世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2006年8月18日; 14(23): 2329-2331
ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

REVIEW

Ghrelin与胃肠运动

余 跃, 王巧民

余跃, 王巧民,

通讯作者: 余跃, 230001, 安徽省合肥市, 安徽医科大学附属省立医院, 安徽省立医院消化内科. yuyuemd@yahoo.com.cn
电话: 0551-2283380
收稿日期: 2006-05-20 接受日期: 2006-07-19

摘要

(、
) ,
、 、 、 、 、
, .
Ghrelin (GHSs)
. , Ghrelin
、
, 、
. Ghrelin
.

关键词: Ghrelin; 胃肠运动

余跃, 王巧民. Ghrelin与胃肠运动. 世界华人消化杂志 2006;14(23):2329-2331
h p://www.wjgne .com/1009-3079/14/2329.a p

0 引言

Ghrelin是1999年Kojima *et al*[1]发现的第一个生长激素促分泌剂(GHSs)受体(growth-hormone secretagogue receptor, GHS-R)的内源性配体, 是由28个氨基酸组成的小分子多肽. 研究表明, Ghrelin除在摄食与能量代谢、心血管功能等方面具有调节作用外, 还具有控制胃酸分泌、调节胃肠动力和胃黏膜保护作用. 本文就Ghrelin对胃肠运动的调节进行综述.

1 Ghrelin及其受体

Ghrelin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、下丘脑和脑垂体等, 其中以胃组织中含量最高, 约占全身的20%左右, 说明Ghrelin在胃肠功能的调节上具有重要意义[2]. Ghrelin主要位于胃泌酸腺体的中部, 在人类这些泌酸腺体以P/D1颗粒为特征, 而在啮齿动物则以X/A样颗粒为特征. 胃泌酸黏膜层中, Northern blot分析显示有大量Ghrelin的mRNA, 免疫细胞化学研究证明, 有大量Ghrelin免疫阳性的内分泌样细胞存在[3]. Ghrelin受体(GHS-R)不仅分布于中枢, 而且在大部分外周组织都有分布. 人和大鼠胃结肠组织神经元胞体和纤维、胃腺相关细胞、公认的肠内分泌细胞和/或肥大细胞中均表达GHS-R免疫反应性, 平滑肌细胞和上皮细胞不表达GHS-R免疫反应性, 且只有大鼠与肌肉相关神经纤维上表达GHS-R免疫反应性[4]. 原位杂交研究显示, GHS-R与NPY共存于下丘脑弓状核[5], GHS-R mRNA存在于迷走传入神经元上[6]. Xu *et al*[7]还观察到GHS-R mRNA存在于肠壁和肠肌丛神经元上, 且GHS-R与ChAT阳性神经元共存于豚鼠肠肌间神经丛.

GHS-R有1α, 1β 2种亚型. GHS的促分泌效应主要是通过与1α型GHS-R结合而发挥的. 研究表明, Ghrelin的功能性受体GHS-R1α mRNA主要在垂体表达, 在下丘脑弓状核、腹内侧核、漏斗核也有表达, 而在甲状腺、胰腺、脾脏、脂肪组织及肾上腺表达水平很低, 而非功能性GHS-R1β mRNA在组织器官中广泛表达[8].

2 Ghrelin的作用

2.1 胃肠运动是由消化道管壁的平滑肌有规律的收缩和舒张完成的. Dass *et al*[4]探讨了Ghrelin对人和大鼠离体胃和结肠环行肌条电刺激(electrical field stimulation, EFS)引起的神经介导反应的影响. 在大鼠胃环行肌, 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对大鼠远端结肠和人升结肠和乙状结肠无作用. Kitazawa *et al*[9]也发现Ghrelin及其合成肽(growth hormone releasing peptide, GHRP-6)和非肽GHS-R拟似剂capromorelin能有效地增强EFS诱导小鼠胃底肌条的胆碱能反应. 研究表明, Ghrelin具有明显促进胃动力活性.

2.2 动物研究表明, 除

应用要点

Ghrelin
、
、
，
，
.

了增加摄食外, Ghrelin能促进胃排空、刺激大鼠小肠动力[10], 但似乎对结肠动力无影响[4]. Masuda *et al*[11]发现乌拉坦麻醉大鼠iv Ghrelin (0.8-20 μg/kg)呈剂量依赖性促进胃排空. Levin *et al*[12]给大鼠灌注含^{51}Cr的聚乙二醇4000或含^{51}Cr的液体营养餐. 结果发现在iv Ghrelin 20 min后, Ghrelin对营养性液体的胃排空无影响, 但显著促进了非营养性液体的胃排空. 给大鼠iv Ghrelin, 胃排空和小肠对流质饮食的转运加快, 并可逆转手术后肠梗阻[13]. Dornonville *et al*[14]观察了Ghrelin, des-Gln14-ghrelin, des-octanoyl ghrelin, Ghrelin -18, -10, -5对小鼠胃排空影响. 结果表明, Ghrelin, des-Gln14-ghrelin剂量依赖性促进胃排空, 而des-octanoyl ghrelin无作用. C-末端剪切的Ghrelin片段也有作用, 但明显弱于Ghrelin本身. 给小鼠icv或ip Ghrelin, 胃排空速率显著增加[5]. 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梗阻, 而此过程中大剂量胃动素无效. Murray *et al*[15]观察了外源性Ghrelin对糖尿病胃轻瘫患者胃排空的影响. 在Ghrelin注入90 min时, 血浆Ghrelin水平达到峰值, 且与生长激素血浆峰值相对应. Ghrelin使10个患者中的7人胃排空增快(30%±6% *vs* 43%±5%, $P<0.05$), 受损的迷走神经张力与餐后胰多肽峰值负相关, 但与胃排空率无明显关联. 因而认为Ghrelin促进DM胃轻瘫患者的胃排空, 这不依赖于迷走神经张力. 不过也有相反的研究结果, De Smet *et al*[16]应用Ghrelin基因敲除小鼠Ghrelin (-/-)模型, 观察到Ghrelin存在对胃排空无影响, 外源性Ghrelin引起胃排空加速的铃形剂量效应曲线在Ghrelin (+/+)和Ghrelin (-/-)小鼠并无变化. 因而认为Ghrelin并不是一种必须的胃排空调节因素.

