

Ghrelin与胃肠道疾病关系的研究进展

唐健, 林江

唐健, 林江, 上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海市 200021

唐健, 在读研究生, 主要从事消化内科的研究。

重点科技攻关基金资助项目, No. 11DZ1972903

作者贡献分布: 本文综述由唐健完成; 林江审校。

通讯作者: 林江, 主任医师, 200021, 上海市黄浦区普安路185号, 上海中医药大学附属曙光医院消化科。

lin_jiang@hotmail.com

电话: 021-53827286

收稿日期: 2014-08-23 修回日期: 2014-10-29

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2014-12-18

Relationship between ghrelin and gastrointestinal diseases

Jian Tang, Jiang Lin

Jian Tang, Jiang Lin, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Supported by: Key Technologies R&D Program of China, No. 11DZ1972903

Correspondence to: Jiang Lin, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 185 Puan Road, Huangpu District, Shanghai 200021, China. lin_jiang@hotmail.com

Received: 2014-08-23 Revised: 2014-10-29

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2014-12-18

Abstract

Ghrelin is a newly found 28-amino acid brain-gut peptide, which is mainly secreted by the gastric mucosa. It has two forms, acyl-ghrelin and des-acyl ghrelin, and the former is the major active form. Ghrelin is an endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor and plays an important role in regulating food intake, gastric acid secretion, gastrointestinal motility, gastric mucosa protection, and inhibition of inflammatory reaction in paracrine, autocrine and endocrine manners. Recent studies have found that ghrelin levels are abnormal in a variety of gastrointestinal diseases, such as *Helicobacter pylori* infection, peptic ulcer, functional dyspepsia, inflammatory bowel disease, pancreatitis, tumors and so on, suggesting that ghrelin may be involved in the pathogenesis of these diseases. Ghrelin may become an index for disease diagnosis

and prognosis evaluation and a new target for treatment of gastrointestinal diseases.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ghrelin; Physiological functions; Gastrointestinal diseases

Tang J, Lin J. Relationship between ghrelin and gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(35): 5447-5453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5447.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5447>

摘要

Ghrelin是一种新发现的28肽脑肠肽, 主要由胃黏膜分泌, 有酰基化和非酰基化两种形式, 酰基化是其主要的活性形式。Ghrelin是生长激素释放激素受体的内源性配体, 通过旁分泌、自分泌和内分泌多种途径, 发挥着增进摄食、促进胃酸分泌、促进胃肠道运动、保护胃黏膜、抑制炎症反应等多种胃肠道生理调节作用。近来研究发现, 多种胃肠道疾病, 如幽门螺杆菌感染、消化性溃疡、功能性消化不良、炎症性肠病、胰腺炎、恶性肿瘤等都存在ghrelin水平的异常变化, 提示ghrelin可能参与这些疾病的病理生理机制。Ghrelin有可能成为诊断胃肠道疾病和判断其预后的一个指标, 同时也可能成为治疗胃肠疾病药物的一个新靶点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Ghrelin; 生理作用; 胃肠道疾病

核心提示: Ghrelin是主要由胃黏膜分泌的一种脑肠肽, 具有增进食欲、促进胃酸分泌、促进胃肠道运动、保护胃肠黏膜、抑制炎症反应等多种生理功能, 并参与功能性消化不良、炎症性肠病、胃肠道肿瘤等多种胃肠疾病的病理生理机制, 有可能成为治疗胃肠疾病药物作用的一个新靶点。

唐健, 林江. Ghrelin与胃肠道疾病关系的研究进展. 世界华

背景资料

Ghrelin是主要由胃黏膜分泌的一种28个氨基酸的多肽, 具有酰基化和去酰基化两种形式。酰基化是其主要的活性形式。Ghrelin是生长激素促分泌素受体的内源性配体, 具有增进食欲、促进胃酸分泌、促进胃肠道运动、保护胃黏膜和抑制炎症反应等多种作用。

同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 郑州大学第二附属医院消化科

研发前沿

Ghrelin具有调节多种胃肠道生理功能的作用,而且胃肠道是ghrelin的主要来源。因此胃肠道疾病可以影响ghrelin的分泌,进而影响胃肠道的功能,产生各种消化系症状。因此ghrelin已被视为诊断胃肠道疾病和治疗胃肠道疾病的一个重要靶点。

人消化杂志 2014; 22(35): 5447-5453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5447.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5447>

