综　述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001057

饥饿素与糖尿病相关性的研究进展

梁慧敏，邓华聪

（重庆医科大学附属第一医院内分泌科，重庆　400016）

【摘　要】近年来，研究发现饥饿素与糖脂代谢、炎症及其并发症密切相关，对糖尿病的发生发展产生影响。为此，本文就饥饿素对糖尿病及以上各方面影响作一综述。

【关键词】饥饿素；糖尿病

【中图分类号】R587.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-03-08

Research progress of ghrelin and diabetes mellitus

Liang Huimin, Deng Huacong

(*Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Recent studies have found that ghrelin is closely related to glucolipid metabolism, inflammation and complications of diabetes, and may exert effect on the development of diabetes. In this article, we summarize the relationship between ghrelin and diabetes and above all parties.

【Key words】ghrelin; diabetes mellitus

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的全身性、代谢性疾病，其患病率呈逐年增长的趋势，病死率仅次于心血管疾病和癌症，严重威胁人类健康。糖尿病的主要危害来自其慢性并发症，早期诊断及治疗糖尿病各种并发症，有助于提高患者生活质量，减少其病残率及病死率。饥饿素作为一种促进食欲的肽类物质，最初对于饥饿素的研究大多集中在摄食、肥胖等方面。随着对饥饿素的深入研究，其在糖尿病的发病机制及并发症中的重要作用日益显现。

1　饥饿素简介

1999 年，日本科学家在大鼠胃内首次发现并分离出一种可以激活生长激素释放激素受体（growth hormone secretagogue receptor，GHSR）的小分子活性肽，并命名为饥饿素（ghrelin）[1]。饥饿素是一种含 28 个氨基酸的肽类，形态结构与胃动力素类似，为 GHSR 的天然配体[2]。饥饿素主要由胃底部的 P/D1 细胞合成，其受体广泛表达于全身各组织器官，如脑、胃、肠、胰腺、心脏等[3]。血液循环中存在 2 种形式的饥饿素，约 20%呈乙酰化状态，其余均为去乙酰化状态[4]，后者可通过第 3 位点上丝氨酸残基的脂肪酸链修饰成为前者。

作者介绍：梁慧敏，Email：1203098895@qq.com，
研究方向：胰岛素抵抗与 2 型糖尿病。

通信作者：邓华聪，Email：huacong_deng@163.com。

基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：81270911）；国家临床重点专科建设资助项目（编号：财社[2011]170 号）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1044.014.html（2016-11-18）

2　饥饿素与糖代谢的关系

2.1　饥饿素与胰岛素抵抗

目前，饥饿素在糖代谢方面的作用尚未完全阐明，研究结果也不尽一致。根据饥饿素分泌的方式，可以分成乙酰化饥饿素（acylated ghrelin，AG）和非乙酰化饥饿素（unacylated ghrelin，UAG）2 种。既往认为 AG 可以通过与 GHSR 结合发挥生物效应，UAG 虽然是饥饿素的主要表现形式，但不能激活经典的 GHSR。多项实验数据表明，AG 具有升高血糖、负性调控胰岛素分泌的作用[5-6]。在 GHSR 缺失的小鼠，其糖耐量和葡萄糖刺激胰岛素分泌能力均得到明显改善[7]。同样，通过 GHSR 拮抗剂抑制外源性饥饿素也可得到类似结果[8]。近年来不少研究证实，饥饿素在改善胰腺 β 细胞功能和生存[9]、减少胰岛素抵抗和增加胰岛素敏感性方面发挥有益的作用。骨骼肌是调节血糖浓度的主要器官之一，骨骼肌胰岛素信号通路障碍会对胰岛素介导的葡萄糖利用产生不利影响。有研究指出，UAG 通过增加蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）、Akt 的磷酸化，抑制 mTOR 信号转导通路，使胰岛素受体底物磷酸化水平降低，改善骨骼肌中受损的胰岛素信号通路。此外，UAG 还可以增强骨骼肌中 GLUT4 及丙酮酸脱氢酶（pyruvate

dehydrogenase，PDH）活性[10]，促进骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取及利用，提高对胰岛素的敏感性。

