

## · 综述 ·

## 肥胖抑制素在慢性肾脏病中的研究进展

张羽 解汝娟

肥胖抑制素(obestatin)与胃饥饿素(ghrelin)是来自同一基因的多肽激素,是由前胃饥饿素原(pre-proghrelin)经过不同剪切方式形成,表现出多重的生物学作用。它涉及胰岛素分泌、改变睡眠、食欲调节、体重控制以及营养不良等。Obestatin在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的营养状态和能量代谢中扮演重要角色,同时影响钙磷代谢、体重指数(BMI)和甲状旁腺激素(PTH)。然而,目前的研究结果尚存在矛盾之处,还需要进一步研究。

## 一、Obestatin的来源

在2005年,Zhang等<sup>[1]</sup>从大鼠的胃组织中成功分离出了一种多肽,这种多肽激素是由前ghrelin原(pre-proghrelin)翻译后剪切所得,将其命名为obestatin——由obese和statin合成,意为“肥胖抑制素”。而前ghrelin原翻译后也可剪切为ghrelin,因此也有学者将其称为ghrelin相关肽(ghrelin-associated peptide)。人类的前ghrelin原基因定位于染色体3p25~26,包含3个内含子和5个外显子<sup>[2]</sup>,与大鼠的前ghrelin原有82.9%的同源性。Obestatin的相对分子量为2615.3,由23个氨基酸组成,具有高度保守性。其氨基酸序列C端为甘氨酸残基,据推测可能为酰胺化位。Zhang等<sup>[1]</sup>研究表明obestatin不仅作用于胃肠道,抑制胃排空,而且还作用于摄食中枢,抑制食欲,减少摄食。它与ghrelin来自同一基因,同一mRNA,同一前体多肽,却能够拮抗ghrelin的作用,这个发现很大程度上丰富了翻译后修饰在基因表达中的作用。

## 二、Obestatin在体内的分布

通过对大鼠不同组织提取物的检测,发现obestatin广泛地分布于大肠、小肠、胃和大脑皮层<sup>[1]</sup>、胰腺<sup>[3]</sup>、睾丸间质的Leydig细胞<sup>[4]</sup>及血清/血浆,其中以胃组织含量最高。Dun等<sup>[4]</sup>进一步研究发现,在胃肠道中,obestatin既可见于黏膜腺体基底部细胞,也可见于肌间神经丛神经节细胞,在肌间神经丛神经节细胞中和乙酰胆碱转移酶共同表达。有国外研究表明,出生后大鼠的胃、胰腺、血浆中obestatin含量浓度显著低于出生前,尤其在胰腺中的含量进行性下降直至断乳<sup>[5]</sup>。Obestatin的这些分布特点表明其可能具有胃肠神经内分泌激素的性质,通过不同的分泌途径发挥调节作用,其作用可能是多样的。

## 三、Obestatin的生物学功能

Obestatin与ghrelin是两种涉及食欲和体内能量平衡的激素,而这种激素起着相反的作用,ghrelin促进食欲,而obestatin抑制食欲。Zizzari等<sup>[6]</sup>研究表明obestatin可以部分抑制ghrelin引导的食物摄取,而且部分抑制ghrelin促生长激素分泌。Obestatin、ghrelin水平的降低可能参与了肥胖和胰岛素抵抗的发生,并可能具有防止肥胖和2型糖尿病继续发展的作用<sup>[7]</sup>。Guo等<sup>[8]</sup>发现在肥胖人群中餐前血浆ghrelin与obestatin水平均低于

正常人;但餐前ghrelin和obestatin比值高于正常人,而且BMI与这一比值正相关。Egido等<sup>[9]</sup>研究发现,高血糖患者外周血obestatin水平与内源性胰岛素分泌呈负相关,胰岛素B细胞的ATP依赖性钾离子通道对obestatin敏感,内源性胰岛素分泌可降低外周血obestatin水平,血浆obestatin水平升高亦可降低胰岛B细胞对高血糖状态的反应。Szentirmai<sup>[10]</sup>向大鼠脑室内和腹腔分别注射无热源等张NaCl和obestatin,记录之后的23h的非快动眼睡眠(NREMS)、快动眼睡眠(REMS)时间和脑电波慢波活动,用以观察其对睡眠的影响。实验结果表明了obestatin在中枢有促进睡眠的作用。Mafra等<sup>[11]</sup>测定了在血糖调节受损者、2型糖尿病患者和正常对照组中的血浆obestatin浓度,前两组obestatin水平显著低于对照组,提示obestatin与血糖调节受损者和2型糖尿病患者的食欲调节有关。Butler等<sup>[12]</sup>研究发现,与正常人相比,PWS(Prader-Willi综合征)患者血浆obestatin水平显著增高,尤其是儿童患者,而血浆ghrelin水平明显变化;obestatin和ghrelin的变化与BMI不相关。而Park等<sup>[13]</sup>却发现PWS及肥胖症患者的血浆obestatin并不增高,而且不受胰岛素调控。Alloatti等<sup>[14]</sup>研究表明obestatin通过作用于特定的受体,激活抗凋亡的信号通路,保护缺血再灌注的心肌细胞。国内文献报道,obestatin开放心肌细胞膜上L型钙通道,促进钙内流,增强大鼠心室肌细胞L型钙通道及细胞内钙瞬变,进而增强大鼠心肌细胞收缩<sup>[15]</sup>。心肾综合征患者、慢性心衰患者及慢性肾衰患者外周血obestatin和精氨酸加压素(AVP)水平均明显升高,外周血obestatin与AVP水平、脑钠肽(BNP)水平以及肌酐水平呈正相关<sup>[16]</sup>。其他研究者证实,obestatin影响大鼠记忆和学习,有抗焦虑作用,和ghrelin一样可以提高记忆力<sup>[17]</sup>,obestatin促进视网膜上皮细胞<sup>[18]</sup>和猪卵巢颗粒细胞增殖,并且有剂量依赖性<sup>[19]</sup>。

