

- [4] Eyichukwu GO, Anyaehie UE. Outcome of management of chronic osteomyelitis at National Orthopaedic Hospital, Enugu[J]. Niger J Med, 2009, 18(2): 194-198.
- [5] Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of systemic antibiotic treatment for children with chronic and sub-acute pyogenic osteomyelitis [J]. J Paediatr Child Health, 2010, 46(12): 736-741.
- [6] Euba G, Murillo O, Fernández-Sabé N, et al. Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(6): 2672-2676.
- [7] Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(9): CD004439.
- [8] Saisu T, Kamegaya M, Watanabe A, et al. Endoscopic surgery for chronic osteomyelitis extending across the physis: a report of two cases[J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(8): 1744-1750.
- [9] 常炳营, 李华贵, 李宗一, 等. 病灶清除加髓腔持续负压封闭引流治疗胫骨慢性骨髓炎[J]. 中国骨伤, 2011, 24(11): 952-954.
- [10] Caesar BC, Morgan-Jones RL, Warren RE, et al. Closed double-lumen suction irrigation in the management of chronic diaphyseal osteomyelitis long-term follow-up[J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(9): 1243-1248.
- [11] Onuminya JE, Onuminya DS. Results of open wound technique in the treatment of post-sequestrectomy dead space[J]. S Afr J Surg, 2008, 46(1): 26-27.
- [12] Nenad T, Reiner W, Michael S, et al. Saphenous perforator flap for reconstructive surgery in the lower leg and the foot: a clinical study of 50 patients with posttraumatic osteomyelitis[J]. J Trauma, 2010, 68(5): 1200-1207.
- [13] 谭玉林, 万峰, 吴档, 等. VSD 及组织瓣技术治疗合并感染的胫骨骨缺损[J]. 山东医药, 2011, 51(24): 103-105.
- [14] Blidisel A, Măciuceanu B, Jiga L, et al. Endoscopy-assisted harvesting and free latissimus dorsi muscle flap transfer in reconstructive microsurgery[J]. Chirurgia (Bucur), 2008, 103(1): 67-72.
- [15] 徐建桥, 虞建浩, 徐建杰, 等. 负压封闭引流结合开放植骨治疗慢性骨髓炎[J]. 中华创伤杂志, 2014, 30(5): 445-448.
- [16] 袁志, 刘建, 胡蕴玉, 等. 儿童慢性骨髓炎应用抗感染活性骨 I 期植骨治疗的疗效评价[J]. 中华小儿外科杂志, 2009, 30(8): 503-509.
- [17] 喻胜鹏, 傅景曙, 李伟, 等. Masquelet 技术治疗长骨骨髓炎骨缺损的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(15): 1630-1634.
- [18] 甄平, 刘兴炎, 王宏东, 等. 肱骨骨不连的手术治疗[J]. 中华创伤骨科杂志, 2006, 8(9): 806-808.
- [19] 傅晨, 杨成勇, 张明健, 等. 扩大碟形术加带血管蒂腓骨游离移植治疗胫骨慢性骨髓炎[J]. 亚洲外科手术病例研究, 2012, 1(3): 13-17.
- [20] 赵喆, 漆白文, 潘振宇, 等. 带血管蒂腓骨骨皮瓣移植修复创伤性骨髓炎所致骨缺损[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(4): 311-313.
- [21] 秦泗河. Ilizarov 技术概述[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(9): 642-645.
- [22] 徐永清, 朱跃良, 范新宇, 等. 二处截骨骨搬运治疗胫骨干大段感染性骨缺损合并软组织缺损的再认识[J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(10): 850-853.
- [23] 黄金亮, 徐永清. 慢性骨髓炎的治疗现状[J]. 实用骨科杂志, 2011, 17(3): 239-241.
- [24] 班照楠, 黄富国, 王莹. 骨搬运, 骨延长术治疗长骨慢性骨髓炎和感染性骨不连体会[J]. 华西医学, 2014, 29(5): 900-903.
- [25] 张华, 李贵山, 于新民, 等. Ilizarov 技术治疗胫骨慢性骨髓炎骨不连 12 例[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(4): 373-376.

