

# Ghrelin 基因衍生肽 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 主要功能及其分泌调节

耿春银<sup>1,2</sup>, 杨连玉<sup>3</sup>, 严昌国<sup>2</sup>, 任丽萍<sup>1</sup>, 周振明<sup>1</sup>, 孟庆翔<sup>1\*</sup>

(1. 中国农业大学动物科技学院 动物营养学国家重点实验室, 北京 100193; 2. 延边大学农学院, 延吉 133000; 3. 吉林农业大学动物科技学院, 长春 130000)

**摘要:** 除胃饥饿素(Ghrelin)外, Ghrelin 基因还能衍生出多种具有活性的产物。本文对 Ghrelin 基因衍生肽进行了介绍, 并对 2 种主要的产物去酰化胃饥饿素(Des-acyl ghrelin)和肥胖抑制素(Obestatin)的分布、主要功能及其分泌调节等内容进行了综述, 旨在为开展其在动物生产领域中的研究提供理论基础。

**关键词:** 胃饥饿素; 去酰化胃饥饿素; 肥胖抑制素

中图分类号: S852.2

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2013)06-0829-08

## The Main Function and Secretion Regulation of Des-acyl Ghrelin and Obestatin Derived from Ghrelin Gene

GENG Chun-yin<sup>1,2</sup>, YANG Lian-yu<sup>3</sup>, YAN Chang-guo<sup>2</sup>, REN Li-ping<sup>1</sup>, ZHOU Zhen-ming<sup>1</sup>, MENG Qing-xiang<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193, China; 2. Agricultural College of Yanbian University, Yanji 133000, China; 3. College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun 130000, China)

**Abstract:** Ghrelin gene can generate various bioactive molecules besides Ghrelin. In this review, not only the Ghrelin derived peptide were introduced, but the physiological functions, distributions and the factors which affect secretion of Des-acyl ghrelin and Obestatin were reviewed. This paper aimed to provide theoretical basis for future researches on Des-acyl ghrelin and Obestatin in the field of animal production.

**Key words:** Ghrelin; Des-acyl ghrelin; Obestatin

关于 Ghrelin 及其生理功能已有大量的研究报道, 它是由 28 个氨基酸(aa)组成且在第 3 位丝氨酸发生酰化的 Ghrelin(Acyl ghrelin)基因产物中最主要的一种活性形式, 由于 Ghrelin(常指 Acyl ghrelin)能促进生长激素(GH)的释放, 所以有人称之为生长素, 又因其具有强烈的诱食作用, 又被称为胃饥饿素。除生长及诱食外, Ghrelin 还具有很多生理功

能, 如调节能量平衡、刺激胃酸分泌、促进胃肠蠕动, 同时还与心脑血管、呼吸、免疫、泌乳及生殖等功能有关。随着对 Ghrelin 基因研究的深入, 发现了 Ghrelin 基因另外 2 种重要的衍生产物 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin。过去一直认为 Des-acyl ghrelin 不具生物学功能, 但近年的研究发现 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 也表现出了多种生物学功能, 并且

收稿日期: 2012-11-08

基金项目: 国家肉牛牦牛产业技术体系项目(CARS-38); 吉林省教育厅“十二五”科学技术研究项目(2012052)

作者简介: 耿春银(1980-), 男, 吉林榆树人, 博士生, 主要从事动物营养与饲料科学研究, E-mail: cygeng1011@163.com

\* 通信作者: 孟庆翔, 教授, 博士生导师, 主要从事反刍动物营养与饲料科学研究, E-mail: qxmeng@cau.edu.cn

某些功能与 Ghrelin 相反,如促生长激素释放、刺激采食等,而有些功能却与 Ghrelin 相似。这表明,Des-acyl ghrelin 和 Obestati 与 Ghrelin 之间可能存在一个新的可相互调节的内分泌体系。

本文对目前已发现的 *Ghrelin* 基因产物进行了介绍,同时对 *Ghrelin* 基因的 2 种重要产物,即 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 的组织分布、主要的生理功能及影响其分泌因素的研究进展进行了综述,旨在为全面认识 Ghrelin 及相关的内分泌体系奠定基础,同时也为在动物生产领域深入开展与其相关的研究提供思路及理论基础。

