

· 综 述 ·

Ghrelin 与心力衰竭

宋娜娜¹, 丁文惠^{1*}, 唐朝枢²(¹北京大学第一医院心内科, 北京 100034; ²北京大学医学部病理生理学系, 北京 100191)

【摘 要】 Ghrelin 是一种由 28 个氨基酸组成的多肽, 是生长激素促分泌素受体的内源性配体。近年来研究显示心力衰竭时 ghrelin 及其受体的表达及功能发生变化; Ghrelin 除具有促进生长激素分泌的作用外, 还具有抑制心肌细胞凋亡、抑制心室重构、增强心肌收缩力、直接保护心肌、改善心肌能量代谢、改善心功能、延缓心源性恶病质的生物学效应。这就提示 ghrelin 可能从上述多方面发挥抗心力衰竭的作用, 具有治疗心力衰竭的潜在功效。

【关键词】 Ghrelin; 肽类; 心力衰竭

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00070

Ghrelin and heart failure

SONG Nana¹, DING Wenhui^{1*}, TANG Chaoshu²(¹Department of Cardiology, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China; ²Department of Pathophysiology, School of Medicine, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Ghrelin, a 28-amino-acid peptide, is an endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor(GHS-R). It has been shown that the expression and function of ghrelin and its receptor change in heart failure. In addition to promoting growth hormone secretion, ghrelin has direct positive inotropic effect on cardiomyocytes, inhibit the apoptosis of cardiomyocytes and ventricular remodeling, protect myocardium directly, improve the disturbed myocardial energy metabolism and cardiac function, and attenuate the development of cardiac cachexia. It is suggested that ghrelin may have potential effects on the treatment of heart failure.

【Key words】 Ghrelin; peptides; heart failure

This work was supported by National Natural Science Foundation of China(30871066)

心力衰竭是心脏功能异常导致心脏泵血量不能满足组织代谢需要的一种病理生理状态。心力衰竭时心脏结构及功能发生一系列病理生理变化。心力衰竭是各类心血管病的终末阶段, 是心血管疾病死亡的主要原因, 死亡率高达 35%~45%。因此心力衰竭的治疗是一个严峻的问题。近年来研究发现, ghrelin 具有抗心力衰竭的作用, 在治疗心力衰竭方面具有潜在的疗效, 有可能成为一种新的治疗心力衰竭的药物。

1 Ghrelin 的一般生物学特性

Ghrelin 是由 28 个氨基酸组成的多肽, 具有高度的保守性, 根据氨基端第 3 位丝氨酸酰基化与否分为酰基化和非酰基化两种类型。酰基化对其生物活性有重要作用, 去酰基化后 ghrelin 将失去内分泌活性^[1]。Ghrelin 是生长激素促分泌素受体的内源性配体, 生长激素促分泌素受体 (growth hormone

secretagogue receptor, GHS-R) 主要分为 GHS-R1a 和 GHS-R1b 两种, 其中能与 ghrelin 结合发挥内分泌效应的是 GHS-R1a。近来还发现一种不同于 GHS-R1a 和 GHS-R1b 的受体, 其与 ghrelin 结合介导 ghrelin 的多种效应^[2]。Ghrelin 及其受体在心血管系统中均有分布, 且心肌细胞可以合成 ghrelin 及 GHS-R1a。

2 心力衰竭时 ghrelin 及其受体的表达及功能发生变化

多项临床研究显示, 心力衰竭伴恶病质血浆 ghrelin 的水平显著升高, ghrelin 水平是心源性恶病质的独立预测因子^[3-5]。动物模型研究证实, 心力衰竭时血浆 ghrelin 水平显著升高; 心功能的指标和高能磷酸化合物与 ghrelin 水平呈正相关^[6,7]。Ghrelin 水平的升高可能通过改善心功能和保持心肌能量储

收稿日期: 2010-10-18; 修回日期: 2010-12-14

基金项目: 国家自然科学基金(30871066)

通讯作者: 丁文惠, Tel: 010-83575001, E-mail: dwh_rd@126.com

备来发挥代偿性的自我保护效应。心力衰竭时心肌 ghrelin 水平下降, ghrelin 受体表达升高; 心肌 ghrelin 及其受体的表达水平与心功能相关^[8]。同时 Lund 等的研究提示, 心力衰竭时存在 ghrelin 抵抗^[5], ghrelin 抵抗可能直接导致心力衰竭恶病质的发生。

总之, 心肌 ghrelin 水平的降低可能是心力衰竭发病的重要参与因素; 而慢性心力衰竭患者血浆中 ghrelin 的升高及 ghrelin 受体表达的增加是机体的一种代偿性反应, 而且这种代偿可能更多的是对心源性恶病质的代偿。

