

Ghrelin 在代谢性疾病中作用的研究进展

王鑫瑞, 秦燕*

大理大学 基础医学院 生理与病理生理学教研室, 云南 大理 671000

摘要: Ghrelin 是一种新发现的胃源性肽, 参与多种生物过程的调节。Ghrelin 通过有效调控糖脂代谢、抗氧化等作用, 在代谢性相关疾病如非酒精性脂肪性肝病、糖尿病、肥胖的发生发展中起重要作用。

关键词: Ghrelin; 非酒精性脂肪性肝病; 糖尿病; 肥胖

中图分类号: R589 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.08.1299

Research advances of Ghrelin in metabolic diseases

WANG Xinrui, QIN Yan*

Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Dali University, Dali 671000, China

Abstract: Ghrelin, a newly discovered gastric peptide, involves in the regulation of various biological processes and plays important role in the occurrence and development of metabolic diseases such as non-alcoholic fatty liver disease, diabetes and obesity by effectively regulating glucose and lipid metabolism and anti-oxidation.

Key words: Ghrelin; non-alcoholic fatty liver disease; diabetes; obesity

随着人们生活方式和饮食习惯的改变, 代谢性疾病发病率日益增加, 严重威胁人类的健康。常见的代谢性疾病, 如非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、糖尿病和肥胖等的发生发展与体内糖脂代谢紊乱、氧化应激和炎症反应异常激活相关。Ghrelin 作为一种新发现的脑肠肽类激素, 具有调节能量平衡和糖脂代谢、抗炎和抗氧化应激等作用, 因此其在代谢性疾病中的应用备受关注。本文旨在阐述近年来 Ghrelin 在代谢性疾病中作用的研究进展, 为 Ghrelin 用于防治代谢性疾病提供新思路。

1 Ghrelin 概述

Ghrelin 于 1999 年首次在胃底 X/A 样细胞中发现, 是一种小分子活性肽, 是生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHSR) 的内源性配体, 其在体内有两种循环形式: 酰基化 Ghrelin (acylated Ghrelin, AG) 和去酰基化 Ghrelin (desacyl Ghrelin, DAG)^[1]。AG 是 Ghrelin 的主要活性形式, 由 Ghrelin 辛酰基转移酶 (Ghrelin O-acyltransferase, GOAT) 修饰形成, 通过结合并激活 GHSR 发挥其生理作用^[2]。DAG 占循环 Ghrelin 的 80%~90%, 由于 DAG 不与 GHSR 结合, 最初被认为没有

收稿日期: 2022-07-21 修回日期: 2022-12-04

基金项目: 国家自然科学基金 (81660111); 大理大学创新团队建设项目 (ZKLX2020306); 云南省教育厅科学研究基金 (2023Y0948); 云南省教育厅感染性疾病重点实验室建设项目子项目 (DFYGR006)

* 通信作者 (corresponding author): lantingxun@126.com

生理活性,但目前越来越多的研究表明 DAG 可以作为一种单独的激素发挥生理作用^[2]。Ghrelin 及其受体广泛表达于下丘脑、垂体、胃、肝脏和肾脏等,从而在体内广泛发挥多种生物学作用,其不仅刺激生长激素释放、促进摄食和调节能量平衡,同时还通过调节糖脂代谢、抗炎、抗氧化应激等,影响许多疾病的进程^[3]。

2 Ghrelin 在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用

非酒精性脂肪性肝病是最常见的慢性肝病,是引起肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的重要危险因素。Ghrelin 已被证实在脂质代谢、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等方面发挥重要作用,而这些作用与 NAFLD 发生发展密切相关。

2.1 Ghrelin 促进肝脏脂质合成

脂质代谢紊乱造成的肝脂肪变性是 NAFLD 的常见表现,Ghrelin 通过多种途径促进肝细胞中的脂质合成,诱导肝脂肪变性。Ghrelin 与其肝细胞受体结合,一方面激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)/过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ ,PPAR γ)信号通路,促进肝细胞中脂肪合成;另一方面抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)在肝脏中的活性,使脂质氧化分解减少^[4]。同时,Ghrelin 还通过增加肝脏脂肪储存相关酶和抑制脂肪酸降解酶的表达,直接刺激胞质内脂质积累。体内不同形式的 Ghrelin 可能在调节脂质代谢中发挥不同的作用。循环 DAG/AG 的减少以及下丘脑 AG 及其受体的过表达可能与 NAFLD 的肝脏脂质积累有关,提示通过阻断 Ghrelin 酰基化,调节 DAG/AG 平衡可能减少肝脂质积累,从而改善 NAFLD^[5]。

