

Ghrelin 与心力衰竭和抑郁障碍的关系

徐素丹¹ 卢永昕¹

[摘要] 抑郁障碍在心力衰竭(心衰)患者中很常见,是心衰患者生活质量降低和死亡率增高的独立危险因素。Ghrelin 是一种新型的生长激素释放肽,具有刺激食欲、调节能量代谢,抑制心肌细胞和内皮细胞凋亡、拮抗心肌重构,改善心脏功能及调节睡眠、情绪的作用,对心衰合并抑郁障碍患者的治疗可能具有潜在的功效。

[关键词] ghrelin;心力衰竭;抑郁障碍

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.006

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Effect of ghrelin in heart failure and depression

XU Sudan LU Yongxin

(Department of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LU Yongxin, E-mail: yongxin_lu6@aliyun.com

Summary Depression in patients with heart failure is strongly associated with poor quality of life and high mortality and morbidity. Ghrelin is a novel growth hormone-releasing peptide, which has regulatory effects on appetite and energy metabolism, and cyto-protective effect on apoptosis of cardiomyocytes and endothelial cells to improve cardiac function. It also influences sleep and has antidepressant-like effects. Ghrelin may be a potential therapeutic approach for heart failure patients with depression.

Key words ghrelin; heart failure; depression

心力衰竭(心衰)是各种器质性或功能性心脏疾病导致其泵血能力下降的一种复杂综合征。近年来虽然心衰的治疗取得了很大的进展,但其发病率和死亡率仍居高不下,4年内病死率高达50%,40%的患者在诊断心衰后1年内再次入院或死亡^[1]。

心衰患者不仅遭受着严重的躯体损伤,同时面临着沉重的精神压力。临床研究表明约21.5%的心衰患者伴有抑郁障碍,门诊患者发病率在11%~35%,住院患者在35%~70%^[2,3]。即使在控制人口学与临床协变量后,抑郁障碍仍是心衰患者生活质量降低、住院率和死亡率增高的独立危险因素,而且抑郁障碍越重,其住院频率和死亡率越高^[3]。Adams等^[4]对985例心衰患者随访12年,发现合并抑郁症患者比无抑郁症患者的死亡率高40%。与NYHA分级、冠状动脉搭桥病史、糖尿病史一样,抑郁症是心衰死亡强有力的独立预测因子。

多项临床研究显示,心衰合并抑郁障碍患者接受传统的抗抑郁治疗(尤其是五羟色胺再摄取抑制剂)是安全的,可以减轻患者的抑郁症状,但是对心血管疾病的再发及死亡率没有改善,甚至有研究显示抗抑郁治疗增加心衰患者的死亡率^[5-8]。心衰合并抑郁障碍俨然已成严峻的问题。Ghrelin是一种新型生长激素释放肽,其在抗心衰及情绪调节方

面可能具有潜在的疗效,有可能成为治疗心衰合并抑郁障碍的新型药物。

1 Ghrelin 概述

Ghrelin是1999年日本学者Kojima等首次在胃内分泌细胞中分离的由28个氨基酸组成的多肽,是生长激素促泌素受体(growth-hormone secretagogues receptor, GHS-R)的天然内源性配体,体内Ghrelin有乙酰化和非乙酰化两种存在形式,可能通过不同的途径发挥生物学效应。GHS-R是一种含有7个跨膜结构域的G蛋白偶联受体,具有1a和1b两种亚型,GHS-R1a含有366个氨基酸,是GHSR的完整功能形式,目前研究认为ghrelin大多数生理作用是由GHS-R1a介导的^[9]。

最初的研究发现Ghrelin具有促进生长激素(growth hormone, GH)分泌、刺激食欲、促进胃酸分泌、调节能量代谢、抗炎及增强免疫力等作用^[9-10]。近年来对其与心血管疾病、高级神经功能关系的研究逐渐深入,尤其是抗心肌细胞凋亡、抗心衰、抗抑郁作用的研究取得了较多的进展^[11-13]。

2 Ghrelin 与心力衰竭

研究发现,心衰患者血浆ghrelin水平较正常人有代偿性的升高,且心衰伴恶病质时Ghrelin水平更高,而心脏移植后患者Ghrelin水平则较前下降^[14-15]。Andres等^[16]报道心衰患者心肌细胞Ghrelin水平表达下降,其受体GHS-R1a表达增高,且Ghrelin及GHS-R1a表达水平与心肌受损程

¹华中科技大学附属协和医院心内科(武汉,430022)
通信作者:卢永昕, E-mail: yongxin_lu6@aliyun.com

度直接相关。Nagaya 等^[17]发现慢性心衰患者静脉注射 Ghrelin 后其心脏指数(+25%, $P < 0.05$)和每搏输出指数(+30%, $P < 0.05$)显著增加,左室收缩末期容积下降,同时平均动脉压下降,而心率无明显改变,心衰患者血流动力学得到明显改善。推测调控 Ghrelin 信号通路可能成为临床治疗心衰的新靶点。

