

• 综 述 •

脑肠肽 Ghrelin 对器官缺血再灌注保护作用的研究进展^{*}谭婉仪 综述, 石 斌[△] 审校

(同济大学医学院/同济大学附属杨浦医院 EICU, 上海 200090)

[摘 要] 缺血再灌注是组织损伤的最常见原因之一, 其中涉及许多病理生理机制, 如这种损伤不及时纠正, 可导致严重的临床后果。脑肠肽 Ghrelin 是生长激素促分泌物受体的一种内源性配体, 有促进生长激素释放的作用。Ghrelin 参与调节食欲、能量代谢, 以及调节胃肠道、心血管、免疫功能和细胞增殖与凋亡。除此之外, Ghrelin 还具有抗炎、抗氧化、调控细胞自噬等作用。许多研究阐述了 Ghrelin 对机体重要器官缺血再灌注损伤的保护作用及相关机制。该文将对 Ghrelin 对器官缺血再灌注损伤的保护作用及相关保护机制作简要综述, 为寻找新的诊治方法提供新思路。

[关键词] 脑肠肽; 缺血再灌注损伤; 器官保护; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.17.020

中图法分类号: R459.1

文章编号: 1009-5519(2023)17-2976-06

文献标识码: A

Research progress of the protective effect of Ghrelin on ischemia/
reperfusion injury in different organs^{*}

TAN Wanyi, SHI Bin[△]

(Department of EICU, Yangpu Hospital, School of Medicine, Tongji
University, Shanghai 200090, China)

[Abstract] Ischemic reperfusion is one of the most common causes of tissue injury, with many pathophysiological mechanisms involved. If this injury is not corrected timely, it can lead to serious clinical consequences. Ghrelin is an endogenous ligand of growth hormone secretory receptor, which can promote the release of growth hormone. Ghrelin is involved in the regulation of appetite, energy metabolism, as well as gastrointestinal, cardiovascular, immune function, and cell proliferation and apoptosis. In addition, Ghrelin also has anti-inflammatory, anti-oxidation, and cell autophagy regulation effects. Many studies have elaborated the protective effect of Ghrelin on ischemia/reperfusion injury in important organs as well as related mechanisms. In this article, the protective effect of Ghrelin on organ ischemia/reperfusion injury and the production of related protective machines will be briefly reviewed, which will provide new ideas for finding new diagnosis and treatment methods.

[Key words] Ghrelin; Ischemia/reperfusion injury; Organ protection; Review

缺血再灌注(I/R)是组织损伤的最常见原因。首先是缺血引起组织、器官的损伤, 其次是 I/R 引起的后续损害。缺血再灌注损伤(IRI)是一个复杂的过程, 涉及许多病理生理机制。脑肠肽 Ghrelin 是生长激素(GH)促分泌物受体的一种内源性配体, 有促进 GH 释放的作用。Ghrelin 及其受体在人体内广泛分布, 发挥着极其重要的生物学作用。有研究表明, Ghrelin 参与调节食欲^[1]、能量代谢, 以及调节胃肠道、心血管、免疫功能和细胞增殖与凋亡^[2], 还具有抗炎、抗氧化^[3]等特点, 且在许多病理状态及疾病发生发展过

程中发挥着重要的作用。本文将回顾现有的 Ghrelin 对机体重要器官 I/R 的保护作用及相关保护机制, 为其未来潜在的诊治提供新思路。

1 I/R 对机体的影响

IRI 是指各种原因造成的组织血液灌流量减少, 使细胞发生缺血性损伤, 最终导致细胞功能障碍和坏死, 但组织恢复血液再灌注及氧供后, 部分细胞功能代谢障碍及结构破坏反而加重的现象。事实上, I/R 是一种矛盾的组织反应。临床常见于心肌梗死、缺血性卒中、急性肾衰竭、器官移植、休克等。缺血限制

^{*} 基金项目: 中华国际医学交流基金会项目(Z-2017-24-2026)。

[△] 通信作者, E-mail: joysb1969@sina.com。

动脉血流导致缺氧,并引起线粒体作用的功能障碍。炎症反应此时被激活,促炎性细胞因子,如白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)和趋化因子被增强,而这些细胞因子可以激活负责自由基产生的补体和蛋白酶。IRI 涉及许多病理生理机制^[4-5],包括微循环障碍、线粒体功能障碍、活性氧(ROS)产生的增多、钙超载、中性粒细胞累积等。如不及时纠正,可引起心肌梗死、急性心力衰竭、脑功能障碍、胃肠功能障碍、全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS),甚至导致死亡。

