

鱼类内源性生长激素释放肽的研究进展

牟幸江, 温海深, 董双林

(中国海洋大学 海水养殖教育部重点实验室, 山东 青岛 266003)

摘要: 生长激素释放肽(Ghrelin)是在哺乳动物中发现的第一个生长激素促分泌素受体的内源性配体,部分鱼类的 Ghrelin 基因和肽链结构已经被确定。与哺乳动物相似,鱼类 Ghrelin 的主要分泌部位也在消化道,但在脑、肾脏、鳃、心脏等组织中也有少量分泌。鱼类的 Ghrelin 参与多种生理功能的调节,包括促进摄食以及调节脑垂体多种激素的分泌,可促进脑垂体分泌 LH 和 GH,某些鱼类 Ghrelin 可能具有促进脑垂体分泌 PRL 的功能。本文综述了近年来鱼类 Ghrelin 结构与生理功能研究概况,旨在为丰富鱼类内分泌生理学研究提供参考资料。[中国水产科学,2008,15(3):516-522]

关键词: 鱼;生长激素释放肽;内分泌;生理功能

中图分类号: Q575

文献标识码: A

文章编号: 1005-8737-(2008)03-0516-07

生长激素释放肽(Ghrelin)是由日本科学家 Kojima 等在 1999 年发现的一种新的脑肠肽^[1],是迄今为止发现的唯一一种生长激素促分泌素受体(Growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)的天然配体,GHS-R 是存在于下丘脑、垂体的 G 蛋白耦联受体。Ghrelin 是除生长抑素、生长激素释放激素外第 3 个调节生长激素(Growth hormone, GH)分泌的肽,且促分泌作用非常明显。经研究发现,Ghrelin 除了与其受体结合后能促进生长激素的释放外,还能调节高等动物心血管功能,通过激活下丘脑弓状核细胞的神经元来调节摄食,参与体质量和能量平衡的调节^[2]。目前,国内外关于鱼类 Ghrelin 的研究资料较少,相关报道仅见于几种鱼类。

1 Ghrelin 结构的研究

鼠类的 Ghrelin 由 28 个氨基酸残基组成的。Ghrelin 在动物体内有两种存在形式:一种是无活性的 N 端去辛酰基化;另一种是有活性的 N 端辛酰基化,即第三位丝氨酸的 N 端与十八辛酸以酯键连接^[3]。Wajnrach 等^[4]首先报道了 Ghrelin 遗传基因的内含子与外显子结构。人类 Ghrelin 的基因是由 3 个内含子和 4 个外显子构成的。Tanaka 等^[5]报道了小鼠 Ghrelin 基因的结构。Unniappan 等^[6]第 1 次

确定了金鱼(*Carassius auratus* Linnaeus) Ghrelin 的基因序列。金鱼的 Ghrelin 基因与人类的 Ghrelin 基因一样也是由 3 个内含子和 4 个外显子构成,只不过金鱼 Ghrelin 基因的内含子要明显缩短,而且不具有短的非编码的外显子。近来一些学者又确定了尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus* Linnaeus)^[7]和虹鳟(*Oncorhynchus mykiss* Walbaum)^[8]的 Ghrelin 基因序列。Yeung 等对黑鲷(*Sparus macrocephalus* Basilewsky)的 Ghrelin 进行了 cDNA 克隆^[9]。Kaiya 等对斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus* Rafinesque)的 Ghrelin 进行了提纯和 cDNA 克隆^[10]。研究结果表明,罗非鱼和黑鲷 Ghrelin 基因结构与金鱼的相类似,都是由 3 个内含子和 4 个外显子构成。而虹鳟 Ghrelin 基因结构则与大鼠和小鼠的相类似,在其 5' 端多了一个短外显子,这就使其具有 4 个内含子和 5 个外显子。尽管虹鳟 Ghrelin 基因结构其他鱼类略有不同,但是总的来说鱼类中 Ghrelin 基因结构是相当保守的。

2 Ghrelin mRNA 的组织学表达

Kojima 等采用 Northern blot 方法首次发现了大鼠的胃部有 Ghrelin 的 mRNA 表达^[1]。Date 等随后在大鼠的小肠、大肠、胰腺、肝脏、心脏、肺、白

收稿日期:2007-09-30;修订日期:2007-10-08.