目前研究认为,Ghrelin 抗心衰的作用机制主要分为生长激素/胰岛素样因子-1(Growth hormone/Insulin-like growth factor 1, GH/IGF-1)依赖途径和非依赖途径。

GH/IGF-1 依赖途径:Ghrelin 是由胃分泌细胞产生,GHS-R 则主要在下丘脑和垂体表达,两者结合刺激下丘脑促生长激素释放激素促进生长激素的分泌,而生长激素及其介质胰岛素样生长因子是骨骼肌和心肌生长和代谢平衡过程中重要的促合成激素。动物实验发现慢性心衰大鼠给予 Ghrelin 后,生长激素及胰岛素样生长因子-1 水平显著增高,左室射血分数增加,心排出量增加,并能改善肌萎缩^[12]。慢性心衰患者常伴随着心肌重构,晚期出现心脏恶病质,静脉注射 Ghrelin 后血流动力学可得到明显改善,同时血浆 GH、促肾上腺皮质激素、皮质醇水平上升^[17]。提示 Ghrelin 可能通过 GH/IGF-1 依赖机制改善心脏功能及心肌能量代谢。

GH/IGF-1 非依赖途径:Ghrelin 受体及其 mRNA 在心肌和血管中广泛表达,心肌细胞也可合成 Ghrelin,旁分泌/自分泌途径可能是其发挥心血管保护作用的重要方式。研究发现阿霉素诱导大鼠心衰后,血浆 Ghrelin 水平显著升高,且与心功能呈正相关,考虑心衰后内源性 Ghrelin 代偿性升高以改善心脏功能并保留心肌能量储备,可能与 Ghrelin 抗氧化应激、调节心肌线粒体功能、抑制心肌细胞凋亡密切相关^[18]。

Ghrelin 通过 GH/IGF-1 非依赖机制发挥抗心力衰竭作用主要包括以下途径:①增加心肌细胞三磷酸腺苷(ATP)含量,优化心肌能量代谢^[14];②抑制炎症细胞因子产生,降低黏附分子表达,抑制动脉粥样硬化的发展^[11];③抑制交感活性、抑制血管氧化应激反应从而降低血压^[17];④通过激活细胞外信号调节激酶(ERK)-1/2 和丝氨酸/苏氨酸激酶信号通路抑制心肌细胞和血管内皮细胞凋亡,拮抗心肌重构^[11];而且 Ghrelin 可呈剂量依赖方式增加冠状动脉血流量,降低心肌耗氧量,减轻心脏负荷作用,改善心功能;⑤通过增加血管内皮一氧化氮合酶(NOS)的表达和一氧化氮的产生,抑制内皮素诱导的血管内皮损伤和血管收缩的作用^[19-20];⑥蛋白激酶 C(Protein kinase, PKC)信号通路,Frascarelli 等^[21]发现给予缺血/再灌注损伤大鼠模型注射 Ghrelin,通过激活 PKC 信号通路,明显减少心

肌的梗死面积。Sun 等^[22]也发现 Ghrelin 可通过刺激 GHS-R,激活磷脂酶 C/PKC 信号途径,降低大鼠心室肌细胞瞬时外向钾电流,维持心肌细胞电稳态;⑦研究报道 Ghrelin 可抑制内质网应激反应标志物葡萄糖调节蛋白(glucose-regulated 78-kDa protein, GRP78)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein, CHOP)和 caspase 12 的表达,减轻心肌损伤,发挥对心血管系统的保护作用^[23]。

3 Ghrelin 与抑郁障碍

抑郁症患者常表现为情绪低落、快感缺失、食欲下降、睡眠障碍等,甚至出现自杀意念或行为。Nakashima 等^[24]发现 Ghrelin 基因 Leu72Met 多态性与抑郁症相关。抑郁症患者经米氮平(5-HT 受体拮抗剂)治疗后,症状改善的同时伴随血浆 Ghrelin 水平下降^[25]。Lutter 等^[13]研究表明,慢性应激诱导的小鼠抑郁模型,Ghrelin 水平增加可持续 1 个月,GHSR 基因敲除的小鼠与野生型小鼠相比,抑郁行为更明显,并且 Ghrelin 对慢性应激导致的抑郁样症状具有明显改善作用,Ghrelin 可能与抑郁障碍密切相关。

单胺类神经递质异常,下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)和下丘脑-垂体-甲状腺轴功能失调是抑郁症较为肯定的发病机制,并成为临床治疗抑郁症的理论基础。动物及临床实验显示 Ghrelin 可促进食欲、调节能量代谢,改善睡眠,对治疗抑郁障碍可能具有潜在的作用^[13,26]。但其抗抑郁作用的机制尚不明确。

