

文章编号:1005-6947(2007)10-1007-03

· 文献综述 ·

# 生长激素促分泌素受体及其内源性配体 ghrelin 与胃肠运动

邱文才, 王维刚 综述 王志刚, 郑起 审校

(上海交通大学医学院附属第六人民医院 普通外科, 上海 200233)

**摘要:**复习生长激素促分泌素受体(GHS-R)及其内源性配体 ghrelin 的获得和特点,综合分析两者对胃肠动力方面的影响和机制,以及它们在治疗胃肠动力障碍的前景。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(10):1007-1009]

**关键词:** 胃肠活动/病理生理学; GHS-R; Ghrelin; 综述文献

**中图分类号:** R 656.6

**文献标识码:** A

研究表明生长激素促分泌素受体(GHS-R)在促进GH的分泌,调节摄食和能量代谢、胃肠运动和分泌、心血管功能等方面发挥重要作用。本文仅就(GHS-R)及其内源性配体 ghrelin 在促进胃肠运动方面的研究作一综述。

## 1 生长激素促分泌素受体(GHS-R)的获得和特点

20世纪70年代, Bowers等合成了一类促生长激素(GH)分泌的多肽,包括GHP-6, GHP-1, GHP-2和hexeralin等。1993年, Smith等根据GHP-6的三维结构合成了非肽类的生长激素促分泌素,如MK-667及L-692等。这两类分子均能通过一种G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)刺激垂体释放GH。许多人工合成的小分子肽和非肽类物质在体内、外均可促进GH分泌。因此将这类物质统称为生长激素促分泌素(growth hormone secretagogue, GHS)。研究发现, GHS在体内促进GH分泌的信号传导机制与已知的生长激素释放激素(GHRH)不同,推测

体内存在着GHS的相应受体。利用GHS-R在体外激活后能引起三磷酸肌醇(inositoltrisphosphate, IP3)依赖的胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的增加这一特点, Howard等对猪垂体的cDNA文库进行筛选,分离到一条不完整的GHS-R。根据该受体cDNA的核苷酸序列设计出DNA探针,采用分子杂交的方法从猪垂体cDNA文库中分离获得GHS-R1a和GHS-R1b两条不同的GHS-R cDNA。

从人、猪、大鼠中分离获得的GHS-R1a,具有典型G蛋白的特征,编码366个氨基酸。GHS-R1a包括7次 $\alpha$ 折叠的跨膜结构,在紧邻着第3个跨膜区域有3个起信号作用的芳香族氨基酸Glu-Arg-Trp;前2个跨膜结构形成的胞外环中的半胱氨酸残基能形成二硫键结构;在第4,5,6,7跨膜区中有保守的脯氨酸残基。从人和猪垂体中分离的GHS-R1b亚型只编码289个氨基酸,包括7个跨膜结构中前面的5个。造成这种差异的原因可能是在mRNA转录时,第6和第7个跨膜结构的mRNA在内含子剪切时因未能成功接到前面的mRNA上而丢失。比较人、猪、大鼠和狗的GHS-R中相同的氨基酸组成说明GHS-R在进化过程中非常保守,在生物体中可能起着非常重要的功能作用<sup>[1]</sup>。

GHS-R大量分布于垂体前叶和中枢神经系统。GHS的促分泌作用主

要是通过与1a型GHS-R结合而发挥效应的。Sun等<sup>[2]</sup>用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)研究了小鼠中GHS-R1a mRNA的分布,结果表明ghrelin的功能性受体GHS-R1a mRNA主要在垂体和脑表达,而在心、胸腺、肺、肾上腺、小肠、脾脏、胰腺和肾仅有微量表达,在肝脏、脂肪、骨骼肌、胃、甲状腺、唾液腺、膀胱和皮肤未发现表达;而非功能性GHS-R1 $\beta$  mRNA在组织器官中广泛表达<sup>[3]</sup>。

## 2 ghrelin 的特点

Ghrelin是1999年被Kojima等<sup>[4]</sup>利用免疫组织化学方法在小鼠胃中发现的GHS-R的内源性配体。ghrelin由28个氨基酸组成,其第3位丝氨酸残基上有1个n-辛酰基(n-octanoyl group);该辛酰基对维持ghrelin的生物活性是必需的。ghrelin的类似物des-Gln14-ghrelin是GHS-R的第2个内源性配体,含有27个氨基酸,其14位上少1个谷氨酰胺<sup>[5]</sup>。通过已完成的人和大鼠的ghrelin cDNA克隆可知,人及大鼠的ghrelin仅在11,12位上差2个氨基酸,两者cDNA同源并且在进化上高度保守;推测ghrelin及其受体在生物体中可能起着非常重要的功能作用<sup>[6]</sup>。

ghrelin主要在胃中合成。原位杂交表明,ghrelin mRNA主要存在于胃泌腺体的颈部和基部,其在胃底部

收稿日期:2007-03-09;