Özcan 等[11]进行一项安慰剂、双盲、随机、对照交叉临床实验，该研究纳入 10 名 2 型糖尿病患者，3 名女性，7 名男性。先输入 UAG，经过 7 d 洗脱后再输入生理盐水。研究者发现，与安慰剂相比，实验组无论是连续血糖监测还是峰值血清葡萄糖水平均得到显著改善。其中 6 名患者稳态血糖恢复正常。同时还发现血糖水平与血浆 AG 基线浓度密切相关。通过 UAG 灌注，可以明显降低空腹及餐后 AG 水平。另有研究显示，对于新诊糖尿病及糖尿病前期患者，AG 在空腹血糖受损及糖耐量异常的患者中表达均明显上升，而 UAG 及总饥饿素在正常对照组、空腹血糖受损组中没有显著差异，但在糖耐量受损组则成减少趋势。提示在糖尿病前期，AG 和 UAG 可能已经存在改变[12]。

2.2 饥饿素与胰岛素的分泌

研究发现，饥饿素主要来自胃，部分还可以由胰腺 ε 细胞分泌。在胰岛 β 细胞内，饥饿素通过抑制葡萄糖诱导的钙离子通道，激活延迟外向钾离子通道增加细胞的动作电位。同时，饥饿素可以激活 GαI2 型 GTP 结合蛋白从而抑制 cAMP 信号转导通路，从而抑制胰岛素的分泌[13]。

饥饿素与胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide 1，GLP-1）都属于肠源性激素，近来越来越多研究证实两者间存在相互调节的作用。GLP-1 是由肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素，是胰高血糖素基因编码产物。GLP-1 具有葡萄糖浓度依赖性降糖作用，具有保护胰岛 β 细胞、抑制食欲、减轻体质量[14]等作用，目前 GLP-1 类似物已在临床上被广泛应用于治疗糖尿病。有研究显示，饥饿素和 GLP-1 可以通过餐后饱腹感、膳食成分等因素来调控血糖及胰岛素水平[15]。根据国内外研究，饥饿素与 GLP-1 相互影响机制还存在争议。Damdindorj 等发现，在体外培养的 Wistar 大鼠胰岛细胞中，当葡萄糖浓度达 8.3~16.7 mmol/L 时，GLP-1 能明显增加 Ca^{2+} 浓度并激活 cAMP 通路，促进胰岛素分泌，以上效应均能被饥饿素抑制。此外，通过进一步实验发现，予以 GHSR 拮抗剂内源性阻断饥饿素后，能恢复 GLP-1 促进胰岛素释放的能力[16]。另一项动物实验显示，对大鼠施行口服葡萄糖耐量试验（1g/kg 葡萄糖），在 60 min 时向门静脉注射外源性饥饿素，大鼠餐后GLP-1 表达水平迅速下调且胰岛素分泌显著减少。研究人员推测，在门静脉神经回路中外源性饥饿素可以通过 GHS1 受体调控 GLP-1 的分泌，但具体的肠介导神经内分泌轴的作用机制尚未阐明。另一个 GHSR1a 基因敲除小鼠的动物实验发现，饥饿素同样具有抑制 GLP-1 合成及分泌的作用，其可能依赖于 mTOR 信号通路发挥作用[17]。

综上所述，多项研究结果证实饥饿素对 GLP-1 发挥负性调控作用，其机制并不完全清楚。但新近研究发现，通过餐前予以口服饥饿素预处理，可以增强葡萄糖刺激 GLP-1 的分泌，但不改变 GLP-1 的基础水平，此效应由饥饿素通过直接刺激 L 细胞激活 ERK1/2 信号通路完成。因此研究人员大胆提出假设，通过不同给药方式可能会影响饥饿素对 GLP-1 的调节[18]，为治疗糖尿病提供了新思路。