Michael Kluge 等^[26]通过对抑郁症患者的精神状态量表(mental state scale)、睡眠脑电图监测及血浆生长激素、皮质醇水平测定后发现,Ghrelin 促进非快速动眼睡眠,改善睡眠质量,刺激生长激素和皮质醇的分泌,提示 Ghrelin 可能通过影响 HPA 轴改善患者的抑郁症状。

RT-PCR 分析证实中枢神经系统 GHS-R 主要分布在垂体、下丘脑弓状核、腹内侧核、海马、杏仁核、腹侧被盖核、中缝核等情绪调节相关区域。研究发现 Ghrelin 可以增强去甲肾上腺素、肾上腺素和五羟色胺(5-HT)等单胺类递质的浓度及功能,促进神经内分泌反应,可能与其抗抑郁作用相关^[27-28]。但是也有研究显示,Ghrelin 会减少中枢神经突触释放 5-HT^[29]。因此 Ghrelin 对神经递质的影响尚需进一步的研究。甲状腺功能亢进患者血浆 Ghrelin 水平明显低于亚临床甲亢患者与正常人,Ghrelin 水平与血中游离三碘甲状腺原氨酸和甲状腺素水平呈负相关,但确切机制尚不清楚^[30]。上述结果提示,Ghrelin 可能与抑郁症激素水平紊乱的调节相关。

近年来,抑郁症的神经免疫学说日益受到重视。

抑郁症患者循环中免疫前因子如 IL-1、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等较正常人水平显著升高,而 Ghrelin 抑制炎症因子的表达可能也提示其对抑郁症有潜在的治疗作用^[31]。

鉴于 Ghrelin 的抗心肌细胞凋亡、抗心衰、抗抑郁的功能,对治疗心衰合并抑郁障碍可能带来新的前景,但是尚需要对其机制及其疗效做更深入、更全面的研究,获取更多的循证医学证据支持。

参考文献

- [1] McMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
- [2] FRIEDMANN E, THOMAS S A, LIU F, et al. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality[J]. *Am Heart J*, 2006;152:940-948.
- [3] ALBERT N M, FONAROW G C, ABRAHAM W T, et al. Depression and clinical outcomes in heart failure: an OPTIMIZE-HF analysis[J]. *Am J Med*, 2009;122:366-373.
- [4] ADAMS J, KUCHIBHATLA M, CHRISTOPHER E J, et al. Association of depression and survival in patients with chronic heart failure over 12 Years[J]. *Psychosomatics*, 2012;53:339-346.
- [5] OCONNOR C M, JIANG W, KUCHIBHATLA M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:692-699.
- [6] ANGERMANN C E, GELBRICH G, STORK S, et al. Rationale and design of a randomised, controlled, multicenter trial investigating the effects of selective serotonin re-uptake inhibition on morbidity, mortality and mood in depressed heart failure patients (MOOD-HF) [J]. *Eur J Heart*, 2007;9:1212-1222.
- [7] MILLS P J, DIMSDALE J E, HONG S, et al. Brief report: Characteristics of antidepressant use in patients with heart failure[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2008;2:333-336.
- [8] VEIEN K T, VIDEBAEK L, SCHOU M, et al. High mortality among heart failure patients treated with antidepressants[J]. *Int J Cardiol*, 2011;146:64-67.
- [9] OHNISHI S, NAGAYA N, KANGAWA K. Ghrelin [J]. *Nihon Rinsho*, 2007;65 Suppl:186-190.
- [10] HIMMERICH H, SHELDRIK A J. TNF-alpha and ghrelin: opposite effects on immune system, metabolism and mental health[J]. *Protein Pept Lett*, 2010;17:186-196.
- [11] BALDANZI G, FILIGHEDDU N, CUTRUPI S, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT[J]. *J Cell Biol*, 2002;159:1029-1037.
- [12] NAGAYA N, UEMATSU M, KOJIMA M, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure[J]. *Circulation*, 2001;104:1430-1435.
- [13] LUTTER M, SAKATA I, OSBORNE-LAWRENCE S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress[J]. *Nat Neurosci*, 2008;11:752-753.
- [14] 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;104:2034-2038.
- [15] LUND LH, WILLIAMS J J, FRED A P, et al. Ghrelin resistance occurs in severe heart failure and resolves after heart transplantation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009;11:789-794.
- [16] 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;31:2222-2228.
- [17] NAGAYA N, MIYATAKE K, UEMATSU M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:5854-5859.
- [18] XU Z, WU W, ZHANG X, et al. Endogenous ghrelin increases in adriamycin-induced heart failure rats [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007;30:117-125.
- [19] ENOMOTO M, NAGAYA N, UEMATSU M, et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003;105:431-435.
- [20] NAGAYA N, KOJIMA M, UEMATSU M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001;280:1483-1487.
- [21] FRASCARELLI S, GHELARDONI S, RONCA-TESTONI S, et al. Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2003;98:401-405.
- [22] SUN Q, ZANG W J, CHEN C. Growth hormone secretagogues reduce transient outward K⁺ current via phospholipase C/protein kinase C signaling pathway in rat ventricular myocytes[J]. *Endocrinology*, 2010;151:1228-1235.