(收稿日期: 2017-04-18 修回日期: 2017-06-26)

Ghrelin 与胰岛素抵抗的研究进展

魏晓综述, 李志勇[△]审校

(重庆医科大学附属永川医院内分泌科 402160)

[关键词] Ghrelin; 胰岛素抵抗; 乙酰基 Ghrelin; 结状神经节

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)30-4300-03

胰岛素抵抗(又称胰岛素敏感性受损, IR)发生在众多疾病中, 如肥胖症, 非胰岛素依赖型糖尿病, 多囊卵巢综合征(PCOS)和代谢综合征(MS)等, IR 也是缺血性心脏病和心肌梗死的危险因素^[1]。Ghrelin 是 28 氨基酸多肽, 是从胃组织中分离出的一种生长素释放肽^[2], 在十二指肠、空肠、直肠和结肠中

也有发现。胃是胃饥饿素生成的主要器官, 其每克组织合成激素的水平是第二大胃饥饿素来源, 是十二指肠的 10 倍多^[3]。

1 Ghrelin 的生物学作用

Ghrelin 具有增强食欲、促进食物摄取、促进生长素分泌、舒张血管的作用。研究显示, Ghrelin 是一种参与食欲调节的

因子,通过向大脑传递饥饿信号增强食欲、促进食物摄取,从而调节短期和长期的能量自稳态^[4]。Ghrelin 主要由胃分泌,但下丘脑弓状核神经元也分泌,并通过血脑屏障作用于中枢。有实验证明,Ghrelin 通过神经肽 Y/棘鼠基因相关性肽(NPY/AGRP)神经元活性增强,促进食物摄取,发挥增强食欲的作用^[5]。有研究发现,在动物模型和人体中,Ghrelin 具有潜在的生长素释放作用,并且可以被生长素抑制。Ghrelin 是促生长激素分泌物的内源性配体,能促进生长激素和促肾上腺激素分泌。在肥胖或餐后状态等能量正平衡状态下,Ghrelin 水平升高,而在神经性厌食症等能量负平衡的状态下,Ghrelin 水平则降低^[6]。研究显示,Ghrelin 可以通过 GH/IGF-I/NO 独立机制,发挥舒张血管,改善心血管功能的作用^[7]。

2 Ghrelin 与 IR

2.1 Ghrelin 与肥胖和 IR Ghrelin 虽然主要由胃 X/A 样细胞生成,但也可由脂肪细胞分泌,因此也是一种脂肪细胞因子。研究表明 Ghrelin 可以与其他脂肪因子,如瘦素和抵抗素相互作用调节细胞的胰岛素敏感性^[8]。同时许多研究发现,Ghrelin 在糖代谢和脂代谢以及能量自稳态调解中起作用,这表明 Ghrelin 也会影响 IR 的发生、发展。之前有一篇关于 Ghrelin 的综述报道了,Ghrelin 通过增强食欲,促进摄食,诱导前脂肪细胞向脂肪细胞分化,降低呼吸商和脂肪利用率,引起肥胖;且肥胖人群的 Ghrelin 水平明显低于普通人,但在体质量降低后水平升高;Ghrelin 与 IR 呈负相关^[9]。

2.2 Ghrelin 的生物学形式 Ghrelin 的第 3 位丝氨酸基团上有乙酰基团,是重要的生理活性位点。因此,Ghrelin 有两种形式存在,乙酰基 Ghrelin (A-Ghr) 和非酰化 Ghrelin (NA-Ghr)。NA-Ghr 是主要循环形式,占循环 Ghrelin 的 80%~90%,A-Ghr 是主要的活化形式。目前有研究发现,A-Ghr 和 NA-Ghr 可能都介导生物学作用,但作用相反,A-Ghr 在血糖控制上表现出与 NA-Ghr 拮抗的作用^[10]。在早期的研究中,Ghrelin 的定义是胰岛素分泌的增强子^[11];而最近有关大鼠的研究显示,Ghrelin 的拮抗作用可能促进胰岛素分泌,预防由高脂肪饮食导致的葡萄糖耐受受损^[12]。A-Ghr 与 NA-Ghr 的生理学表明,其与胰岛素分泌和敏感性的关系是共存的,如在高胰岛素血症模型(钳夹条件)下,相比 IR 或糖尿病患者,健康人群的总 Ghrelin (T-Ghr) 水平降低更明显^[13]。