目前有关obestatin的研究结果表明,其在机体内的生理作用如调节进食、体重,与激素分泌的关系等及其发挥生物效应的机制还存在矛盾之处,还有待深入研究,然而obestatin的发现可能为肥胖、厌食等疾病的治疗提供了新的途径和方向。

## 四、Obestatin在CKD中的研究

在CKD患者中obestatin的研究显得很重要,因为它涉及食欲调节、体重控制、营养不良以及恶病质等。到目前为止,CKD中的恶病质还没有相对有效的治疗方法。恶病质是许多慢性炎症性疾病的一个共同特点,它不同于营养不良,它被解释为营养不充足的结果<sup>[20]</sup>,营养策略如热量补充和食欲兴奋剂大部分都没有成功。因此,迫切需要开发新的治疗药物治疗CKD的这种潜在的致命的并发症<sup>[21]</sup>。目前国外文献报道了一些有关obestatin在CKD患者中的研究实验,虽然研究结果尚存矛盾之处,但已经指出obestatin与钙磷代谢、BMI和PTH等有直接关系。

1. Obestatin在肾移植和CKD中的研究:众所周知,很多研究表明ghrelin和其他胃肠肽在CKD中扮演着活跃的角色,但obestatin在CKD中的作用却鲜为人知。Antonio等<sup>[22]</sup>研究表明肾移植受者和CKD患者血清obestatin水平明显低于健康受试

者;而前两组中肾移植受者的血清 obestatin 水平却低于 CKD 患者。此外,在单变量分析中,Antonio 等<sup>[22]</sup>发现血清 obestatin 水平与血钙、血磷、PTH、钙磷酸盐产物有直接关系,而与 BMI 负相关。相反,血清 obestatin 没有被发现与其他参数(如:年龄、性别、胆固醇、血红蛋白等)明显相关。此研究选取了 95 例对象:40 例肾移植受者(20 例男性,20 例女性);35 例 CKD 2~3 期患者(22 例男性,13 例女性)和 20 名健康人。肾移植组入选标准为:年龄 > 18 岁;肾移植术后至少 6 个月,并具有良好的同种异体移植植物功能(血清肌酐值 < 132.6  $\mu\text{mol/L}$ )。炎症疾病患者和诊断癌症的患者被排除在外。实验采用酶联免疫吸附测定的方法,测定血液中的血清 obestatin 浓度。实验研究结果表明:血浆 obestatin 浓度在肾移植组、CKD 组和健康对照组分别为 3.5 ng/ml (3 ~ 4.8 ng/ml)、4.7 ng/ml (3.5 ~ 6.1 ng/ml)、11 ng/ml (8.56 ~ 28.60 ng/ml),前两组 obestatin 水平显著低于健康对照组,而肾移植组血清 obestatin 水平低于 CKD 组 [3.5 ng/ml (3 ~ 4.8 ng/ml) vs. 4.7 ng/ml (3.5 ~ 6.1 ng/ml),  $P = 0.008$ ]。

2. Obestatin 在血液透析中的研究:营养不良和持续的食欲缺乏在终末期肾病(ESRD)中是非常普遍的。Aygen 等<sup>[23]</sup>研究显示在 ESRD 透析患者的血清和唾液中的 obestatin 和 ghrelin 水平均高于健康对照组,并且在全部受试者中唾液中的 obestatin 和 ghrelin 水平均显著高于血清中二者的水平。另外,实验还表明了在全受试者中血清中和唾液中的 obestatin 水平没有明显相关性。肾脏可能成为代谢和(或)清除 obestatin 的重要器官,obestatin 的水平升高是否导致 ESRD 患者常见的营养不良还需要进一步的研究探索。此研究测定了血清和唾液中的 obestatin 和 ghrelin 在终末期肾脏病透析患者中和健康人中的水平。实验选取了 24 例 ESRD 透析患者和 24 名年龄相当的健康人。24 例 ESRD 透析患者接受透析治疗的平均时间为(74.4  $\pm$  49.3)个月。Antonio 等<sup>[24]</sup>研究发现,经受血液透析的尿毒症患者血浆 obestatin 水平低于健康对照组,并且 BMI > 23  $\text{kg/m}^2$  的患者血浆 obestatin 水平低于 BMI < 23  $\text{kg/m}^2$  的患者。多变量分析发现,血浆 obestatin 水平与高敏 C 反应蛋白、总碱性磷酸酶有直接关系,同时也发现血浆 obestatin 水平与铁、钙磷产物负相关。Mafra 等<sup>[25]</sup>采用酶联免疫吸附测定法检测了 50 例血液透析患者和 50 名健康人血液中的 acyl ghrelin、des-acyl ghrelin 和 obestatin 水平,研究结果显示经受血液透析治疗的患者与健康对照组相比血浆中 des-acyl ghrelin 水平升高,acyl ghrelin 水平正常,obestatin 水平降低,并且在偏瘦患者(BMI < 23  $\text{kg/m}^2$ )中,血浆 obestatin 和 des-acyl ghrelin 水平升高。此研究同时表明了血浆 obestatin 与 des-acyl ghrelin 正相关。厌食症在维持性透析患者中常见并且和蛋白质-能量型营养不良相关<sup>[26]</sup>,Mafra 等推测这些激素与血液透析患者的食欲有关并且它们的这种相关性展示了一个强有力的共同的翻译后修饰管理的食欲控制系统。

