

促生长激素释放素在功能性消化不良中的研究进展

杨焱^{1,2}, 王玉珍^{2*}

1. 华北理工大学研究生学院, 河北 唐山 063210
2. 河北省人民医院 消化科, 河北 石家庄 050000

【摘要】 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床上常见的一种功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGID), 发病因素与发病机制多元化且尚未完全阐明。促生长激素释放素水平失调与胃肠道症状及FD的发病存在紧密联系, 本文就促生长激素释放素在FD中的研究进展展开综述。

【关键词】 促生长激素释放素; 功能性消化不良; 发病机制; 治疗

Research progress of ghrelin in functional dyspepsia

Yang Yao^{1,2}, Wang Yuzhen^{2*}

1. Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei, China
2. Gastroenterology Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

【Abstract】 Functional dyspepsia (FD) is a common functional gastrointestinal disorder (FGID) with multiple factors and mechanisms but not yet fully elucidated. In recent years, a large number of studies have shown that dysregulation of serum ghrelin level is closely related to gastrointestinal symptoms and the onset of FD. This paper reviews the research progress of ghrelin in FD.

【Key words】 Ghrelin; Functional dyspepsia; Pathogenesis; Treatment

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床上常见的一组上腹部症状, 目前FD的诊断主要以功能性胃肠病的罗马标准为依据。罗马IV诊断标准指出: FD指明影响患者日常行为的胃-十二指肠功能性疾病状态, 具有餐后饱胀不适、早饱不适感、中上腹痛、中上腹部烧灼不适4项症状中的1项或多项, 经常规检查(包括消化内镜)不能解释症状产生的原因, 病程超过6个月, 近3个月有症状发作。根据症状与进餐的关系, 分为餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)^[1]。FD不会造成严重的生命威胁, 但对患者生活质量的影响及造成的心理负担已引起广大学者的重视。FD的发病是生物因素和社会心理因素复合作用的体现, 脑-肠轴功能失调是FD发病的核心机制^[2]。在脑-肠轴的相互作用中, 脑-肠肽促生长激素释放素发挥调控功能的重要作用。

1 促生长激素释放素概述

促生长激素释放素是1999年日本学者发现的一种由

28个氨基酸残基组成的内源性脑肠肽, 主要由胃体黏膜组织中的X/A样细胞产生, 其次产生于小肠和结肠, 在下丘脑、垂体、肾、胎盘及其他组织也有少量分泌。作为主要由胃肠道释放的脑-肠肽, 促生长激素释放素通过旁分泌、自分泌、远距分泌等方式, 直接或间接的调节消化系统, 参与胃肠道活动^[3]。促生长激素释放素在循环中以辛酰基化促生长激素释放素(acylated ghrelin, AG)和非辛酰基化促生长激素释放素(des-acyl ghrelin, DAG)2种形式存在。二者区别在于AG第3位丝氨酸位点上含有特征性的辛酰基团, 这决定了它的生物活性^[4]。促生长激素释放素是生长激素分泌素受体(growth-hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。GHSR是一种G蛋白耦联受体, 包括Ia和Ib两型。研究表明, 促生长激素释放素的主要生理作用都是由Ia型GHSR介导, 通过激活磷脂酶C、三磷酸肌醇、蛋白激酶C等途径使胞质内Ca²⁺浓度增加而发挥生物效应。

2 促生长激素释放素与功能性消化不良

2.1 促生长激素释放素对功能性消化不良的作用机制

2.1.1 促生长激素释放素与胃肠道动力 胃肠道运动功能障碍是FD较为重要的发病机制之一, 主要包括胃排空延

第一作者: 杨焱, E-mail: 1397416264@qq.com

*通信作者: 王玉珍, E-mail: yuzhenwang@163.com

迟和容受性舒张功能下降。正常人胃肠收缩活动具有一定的周期性,称为消化间期移行性复合运动(migrating myoelectric complexes, MMC),通常在餐后 1.5~2.0 h 内出现,在这个期间胃内食物会随胃肠蠕动进入十二指肠。目前认为 MMC Ⅲ期对清除胃肠道分泌物起重要作用。研究发现,促生长激素释放素可促使 MMC Ⅲ期提前出现,缩短 MMC 周期^[5]。促生长激素释放素可诱导大鼠胃窦和十二指肠 MMC Ⅲ期收缩,增加胃窦运动指数百分比;在特发性胃轻瘫患者中,促生长激素释放素增强胃排空并诱导 MMC Ⅲ期运动^[6]。除上述作用, Kim 等^[7]研究发现,促生长激素释放素还可通过 G 蛋白-IP3-Rho 激酶-PKC 依赖的方式调节 Cajal 间质细胞内外的 Ca²⁺浓度,诱导胃肠道起搏电位去极化,促进胃肠动力。

