

# 肥胖抑制素与心血管疾病

鲍礼智 苏婷 郑兴 郭志福

**【摘要】** 肥胖抑制素(obestatin)是一种新型多功能肽类激素,可调节消化系统功能、体质量变化、糖脂代谢,对心血管系统有着积极的作用,如参与血压调节,对血管内皮功能、缺血再灌注损伤心肌起保护作用等。obestatin 在心血管疾病治疗方面具有应用前景。

**【关键词】** 肥胖抑制素;生长激素释放肽;心血管疾病;多肽

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.01.006

肥胖抑制素(obestatin)是血液循环中的一种活性多肽,其于 2005 年被发现<sup>[1]</sup>,因与 ghrelin 来源于同一基因,也有学者将其称为 ghrelin 相关肽。研究发现 ghrelin/obestatin 的功能广泛,几乎覆盖全身各系统,如神经系统、消化系统以及心血管系统等,表现出多重生物学作用,并与多种疾病的发展和预后相关。本文重点介绍 obestatin 的生物学特性及其在心血管疾病方面的研究进展。

## 1 obestatin 的结构及其分布

### 1.1 obestatin 的结构

obestatin 分子由 23 个氨基酸组成,具有酰胺化和非酰胺化两种形式,其中酰胺化形式的 C 末端甘氨酸残基带有酰基化修饰基团。人和啮齿类动物的 obestatin 有高度的同源性。使用磁共振成像和光谱分析人源和小鼠源 obestatin,发现尽管二者的序列不完全相同,但都含有  $\alpha$ -螺旋二级结构<sup>[2]</sup>。

### 1.2 obestatin 在体内的分布与转运

obestatin 在胃中的含量最为丰富,尤其在粘膜腺基部细胞。将大鼠胃切除后,血浆 obestatin 水平降低 50%~80%<sup>[3]</sup>。obestatin 在垂体、下丘脑、胃肠道中广泛表达,在脾脏、胰腺、肾脏、乳腺、乳汁中也有一定表达<sup>[4-6]</sup>。

随着生理状态改变,血浆 obestatin 水平会出现差异。在肥胖儿童血浆中,obestatin 水平降低<sup>[7]</sup>;在妊娠妇女血浆中,随着孕期延长,obestatin 水平逐渐增高,孕晚期达到高峰<sup>[8]</sup>。

Pan 等<sup>[9]</sup>静脉注射 I<sup>125</sup>-obestatin 至小鼠体内,10 min 后放射性 obestatin 约占最初 I<sup>125</sup>-obestatin 总量的 14%,20 min 后几乎被完全代谢。该研究还提示酰胺化的 obestatin 能够通过血脑屏障,但降解迅速;obestatin 可能通过传入神经到达脑干的食欲和口渴中枢。Samson 等<sup>[10]</sup>则认为 obestatin 通过与脑室周围器官上的受体结合而发挥作用,从而影响饮水和进食。

### 1.3 obestatin 在循环中的稳定性

obestatin 一旦进入循环,可被血液、肝脏和肾脏中的多种蛋白酶(如氨基肽酶和脯氨酰基内肽酶)快速降解。obestatin 在小鼠血浆中的半衰期为 42.2 min,肝脏为 12.6 min,肾脏为 138 min。Agnew 等<sup>[11]</sup>发现可通过在 obestatin N-末端添加聚乙二醇基团使其半衰期增加 3 倍以上。啮齿类动物循环中 obestatin 的生理水平为 1.34~2 560 pg/mL,人类为 8.4~22 057 pg/mL。文献报道的这些数据跨度较大,考虑是因为采用的检测方法不同<sup>[12]</sup>。

## 2 obestatin 的受体

最初学者们普遍认为 G 蛋白偶联受体 39 (GPR39) 是 obestatin 的受体。给大鼠注射 I<sup>125</sup>-obestatin 后,在大鼠的垂体、下丘脑、胃肠道中可发现 I<sup>125</sup>-obestatin,而 GPR39 也广泛分布于这些组织。随后的研究发现,I<sup>125</sup>-obestatin 可与重组后的 GPR39 结合并形成复合物<sup>[1,13]</sup>。GPR39 基因缺乏小鼠与野生型相比,胃排空速度明显加快,提示 obestatin 可能通过 GPR39 发挥作用<sup>[14]</sup>。obestatin 通过原癌基因 c-fos 和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)上调大鼠脂肪细胞和小鼠白色脂肪组织中 GPR39 的表达<sup>[15]</sup>。但目前关于 GPR39 是否为