## 1 *Ghrelin* 基因的衍生产物

### 1.1 转录水平上的产物

*Ghrelin* 基因有 2 个转录起始位点,1 个位于 -80 区(即 A 起点),另 1 个位于 -555 区(即 B 起点),这样即存在 2 种不同的转录形式,研究表明,A 起点是人类 *Ghrelin* 基因的转录起始位点<sup>[1]</sup>。转录产物的不同剪接或翻译加工方式可形成多种 *Ghrelin* 基因表达产物。人类的 *Ghrelin* 基因包括 5 个外显子(Exon)和 3 个内含子(Intron),目前发现 *Ghrelin* 基因有 3 种剪接方式,第 1 种是去除了第 3 个外显子,形成 Exon-3 deleted ghrelin mRNA;第 2 种是去除了第 14 位上的谷氨酸(Gln),形成 Des-Gln14-ghrelin mRNA;第 3 种是正常的剪接形式,形成 *Ghrelin* mRNA。人类 *Ghrelin* 基因 mRNA 主要来自第一种剪接方式<sup>[2]</sup>,大鼠、小鼠和猪主要来自

第 2 种剪接方式<sup>[3]</sup>。上述形成的 3 种 *Ghrelin* 基因 mRNA 产物,经过翻译后加工可分别形成不同的 *Ghrelin* 基因产物(图 1)<sup>[4]</sup>。

### 1.2 翻译水平上的产物

现以人类的 *Ghrelin* 基因说明翻译后形成的产物情况。人类 *Ghrelin* mRNA 翻译后的前体肽长 117 个 aa,前 23 个为信号肽,其余 94 个 aa 包含成熟肽(1~28aa)及含 66 个 aa(29~94aa)的碳端(C-ghrelin)。Ghrelin 的第 1 个 aa 是甘氨酸(Gly1),最后 2 个 aa,即第 27、28 位分别为脯氨酸(Pro27)和精氨酸(Arg28)。蛋白酶水解 Ghrelin 前体蛋白位置在 C-端 Pro27 或 Arg28,分别成为含 28 个 aa 的肽(Ghrelin-28aa)或含 27 个 aa 的肽(Ghrelin-27aa),但 Ghrelin-27aa 水平很低<sup>[5]</sup>。无论是 Ghrelin-28aa 还是 Ghrelin-27aa 都经一个翻译后修饰作用,即对第 3 位丝氨酸上羟基的酰化。酰化被认为是 Ghrelin 具有生物活性的前提,辛酰基(C8:0)、癸酰基(C10:0)和癸烯基(C10:1)均可对羟基酰化,但通常发生的是辛酰化作用<sup>[5]</sup>,可使小鼠 Ghrelin 酰化的酰基转移酶于 2008 年被分离鉴定,命名为 Ghrelin-O-acyltransferase(GOAT)<sup>[6]</sup>,并且此酶主要在胃、肠和胰腺表达<sup>[7]</sup>。因此,在翻译水平上 *Ghrelin* 基因可产生 27aa 或 28aa 及由不同基因酰化所形成的多种 *Ghrelin* 基因产物。另有研究证实,66 个 aa (C-ghrelin)的全长肽也被发现,并且它还可以进一步加工缩小为 23 个 aa 组成的新肽 Obestatin<sup>[8]</sup>。