0 引言

Ghrelin是1999年Kojima等^[1]首次从大鼠胃组织中发现的一种内源性多肽,由28个氨基酸组成,主要由胃黏膜泌酸腺X/A样细胞分泌,其次在下丘脑、垂体、海马及大脑皮质、小肠、胰腺及胎盘中也都有少量的合成^[2-4]。Ghrelin有两种不同的形式,即第3位丝氨酸残基N端辛酰基化的酰基-ghrelin和去N端辛酰基化的去酰基-ghrelin,去酰基-ghrelin占大部分。2008年分离鉴定出ghrelin酰化的酰基转移酶(ghrelin-O-acyltransferase, GOAT)^[5]。Ghrelin是生长激素分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)的天然内源性配体。酰基化是ghrelin通过血-脑屏障以及结合GHS-R发挥生长激素释放活性所必需的,因此酰基ghrelin是其主要的活性形式。目前对去酰基ghrelin研究较少,认为其可能通过非GHS-R依赖途径对机体能量平衡起着负向调节作用。GHS-R包括GHS-R1a和GHS-R1b两个亚型, GHS-R1a是ghrelin的功能性受体, GHS-R1b作用尚未研究清楚。GHS-R广泛分布于中枢神经系统^[6]和外周器官组织^[7-9],酰基化ghrelin通过内分泌、旁分泌及自分泌等形式,在消化、心血管^[10]和内分泌等系统中起着重要的调节作用。本文就ghrelin在消化系中的生理作用及其在消化系疾病发病中所起的作用做一综述。

1 Ghrelin对胃肠道的生理作用

1.1 促进食欲 Wren等^[11]采用自身交叉试验方法观察ghrelin对健康受试者食欲的影响,结果发现静脉注射5.0 pmol/(kg·min) ghrelin能够提高受试者的食欲视觉评分,使其食物摄入量可增加约28%,而受试者的胃排空并没有增加,表明ghrelin增进食欲的作用与胃排空无关。Druce等^[12]的研究也获得了相似的结果。Neary等^[13]采用ghrelin治疗肿瘤病人的厌食,可使患者能量摄入增加31%±7%,食物摄入量增加28%±8%。Prader Willi综合征患者常伴有食欲亢进和中枢性肥胖。Giménez-Palop等^[14]研究发现,健康人餐后ghrelin水平较餐前明显下降,而Prader Willi患者餐后ghrelin水平无明显下降,认为餐

后高水平的ghrelin可能是导致其食欲亢进和肥胖的原因之一。

1.2 促进胃酸分泌 Masuda等^[15]给大鼠静脉注射不同浓度的ghrelin(0.8-20.0 μg/kg),发现大鼠的胃酸分泌显著增加,并呈剂量依赖性,该作用可被阿托品或双侧颈部迷走神经切断术而阻断,但不能被组胺H2受体拮抗剂(法莫替丁)阻断,提示ghrelin通过迷走神经参与胃酸分泌的外周调节。但是Sakurada等^[16]和Yakabi等^[17]的研究结果均显示ghrelin可以促进大鼠组氨酸脱羧酶mRNA的表达,此作用与ghrelin协同胃泌素促胃酸分泌相关,而且该作用可被法莫替丁阻断。因此,研究者认为除了迷走神经通路外,ghrelin还可以通过促进胃内肠嗜铬样细胞合成和释放组胺来刺激胃酸的分泌。此外Sakurada等^[16]的研究还发现只有乙酰化的ghrelin能够促进胃酸分泌的作用,而去乙酰化的ghrelin则无此作用。

1.3 促进胃肠道运动 Masuda等^[15]发现与注射生理盐水相比, ghrelin可以明显提高大鼠胃的收缩频率和收缩幅度(100.5次/h±20.4次/h vs 1.3次/h±1.0次/h, 21.8 cmH₂O±2.5 cmH₂O vs 1.7 cmH₂O±1.0 cmH₂O)。Edholm等^[18]发现静脉注射ghrelin可显著缩短大鼠小肠移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)周期,十二指肠MMC周期从17.2 min±2.0 min下降至9.9 min±0.8 min,空肠MMC周期从17.5 min±2.2 min下降至10.0 min±0.8 min。此效应可被阿托品和迷走神经切断术阻断,提示ghrelin可通过胆碱能神经元途径来促进消化间期小肠运动。在人体试验中也获得相似的结果。Levin等^[19]研究显示,与生理盐水相比,输注ghrelin能加速健康人每分钟的胃排空率(1.26%±0.10% vs 0.83%±0.00%),缩短固体物质的胃排空延迟期(16.2 min±2.2 min vs 26.5 min±3.8 min)和胃半排空时间(49.4 min±3.9 min vs 75.6 min±4.9 min)。Falkén等^[20]发现,与输注生理盐水相比,结直肠手术前后输注ghrelin的患者的胃排空显著增快,并且其手术后首次排便时间明显缩短(2.1 d±0.3 d vs 3.5 d±0.4 d)。另有研究^[21]发现ghrelin还可显著促进糖尿病患者胃排空。因此ghrelin有望成为一种新的促动力剂。