基金项目:国家自然科学基金(NSFC 81470517)

作者单位:571231 海南,中国人民解放军 75560 部队(鲍礼智);

200433 上海,海军军医大学附属长海医院(苏婷,郑兴,郭志福)

通信作者:郭志福,Email:guozhifu@126.com

obestatin 的受体还存在争议。Holst 等<sup>[16]</sup>研究发现锌离子也可以刺激转染于美洲绿猴肾细胞的 GPR39,引起细胞内三磷酸肌醇转化和环腺苷酸生成增加。GPR39 基因缺乏小鼠与野生型小鼠在代谢方面相似,对 obestatin 有相似的代谢反应,提示 GPR39 并不是 obestatin 的天然受体<sup>[17]</sup>。另有研究发现 obestatin 的受体可能是胰高血糖素样肽受体 (GLP-1R), obestatin 可与 GLP-1R 结合,上调 GLP-1R 的表达,对  $\beta$  细胞的保护作用可以被 GLP-1R 拮抗剂阻断<sup>[18]</sup>。但目前尚没有足够的证据来证实这一结论。

### 3 obestatin 与心血管疾病

#### 3.1 高血压

循环中的 obestatin 在调节血压方面有一定作用。Agnew 等<sup>[20]</sup>通过大鼠实验发现,对主动脉和肠系膜上动脉,obestatin 可以通过腺苷酸环化酶连接 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 途径诱导一氧化氮依赖的血管舒张。

一项临床研究显示,血压轻度至中度升高患者外周血中 obestatin 水平低于血压正常者,提示外周血 obestatin 水平可能与血压水平呈负相关<sup>[19]</sup>。在胰岛素抵抗患者中也得到相同结论,血浆 obestatin 水平与收缩压呈负相关<sup>[21]</sup>。静脉给予健康受试者 obestatin 后,其前臂血流量显著上升,提示 obestatin 可调节血管舒张,其机制可能是通过一氧化氮途径,同时抑制由内皮素-1 介导的血管收缩反应<sup>[22]</sup>。

#### 3.2 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

除作用于血管外,obestatin 对心脏也有着直接和间接的作用。有研究显示 obestatin 可特异性结合小鼠心房肌细胞株 HL-1 上的 GPR39<sup>[23]</sup>。大鼠心室肌和心房肌组织上也存在高亲和力的 obestatin 特异性结合位点<sup>[24]</sup>。

有关大鼠心肌缺血再灌注方面的研究提示,obestatin 可以通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)、蛋白激酶 C- $\epsilon$  (PKC- $\epsilon$ )、蛋白激酶 C- $\delta$  (PKC- $\delta$ ) 和 ERK1/2 通道,减少心肌梗死面积并改善心脏收缩功能障碍,从而减轻心肌损伤,这提示 obestatin 可对缺血再灌注的心肌细胞起保护作用<sup>[24]</sup>。在青蛙离体心脏中局部给予 obestatin,也观察到正性肌力作用<sup>[25]</sup>。体内和体外实验发现,obestatin 能抑制乳酸脱氢酶表达,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、细胞间黏附分子-1 和诱导型一

氧化氮合酶等炎症因子和细胞毒性因子的 mRNA 水平,下调半胱氨酸蛋白酶-3 和凋亡调控基因 Bax 的表达,上调凋亡调控基因 Bcl-2 的表达,从而减少心肌细胞凋亡,保护心肌细胞免受缺血再灌注的损伤<sup>[26]</sup>。

Kellokoski 等<sup>[27]</sup>在对人脐静脉内皮细胞株 EA.hy926 的研究中发现,obestatin 可以通过降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平,诱导血管细胞黏附分子-1 表达,从而发挥直接抗炎作用;该研究还发现 obestatin 能促进氧化型低密度脂蛋白与小鼠腹腔巨噬细胞结合,提示其参与早期的动脉粥样硬化斑块形成。

