

ghrelin 与胰腺疾病的相关性研究进展

唐曦平 唐国都 梁志海 方春芸 覃蒙斌 张露艺

摘要:ghrelin 是一种新发现的脑肠肽,广泛分布于全身多个系统,具有多种生物学功能。研究表明 ghrelin 在胰腺内、外分泌性疾病中均有异常表达,可能参与了胰腺疾病的发生发展。此文就 ghrelin 在胰腺疾病中的研究进展作一综述。

关键词:ghrelin;胰腺疾病;研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.06.006

ghrelin 是新发现的一种生长激素促分泌素受体(GHSR)的内源性配体,随着 1999 年 Kojima 等^[1]首次在小鼠和人的胃内分泌细胞及下丘脑弓状核中发现了这种脑肠肽后,近年陆续有研究报道 ghrelin 在多种组织及免疫方面发挥重要作用。研究表明其对促进食欲、促进胃肠蠕动、降低血压、促进细胞增殖、抑制炎症因子释放、软骨细胞增殖分化、骨骼生长等具有生物学作用。同时,近年也有不少研究发现 ghrelin 在胰腺方面的功能,包括其与胰腺外分泌及内分泌疾病之间的关系,从而对 ghrelin 与胰腺疾病的研究起了推动作用,本文将对两者之间的关系进行综述。

1 ghrelin 简介

ghrelin 是由其前体 preproghrelin 裂解而成的内源性肽,含有 28 个氨基酸,是迄今为止已知的唯一由脂肪酸修饰的生理活性因子,相对分子质量为 3 314。其在体内以两种形式存在,即第 3 位丝氨酸残基 N 端的去辛酰基化和辛酰基化,也就是第 3 位的丝氨酸残基上有一个 N-辛酰基,此辛酰基对维持 ghrelin 的生物活性具有重要作用,去 N 端辛酰基化后将失去生物活性^[2,3]。ghrelin 主要由胃肠道合成和分泌^[4],分布也以中枢神经系统和胃肠道为主,有研究发现在胰腺、肾脏、肝脏及免疫细胞中也有 ghrelin 表达^[5,6]。ghrelin 主要的生理功能是促进生长激素分泌,此外还可以促进摄食及能量平衡,影响胰岛素、生长抑素、促肾上腺皮质激素、肾上腺皮质激素、催乳素等激素分泌和释放,促进胃酸分泌和胃排空,抑制肿瘤细胞生长,维持心率稳定,增

强记忆。ghrelin 发挥作用的前提是必须先与其受体 GHSR 结合。GHSR 是一个 G 蛋白偶联受体,广泛分布于中枢神经系统和外周组织,分为 1a 型和 1b 型,ghrelin 通过与 1a 型 GHSR 结合而发挥促进生长素分泌的作用^[1]。

2 ghrelin 与胰腺内分泌疾病的相关性研究

2.1 ghrelin 与糖尿病的相关性研究

研究 ghrelin 与糖尿病的关系,首先涉及其与胰岛素的关系。研究表明,在人类与啮齿类动物的空腹血糖及糖耐量检测中,ghrelin 可以升高血糖浓度并降低胰岛素水平^[7,8]。

Dezaki 等^[9]研究显示,血浆中一定浓度的 ghrelin 可促进胰岛素分泌与合成,而高浓度的 ghrelin 则由于局部受体饱和或存在负反馈机制,反而会抑制胰岛素分泌。研究还发现通过腹腔注射 GHSR 抑制剂,可以对抗内源性 ghrelin 的作用,降低空腹血糖浓度,提高糖耐量试验中胰岛素的反应,而外源性 ghrelin 则会快速升高血糖浓度、减弱糖耐量试验中胰岛素的反应;在离体胰岛中 GHSR 抑制剂也可对抗 ghrelin 的作用,显著升高血糖诱导的胰岛素释放及细胞内 Ca^{2+} 浓度,而内源性 ghrelin 通过减少离体大鼠胰岛 Ca^{2+} 内流进而抑制葡萄糖诱导的胰岛素释放,因此推测 ghrelin 上调血糖的作用可能主要通过抑制胰岛素释放引起^[10]。但是之后有研究发现在胰岛素敏感性很低的小鼠中,ghrelin 不能抑制胰岛素的释放,而在胰岛素敏感性高的小鼠中则能显著抑制胰岛素释放,因此推测 ghrelin 浓度的改变不仅与胰岛素敏感性有关,而且还可影响胰岛素敏感性与胰岛素释放之间的关系^[11]。进一步研究发现 ghrelin 与糖尿病也具有密切关系,有研究证实 2 型糖尿病患者的血浆 ghrelin 水平明显低于正常对照组^[12-14],推测低血浆 ghrelin 水平独立地与 2 型糖尿病发病及胰岛素抵抗相关。