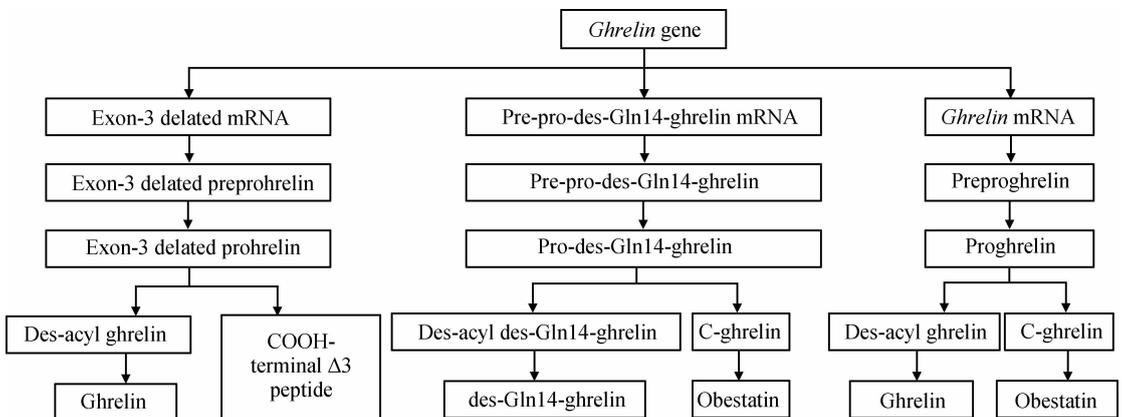


图 1 3 种主要 *Ghrelin* 基因产物的产生过程<sup>[4]</sup>

Fig. 1 The producing steps of the three major *Ghrelin* gene-derived products

综上,人类的 *Ghrelin* 基因表达产物经剪接、翻译后修饰等加工方式可形成多种 *Ghrelin* 基因产

物,可将其分为 3 类,即 Ghrelin 及类似物、C-ghrelin 及 Obestatin,这些分子形式在人类胃及血液中

均可见,但是辛酰化 Ghrelin-28aa (Octanoyl ghrelin-28aa) 和去酰化 Ghrelin-28aa (Des-acyl ghrelin-28aa) 是最主要的分子形式<sup>[5]</sup>,并且在人和动物体内去酰化的 Ghrelin 水平远高于酰化水平<sup>[4]</sup>。

## 2 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 的组织分布

### 2.1 Des-acyl ghrelin 的组织分布

目前发现 Des-acyl ghrelin 与 Ghrelin 的组织分布十分相似,对于成年的哺乳动物,含量最多的组织是胃,其次是十二指肠、空肠、回肠、盲肠和结肠<sup>[3]</sup>。但是对于胎儿,胰腺和肺是分布最多的组织<sup>[9]</sup>。除胃之外,Ghrelin 在其他组织都有一定水平的表达,这些组织包括:下丘脑、垂体、肾上腺、甲状腺、乳房、卵巢、胎盘、输卵管、睾丸、前列腺、肝脏、胆囊、胰腺、脂肪组织、人类淋巴细胞、脾脏、肾脏、肺、平滑肌、心肌、静脉及皮肤<sup>[10-11]</sup>,Des-acyl ghrelin 在上述的一些重要器官中也被发现,相信随着研究的深入,在其他组织中 Des-acyl ghrelin 也将会被陆续发现。在上述外周组织器官中 Ghrelin 的结合受体生长激素促分泌物受体 1a(GHS-R1a)也陆续被发现,说明可能存在一个 Ghrelin 旁分泌体系。而 Des-acyl ghrelin 不能和 GHS-R1a 受体结合,因为第 3 位丝氨酸辛酰化是其与受体结合的必要条件,因此 Des-acyl ghrelin 应存在其独自の受体。据报道,心肌细胞中

Des-acyl ghrelin 的结合位点已被确定<sup>[12]</sup>。

### 2.2 Obestatin 的组织分布

关于 Obestatin 分布的报道十分有限。近年发现,Obestatin 可在大鼠的胃黏膜、肠肌丛、胰腺及睾丸间质细胞表达<sup>[8,13-14]</sup>。在胰腺中,Obestatin 细胞于胰岛细胞周围被发现,并且有别于其他细胞<sup>[15]</sup>。Obestatin 可与孤儿 G 蛋白受体 GPR39 结合,目前的研究表明,此受体的分布十分广泛,从垂体到心、肝、脾、肺和肾等主要器官,从肠道到脂肪组织中都有发现。并且此受体在消化组织,如空肠、十二指肠、回肠及胃的表达水平要高于其他组织<sup>[8]</sup>,说明,Obestatin 是能够调节胃肠道功能的一个调节激素<sup>[16]</sup>。

## 3 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 的生理作用

Ghrelin 具有刺激动物采食、促进生长激素释放、调节胃肠蠕动、调节能量平衡的作用,而 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 在某些试验条件下表现出与 Ghrelin 相反的作用或是辅助 Ghrelin 作用的发挥,在另一些试验条件下,Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 又呈现出独立于 Ghrelin 之外的特殊作用。Ghrelin、Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 的某些功能与动物生产密切相关(表 1)<sup>[17]</sup>,揭示其变化规律及其有效的调控对动物生产意义重大。

表 1 Ghrelin 基因主要衍生肽功能比较<sup>[17]</sup>

Table 1 The functional comparison of Ghrelin gene-derived products

影响因素 Effect factor	指标 Index	Ghrelin	Des-acyl ghrelin	Obestatin
激素 Hormone	生长激素 GH	↑	↓×	↓×
	生长抑素 Somatostatin	↓	×	↑
	肾上腺皮质激素 ACTH	↑	×	×
	促甲状腺激素 TSH	↑	×	×
	胰岛素分泌 Insulin secretion	↑↓	↓	↑↓×
体重 Body weight	胰高血糖素 Glucagon	↑	×	↑
	体重 Body weight	↑	↓	↓×
饮食 Diet	采食 Feed intake	↑	↑↓×	↓×
	饮水 Water intake	↓	×	↓×
肠道 Gut	肠道运动 Gut motility	↑	↓	↓×

