4)受体激动剂诱导的胃底肌条收缩。不过也有不同的研究结果,De Smet *et al*^[44]在与Zhang *et al*^[40]相似的实验条件下,研究Obestatin对小鼠空肠肌条收缩的影响,发现不能重复出Obestatin抑制空肠肌条在基础或者电域刺激下收缩的作用,除此之外,他们还十二指肠和胃底肌条进行了收缩试验,Obestatin依旧不能抑制其收缩。Depoortere *et al*^[45]为了排除Ghrelin可能对Obestatin的干扰作用,用Ghrelin基因敲除小鼠研究Obestatin对小鼠胃底肌条电刺激引起的神经介导反应,与Ghrelin组明显促进肌条收缩相比,Obestatin组对肌条收缩没有明显作用,但是合用Ghrelin时,Obestatin却表现出减少Ghrelin所引起的收缩作用的趋势。可见Obestatin对胃肠平滑肌收缩的抑制作用还不完全肯定,有待进一步研究证实。

3.2 对胃排空和结肠转运的作用 动物实验研究表明,Obestatin除了能够抑制小鼠的摄食和空肠收缩外,还能持续地抑制胃排空^[1]。最近Zhao *et al*^[9]发现Obestatin在胃、十二指肠、空肠、结肠和大脑中有广泛的表达。Dun *et al*^[8]用免疫共定位技术发现Obestatin与乙酰胆碱转移酶(ChAT)共定位于胃和小肠的肠神经肌丛中,这提示Obestatin可能对胃肠道的运动功能有广泛的调控作用。Ataka *et al*^[16]观察了iv Obestatin对空腹组和非空腹组大鼠在清醒状态下胃的排空功能的影响,结果显示,在iv Obestatin后的30-90 min之间,Obestatin呈剂量依赖性降低胃排空率(%MI),而在空腹组未观察到类似的现象。Fujimiya *et al*^[13]认为,Obestatin通过中枢的POMC

通道和CRF受体抑制清醒状态下大鼠的胃肠运动, 而且脑室内注射CRF 1型和2型受体拮抗剂能够阻断Obestatin对胃肠运动的抑制作用, 提示Obestatin通过中枢CRF受体抑制消化间期小肠动力。更有趣的是, 选择性迷走传入神经阻断剂辣椒碱(capsaicin)也能够阻断Obestatin对十二指肠的抑制效应, 说明Obestatin对小肠的抑制作用可能通过迷走神经介导^[16]。Moechars *et al*^[31]用¹⁴C-辛酸呼气试验研究GPR39基因敲除小鼠的胃排空能力, 结果显示GPR39基因敲除小鼠表现出Ghrelin所具有的生物学特性, 其胃半排空时间明显短于正常小鼠。这似乎从相反的方面证实了Obestatin在调节胃肠功能中发挥着重要的作用。

在研究Obestatin对动物胃排空的影响过程中, 也有许多研究者并未发现Obestatin的抑制胃排空作用。Gourcerol *et al*^[46]研究发现Obestatin ip 20 min后大鼠的胃排空率与对照组的没有明显差异, 与CCK一起注射也不会影响CCK引起的胃排空抑制作用。Bassil *et al*^[43]也发现腹腔注射Obestatin并没有明显的抑制营养餐和非营养餐大鼠的胃排空。De Smet *et al*^[44]则用¹⁴C-辛酸呼气试验发现Obestatin既没有抑制胃排空, 也没有抑制ghrelin的促排空作用。Gourcerol *et al*^[47]发现ip及iv Obestatin, 都没有影响大鼠的胃排空作用。Chen *et al*^[48]首次研究了iv Obestatin对大鼠结肠运动的影响, 发现与静脉注射生理盐水组相比, 静脉注射组对清醒喂食大鼠的结肠转运时间没有明显延长, 提示外周静脉注射Obestatin对大鼠结肠运动没有影响。