2.3 乙酰基 Ghrelin 与 IR 2 型糖尿病(T2DM)存在以巨噬细胞浸润为主要特征的胰岛炎症,而胰岛炎症在胰岛 β 细胞功能障碍中起重要作用^[14]。研究表明 Ghrelin 基因生成物也参与炎症过程。在体质量超标和肥胖的绝经妇女中,在钳夹条件下测定 0、60、160、170、180 min 时的 A-Ghr 和 T-Ghr 水平,并评估胰岛素敏感性和炎症因子水平。研究表明,在 IR 的体质量超标和肥胖个体中,A-Ghr 与炎症因子可溶性肿瘤坏死因子受体 1(sTNF-R1)浓度呈负相关,而 A-Ghr/T-Ghr 则与炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 呈正相关^[15]。

研究通过体内和体外实验,证明 Ghrelin 通过抑制促炎症细胞因子表达,发挥抗炎性作用^[16]。研究显示,A-Ghr 可剂量依赖性抑制棕榈酸诱导的人单核细胞(THP-1 细胞)TLR4/NF κ B 信号通路的活化而抗代谢性炎症^[14]。巨噬细胞与胰岛 β 细胞共培养后,炎症通路活化,炎症因子释放,胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能受损;而 A-Ghr 可削弱炎症通路的活化和炎症

因子的释放,且呈剂量依赖性,但不能完全抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能受损^[17]。

在无论肥胖与否的儿童中,NA-Ghr 可能负性调节胰岛素,并导致相关的 IR 和代谢综合征^[4]。研究证明,A-Ghr 升高也与非酒精性脂肪肝(NAFLD)相关,转氨酶升高的患者 A-Ghr 水平明显升高。因此,在 2 型糖尿病患者中,A-Ghr 水平升高超过 0.52 ng/mL 可以用来作为诊断 NAFLD 的标志物^[18]。Barazzoni 等^[19]通过在意大利东北部人群中的研究证明,血浆 T-Ghr 和 NA-Ghr 与评估胰岛素抵抗的指数(HOMA-IR)呈反比,且可以独立预测 5 年的 HOMA-IR 变化,因此可作为人 IR 和预测时间相关变化的潜在中介。

2.4 Ghrelin 与迷走神经 Iwasaki 等^[20]在 2013 年发现 8 肽缩胆囊素(CCK-8)敏感和胰岛素敏感的结状神经节(NG)神经元的结果相似。2015 年研究发现 Ghrelin 可以抑制由胰岛素诱导的细胞质内 Ca^{2+} 浓度升高,而 NA-Ghr 几乎没有作用,但这一抑制作用可以被促生长激素受体的拮抗剂(D-Lys3)-GHRP-6 减弱,证明了 Ghrelin 可以直接通过促生长激素受体,抑制胰岛素诱导的结状神经节的活化,提示迷走神经传入结状神经节可能是 Ghrelin 与胰岛素作用的新靶点^[21]。Date 等^[22]在切断内脏迷走神经或外周注射特异性传入神经毒素的大鼠中,静脉输注 Ghrelin,检测大鼠摄食和生长激素(GH)分泌,并通过免疫组织化学研究 NPY 生成神经元和生长激素释放激素(GHRH)生成神经元的 Fos 表达。同时,通过逆转录聚合酶链反应检测 Ghrelin 受体在迷走神经传入神经元的存在,并使用¹²⁵I-Ghrelin 检测从迷走神经传入神经元到外周的 Ghrelin 受体的传递。研究发现,切断胃迷走传入神经可降低 Ghrelin 诱导的摄食、GH 分泌,以及 NPY 生成神经元和 GHRH 生成神经元的活化,Ghrelin 受体在迷走神经传入神经元合成,并传递到传入末端。Ghrelin 抑制迷走神经的活化,而 CCK 则起促进作用^[22]。

综上所述,在 IR 个体中,A-Ghr 可减弱炎症通路活化,抑制炎症因子释放,与炎症因子浓度呈现负相关,但是不能完全改善胰岛素分泌障碍。同时有研究表明,A-Ghr 可能导致 IR,A-Ghr 升高与 NAFLD 相关。迷走神经结状神经节位置可能是 Ghrelin 与胰岛素作用的靶点,但 Ghrelin 与迷走神经传入神经的相互作用的具体机制尚有待进一步研究。

3 胃旁路与 Ghrelin

动物实验显示,在肥胖型 T2DM 大鼠中行胃旁路术,相比术前,术后 12 周的空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)以及 Ghrelin 均有下降,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。可能是胃旁路术通过降低 Ghrelin 水平,使胰岛素分泌增加,从而改善大鼠糖代谢^[23]。