↑. 刺激; ↓. 抑制; ×. 无效果

↑. Stimulation; ↓. Inhibition; ×. No effect

### 3.1 Des-acyl ghrelin、Obestatin 和 Ghrelin 对 GH 激素水平的影响

单独 Ghrelin 给药可以显著增加循环的 GH 水平<sup>[18]</sup>, 由于 Des-acyl ghrelin 不能与 GHS-R1a 受体结合, 因此, 在正常的情况下, 它不能促进 GH 的分泌, 但对于可过量表达 Des-acyl ghrelin 的转基因鼠来说, 它能调节 GH-IGF-I 轴激素的分泌, 最终降低 Ghrelin 对 GH 释放的敏感性<sup>[19]</sup>。一些研究表明, 静脉或是脑室给药 Obestatin 都不能影响大鼠 GH 的释放<sup>[8, 20-21]</sup>, 但在一定的条件下, Obestatin 可抑制外源 Ghrelin 对 GH 的释放作用<sup>[22]</sup>。说明在刺激 GH 释放方面, Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 与 Ghrelin 作用相反。

### 3.2 Des-acyl ghrelin、Obestatin 和 Ghrelin 对采食和体重的影响

依据现有的报道, Des-acyl ghrelin 对动物的采食影响结果不一致, 但更多的研究认为 Des-acyl ghrelin 对采食有一定的抑制作用。单独给药 Des-acyl ghrelin 不影响动物的采食<sup>[23]</sup>, 然而当联合 Ghrelin 给药, Des-acyl ghrelin 会抵消 Ghrelin 对采食的刺激作用。通过双标记研究发现, 联合 Ghrelin 及 Des-acyl ghrelin 给药, 弓状核中的 nesfatin-1 (1 种脂肪细胞因子, 具有强烈的抑制采食的作用) 免疫阳性神经元被激活, 这表明 Des-acyl ghrelin 对 Ghrelin 刺激采食的抑制作用是通过降低弓状核神经元活性, 进而减少 nesfatin-1 免疫阳性神经细胞实现的<sup>[24]</sup>。此外, 通过对转 Des-acyl ghrelin 基因鼠的研究表明, Des-acyl ghrelin 可使动物脂肪减少、体重减轻, 说明 Des-acyl ghrelin 对能量平衡有负调节作用。最近有研究表明, 脑室给药 Des-acyl ghrelin 对鸡的采食并没有影响, 但与 Ghrelin 联合给药却可以减弱 Ghrelin 对鸡的厌食作用<sup>[25]</sup>。以上研究说明 Des-acyl ghrelin 在能量平衡、采食等方面可能有着与 Ghrelin 相反的作用。

Obestatin 对采食及体重的影响仍存争议。一些研究<sup>[8, 26]</sup>表明, 在 Ghrelin 刺激下, Obestatin 可抑制采食, 并使体重减轻, 而一些研究<sup>[20, 27]</sup>表明, 其对采食及体重无影响。对于上述不同的试验结果, 可能与 Obestatin 的使用剂量有关。G. J. Lagaud 等<sup>[26]</sup>对啮齿动物静脉给药 Obestatin 表明, 其对采食及体重的影响呈“U”型的剂量关系, 即低剂量及高剂量都无影响。此外, 笔者通过对一些试验比较发现, Obestatin 产生影响的试验动物多数是在厌食

症、长途运输、偏瘦或是偏胖等特殊条件下进行的, 而 Obestatin 对饲喂以适口性好的优质能量饲料, 并自由采食的正常大鼠的采食及体增重均无显著影响<sup>[28]</sup>。以上结果说明, Obestatin 对采食及体重的影响可能与其使用剂量及试验动物的健康状况有关, 当然还可能与试验条件、试验动物品种、饲养管理以及使用的 Obestatin 活性等有关。还有研究表明, 脑室给药 Obestatin 可抑制动物的饮水<sup>[21]</sup>, 且对饮水的抑制作用要先于对采食的抑制, 而另一研究称, Obestatin 对饮水则没有显著影响<sup>[29]</sup>。总之, Obestatin 对动物采食、增重及饮水等方面的影响, 还需深入研究。

