

生长激素释放肽在恶病质中的应用研究进展[△]

陈福欣^{1*},文和²,龚频^{2#}(1.西安科技大学化学与化工学院,西安 710054;2.陕西科技大学生命与工程学院,西安 710021)

中图分类号 R977.1³ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-5028-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.44

摘要 目的:了解生长激素释放肽(Ghrelin)在恶病质中的应用情况,以期为研发恶病质的治疗药物提供参考。方法:查阅近年来国外相关文献,对Ghrelin在恶病质中的应用研究进行归纳和总结。结果与结论:Ghrelin是促生产激素释放因子的内源性配体,其生理作用包括促进生长激素释放、调节食欲和胃肠道功能、动态平衡能量、抑制炎症等。Ghrelin对心源性恶病质、慢性呼吸系统疾病和胃肠道疾病所引起的恶病质和癌症均表现出明显的疗效。Ghrelin通过刺激食欲、维持能量代谢平衡和与脂肪生长相关的机制,增加并发恶病质患者的体质量和摄食量,减弱患者的代谢紊乱。

关键词 生长激素释放肽;恶病质;体质量;能量平衡;促进食欲

人的体质量是一个动态常数,在整个生命过程中具有一定规律,由于身体消瘦所导致的体质量减少在一定程度上是某些严重疾病发生的前兆,有必要进行关注。恶病质是一类古老的疾病,是指身体的消瘦,包括体质量和肌肉质量减少等。左心室功能障碍研究数据库将恶病质归纳为在 ≥ 6 个月内机体非水肿性的体质量下降 $>6\%$ ^[1]。恶病质还表现为神经内分泌系统和炎症系统的激活、脂解作用的增加、食欲下降和吸收不良等^[2],癌症或慢性进行性疾病[如慢性心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病(COPD)等]患者一般都并发有恶病质^[3]。如何控制恶病质的进展,减少其在进行性疾病中的并发,提高患者生活质量,是近年来的一项研究热点。目前,恶病质并没有有效的治疗药物。生长激素释放肽(Ghrelin)作为生长激素促分泌素受体(GHS-R)的内源性配体,可刺激垂体前叶释放生长激素,调节能量代谢平衡,从而增加患者的食欲和体质量,调节代谢紊乱。鉴于此,笔者查阅近年来国外相关文献,就Ghrelin在恶病质中的应用研究进行归纳和总结,以期为研发恶病质的治疗药物提供参考。

1 Ghrelin 介绍

Ghrelin是含有28个氨基酸残基、相对分子质量为12.9 kD的高保守肽,具有与促胃动素(Motilin)类似的结构和受体,其编码基因主要位于染色体3上,启动子区域主要包含有核转录因子(NF- κ B)、雌二醇和糖皮质激素类固醇成分转录因子的结合部位^[4]。Ghrelin主要产于胃的基底部分,但在十二指肠、空肠、回肠、结肠、胰脏、下丘脑弓状核、肾脏和胎盘中也有表达,具有促进胃动力的作用。

Ghrelin分为具有乙酰基的活性形态和无乙酰基的无活性形态,两者在胃和血液中都具有较高的含量,能与高密度脂蛋白结合^[5]。活性Ghrelin能与GHS-R结合,生理学研究表明两者结合后,生长激素以剂量依赖的方式从脑下垂体中释放,进而调节机体食欲^[6]。人体中高剂量的Ghrelin能够增加促肾上腺皮质激素、催乳素和皮质醇的释放,表达Ghrelin的神经元在下丘脑的弓状核中亦有发现,这些神经元与含有神经肽Y(NPY)、刺鼠相关蛋白(AgRP)和阿片黑皮素原(POMC)的神

经元直接相关。因此,Ghrelin可能通过刺激NPY、AgRP的释放或者减少POMC的释放来调节摄食行为^[7]。

2 Ghrelin 与代谢相关的作用机制

并发恶病质的癌症患者血浆中Ghrelin的含量比正常水平高25%左右^[8],习惯性摄食后患者胃中Ghrelin的含量迅速降低,可见Ghrelin能够代偿能量损失,从而保持动态平衡,具有抵抗饥饿的防御机制。临床将Ghrelin应用于并发恶病质的COPD、充血性心力衰竭(CHF)患者,能够安全、有效地提高食欲^[9]。Ghrelin还能增加肌肉强度以及血清中蛋白质水平,可见其能够增强患者的合成代谢能力。恶病质患者交感神经活性增强、能耗增加,输注Ghrelin可以减少儿茶酚胺含量,抑制交感神经活性。Ghrelin还能增加CHF患者的心输出量,提高COPD患者的运动耐受,抑制慢性呼吸感染患者的炎症反应,终止恶病质相关分解因子中的恶性循环,通过多因素作用提高恶病质患者的生活质量。