1.4 保护胃肠黏膜 Brzozowski等^[22]发现ghrelin可以增加局部胃黏膜血流量、一氧化氮浓度、胃泌素水平和降钙素基因相关肽(calcitonin

gene related peptide, CGRP) mRNA的表达, 减轻由乙醇和应激引起的胃黏膜损伤. 切断迷走神经或内脏感觉传入神经和应用一氧化氮合成酶抑制剂L-NNA均可抵消这种保护作用. 这表明ghrelin对胃黏膜的保护作用与迷走神经、一氧化氮系统以及感觉传入神经释放CGRP有关. Warzecha等^[23]的研究显示, ghrelin可增加十二指肠球部的血流量、黏膜DNA的合成、超氧化物歧化酶的活性以及减少黏膜白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和脂质过氧化物的浓度, 从而促进半胱胺引起的十二指肠溃疡的愈合. Fahim等^[24]发现ghrelin可减轻化疗药阿霉素对小鼠胃肠道黏膜的损伤, 促进胃肠道上皮细胞的再生.

1.5 抑制炎症反应 Dixit等^[25]发现在T细胞和单核细胞中有ghrelin及其受体的表达, ghrelin可通过抑制T细胞和单核细胞中促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-1 β 及IL-6的表达而抑制炎症反应. Waseem等^[26]用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导鼠巨噬细胞建立急性炎症模型, 研究ghrelin对促炎因子和抗炎因子的调节作用. 结果发现ghrelin可抑制促炎细胞因子IL-1 β 和TNF- α 的释放, 同时可增加抗炎细胞因子IL-10的释放, 这种调节作用呈剂量和时间依赖性. ghrelin既可以通过核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)途径抑制促炎因子如TNF- α 、IL-1 β 的表达, 还可以与GHS-R结合, 通过激活p38MAPK途径, 增加IL-10等抗炎因子的表达, 从而抑制炎症反应.

2 Ghrelin与胃肠疾病

2.1 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染 *H. pylori*感染是否对ghrelin水平产生影响, 对此研究的结果并不一致. Ando等^[27]发现*H. pylori*阳性者的酰基化ghrelin和非酰基化ghrelin血浆水平均显著低于*H. pylori*阴性者, 而且其胃黏膜GOAT mRNA的表达也显著低于*H. pylori*阴性者. Tatsuguchi等^[28]研究也发现*H. pylori*阳性者胃组织ghrelin浓度显著低于*H. pylori*阴性者, 而且根除*H. pylori*后, 胃组织ghrelin浓度显著上升. 然而Cindoruk等^[29]研究发现非萎缩性胃炎*H. pylori*阳性者的血浆ghrelin水平与*H. pylori*阴性者相比无显著性差异, 并且在根除*H. pylori*后ghrelin的血浆水平与根除前相比亦无显著性差异. 为什么

*H. pylori*感染对ghrelin的影响会有不同结果呢? Osawa等^[30]研究发现*H. pylori*阳性者血浆ghrelin浓度的降低, 伴随着血清胃蛋白酶原I、胃蛋白酶原I/II比值和ghrelin阳性细胞数量的显著下降, 这提示*H. pylori*感染者血浆ghrelin浓度下降与胃黏膜萎缩相关, 而与*H. pylori*感染无直接关系.