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划课题(2006BAD09A01).

作者简介:牟幸江(1982-),男,硕士研究生,研究方向:鱼类繁殖生理.E-mail: muxingjiang@163.com

通讯作者:温海深(1963-),博士,教授,研究方向:鱼类内分泌生理与繁殖调控.E-mail: wenhaishen@ouc.edu.cn

色脂肪组织、下丘脑、垂体、前脑也发现了 Ghrelin 的 mRNA 表达^[11]。Gnanapavan 等发现在人类的胃、肾上腺、心房、乳房、口腔黏膜、食道、输卵管、血管等多种组织都有 Ghrelin 的 mRNA 表达^[12]。但是脑部 Ghrelin 的 mRNA 表达无法检测出,这可能是由于脑部 Ghrelin 的表达量很少。尽管还不清楚 Ghrelin 的 mRNA 在人体内表达如此广泛的机制,但是目前的研究表明 Ghrelin 可能在人体内具有广泛的生理作用。Unniappan 等采用 RT-PCR 方法,发现在金鱼的端脑、下丘脑、消化道(肠)、脾和鳃等组织中都有 Ghrelin 的 mRNA 表达,且肠道处的表达最为强烈^[6]。Kaiya 等发现在日本鳗鲡(*Anguilla japonicus* Temminck et Schlegel)的胃、肠、脑、心脏、体肾和头肾中都有 Ghrelin 的 mRNA 表达^[13];在虹鳟中主要表达部位是在胃,其次是脑和肠^[8];在莫桑比克罗非鱼(*Tilapia mossambica* Peters)中也是胃部的表达量最高,脑、肾、鳃处的表达量较少^[14]。综合以上的研究成果,可以看出鱼类 Ghrelin 的 mRNA 表达主要是集中在消化道内,而在脑内的表达较弱。这就说明了消化道是鱼类 Ghrelin 分泌的主要部位,虽然其在脑、鳃等其他部位也有一定的分泌,但分泌的量较少。

3 Ghrelin的生理功能

人们对于哺乳动物中 Ghrelin 的各种生理功能已经做了较为深入的研究^[15-17],然而在鱼类中该方面的研究相对较少。目前已知在鱼类中 Ghrelin 的主要生理功能是调节脑垂体的激素分泌和鱼类摄食等。

3.1 调控脑垂体激素分泌

3.1.1 促黄体生成激素(Luteinizing hormone, LH) 目前在哺乳动物中,关于 Ghrelin 对 LH 和促卵泡成熟激素(Follicle stimulating hormone, FSH)的研究较多。Fernandez-Fernandez 等在离体实验中发现 Ghrelin 可以刺激垂体碎片分泌 LH 和 FSH,并且呈剂量依赖性^[18]。但是 Martini 等研究发现长时间的给予 Ghrelin 可以显著的降低雄鼠血液中的 LH 和 FSH 水平^[19]。Fernandez-Fernandez 等对雌鼠进行侧脑室注射 Ghrelin 后也发现雌鼠血液中的 LH 水平明显降低,这与离体实验中发现 Ghrelin 显著抑制摘除卵巢雌鼠的下丘脑碎片分泌促性腺激素释放激素 GnRH (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 相互佐证^[20]。Miller 等利用兔

瘦组织化学和原位杂交的方法研究发现 Ghrelin 及其受体 GHS-R1a (Growth hormone secretagogue receptor 1a) 在成熟绵羊的睾丸和卵巢中都有广泛的分布^[21]。以上研究结果说明,哺乳动物体内的 Ghrelin 很可能从各个水平(下丘脑、垂体、性腺)上对下丘脑—垂体—性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG)的内分泌活动起着重要的调控作用。