修订日期:2007-06-18。

**作者简介:**邱文才,男,上海人,上海交通大学附属第六人民医院博士,主要从事胃肠动力方面的研究。

**通讯作者:**郑起 E-mail: sh6\_zhengqi@126.com

并不与嗜铬粒多肽、5-羟色胺及生长抑素共存,而是仅限于胃部分泌腺的X/A样内分泌细胞。因此 ghrelin 细胞实际为X/A样内分泌细胞。胃大部切除术后,血浆 ghrelin 水平下降65%~80%,也说明 ghrelin 主要由胃产生<sup>[7]</sup>。在大鼠中 ghrelin 主要表达于胃黏膜层,且其浓度沿胃肠道由近及远逐渐降低。ghrelin 免疫活性细胞广泛分布于大鼠泌酸腺的颈部及基底底部,但在幽门腺含量极少。ghrelin 还分布于人体多种组织器官,包括心脏、胃肠道、胰腺、肾脏、胎盘、睾丸、下丘脑和垂体等,但仍以胃组织含量最高,约占全身的20%。说明 ghrelin 在胃肠功能的调节上具有重要意义<sup>[8]</sup>。

### 3 GHS-R 和 ghrelin 与胃肠运动

#### 3.1 对离体胃肠平滑肌条的作用

胃肠运动是由胃肠管壁的平滑肌有规律的收缩和舒张完成的。Dass 等<sup>[9]</sup>探讨了 ghrelin 对大鼠离体胃和结肠环形肌条电刺激(electrical field stimulation, EFS)引起的神经介导反应的影响,在大鼠胃环形肌, ghrelin (0.1~10 μmol/L)对平滑肌张力无影响,但呈浓度依赖性增强兴奋性神经刺激引起的肌肉收缩幅度。相似条件下, ghrelin 对大鼠远端结肠环形肌条无作用。Kitazawa 等<sup>[10]</sup>发现, ghrelin 及其合成肽生长激素释放肽6(growth hormone releasing peptide-6, GHRP-6)能有效地增强 EFS 诱导小鼠胃底肌条的胆碱能反应,增强兴奋性神经刺激引起的肌肉收缩幅度。表明 ghrelin 具有明显促进胃肠离体肌条动力的活性。

#### 3.2 对胃肠排空和运转的作用

Masuda 等<sup>[11]</sup>的研究显示小鼠静脉内注射 ghrelin 后呈剂量依赖性促进胃排空,注射阿托品和迷走神经切断术可以阻断这种效应。Asakawa 等<sup>[12]</sup>观察到腹膜内或心室内给予 ghrelin,可使大鼠摄食后1h和2h的食物残留量减少,表明 ghrelin 可以加快胃排空。Trudel 等<sup>[13]</sup>发现 ghrelin 可显著增强小鼠的胃排空,使胃术后肠梗阻得到恢复,并可加强小肠的转运,但对结肠作用不明显。Dornonville 等<sup>[14]</sup>观

察了 ghrelin, des-Gln14-ghrelin, des-octanoyl ghrelin 对小鼠胃排空的影响,结果表明, ghrelin, des-Gln14-ghrelin 均呈剂量依赖性促进胃排空,而 des-octanoyl ghrelin 无此作用。C-末端剪切的 ghrelin 片段也有作用,但明显弱于 ghrelin 本身。ghrelin 和 des-Gln14-ghrelin 还可促进小鼠小肠排空,并有效缓解手术后引起的肠麻痹。Depoortere 等<sup>[15]</sup>表明, ghrelin 和 GHRP-6 均可加快小鼠和大鼠的胃排空, ghrelin 的刺激作用较 GHRP-6 更强,且前者的作用呈剂量依赖性。然而也有相反的研究结果。De Smet 等<sup>[16]</sup>应用 ghrelin 基因敲除小鼠 ghrelin (-/-)模型,观察到 ghrelin 对胃排空无影响,外源性 ghrelin 引起胃排空加速的铃形剂量效应曲线在 ghrelin (+/+ )和 ghrelin (-/-)小鼠实验中并无变化。因而认为 ghrelin 并不是一种必需的胃排空调节因素。