### 3.3 Des-acyl ghrelin、Obestatin 和 Ghrelin 对葡萄糖和脂肪代谢的影响

在葡萄糖和脂肪代谢方面, Des-acyl ghrelin 与 Ghrelin 有着相反的作用。通过对分离的胰岛细胞的研究表明, 10 倍剂量于 Ghrelin (Acyl ghrelin) 水平的 Des-acyl ghrelin 可以抵消 Ghrelin 对胰岛素分泌的影响<sup>[30]</sup>。并且, 联合给药 Ghrelin 及 Des-acyl ghrelin 也可抵消肝脏胰岛素的作用<sup>[31-32]</sup>, 最终, Des-acyl ghrelin 抑制了葡萄糖的输出。说明, Des-acyl ghrelin 在调节葡萄糖方面有别于 Ghrelin, 并且可能有 Des-acyl ghrelin 的独特受体存在。在体外培养的脂肪细胞中, Des-acyl ghrelin 可直接促进大鼠脂肪的累积<sup>[33]</sup>, 这是由于其抑制了去甲肾上腺素导致的大鼠脂肪细胞的脂肪分解<sup>[34]</sup>, 同时 Des-acyl ghrelin 也可以促进人类内脏脂肪细胞中脂肪的累积<sup>[35]</sup>。体外的研究表明, Des-acyl ghrelin 可以增加小鼠 HL-1 心肌细胞对中链脂肪酸的摄取, 而单独 Ghrelin 及 Ghrelin 与 Des-acyl ghrelin 的联合均无此效果<sup>[36]</sup>, 结果表明, 在对脂肪吸收的影响方面, Des-acyl ghrelin 与 Ghrelin 作用相反。

关于 Obestatin 对葡萄糖代谢的影响报道较少, 且存争议, 有待进一步研究。关于 Obestatin 对脂肪代谢影响的研究非常少, 最近的研究结果表明, Obestatin 与 Des-acyl ghrelin 都可以浓度依赖促进脂肪细胞对脂肪酸的吸收<sup>[37]</sup>。综上研究表明, Ghrelin 衍生肽 Obestatin 和 Des-acyl ghrelin 可以直接影响脂肪组织的代谢。

### 3.4 Des-acyl ghrelin、Obestatin 和 Ghrelin 对肠道功能的影响

Des-acyl ghrelin 不能影响胃酸的分泌<sup>[38]</sup>, 但可以在不改变小肠运动的情况下抑制胃排空, 外周的

Des-acyl ghrelin 可以通过血脑屏障直接激活脑中的受体,从而诱导此功能,但是不能通过迷走神经传入<sup>[39]</sup>。最近研究证实,脑室或静脉给药 Des-acyl ghrelin 可以抑制禁食鼠胃窦的运动,但对十二指肠无影响,且通过静脉给药的抑制作用可以被脑室给药拮抗剂阻断<sup>[40]</sup>,说明 Des-acyl ghrelin 对胃运动的调节作用可能依赖于脑中的促肾上腺皮质激素释放因子受体 2 的存在。有研究表明:Obestatin 对饲喂大鼠的胃窦及十二指肠运动有一定的抑制作用,并且此作用可能与脑中的促肾上腺皮质激素释放因子受体 1 和 2 有关系<sup>[41]</sup>,但对禁食后的鼠却无作用,此作用过程中,迷走神经通路可能参与其中<sup>[42]</sup>。Ghrelin、Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 都存在于胃内分泌细胞中,且都通过激活下丘脑肽调节胃肠运动<sup>[43-44]</sup>,但 Ghrelin 对采食及禁食动物肠道运动都有一定的促进作用,而 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 对胃肠运动的抑制作用具有选择性,进一步说明机体胃肠运动功能的调节是由 Ghrelin、Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 共同协调完成的。

### 3.5 其他作用

除了上述主要的作用外,已发现 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 还具有多种与 Ghrelin 相似或相反的生物学功能。如:Des-acyl ghrelin 及 Obestatin 在细胞增殖、凋亡、分化等方面表现出与 Ghrelin 相似的作用。在睡眠、记忆、泌乳和免疫功能等方面,Des-acyl ghrelin 并未像 Ghrelin 那样产生影响,而 Obestatin 却对睡眠有一定的促进作用。

## 4 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 的分泌调节

对 *Ghrelin* 基因相关产物的表达调控机理还不是很清楚。但很多因素包括体重指数、禁食、进食(饲喂)、营养物质、环境、体育锻炼、腹部手术等因素都能影响到 Ghrelin、Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 的分泌<sup>[45]</sup>。尽管有些数据存在争议,但更多的数据表明:肥胖的小鼠和人的 Des-acyl ghrelin 水平要比正常体重的小鼠和人要低,而 Ghrelin 水平却十分相似,说明肥胖可反映出 Des-acyl ghrelin 的缺乏,进一步表明 Des-acyl ghrelin 水平可由体重调节<sup>[46]</sup>,与正常体重人群相比,胖人餐前 Ghrelin 与 Obestatin 的比率更高<sup>[47]</sup>;禁食不能影响 Obestatin,但却同等程度的增加了 Ghrelin、Des-acyl ghrelin 和 C-ghrelin 的表达;进食却减少了 Ghrelin、Des-acyl ghrelin 和 C-ghrelin 的表达<sup>[48]</sup>,且与总 Ghrelin