Unniappan 和 Peter^[22]首次报道了 Ghrelin 可以刺激静态孵育系统和灌流孵育系统中的金鱼脑垂体碎片细胞释放 LH,并且呈剂量依赖性。金鱼体内 2 种 Ghrelin (Goldfish ghrelin peptides19, gGRL-19; Goldfish ghrelin peptides12, gGRL-12) 促 LH 分泌的最低有效剂量分别为 0.001~0.01 nmol/L, 0.01~0.1 nmol/L; 其中, gGRL-19 的最低剂量为 0.01 nmol/L。这表明金鱼的 Ghrelin 能有效的促进 LH 分泌,而且其作用可以与促性腺激素释放激素(GnRH)和神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 相媲美。用 Ghrelin 和 GHS-R 拮抗物共同孵育金鱼的脑垂体碎片细胞后发现 Ghrelin 的促 LH 分泌作用受阻。这说明 Ghrelin 可能直接刺激促性腺细胞分泌 LH,但这个过程受 GHS-R 的调节,所以其调控作用的发挥至少部分依赖于 Ghrelin 与 GHS-R 的结合。在体实验中,不论是腹腔注射还是侧脑室注射 Ghrelin, 1h 后都可使金鱼血浆中的 LH 水平升高。这些实验结果与离体实验所得的结果相符合^[22]。但是 Kojima 等^[1]和 Tolle 等^[23]在大鼠的在体实验中没有发现 Ghrelin 具有促进 LH 分泌的作用。这可能是由于 Ghrelin 的某些功能可能存在种属的特异性。目前的研究结果也充分证明了这一点,某些不同种或种群的动物体内 Ghrelin 的某些生理功能不仅不同,有的甚至相反。如: 在一些哺乳动物^[24-25]和金鱼^[6]中 Ghrelin 具有促进摄食的作用,而在鸡类中 Ghrelin 具有有效抑制摄食的作用^[26]。同样在罗非鱼^[27]和日本鳗鲡^[13]中 Ghrelin 具有促进催乳素(Prolactin, PRL)释放的作用,而在虹鳟鱼体内 Ghrelin 则不具有该作用^[8]。虽然鱼类中 Ghrelin 促进 LH 分泌的主要调控机制还尚不清楚,但是鉴于 Ghrelin 在调节 GH 分泌中也起着重要的作用, Ghrelin 很有可能直接作用于脑垂体,通过调节 LH 释放因子及释放抑制因子对 LH 释放进行调控。

3.1.2 生长激素(GH) 目前已经在鼠、猪、牛和人的在体和离体实验中证明 Ghrelin 具有调控 GH 分泌的功能。Ghrelin 可以促使灌流孵育中的大鼠垂体前叶细胞^[28]、猪^[29]和牛^[30]静态孵育中的生长激素细胞分泌 GH。Kojima 等研究表明对大鼠进行腹腔注射 Ghrelin 可以促进 GH 的释放,并且呈剂量依赖性^[1]。对大鼠侧脑室连续注射 12 d,在第 6 天时就可发现其血浆中的 GH 浓度升高^[31]。Hataya 等^[32]报道称静脉注射低剂量的 Ghrelin 可以促进人体内 GH 的释放。