2.1 促进生长激素释放

生长激素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是代谢的主要调节剂,参与了能量摄入与消耗的调节。Ghrelin刺激垂体前叶释放生长激素,内源性Ghrelin通过刺激受体间接增加IGF-1。Akamizu T等^[9]的研究给予健康受试者单剂量的Ghrelin和其他GHS-R激动药,结果显示能够增加受试者摄食、生长激素的分泌和IGF-1的水平;静脉注射Ghrelin(2 μ g/kg)能够在30~60 min内引起基线生长激素水平增加20倍左右,2 h后回归基线值。生长激素分泌的减少与衰老有关,而IGF-1水平的降低可能引起与衰老有关的代谢和生理功能的缺失。因此,Ghrelin可以通过释放生长激素、增加IGF-1的表达从而调节代谢过程,对相关的代谢性疾病起到治疗作用。

2.2 调节食欲和胃肠道功能

Ghrelin通过包括下丘脑神经肽在内的中枢机制促进摄食,调节胃肠道功能,产生阳性能量平衡和体质量增加^[10]。Wiedmer P等^[11]的研究显示,外周注射Ghrelin能够增加啮齿类动物及人类的摄食欲望,并引起体温的下降。于大鼠中枢注射1.5 nmol的Ghrelin能引起其摄食量呈依赖性增加,而注射拮抗Ghrelin的抗体后摄食减少。

2.3 动态平衡能量

Ghrelin能够增加恶病质患者的蛋白质、白蛋白和短期周转蛋白的含量。除了减少能量消耗,注射Ghrelin可能将恶病质患者的蛋白质代谢从分解代谢转变为合成代谢,起到能量动态平衡的作用。Chavoshan B等^[12]的研究表明,给予COPD

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81402815、21407104);陕西省自然科学基金基础研究计划项目(No.2016JM8074)

* 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:生理药理学。电话:029-85583183。E-mail:chenfuxin1981@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:多肽生理药理活性。电话:029-86132711。E-mail:gongpin1983@163.com

患者 Ghrelin 2 μ g/kg, iv, bid(连续3周),能够明显增加患者呼吸肌肌力和手握力,可见 Ghrelin 是动态平衡能量的作用。

2.4 抑制炎症

Ghrelin 受体在骨髓、脾脏和淋巴细胞中存在,可能与 Ghrelin 的抗炎作用有关。Ghrelin 通过抑制单核细胞和内皮细胞中致炎细胞因子的表达来避免内毒素所引起的休克,从而起到抗炎因子的作用。Ghrelin 能够缓解结肠炎临床和组织病理上的病症,从而增加患者生存率。Kodama T 等^[13]的研究表明,注射 Ghrelin 3周后,患者血液中 C-活性蛋白和可溶性黏附分子水平、唾液中的白细胞介素(IL)-8 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量均降低。恶病质与不正常的免疫激活、食欲和体质量丢失有关的慢性炎症相关,Ghrelin 可能是治疗或缓解恶病质的有效药物之一。

3 Ghrelin 与恶病质的研究

3.1 CHF 诱导的恶病质

心源性恶病质一直被认为是 CHF 患者病死的一项重要因素,CHF 患者晚期常并发心源性恶病质。Ghrelin 及其受体(GHS-R)广泛分布于人体和动物的心血管系统及其他组织中,可调节人体和动物的心血管功能和能量代谢,而注射 Ghrelin 能够减少血管阻力,降低平均动脉压,增加心输出量和左心室射血分数,改善 CHF 患者的血流供应,增加肌肉强度和体质量,提高运动能力,但并不改变 IL-6 或者 TNF- α 的浓度^[14]。

心肌代谢能量紊乱是 CHF 的病理过程重要的影响因素,心肌生长和代谢平衡需要生长激素和 IGF-1^[15],故推测 Ghrelin 对心源性恶病质的作用可能是通过生长激素和 IGF-1 对心肌细胞的作用实现。补充生长激素可作为一种补偿机制,能够保护 CHF 大鼠的心肌结构和功能^[16]。生长激素和 IGF-1 能够增强生理性心肌肥大的代偿,减少 CHF 大鼠左心室壁压,增强心脏功能^[16]。