2.1.2 促生长激素释放素与胃酸分泌 国外研究发现,部分胃酸增高的 FD 患者通过使用抑酸药疗效明显,提示 FD 患者可能有胃酸过度分泌或对酸敏感性升高^[8]。一项研究通过将酸性溶液缓慢注入 FD 患者胃内后症状较健康人更加严重,认为胃酸可能通过刺激胃肠黏膜导致胃肠道高敏感和动力异常,出现消化不良症状^[9]。Masuda 等^[10]研究发现,大鼠静脉注射促生长激素释放素后胃酸呈剂量依赖性分泌,皮下注射阿托品或切断双侧迷走神经可阻断上述作用,提示促生长激素释放素可能通过迷走神经通路调节机体胃酸分泌。Yakabi 等^[11]用相似的实验证实,应用组胺 H₂ 受体拮抗剂(法莫替丁)完全抑制促生长激素释放素诱导的胃酸分泌,推测胃内肠嗜铬样细胞释放的组胺也参与了促生长激素释放素对胃酸的调节。Fukumoto 等^[12]通过给大鼠静脉注射 3~10 nmol 胃泌素,10 min 内观察到促生长激素释放素水平呈剂量依赖的方式短暂增加,提示胃泌素可直接刺激促生长激素释放素释放,两种激素协同(而不是累加地)增加胃酸分泌。

2.1.3 促生长激素释放素与幽门螺杆菌 幽门螺杆菌感染是常见的胃黏膜损伤因素之一。动物模型研究显示,慢性幽门螺杆菌感染可诱发胃和脊髓传出通路神经功能和形态改变^[13]。国外学者 Fock^[14]发现,FD 患者更易感染幽门螺杆菌,通过促进胃部炎性反应、胃酸分泌等途径引起消化不良症状。Nweneka 等^[15]对 19 篇相关文献中的 1801 例患者进行 meta 分析,结果显示幽门螺杆菌阳性患者血浆促生长激素释放素水平明显低于阴性者。Slomiany 等^[16]发现,促生长激素释放素通过 PI3K-PLC-PKC 信号通路抑制幽门螺杆菌对胃黏膜的损伤。推测促生长激素释放素在根除幽门螺杆菌及对抗其对胃黏膜损伤过程中发挥某种作用。间接说明,根除幽门螺杆菌的患者临床症状缓解可能与体内促生长激素释放素水平有关。

2.1.4 促生长激素释放素与情绪异常 因 FD 具有病程长、易反复发作的特点,加之频繁就医及大量精力和时间的投入,致使 FD 患者大部分存在焦虑或抑郁等情绪异常。与健康人相比,FD 患者焦虑、抑郁评分更高,经历的应激生活事件也更多、更严重。尤其在伴有体质量下降的 FD 患

者中,情绪异常更加明显。国内多位学者研究报道,FD 患者血清中促生长激素释放素水平与焦虑自评量表及抑郁自评量表评分之间均呈负相关,说明负性生活事件可能通过影响促生长激素释放素的合成或分泌引发 FD 症状^[17,18]。

2.2 促生长激素释放素与功能性消化不良的相关性 FD 发病机制包含有胃肠运动功能障碍、内脏高敏感、胃酸、幽门螺杆菌感染、精神心理因素等,这些因素均会导致消化不良症状的发生。近年来,随着生物-心理-社会医学模式的转变以及脑-肠轴的研究发展,脑-肠肽促生长激素释放素逐渐被证实参与了 FD 的发生发展。