用大鼠的 Ghrelin 对莫桑比克罗非鱼的脑垂体孵育 8 h 后发现 GH 的分泌量增多^[27]。Kaiya 等采用 0.1 nmol/L 的鳗鲡 Ghrelin 对罗非鱼整个脑垂体进行静态孵育 2 h 后,也发现 GH 分泌量有明显的升高^[13];而用 10 nmol/L 的罗非鱼 Ghrelin 对其脑垂体进行孵育才能得到类似的效果^[14]。这些研究结果说明,鱼类 Ghrelin 同样可直接作用于鱼类的脑垂体促进 GH 释放。但是不同动物的 Ghrelin 对同一动物的作用效果不尽相同,同一种动物 Ghrelin 对不同动物的作用效果也不尽相同。Unniappan 等^[22]使用多种方法在离体和在体实验中都证明了金鱼体内的 Ghrelin 具有促进 GH 分泌的作用,而且两种氨基酸序列长短不同的 Ghrelin (gGRL-19, gGRL-12) 都可以促使垂体碎片细胞分泌 GH,并且呈剂量依赖性。生长激素抑制素(Somatostatin, SS)可抑制离体灌流孵育和静态培养中 Ghrelin 的促垂体碎片细胞分泌 GH 的作用,这一结果和哺乳动物中的一样,说明鱼类中的 Ghrelin 的促 GH 分泌的作用同样受到 SS 抑制^[22]。这些研究结果都为 Ghrelin 直接作用于生长激素细胞调控 GH 释放的观点提供了证据。尽管现在还不清楚在金鱼的脑垂体中是否存在生长激素促分泌素受体(GHS-R),但近来一些学者在黑鲷的脑垂体中检测到高水平的 GHS-R 的 mRNA 表达,这就为以上观点提供了进一步的佐证。

目前在鱼类中所做的关于 Ghrelin 的大部分在体实验结果都和离体实验结果相吻合。Kaiya 等对虹鳟进行腹腔注射 Ghrelin 后发现在注射后 30 min 至 3 h 内,血清中 GH 水平有所升高^[8]。与 Kaiya 等的结果相同,Unniappan 等也发现对金鱼进行腹腔注射 Ghrelin 后血清中的 GH 水平有所升高^[22]。但是这种升高只是出现在注射后 15~30 min 内,当注射 45 min 后血清中的 GH 水平又恢复了

正常。最近 Shepherd 等^[33]用鼠类的 Ghrelin 对虹鳟进行高剂量(10 pmol/g BW)和低剂量(1 pmol/g BW)的腹腔注射。结果发现,低剂量组血清中的 GH 水平在 3 h、6 h、12 h 后都没有显著增加,而高剂量组血清中的 GH 在 12 h 后有极为显著的增加($P<0.001$)。Unniappan 等^[22]还对金鱼进行了侧脑室注射 Ghrelin,实验结果与腹腔注射相同,也是在注射后 15~30 min 时发现血清中 GH 浓度升高。尽管 Ghrelin 这种作用的主要机制尚不清楚,但可以推测,由侧脑室注射 Ghrelin 很有可能直接作用于垂体上的生长激素细胞促进 GH 的分泌。

综上所述, Ghrelin 是一种生长激素的促分泌素,可以通过调控 Ghrelin 来影响表达生长激素释放因子和释放抑制因子的脑部神经细胞,进而调控生长激素的分泌。Ghrelin 的这种促生长激素分泌作用,对鱼类养殖业有着重大的意义。但是,最近 Riley 等^[34]研究发现罗非鱼 Ghrelin-C8 和 Ghrelin-C10 对血浆中的 GH 水平没有影响,但 Ghrelin-C8 使得垂体中 GH 的 mRNA 表达水平明显升高, Ghrelin-C10 使得血浆中 IGF-1 的水平明显降低。这一研究结果与前人的某些结果有很大的不同,这说明对于鱼类 Ghrelin 的促 GH 分泌作用机制还需要更加深入和广泛的研究。

3.1.3 催乳素(PRL) Kaiya 等利用鳗鲡的 Ghrelin 对自身脑垂体进行孵育后发现 PRL 的分泌量增加^[13]。Kaiya 等在对罗非鱼的实验中也得出了同样的结论^[14]。然而在对虹鳟的实验中并没有发现 PRL 的分泌量增加^[8]。这说明 Ghrelin 的某些生理功能可能具有种属的特异性。

3.1.4 生长催乳素(Somatolactin, SL) SL 是一种类似于 GH 和 PRL 的多肽类激素。到目前为止,仅有 Kaiya 等报道了 Ghrelin 对 SL 的影响。在对整个虹鳟的脑垂体用 Ghrelin 进行了离体孵育,其实验结果表明 Ghrelin 对 SL 的分泌没有影响;同样对虹鳟进行腹腔注射 Ghrelin 也未发现其对 SL 分泌有影响^[8]。这些研究结果表明 Ghrelin 并不参与虹鳟 SL 分泌调控。Ghrelin 对其他鱼类 SL 分泌是否有影响,还有待于进一步研究。