3 Ghrelin 发挥抗心力衰竭作用的主要机制

3.1 抗心肌细胞凋亡作用, 抑制心室重构

多项研究证实, ghrelin 对心肌细胞凋亡具有抑制效应且其作用不依赖于 ghrelin 的酰基化和 GHS-R1a^[9,10], 已知的参与其中的信号通路主要有 PI3K-Akt、MEK-ERK1/2 通路等。近来研究发现, ghrelin 能通过影响肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) /核因子 (nuclear factor κ B, NF- κ B) 途径发挥抗心肌细胞凋亡效应^[11]。Ghrelin 能上调 TNF 的表达; 保留线粒体膜电位; 增强 NF- κ B 的活化, 增加线粒体抗凋亡的相关基因和蛋白表达; 上述效应能够被 TNF 阻断剂阻断。Ghrelin 抗心肌细胞凋亡的作用还与其抑制内质网应激、抑制活性氧簇产生有关^[12,13]。

Ghrelin 能显著减轻心肌梗死模型大鼠的心室重构, 降低心肌梗死大鼠非梗死区的心肌胶原含量, 抑制 I、III 型胶原的表达^[9,14]。Ghrelin 抑制心肌梗死后的炎症反应, 降低白细胞介素-1b、TNF- α 及基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9 的表达。

3.2 增强心肌收缩力

健康志愿者皮下注射 ghrelin 能够增强其心肌收缩力, 显著增加左室射血分数。Ghrelin 促进心肌细胞收缩的作用部分是通过其促进生长激素分泌, 生长激素上调肌浆网 Ca^{2+} -ATP 促进心肌收缩来实现的; 另一部分是通过 ghrelin 对心肌细胞的直接促收缩效应实现的。Chang 等^[15]的研究证实 Ghrelin 对心室肌细胞具有浓度依赖性的促收缩效应^[15]。ghrelin 能增加静息状态下钙离子的浓度和 L 型钙电流; 其正性肌力作用及诱导的 L 型钙电流的增加能被 GHS-R1a 及蛋白激酶 C 的阻断剂阻断。

3.3 对损伤心肌细胞具有直接保护作用

Ghrelin 及非酰基化的 ghrelin 对心肌损伤均具有保护效应, 其心肌保护效应部分通过促进生长

激素释放实现, 同时存在不依赖生长激素的其他途径^[16]。Ghrelin 对多种因素诱导的心肌损伤具有保护效应^[11]。Ghrelin 上调 TNF- α , 显著降低心肌氧化应激相关指标 (丙二醛、乳酸脱氢酶和肌红蛋白) 的释放从而发挥心肌保护效应; ghrelin 还能增加抗氧化酶、超氧化物歧化酶及过氧化氢酶的活性。近来发现 ghrelin 能通过抑制心肌内质网的应激发挥对缺血再灌注的保护作用^[12]。

3.4 改善心肌能量代谢

Ghrelin 能够通过增加能量的产生、储备及减少其清除来改善心力衰竭时心肌能量代谢。Ghrelin 和非酰基化的 ghrelin 对心肌细胞能量代谢都具有效应但两者识别的结合位点不同^[17]。心力衰竭大鼠存在心肌能量代谢紊乱, 应用 ghrelin 后, 血糖及心肌糖原含量显著升高; 心力衰竭时高能磷酸化合物水平与 ghrelin 的水平呈正相关^[6]。此外, 有研究发现, ghrelin 能浓度依赖性地增加 ATP 的生成并延缓心肌 ATP 的清除^[15]。Ghrelin 改善心肌能量代谢可能与其促进单羧酸转运蛋白-1 的表达有关^[7]。

3.5 改善心功能

Ghrelin 能改善心力衰竭大鼠及心力衰竭患者的心功能, 主要表现在心指数及心输出量明显增加, 左室舒张 $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ 及左室射血分数增加^[9,12]。其改善心功能的作用部分是通过促进生长激素释放实现的; 同时还存在不依赖于生长激素的其他途径, 因为 ghrelin 对生长激素缺陷的大鼠也具有改善心功能的作用。Ghrelin 改善心功能与其增强心肌收缩力、舒张血管降低全身血管的阻力、增加冠脉压、直接保护心肌、抗心肌细胞凋亡等效应有关。

