

会员登录

用户名:   
密码:   
验证码:  6148

登陆 注册

相关文章

- 霉菌毒素的互作效应
- 中草药合剂“毒菌杀”对感染...
- 中草药饲料的主要功用及其对...
- 色氨酸的酶法生产
- 甲鱼配合料使用误区多
- 疯牛病与饲料安全
- 木聚糖酶的作用机理及其在养...
- 缓解奶牛热应激的措施
- 肠道益生菌的免疫调节作用
- 饲用木聚糖酶、β-葡聚糖酶的...
- 益生菌在动物生产中的应用
- 秸秆开发利用研究进展
- 饲料纤维素酶研究进展与应用...
- 水产饲料的合理选用及保存
- 锌调控基因表达分子机制的研...
- 水产动物诱食剂的研究进展
- 欧洲鳗鲡的加工技术
- 产蛋鸡在产蛋高峰前期日粮中...
- 益生菌在水产动物应用中肠道...
- 如皋市发展都市观赏渔业对策...
- 龟鱼混养新技术
- 凯氏定氮仪碱泵系统的改装
- 日粮添加脂肪对牛奶产量及品...
- 生物蛋白粉替代血浆蛋白粉对...
- 对做大做强我国西部地区生猪...
- 饲料原料安全性的现状及对策...
- 畜禽用药时的饲料要求
- 微量元素铬在动物营养上的研...
- 花鲈的营养需求研究进展
- 富含γ-亚麻酸的真菌油脂提...
- 毛皮质量与营养调控
- 蜂花粉在水产养殖中的应用和...
- 翘嘴红鲌的营养研究进展
- 硒对动物免疫功能的影响
- 寡糖饲料添加剂在水产养殖中...
- 对目前国内蛋白质饲料资源开...
- 饲料厂工艺设计的研究
- 应用酶制剂在畜禽饲料中的使...
- 大豆磷脂在水产生产中的应用...
- 核酸营养与免疫作用的研究进...



胃肠肽 Ghrelin及其生理功能

作者:陈晓春

期号:网络刊物

Ghrelin 是一种生长激素释放促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHSR) 的内源性配体, 1999 年由 Kojima 等 [1] 从大鼠胃组织中发现的含 28 个氨基酸的内源性多肽。由于具有强效的促 GH 释放功能, 因此被命名为 Ghrelin (“ghre” 在印欧语系中作词根意为 “grow”)。Ghrelin 不仅能有效促进生长激素 (GH) 分泌, 还在调节进食、能量平衡、胃肠功能、心血管系统等方面发挥重要作用。

1 Ghrelin 的结构

人和大鼠的 Ghrelin 前体 (preproGhrelin) 均由 117 个氨基酸组成, Ghrelin 前体 N 端的前 23 个氨基酸残基为信号肽, 第 24 ~ 52 位为 Ghrelin 的氨基酸序列。人 Ghrelin 氨基酸序列为 GSSFLSPEHQVQQRKESKPPAKLQPR, 大鼠 Ghrelin 氨基酸序列为 GSSFLSPEHQVQQRKESKPPAKLQPR, 人和大鼠仅第 11, 12 位氨基酸两个氨基酸残基不同, 表现出种属间的高度保守性。[1]。Ghrelin 的第 3 位丝氨酸 N 端乙酰基化, 形成 Ghrelin 的特征性结构, 对其生物活性具有重要作用。去乙酰基化 Ghrelin 为 Ghrelin 在组织中的另一种存在方式, 没有生物学活性 [1]。最近又纯化出了第二种 GHSR 内源性配体, 称之为 des - Gln14 - Ghrelin, 它除了 14 位上是谷氨酰胺 (glutamine) 外, 在其它氨基酸顺序和生物学活性与 Ghrelin 是一致的 [2]。

2 Ghrelin 及受体在组织中的分布

Ghrelin 在胃肠道和中枢神经系统均有分布, 属于一种脑肠肽。Ghrelin 主要由胃分泌。原位杂交表明 Ghrelin 的 mRNA 存在于泌酸腺体的颈部和基部, 并证明 Ghrelin 细胞是内分泌腺细胞 [1]。从胃到结肠均有 Ghrelin 存在, 而以胃底的浓度最高。除胃、肠道外, Ghrelin 还存在于: 胰腺、肾脏、胎盘、睾丸、下丘脑、脑垂体等组织中, 循环中的 Ghrelin 主要来源于胃, 胃组织中浓度最高, 约占全身的 20 % 左右。胃切除手术后, Ghrelin 水平明显下降 [3]。Ghrelin 在血浆和组织中的浓度有所不同。如在胃及小肠中浓度是肾脏的 140 倍, 而在肾脏局部组织中的浓度又是血浆中的数倍, 提示它可能通过自分泌和旁分泌在局部发挥作用 [4, 5]。

