

Ghrelin对脑功能的影响*

王丽晔 李峰[△] 宋月晗 王万兴 刘燕 马捷 冯婷

(北京中医药大学 北京 100029)

摘要 Ghrelin是生长激素分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体,在大鼠胃组织中首次被发现,通过与其特异性受体结合发挥生物学作用。近年来随着对其研究的深入,发现 Ghrelin在多种组织中合成分泌,不仅在消化、内分泌等系统产生重要作用,对脑功能也有很大影响,可提高学习记忆能力、影响睡眠、与应激焦虑关系密切并且对脑神经起保护作用。本文总结近几年的文章,旨在通过对 Ghrelin对脑功能影响的介绍,为以后的相关研究奠定基础。

关键词 Ghrelin 脑功能 记忆

中图分类号 Q74 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 14-2757-03

The Influence on Brain Function of Ghrelin*

WANG Li-ye, LI Feng[△], SONG Yue-han, WANG Wan-xing, LIU Yan, MA Jie, FENG Ting

(Beijing University of Chinese Medicine, 100029, Beijing, China)

ABSTRACT: Ghrelin is the endogenic ligand of growth hormone secretagogue receptor (GHSR), which was firstly detected in stomach of mouse and played a role in combining with specificity receptor. Research in recent years showed that Ghrelin was synthesised and secreted in many tissues. Besides the influence on digestive system and endocrine system, it can also effect on brain function, such as increasing learning abilities, influencing on sleep quality and emotion, protecting the cranial nerves. The article summarizes many papers published in recent years in order to lay the foundation of correlational investigation through the introduction of influence on brain function of Ghrelin.

Key words: Ghrelin; Brain function; Memory

Chinese Library Classification(CLC): Q74 **Document code:** A

Article ID:1673-6273 (2012) 14-2757-03

1 Ghrelin的概述

Ghrelin是1999年由Kojima等^[1]人从大鼠胃组织中发现的含28个氨基酸的多肽,相对分子量为3314,主要由胃黏膜分泌酸腺X/A样细胞分泌,因其能够促进生长激素(growth hormone, GH)的释放而被命名为Ghrelin(“ghre”在古印欧语系中意为“grow”生长,“relin”在美国药典中为表示“释放某物质”的后缀)^[2]。

Ghrelin有两种存在形式:第3位丝氨酸残基N端辛酰基化和去N端辛酰基化。但目前认为辛酰基团Ghrelin是其主要的活性形式,且凭借此辛酰基团Ghrelin才可以通过血脑屏障与GHSR结合在脑中发挥生物学作用。在大鼠和人类胃肠道和血浆中还存在浓度更高的去酰化形式的Ghrelin(des-n-octanoyl ghrelin)^[1]。

Ghrelin主要在胃中合成,Rindi等^[3]研究证实人Ghrelin是由P/D1细胞产生。从胃到结肠均有Ghrelin存在,其中胃的Ghrelin细胞最多,十二指肠其次,回肠、盲肠和结肠的Ghrelin细胞最少^[4],Ghrelin细胞可能以内分泌的方式高效地将Ghrelin

通过血液循环运送到表达GHSR的远端组织。Ghrelin在中枢神经系统中存在于下丘脑弓状核、垂体、脑干等,其中弓状核是Ghrelin在下丘脑的原始靶位点,周围组织如心脏、肾和内分泌器官等也能分泌Ghrelin,但量很少^[5]。

因Ghrelin分布的广泛性,Ghrelin具有多种生物活性。在内分泌系统中Ghrelin具有促进生长激素释放、刺激胰岛素分泌,促进促肾上腺皮质激素(ACTH)等激素释放作用,在胃肠道系统可刺激胃酸分泌,促进胃肠运动,保护胃黏膜,对能量平衡调节以及对心血管系统等多系统均具有作用^[6]。随着对Ghrelin生物活性研究的深入,发现Ghrelin对脑功能也有很大影响,可提高学习记忆能力、影响睡眠、与应激焦虑关系密切并且对脑神经起保护作用。

2 Ghrelin对脑功能的影响

2.1 对学习记忆的影响

目前海马区是公认的与学习和记忆密切相关的结构区域,海马位于大脑内侧颞叶,与人陈述性记忆的形成关系密切。啮齿类动物的海马是空间学习的必需结构,海马在接受高频传入

* 基金项目 国家自然科学基金面上项目(30873217) 国家自然科学基金项目(81001501) 北京市自然科学基金项目(7112071) ;