3 饥饿素与脂代谢

Delhanty 等发现在 GHSR 基因敲除成年小鼠，UAG 可以迅速引起肌肉、肝脏、脂肪组织中多个正常基因表达的变化，其中几个基因直接与脂类的代谢途径密切相关。最值得注意是，部分在白色脂肪组织中参与油脂和类脂合成的关键酶基因能被 UAG 抑制，包括 LIPG（内皮脂肪酶）、INSIG1[19]。LIPG 主要作用是促进 HDL 的摄取和 ApoAI 介导的胆固醇流出，加快 HDL 循环中的清除，从而降低 HDL 受体介导的胆固醇的逆转运[20]。INSIG1 是激活 PPAR γ 的靶基因，PPAR γ 对脂肪组织具有特异性，在脂肪细胞分化中发挥一定的作用。此外，PPAR γ 还可以增加脂肪酸转运蛋白及酶的表达，从而减少游离脂肪酸的量。综上所述，UAG 作用不单纯局限于脂质合成方面，同样也影响脂质转运及代谢。

饥饿素是目前发现的可以增强食欲的因子之一，其在餐前的饥饿感及食物的摄取方面发挥关键作用。一项大样本双盲随机试验发现饥饿素可以直接作用于中枢神经系统，减少交感神经活动[21]，而交感神经释放的去甲肾上腺素可增加脂肪的分解[22]。在一项胃肠激素与肥胖相关性研究中，Beglinger 等[23]发现在白种人中，肥胖青年基础血清饥饿素水平明显低于体质量正常青年，另一项包含 239 名受试者的研究发现空腹血浆饥饿素浓度与 BMI 呈显著负相关[24]。流行病调查发现，血浆饥饿素还与腰围、腰高比呈负相关[25]，因此无论是外周性肥胖还是中心性肥胖均与饥饿素的水平密切相关。

4 饥饿素与炎症

大量研究证实，慢性炎症可能是糖尿病重要发病机制。肠道革兰氏阴性菌是内毒素的重要来源，动物实验表明，高脂饮食可以改变肠道菌群的组成，失调的革兰氏阴性菌可以产生内毒素，从而激发慢性炎症通路，导致代谢紊乱[26]。饥饿素是胃内分泌细胞分泌的一种多肽，通过迷走神经将饥饿信号传递至孤束核，促进食物的摄入。Beynon 等[27]发现，饥饿素可抑制内毒素诱导的巨噬细胞和小胶质细胞促炎性胞因子释放的过程。Waise 等同样发现，在高脂饮食喂养的小鼠模型中，饥饿素明显抑制结肠杯状细胞 Toll 样受体 4 及炎症标志物 EMR1、Iba1、IL-6、TNFα 的表达，提示饥饿素可能成为一种有效的预防高脂饮食诱导炎症的新途径。

5 饥饿素与糖尿病并发症

5.1 饥饿素与心血管病变

多项研究表明饥饿素与心血管系统疾病密切相关。最近研究发现，GHSR 大量分布在心血管系统，饥饿素可以通过抑制细胞增殖和炎症反应在动脉粥样硬化中发挥多重生理功

能。张等发现，饥饿素处理的小鼠内皮细胞，AMPK 和细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase 1/2，ERK1/2）表达上调。此外 GHSR 基因敲除小鼠的内皮细胞中，AMPK 参与饥饿素/GHSR 通路，通过下调 AMPK 活性抑制内皮祖细胞增值[28]。其他研究发现，饥饿素通过抑制血管平滑肌细胞增殖[29]，减少粥样斑块形成。颈动脉内膜中层厚度增厚及斑块形成是早期冠心诊断的重要指标。Kotani 等[30]发现血清饥饿素与颈动脉内膜中层厚度呈负相关，并且在颈动脉粥样斑块形成的患者中其表达显著减少。另一项前瞻性临床研究通过对纳入的 590 例高血压患者进行为期 2.8 年的随访，发现其中 42 例合并心血管事件，与未发生心血管事件的研究者相比，其 UAG 水平偏低且有显著意义，然而其他生物标记物在两者之间没有明显差异[31]。从上述相关性研究中可以得出，饥饿素可能通过改善血管内皮功能在抗动脉粥样硬化中发挥重要作用，同时还可以作为心血管事件的有效预测因子。