#### 3.3 慢性心力衰竭

在针对慢性心力衰竭患者的研究中发现,重度心力衰竭及伴有恶液质的患者循环中 obestatin 水平明显升高,回归分析提示 obestatin 水平与心力衰竭及恶液质相关,且与肌酐水平呈正相关<sup>[28]</sup>。

在对心肾综合征患者进行的研究显示,与合并肾功能不全的心力衰竭患者相比,心肾综合征患者循环中 obestatin 水平升高更为明显,心肾综合征患者空腹血浆 obestatin 和血管加压素水平明显高于健康对照组<sup>[29]</sup>。也有报道称 obestatin 可抑制脱水诱导的加压素分泌<sup>[30]</sup>。这些结果表明,obestatin 可能通过拮抗血管加压素的作用来调节体液、电解质和血氧平衡。

#### 3.4 obestatin 与心血管疾病的危险因素

临床研究发现,急性冠状动脉综合征患者血浆 obestatin 水平与颈动脉内膜中层厚度、低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关<sup>[31]</sup>。血清 obestatin 水平与同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白等冠心病危险因素相关,推测 obestatin 可能是冠心病的一个危险因素<sup>[32]</sup>。此外,obestatin 与一些脂代谢指标密切相关,与血浆总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平呈负相关,与高密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关<sup>[33]</sup>。

血清 obestatin 水平还可作为预测持续血液透析患者心血管死亡的生物标志物。一项队列研究显示,这种预测独立于炎症反应、营养状况、酰基化 ghrelin 和脂肪因子活性等因素<sup>[34]</sup>。

### 4 展望

obestatin 是与人类食欲调节相关的激素,能减少食物摄取,抑制体质量增加与胃肠排空,它可以作为反映肥胖和胰岛素抵抗人群营养状态的有用

标志物。近年有学者认为 obestatin 的受体不是 GPR39。因此,需要进一步研究 obestatin、GPR39 和 GLP-1R 之间的关系。在确定 obestatin 的特异性受体之前,很难准确评价 obestatin 的下游信号转导途径及在心血管疾病中的作用。

虽然目前有关 obestatin 的研究较多,但由于研究方法间存在差异,结论尚存在争议,有待进一步研究证实。基于 obestatin 半衰期较短且易降解这一特性,需要开发更稳定的 obestatin 相似物用于临床治疗,还需要在抗内源性降解方面采取措施,只有进一步改善其生物活性,才能充分挖掘该活性多肽的临床应用潜力。

### 参 考 文 献

- [1] Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake[J]. *Science*, 2005, 310(5750): 996-999.
- [2] Alén BO, Nieto L, Gurriarán-Rodríguez U, et al. The NMR structure of human obestatin in membrane-like environments: insights into the structure-bioactivity relationship of obestatin[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e45434.
- [3] Furnes MW, Stenstrom B, Tommeras K, et al. Feeding behavior in rats subjected to gastrectomy or gastric bypass surgery[J]. *Eur Surg Res*, 2008, 40(3):279-288.
- [4] Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas[J]. *Horm Res*, 2006, 66(2):81-88.
- [5] Aydin S, Ozkan Y, Erman F, et al. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women[J]. *Nutrition*, 2008, 24(7/8):689-693.
- [6] Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, et al. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands[J]. *J Histochem Cytochem*, 2008, 56(9):793-801.
- [7] 李坚旭,董国庆,汪月娟,等. 肥胖儿童血 obestatin、Ghrelin 与胰岛素抵抗的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(16): 2557-2559.
- [8] 余野,葛红雨,王箬,等. 正常妊娠各期孕妇外周血中 Obestatin 及 Ghrelin 水平的变化[J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26(6):1146-1147.
- [9] Pan W, Tu H, Kastin AJ. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin[J]. *Peptides*, 2006, 27(4):911-916.
- [10] Samson WK, White MM, Price C, et al. Obestatin acts in brain to inhibit thirst[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1):R637-R643.
- [11] Agnew A, Calderwood D, Chevallier OP, et al. Chronic treatment with a stable obestatin analog significantly alters plasma triglyceride levels but fails to influence food intake; fluid intake; body weight; or body composition in rats[J]. *Peptides*, 2011, 32(4):755-762.
- [12] Seim I, Walpole C, Amorim L, et al. The expanding roles of the ghrelin-gene derived peptide obestatin in health and disease[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 340(1):111-117.
- [13] Jackson VR, Nothacker HP, Civelli O. GPR39 receptor expression in the mouse brain[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(8):813-816.
- [14] Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(4):1131-1141.
- [15] Zhang JV, Jahr H, Luo CW, et al. obestatin induction of early-response gene expression in gastrointestinal and adipose tissues and the mediatory role of G protein-coupled receptor, GPR39[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(6):1464-1475.
- [16] Holst B, Egerod KL, Schild E, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1):13-20.
- [17] Tremblay F, Perreault M, Klamann LD, et al. Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2):501-506.
- [18] Granata R, Settanni F, Gallo D, et al. obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function[J]. *Diabetes*, 2008, 57(4):967-979.
- [19] Li ZF, Guo ZF, Yang SG, et al. Circulating ghrelin and ghrelin to obestatin ratio are low in patients with untreated mild-to-moderate hypertension[J]. *Regul Pept*, 2010, 165(2/3):206-209.
- [20] Agnew AJ, Robinson E, McVicar CM, et al. The gastrointestinal peptide obestatin induces vascular relaxation via specific activation of endothelium-dependent NO signalling[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1):327-338.
- [21] Anderwald-Stadler M, Krebs M, Promintzer M, et al. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(5):E1393-E1398.
- [22] Schinzari F, Veneziani A, Mores N, et al. Vascular effects of obestatin in lean and obese subjects[J]. *Diabetes*, 2017, 66(5):1214-1221.
- [23] Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(6):470-476.
- [24] 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[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(2):H470-H481.