教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20100013120005) 北京中医药大学自主课题(52202)资助

北京中医药大学国家中医药管理局中医科研三级实验室“神经免疫实验室”

作者简介 王丽晔(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向 疲劳与情绪的关系,电话:15120039835, E-mail:wangliye@yahoo.cn

[△]通讯作者 李峰, E-mail: lifeng95@vip.sina.com

(收稿日期:2011-09-28 接受日期:2011-10-29)

冲动时突触效能发生改变,如长时程增强(LTP)当动物处于新的环境中时,海马个别的锥体细胞因位置改变而特异性放电,而海马突触可塑性及长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)的延长是学习和空间记忆提高的重要指标。Ghrelin影响记忆的机制虽还未完全明确,但是大量研究表明 Ghrelin 可通过增加海马突触可塑性及延长 LTP 从而提高记忆能力。

实验证明在正常大鼠的脑室给予 Ghrelin 具有促进学习记忆的能力^[7]。Carlini 等^[8]利用高脚十字迷宫实验(elevated plus-maze)、敞箱实验(open-field test)和逃避性跳台实验(Step-down passive avoidance)发现将 Ghrelin 注入海马、中缝背核以及杏仁核区均可以呈剂量依赖性地增加雄性大鼠在跳台上的等待时间,即增加记忆保留时间,其中海马是最敏感的区域。Diano 等^[9]的实验验证 Ghrelin 在外周注射亦有相同意义,于小鼠静脉注射 Ghrelin 或 Ghrelin 受体激动剂后,小鼠十字迷宫实验中的学习和记忆表现得到了改善,并且 Diano 等将 Ghrelin 基因敲除的小鼠与野生型小鼠相比较,在体现依赖海马的记忆功能的新目标识别实验(NOR)中 Ghrelin 基因敲除的小鼠的表现较差,当给予皮下注射 Ghrelin 后表现得以改善。经过实验证实:Ghrelin 的表达降低或缺失均影响学习记忆能力,当脑室或外周注入 Ghrelin 后可以改善学习记忆能力,于正常大鼠脑室中注入 Ghrelin 亦可明显提高记忆功能,其中尤以海马区为优。许春丽等^[10]在隐匿平台实验中和空间搜索实验中证明在双侧海马注射 Ghrelin 对正常成年大鼠的空间学习和记忆有改善作用,而且本实验是将 Ghrelin 直接注射到海马部位,说明 Ghrelin 可以通过海马的神经环路发挥作用。

在 Ghrelin 表达位置上:海马 CA1 区、CA3 区和齿状回中均存在 GHSR mRNA^[1],并且 Diano 等^[9]发现这些区域均有 GHSR 的表达和 Ghrelin 的结合点,在形态学上与野生型同窝小鼠相比,Ghrelin 基因敲除小鼠海马的棘突触密度显著降低,而当注射 Ghrelin 后,棘突触密度又会增加,且这类棘突触的改变与空间学习和记忆能力的增强相平行,推测 Ghrelin 与海马神经元上 GHSR 结合进而调节神经元突触数目,Ghrelin 很可能是通过提高树棘突密度和增强 LTP 效应来影响学习记忆。对海马脑片研究发现,与人工脑脊液灌流脑片相比,Ghrelin 灌流脑片 35~40 分钟后,兴奋性的突触后电位(EPSPs)幅度增大,说明 Ghrelin 加强了 LTP 的延长。这些变化与实验鼠在水迷宫和跳台实验中表现增强的空间学习与记忆相一致^[8]。

张海娜等^[11]在替米沙坦对糖尿病大鼠学习记忆影响的研究中亦指出记忆力与 GHSR 相关,应用替米沙坦治疗记忆力的下降糖尿病大鼠后 GHSR 表达上升,记忆力明显好转,证实 Ghrelin 能通过与 GHSR 结合延长 LTP 而提高学习和记忆功能。

2.2 对睡眠的影响

有研究结果表明 GHSR 和 Ghrelin 能促进人的睡眠^[12]。Ghrelin 还可能参与调节睡眠-觉醒模式^[13]。Weikel 等^[12]研究证实 Ghrelin 可以促进慢波睡眠及降低快动眼睡眠。Schussler 等^[14]发现,健康受试者完全剥夺睡眠一夜后,在恢复睡眠前,其夜间 Ghrelin 水平升高,Taheri 发现^[15],睡眠时间少于 8 小时的人血浆 Ghrelin 水平升高,提示剥夺睡眠后,Ghrelin 参与了促进