5.2 饥饿素与糖尿病肾病

Mak 等发现饥饿素可以通过参与蛋白质能量代谢、炎症等途径对终末期慢性肾病产生重要影响[32]。有研究发现，在中国汉族人群中饥饿素基因 Leu72met 的多态性与糖尿病肾病存在相关性。Zhuang 等[33]对 238 名糖尿病合并糖尿病肾病患者组、233 名单纯糖尿病组及 291 名非糖尿病组进行对照研究发现，基因型为 Leu/Met、Met/Met 的糖尿病患者较 Leu/Leu 的糖尿病患者其 24 h 尿蛋白排泄率及血肌酐浓度更低，而肾小球滤过率增高。在单纯糖尿病组与非糖尿病组之间其 Leu/Leu、Leu/Met、Met/Met 基因型的分布存在显著差异，单纯糖尿病组中 Leu/Met、Met/Met 基因变异的频率明显低于非糖尿病组，提示 GHRL Leu72Met 多态性可能有助于维持正常的肾功能，并且通过降低尿蛋白延缓糖尿病肾病的进展。在未来的研究中，可以对糖尿病肾病患者不同阶段的血清饥饿素进行临床观察，进一步了解血清饥饿素是否在糖尿病肾病分期中具有显著差异，能否成为反映肾脏病变的严重程度的独立生物指标。

5.3 饥饿素与糖尿病脑病

在临床工作中糖尿病脑病往往是一个易被忽视的疾病，大量研究发现饥饿素可以通过多种途径对糖尿病脑病产生保护作用。饥饿素可以作用于 TLR4 /NF-κB 信号通路，从而减少高糖环境下 PC12 细胞凋亡，达到改善认知能力的作用[34]。饥饿素可以下调糖尿病大鼠血清及海马中 DDk-1 的表达，调通 WNT/β-catenin 信号通路，从而改善糖尿病大鼠学习记忆功能[35]。但目前大多数饥饿素与糖尿病的研究均局限于基础实验，尚缺乏临床实验及流行病学的研究证据。

5.4 饥饿素与糖尿病性胃轻瘫

糖尿病性胃轻瘫是糖尿病常见的消化道慢性疾病。在临床上胃轻瘫主要表现为胃排空障碍，有动物实验发现在腹腔内注射饥饿素可以加速胃排空，同时影响血浆中胆囊收缩素的浓度，推测饥饿素可能与其他胃肠激素相互作用，从而影响胃排空速度[36]。其他研究发现饥饿素还可以影响神经元活动，通过减少恶心、增加食欲，达到缓解胃轻瘫的症状。此外，目前已经有几种饥饿素受体激动剂已作为治疗胃轻瘫的药物进入临床试验阶段[37-38]，有望为治疗糖尿病性胃轻瘫带来新突破。

6 小结与展望

目前研究表明，饥饿素参与体内糖脂代谢、炎症反应、抗动脉硬化、减少尿蛋白、提高认知功能、促进胃排空等生理过程，能有效防治糖尿病及其并发症。值得注意的是，既往被认为无生物活性的 UAG 越来越受到关注，其在代谢性疾病中发挥的益处也逐渐显现出来。在传统概念中，UAG 不能与 GHSR 结合，无法发挥相应的生物效应。近来研究发现 UAG 可以与中枢神经系统的 GHSR 结合调控外周糖代谢，但具体机制不明，有待进一步深入研究。此外，饥饿素与 GLP-1 同为胃肠激素，两者的相互作用机制不详。动物试验表明，不同的给药方式将产生不同的生物效应，但目前尚缺乏临床研究证实，下一步可开展相应实验。近来有不少研究从饥饿素通过自噬作用影响糖脂代谢，对胰岛 β 细胞的保护作用等方面展开研究，为饥饿素影响糖尿病的发病机制提供了新方向。总之，通过饥饿素与糖尿病关系的研究，可以看出以饥饿素为靶点开展的治疗具有潜在价值，可能为糖尿病的诊治提供新思路。

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(6762)：656-660.