国内学者李伟冬等^[19]利用 PCR-RFLP 法检测促生长激素释放素基因 Leu72Met 位点多态性,结果发现 Leu72Met 基因型分为 A 型纯合基因型(AA)、C 型纯合基因型(CC)及杂合基因型(CA)3 种,在全部体质量减轻型功能性消化不良(functional dyspepsia with weight loss, FD-WL)患者中,携带促生长激素释放素 Leu72Met AA+AC 基因型者血清促生长激素释放素水平低于基因型 CC 组。这可能由于 Leu72Met 导致促生长激素释放素前体分子末端氨基酸发生改变,或改变了促生长激素释放素活性和/或血浆水平,从而使得促生长激素释放素基因 Leu72Met 位点多态性与 FD-WL 密切相关,为进一步阐明其发病机制提供依据,该研究也证实 FD 不等同于患者完全无异常,可能存在基因突变等因素。徐陈等^[20]临床研究发现,伴精神症状的 FD 患者血清促生长激素释放素水平显著低于健康对照,且与焦虑/抑郁状态呈负相关。齐灵芝等^[21]通过病例对照研究发现,重度 FD 患者血浆促生长激素释放素水平较轻、中度患者更低,且患者血浆促生长激素释放素水平与上腹痛、反酸的严重程度及发病频率呈负相关,与早饱、上腹胀的程度和发病频率呈正相关。张维等^[22]研究发现,FD 组和餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)组血浆促生长激素释放素水平较对照组减低,而上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)组与对照组比较差异无统计学意义。我们认为 PDS 的发病机制可能与胃肠运动障碍有关,由于血浆促生长激素释放素水平降低,抑制胃肠运动,从而引起上述表现,提示促生长激素释放素在 FD,特别是 PDS 患者中发挥重要作用,增加血浆促生长激素释放素水平可有效缓解 FD 患者消化不良症状。EPS 组血浆促生长激素释放素水平与对照组差异无统计学意义,考虑 EPS 可能与内脏高敏感有关,与胃肠运动异常关系不密切。

2.3 促生长激素释放素在功能性消化不良中的治疗作用 Kazemi 等^[23]通过监测 FD 患者餐前 30 min、餐时及餐后 30、60、90 min 的血浆促生长激素释放素水平发现,FD 组和健康对照组的血浆促生长激素释放素水平在餐前 30 min 达到最高,后随进食逐渐降低,于餐后 30 min 出现最低值,随后两组促生长激素释放素水平逐渐上升,但 FD 组在餐后 60 min 出现促生长激素释放素水平急剧降低,餐后 90 min 的促生长激素释放素水平低于健康对照组。该研究指出,大多数 FD 患者出现消化不良症状是在餐后 30~90 min,

FD患者餐后60 min 血浆促生长激素释放素水平急剧下降可能参与餐后饱胀不适等症状的发生,故餐后补充促生长激素释放素可能是治疗餐后不适的潜在靶点。国外学者Harada等^[24]通过UCN1诱导大鼠胃肠功能障碍模型,外源性补充促生长激素释放素或注射促生长激素释放素增强剂 rikkunshito 后,可显著改善固体胃排空和餐后胃窦运动障碍。Akamizu等^[25]对功能性厌食症患者采用每日早晚静脉注射促生长激素释放素治疗,2周后发现摄食量较前增加,且无不良影响,提示静脉给药促生长激素释放素可改善FD患者厌食症状,对人体相对安全。在治疗方面刘静等学者^[26]发现抗抑郁药米氮平不仅能显著改善FD-WL伴抑郁患者的消化不良症状和情绪障碍,还可显著增加体质量。报道称,米氮平除抗抑郁作用外,还可通过改变体内促生长激素释放素和瘦素水平来促进食欲、增加体质量^[27]。这些研究表明,直接或间接增加血浆促生长激素释放素水平可能为治疗FD提供新思路。一项老年FD患者胃黏膜组织学与血浆促生长激素释放素水平的研究显示,胃黏膜组织学表现为肠化的FD患者,血浆促生长激素释放素水平明显低于非肠化患者^[28]。循环中促生长激素释放素水平会随年龄增长而下降,老年患者血浆促生长激素释放素含量降低可能与胃黏膜肠化有关,推测在预防FD患者肠化的治疗中补充促生长激素释放素可能是潜在的治疗靶点。