2.2 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD) Nahata等^[31]用Omura氏手术方法建立大鼠的胃食管返流模型, 发现与正常大鼠相比, GERD大鼠胃黏膜组织中ghrelin阳性细胞显著下降, 而且其胃排空延迟、胃窦蠕动减弱、进食量减少. 静脉注射ghrelin能显著促进正常大鼠的胃排空、增强胃窦蠕动和增加进食量, 但对GERD大鼠不起作用. 这提示GERD大鼠消化系动力障碍不仅与ghrelin水平降低有关, 还可能与ghrelin信号传导通路受损有关. 在人体研究中也发现相似的结果, 吴萍等^[32]用PCR法测定ghrelin在胃底黏膜的相对含量, 发现反流性食管炎患者的ghrelin的表达倍数较正常对照组显著降低(0.59 ± 0.08 vs 1.13 ± 0.12). Ghrelin分泌减少导致胃排空延迟, 使胃内压力升高, 继而促发一过性食管下括约肌松弛, 使食管酸暴露增加, 从而引起反流性食管炎的发生.

2.3 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD) Lee等^[33]研究发现运动障碍型FD患者存在餐前ghrelin水平异常低下以及餐后ghrelin水平无显著下降的现象. Shindo等^[34]研究发现餐后不适综合征(postprandial dyspepsia syndrome, PDS)患者胃排空 T_{\max} 较健康对照组显著延长, 酰基ghrelin水平显著降低, 并且PDS患者的胃排空 T_{\max} 和酰基ghrelin水平有显著相关性, 而上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)患者则不存在这种相关性, 提示酰基ghrelin可能通过其对胃排空的影响在PDS患者的病理生理过程中发挥了重要作用. 然而Kim等^[35]的研究未发现FD患者与健康志愿者的血浆酰基ghrelin水平存在差异, 这可能与研究未将FD细分为EPS和PDS有关. 但是其研究发现空腹血浆酰基ghrelin水平与FD患者上腹痛程度成负相关, 餐后与空腹血浆酰基ghrelin比值与早饱感程度成正相关, 这提示ghrelin在不同亚型的FD中所起的作用可能是不同的.

2.4 消化性溃疡 Suzuki等^[36]将14例十二指肠

相关报道
Shindo等研究发现, 与健康人相比, 餐后不适综合征(postprandial dyspepsia syndrome, PDS)患者酰基化ghrelin水平显著降低, 胃排空 T_{\max} 显著延长, 并且其胃排空 T_{\max} 和ghrelin水平有显著相关性. 然而上腹痛综合征患者则无此现象. 这提示ghrelin可能参与了PDS的病理生理过程, 并有可能成为诊断和治疗PDS的一个新靶点.

创新盘点

本文系统地介绍了ghrelin在体内的合成来源、分布、活性形式、相应受体和对胃肠道的生理调节作用,并重点讨论了其在幽门螺旋杆菌感染、胃食管反流病、功能性消化不良、消化性溃疡、炎症性肠病、胰腺炎以及消化系肿瘤发病中的作用。

疡和17例胃溃疡患者的血清ghrelin水平与255例慢性胃炎患者做比较分析,结果发现十二指肠溃疡和胃溃疡患者的血清ghrelin水平明显高于慢性胃炎患者。梁春丽等^[37]比较了78例十二指肠球部溃疡患者和8例慢性胃炎患者的血清和胃底组织ghrelin水平,发现十二指肠球部溃疡活动期患者血清和胃底组织ghrelin水平明显高于愈合期和疤痕期,亦高于慢性胃炎患者。Ghrelin水平增高不仅出现在普通消化性溃疡患者中,而且也出现在应激性消化性溃疡患者中。徐玲等^[38]用水浸加束缚法建立应激性溃疡的大鼠模型,发现其血浆中ghrelin含量比正常对照组大鼠明显减少($141.7 \text{ ng/L} \pm 26.5 \text{ ng/L}$ vs $198.3 \text{ ng/L} \pm 29.6 \text{ ng/L}$),而其下丘脑、延脑和垂体和肠肌间神经丛神经元中ghrelin含量却明显增加(分别为 $153.2 \text{ pg/mg} \pm 11.6 \text{ pg/mg}$ vs $96.2 \text{ pg/mg} \pm 18.1 \text{ pg/mg}$; $144.4 \text{ pg/mg} \pm 13.9 \text{ pg/mg}$ vs $89.8 \text{ pg/mg} \pm 16.5 \text{ pg/mg}$; $198.2 \text{ pg/mg} \pm 23.3 \text{ pg/mg}$ vs $108.3 \text{ pg/mg} \pm 11.9 \text{ pg/mg}$; $86.2 \text{ pg/mg} \pm 21.5 \text{ pg/mg}$ vs $48.8 \text{ pg/mg} \pm 12.8 \text{ pg/mg}$),由此表明中枢和外周神经系统中的ghrelin均参与了应激性胃溃疡的形成。应激时血浆ghrelin含量的降低可能与应激导致胃肠黏膜溃疡、泌酸腺X/A样细胞损伤和功能降低有关。