#### 3.3 对消化间期移行性复合运动(MMC)的调控作用

空腹状态下,胃肠道不是静止不动的,胃肠道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(interdigestive migrating motor complex, MMC)。ghrelin 能诱导 MMC。Edholm 等<sup>[17]</sup>观察到, ghrelin 呈剂量依赖性缩短大鼠小肠 MMC 周期;注射 ghrelin 期间,十二指肠 MMC 间期从(17.2 ± 2.0) min 下降至(9.9 ± 0.8) min,而空肠 MMC 间期从(17.5 ± 2.2) min 下降至(10 ± 0.8) min。Tack 等<sup>[18]</sup>研究显示 ghrelin 对人 MMC 的影响表现在 MMCIII 相出现后 20 min,分别静脉注射生理盐水或 ghrelin 40 μg,所有受试者均记录到自发出现的 MMCIII 相;给予 ghrelin 后胃 MMCIII 相明显缩短[(12 ± 3) vs (95 ± 13), P < 0.001]。因而认为, ghrelin 能诱导人胃不成熟的 MMCIII 相。

### 4 ghrelin 和 GHS-R 影响胃肠运动的机制

Tebbe 等<sup>[19]</sup>利用显微注射技术将 ghrelin 注入室旁核(PVN),发现其可显著加快结肠推进性活动;结肠转运时间由(312 ± 7) min 下降到

(198 ± 12) min。同时将神经肽 Y1 受体拮抗剂 BIBP-3226 或非选择性的促肾上腺激素释放因子(CRF)1受体拮抗剂 atressin 注射到 PVN,可以消除 ghrelin 促进结肠推进的作用。说明 ghrelin 在下丘脑 PVN 通过神经肽 Y1 受体和 CRF1 受体发挥胃肠动力的中枢调节作用。

ghrelin 由胃分泌后,直接进入血液循环,在下丘脑弓状核与 GHS-R1a 结合后刺激 NPY/AgRP 神经元合成神经肽 Y(NPY)和 agouti 基因相关蛋白(AgRP),从而发挥加强胃动力,促进食欲,增加体重等生物学效应。NPY 和 AgRP 是两种重要的可以刺激食欲的肽类物质,主要由下丘脑 ARC 合成。NPY 与其受体 Y2 结合后可发挥胃肠道动力作用,与 Y1 和 Y5 受体结合后发挥促进食欲作用。AgRP 是 132 个氨基酸组成的肽类物质,同样有刺激食欲、减少能量消耗、促进动物胃肠动力等作用<sup>[20]</sup>。

ghrelin 通过迷走和非迷走神经介导机制影响胃肠动力。在迷走传入神经元上分布有 ghrelin 受体,这可能是 ghrelin 信号和迷走传入神经活动相互作用的基础。迷走神经切断后可阻断 ghrelin 脑室注射对禁食期胃肠运动的作用,而对静脉注射的作用则无影响。提示中枢通路受阻后, ghrelin 通过外周通路(肠肌丛)发挥作用。

Dass 等<sup>[9]</sup>发现, GHSR 免疫反应阳性可在大鼠胃和结肠的神经细胞上表达,在平滑肌细胞和上皮细胞则无表达;提示 ghrelin 可能通过肠神经系统发挥作用。Xu 等<sup>[21]</sup>分离豚鼠的肠神经元,证实其中有 motilin 和 ghrelin 及其受体存在。Fukuda 等<sup>[22]</sup>发现辣椒素能阻断 ghrelin 的促胃肠运动作用,提示 ghrelin 通过肠神经通路及对辣椒素敏感的感觉传入神经元调节胃肠运动。

### 5 ghrelin 和 GHS-R 对治疗胃肠动力障碍的前景

腹部手术过程中对腹腔脏器的操作可导致消化动力的减弱,抑制胃排空和消化道动力,消化道症状可以持续很长时间,严重影响患者生活质量。红霉素、胃动素等药物对于这类患者的治疗效果都不甚满意。ghrelin