• ACS 专栏 •

纤溶酶原激活物抑制剂-1 活性及其 基因多态性与新疆维吾尔族静脉 血栓栓塞症的相关性*

古丽尼格尔·吾布力¹ 艾力曼·马合木提¹ 古丽米热·吐尼牙孜¹ 夏玉宁¹ 胡雪梅¹ 张韵娇¹

[摘要] 目的:探讨纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)-1 活性及启动子区 4G/5G 基因多态性在静脉血栓栓塞症(VTE)发病机制中的作用。方法:收集我院 2008-01—2011-06 住院的 VTE 患者 198 例,其中维族 86 例,汉族 112 例;健康对照组 212 例,其中维族 92 例,汉族 120 例。采用 PCR-PFLP 技术检测 PAI-1 基因启动子区域的 4G/5G 多态性。结果:①PAI-1 基因 4G/5G 的 3 种基因型在维族 VTE 组和对照组的分布频率分别为:4G/4G 型(81.39% : 66.30%)、4G/5G 型(15.12% : 21.74%)和 5G/5G 型(3.49% : 12.04%);汉族 VTE 组和对照组基因分布频率分别为:4G/4G 型(67.86% : 51.67%)、4G/5G 型(19.64% : 29.17%)和 5G/5G 型(12.50% : 19.17%),其基因型分布频率在同民族病例与对照组基因型分布比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。②维汉两民族 VTE 组和对照组中,PAI-1 基因 4G/5G 各基因型之间血浆 PAI-1 活性差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 4G/4G 为基因型的血浆 PAI-1 活性高于同组同民族 4G/5G、5G/5G 型者。③通过非条件 logistic 回归模型校正后,PAI-1 基因 4G/4G 基因型($OR = 1.914, 95\% CI 3.345 \sim 5.708, P = 0.001$)及血浆 PAI-1 活性($OR = 2.167, 95\% CI 1.489 \sim 3.153, P = 0.000$)是维族 VTE 患者的独立危险因素,而吸烟($OR = 2.867, 95\% CI 1.062 \sim 6.586, P = 0.010$)和血浆 PAI-1 活性($OR = 1.357, 95\% CI 1.141 \sim 1.614, P = 0.001$)是汉族 VTE 患者的独立危险因素。结论:VTE 患者血浆 PAI-1 活性均偏高,血浆 PAI-1 活性为维、汉两民族 VTE 患者的独立危险因素。维、汉两民族 VTE 组 PAI-1 基因 4G/4G 基因型频率较正常人群高,4G/4G 基因型是维吾尔族 VTE 患者的独立危险因素。

[关键词] 纤溶酶原激活物抑制剂-1;基因多态性;静脉血栓栓塞症;维吾尔族

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.007

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

* 基金项目:新疆重大疾病医学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地项目(No: SKLIB-XJMDR-2012-7)

¹新疆医科大学第一附属医院心脏中心心力衰竭科(乌鲁木齐,830011)

通信作者:艾力曼·马合木提, E-mail: nayisha2006@hotmail.com

[23] ZHANG G G, TENG X, LIU Y, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. Peptides, 2009;30:1109-1116.

[24] NAKASHIMA K, AKIYOSHI J, HATANO K, et al. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder[J]. Psychiatr Genet, 2008;18:257.

[25] SCHMID D A, WICHNIAK A, UHR M, et al. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine[J]. Neuropsychopharmacology, 2006;31:832-844.

[26] KLUGE M, SCHUSSLER P, DRESLER M, et al. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression[J]. J Psychiatr Res, 2011;45:421-426.

[27] KAWAKAMI A, OKADA N, ROKKAKU K, et al. Leptin inhibits and ghrelin augments hypothalamic noradrenaline release after stress[J]. Stress, 2008;11:363-369.

[28] OGAYA M, KIM J, SASAKI K. Ghrelin postsynaptically depolarizes dorsal raphe neurons in rats in vitro[J]. Peptides, 2011;32:1606-1616.

[29] GHERSI M S, CASAS S M, ESCUDERO C, et al. Ghrelin inhibited serotonin release from hippocampal slices[J]. Peptides, 2011;32:2367-2371.

[30] TANDA M L, LOMBARDI V, GENOVESI M, et al. Plasma total and acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction[J]. J Endocrinol Invest, 2009;32:74-78.

[31] BAATAR D, PATEL K, TAUB D D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011;340:44-58.

(收稿日期:2013-11-30)