2.5 消化系炎症性疾病 Hosomi等^[39]发现克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者无论处于活动期还是非活动期,其结肠黏膜的ghrelin DNA水平均显著高于正常对照组,活动期CD的GHS-R1a的mRNA水平也较正常对照组水平显著增高。Ates等^[40]对比了34例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、25例CD和30名健康志愿者的血清ghrelin水平及疾病活动标志物(血沉、C-反应蛋白和纤维蛋白原),结果显示包括活动期和缓解期在内的UC和CD患者的血清ghrelin分别为 $90 \text{ pg/mL} \pm 22 \text{ pg/mL}$ 和 $92 \text{ pg/mL} \pm 26 \text{ pg/mL}$,与正常对照组($84 \text{ pg/mL} \pm 14 \text{ pg/mL}$)相比差异无统计学意义,但是无论是活动期UC患者还是CD患者,其血清ghrelin水平与对应的缓解期患者相比均有显著性差异($108 \text{ pg/mL} \pm 11 \text{ pg/mL}$ vs $71 \text{ pg/mL} \pm 13 \text{ pg/mL}$, $110 \text{ pg/mL} \pm 10 \text{ pg/mL}$ vs $75 \text{ pg/mL} \pm 15 \text{ pg/mL}$)。Ghrelin水平与血沉、纤维蛋白原和C反应蛋白等炎症指标呈正相关,说明ghrelin与炎症反应存在一定关系。Gonzalez-Rey等^[41]用ghrelin治疗结肠炎小鼠,

发现ghrelin能显著改善小鼠的消瘦、腹泻及结肠炎症情况,并能增加小鼠的生存率。Ma等^[42]按照急性生理与慢性健康II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分 ≥ 8 , RANSON评分 ≥ 3 和计算机断层扫描(computed tomography, CT)评分 ≥ 4 的标准,将47例急性胰腺炎患者分为轻型(17例)和重型(30例),检测其入院24 h后的血清ghrelin水平,结果轻型和重型患者分别为 $212.1 \text{ ng/L} \pm 42.7 \text{ ng/L}$ 和 $358.6 \text{ ng/L} \pm 119.3 \text{ ng/L}$ ($P < 0.001$),而且血清ghrelin水平与APACHE II评分和C-反应蛋白呈正相关。但是入院48 h后,轻型和重型患者血清ghrelin差异无统计学意义。这提示血清ghrelin水平在急性胰腺炎早期能够作为一个判断病情严重程度的指标。Warzecha等^[43]发现ghrelin对蛙皮素诱导的急性胰腺炎小鼠具有治疗作用,能够减轻急性胰腺炎模型小鼠的胰腺损伤,如胰腺水肿、白细胞浸润和腺泡细胞空泡等,并可促使胰腺的再生,这也证实ghrelin有抑制炎症反应的作用。

2.6 消化系肿瘤 Ghrelin在消化系常见恶性肿瘤食管癌、胃癌和结直肠癌等中都可有表达,但是其表达模式各不相同。Omoto等^[44]发现约29%的食管鳞癌患者的癌组织表达ghrelin,而且ghrelin表达与肿瘤浸润深度、病理分期、血管侵犯和分化程度相关。高分化鳞癌ghrelin的表达高于中分化和低分化鳞癌。Ghrelin高表达组中肿瘤浸润至T3、累及血管和3/4期患者的比例高于低表达组。而同为食管癌,食管腺癌组织中几乎没有ghrelin的表达^[45]。这表明ghrelin的表达不仅和肿瘤细胞的分化程度有关,而且和肿瘤细胞的来源有关。此外,不同部位的肿瘤其ghrelin的表达特点也不同。Huang等^[46]发现胃癌患者血清ghrelin水平与正常人无差异,但是癌组织中ghrelin水平则明显低于正常人。An等^[47]也发现胃癌组织的ghrelin水平较正常组织显著降低,且与肿瘤分化程度成负相关,即未分化胃癌的ghrelin水平要高于高分化胃癌。这提示ghrelin的分泌在胃癌的形成过程中受到抑制,而且还受到肿瘤细胞分化程度的影响。Waseem等^[48]测定了110例结直肠癌患者肿瘤组织的ghrelin水平,发现ghrelin的表达较正常组织显著增加,并且随着肿瘤TNM分期的推进、恶性程度的增加而逐渐增加。另外, Waseem等^[48]还发现GHS-R1a、1b和ghrelin在正常人结肠细