是动物实验中改善术后肠麻痹最为有效的药物,若对此进一步研究,将有助于证实 ghrelin 是否可以帮助预防腹部手术后肠麻痹的发生和促进胃肠动力的早期恢复。

胃轻瘫与许多疾病相关,最常见的病因是糖尿病,半数的1型或2型糖尿病患者存在胃排空延迟。普遍认为糖尿病胃轻瘫主要与自主神经病变有关,胃动素和红霉素可以通过直接作用于胃肌层而加快胃排空。ghrelin 可通过中枢和外周神经促进胃肠动力。故认为 ghrelin 将是极具潜力的治疗胃轻瘫的药物。Murray 等<sup>[23]</sup>进行了一项随机、双盲、交叉试验,发现 ghrelin 增强糖尿病胃轻瘫患者的胃排空,认为 ghrelin 及其类似物将成为一类新的胃动力促进剂。

功能性胃肠病(FD)与胃肠动力改变和神经感觉异常密切相关。Shinomiya 等<sup>[24]</sup>的研究发现,女性 FD 患者血浆 n-octanoyl ghrelin 水平随 FD 主观症状的加重而升高。这说明 n-octanoyl ghrelin 在 FD 病理生理学方面起着重要作用。ghrelin 对胃肠运动障碍疾病(功能性消化不良、肠易激综合征)的作用还有待进一步研究。

自 GHS-R 及其内源性配体 ghrelin 被发现以来,其胃肠运动影响及机制的研究给胃肠道动力相关性疾病的治疗开拓了新的研究方向,提供了极具潜力的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] Palyha OC, Feighner SD, Tan CP, *et al.* Ligand activation domain of human orphan growth hormone(GH) secretagogue receptor(GHS-R) conserved from pufferfish to humans [J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(1):160-169.
- [2] Sun Y, Garcia JM, Smith RG. Ghrelin and growth hormone secretagogue receptor expression in mice during aging [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(3):1323-1329.
- [3] Papotti M, Ghe C, Cassoni P, *et al.* Growth hormone secretagogue binding sites in periphera human tissues [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(2):3803-3807.
- [4] Kojima M, Hosoda H, Date Y, *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach [J]. *Nature*, 1999, 402(4):656-660.
- [5] Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, *et al.* Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide ingastrointestinal tissue [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(2):909-913.
- [6] Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin: a step forward in the understanding of somatotroph cell fuction and growth regulation [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142(1):413-417.
- [7] Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, *et al.* Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10):4753-4758.
- [8] Locatelli V, Bresciani E, Bulgarelli I, *et al.* Ghrelin in gastroenteric pathophysiology [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(1):843-848.
- [9] Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, *et al.* Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin [J]. *Neuroscience*, 2003, 120(1):443-453.
- [10] Kitazawa T, De Smet B, Verbeke K, *et al.* Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice in vivo and in vitro [J]. *Gut*, 2005, 54(4):1078-1084.
- [11] Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, *et al.* Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276(3):905-908.
- [12] Asakawa A, Inui A, Kaga T, *et al.* Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2):337-345.
- [13] Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, *et al.* Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(6):948-952.
- [14] Dornonville C, Lindstrom E, Norlen P, *et al.* Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells [J]. *Regul Pept*, 2004, 120(4):23-32.
- [15] Depoortere I, De Winter B, Thijs, *et al.* Comparison of the gastroprokinetic effects of ghrelin, GHRP-6 and motilin in rats in vivo and in vitro [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 515(1-3):160-168.
- [16] De Smet B, Depoortere I, Moechars D, *et al.* Energy homeostasis and gastric emptying in ghrelin knockout mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(3):431-439.
- [17] Edholm T, Levin F, Hellstrom PM, *et al.* Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons [J]. *Regul Pept*, 2004, 121(7):25-30.
- [18] Tack J, Depoortere I, Bisschops R, *et al.* Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans [J]. *Gut*, 2006, 55(3):327-333.
- [19] Tebbe JJ, Mrona S, Tebbe CG, *et al.* Ghrelin-induced stimulation of colonic propulsion is dependent on hypothalamic neuropeptide Y1-and corticotrophin-releasing factor 1 receptor activation [J]. *Neuroendocrinol*, 2005, 17(9):570-576.
- [20] Chen CY, Inui A, Asakawa A, *et al.* Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(6):8-25.
- [21] Xu L, Depoortere I, Tomasetto C, Zandeck M, *et al.* Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus [J]. *Regul Pept*, 2005, 124(7):119-125.
- [22] Fukuda H, Mizuta Y, Isomoto H, *et al.* Ghrelin enhances gastric motility through direct stimulation of intrinsic neural pathways and capsaicin-sensitive afferent neurons in rats [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39(12):1209-1214.
- [23] Murray CD, Martin NM, Patterson M, *et al.* Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study [J]. *Gut*, 2005, 54(12):1693-1698.
- [24] Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, *et al.* Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(6):648-653.