3.2 慢性呼吸系统疾病所诱导的恶病质

呼吸运动和炎症因子的增加会引起能量的消耗,常导致慢性呼吸系统疾病患者在疾病晚期发生恶病质。Kodama T 等^[13]的研究给予 COPD 患者合成的 Ghrelin 2 μ g/kg, iv, bid(连续3周),结果显示患者的肌肉强度增强,营养不良得以改善,运动耐力的下降趋势得以缓解。慢性呼吸感染以呼吸道中性粒细胞感染为主,多药耐药菌株发生转移并引起新的感染,从而导致晚期恶病质的发生,大量中性粒细胞对支气管及肺泡上皮细胞的毒性作用能够引起肺功能恶化、过多的能量消耗和体质量的下降。结果表明,该治疗方案能够降低唾液分泌量,减少患者唾液中中性粒细胞数。由中性粒细胞引起的损伤能够引起肺部细胞增殖,通过 Ghrelin 抑制多余嗜中性粒细胞可能是顽固性呼吸系统疾病的一种新的治疗方法。

3.3 胃肠道疾病所引起的恶病质

胃排空紊乱和胃与十二指肠活动失调可能导致功能性消化不良。Ghrelin 作为主要由胃肠道释放的脑肠肽在机体中广泛分布,可通过多种分泌和调节途径,促进胃酸分泌和生长激素释放,增加胃动力和胃肠蠕动,作为增加食欲的信号分子,从而调节消化系统功能,缓解功能性消化不良^[17]。Ghrelin 还能加速糖尿病性胃轻瘫和原发性胃轻瘫患者的胃排空,缓解与摄食有关的症状。

Ohno T 等^[18]的研究发现,Ghrelin 与脑肠肽莫特林(Motilin)相似,两者间有 36% 的氨基酸序列和 50% 的受体相同,由此可推断 Ghrelin 对胃肠道应该具有一定的调节作用。Date Y^[19]的研究表明,在迷走传入神经元上分布有 Ghrelin 受体,可能是迷走传入神经活动与 Ghrelin 信号相互作用的基础。动物研究显示,胃迷走传入神经与 Ghrelin 对生长激素分泌的刺激作用、大

鼠摄食行为有关,Ghrelin 可直接刺激胃肠道内在神经通路传入神经元,促进胃排空。Ghrelin 还能调节神经中枢,但其作用可被抗毒蕈碱试剂或迷走神经切除术所阻断,使胃迷走传入神经纤维受阻,Ghrelin 所引起的摄食增加、生长激素分泌增多、激活 NPY 能神经元和 GHR 神经元对胃黏膜损伤的保护作用等也被阻断^[6-7]。Ghrelin 还可以发挥激活肠神经系统调节胃肠运动的作用^[19]。

3.4 癌症引起的恶病质

恶病质被认为是癌症的重要标志,60%~80% 的晚期癌症患者伴有恶病质的发生,与未并发恶病质的癌症患者相比,其对抗癌疗法应答较差,存活周期较短^[10]。Garcia JM 等^[20]的研究显示,并发恶病质的癌症患者酰基化 Ghrelin 的水平较单独患癌症或恶病质患者更高,且 >50% 的癌症患者在治疗过程中出现不同程度的饮食减少、体质量下降。给予并发恶病质的癌症患者 Ghrelin,可促进患者的生长激素释放,显著增加患者体质量和摄食量,且安全、有效。癌症患者多出现代谢紊乱,导致机体 Ghrelin 呈较高水平,应用 Ghrelin 可缓解厌食感和体质量减轻的症状。

4 Ghrelin 的劣势

Ghrelin 的临床使用存在一定的劣势:Ghrelin 成本较高,临床使用的 Ghrelin 均为人工固相合成,亟需新的成本较低的多肽合成方法;Ghrelin 体内半衰期短,血浆清除率高等缺点给临床用药造成了不便,有必要研究新的药物载体或给药方式;高血浆浓度和长期注射可能引起患者对 Ghrelin 的耐受。

5 Ghrelin 的类似物 Anamorelin

Ghrelin 的类似物 Anamorelin 的早期研究显示,其可增加癌症患者的食欲和增加机体瘦组织,是目前具有较好研究前景的药物。Temel J 等^[21]的研究纳入 2 项 II 期临床试验的分析显示,给予非小细胞肺癌患者 Anamorelin 治疗 12 周后,可明显改善患者体质量下降和食欲减退的趋势,且不良反应少。

6 结语

综上所述,Ghrelin 对心源性恶病质、慢性呼吸系统疾病和胃肠道疾病所引起的恶病质和癌症均表现出明显的疗效。Ghrelin 通过刺激食欲、维持能量代谢平衡和与脂肪生长相关的机制,增加并发恶病质患者的体质量和摄食量,减弱患者的代谢紊乱。恶病质的发病机制尚未明确,其影响因素复杂,在不同的疾病状态下,Ghrelin 水平呈现不同的变化规律。内源性 Ghrelin 具有多种生理功能,其在代谢系统中的作用呈现双向及剂量依赖性。随着对 Ghrelin 及其内源性受体的深入研究,Ghrelin 类似物的设计、合成、筛选、评价和体内药动学的研究,将为恶病质的临床治疗提供新的药物和方法。