[2] Korbonits M，Goldstone AP，Gueorguiev M，et al. Ghrelin-a hormone with multiple functions[J]. Front Neuroendocrinol，2004，25(1)：27-68.

[3] Gnanapavan S，Kola B，Bustin SA，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(6)：2988.

[4] van der Lely AJ，Tschöp M，Heiman ML，et al. Biological，physiological，pathophysiological，and pharmacological aspects of ghrelin[J]. Endocr Rev，2004，25(3)：426-457.

[5] Bando M，Iwakura H，Ariyasu H，et al. Overexpression of intraislet ghrelin enhances β-cell proliferation after streptozotocin-induced β-cell injury in mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2013，305(1)：E140-E148.

[6] Tong J，Prigeon RL，Davis HW，et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans[J]. Diabetes，2010，59(9)：2145-2151.

[7] Qi Y，Longo KA，Giuliana DJ，et al. Characterization of the insulin sensitivity of ghrelin receptor KO mice using glycemic clamps[J]. BMC Physiol，2011，11：1.

[8] Longo KA，Govek EK，Nolan A，et al. Pharmacologic inhibition of ghrelin receptor signaling is insulin sparing and promotes insulin sensi-

tivity[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2011,339(1):115-124.

[9] Baena-Nieto G,Lomas-Romero IM,Mateos RM,et al. Ghrelin mitigates β-cell mass loss during insulitis in an animal model of autoimmune diabetes mellitus,the BioBreeding/Worcester rat[J]. Diabetes Metab Res Rev,2016[Epub ahead of print].

[10] Tam BT,Pei XM,Yung BY,et al. Unacylated ghrelin restores insulin and autophagic signaling in skeletal muscle of diabetic mice[J]. Pflugers Arch,2015,467 (12):2555-2569.

[11] Özcan B,Neggers SJ,Miller AR,et al. Does des-acylghrelin improve glycemic control in obese diabetic subjects by decreasing acylated ghrelin levels?[J]. Eur J Endocrinol,2014,170(6):799-807.

[12] Huang L,Tong Y,Zhang F,et al. Increased acyl ghrelin but decreased total ghrelin and unacyl ghrelin in Chinese Han people with impaired fasting glucose combined with impaired glucose tolerance[J]. Peptides,2014,60:86-94.

[13] Yada T,Damdindorj B,Rita RS,et al. Ghrelin signalling in β-cells regulates insulin secretion and blood glucose[J]. Diabetes Obes Metab,2014,16(S1):111-117.

[14] Drucker DJ. Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation:the 2014 Banting Lecture[J]. Diabetes,2015,64 (2):317-326.

[15] Gibbons C,Caudwell P,Finlayson G,et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin,active GLP-1,and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety[J]. J Clin Endocrinol Metab,2013,98(5):E847-E855.

[16] Damdindorj B,Dezaki K,Kurashina T,et al. Exogenous and endogenous ghrelin counteracts GLP-1 action to stimulate cAMP signaling and insulin secretion in islet b-cells[J]. FEBS Lett,2012,586(16): 2555-2562.

[17] Xu G,Hong X,Tang H,et al. Ghrelin regulates GLP-1 production through mTOR signaling inLcells[J]. Mol Cell Endocrinol,2015, 416:9-18.

[18] Gagnon J,Baggio LL,Drucker DJ,et al. Ghrelin is a novel regulator of glucagon-like peptide-1 secretion[J]. Diabetes,2015,64(5): 1513-1521.

[19] Delhanty PJ,Sun Y,Visser JA,et al. Unacylated ghrelin rapidly modulates lipogenic and insulin signaling pathway gene expression in metabolically active tissues of GHSR deleted mice[J]. PLoS One,2010, 5(7):e11749.