相比,Acyl ghrelin 减少的更加迅速,进食对 Obestatin 的影响还存在争议。

营养物质的摄入也可影响 *Ghrelin* 基因家族产品的数量及种类。对于 Ghrelin,现已证实半胱氨酸及高铜均可提高其在猪胃中的表达量<sup>[49-50]</sup>。营养物质对家畜 Des-acyl ghrelin 和 Obestatin 分泌及表达的影响,目前报道较少。能量变化会影响到 Ghrelin 与 Obestatin 的比率,进食中链脂肪酸会增加胃中 Acyl ghrelin 浓度,但是不能增加总的 Ghrelin(包括 Acyl ghrelin 及 Des-acyl ghrelin)浓度<sup>[51]</sup>,此研究表明,Ghrelin 的酰化在一定的程度上依赖于养分的摄入;另有研究表明,人类总的 Ghrelin 水平在出生后急剧的减少,但是 Acyl ghrelin 却成倍的增加<sup>[9]</sup>。同人类相似,出生后小鼠胃中的 Acyl ghrelin 水平也是逐渐增加的,并在哺乳后的第 3 周达到最高峰,但在断奶后急剧的下降,然而在哺乳到断奶过渡期间,总的 Ghrelin 水平却没有变化<sup>[52]</sup>,这表明:胃中的 Acyl ghrelin 应由 Des-acyl ghrelin 转化而来。而就在 2008 年,可使鼠 Des-acyl ghrelin 酰化作用的酶(GOAT)被分离鉴定<sup>[6]</sup>,并且 GOAT 酶在小鼠下丘脑、垂体和胃中都有表达,且胃中的表达量与胃中 Acyl ghrelin 水平密切相关<sup>[53]</sup>,而 Ghrelin 水平又与营养代谢情况有关,所以,GOAT 酶对 Ghrelin 的酰化修饰作用至少与营养物质的摄入有关。此外,具有使 Ghrelin 去酰化能力的酶(Lysophospholipase 1)也已被分离鉴定<sup>[54]</sup>,说明 Ghrelin 的酰化与去酰化过程是可逆的,并由 2 种不同的酶催化,即 GOAT 和 Lysophospholipase 1,他们共同调节 Ghrelin 与 Des-acyl ghrelin 的比例关系,进而维持内分泌系统的稳定或进行相应的功能调节。

## 5 小结

自 1999 年发现 Ghrelin 以来,人们对它的研究兴趣越来越浓厚,这不仅与 Ghrelin 及其受体分布广泛有一定的关系,还与 Ghrelin 广泛的生物学功能密切相关。而 *Ghrelin* 基因衍生肽 Des-acyl ghrelin 及 Obestatin 活性功能的发现及 GOAT 和 Lysophospholipase 2 种酶的分离鉴定,使得对 Ghrelin 的研究更加开阔。因此,深入研究 *Ghrelin* 基因衍生肽在内分泌系统中的作用及它们之间的功能联系,将揭开内分泌体系研究的新篇章。在动物营养研究中,深入开展影响家畜 *Ghrelin* 基因衍生肽表达因素的研究,如营养素对 Ghrelin、Des-acyl ghre-

lin 及 Obestatin 分泌表达的影响及其规律的研究, 营养素对 GOAT 和 Lysophospholipase1 表达影响的研究等, 不仅有助于揭示生命现象的机理, 而且对于调控动物采食及生长、提高饲料报酬、预防及控制疾病等也具有重要的现实意义。

