

帕金森病与胃饥饿素、瘦素的相关性研究进展

刘建刚¹, 朱爱琴^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

帕金森病(PD)是一种多见于老年人的神经退行性疾病, 以黑质多巴胺能神经元变性、缺失、减少, 神经元 α -突触核蛋白沉积及路易小体形成为病理特征。胃饥饿素、瘦素具有明确的神经保护作用。本文就PD与胃饥饿素、瘦素的关系进行综述, 进一步探讨胃饥饿素、瘦素对PD的影响。

关键词

帕金森病, 胃饥饿素, 瘦素

Research Progress of Correlation between Parkinson's Disease and Ghrelin and Leptin

Jiangang Liu¹, Aiqin Zhu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 30th, 2024

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that is more common in the elderly. The pathological features of PD are degeneration, loss, and reduction of dopaminergic neurons in the substantia nigra, α -synuclein deposition in neurons, and Lewy body size. Ghrelin and leptin have clear neuroprotective effects. This article reviews the relationship between PD and ghrelin and leptin, and further discusses the effects of ghrelin and leptin on PD.

*通讯作者。

Keywords

Parkinson's Disease, Ghrelin, Leptin

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹,是一种进行性神经退行性疾病,仅次于阿尔茨海默病(AD),随着老龄化社会的到来,其发病率呈逐年上升趋势。据流行病学调查示65岁以上人群PD患病率为1.7%,我国现有PD患者人数超过200万[1]。病理生理机制是黑质致密区多巴胺能神经元及其他含色素的神经元大量变性丢失和在残留的神经元胞质内出现嗜酸性包涵体,即路易小体[2]。临床表现不仅包括震颤、肌强直、运动迟缓、步态和姿势异常等运动症状,同时还伴有涉及精神症状、自主神经衰竭、胃肠道问题、感觉障碍、昼夜节律紊乱等非运动症状[3]。胃饥饿素(Ghrelin)、瘦素(Leptin)具有抗凋亡、抗氧化等作用来发挥神经保护作用。现就PD与Ghrelin、Leptin的相关性予以综述。

2. Ghrelin

胃饥饿素(Ghrelin)是生长激素促分泌素受体的内源性配体,是起源于内脏、用于调节生长激素分泌、食物摄取和能量平衡的分泌性肽激素[4]。Ghrelin不仅参与脂质和葡萄糖代谢,还参与高级脑功能,如睡眠-觉醒状态、学习和记忆;Ghrelin能够穿越血脑屏障,可以减少细胞凋亡、炎症和氧化应激,从而改善中枢神经系统中的线粒体功能[5]。

生理情况下,Ghrelin水平在饭前上升,并在用餐后第一个小时内下降到基线水平,这种模式可能受到人工进餐时间表的影响[6];病理情况下,循环中的生长激素释放素水平通常与体重增加、肥胖和胰岛素抵抗呈负相关,与运动、低卡路里饮食、生活方式改变、神经性厌食症或慢性阻塞性肺疾病引起的恶病质引起的体重减轻呈正相关。体外和体内研究表明,Ghrelin的释放是通过胃促生长素细胞上的肾上腺素能受体介导的交感神经刺激介导的;Ghrelin的释放抑制似乎主要由营养消化过程中释放的胃肠激素介导,如生长抑素和胃泌素释放肽/蛙皮素。

研究发现在高剂量下,Ghrelin还会增加促肾上腺皮质激素、泌乳素和皮质醇水平,同时抑制促黄体生成素水平。这些效应通过延长Ghrelin治疗使其脱敏并正常化。Ghrelin的受体也在胰腺 α 细胞中表达,一些证据表明Ghrelin不仅通过直接抑制胰岛素分泌的葡萄糖刺激,而且通过刺激 α 细胞分泌胰高血糖素来影响葡萄糖代谢,流行病学研究也支持胃饥饿素与糖耐量受损和胰岛素抵抗指数之间的反比关系[7]。