胞和恶性SW-48、RKO细胞中都有表达。在缺乏生长因子的培养基中, 正常人结肠细胞停止增殖, 而恶性SW-48和RKO细胞则可以继续增殖、迁移和侵入。但是如果培养基用GHS-R拮抗剂或ghrelin的特定抗体预处理后, 恶性SW-48和RKO细胞的生长也被完全阻断。提示内源性ghrelin可能是恶性肠上皮细胞增殖和入侵所必需的, ghrelin在结直肠癌恶变过程中起到促进作用。

Ghrelin及其受体在多种肿瘤细胞中都有表达, 并在癌症进展的关键过程, 包括细胞增殖、细胞迁移和侵入以及细胞凋亡中起着一定的作用^[49]。但是目前还不确定ghrelin是促进癌症还是抑制其发展, 因为很多相关报道都是相互矛盾的, 也有可能ghrelin对于不同部位、不同类型的肿瘤具有不同的影响作用, 这需要进一步的研究来确定。

3 结论

对于消化系统而言, ghrelin具有增进食欲、促进胃酸分泌、胃肠运动、保护胃肠黏膜和抑制炎症反应等多种生物学样作用。研究发现ghrelin参与了胃炎、消化性溃疡、FD、炎症性肠病、肿瘤等多种消化系疾病的病理生理过程。但是有关ghrelin与这些疾病之间的确切关系, 目前还不十分明了。今后需要对ghrelin在不同消化系疾病中的分泌特点进行更深入的研究, 以明确其在各个疾病发生发展过程中所起的作用。只有这样ghrelin将来有成为诊断疾病、判断疾病程度与预后的一个指标, 或治疗消化系疾病药物作用的一个新靶点, 尤其是对功能性胃肠疾病而言。

4 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 [PMID: 10604470 DOI: 10.1038/45230]
- 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 [PMID: 11089560 DOI: 10.1210/endo.141.11.7757]
- 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 [PMID: 12050285 DOI: 10.1210/jcem.87.6.8739]
- 4 Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-913 [PMID: 11162448 DOI: 10.1006/bbrc.2000.4039]
- 5 Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008; 132: 387-396 [PMID: 18267071 DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.017]
- 6 Gong Y, Xu L, Wang H, Guo F, Sun X, Gao S. Involvements of the lateral hypothalamic area in gastric motility and its regulation by the lateral septum. *Gen Comp Endocrinol* 2013; 194: 275-285 [PMID: 24100167 DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.09.022]
- 7 Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486: 213-216 [PMID: 11119706 DOI: 10.1016/S0014-5793(00)02308-5]
- 8 Tanaka M, Hayashida Y, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1522: 62-65 [PMID: 11718902]
- 9 Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK. Expression and action of the growth hormone releasing peptide ghrelin and its receptor in prostate cancer cell lines. *J Endocrinol* 2002; 172: R7-11 [PMID: 11874717 DOI: 10.1677/joe.0.172R007]
- 10 Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I. Ghrelin as a treatment for cardiovascular diseases. *Hypertension* 2014; 64: 450-454 [PMID: 24958496 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03726]
- 11 Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992 [PMID: 11739476 DOI: 10.1210/jcem.86.12.8111]
- 12 Druce MR, Neary NM, Small CJ, Milton J, Monteiro M, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR. Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 293-296 [PMID: 16247504 DOI: 10.1038/sj.ijo.0803158]
- 13 Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, Frost GS, Ghatei MA, Coombes RC, Bloom SR. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2832-2836 [PMID: 15181065 DOI: 10.1210/jc.2003-031768]
- 14 Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, Berlanga E, Trallero R, Laferrère B, Caixàs A. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response.