3.2 调控摄食

在哺乳动物中,一系列的研究已经表明 Ghrelin 具有促进摄食功能。人类血清中的 Ghrelin 水平在餐前升高而在餐后降低,这进一步证明了 Ghrelin 具有促进摄食的功能。

Unniappan 等^[35]对金鱼进行了侧脑室注射和腹腔注射人类的 Ghrelin 和金鱼的两种 Ghrelin (gGRL-19, gGRL-12) 后, 都发现金鱼的摄食量有所增加。金鱼脑部和肠道的 Ghrelin mRNA 表达变化与摄食有关, 摄食后金鱼的下丘脑和肠道的 Ghrelin mRNA 表达水平降低, 而金鱼在饥饿状态下的第 7 天其下丘脑和肠道 Ghrelin mRNA 表达水平快速升高。但是血清中的 Ghrelin 水平, 在饥饿状态下的第 3 天和第 5 天就有显著提高, 到第 7 天血清中的 Ghrelin 降至与对照组水平相同。由于 Ghrelin 前体在金鱼的外周组织(脾脏, 肝脏)中也有 mRNA 表达; 所以在金鱼中, 脾脏和肝脏等组织所分泌的 Ghrelin 使得在饥饿状态下血液循环中的 Ghrelin 水平升高。这可能就是导致血清中 Ghrelin 的高峰时间与脑部和肠道中 Ghrelin mRNA 表达的高峰时间不相一致的原因^[36]。最近 Shepherd 等^[33]用鼠类的 Ghrelin 对虹鳟进行高剂量(10 pmol/g bw)和低剂量(1 pmol/g BW)的腹腔注射。结果发现: 高剂量组在注射 2 h 后摄食增加不显著, 5h 后摄食增加显著($P<0.01$), 而低剂量组在注射 2 h 后摄食增加极为显著($P<0.001$), 5 h 后摄食增加较为显著($P<0.05$)。Riley 等^[34]在通过埋置两种罗非鱼 Ghrelin-C8 和 Ghrelin-C10, 发现 Ghrelin-C10 具有明显的促进摄食和增加体质量的作用, 但是对体长没有影响。日本学者 Matsuda 等^[37]在对金鱼进行侧脑室和腹腔注射 N 端辛酰基化 Ghrelin 和 N 端去辛酰基化 Ghrelin 的研究中发现: 不论是侧脑室注射还是腹腔注射 N 端辛酰基化 Ghrelin 都在短时间内有促进摄食的作用; 但是不论是侧脑室注射还是腹腔注射 N 端去辛酰基化 Ghrelin 都无此作用。

Jönsson 等^[38]对虹鳟的研究中发现, 在正常摄食过程中, 餐前和餐后血清中的 Ghrelin 水平没有显著变化, 而且腹腔注射虹鳟的 Ghrelin, 在注射后 12 h 内没有发现摄食显著增加, 这一结果与前人的许多研究结果都不相一致, 预示着血清中的 Ghrelin 水平波动并不一定是引起摄食的原因。导致这一现象的原因可能是由于 Ghrelin 的某些生理功能具有种间特异性, 或者是由于 Ghrelin 对体内能量代谢的调节作用是长期的, 短时间内并不能体现出来。

Miura 等^[39]研究发现, 对金鱼侧脑室注射 NPY 的 Y1 受体拮抗剂 BIBP-3226 时, 由侧脑室注

射和腹腔注射 Ghrelin 而引起的摄食增加受到抑制, 这说明金鱼中 Ghrelin 的促进摄食作用受 NPY 调控, 同时还发现侧脑室注射 Ghrelin 可以促使脑中的 NPY mRNA 表达增加。这一研究结果预示着金鱼中枢 Ghrelin 和外周 Ghrelin 的促进摄食作用很可能都受到脑部 NPY 调控, 并且中枢的 Ghrelin 具有促进 NPY 合成的功能。