临床研究显示,在 10 例非糖尿病肥胖女性中,通过胃旁路术干预,术后第 6 周和 12 周结果显示,胃旁路术通过升高胰高血糖素样肽 1 和酪氨酸酪氨酸肽 3-36 水平,增加饱腹感,从而降低体质量,而 A-Ghr 在第 6 周时没有显著下降,且在第 12 周时达到正常水平^[24]。同时也有研究表明,胃旁路术后的第 1、3、6、12 个月,T-Ghr 水平没有变化,但是 A-Ghr 显著升高^[25]。

综上所述,胃旁路术可降低体质量,改善 IR,但其是否通过 Ghrelin 作用尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Alvarez-Crespo M, Skibicka KP, Farkas I, et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46321.
- [2] 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.
- [3] Cummings DE, Foster-Schubert KE, Overduin J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies[J]. *Curr Drug Targets*, 2005, 6(2): 153-169.
- [4] Stanley S, Wynne K, McGowan B, et al. Hormonal regulation of food intake[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(4): 1131-1158.
- [5] Andrews ZB, Liu ZW, Wallingford N, et al. UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals[J]. *Nature*, 2008, 454(7206): 846-851.
- [6] Nedvickova J, Kryorkova I, Bartak V, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1678-1682.
- [7] Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, et al. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 39(6): 779-783.
- [8] Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? [J]. *Regul Pept*, 2010, 164(2): 133-138.
- [9] 未建芳, 梁黎, 王秀敏. Ghrelin 与肥胖和胰岛素抵抗的关系[J]. *国外医学儿科学分册*, 2005, 32(6): 381-384.
- [10] Van der Lely AJ. Ghrelin and new metabolic frontiers [J]. *Horm Res*, 2009, 71(Suppl 1): S129-133.
- [11] Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion[J]. *Diabetes*, 2002, 51(2): 124-129.
- [12] Dezaki K, Kakei M, Yada T. Ghrelin uses $G_{\alpha i2}$ and activates voltage-dependent K^+ channels to attenuate glucose-induced Ca^{2+} signaling and insulin release in islet beta-cells: novel signal transduction of ghrelin[J]. *Diabetes*, 2007, 56(9): 2319-2327.
- [13] St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, et al. Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2007, 92(3): 264-269.
- [14] 刘石平, 刘洋, 贺利宁, 等. 乙酰基 Ghrelin 在体外拮抗巨噬细胞介导的炎症反应对胰岛 β 细胞功能影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(1): 71-74.
- [15] David H St-Pierre, Jean-Philippe Bastard, Lise Coderre, et al. Association of acylated ghrelin profiles with chronic inflammatory markers in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(4): 419-426.
- [16] 李欣颖, 刘石平, 姚岚, 等. Ghrelin 对棕榈酸诱导的 THP-1 巨噬细胞上 TLR4/NF- κ B 信号通路活化的作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(9): 692-696.
- [17] Pacifico L, Poggiogalle E, Costantino F, et al. Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(6): 861-870.
- [18] Mykhalchyshyn G, Kobylak N, Bodnar P. Diagnostic accuracy of acyl-ghrelin and its association with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015(14): 44.
- [19] Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Semolic A, et al. Plasma total and unacylated ghrelin predict 5-year changes in insulin resistance [J]. *Clin Nutr*, 35(5): 1168-1173.
- [20] Iwasaki Y, Shimomura K, Kohno D, et al. Insulin Activates Vagal Afferent Neurons Including those Innervating Pancreas via Insulin Cascade and Ca^{2+} Influx: Its Dysfunction in IRS2-KO Mice with Hyperphagic Obesity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67198.
- [21] Iwasaki Y, Dezaki K, Kumari P, et al. Ghrelin counteracts insulin-induced activation of vagal afferent neurons via growth hormone secretagogue receptor [J]. *Neuropeptides*, 2015(52): 55-60.
- [22] Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 1120-1128.
- [23] 曹超, 曾荣, 张鹏, 等. 胃旁路术对 GK 大鼠糖代谢影响及其与 Ghrelin 的关系 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(26): 2768-2771.
- [24] Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans [J]. *Obes Surg*, 2014, 24(2): 241-252.
- [25] Barazzoni R, Semolic A, Cattin MR, et al. Acylated ghrelin limits fat accumulation and improves redox state and inflammation markers in the liver of high-fat-fed rats [J]. *Obesity*, 2013, 22(1): 170-177.