基金项目:国家自然科学基金(81060043)

作者单位:530021 广西南宁,广西医科大学第一附属医院消化内科

通信作者:唐国都,Email: tguodu02@yahoo.com.cn

Asakawa 等^[15]也发现在高脂饮食状态下,给予 ghrelin 的小鼠的胰岛素水平较对照组显著升高,且胆固醇水平也明显升高,提示 ghrelin 可能引起或加重胰岛素抵抗及脂代谢紊乱。

综上所述,目前有关 ghrelin 对胰岛素和糖尿病的影响及其机制尚不明确,存在物种之间、内源性 vs 外源性 ghrelin 之间、体内试验与体外实验之间的多种差异,因此相关研究仍有待深入。

2.2 ghrelin 与胰腺内分泌肿瘤的相关性研究

胰腺内分泌肿瘤是一类少见的肿瘤,分为功能性和无功能性两种,主要特点是肿瘤分泌过多的激素,包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、生长抑素瘤、血管活性肠肽瘤及胰多肽瘤等。Volante 等^[16]在很多胰腺内分泌肿瘤组织 β 细胞内发现有 ghrelin 及其受体 (GHSR-1a、GHSR-1b) 的表达,并且和肿瘤本身分泌的激素种类没有必然联系。Ekeblad 等^[17]也证实 ghrelin 及其受体高表达于胰腺内分泌肿瘤组织,但有研究显示,胰腺神经内分泌肿瘤患者的血浆 ghrelin 水平与正常对照组差异无统计学意义^[18,19],故推测 ghrelin 很可能通过自分泌或旁分泌的形式对肿瘤细胞发挥局部的调控作用。除上述肿瘤外,近年来 Corbetta 等^[19]报道了一种新发现的以分泌 ghrelin 为主的胰腺内分泌肿瘤——ghrelinoma。它是一种恶性、无特定临床特征、预后差、高分化的神经内分泌肿瘤,伴淋巴结和肝脏转移,化学治疗效果不佳,肿瘤组织 ghrelin 免疫组化染色阳性,诊断的关键指标是空腹血清或血浆中 ghrelin 水平的异常升高以及病理诊断为神经内分泌肿瘤^[18]。以上研究表明 ghrelin 与胰腺内分泌肿瘤关系密切,其异常分泌可能参与了胰腺内分泌肿瘤的发生发展。

3 ghrelin 与胰腺外分泌疾病的相关性研究

3.1 ghrelin 与胰腺炎的相关性研究

近年研究表明,ghrelin 在炎症反应中可抑制炎症反应因子的释放。在对急性胰腺炎 (AP) 的临床研究中,Kerem 等^[20]分别用雨蛙素和左旋精氨酸诱导急性水肿型胰腺炎 (AEP) 和急性坏死型胰腺炎 (ANP),检测到血清 ghrelin 水平在 AP 发生后 24 h 开始升高,48 h 达到高峰,且 ANP 组的 ghrelin 水平高于 AEP 组,表明 ghrelin 可以作为判断 AP 严重程度的指标之一。Warzecha 等^[21]应用雨蛙肽诱导大鼠发生 AP 后,给予 ghrelin,结果发现 ghrelin 对其具有治疗作用,而这种作用与改善胰腺血流量、减少促炎因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、增加胰腺

细胞 DNA 合成从而刺激胰腺细胞增殖相关。有研究表明,ghrelin 可以通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 表达,阻止炎症信号转导通路,减少炎症介质和炎症因子释放,从而抑制牛黄胆酸钠诱导的大鼠 AP 的进展^[22]。研究发现,ghrelin 还可以降低大鼠 AP 引起的重度急性肺损伤,中性粒细胞和促炎因子释放的降低以及肺内 P 物质表达的抑制可能参与了 ghrelin 的这种保护机制^[23]。在对 ghrelin 与胰腺腺泡细胞的相关实验中发现,在外分泌腺泡细胞内有 ghrelin 及其受体的表达,抑制胃酸后可以使大鼠胰腺腺泡细胞内 GHSR 上调,而发生 AP 时可以引起 GHSR 下调,但对 ghrelin 的表达无明显影响,提示 ghrelin 体系受生理和病理刺激的影响^[24]。Lai 等^[25]应用胆囊收缩素-8、ghrelin、生长激素释放肽-6 刺激大鼠胰腺腺泡细胞癌细胞 AR42J 后, $[Ca^{2+}]_i$ 可呈剂量依赖性升高,其中 ghrelin 刺激引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 升高存在双峰,即开始为瞬间升高期,随后是一个持续高平台期,拮抗细胞外钙离子后,瞬间升高期仍然存在,但高平台期完全消失,提示 ghrelin 及其受体作用机制存在于胰腺 AR42J 细胞。以上研究均推测 ghrelin 可能通过自分泌或旁分泌调节胰酶分泌及外分泌功能。