GHSR 广泛分布于中枢神经系统及外周组织。胃肠道 GHSR 活性最高。中枢神经系统、小鼠肾、大鼠睾丸、人免疫细胞及生长激素瘤等神经内分泌肿瘤内也有 GHSR 的表达。GHSR 的氨基酸序列在人、大鼠、小鼠、猪等物种高度保守。

3 Ghrelin 的生物学作用及机制

3.1 促进生长激素释放 Ghrelin 是目前为止除了生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH) 和生长抑素 (somatostatin, SS) 外, 第三个调节腺垂体 GH 分泌的内源性物质。体内、体外实验都证明酰化的 Ghrelin Ghrelin 可使循环中 GH 迅速、显著而持久地增加, 甚至比 GHRH 的作用还强 [6]。Ghrelin 可促进体外培养垂体细胞释放 GH, Ghrelin 和 GHRH 引起培养垂体细胞分泌 GH 半数有效浓度 (EC50) 分别为  $2.18 \times 10^{-6}$  和  $0.6 \times 10^{-6}$  mmol/L [1]。用自由活动大鼠研究发现, 不同剂量 Ghrelin (3、12、60 nmol/kg) 都可血浆 GH 水平均可呈剂量依赖性升高。虽然 3 nmol/kg Ghrelin 与 3 nmol/kg GHRH 对 GH 促分泌作用相似, 但 12 nmol/kg Ghrelin 远比同剂量 GHRH 的促进 GH 分泌作用强 [7]。说明在体内 Ghrelin 的促进 GH 释放的作用明显大于 GHRH, Ghrelin 可能通过与 GHRH 不同的机制更有效的调节 GH 释放, 是体内调控 GH 分泌的又一个重要因素。Wren 等其他一些学者的研究也支持这一结果 [8]。

Ghrelin 能促进 GH 释放, 不能刺激 GH 合成。Ghrelin 通过与下丘脑、垂体的受体相互作用, 促进 GH 释放, 并与 GHRH 神经元表面的 GHSR 结合, 放大 GHRH 的作用, 协同促进 GH 释放 [9]。研究发现, Ghrelin 对生长激素细胞的分化和功能可能有一定作用。Ghrelin 与 GHRH 及生长抑素 (SS) 共同参与调节 GH 的分泌。据推测, Ghrelin 可能作用于一个不同于 GHRH 和 SS 的特殊调节系统, 可能是直接促进 GH 的释放或抑制内源性 GH 释放抑制因子 (SRIF) 的释放。但 Ghrelin 的这种作用可能需要完整的 GHRH 轴的存在 [10]。Ghrelin 还可以促进促肾上腺皮质激素 (ACTH)、肾上腺皮质激素 (cortisol)、催乳素 (PRL) 的释放, 但对黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、促甲状腺素 (TSH) 无促释放作用 [11]。这提示 Ghrelin 的作用具有特异性。Ghrelin 的发现被看成 GH 研究领域中的一个里程碑, 它证明了在 GH 分泌调控中 GHS-GHSR 信号系统的存在, Ghrelin 和下丘脑分泌的 GHRH、生长抑制一起参与了对垂体生长激素细胞分泌 GH 的调节。

3.2 增加食欲、调节能量代谢 Ghrelin 主要由胃分泌, 联系胃肠道、垂体和下丘脑, 发挥对能量平衡的调节作用, 是促进进食的脑肠肽。下丘脑神经肽 Y (hypothalamic neuro peptide Y, NPY) 系统是一个重要的调节能量平衡机制, 本身可以增加摄入减少能量消耗。Ghrelin 可增加 NPY 表达, 后者进而作用于 Y(1) 受体而增加食物摄入, 减少能量消耗。实验显示经中枢给予大鼠 Ghrelin 500 ng 后, 下丘脑 NPY 的 mRNA 水平上升了大约 160 % [14]。经中枢给予大鼠 Ghrelin 3 nmol (9.9 μg) 增加摄食的作用几乎等同于 5 nmol NPY 的作用 [12]。同时还发现 NPY 的抗体或拮抗物可以降低 Ghrelin 增加摄食的作用 [13]。NPY 的 Y1 受体拮抗剂也可以抑制 Ghrelin 增加摄食的作用, 提示 Ghrelin 可能通过 NPY 及 Y1 受体影响摄食 [14]。