2.2 Ghrelin 抑制氧化应激和炎症反应

氧化应激和炎症反应是 NAFLD 向非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)发展的关键因素。在高脂饮食(high-fat diet,HFD)小鼠中 Ghrelin 通过 GHSR 阻断 Kupffer 细胞 M1 极化,能改善由慢性低级别炎症反应诱导的 NASH^[6]。脂肪变性的肝脏还能通过刺激自主神经信号回路,激活 Ghrelin-生长激素-胰岛素样生长因子-1(Ghrelin-

growth hormone-insulin-like growth factor-1,Ghrelin-GH-IGF-1)轴,增强其抗炎抗纤维化作用来抑制 NAFLD 的发展^[7]。此外,DAG 也可以发挥对肝脏的保护作用。外源性给药 DAG 同样能够抑制肝细胞氧化应激和炎症反应来减轻 NAFLD 大鼠的肝脂肪变性^[8]。这些结果表明 Ghrelin 的抗炎和抗氧化应激作用在治疗 NAFLD 中具有潜在价值。

2.3 Ghrelin 减轻肝细胞损伤

在 NAFLD 发展过程中肝细胞死亡如肝细胞凋亡、焦亡和自噬等事件起着核心作用。Ghrelin 作为一种抗肝细胞死亡的保护因子,无论是 AG 还是 DAG 都被发现可以降低由促炎细胞因子 TNF- α 诱导的肝细胞凋亡和由高迁移率家族蛋白 B1(high-mobility group box 1,HMGB1)介导的细胞焦亡,从而减轻 NAFLD 诱导的肝细胞损伤^[9]。但关于 Ghrelin 对肝脏疾病中自噬的调控作用目前还存在争议。有研究显示 Ghrelin 通过恢复 AMPK/mTOR 信号通路诱导自噬来调节脂质代谢,从而缓解 NAFLD 所致的肝细胞损伤^[10]。而另有研究表明 AG 在炎症状态下通过激活 mTOR,抑制由 TNF- α 诱导的肝细胞自噬,从而发挥对肝脏的保护作用^[9]。这些结果的差异推测可能与实验对象的种类和状态、Ghrelin 的类型和浓度不同有关。虽然两者的结果不同,但都证明了 Ghrelin 可以减轻 NAFLD 诱导的肝损伤从而发挥对肝脏的保护作用。

由此可见,Ghrelin 在 NAFLD 发病中的作用,一方面增加脂肪积累,诱导肝脂肪变性;另一方面通过抑制炎症反应和氧化应激,减轻肝细胞损伤,发挥对肝脏的保护作用。因此,Ghrelin 在 NAFLD 中的作用需要更深入的进行研究,以便为 NAFLD 的治疗提供新策略。

3 Ghrelin 在糖尿病发病中的作用

糖尿病是由一种多病因引起的以高血糖为特征的代谢性疾病,高血糖引起的各种并发症严重威胁人类的生命健康。Ghrelin 能通过影响胰岛素分泌和胰岛素敏感性等方式调节机体糖代谢,在糖尿病的发生发展中发挥重要作用。

3.1 Ghrelin 调控胰岛素的分泌

胰岛素分泌减少是糖尿病的发病机制之一。Ghrelin 对胰岛素分泌的影响已在多种体内外模型

中进行了相关研究,但是目前尚无统一认识。有研究显示给予外源性 Ghrelin 可以刺激正常和糖尿病大鼠胰岛 β 细胞增殖以及增加血浆胰岛素水平^[11]。但多数研究支持 Ghrelin 剂量依赖性地抑制糖尿病患者和动物模型中葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[12],且使用 GOAT 或 GHSR 拮抗剂阻断 Ghrelin 系统,可以显著增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌,进一步证实了 Ghrelin 对胰岛素分泌的抑制作用。关于 Ghrelin 抑制胰岛素分泌的作用机制,早期认为是直接通过抑制 β 细胞介导,而近期结果表明 Ghrelin 是通过激活 δ 细胞上的 GHSR,以生长抑素依赖的方式减少胰岛素的释放^[13]。目前关于 Ghrelin 对胰岛素分泌的影响仍然存在争议,但未来随着研究的不断深入,Ghrelin 有望成为治疗糖尿病的新靶点。