Ghrelin的抗炎特性,使其对神经、心血管、呼吸、肝脏、胃肠道和肾脏疾病具有潜在治疗作用。Ghrelin主要通过减少炎症细胞因子的分泌,包括白介素-6(IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),并抑制核因子 κ B(NF- κ B)和NLRP3炎症小体信号通路,显著缓解过度炎症,减少对不同靶器官的损伤[8]。Ghrelin还通过p38 MAPK/c-Jun N-末端激酶(JNK)信号通路调节炎症和细胞凋亡[8][9]。Ghrelin在胃肠道表现出显著的抗炎特性。例如,当Ghrelin应用于遭受肠道I/R损伤的小鼠时,促炎症标记物的水平降低,中性粒细胞渗透减少,炎症被抑制,器官损害通过激活mTOR信号通路而得到改善。[10]

3. Ghrelin 与 PD

研究发现给予 Ghrelin 可明显改善 PD 小鼠血浆中总 Ghrelin 和活性 Ghrelin 水平的下降;同时可通过抑制小胶质细胞增殖和促炎细胞因子的表达来改善多巴胺能神经元的微环境,并通过上调 PD 小鼠黑质中 Bcl2/Bax 比值和超氧化物歧化酶-1 蛋白水平来提高细胞存活率[11]。在一项研究中发现,在单侧 MFB 注射 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)前 7 天,通过微量泵直接升高乙酰 Ghrelin 水平,在第 27 天和 35 天评估苯丙胺诱导的旋转行为,并进行多巴胺能神经元存活的免疫组织化学分析。虽然酰基-Ghrelin 治疗不足以增加食物摄入量或体重,但它可以减轻苯丙胺诱导的旋转行为和 6-OHDA 诱导的黑质致密部多巴胺神经元丢失[12]。另一项研究发现神经毒素 1-甲基-4-苯基吡啶阳离子(MPP⁺)可抑制黑质多巴胺能神经元的兴奋性、幅度和改变 HCN 通道的激活动力学,也可能通过上调超极化激活的环核苷酸门控(HCN)通道来增强 MPP⁺对多巴胺能神经元兴奋性的抑制作用[13]。乔丽丽等发现 PD 组研究对象的血清 Ghrelin 水平显然低于对照组[14]。Ghrelin 预处理可以保护人神经母细胞癌细胞(SH-SY5Y 细胞)抵抗 6-OHDA 所致细胞损伤,具有线粒体保护功能,减少细胞凋亡[15]。综上所述, Ghrelin 与 PD 具有密切关系。

4. Leptin

Leptin 由 167 个氨基酸组成,由脂肪组织分泌。血浆 Leptin 浓度具有昼夜节律(人类夜间最高),女性更高。大脑通过 Leptin 水平感知体内的脂肪量,以控制食欲和新陈代谢率。瘦素受体(LepRbs)是单跨膜受体,属于 IL-6 受体家族的 I 型细胞因子受体,在下丘脑、海马、大脑皮层和黑质中被检测到[16]。可溶性瘦素受体(LepRe)可增加循环中 Leptin 的浓度,同时降低 Leptin 的生物利用度[17]。Leptin 抑制下丘脑弓状核(ARC)中神经肽 Y (NPY)/AgRP 神经元的激活,并增强 α -黑皮质素刺激激素(α -MSH)的分泌,以抑制食物摄入。

外源性 Leptin 可以增加肝脏糖原分解、骨骼肌和棕色脂肪组织中葡萄糖代谢的胰岛素敏感性,但不能增加白色脂肪组织中的胰岛素敏感性[18]。研究发现大鼠短期使用($300 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)重组小鼠 Leptin 不会影响基础(禁食)肝葡萄糖产生,但 Leptin 增加了胰岛素敏感性,特别是胰岛素诱导的肝葡萄糖产生抑制[19]。Leptin 还可增强骨骼肌中甘油三酯的分解、骨骼肌和肝脏中脂肪酸的氧化以及肝脏中的生酮作用。因此, Leptin 减少了脂肪组织库的大小,并降低了骨骼肌和肝脏中的脂质含量[20]。

Leptin 可以通过涉及微血管内皮细胞和脉络丛上皮细胞中的 LepRs 的过程穿过血脑屏障和血 CSF 屏障,后者将 Leptin 转运到 CSF 中[21]。外周 Leptin 通过激活交感神经系统(来增加白色脂肪组织的脂解,而中枢瘦素则通过抑制白色脂肪组织脂肪的生成[22]。中枢 Leptin 通过交感神经系统作用于骨骼肌、棕色脂肪组织和心脏,以调节组织葡萄糖摄取[23],但外周 Leptin 也可以直接作用于这些组织。