Leptin 是由脂肪细胞分泌的一种多肽激素, 其血清浓度和皮下脂肪量相关, 其作用为降低食欲, 增加能量消耗。Ghrelin 则是被发现的一个与 Leptin 作用相反的增加摄食和脂肪沉积的外周激素/ 信号。大量动物试验表明, Ghrelin 参与了机体能量平衡的调节。如在肥胖者中 Leptin 血浆升高的同时, Ghrelin 下降。实验显示, 使用 Leptin 可降低 Ghrelin 的血浆浓度, 并减弱其作用 [15]。Ghrelin 可能直接作用于下丘脑弓状核, 后者是动物摄食中枢的所在。下丘脑切除后, Ghrelin 诱导的正性能量平衡作用被阻断。有作者提出在下丘脑胃之间存在反馈调节系统, 而 Ghrelin 扮演着系统中重要的信使角色 [16, 17]。Leptin 的饱感作用可通过脑室内注射 ghrelin 来消除, 而且研究表明 50 % 以上的 leptin 受体 mRNA 在下丘脑弓状核的 NPY 神经元中表达, 而 GHS - R mRNA 也大部分在这里表达, 这提示 Ghrelin 和 leptin 可能作用于相同的 NPY 神经元, 一起调控 NPY 的合成, 两者可能都通过 NPY 途径起作用, 因此 ghrelin 对 leptin 的饱感拮抗效应可能是由于激活 Y1 受体增进食欲而引起的。

动物试验中发现, Ghrelin 或其受体激动剂 GHRP 能刺激下丘脑弓状核细胞 c2Fos 的表达 [18], 并使下丘脑 NPY 和 agouti 基因相关蛋白 (agouti gene-related protein, AGRP) 表达增加。NPY 或 AGRP 拮抗剂能使注射 Ghrelin 后产生的增食欲作用减弱 [13]。也有试验显示给缺乏 NPY 的小鼠注射 Ghrelin 后也可引起摄食量增加。以上发现表明 Ghrelin 的增食欲作用至少部分是通过激活下丘脑弓状核细胞的 NPY/ AGRP 神经元介导的。Furuse 等 [19] 研究发现, 给雏鸡脑室内注射 Ghrelin 却可以抑制雏鸡食物的摄入, 呈剂量依赖性, 推测 Ghrelin 对鸡的作用机制可能不同于哺乳动物。

3、对胃肠道功能的影响 作为一个胃肠激素, Ghrelin 有促进胃肠功能作用。Ghrelin 在外周和中枢参与对胃肠生理活动的调节。Ghrelin 呈剂量依赖性增强胃肠道活动, 增加胃酸分泌。给大鼠静脉注射 Ghrelin (0.8 ~ 20 mg/Pkg) 20 min 后胃酸分泌达到高峰, 50 min 时基本恢复, 产生的最大效应相当于组胺 (3 mg/Pkg) 刺激的胃酸分泌。该作用可以被阿托品或切

- 矿物质的营养功能及家畜对其...
- 油葵在畜牧业中的应用研究
- 添加不同水平苜蓿草粉对肉仔...
- 动物性食品中兽药残留对人体...
- 大豆磷脂在养禽业中的应用
- 饲料酵母在水产养殖中的应用...
- 共轭亚油酸作为饲料添加剂的...
- 维生素D3在动物生产中的研究...
- 生物素的生物学功能及其应用...
- 微量元素氨基酸螯合物在养鸡...
- 植酸酶在环境保护中的作用
- 硒的营养功能及在畜禽生产中...
- 中草药饲料添加剂的研究进展...

除双侧迷走神经节而去,但是不能被组胺受体(H2R)拮抗剂(法莫替丁)阻断。说明Ghrelin对胃肠道的作用并不依赖于GH的释放,可能通过与周围和/或中枢GHSR结合兴奋迷走神经而发挥作用。Sibilia等[20]报道Ghrelin具有中枢性保护胃黏膜作用。在小鼠模型中,使用Ghrelin可有效的控制由酒精引起胃溃疡,并呈剂量相关。此过程受到内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)调节,并需要完整的感觉神经纤维[21]。对于进食异常或手术后胃肠功能恢复缓慢的病人,Ghrelin将可能成为一个有效的治疗手段。

3.4 对心血管系统的影响 大鼠的主动脉、左心房和左心室均有GHSR基因的表达。给慢性心衰大鼠皮下注射Ghrelin可改善其心肌功能,表现为心输出量增加,左心室内压力最大变化率增加,增加室壁的厚度,抑制了心室的肌源性扩张[22]。给人静脉注射Ghrelin可以明显降低平均动脉压,并能有效地增加心脏指数和每搏输出量。并认为Ghrelin的这些心血管作用的机制是不依赖于GH的[23]。

5、其它作用 有研究报道,部分神经内分泌肿瘤,如胰岛细胞瘤、前列腺癌、甲状腺癌和胃肠道类癌细胞中Ghrelin和GHSR水平升高,提示Ghrelin的内分泌机制在肿瘤发病中可能的作用。由于Ghrelin在改善食欲、调节能量平衡方面的作用,有关Ghrelin纠正肿瘤导致的能量负平衡方面亦有报道。