3.2 ghrelin 与胰腺外分泌肿瘤的相关性研究

胰腺外分泌肿瘤是指来源于胰岛细胞以外的胰腺组织肿瘤,良性肿瘤较为罕见,大多为恶性,包括恶性肿瘤和肉瘤,其中以胰腺癌为主,但目前针对 ghrelin 与胰腺癌的研究较少。Duxbury 等^[26]应用不同浓度 ghrelin 干预多种胰腺癌细胞,发现 ghrelin 能促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭,并可促进 Akt 磷酸化作用,但高浓度 ghrelin 可以抑制细胞增殖,上述作用可以被 GHSR 的拮抗剂所拮抗,阻断 PI3K 通路也可以抑制 ghrelin 对细胞侵袭力的影响,因此推测胰腺癌是一种对 ghrelin 敏感的恶性肿瘤。

综上所述,ghrelin 作为一种新的内源性生长激素释放肽,具有多种生物学特性,参与对人体多种生理功能的调节,成为近年多学科的研究热点,对于其在神经系统、消化系统、生殖系统、内分泌系统、运动系统及能量代谢方面的作用都开展了广泛研究,但对于 ghrelin 与胰腺外分泌疾病,尤其是胰腺炎和胰腺癌方面的研究目前仍较少,且其具体调节机制尚不明确。因此有必要对 ghrelin 在胰腺疾病,尤其是胰腺外分泌疾病中的作用进行深入研究,进一步明确其作用机制,从而为探讨胰腺疾病

的发生发展机制提供理论基础,为探索新的治疗方案开辟途径。

参 考 文 献

- 1 Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, 402: 656-660.
- 2 Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279: 909-913.
- 3 Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, et al. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology*, 2001, 73: 54-61.
- 4 Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143: R11-R14.
- 5 Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett*, 2000, 486: 213-216.
- 6 Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. 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.
- 7 Tong J, Prigeon RL, Davis HW, et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*, 2010, 59: 2145-2151.
- 8 Tong J, Davis HW, Summer S, et al. Acute administration of unacylated ghrelin has no effect on basal or stimulated insulin secretion in healthy humans. *Diabetes*, 2014, 63: 2309-2319.
- 9 Dezaki K, Sone H, Yada T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther*, 2008, 118: 239-249.
- 10 Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, et al. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca^{2+} signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*, 2004, 53: 3142-3151.
- 11 Qader SS, Hakanson R, Rehfeld JF, et al. 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.
- 12 Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörmkö S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, 52: 2546-2553.
- 13 Pöykkö 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. *Diabetologia*, 2003, 46: 455-458.
- 14 Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, et al. 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.
- 15 Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 2003, 52: 947-952.
- 16 Volante M, Allia E, Gugliotta P, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 1300-1308.
- 17 Ekeblad S, Lejonklou MH, Grimfjärd P, et al. Co-expression of ghrelin and its receptor in pancreatic endocrine tumours. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2007, 66: 115-122.
- 18 Walter T, Chardon L, Hervieu V, et al. Major hyperghrelinemia in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas: report of three cases. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161: 639-645.
- 19 Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 3117-3120.
- 20 Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, et al. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 950-955.
- 21 Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembinski A, et al. Therapeutic effect of ghrelin in the course of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 61: 419-427.
- 22 Zhou X, Xue C. Ghrelin inhibits the development of acute pancreatitis and nuclear factor kappaB activation in pancreas and liver. *Pancreas*, 2009, 38: 752-757.
- 23 Zhou X, Xue C. Ghrelin attenuates acute pancreatitis-induced lung injury and inhibits substance P expression. *Am J Med Sci*, 2010, 339: 49-54.
- 24 Lai KC, Cheng CH, Leung PS. The ghrelin system in acinar cells: localization, expression, and regulation in the exocrine pancreas. *Pancreas*, 2007, 35: e1-8.
- 25 Lai JK, Cheng CH, Ko WH, et al. Ghrelin system in pancreatic AR42J cells: its ligand stimulation evokes calcium signalling through ghrelin receptors. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37: 887-900.
- 26 Duxbury MS, Waseem T, Ito H, et al. Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309: 464-468.

(收稿日期:2013-07-05)

(本文编辑:周骏)