4 其他生理功能

Kozaka 等^[40]在对日本鳗鲡的研究中发现, Ghrelin 能有效抑制其吞水行为。Yada 等^[41]在对虹鳟的离体研究中发现, Ghrelin 能增强其头肾白细胞的噬菌作用, 而且这一过程很有可能是通过 Ghrelin 与其受体 GHS-R 的结合来实现的。同时还发现 Ghrelin 在免疫系统中的作用还至少部分受到白细胞所分泌 GH 的调控。Matsuda 等^[37]在对金鱼进行侧脑室和腹腔注射 N 端辛酰基化 Ghrelin 和 N 端去辛酰基化 Ghrelin 的研究中发现, 侧脑室和腹腔注射 N 端辛酰基化 Ghrelin 后, 金鱼的运动活跃性显著增强, 而注射 N 端去辛酰基化 Ghrelin 的金鱼则未发现此现象。

5 结论与展望

目前, 关于高等动物 Ghrelin 结构和功能的研究报道较多, 结果比较明确。但在鱼类, 关于 Ghrelin 研究起步较晚, 其生理功能也存在较大种间差别, 特别是离体和在体实验结果往往不一致。因此, 应首先谋求建立典型鱼类动物模型, 在多个层次上深入研究 Ghrelin 在不同鱼类、特定发育期和不同环境条件下的生理功能特点, 在理论上阐明鱼类 Ghrelin 结构与机能的相互关系。

现有的研究表明, 鱼类的摄食、生长、繁殖等生理机能是紧密联系的。摄食为生长提供所必需的营养物质, 为繁殖提供能量。GH 可以直接调控鱼类生长过程, 也可以通过其对胰岛素样生长因子的作用来间接调控生长过程。Ghrelin 可能直接作用于鱼类的脑垂体促进 GH 和 LH 的双重释放, 在调控生长和繁殖方面均具有重要的作用。可以推测, Ghrelin 能够在鱼类躯体生长和性腺发育中起着至关重要的平衡作用, 如果能够研制出 Ghrelin 的激动剂或拮抗剂, 通过不同的给予途径, 就能够人为控制鱼类的生长和繁殖过程, 最大程度地发挥鱼类的潜在生理功能, 因此, 对鱼类 Ghrelin 研究所取得

的成果,可以直接应用于水产养殖实践,提高鱼类消化率和摄食率,最终提高鱼产量和产品质量,减少环境污染,为发展健康水产养殖提供新思路。

参考文献:

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide[J]. *Nature*, 1999, 402: 656-660.
- [2] De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone[J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9: 217-224.
- [3] Hosoda H, Kojima M, Matsuo H. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279 (3): 909-913.
- [4] Wajnrajch M P, Ten I S, Gertner J M, et al. Genomic organization of the human ghrelin gene[J]. *J Endocrinol Genet*, 2000, 1: 231-233.
- [5] Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, et al. Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon[J]. *Endocrinology*, 2001, 142: 3 697-3 700.
- [6] Unniappan S, Lin X, Cervini L, et al. Goldfish ghrelin: molecular characterization of the complementary deoxyribonucleic acid, partial gene structure, and evidence for its stimulatory role in food intake[J]. *Endocrinology*, 2002, 143: 4 143-4 146.
- [7] Parhar I S, Sato H, Sakuma Y. Ghrelin gene in cichlid fish is modulated by sex and development[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305: 169-175.
- [8] Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, et al. Peptide purification, cDNA and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Endocrinology*, 2003c, 144: 5 215-5 226.
- [9] Yeung C M, Chan C B, Woo N Y, et al. Seabream (*Sparus macrocephalus*) ghrelin: cDNA cloning, genomic organization and promoter studies[J]. *Endocrinol*, 2006, 189: 365-79.
- [10] Kaiya H, Small B C, Bilodeau A L, et al. Purification, cDNA cloning, and characterization of ghrelin in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2005, 143: 201-210.
- [11] Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans[J]. *Endocrinology*, 2000a, 141: 4 255-4 261.
- [12] Gnanapavan S, Kola B, Bustin S A, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans[J]. *J Clin Endocrinol, Metab*, 2002, 87: 2 988-2 991.
- [13] Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, et al. Amidated fish ghrelin: purification, cDNA cloning in the Japanese eel (*Anguilla japonicus*) and its biological activity[J]. *J Endocrinol*, 2003a, 176: 415-423.
- [14] Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, et al. Identification of tilapia ghrelin and its effects on growth hormone and prolactin release in the tilapia (*Oreochromis mossambicus*) [J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2003b, 135: 421-429.
- [15] Cummings D E, Shannon M H. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight[J]. *Arch Surg*, 2003, 138: 389-396.
- [16] van der Lely A J, Tschöp M, Heiman M L, et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25: 426-457.
- [17] Korbonits M, Goldstone A P, Gueorguiev M, et al. Ghrelin, a hormone with multiple functions[J]. *Front J Neuroendocrinol*, 2004, 25: 27-68.
- [18] Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Aguilar E, et al. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 362: 103-107.
- [19] Martini A C, Fernandez-Fernandez R, Tovar S. Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats[J]. *Endocrinology*, 2006, 147 (5): 2 374-2 382.
- [20] Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro V M, et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: in vivo and in vitro studies[J]. *Neuroendocrinology*, 2005, 82 (5-6): 245-255.
- [21] Miller D W, Harrison J L, Brown Y A, et al. Immunohistochemical evidence for an endocrine/paracrine role for ghrelin in the reproductive tissues of sheep[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005, 31: 3-60.
- [22] Unniappan S, Peter R E. In vitro and in vivo effects of ghrelin on luteinizing hormone and growth hormone release in goldfish (*Carassius auratus*) [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286: 1 093-1 101.

- [23] Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, et al. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat[J]. *Neuroendocrinology*, 2001, 73: 54–61.
- [24] Tschop M, Smiley D L, Heiman M L. Ghrelin induces adiposity in rodents[J]. *Nature*, 2000, 407: 908–913.
- [25] Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role of ghrelin in the central regulation of feeding[J]. *Nature*, 2001, 409: 194–198.
- [26] Saito E S, Kaiya H, Takagi T, et al. Chicken ghrelin and growth hormone-releasing peptide-2 inhibit food intake of neonatal chicks[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 453: 75–79.
- [27] Riley L G, Hirano T, Grau E G. Rat ghrelin stimulates growth hormone and prolactin release in the tilapia (*Oreochromis mossambicus*) [J]. *Zool Sci*, 2002, 19: 797–800.
- [28] Yamazaki M, Nakamura K, Kobayashi H, et al. Regulational effect of ghrelin on growth hormone secretion from perfused rat anterior pituitary cells[J]. *J Neuroendocrinol*, 2002, 14: 156–162.
- [29] Glavaski-Joksimovic A, Jeftinija K, Scanes C G, et al. Stimulatory effect of ghrelin on isolated porcine somatotropes[J]. *Neuroendocrinology*, 2003, 77: 367–379.
- [30] Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, et al. Effects of Ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohypophysial cells in pigs[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2003, 24: 209–218.
- [31] Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000b, 275: 477–480.
- [32] Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 4 552–4 555.
- [33] Shepherd B S, Johnson J K, Silverstein J T, et al. Endocrine and orexigenic actions of growth hormone secretagogues in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Compar Biochem Physiol, Part A*, 2007, 146: 390–399.
- [34] Riley L G, Fox B K, Kaiya H, et al. Long-term treatment of ghrelin stimulates feeding, fat deposition, and alters the GH/IGF-I axis in the tilapia (*Oreochromis mossambicus*) [J]. *General Compar Endocrinol*, 2005, 142: 234–240.
- [35] Unniappan S, Canosa L F, Peter R E. Orexigenic actions of ghrelin in goldfish (*Carassius auratus*): feeding-induced changes in brain and gut mRNA expression and serum levels, and responses to central and peripheral injections[J]. *Neuroendocrinology*, 2004, 79: 100–108.
- [36] Unniappan S, Peter R E. Structure, distribution and physiological functions of ghrelin in fish[J]. *Comparat Biochem Physiol, Part A*, 2005, 140: 396–408.
- [37] Matsuda K, Miura T, Kaiya H, et al. Stimulatory effect of n-octanoylated ghrelin on locomotor activity in the goldfish (*Carassius auratus*) [J]. *Peptides*, 2006, 27: 1 335–1 340.
- [38] Jönsson E, Forsman A, Einarsson I E, et al. Plasma ghrelin levels in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in response to fasting, feeding and food composition, and effects of ghrelin on voluntary food intake[J]. *Compar Biochem Physiol*, 2007, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.03.024>
- [39] Miura T, Maruyama K, Shimakura S-I, et al. Neuropeptide Y mediates ghrelin-induced feeding in the goldfish (*Carassius auratus*) [J]. *Neuroscience Letters*, 2006, 407: 279–283.
- [40] Kozaka T, Fujii Y, Ando M. Central effects of various ligands on drinking behavior in eels (*Anguillidae*) acclimated to seawater[J]. *J Exp Biol*, 2003, 206: 687–692.
- [41] Yada T, Kaiya H, Mutoh K, et al. Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes[J]. *J Endocrinol*, 2006, 189: 57–65.