3.3 对MMC的调控作用 胃肠在空腹状态下并不是静止不运动的, 胃肠腔内压力呈周期性变化, 称为消化间期的运动周期, 又称为消化间期移行性复合运动(MMC)。Ghrelin能剂量依赖性缩短大鼠小肠MMC周期^[49], 作为潜在的具有拮抗Ghrelin生理作用的Obestatin是否也能影响胃肠道的MMC呢? Ataka *et al*^[16]观察到大鼠静脉注射Obestatin后, 从注射后到十二指肠出现MMC III相收缩的间隔时间明显延长, 说明Obestatin能够延长大鼠的MMC周期。不过Bassil *et al*^[43]观察到Obestatin对大鼠的MMC周期并没有影响, Obestatin也不能逆转Ghrelin的缩短小肠MMC周期的效应。

3.4 Obestatin与摄食行为 人和动物的摄食行为是由复杂的生理学机制调控的, 胃肠运动减弱可以触发迷走神经信号并传入中枢产生饱感反

应, 从而减少摄食。Zhang *et al*^[11]首次发现ip外源性的Obestatin后可以明显抑制大鼠的摄食量和体质量的增加, 并呈时间和剂量依赖性关系。他们认为这是由于Obestatin抑制了空肠的平滑肌收缩, 从而诱发了膈神经传入纤维的反射, 引起中枢产生了饱食感的缘故。自从Zhang *et al*的发现公布以来, 研究人员对Obestatin的降食欲作用进行了大量的研究, 部分研究小组发现不同的浓度和不同的给药方式的Obestatin不影响大鼠的摄食或体重变化^[35,37,46,50-52]。也有相当部分研究小组认为Obestatin能够抑制小鼠^[14,17,53-54]和大鼠^[14,28,53]的摄食行为。最近Lagaud *et al*^[14]发现Obestatin抑制大小鼠摄食的剂量依赖曲线成“U”形, 抑制摄食与剂量有关, 高剂量和低剂量都没有效应, 这可能是其他研究人员未能发现Obestatin影响鼠的摄食或体重变化的原因之一。Carlini *et al*^[28]则进一步发现, 给大鼠脑室内注射Obestatin同样可以产生明显抑制其摄食量的现象。

4 结论

Obestatin作为2005年由Zhang *et al*新发现的一种脑肠肽, 研究人员正在逐步探索其功能。就其调节胃肠动力方面来说, Obestatin是否具有抑制胃肠运动、拮抗Ghrelin的功能仍然存在着较大的争议。主要的分歧在于: 有些研究小组不能重复出Zhang *et al*^[11]在其原创性论文中发现的对胃肠运动的抑制作用, 矛盾的实验结果可能与不同的实验条件、不同的实验动物、甚至不同厂家生产的Obestatin的生物学特性有关。最近De Spiegeleer *et al*^[55]对不同研究小组所使用的由五个不同生产商合成的Obestatin多肽进行了检测。令人惊讶的是其中的一种肽根本不是Obestatin, 而剩下的有2/3的纯度<95%, 这些产品不适合用于体内外的实验研究。加上最近Zhang *et al*^[40]发现之前有研究不能发现Obestatin与GPR39特异性结合是由于Obestatin在碘化过程中生物活性的丢失, 而且他们分离的一碘Obestatin具有很好的生物学活性。因此, 我们有理由相信之前关于Obestatin在胃肠运动调节研究上的分歧可能是由Obestatin自身生物学活性的低下所引起的。

胃肠道功能的调节是一个庞大而复杂的机制, 受大量的激素、神经递质、神经调质的影响, 因此Obestatin对胃肠道功能的调节作用机制还需要更加深入的研究。Ghrelin与胃肠运动之间的关系已有大量的研究, 而Obestatin作为与

■应用要点

Obestatin对胃肠动力调节方面的研究, 对于减轻和控制肥胖, 治疗胃肠道动力相关性疾病提供了新的研究思路, 具有重要的潜在临床应用前景。

■名词解释

1 脑肠肽(brain gut peptide): 一些产生胃肠道的肽, 不仅存在于胃肠道, 也存在于中枢神经系统内; 而原来认为只存在于中枢神经系统的神经肽, 也在消化道中发现。这些双重分布的肽被统称为脑肠肽。

2 消化间期的运动周期(MMC): 胃肠在空腹状态下并不是静止不运动的, 胃肠腔内压力呈周期性变化, 称为消化间期的运动周期, 又称为消化间期移行性复合运动, 在健康人的肠道中, 这种MMC运动一直存在。