3.2 Ghrelin 影响胰岛素敏感性

糖尿病患者 Ghrelin 水平明显低于正常人且与胰岛素敏感性呈正相关,与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 呈负相关。外源性输注 Ghrelin 会降低人外周胰岛素敏感性并诱导产生 IR,且这种影响独立于生长激素、皮质醇和游离脂肪酸的分泌^[14]。糖尿病患者中肝脏葡萄糖生成 (hepatic glucose production, HGP) 增多是 IR 的一个显著特征。通过大鼠肠内灌注 Ghrelin 发现, Ghrelin 可以抑制肠黏膜细胞 AMPK 信号通路,增加 HGP 和糖异生酶的表达,降低肝脏胰岛素信号^[15]。此外, DAG 具有独立于 GHSR 发挥血糖调节的作用。外源性注射 DAG 能够提高 HFD 小鼠胰岛素敏感性,改善小鼠高糖状态,预防糖尿病的发生^[16]。上述研究表明 Ghrelin 与胰岛素敏感性关系密切,且其在体内不同形式可能对血糖的影响不同,因此,通过改变 AG/DAG 的比值,有可能成为治疗糖尿病的新途径。

3.3 Ghrelin 改善糖尿病并发症

Ghrelin 通过影响胰岛素分泌和胰岛素敏感性来调节血糖,是糖尿病发生的危险因素。但另有研究显示 Ghrelin 在糖尿病相关并发症中可以发挥保护作用。在糖尿病大鼠模型中 Ghrelin 通过抑制炎症反应,降低氧化应激等有效延缓糖尿病大鼠视网膜病变的进程^[17]。同时, Ghrelin 还能通过调节脑内神经生长因子和基质金属蛋白酶的水平来改善链佐菌素诱导的糖尿病大鼠神经变性和炎症反应^[18]。

除此之外, Ghrelin 在糖尿病动脉粥样硬化、糖尿病肾病和糖尿病胃轻瘫等糖尿病相关并发症中也表现出了较好的治疗作用。这些研究提示 Ghrelin 能有效改善糖尿病所致的并发症,延缓糖尿病进程。因此,关于 Ghrelin 对糖尿病及其并发症作用的复杂性还需进一步研究。

4 Ghrelin 在肥胖中的作用

肥胖是由于食物摄入和能量消耗之间不平衡,导致体内脂肪尤其是三酰甘油蓄积过多,使人体超重的病理状态。肥胖患者血浆 Ghrelin 水平较正常人低且与胰岛素抵抗和体质量指数呈负相关,被认为是“反向肥胖信号”,提示 Ghrelin 与肥胖密切相关^[19]。

4.1 Ghrelin 促进摄食

外周给予 Ghrelin 可使正常人和肥胖患者产生饥饿感并增加摄食量,但正常人进食后 Ghrelin 分泌会被抑制,而肥胖患者餐后 Ghrelin 抑制反应减弱,使得其进食量加大,体质量增加^[19]。在动物实验中同样发现 Ghrelin 使正常小鼠和 GH 缺乏小鼠的摄食量增加,而这种作用在 GHSR 敲除小鼠中被抑制^[20]。研究表明 Ghrelin 通过 GHSR 以一种不依赖 GH 的方式促进摄食。下丘脑弓状核是调节食物摄入和饱腹感的关键中枢, Ghrelin 通过弓状核 GHSR 激活促食欲神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 和刺鼠相关肽 (agouti-related peptide, AgRP) 神经元,同时抑制介导厌食的阿片黑素皮质素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 神经元发挥促食欲作用^[21]。此外,胃肠道中的饱腹激素如胆囊收缩素等水平在进食后上升,通过激活中枢 POMC 神经元以及减缓外周胃肠运动,使产生饱腹感终止进食,而 Ghrelin 通过抑制这些肠源性肽激素的分泌从而限制饱腹信号的反馈,使摄食增加^[22]。因此,通过抑制肥胖患者中 Ghrelin 的促摄食信号,有可能为治疗肥胖提供一种替代策略。