[20] Qiu G,Hill JS. Endothelial lipase promotes apolipoprotein Al-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophages[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29(1):84-91.

[21] Matsumura K,Tsuchihashi T,Fujii K,et al. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits[J]. Hypertension,2002, 40(5):694-699.

[22] Qi Z,Ding S. Obesity-associated sympathetic overactivity in children and adolescents:the role of catecholamine resistance in lipid metabolism[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2016,29(2):113-125.

[23] Beglinger S,Meyer-Gerspach AC,Graf S,et al. Effect of a test meal on meal responses of satiation hormones and their association to insulin resistance in obese adolescents[J]. Obesity(Silver Spring),2014, 22(9):2047-2052.

[24] Fernández-Aranda F,Agüera Z,Fernández-García JC,et al. Smell-taste dysfunctions in extreme weight/eating conditions:analysis of hormonal and psychological interactions[J]. Endocrine,2016,51(2): 256-267.

[25] SuderA,PlonkaM,Jagielski P,et al. Physiological and environmental factors associated with central fat distribution in pubertal girls [J]. J Physiol Pharmacol,2015,66(3):463-470.

[26] Chalkiadaki A,Guarente L. High-fat diet triggers inflammation-inducedcleavage of SIRT1 in adipose tissue to promote metabolic dysfunction[J]. Cell Metab,2012,16(2):180-188.

[27] Beynon AL,Brown MR,Wright R. Ghrelin inhibits LPS-induced release of IL-6 from mouse dopaminergic neurons[J]. J Neuroinflammation,2013,10:40.

[28] Zhang M,Fang WY,Qu XK,et al. AMPK activity is down-regulated in endothelial cells ofGHS-R-/- mice[J]. Int J Clin Exp Pzhang Mathol,2013,6(9):770-780.

[29] Zhang M,Qu X,Yuan F,et al. Ghrelin receptor deficiency aggravates atherosclerotic plaque instability and vascular inflammation[J]. Front Biosci(Landmark Ed),2015,20:604-613.

[30] Kotani K,Sakane N,Saiga K,et al. Serum ghrelin and carotid atherosclerosis in older Japanese people with metabolic syndrome[J]. ArchMed Res,2006,37(7):903-906.

[31] YanoY,Nakazato M,Toshinai K,et al. Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients[J]. Am J Hypertens,2014,27(5):727-733.

[32] Mak RH,Cheung WW. Is ghrelin a biomarker for mortality,in end-stage renal disease?[J]. Kidney Int,2011,79(7):697-699.

[33] Zhuang L,Li M,Yu C,et al. The Leu72Met polymorphism of the GHRL gene prevents the development of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Mol Cell Biochem,2014, 387(1-2):19-25.

[34] Liu X,Xiao Q,Zhao K,et al. Ghrelin inhibits highg lucose-induced PC12 cell apoptosis by regulating TLR4/NF-κB pathway[J]. Inflammation,2013,36(6):1286-1294.

[35] 沈兆星,肖 谦,赵宇星,等. Ghrelin 对糖尿病大鼠海马 DKK-1 表达和学习记忆功能的影响[J]. 南方医科大学学报,2016,36(4): 500-505.

[36] Cao SG,Wu H,Cai ZZ,et al. Dose-dependent effect of ghrelin on gastric emptying in rats and the related mechanism of action[J]. Kaohsiung Journal of Medical Sciences,2016,2(3):113-117.

[37] Lembo A,Camilleri M,McCallum R,et al. Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis[J]. Gastroenterology,2016,5085(16): 30051-30058.

[38] Bhattacharya SK,Andrews K,Beveridge R,et al. Discovery of PF-5190457,a potent,selective,and orally bioavailable ghrelin receptor inverse agonist clinical candidate[J]. ACS Med Chem Lett,2014,5 (5):474-479.

（责任编辑：唐秋姗）