Advance in endogenesis ghrelin of teleosts

MU Xing-jiang, WEN Hai-shen, DONG Shuang-lin

(Key Laboratory of Mariculture, Ministry of Education Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract: Ghrelin was originally purified and characterized as the first identified endogenous ligand of the growth hormone secretagogue receptor in mammals. By now, the gene and peptide structures of ghrelin have been identified in several fishes. As in mammals, ghrelin is mainly secreted in the digestive tract of fish and there are minor levels of ghrelin secreted in the brain, kidney, gills, heart and other tissues, and it is involved in the regulation of a number of physiological functions, including stimulating food intake in fishes and modulating the release of pituitary hormone such as stimulating luteinizing hormone and growth hormone release from the pituitary in fishes, and stimulating the release of prolactin in pituitary in some fishes. This review summarized the research survey in the structure and physiological functions of ghrelin in fishes in recent years in order to provide reference for the enrichment of research content in endocrine physiology in fishes. [Journal of Fishery Sciences of China, 2008, 15(3): 516–522]

Key words: fish; ghrelin; endocrine; physiological function

Corresponding author: WEN Hai-shen. E-mail: wenhaishen@ouc.edu.cn

• 书讯 •

《中国海洋生物种类与分布》(增订版)

——海洋出版社出版

本书对 1994 年出版的《中国海洋生物种类与分布》及美国 2001 年出版的英文版进行了增订。本增订版 1999 年完成修订、2007 年再次补充,共记录中国海域的 22 561 个物种,隶属于 5 界,其中动物界 24 门,其他界 22 门。

这次增订仍根据 Margulis & Schwartz (1982) 五界分类;基本上按 1994 年版的体例,着重增补初版后 10 多年来新报道或初版遗漏的物种。为力求相对稳定,仅对分类阶元(界、门、纲、目、科、属)做小修订。

本书可供海洋生物研究、水产养殖、开发、管理的教学人员和研究人员使用;也可供海洋学、环境保护、水产品外贸和编译人员参考。

黄宗国主编,16 开精装本,1210 页。

国际标准书号: ISBN 978-7-5027-6905-5/Q.199; 定价: 280 元。

购买方式:

邮局汇款:

地址:北京市海淀区大慧寺路 8 号海洋出版社发行部; 邮编: 100081; 联系人: 邓昂

银行汇款:

户名: 海洋出版社; 开户行: 工行首都体育馆支行; 帐号: 02000 53709 02490 7030

电话: 010-62147016; 传真: 010-62114300; 联系人: 邓昂