参考文献

- [1] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 489.
- [2] Wittekind DA, Kluge M. Ghrelin in psychiatric disorders: a review [J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2015, 52(1): 176.
- [3] Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2011, 60(1): 14.
- [4] Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K. Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin [J]. *Peptides*, 2011, 32(11): 2 155.
- [5] Heppner K, Chaudhary N, Muller TD, et al. Acylation type determines ghrelin's effects on energy homeostasis in ro-

类风湿性关节炎发病机制及中药靶向治疗的研究进展[△]

高远*,李永吉[#](黑龙江中医药大学北药基础与应用研究重点实验室,哈尔滨 150040)

中图分类号 R91 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-5030-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.45

摘要 目的:了解类风湿性关节炎(RA)发病机制及中药靶向治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就RA的发病机制及中药靶向治疗的研究进行归纳和总结。结果与结论:B淋巴细胞在RA的发生与进展中参与了递呈抗原、免疫信号活化和细胞因子分泌等,针对上述机制可以B淋巴细胞为靶向目标,采取淋巴细胞刺激因子靶向治疗、自然杀伤细胞靶向治疗、抑制B淋巴细胞第一信号和第二信号活性、调节炎症因子的释放、抑制破骨细胞形成等。中药以B淋巴细胞作为靶点进行特异性干预RA,可调节B淋巴细胞功能,进而调节免疫功能,缓解RA的进展。

关键词 类风湿性关节炎;B淋巴细胞;中药靶向治疗;受体拮抗;免疫调节

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)被认为是由于免疫系统不适当的应答而产生的自身免疫系统疾病,是机体多种免疫细胞相互作用的结果。B淋巴细胞的分泌物从正负两个方面产生免疫调节,被认为与RA的发病、进展相关^[1-2]。近年来,随着对B淋巴细胞病理性生物作用的进一步认识,以

其为靶点的临床试验不断开展,获得了良好的疗效^[3]。中药在临床应用的过程中,往往作用于多个环节的多个靶点,常用于治疗RA的中药是否通过影响B淋巴细胞的功能缓解RA的发生,尚未见系统性的综述。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就RA的发病机制及中药靶向治疗的研究进行归纳和

- dents[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(10):4 687.
- [6] Nakamura T, Onaga T, Kitazawa T. Ghrelin stimulates gastric motility of the guinea pig through activation of a capsaicin-sensitive neural pathway: in vivo and in vitro functional studies[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(4): 446.
- [7] Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, et al. Ghrelin, desacyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility[J]. *Peptides*, 2011, 32(11):2 348.
- [8] Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010, 1(1):1.
- [9] Akamizu T, Takaya K, Irako T, et al. Pharmacokinetics, safety and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(4):447.
- [10] Esposito A, Criscitello C, Gelao L, et al. Mechanisms of anorexia-cachexia syndrome and rationale for treatment with selective ghrelin receptor agonist[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(9):793.
- [11] Wiedmer P, Strasser F, Horvath TL. Ghrelin-induced hypothermia: a physiological basis but no clinical risk[J]. *Physiol Behav*, 2011, 105(1):43.
- [12] Chavoshan B, Fournier M, Lewis MI, et al. Testosterone and resistance training effects on muscle nitric oxide synthase isoforms in COPD men[J]. *Respir Med*, 2012, 106(2):269.
- [13] Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, et al. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(5):774.
- [14] Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(3):197.
- [15] Xu ZW, Wu WK, Lan TH, et al. Protective effects of extract of Ginkgo biloba on adriamycin-induced heart failure and its mechanism: role of Ghrelin peptide[J]. *Chin J Chin Med*, 2009, 34(21):2 786.
- [16] Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(4):1 143.
- [17] Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(4):491.
- [18] Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility[J]. *Int J Pept*, 2010, doi:10.1155/2010/820794.
- [19] Date Y. Ghrelin and the vagus nerve[J]. *Methods Enzymol*, 2012, doi:10.1016/B978-0-12-381272.8.00016-7.
- [20] Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2 920.
- [21] Temel J, Currow D, Fearon K, et al. Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: results from the phase 3 studies ROMANA 1 and 2[J]. *Ann Oncol*, 2014, doi:10.2217/fon.14.14.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473359)

* 博士研究生。研究方向:中药药剂学与药理学。电话:0451-87266893。E-mail: 1834922189@qq.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药药剂学与新药开发。电话:0451-87266893。E-mail:liyongji2009@163.com

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-11-04)

(编辑:陶婷婷)