3 血清应答元件(SRE): 应答元件(response element)是位于基因上游能被转录因子识别和结合, 从而调控基因专一性表达的DNA序列。应答元件包括: 热激应答元件(HSE)、糖皮质激素应答元件(GRE)和血清应答元件(SRE)等。

Ghrelin来自于同一基因、同一mRNA、同一前体多肽的新发现的脑肠功能肽, 研究表明他可能具有潜在的拮抗Ghrelin的作用, 我们期待着更多的关于Obestatin对胃肠动力调节方面的研究, 两者潜在的拮抗机制对于减轻和控制肥胖, 治疗胃肠道动力相关性疾病提供了新的研究思路, 具有重大的潜在临床应用前景。

5 参考文献

- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999
- 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
- Peeters TL. Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut* 2005; 54: 1638-1649
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522
- Hubina E, Goth M, Korbonits M. [Ghrelin--a hormone with multiple functions] *Oro Hetil* 2005; 146: 1345-1351
- Szentirmai E, Hajdu I, Obal F Jr, Krueger JM. Ghrelin-induced sleep responses in ad libitum fed and food-restricted rats. *Brain Res* 2006; 1088: 131-140
- Gourcerol G, St-Pierre DH, Tache Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept* 2007; 141: 1-7
- Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006; 191: 481-489
- Zhao CM, Furnes MW, Stenstrom B, Kulseng B, Chen D. Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 575-587
- Ozbay Y, Aydin S, Dagli AF, Akbulut M, Dagli N, Kilic N, Rahman A, Sahin I, Polat V, Ozercan HI, Arslan N, Sensoy D. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMB Rep* 2008; 41: 55-61
- Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R, Gundogan T, Catak Z, Bozkurt M, Akin O, Sen Y, Sahn I. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. *Nutrition* 2008; 24: 689-693
- Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 793-801
- Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Inui A. Obestatin inhibits gastroduodenal motility in conscious fed rats via POMC pathway and CRF receptors in the brain. *Autonomic Neuroscience* 2007; 135: 41
- Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake

and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 264-269

- Zhang JV, Klein C, Ren PG, Kass S, Doncku LV, Moechars D, Hsueh AJW. Response to Comment on "Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake". *Science* 2007; 315: 766
- Ataka K, Inui A, Asakawa A, Kato I, Fujimiya M. Obestatin inhibits motor activity in the antrum and duodenum in the fed state of conscious rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1210-G1218
- Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides* 2007; 28: 981-987
- Qader SS, Håkanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept* 2008; 146: 230-237
- Kapica M, Zabielska M, Puzio I, Jankowska A, Kato I, Kuwahara A, Zabielski R. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats - preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 3: 123-130
- Rocha-Sousa A, Falcão-Reis F, Leite-Moreira AF. The obestatin/ghrelin system as a novel regulatory mechanism of iris muscle contraction. *Curr Eye Res* 2008; 33: 73-79
- Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875-1880
- Guo ZF, Ren AJ, Zheng X, Qin YW, Cheng F, Zhang J, Wu H, Yuan WJ, Zou L. Different responses of circulating ghrelin, obestatin levels to fasting, re-feeding and different food compositions, and their local expressions in rats. *Peptides* 2008; 29: 1247-1254
- Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 295-301
- Reinehr T, de Sousa G, Roth CL. Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 304-310
- Samson WK, Yosten GL, Chang JK, Ferguson AV, White MM. Obestatin inhibits vasopressin secretion: evidence for a physiological action in the control of fluid homeostasis. *J Endocrinol* 2008; 196: 559-564
- Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R637-R643
- Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006; 404: 222-226
- Carlini VP, Schiöth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 907-912
- Pan W, Tu H, Kastin AJ. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides* 2006; 27: 911-916
- McKee KK, Tan CP, Palya OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G

- protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46: 426-434
- 31 Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, Daneels G, Kass S, Ver Donck L, Peeters T, Coulie B. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-1141
 - 32 Camiña JP, Campos JF, Caminos JE, Dieguez C, Casanueva FF. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. *J Cell Physiol* 2007; 211: 1-9
 - 33 Jackson VR, Nothacker HP, Civelli O. GPR39 receptor expression in the mouse brain. *Neuroreport* 2006; 17: 813-816
 - 34 Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, Storjohann L, Stidsen CE, Jones R, Beck-Sickingler AG, Schwartz TW. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13-20
 - 35 Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, Perez-Tilve D, Vazquez MJ, Wiedmer P, Castaneda TR, DiMarchi R, Tschoep M, Schurmann A, Joost HG, Williams LM, Langhans W, Dieguez C. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 21-26
 - 36 Gourcerol G, Tache Y. Obestatin--a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 161-165
 - 37 Tremblay F, Perreault M, Klamann LD, Tobin JF, Smith E, Gimeno RE. Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39. *Endocrinology* 2007; 148: 501-506
 - 38 Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 21-25
 - 39 Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V, Chomarat P, Coge F, Nosjean O, Rodriguez M, Galizzi JP, Boutin JA, Vaudry H, Llorens-Cortes C. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 2007; 315: 766; author reply 766
 - 40 Zhang JV, Jahr H, Luo CW, Klein C, Van Kolen K, Ver Donck L, De A, Baart E, Li J, Moechars D, Hsueh AJ. Obestatin induction of early-response gene expression in gastrointestinal and adipose tissues and the mediatory role of G protein-coupled receptor, GPR39. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1464-1475
 - 41 Vergote V, Baert B, Vandermeulen E, Peremans K, van Bree H, Slegers G, Burvenich C, De Spiegeleer B. LC-UV/MS characterization and DOE optimization of the iodinated peptide obestatin. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 46: 127-136
 - 42 Vergote V, Bodé S, Peremans K, Vanbree H, Baert B, Slegers G, Burvenich C, De Spiegeleer B. Analysis of iodinated peptides by LC-DAD/ESI ion trap mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 850: 213-220
 - 43 Bassil AK, Haglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellstrom PM, Naslund E, Lee K, Sanger GJ. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 58-64
 - 44 De Smet B, Thijs T, Peeters TL, Depoortere I. Effect of peripheral obestatin on gastric emptying and intestinal contractility in rodents. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 211-217
 - 45 Depoortere I, Thijs T, Moechars D, De Smet B, Ver Donck L, Peeters TL. Effect of peripheral obestatin on food intake and gastric emptying in ghrelin-knockout mice. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1550-1557
 - 46 Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J, St-Pierre DH, Tache Y. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006; 27: 2811-2819
 - 47 Gourcerol G, Coskun T, Craft LS, Mayer JP, Heiman ML, Wang L, Million M, St-Pierre DH, Tache Y. Preproghrelin-derived peptide, obestatin, fails to influence food intake in lean or obese rodents. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2643-2652
 - 48 Chen CY, Chien EJ, Chang FY, Lu CL, Luo JC, Lee SD. Impacts of peripheral obestatin on colonic motility and secretion in conscious fed rats. *Peptides* 2008; 29: 1603-1608
 - 49 Edholm T, Levin F, Hellstrom PM, Schmidt PT. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul Pept* 2004; 121: 25-30
 - 50 Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC13-RC15
 - 51 Kobelt P, Wisser AS, Stengel A, Goebel M, Bannert N, Gourcerol G, Inhoff T, Noetzel S, Wiedenmann B, Klapp BF, Tache Y, Monnikes H. Peripheral obestatin has no effect on feeding behavior and brain Fos expression in rodents. *Peptides* 2008; 29: 1018-1027
 - 52 Unniappan S, Speck M, Kieffer TJ. Metabolic effects of chronic obestatin infusion in rats. *Peptides* 2008; 29: 1354-1361
 - 53 Bresciani E, Rapetti D, Donà F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, Torsello A. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC16-RC18
 - 54 Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-1653
 - 55 De Spiegeleer B, Vergote V, Pezeshki A, Peremans K, Burvenich C. Impurity profiling quality control testing of synthetic peptides using liquid chromatography-photodiode array-fluorescence and liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry: the obestatin case. *Anal Biochem* 2008; 376: 229-234

■同行评价

本文虽然有的问题还未完全阐明,但是作者能够提出争论的焦点及其分析可能的原因,仍然具有可读性。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