睡眠过程,当恢复睡眠后 Ghrelin 水平可回复正常,推测 Ghrelin 参与调节睡眠-觉醒模式。人类在慢波睡眠时,Ghrelin 的活性明显增强,推测 Ghrelin 可能是一个睡眠促进因子。Ghrelin 也可通过缩短进入快速眼动期的时间,延长慢速眼动期,进而改善睡眠^[16]。但是睡眠紊乱和 ghrelin 的关系,目前尚未明了,所以还不能应用于临床。

2.3 与应激焦虑的关系

大量实验证明 Ghrelin 可诱导应激及焦虑样行为。如 Asakawa 等^[17]通过给予小鼠脑室和腹腔注射 Ghrelin,发现小鼠在高脚十字迷宫实验中表现出明显的焦虑样行为(后肢活动减少,理毛行为减少,表情淡漠等),且下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)mRNA 水平增加,给予 CRHR 受体拮抗剂可显著抑制焦虑样行为。同时 Ghrelin 在对应激物的行为反应中占有重要作用,Kristensson 等^[18]给予大鼠水逃避应激,60 分钟后发现低焦虑型 SD 大鼠血浆 Ghrelin 水平增加了 85%,高焦虑型 Wistar 大鼠只增加了 40%,表示急性心理应激动员了 Ghrelin。但根据不同的实验发现在不同脑区注射 Ghrelin,大鼠表现焦虑程度不同,表示这些不同的脑区对 Ghrelin 的敏感性不同,且因此产生的功能不尽相同。

2.4 对脑神经的保护作用

Frago 发现^[19],Ghrelin 类似物具有间接的神经保护作用。Miao 等^[20]应用免疫组化方法对局部缺血再灌注的大鼠研究发现,大鼠皮质受损时,Ghrelin 受体(GHSR-1a)表达显著下降,给予 Ghrelin 后大鼠皮质 GHSR-1a 表达增加,表明 GHSR 可能参与了 Ghrelin 的神经保护作用。

3 结语

从 Ghrelin 发现以来,其功能一直备受关注。Ghrelin 的多种生物学功能深深吸引着研究者的目光,近几年 Ghrelin 在脑功能中作用的研究尤为突出,但这些作用机制尚不明确,Ghrelin 对脑神经保护及对情绪的影响研究也较少,这些都将是今后研究的重点。因 Ghrelin 功能的广泛性,在多种系统中均有作用,若将 Ghrelin 的功能及机制研究透彻,定将给一些疾病的治疗带来可能性,如 Ghrelin 对神经系统有影响,是否对治疗记忆力下降及精神类疾病有帮助?Ghrelin 可促进生长激素分泌,是否可以治疗生长激素缺陷疾病?Ghrelin 影响睡眠,在治疗失眠中是否有一席之地?在消化系统、生殖系统、内分泌系统中是否能应用于医疗?希望随着今后对 Ghrelin 作用机制研究的深入,早日将 Ghrelin 的相关研究应用于医学或生物制剂,以减轻病患痛苦,造福人类。

参考文献(References)

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. Nature, 1999, 402(6762): 656-660
- [2] 李华琦,童南伟.促生长激素分泌的新多肽—Ghrelin[J].中华内分泌杂志, 2003, 19(5): 418-420
- Li Hua-qí, Tong Nan-wei. A new growth hormone releasing peptide-Ghrelin [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003,