5. Leptin 与 PD

一篇 Meta 分析表明,PD 患者的血清 Leptin 水平并不明显低于对照组[24]。但是在体重减轻的帕金森病患者中观察到较低的 Leptin 浓度[25]。研究发现 Leptin 可以通过激活解偶联蛋白-2 (UCP-2),防止三磷酸腺苷(ATP)水平和基质金属蛋白酶(MMP)的变化,在逆转 MPTP 诱导的多巴胺能死亡中具有神经保护作用[26]。Leptin 通过 c-AMP 信号通路和线粒体呼吸链反应速率的增加,分别导致 UCP-2 和 UCP-4 表达上调。Leptin 诱导的 UCP 的产生,可以中和 MPP⁺对 ATP 合成引起的 ATP/AMP 比值降低的影响,从而防止神经元死亡[27]。胡敏等[28]发现硫化氢可通过上调 Leptin 改善黑质自噬,进而拮抗 6-OHDA 诱导的大鼠帕金森病样行为。韩铭等[29]发现 Leptin 对于 PD 细胞模型的保护,分别通过 Akt、ERK 以及 AMPK 途径,汇聚于 GSK-3 β ,进而参与下游的调节,其下游的调节保护主要是提高 HO-1 降低活性氧物质(ROS)

和丙二醛(MDA)的水平, 提高超氧化物歧化酶(SOD)和还原型谷胱甘肽(GSH)的水平以及能量腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的水平, 并下调凋亡的水平, 进而降低损伤。

6. 总结

帕金森病与 Ghrelin、Leptin 具有密切关系。Ghrelin、Leptin 对帕金森具有神经保护、抗炎、抗氧化作用, 进而对 Ghrelin/Leptin 治疗神经退行性疾病提供更好的方案。

参考文献

- [1] 刘疏影, 陈彪. 帕金森病流行现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101.
- [2] Perez-Pardo, P., Kliet, T., Dodiya, H.B., et al. (2017) The Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease: Possibilities for Food-Based Therapies. *European Journal of Pharmacology*, **817**, 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.042>
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 早发型帕金森病的诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(2): 109-116. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115354-20201119-00903>
- [4] Yanagi, S., Sato, T., Kangawa, K., et al. (2018) The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metabolism*, **27**, 786-804. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.008>
- [5] Jiao, Q., Du, X., Li, Y., et al. (2017) The Neurological Effects of Ghrelin in Brain Diseases: Beyond Metabolic Functions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **73**, 98-111. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.010>
- [6] Drazen, D.L., Vahl, T.P., D'Alessio, D.A., et al. (2006) Effects of a Fixed Meal Pattern on Ghrelin Secretion: Evidence for a Learned Response Independent of Nutrient Status. *Endocrinology*, **147**, 23-30. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0973>
- [7] Poher, A.L., Tschöp, M.H. and Müller, T.D. (2018) Ghrelin Regulation of Glucose Metabolism. *Peptides*, **100**, 236-242. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.015>
- [8] Song, B., Yan, X., Li, R., et al. (2021) Ghrelin Ameliorates Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Associated Inflammation and Autophagy. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **68**, 356-365. <https://doi.org/10.1002/bab.1933>
- [9] Ma, Y., Zhang, H., Guo, W., et al. (2022) Potential Role of Ghrelin in the Regulation of Inflammation. *FASEB Journal*, **36**, e22508. <https://doi.org/10.1096/fj.202200634R>
- [10] Slomiany, B.L. and Slomiany, A. (2013) Involvement of p38 MAPK-Dependent Activator Protein (AP-1) Activation in Modulation of Gastric Mucosal Inflammatory Responses to *Helicobacter pylori* by Ghrelin. *Inflammopharmacology*, **21**, 67-78. <https://doi.org/10.1007/s10787-012-0141-9>
- [11] Jiao, L., Du, X., Jia, F., et al. (2021) Early Low-Dose Ghrelin Intervention via Miniosmotic Pumps Could Protect against the Progressive Dopaminergic Neuron Loss in Parkinson's Disease Mice. *Neurobiology of Aging*, **101**, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.011>
- [12] Rees, D., Beynon, A.L., Lelos, M.J., et al. (2023) Acyl-Ghrelin Attenuates Neurochemical and Motor Deficits in the 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 2377-2384. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01282-9>
- [13] Chang, X., Ma, Z., Shi, L., et al. (2020) Effects of Ghrelin on the Electrical Activities of Substantia Nigra Dopaminergic Neurons Treated with MPP⁺. *Neurochemistry International*, **138**, Article ID: 104780. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104780>
- [14] 乔丽丽. 血清中 Ghrelin、CgA、SSA、LPS 水平与帕金森病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2022.
- [15] 高文明, 李嘉铮, 王慧青, 等. Ghrelin 对 6-OHDA 诱导 SH-SY5Y 细胞线粒体损伤和细胞凋亡的影响[J]. 济宁医学院学报, 2021, 44(3): 179-183.
- [16] Irving, A. and Harvey, J. (2021) Regulation of Hippocampal Synaptic Function by the Metabolic Hormone Leptin: Implications for Health and Disease. *Progress in Lipid Research*, **82**, Article ID: 101098. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101098>
- [17] Yang, G., Ge, H., Boucher, A., et al. (2004) Modulation of Direct Leptin Signaling by Soluble Leptin Receptor. *Molecular Endocrinology*, **18**, 1354-1362. <https://doi.org/10.1210/me.2004-0027>
- [18] Pereira, S., Cline, D.L., Glavas, M.M., et al. (2021) Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrine Reviews*, **42**, 1-28. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>