### 五、小结

综上所述,尽管目前有关 obestatin 在 CKD 中的研究结果尚存在矛盾之处,其在 CKD 中的作用如调节进食、体重与激素分泌的关系等及其发挥生物效应的机制还有待深入研究,然而 obestatin 的发现可能为 CKD 中的恶病质、厌食行为和电解质代谢紊乱的治疗提供了新的途径。

### 参 考 文 献

[1] Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*,

2005, 310:996-999.

- [2] Gulailo O, Lagob F, Casanueva FF, et al. One ancestor, several peptides post translational modifications of preproghrelin generate several peptides with antithetical effects. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 256:1-8.
- [3] Canoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res*, 2006, 66: 81-88.
- [4] Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, et al. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol*, 2006, 191:481-489.
- [5] Kotunia A, Zabielski R. Ghrelin in the postnatal development of the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57:97-111.
- [6] Zizzari P, Longchamp R, Epelbaum J, et al. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology*, 2007, 148:1648-1653.
- [7] 赵翠平, 康冬梅, 顾朋颖, 等. 肥胖者外周血 Obestatin, Ghrelin 水平变化与胰岛素抵抗的关系. *中国老年学杂志*, 2010, 30:3433-3435.
- [8] Guo ZF, Zheug X, Qin YW, et al. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:1875-1880.
- [9] Egidio EM, Hernandez R, Marco J, et al. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Rsglu Pept*, 2009, 52:61-66.
- [10] Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett*, 2006, 404:222-226.
- [11] Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D, et al. Endocrine role of stomach in appetite regulation in chronic kidney disease; about ghrelin and obestatin. *J Ren Nutr*, 2010, 20:68-73.
- [12] Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A: 415-421.
- [13] Park WH, Oh YJ, Kim GY, et al. Obestatin is not elevated or correlated with insulin in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:229-234.
- [14] Alloati G, Arnoletti E, Bassino E, et al. Obestatin affords cardioprotection to the ischemic-reperfused isolated rat heart and inhibits apoptosis in cultures of similarly stressed cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299: H470-H481.
- [15] 孙强, 胡浩, 周筠, 等. 肥胖抑制素对大鼠心室肌细胞收缩及 L-型钙通道的影响. *西安交通大学学报:医学版*, 2010, 4:15.
- [16] 石建波. Obestatin 在慢性心力衰竭肾脏水代谢异常中的作用及其机制. 第二军医大学, 2012.
- [17] Carlini VP, Schiöth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352:907-912.
- [18] Camina JP, Campos JF, Caminos JE, et al. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. *J Cell Physiol*, 2007, 211:1-9.
- [19] Meszarosova M, Sirotkin AV, Grossmann R, et al. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim Reprod Sci*, 2008, 108: 196-207.
- [20] Mak RH, Cheung W, Cone RD, et al. Orexigenic and anorexigenic mechanisms in the control of nutrition in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 2005, 20:427-431.
- [21] Mak RH, Cheung W. Therapeutic strategy for cachexia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertension*, 2007, 16:542-546.
- [22] Antonio L, Valentina D, Valeria C, et al. From chronic kidney disease to transplantation: The roles of obestatin. *Regulatory Peptides*, 2011, 171:48-52.
- [23] Aygen B, Dogukan A, Dursun FE, et al. Ghrelin and obestatin levels in end-stage renal disease. *J Int Med Res*, 2009, 37:757-765.
- [24] Antonio L, Davide B, Valentina D, et al. Obestatin: a new element for mineral metabolism and inflammation in patients on hemodialysis. *Kid-*

- ney Blood Press Res, 2011, 34:104-110.
- [25] Mafra D, Guebre-Egziabher F, Cleaud C, et al. Obestatin and ghrelin interplay in hemodialysis patients, Nutrition, 2010, 26:1100-1104. (收稿日期:2013-01-05)
- [26] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int, 2008, 73:391-398. (本文编辑:张志巍)

张羽, 解汝娟. 肥胖抑制素在慢性肾脏病中的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(9):3991-3993.



中华医学会