3 小结与展望

促生长激素释放素主要在胃肠道产生,通过调节胃肠运动、胃酸分泌、黏膜功能及情绪等机制参与FD的发生。促生长激素释放素水平失调可能会导致并加重FD症状。调节机体促生长激素释放素水平可为治疗FD提供新思路,但目前仍面临许多挑战。外源性补充促生长激素释放素或应用促生长激素释放素激动剂治疗FD的研究多基于动物实验,临床试验较少,对于不同个体,药物的特异性、使用剂量及不良反应等方面的认识和研究还有待进一步深入。

参考文献

- [1] 孙晓红.功能性消化不良的罗马IV标准解读[J].中华全科医师志,2017,16(9):661-663.
- [2] 汪龙德,毛兰芳,杜晓娟,等.功能性消化不良的相关研究进展[J].世界华人消化杂志,2017,25(1):84-90.
- [3] 马兴彬,许伟华.Ghrelin与胃肠疾病的进展研究[J].世界华人消化杂志,2013,21(3):239-243.
- [4] 翁霞霞,陈朝元.Ghrelin在胃肠道中的作用及其与功能性消化不良的相关性研究[J].中国现代医药杂志,2020,22(2):94-97.
- [5] SANGER G J. Motilin receptor neuropharmacology: revised understanding[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012,12(6): 641-646.
- [6] TACK J, DEPOORTERE I, BISSCHOPS R, et al. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005,22

- (9): 847-853.
- [7] KIM J N, KIM B J. The Mechanism of Action of Ghrelin and Motilin in the Pacemaker Potentials of Interstitial Cells of Cajal from the Murine Small Intestine [J]. Mol Cells, 2019,42(6): 470-479.
- [8] ISHII M, MANABE N, KUSUNOKI H, et al. Real-time evaluation of dyspeptic symptoms and gastric motility induced by duodenal acidification using noninvasive transnasal endoscopy[J]. J Gastroenterol,2008,43(12):935-941.
- [9] 赵丹,毛华.功能性消化不良病理生理机制研究进展[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(15):2880-2882.
- [10] MASUDA Y, TANAKA T, INOMATA N, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats [J]. Biochem Biophys Res Commun,2000,276(3): 905-908.
- [11] YAKABI K, KAWASHIMA J, KATO S. Ghrelin and gastric acid secretion[J]. World J Gastroenterol, 2008,14(41): 6334-6338.
- [12] FUKUMOTO K, NAKAHARA K, KATAYAMAT, et al. Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats[J].Biochem Biophys Res Commun,2008,374(1):60-63.
- [13] 罗金波.功能性消化不良发病机制的研究进展[J].医学综述,2011,17(22):3431-3434.
- [14] FOCK KM. Functional dyspepsia, H.pylori and post infectious FD [J]. J Gastroenterol Hepatol,2011,26(3):39-41.
- [15] NWEKEKA CV, PRENTICE AM. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels - a systematic review [J]. BMC Gastroenterol,2011,11:7.
- [16] SLOMIANY B L, SLOMIANY A. Role of ghrelin-induced phosphatidylinositol 3-kinase activation in modulation of gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori [J]. Inflammopharmacology, 2014,22(3): 169-177.
- [17] 曾跃飞,吴青.功能性消化不良患者血清胃促生长素水平与焦虑抑郁评分的关系[J].中南医学科学杂志,2013,41(2): 168-170.
- [18] 沈金花,洪海.功能性消化不良患者血清胃促生长素水平与焦虑抑郁评分的相关性研究 [J]. 中华全科医学,2015,13(6):944-945.
- [19] 李伟冬,江舒曼,贾林.胃促生长素基因 Leu72Met 位点多态性与体质量减轻型功能性消化不良的相关性研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(21):3150-3154.
- [20] 徐陈,汤海涛,王修中,等.有精神症状的功能性消化不良患者血浆 obestatin、ghrelin 水平的变化及其与精神症状的相关性[J].临床消化病杂志,2016,28(3): 160-162.
- [21] 齐玲芝,宋香淳,李楠.功能性消化不良与血浆生长素释放肽浓度的相关性研究[J].吉林医学,2015,36(18):4144-4145.
- [22] 张维,张琨,刘卓然,等.功能性消化不良患者血浆 Ghrelin 和 Obestatin 水平的变化[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(23):10624-10627.
- [23] KAZEMI M, ESHRAGHIAN A, HAMIDPOUR L, et al. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia[J]. United European Gastroenterol J, 2015,3(1): 11-16.