- [25] Sazdova IV, Ilieva BM, Minkov IB, et al. Obestatin as contractile mediator of excised frog heart[J]. Cent Eur J Biol, 2009, 4(3):327-334.
- [26] Zhang Q, Dong XW, Xia JY, et al. Obestatin plays beneficial role in cardiomyocyte injury induced by ischemia-reperfusion in vivo and in vitro[J]. Med Sci Monit, 2017, 23:2127-2136.
- [27] Kellokoski E, Kunnari A, Jokela M, et al. Ghrelin and obestatin modulate early atherogenic processes on cells; enhancement of monocyte adhesion and oxidized low-density lipoprotein binding [J]. Metabolism, 2009, 58 (11): 1572-1580.
- [28] 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.
- [29] Shi JB, Guo ZF, Zheng X, et al. Circulating obestatin is increased in patients with cardiorenal syndrome and positively correlated with vasopressin[J]. Peptides, 2012, 38 (2): 377-380.
- [30] Samson WK, Yosten GL, Chang JK, et al. obestatin inhibits vasopressin secretion; evidence for a physiological action in the control of fluid homeostasis[J]. J Endocrinol, 2008, 196 (3):559-564.
- [31] 孙晓, 张曼, 王实, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆脑肠肽、肥胖抑制素水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55 (30):20-22.
- [32] 严爱芬, 陈捷. obestatin 与冠状动脉粥样硬化心脏病的相关性分析[J]. 中国现代医生, 2014, 52(9):138-140.
- [33] Guo ZF, Zheng X, Qin YW, et al. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(5):1875-1880.
- [34] Beberashvili I, Katkov A, Sinuani I, et al. Serum obestatin; a biomarker of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients[J]. Am J Nephrol, 2018, 47 (4): 254-265.

(收稿:2018-08-01 修回:2018-10-30)

(本文编辑:白洋)

.....  
(上接第 11 页)

- [33] Hofferberth SC, Cecchin F, Loberman D, et al. Left thoroscopic sympathectomy for cardiac denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(1):404-409.
- [34] Yu WS, Kim TH, Suh JW, et al. Thoroscopic left cardiac sympathetic denervation for a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and recurrent implantable cardioverter-defibrillator shocks [J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 48(3):220-224.
- [35] Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, et al. Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(1):e14-e17.
- [36] Hajjar RJ, Lyon AR. Gene therapy for the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Circulation, 2014, 129(25):2633-2635.

(收稿:2018-05-14 修回:2018-12-01)

(本文编辑:白洋)