- [19] Rossetti, L., Massillon, D., Barzilai, N., *et al.* (1997) Short Term Effects of Leptin on Hepatic Gluconeogenesis and *in Vivo* Insulin action. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 27758-27763. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.44.27758>
- [20] Metlakunta, A., Huang, W., Stefanovic-Racic, M., *et al.* (2017) Kupffer Cells Facilitate the Acute Effects of Leptin on Hepatic Lipid Metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **312**, E11-E18. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00250.2016>
- [21] Di Spiezio, A., Sandin, E.S., Dore, R., *et al.* (2018) The LepR-Mediated Leptin Transport across Brain Barriers Controls Food Reward. *Molecular Metabolism*, **8**, 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.001>
- [22] Zeng, W., Pirzgalska, R.M., Pereira, M.M., *et al.* (2015) Sympathetic Neuro-Adipose Connections Mediate Leptin-Driven Lipolysis. *Cell*, **163**, 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.055>
- [23] Shiuchi, T., Toda, C., Okamoto, S., *et al.* (2017) Induction of Glucose Uptake in Skeletal Muscle by Central Leptin Is Mediated by Muscle β_2 -Adrenergic Receptor But Not by AMPK. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 15141. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15548-6>
- [24] Rahnemayan, S., Mirghafourvand, M., Fathalizadeh, A., *et al.* (2021) Leptin Levels in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, **41**, 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.11.001>
- [25] Fiszer, U., Michałowska, M., Baranowska, B., *et al.* (2010) Leptin and Ghrelin Concentrations and Weight Loss in Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **121**, 230-236. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01185.x>
- [26] Santos, N.A., Martins, N.M., Sisti, F.M., *et al.* (2015) The Neuroprotection of Cannabidiol against MPP⁺-Induced Toxicity in PC12 Cells Involves trkA Receptors, Upregulation of Axonal and Synaptic Proteins, Neuritogenesis, and Might Be Relevant to Parkinson's Disease. *Toxicology in Vitro*, **30**, 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.11.004>
- [27] Ekraminasab, S., Dolatshahi, M., Sabahi, M., *et al.* (2022) The Interactions between Adipose Tissue Secretions and Parkinson's Disease: The Role of Leptin. *European Journal of Neuroscience*, **55**, 873-891. <https://doi.org/10.1111/ejn.15594>
- [28] 胡敏. 硫化氢通过上调 Leptin 改善黑质自噬而减轻 6-OHDA 诱导的大鼠帕金森病样行为[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [29] 韩铭. 瘦素对帕金森病神经损伤的保护和机制初探[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014.