- 19(5): 418-420
- [3] Rindi G, Necchi V, Savio A, et al. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues[J]. *Histochem Cell Biol*, 2002, 117(6): 511-519
- [4] Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed-and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract[J]. *Peptides*, 2002, 23(3): 531-536
- [5] Cassoni P, Papotti G, Ghè C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1738-1745
- [6] 史守纪, 申毓军. Ghrelin 临床生物学功能 [J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(2): 190-192
Shi Shou-ji, Shen Yu-jun. The clinical biological functions of Ghrelin [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2007, 22(2): 190-119
- [7] Carlini VP, Morzón ME, Varas MM, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 299(5): 739-743
- [8] Carlini VP, Varas MM, Cragolini AB, et al. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety like behavioral responses to ghrelin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(3): 635-641
- [9] Diano S, Farr SA, Benoit SC, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance [J]. *Nature Neuroscience*, 2006, 9(3): 381-388
- [10] 许春丽, 曲敏, 蒋正尧. Ghrelin 和 Obestatin 对大鼠空间学习记忆能力影响[J]. *青岛大学医学院学报*, 2009, 45(5): 413-415, 418
Xu Chun-li, Qu Min, Jiang Zheng-yao. The effects of Ghrelin and Obestatin on learning and memory in rats[J]. *ACTA academicae medicinae Qing Dao Universitatis*, 2009, 45(5): 413-415, 418
- [11] 张海娜, 高原, 赵柯湘, 等. 替米沙坦对糖尿病大鼠学习记忆及海马 Ghrelin 受体表达的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(21): 1832-1835
Zhang Hai-na, Gao Yuan, Zhao He-xiang, et al. Effect of Telmisartan on learning and memory and expression of Ghrelin receptor in diabetic rats[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2008, 28(21): 1832-1835
- [12] Weikel JC, Wichniak A, Ising M, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(2): 407-415
- [13] Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(3): 1353-1361
- [14] Schussler P, Uhr M, Ising M, et al. Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31: 915-923
- [15] Taheri S. The genetics of sleep disorders [J]. *Minerva Medica*, 2004 Jun, 95(3): 203-221
- [16] 姚辉, 林汉华. Ghrelin 的内分泌学作用[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(11): 827-829
Yao Hui, Lin Han-hua. The endocrinology roles of ghrelin [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2004, 42(11): 827-829
- [17] Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice [J]. *Neuroendocrinology*, 2001, 74(3): 143-147
- [18] Kristensson E, Sundqvist M, Astin M, et al. Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat [J]. *Regul Pept*, 2006, 134(2-3): 114-117
- [19] Frago LM, Pañeda C, Dickson SL, et al. Growth hormone (GH) and GH-releasing peptide-6 increase brain insulin-like growth factor-I expression and activate intracellular signaling pathways involved in neuroprotection[J]. *Endocrinology*, 2002 Oct, 143(10): 4113-4122
- [20] Miao Y, Xia Q, Hou Z, et al. Ghrelin protects cortical neuron against focal ischemia/reperfusion in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359(3): 795-800

(上接第 2678 页)

- Zhang Su-hua, Wang Zheng-yun. Study on Adsorption and Separation by Macroporous Resin for Asparagus Flavonoids [J]. *Food Science*, 2006, 27(02): 182-186
- [12] Jae Ho Choia, Yong Pil Hwanga, Bong Hwan Park, et al. Anthocyanins isolated from the purple-fleshed sweet potato attenuate the proliferation of hepatic stellate cells by blocking the PDGF receptor [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2011, 31(1): 212-219
- [13] Rajarathnam Ezekiel, Narpinder Singh, Shagun Sharma, et al. Beneficial phytochemicals in potato - a review [J]. *Food Research International*, 2011, doi:10.1016/j.foodres.2011.04.025
- [14] Hwang YP, Choi JH, Choi JM, et al. Protective mechanisms of anthocyanins from purple sweet potato against tert-butyl hydroperoxide-induced hepatotoxicity [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49(9): 2081-2089
- [15] A. Tajner-Czopeka, E. Rytela, A. Kitaa, et al. The influence of thermal process of coloured potatoes on the content of glycoalkaloids in the potato products [J]. *Food Chemistry*, 2011, doi:10.1016/j.foodchem.2011.10.015
- [16] Elyana Cuevas Montilla, Silke Hillebrand, Daniela Butschbach, et al. Preparative Isolation of Anthocyanins from Japanese Purple Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L.) Varieties by High-Speed Countercurrent Chromatography [J]. *J. Agric. Food Chem*, 2010, 58(18): 9899-9904
- [17] Oki, T., Koshi, Kumamoto, et al. Determination of major anthocyanins in processed foods made from purple-fleshed sweet potato [J]. *Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology*, 2010, 57(3): 128-133
- [18] Junli Ye, Xiangjun Meng, Chunling Yan, et al. Effect of Purple Sweet Potato Anthocyanins on β -Amyloid-Mediated PC-12 Cells Death by Inhibition of Oxidative Stress [J]. 2010, 35(3): 357-365
- [19] C. Y. Lien, A. Y. F. Lee, C. F. Chan, et al. Extraction Parameter Studies for Anthocyanin Extraction from Purple Sweet Potato Variety TNG73, *Ipomoea Batatas*, L. [J]. *Applied Engineering in Agriculture*, 2010, 26(3): 441-446
- [20] Yong Pil Hwang, Jae Ho Choi, Hyo Jeong Yun, et al. Anthocyanins from purple sweet potato attenuate dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats by inducing Nrf2-mediated antioxidant enzymes and reducing COX-2 and iNOS expression [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49(1): 93-99