### 参考文献:

- [1] AKAMIZU T, SHINOMIYA T, IRAKO T, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1):6-9.
- [2] KANAMOTO N, AKAMIZU T, TAGAMI T, et al. Genomic structure and characterization of the 50-flanking region of the human ghrelin gene[J]. *Endocrinology*, 2004, 145:4144-4153.
- [3] 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: 21995-22000.
- [4] SOARES J B, LEITE-MOREIRA A F. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle[J]. *Peptides*, 2008, 29:1255-1270.
- [5] HOSODA H, KOJIMA M, MIZUSHIMA T, et al. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278:64-70.
- [6] YANG J, BROWN M S, LIANG G, et al. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone [J]. *Cell*, 2008, 132:387-396.
- [7] KANG K, SCHMAHL J, LEE J M, et al. Mouse ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) plays a critical role in bile acid reabsorption[J]. *FASEB*, 2012, 26: 259-271.
- [8] ZHANG J V, REN P G, AVSIAN-KRETCHMER O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake[J]. *Science*, 2005, 11:996-999.
- [9] CHANOINE J P, WONG A C. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting[J]. *Endocrinology*, 2004, 145:3813-3820.
- [10] GHELARDONI S, CARNICELLI V, FRASCARELLI S, et al. Ghrelin tissue distribution: comparison between gene and protein expression[J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29:115-121.
- [11] GNANAPAVAN S, KOLA B, BUSTIN S A, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:2988-2991.
- [12] LEAR P V, IGLESIAS M J, FEIJÓO-BANDÍN S, et al. Des-acyl ghrelin has specific binding sites and different metabolic effects from ghrelin in cardiomyocytes[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7):3286-3298.
- [13] CHANOINE J P, WONG A C, BARRIOS V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas[J]. *Hormone Res*, 2006, 66:81-88.
- [14] DUN S L, BRAILOIU G C, BRAILOIU E, et al. Distribution and biological activity of obestatin in the rat [J]. *J Endocrinol*, 2006, 191:481-489.
- [15] ZHAO C M, FURNES M W, STENSTROM M B, et al. Characterization of obestatin and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study[J]. *Cell Tissue Res*, 2007, 331:575-587.
- [16] ZHANG J V, JAHR H, LUO C W, et al. Obestatin induction of early-response gene expression in gastrointestinal and adipose tissues and the mediatory role of G protein-coupled receptor, GPR39[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22, 6:1464-1475.
- [17] LI J B, ASAKAWA K, CHENG K C, et al. Biological effects of obestatin[J]. *Endocrine*, 2011, 39:205-211.
- [18] MALAGO'N M M, LUQUE R M, RUIZ-GUERREIRO E, et al. Intracellular signalling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes[J]. *Endocrinology*, 2003, 144:5372-5380.
- [19] ARIYASU H, TAKAYA K, IWAKURA H, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype[J]. *Endocrinology*, 2005, 146: 355-364.
- [20] NOGUEIRAS R, PFLUGER P, TOVAR S, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents [J]. *Endocrinology*, 2007, 148:21-26.
- [21] SAMSON W K, WHITE M M, PRICE C, et al. Obestatin acts in brain to inhibit thirst[J]. *Am J Physiol Regul Int Comp Physiol*, 2007, 292: R637-643.
- [22] ZIZZARI P, LONGCHAMPS R, EPELBAUM J, et al.