4.2 Ghrelin 调节脂质代谢

脂肪过度积累是导致肥胖发生的重要原因,主要表现为脂肪细胞增殖分化增多,细胞成脂能力增强,脂质氧化分解减少等。通过中枢或外周给予 Ghrelin 均可使小鼠的脂肪含量和体质量增加,而在 Ghrelin 敲除或 GHSR 缺失小鼠中这种作用则被显

著抑制^[20, 22]。可见 Ghrelin 在调节脂质代谢中发挥重要作用。Ghrelin 不仅能通过上调 IGF-1 的表达, 促进小鼠 3T3-L1 细胞和人源性前脂肪细胞的增殖并抑制其凋亡, 使脂肪细胞数目增多^[23]。此外, Ghrelin 还直接作用于脂肪细胞 GHSR, 使 PPAR γ 和固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 的 mRNA 表达增加, 促进脂肪细胞分化和脂肪合成, 并激活 PI3K 通路, 抑制内脏脂肪细胞的脂肪分解^[24]。这些结果表明 Ghrelin 通过促进脂质合成, 抑制脂质氧化分解参与肥胖患者的脂质积聚。

由此可见, Ghrelin 通过增加摄食、促进脂肪合成和抑制脂肪氧化, 使机体能量摄入和消耗失衡, 导致体内脂质积聚过多而引起肥胖。因此靶向抑制 Ghrelin 及其相关分子可能带来防止肥胖的新希望,

且目前很多靶向 Ghrelin 的药物在体外或动物模型中都得到了较好的体质量减轻效果, 为未来在临床中的应用提供了支持^[25]。

5 问题与展望

综上所述, 内源性多肽 Ghrelin 通过参与机体糖脂代谢过程, 对糖尿病、肥胖和 NAFLD 等代谢性疾病的发生发展产生重要影响。但由于 Ghrelin 生物学功能的多样性, 使其对某些代谢性疾病的作用呈现出了两面性, 即 Ghrelin 一方面推动疾病的发生发展; 另一方面又表现出对这些疾病的治疗潜力。Ghrelin 在疾病中表现的利与弊, 是否与机体当时的功能状态变化有关? 在代谢性疾病防治中如何更有效的发挥 Ghrelin 的治疗潜力还有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. *Nature*, 1999, 402: 656-660.
- [2] Tong J, Dave N, Mugundu GM, *et al.* The pharmacokinetics of acyl, des-acyl, and total ghrelin in healthy human subjects [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168: 821-828.
- [3] Yang Y, Liu R, Qu Y, *et al.* Ghrelin ameliorates transformation of hepatic ischemia-reperfusion injury to liver fibrosis by blocking Smad and ERK signalling pathways, and promoting anti-inflammation and anti-oxidation effects [J]. *Transpl Immunol*, 2022, 73: 101597. doi: 10.1016/j.trim.2022.101597.
- [4] Vázquez MJ, Novelle MG, Rodríguez-Pacheco F, *et al.* AMPK-dependent mechanisms but not hypothalamic lipid signaling mediates GH-secretory responses to GHRH and Ghrelin[J]. *Cells*, 2020, 9. doi: 10.3390/cells9091940.
- [5] Liu X, Guo Y, Li Z, *et al.* The role of acylated ghrelin and unacylated ghrelin in the blood and hypothalamus and their interaction with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23: 1191-1196.
- [6] Yin Y, Wang Q, Qi M, *et al.* Ghrelin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by chronic low-grade inflammation via blockade of Kupffer cell M1 polarization [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 5121-5133.
- [7] Nagoya T, Kamimura K, Inoue R, *et al.* Ghrelin-insulin-like growth factor-1 axis is activated via autonomic neural circuits in the non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32: e13799. doi: 10.1111/nmo.13799.
- [8] Alharbi S. Exogenous administration of unacylated ghrelin attenuates hepatic steatosis in high-fat diet-fed rats by modulating glucose homeostasis, lipogenesis, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113095. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113095.
- [9] Ezquerro S, Mocha F, Fruhbeck G, *et al.* Ghrelin reduces TNF-alpha-induced human hepatocyte apoptosis, autophagy, and pyroptosis: role in obesity-associated NAFLD[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 21-37.
- [10] Mao Y, Cheng J, Yu F, *et al.* Ghrelin attenuated lipotoxicity via autophagy induction and nuclear factor-kappaB inhibition[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37: 563-576.
- [11] Elabaddah H, Hameed R, D'Souza C, *et al.* Exogenous Ghrelin increases plasma insulin level in diabetic rats[J]. *Biomolecules*, 2020, 10. doi: 10.3390/biom10040633.
- [12] Lindqvist A, Shcherbina L, Prasad RB, *et al.* Ghrelin