2.3 MMC 胃肠空腹状态下并不是静止不动的, 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(interdigestive migrating motor complex, IMMC). 如同motilin一样, Ghrelin也能诱导MMC. Edholm *et al*[10]观察到Ghrelin剂量依赖性缩短大鼠小肠MMC周期, iv 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. 阿托品能阻断此效应. 提示Ghrelin通过胆碱能神经元刺激消化间期小肠动力. Tack *et al*[17]进一步观察了Ghrelin对人MMC的影响. 在MMCⅢ相出现后20 min, 分别iv生理盐水或Ghrelin 40 μg. 结果发现, 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, $P<0.001$). 注入Ghrelin能升高血浆胰多肽和Ghrelin水平, 但对motilin、生长抑素和胰高糖素水平无影响. 因而认为, Ghrelin能诱导人胃不成熟的MMCⅢ相, 且不是通过释放胃动素来介导的.

3 作用机制

已有文献报道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, 可能是Ghrelin信号和迷走传入神经活动相互作用的基础. icv Ghrelin可以诱导孤束核和迷走神经背核神经元的原癌基因*c-fos*表达增加, 这些核团也是中枢神经系统对胃运动调节的主要位点. iv Ghrelin可增加胃酸分泌和增强胃动力, 此效应被阿托品或双侧迷走神经切除所阻断, 但不能被组胺H_2受体拮抗剂所阻断[11]. 离体研究也发现, 除迷走神经依赖机制外, Ghrelin作用也可由ENS所介导. Ghrelin能增加大鼠胃肌条电刺激所引起的胆碱能神经效应[4,9-10]. 形态学也证实豚鼠回肠肠神经元上存在Ghrelin及其受体[7]. 还有研究表明, Ghrelin通过GHS-R1α受体活化肠肌丛神经元. 除了作用于迷走神经和肠神经元外, Ghrelin也影响了参与调节消化间期胃肠动力的血浆胃肠激素水平[18]. Chen *et al*[19]认为, 外周des-acyl Ghrelin(减慢胃排空)可透过血脑屏障直接激活脑受体, 而没有激活迷走传入途径. 大脑中的CRF_2而非CRF_1受体参与了此效应. 可见, Ghrelin及其拟似剂有可能成为治疗胃肠动力低下疾病的有效治疗手段.

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

2 Locatelli V, Bresciani E, Bulgarelli I, Rapetti D, Torsello A, Rindi G, Sibilia V, Netti C. Ghrelin in gastroenteric pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 843-848

3 Dornonville de la Cour C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D, Hakanson R. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001; 99: 141-150

4 Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, Hervieu GJ, Osbourne S, Corcoran S, Morgan M, Sanger GJ. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience* 2003; 120: 443-453

5 Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345
6 Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 1120-1128
7 Xu L, Depoortere I, Tomasetto C, Zandecki M, Tang M, Timmermans JP, Peeters TL. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept* 2005; 124: 119-125
8 Papotti M, Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3803-3807
9 Kitazawa T, De Smet B, Verbeke K, Depoortere I, Peeters TL. Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice *in vivo* and *in vitro*. *Gut* 2005; 54: 1078-1084
10 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
11 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
12 Levin F, Edholm T, Ehrstrom M, Wallin B, Schmidt PT, Kirchgessner AM, Hilsted LM, Hellstrom PM, Naslund E. Effect of peripherally administered ghrelin on gastric emptying and acid secretion in the rat. *Regul Pept* 2005; 131: 59-65
13 Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P. Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G948-952
14 Dornonville de la Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23-32
15 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
16 De Smet B, Depoortere I, Moechars D, Swennen Q, Moreaux B, Cryns K, Tack J, Buyse J, Coulie B, Peeters TL. Energy homeostasis and gastric emptying in ghrelin knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 431-439
17 Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delporte C, Coulie B, Meulemans A, Janssens J, Peeters T. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut* 2006; 55: 327-333
18 Arosio M, Ronchi CL, Gebbia C, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Peracchi M. Stimulatory effects of ghrelin on circulating somatostatin and pancreatic polypeptide levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 701-704
19 Chen CY, Inui A, Asakawa A, Fujino K, Kato I, Chen CC, Ueno N, Fujimiya M. Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterology* 2005; 129: 8-25

名词解释

1 MMC: , , , (interdigestive migrating motor complex, IMMC), MMC .

2 : .

.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第八届中西医结合实验医学研讨会

本刊讯 第八届中西医结合实验医学研讨会将于2006-10在南京举行, 现将征文通知公布如下:

1 截稿日期

2006-08-31截稿.

2 联系方式

南京中山东路305号南京军区总医院 齐名; 邮编: 210002; 电话: 025-52926620.