- al. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents[J]. *Endocrinology*, 2007, 148:1648-1653.
- [23] NEARY N M, DRUCE M R, SMALL C J, et al. Acylated ghrelin stimulates food intake in the fed and fasted states but desacylated ghrelin has no effect[J]. *Gut*, 2006, 55:135.
- [24] INHOFF T, MONNIKES H, NOETZEL S, et al. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats[J]. *Peptides*, 2008, 29:2159-2168.
- [25] TACHIBANA T, TANAKA M, KAIYA H. Central injection of des-acyl chicken ghrelin does not affect food intake in chicks[J]. *General Comp Endocrinol*, 2011, 171(2):183-188.
- [26] LAGAUD G J, YOUNG A, ACENA A, et al. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357:264-269.
- [27] SEOANE L M, AL-MASSADI O, PAZOS Y, et al. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats[J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29:RC13-15.
- [28] BRUNETTI L, LEONE S, ORLANDO G, et al. Effects of obestatin on feeding and body weight after standard or cafeteria diet in the rat[J]. *Peptides*, 2009, 30:1323-1327.
- [29] ANNEMIE V D, DEBBY V D, VALENTIJN V, et al. Central administration of obestatin fails to show inhibitory effects on food and water intake in mice[J]. *Regul Pept*, 2009, 156:77-82.
- [30] QADER S S, HAKANSON R, REHFELD J F, 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[J]. *Regul Pept*, 2007, 146:230-237.
- [31] HEIJBOER A C, VAN DEN HOEK A M, PARLEVLIET E T, et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice[J]. *Diabetologia*, 2006, 49:732-738.
- [32] PATEL A D, STANLEY S A, MURPHY K G, et al. Ghrelin stimulates insulin-induced glucose uptake in adipocytes[J]. *Regul Pept*, 2006, 134:17-22.
- [33] THOMPSON N M, GILL D A, DAVIES R, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly *in vivo* by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor[J]. *Endocrinology*, 2004, 145:234-242.
- [34] MUCCIOLI G, PONS N, GHE' C, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor[J]. *Eu J Pharm*, 2004, 498:27-35.
- [35] RODRIGUEZ A, GOMEZ-AMBROSI J, CATALAN V, et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes[J]. *Int J Obesity*, 2009, 33:541-552.
- [36] LEAR P V, IGLESIAS M J, FEIJOO-BANDIN S, et al. Des-acyl ghrelin has specific binding sites and different metabolic effects from ghrelin in cardiomyocytes[J]. *Endocrinology*, 2010, 151:3286-3298.
- [37] MIEGUEU P, ST PIERRE D, BROGLIO F, et al. Effect of desacyl ghrelin, obestatin and related peptides on triglyceride storage, metabolism and GHSR signaling in 3T3-L1 adipocytes[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112:704-714.
- [38] SAKURADA T, RO S, ONOUCHI T, et al. Comparison of the actions of acylated and desacylated ghrelin on acid secretion in the rat stomach[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(11):1111-1120.
- [39] CHEN C Y, CHAO Y, CHANG F Y, et al. Intracisternal des-acyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16:695-699.
- [40] ASAKAWA A, ATAKA K, FUJINO K, et al. Ghrelin family of peptides and gut motility[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 16(s3):73-74.
- [41] ATAKA K, INUI A, ASAKAWA A, et al. Obestatin inhibits motor activity in the antrum and duodenum in the fed state of conscious rats[J]. *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol*, 2008, 294:G1210-1218.
- [42] FUJIMIYA M, ATAKA K, ASAKAWA A, et al. Regulation of gastroduodenal motility: Acyl ghrelin, Des-acyl ghrelin and Obestatin and hypothalamic peptides[J]. *Digestion*, 2012, 85:90-94.
- [43] FUJIMIYA M, ASAKAWA A, ATAKA A, et al. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastro duodenal motility in conscious rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:6318-6326.
- [44] FUJIMIYA M, ASAKAWA A, ATAKA K, et al. Ghrelin, des-acyl ghrelin, and obestatin: regulatory roles on the gastrointestinal motility[J/OL]. *Int J Pept*, 2010, doi:10.1155/2010/305192.
- [45] STENGEL A, WANG L X, TACHÉ Y. Stress-relat-

- ed alterations of acyl and desacyl ghrelin circulating levels: Mechanisms and functional implications[J]. *Peptides*, 2011, 32(11): 2208-2217.
- [46] PACIFICO L, POGGIOGALLE E, COSTANTINO F, et al. Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome[J]. *Eu J Endocrinol*, 2009, 161: 861-870.
- [47] GUO Z F, ZHENG X, QIN Y W, et al. Circulating preprandial Ghrelin to Obestatin ratio is increased in human obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 1875-1880.
- [48] BANG A S, SOULE S G, YANDLE T G, et al. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma[J]. *J Endocrinol*, 2007, 192: 313-323.
- [49] DU G, SHI Z, XIA D, et al. Cysteamine improves growth performance and gastric ghrelin expression in preweaning piglets [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2012, 42(4): 203-209.
- [50] YANG W, WANG J, ZHU X, et al. High lever dietary copper promote Ghrelin gene expression in the fundic gland of growing pigs[J/OL]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, doi:10.1007/s12011-012-9477-7.
- [51] NISHI Y, HIEJIMA H, HOSODA H, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin[J]. *Endocrinology*, 2005, 146: 2255-2264.
- [52] NISHI Y, HIEJIMA H, MIFUNE H, et al. Developmental changes in the pattern of ghrelin's acyl modification and the levels of acyl-modified ghrelins in murine stomach [J]. *Endocrinology*, 2005, 146: 2709-2715.
- [53] MANUEL D, GAHETEA, CORDOBA-CHACONA J, et al. Metabolic regulation of ghrelin O-acyl transferase (GOAT) expression in the mouse hypothalamus, pituitary, and stomach[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 317: 154-160.
- [54] SATOU M, NISHI Y, YOH J, et al. Identification and characterization of acyl-protein thioesterase 1/lysophospholipase I as a ghrelin deacylation/lysophospholipid hydrolyzing enzyme in fetal bovine serum and conditioned medium [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(10): 4765-4775.

(编辑 郭云雁)