- suppresses insulin secretion in human islets and type 2 diabetes patients have diminished islet ghrelin cell number and lower plasma ghrelin levels[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 511: 110835. doi: 10.1016/j.mce.2020.110835.
- [13] Adriaenssens AE, Svendsen B, Lam BY, *et al.* Transcriptomic profiling of pancreatic alpha, beta and delta cell populations identifies delta cells as a principal target for ghrelin in mouse islets[J]. *Diabetologia*, 2016, 59: 2156-2165.
- [14] Vestergaard ET, Jessen N, Moller N, *et al.* Acyl Ghrelin induces insulin resistance independently of GH, cortisol, and free fatty acids[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42706. doi: 10.1038/srep42706.
- [15] Lin Y, Liang Z, He L, *et al.* Gut Ghrelin regulates hepatic glucose production and insulin signaling via a gut-brain-liver pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17: 8. doi: 10.1186/s12964-019-0321-y.
- [16] Yuan F, Zhang Q, Dong H, *et al.* Effects of des-acyl Ghrelin on insulin sensitivity and macrophage polarization in adipose tissue[J]. *J Transl Int Med*, 2021, 9: 84-97.
- [17] 白洁, 张锦妹, 刘丽苹, 等. 生长激素释放肽对糖尿病大鼠视网膜病变的保护作用[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21: 1861-1864.
- [18] Han W, Cui C, Zhang H, *et al.* Ghrelin ameliorates diabetes-associated behavioral deficits and NLRP3 inflammatory activation via autophagic flux enhancement [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 179: 106224. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106224.
- [19] Atas U, Erin N, Tazegul G, *et al.* Changes in Ghrelin, substance P and vasoactive intestinal peptide levels in the gastroduodenal mucosa of patients with morbid obesity[J]. *Neuropeptides*, 2021, 89: 102164. doi: 10.1016/j.npep.2021.102164.
- [20] Lee JH, Fang C, Li X, *et al.* GHS-R suppression in adipose tissues protects against obesity and insulin resistance by regulating adipose angiogenesis and fibrosis[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2021, 45: 1565-1575.
- [21] Wasinski F, Barrile F, Pedroso JAB, *et al.* Ghrelin-induced food intake, but not GH secretion, requires the expression of the GH receptor in the brain of male mice[J]. *Endocrinology*, 2021, 162. doi: 10.1210/endo/bqab097.
- [22] Hyland L, Park SB, Abdelaziz Y, *et al.* Ghrelin infused into the dorsomedial hypothalamus of male mice increases food intake and adiposity[J]. *Physiol Behav*, 2020, 220: 112882. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112882.
- [23] Miao H, Pan H, Wang L, *et al.* Ghrelin promotes proliferation and inhibits differentiation of 3T3-L1 and human primary preadipocytes [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1296. doi: 10.3389/fphys.2019.01296.
- [24] Auclair N, Patey N, Melbouci L, *et al.* Acylated Ghrelin and the regulation of lipid metabolism in the intestine[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 17975. doi: 10.1038/s41598-019-54265-0.
- [25] Péraldi-Roux S, Bayle M, M'Kadmi C, *et al.* Design and characterization of a triazole-based growth hormone secretagogue receptor modulator inhibiting the glucoregulatory and feeding actions of ghrelin[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115114. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115114.