4 在动物生产中的意义 Ghrelin是新发现的一种脑肠肽,随着对Ghrelin结构和功能研究的深入,Ghrelin在生理作用机制及其可能的临床意义将逐渐被阐明。在畜牧业上,如何有效的提高动物增重及采食量是动物营养学者所关心的问题,动物常常存在采食不足的问题,特别是刚断奶的仔猪,而胃肠道和下丘脑产生Ghrelin能促进生长激素释放、有效地调节食欲和能量平衡的作用,Ghrelin与瘦素、NPY及其他神经内分泌激素之间的关系有待进一步研究。

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. Purification and characterization of rat des - Gln14 - Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor [J]. J Biol Chem, 2000, 275(29) :21995 - 22000.
- 3、Moller N, Nygren J, Hansen TK, et al. Splanchnic release of Ghrelin in humans. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 :850-852.
- 4、Peino R, Baldelli R, Rodriguez Garcia J, et al. Ghrelin induced growth hormone secretion in humans[J]. Eur J Endocrinol, 2000, 143 :R112R14.
- 5、Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, Ghrelin[J]. FEBS Lett, 2000, 486 :213-216.
- 6、Dieguez C, Casanueva F F. Ghrelin: a step forward in the understanding of somatotroph cell function and growth regulation[J]. Eur J Endocrinol, 2000, 142 :413-417.
- 7、Seoane LM, Tovar S, Baldelli R, et al. Ghrelin elicits a marked stimulatory effect on GH secretion in freely - moving rats[J]. Eur J Endocrinol, 2000, 143(5) :R7 - R9.
- 8、Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that function in growth hormone release[J]. Science, 1996, 273(5277) : 974 - 977.
- 9、Arvat E, Maccario M, Vito LD, et al. Endocrine activities of Ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH2releasing hormone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86 (3) : 1169-1174.
- 10、Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Central effects of a novel acylated peptide, Ghrelin, on growth hormone release in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 275 :477-480.
- 11、Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 :4908-4911.
- 12、Wren A M, Small C J, Ward H L, et al. The novel hypothalamic peptide Ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion [J]. Endocrinology, 2000, 141 : 4325-4328.
- 13、Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for Ghrelin in the central regulation of feeding [J]. Nature, 2001, 409 :194-198.
- 14、Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide YPY1 receptor pathway [J]. Diabetes, 2001, 50 :2272232.
- 15、Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. Gastroenterology, 2001, 120 :337-345.
- 16、Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. Curr Opin Pharmacol, 2002, 2 :665-668.
- 17、Tschop M, Flora DB, Mayer JP, et al. Hypophysectomy prevents Ghrelin-induced adiposity and increases gastric Ghrelin secretion in rats. Obes Res, 2002, 10 :991-999.
- 18、Lee HM, Wang G, Englander EW, et al. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. Endocrinology, 2002, 143 :185-190.
- 19、Furuse M, Tachibana T, Ohgushi A, et al. Intracerebroventricular injection of Ghrelin and growth hormone releasing factor inhibits food intake in neonatal chicks[J]. Neurosci Lett, 2001, 301 (2) :123 - 126.
- 20、Sibilia V, Rindi G, Pagani F, et al. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats : studies on the mechanisms of action. Endocrinology, 2003, 144 :353-359.
- 21、Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in Ghrelin2induced feeding and growth hormone secretion in rats. Gastroenterology, 2002, 123 :1120-1128.
- 22、Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Chronic administration of Ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure [J]. Circulation, 2001, 104(12) :1430 - 1435.
- 23、Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human Ghrelin in healthy volunteers [J]. Am J Physiol Regul Inter Comp, 2001, 280 (5) : R1483 -1487.

合作伙伴

...评论...

- 也修改了些哈，呵呵 2005-12-6 (发布人：力量)
- 抄袭高庆的，见西部饲料 2005-12-6 (发布人：力量)

发表  
评论

\*40字以内

提交

重置

[关于我们](#) | [网站导航](#) | [友情连接](#) | [联系我们](#) | [会员须知](#) | [广告服务](#) | [服务条款](#)

版权所有:饲料工业杂志社 Copyright © [Http://www.feedindustry.com.cn](http://www.feedindustry.com.cn) 2004-2005 All Rights 辽ICP备05006846号

饲料工业杂志社地址：沈阳市皇姑区金沙江街16号6门 邮编：110036 投稿:E-mail:tg@feedindustry.com.cn 广告:E-mail:ggb@feedindustry.com.cn

编辑一部：(024) 86391926 (传真) 编辑二部：(024) 86391925 (传真) 网络部、发行部：(024) 86391237 总编室：(024) 86391923 (传真)