- [24] HARADA Y, RO S, OCHIAI M, et al. Ghrelin enhancer, rikkunshito, improves postprandial gastric motor dysfunction in an experimental stress model[J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27(8): 1089-1097.
- [25] AKAMIZU T, IWAKURA H, ARIYASU H, et al. Ghrelin and functional dyspepsia[J]. Int J Pept, 2010,2010.
- [26] 刘静,贾林,江舒曼,等.米氮平对体质量减轻型功能性消化不良伴抑郁患者的功能疗效[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(7):628-631.
- [27] 邱翔,邱丕,邱清武.经米氮平治疗的功能性消化不良患者血浆 Nesfatin-1 水平分析[J].福建医药杂志,2018,40(2):101-103.
- [28] KIM S H, KIM J W, BYUN J, et al. Plasma ghrelin level and plasma ghrelin/obestatin ratio are related to intestinal metaplasia in elderly patients with functional dyspepsia [J]. PLoS One, 2017,12(4): e175231.

·读者·作者·编者·

本刊中容易出现的错别字和错误用法(破折号后面为正确用法)

病原体——病原体	甘油三脂——甘油三酯	mg/kg/次——mg/(kg·次)	黏连——粘连
侧枝——侧支	基因片断——基因片段	核分裂像——核分裂象	秩和检验——秩和检验
成份——成分	记数法——计数法	牵联——牵连	应急性溃疡——应激性溃疡
大肠——结直肠	甲氨碟磷/甲氨喋磷/ 甲氨喋呤——甲氨喋呤	色采——色彩	影象——影像
发烧——发热	简炼——简练	石腊——石蜡	瘀血——淤血
返流性食管炎 ——反流性食管炎	节段性肠炎——局限性肠炎	食道——食管	愈合期——恢复期
阿酶素——多柔比星	禁忌症——禁忌证	适应症——适应证	愈后——预后
阿斯匹林——阿司匹林	抗菌素——抗生素	水份——水分	匀浆——匀浆
疤痕——瘢痕	化验检查——实验室检查	排便——排粪	血象——血常规
细胞浆——细胞质	环胞素——环孢素	盆隔——盆膈	血液动力学——血流动力学
报导——报道	机理——机制	剖腹产——剖宫产	炎症性肠病——炎性肠病
分子量——相对分子质量	几率/机率——概率	其它——其他	已往——以往
份量——分量	机能——功能	丝裂酶素——丝裂霉素	粘膜——黏膜
服帖——服贴	肌肝——肌酐	松驰——松弛	粘液——黏液
浮肿——水肿	考马斯亮兰——考马斯亮蓝	探察——探查	直肠阴道膈——直肠阴道隔
幅射——辐射	克隆氏病——克罗恩病	提肛肌——肛提肌	指证——指征
腹泄——腹泻	离体——体外	体重——体质量	质膜——细胞膜
肝昏迷——肝性脑病	连结——联结	同功酶——同工酶	转酰胺——转肽酶
肛皮线——齿状线	淋巴腺——淋巴结	同位素——核素	姿式——姿势
枸缘酸钠——枸橼酸钠	痿道——痿管	图象——图像	综合症——综合征
海棉——海绵	录象——录像	胃食管返流——胃食管反流	纵膈——纵隔
合并症——并发症	毛细血管嵌压 ——毛细血管楔压	无须——无需	H-E 染色 ——苏木精-伊红染色
何杰金病——霍奇金病	尿生殖膈——尿生殖膈	消毒中——无菌中	组织胺——组胺
返流——反流	氨基糖甙类——氨基糖苷类	血色素——血红蛋白	幽门螺旋杆菌——幽门螺杆菌
雪旺氏细胞——雪旺细胞		5-羟色氨——5-羟色胺	横膈——横膈
		核磁共振——磁共振	