3.6 改善机体代谢状况, 减缓心力衰竭恶病质的发生发展

心力衰竭恶病质是一种分解代谢状况, 其特征是体重减轻和肌肉消耗, 经常在终末期心力衰竭患者中出现, 是心力衰竭患者死亡的一个强而独立的危险因素。接受 ghrelin 治疗的心力衰竭大鼠可保持适当的体重增加和肌肉/骨骼的比率。Ghrelin 能改善心力衰竭时的肌肉消耗, 增加肌长度和干重。作用机制在于: (1) 能有效地促进食欲。(2) 减少脂肪分解, 增强碳水化合物的利用, 导致正向的能量平衡。(3) 促进生长激素及其介质胰岛素样生长因子-1 的分泌, 而这两种物质对于骨骼肌和心肌都有促进合成代谢的作用。

4 Ghrelin 在心力衰竭治疗中的应用前景

心力衰竭的治疗一直是临床工作的重点和难点。尽管治疗心力衰竭的药物种类越来越多,但心力衰竭的病死率仍居高不下,这就提示现有药物在心力衰竭治疗中存在局限性,我们必须寻求更多的心力衰竭治疗靶点及药物。Ghrelin 能抑制心肌细胞凋亡、抑制心室重构、增强心肌收缩力、直接保护心肌、改善心肌能量代谢、改善心功能、延缓心源性恶病质及抑制交感神经活性及其重构,这使得它有可能成为新的心力衰竭治疗药物。随着 ghrelin 对心力衰竭患者作用的多项临床研究的不断深入和细致进行,ghrelin 在心力衰竭中的应用将不断地得到重视和肯定,其应用指征、应用时间、应用剂量将会越来越明确;ghrelin 将成为一种新的抗心力衰竭的辅助药物。但是,作为一种肽类物质其真正大规模地应用于临床,还有待于口服有效制剂的研发。

【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] Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. Acute neurohumoral modulation of diastolic function[J]. *Peptides*, 2009, 30(2): 419-425.
- [3] Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, *et al.* Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors[J]. *Circulation*, 2001, 104(17): 2034-2038.
- [4] Xin X, Ren AJ, Zheng X, *et al.* Disturbance of circulating ghrelin and obestatin in chronic heart failure patients especially in those with cachexia[J]. *Peptides*, 2009, 30(12): 2281-2285.
- [5] Lund LH, Williams JJ, Freda P, *et al.* Ghrelin resistance occurs in severe heart failure and resolves after heart transplantation[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(8): 789-794.
- [6] Xu Z, Wu W, Zhang X, *et al.* Endogenous ghrelin increases in adriamycin-induced heart failure rats[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(2): 117-125.
- [7] Xu JP, Wang HX, Wang W, *et al.* Ghrelin improves disturbed myocardial energy metabolism in rats with heart failure induced by isoproterenol[J]. *J Pept Sci*, 2010, 16(8): 392-402.
- [8] Beiras-Fernandez A, Kreth S, Weis F, *et al.* Altered myocardial expression of ghrelin and its receptor (GHSR-1a) in patients with severe heart failure[J]. *Peptides*, 2010, 31(12): 2222-2228.
- [9] Huang CX, Yuan MJ, Huang H, *et al.* Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect[J]. *Peptides*, 2009, 30(12): 2286-2291.
- [10] Kui L, Weiwei Z, Ling L, *et al.* Ghrelin inhibits apoptosis induced by high glucose and sodium palmitate in adult rat cardiomyocytes through the PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Regul Pept*, 2009, 155(1-3): 62-69.
- [11] Xu Z, Lin S, Wu W, *et al.* Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF-alpha/NF-kB pathways and mitochondrial protective mechanisms[J]. *Toxicology*, 2008, 247(2-3): 133-138.
- [12] Zhang GG, Teng X, Liu Y, *et al.* Inhibition of endoplasmic reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. *Peptides*, 2009, 30(6): 1109-1116.
- [13] Dong J, Song N, Xie J, *et al.* Ghrelin antagonized l-methyl-4-Phenylpyridinium [MPP(+)] -induced apoptosis in MES23.5 cells[J]. *Mol Neurosci*, 2009, 37(2): 182-189.
- [14] Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, *et al.* Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(1): H426-H432.
- [15] Chang L, Ren Y, Liu X, *et al.* Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43(2): 165-170.
- [16] Sun Q, Ma Y, Zhang L, *et al.* Effects of GH secretagogues on contractility and Ca²⁺ homeostasis of isolated adult rat ventricular myocytes[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(9): 4446-4454.
- [17] Li L, Zhang LK, Pang YZ, *et al.* Cardioprotective effects of ghrelin and des-octanoyl ghrelin on myocardial injury induced by isoproterenol in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(5): 527-535.

(编辑: 周宇红)