应用要点

Ghrelin参与了多种胃肠道疾病的病理生理机制, 尤其是与功能性消化不良、炎症性肠病、胃肠道肿瘤等疾病的关系较为密切和复杂, 对ghrelin与这些疾病关系的深入研究, 有助于开启研发以ghrelin为靶点、治疗上述疾病的新治疗措施。

名词解释

Prader Willi综合征: 也称为肌张力减退-智力减退-性腺功能减退与肥胖综合征, 是由于由于来自母方的15号染色体的单亲二体或父方15号染色体上的关键片段发生缺失所引起。患儿表现为生长发育迟缓、智力低下、肌张力低下、食欲亢盛、过度肥胖、性腺发育不良等。

- 15 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 [PMID: 11027567 DOI: 10.1006/bbrc.2000.3568]
- 16 Sakurada T, Ro S, Onouchi T, Ohno S, Aoyama T, Chinen K, Takabayashi H, Kato S, Takayama K, Yakabi K. Comparison of the actions of acylated and desacylated ghrelin on acid secretion in the rat stomach. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1111-1120 [PMID: 20571831 DOI: 10.1007/s00535-010-0269-6]
- 17 Yakabi K, Ro S, Onouchi T, Tanaka T, Ohno S, Miura S, Johno Y, Takayama K. Histamine mediates the stimulatory action of ghrelin on acid secretion in rat stomach. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1313-1321 [PMID: 16838121 DOI: 10.1007/s10620-005-9002-3]
- 18 Edholm T, Levin F, Hellström PM, Schmidt PT. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul Pept* 2004; 121: 25-30 [PMID: 15256270 DOI: 10.1016/j.regpep.2004.04.001]
- 19 Levin F, Edholm T, Schmidt PT, Grybäck P, Jacobsson H, Degerblad M, Höybye C, Holst JJ, Rehfeld JF, Hellström PM, Näslund E. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3296-3302 [PMID: 16772353 DOI: 10.1210/jc.2005-2638]
- 20 Falkén Y, Webb DL, Abraham-Nordling M, Kressner U, Hellström PM, Näslund E. Intravenous ghrelin accelerates postoperative gastric emptying and time to first bowel movement in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 474-480 [PMID: 23527561 DOI: 10.1111/nmo.12098]
- 21 Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Ghatei MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2005; 54: 1693-1698 [PMID: 16085693 DOI: 10.1136/gut.2005.069088]
- 22 Brzozowski T, Konturek PC, Drozdowicz D, Konturek SJ, Pawlik M, Sliwowski Z, Pawlik WW, Hahn EG. Role of central and peripheral ghrelin in the mechanism of gastric mucosal defence. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 45-62 [PMID: 16259727 DOI: 10.1163/156856005774423971]
- 23 Warzecha Z, Ceranowicz D, Dembiński A, Ceranowicz P, Cieszkowski J, Kuwahara A, Kato I, Dembiński M, Konturek PC. Ghrelin accelerates the healing of cysteamine-induced duodenal ulcers in rats. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR181-BR187 [PMID: 22534700 DOI: 10.12659/MSM.882727]
- 24 Fahim MA, Kataya H, El-Kharrag R, Amer DA, al-Ramadi B, Karam SM. Ghrelin attenuates gastrointestinal epithelial damage induced by doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3836-3841 [PMID: 21987627 DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3836]
- 25 Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66 [PMID: 15232612 DOI: 10.1172/JCI21134]
- 26 Waseem T, Duxbury M, Ito H, Ashley SW, Robinson MK. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery* 2008; 143: 334-342 [PMID: 18291254 DOI: 10.1016/j.surg.2007.09.039]
- 27 Ando T, Mizuno S, Ishida T, Kondo Y, Miki I, Yoshida M, Azuma T, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Yoshikawa T, Asakawa A, Inui A. Plasma ghrelin isoforms and gastric ghrelin O-acyltransferase expression are influenced by Helicobacter pylori status. *Nutrition* 2012; 28: 967-972 [PMID: 22483414 DOI: 10.1016/j.nut.2011.11.023]
- 28 Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, Kishida T, Fukuda Y, Sugisaki Y, Sakamoto C. Effect of Helicobacter pylori infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2121-2127 [PMID: 15554990 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30291.x]
- 29 Cindoruk M, Yetkin I, Deger SM, Karakan T, Kan E, Unal S. Influence of H pylori on plasma ghrelin in patients without atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1595-1598 [PMID: 17461454 DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1595]
- 30 Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, Shiiya T, Satoh K, Ishino Y, Sugano K. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with Helicobacter pylori. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 10-16 [PMID: 15483107 DOI: 10.1210/jc.2004-1330]
- 31 Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G42-G53 [PMID: 22517773 DOI: 10.1152/ajpgi.00462.2011]
- 32 吴萍, 许树长, 孔炫, 刘远飞. Ghrelin在反流性食管炎患者胃底组织中的表达. *同济大学学报: 医学版* 2011; 32: 51-55
- 33 Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, Yeo M, Cho SW. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia. *Digestion* 2009; 80: 58-63 [PMID: 19494492 DOI: 10.1159/000215389]
- 34 Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Iwakiri K, Sakamoto C. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion* 2009; 79: 65-72 [PMID: 19246923 DOI: 10.1159/000205740]
- 35 Kim YS, Lee JS, Lee TH, Cho JY, Kim JO, Kim WJ, Kim HG, Jeon SR, Jeong HS. Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2231-2237 [PMID: 22611317 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2231]
- 36 Suzuki H, Masaoka T, Nomoto Y, Hosoda H, Mori M, Nishizawa T, Minegishi Y, Kangawa K, Hibi T. Increased levels of plasma ghrelin in

- peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; 24: 120-126 [DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.00034.x]
- 37 梁春丽, 樊晓明. 十二指肠球部溃疡患者Ghrelin水平及相关因素分析. *临床内科杂志* 2013; 30: 749-751
- 38 徐璐, 孙向荣, 韩晓华, 钟凤, Inge Depoortere, Theo Peeters. Ghrelin在大鼠神经系统中的表达对胃黏膜的保护作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 752-757
- 39 Hosomi S, Oshitani N, Kamata N, Sogawa M, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Maeda K, Hirakawa K, Arakawa T. Phenotypical and functional study of ghrelin and its receptor in the pathogenesis of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1205-1213 [PMID: 18425803 DOI: 10.1002/ibd.20477]
- 40 Ates Y, Degertekin B, Erdil A, Yaman H, Dagalp K. Serum ghrelin levels in inflammatory bowel disease with relation to disease activity and nutritional status. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2215-2221 [PMID: 18080768 DOI: 10.1007/s10620-007-0113-x]
- 41 Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1707-1720 [PMID: 16697735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.041]
- 42 Ma J, Fan H, Kou JT, Li LX, He Q. [Clinical significance for monitoring of serum ghrelin in acute pancreatitis severity assessment]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 3864-3866 [PMID: 24548450]
- 43 Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembinski A, Cieszkowski J, Kusnierz-Cabala B, Tomaszewska R, Kuwahara A, Kato I. Therapeutic effect of ghrelin in the course of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 419-427 [PMID: 20814069]
- 44 Omoto I, Matsumoto M, Uchikado Y, Kita Y, Sakurai T, Sasaki K, Setoyama T, Okumura H, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. Immunohistochemical evidence of association between ghrelin expression and tumor growth in esophageal carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34: 2727-2733 [PMID: 24922633]
- 45 Mottershead M, Karteris E, Barclay JY, Suortamo S, Newbold M, Randeva H, Nwokolo CU. Immunohistochemical and quantitative mRNA assessment of ghrelin expression in gastric and oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 405-409 [PMID: 16751299 DOI: 10.1136/jcp.2006.038356]
- 46 Huang Q, Fan YZ, Ge BJ, Zhu Q, Tu ZY. Circulating ghrelin in patients with gastric or colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 803-809 [PMID: 17245626 DOI: 10.1007/s10620-006-9508-3]
- 47 An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Jin DK, Kim S. Clinical significance of ghrelin concentration of plasma and tumor tissue in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2007; 143: 344-349 [PMID: 17688884 DOI: 10.1016/j.jss.2007.02.017]
- 48 Waseem T, Javaid-Ur-Rehman F, Azam M, Qureshi MA. Role of ghrelin axis in colorectal cancer: a novel association. *Peptides* 2008; 29: 1369-1376 [PMID: 18471933 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.03.020]
- 49 Chopin L, Walpole C, Seim I, Cunningham P, Murray R, Whiteside E, Josh P, Herington A. Ghrelin and cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 65-69 [PMID: 21616120 DOI: 10.1016/j.mce.2011.04.013]

同行评价

本文对ghrelin调节胃肠道的生理作用和与功能性消化不良、炎症性肠病、胃肠道肿瘤等多种胃肠道疾病的关系进行了综述, 对临床医师了解ghrelin的生理作用和在胃肠道疾病中的作用具有一定的帮助。

编辑 韦元涛 电编 都珍珍