2 Ghrelin 概述

脑肠肽 Ghrelin 是从大鼠胃中提纯出来的活性肽^[6]。Ghrelin 又称为胃饥饿素,为典型 G 蛋白偶联受体家族中的一员,可以激活生长激素分泌激素受体(GHSR),其被证实为 GHSR 的天然性配体,可促进 GH 的分泌。循环中的 Ghrelin 主要是由胃黏膜 X/A 样细胞产生,由多种信号刺激产生后以脉冲的方式分泌入血液中,另外,少量 Ghrelin 亦可由其他器官分泌,如脑干、垂体、胃肠道、肝脏、肾脏、心脏等^[7]。Ghrelin 在健康人血液中循环,血浆浓度为 $(117.2 \pm 637.2) \text{ fmol/mL}$ ^[8]。

体内的 Ghrelin 主要有 2 种存在形式:一种是 N 端去辛酰基化(DAG),另一种是 N 端辛酰基化(AG),血液中 DAG 与 AG 比例约为 9:1^[9],后者是受体结合及诱导其生物活性所必需的。但 AG 结构十分不稳定^[7],因此,为确保 Ghrelin 可以充分发挥其作用,需经过一系列化学反应将 AG 转化为不活跃的去酰基化形式,即 DAG,而后通过血液循环被运送到相应的靶器官,再在这些部位发生重新发生酰化反应,从而使 Ghrelin 再次具有生物学活性,发挥其相应的生物学作用^[10]。

Ghrelin 与 GHSR 结合发挥作用,刺激 GH 的释放。GHSR 有 1a 型(GHS-R1a)和 1b 型(GHS-R1b)2 种类型。目前有研究认为,GHS 的促分泌效应主要是通过 GHS-R1a 结合实现的^[11]。GHSR1a 主要分布在下丘脑,在胃肠道、心血管、肺等组织中也有分布。另外一型 GHSR1b 也在体内广泛分布,其可能调节其他 GHSRs,包括 GHSR1a。GHSR 的多部位分布,提示了 Ghrelin 对机体多组织器官具有广泛的作用。

由于 Ghrelin 具有抗炎、减轻氧化应激、保护线粒体代谢、调控细胞自噬等作用,Ghrelin 已被证明对机体多种组织器官 IRI 具有保护作用。此外,Ghrelin 其他疾病,如脓毒症也是有益的。人们越来越关注 Ghrelin 在器官 I/R 保护性应用的前景。

3 Ghrelin 在 I/R 中的器官保护作用

3.1 Ghrelin 对心血管 I/R 的保护作用 急性心肌

梗死是心血管疾病中的急重症,发病率每年居高不下。早期予介入治疗或溶栓治疗是有效恢复心肌灌注、缩小梗死面积,挽救患者生命从而降低不良预后的有效方法。但有研究显示,急性心肌梗死的患者进行溶栓或介入治疗后,心肌 IRI 引起的如心律失常、心肌梗死面积增大、心力衰竭等不良心血管事件是目前面临的主要问题,影响着患者的预后。大量研究证实,Ghrelin 可以抑制血管内皮细胞凋亡^[12],改善心肌梗死后心肌重构,减少恶性心律失常的发生。同时 Ghrelin 具有强大的血管舒张作用,在不增加心率的情况下,增加心排血量,具有有益的血流动力学作用^[13]。由此可见,Ghrelin 对心血管系统具有明确的保护作用。

心肌细胞中含有丰富的线粒体,占心肌细胞体积的 22%~37%^[14]。有研究显示,线粒体通过自噬能够清除受损的线粒体,稳定心肌细胞内环境稳定,维持细胞内能量代谢及细胞内腺苷三磷酸(ATP)水平,对受损心脏起一定的保护作用^[15],而 Ghrelin 促进缺血状态下的线粒体自噬发生。HUANG 等^[16]在大鼠心肌 IRI 组使用 Ghrelin 后发现大鼠心肌氧化应激减轻,线粒体超微结构破坏部分逆转,能量代谢得到改善,ATP 含量显著增加。提示 Ghrelin 通过提高线粒体 ATP 合成,减少 ROS 的生成,稳定线粒体超微结构,维持心肌细胞能量代谢,从而起到减轻 IRI,保护心肌的作用。近年来,研究已证实在缺血缺氧环境下,Ghrelin 可启动 FUNDC1 受体途径介导线粒体自噬,进而有效减轻心肌 I/R 造成的心肌细胞损伤^[17-18]。

Ghrelin 可以通过神经体液途径调节心肌的损伤。有动物研究显示,无论是皮下注射还是脑室内给予 Ghrelin 治疗,均可以抑制急性心肌梗死引起的交感神经活性增强,提示 Ghrelin 可抑制交感神经毒性,并诱导迷走神经激活^[19]。Ghrelin 早期干预可以缩小急性心肌梗死面积、减轻心肌梗死导致的心肌细胞肥大,从而能减轻心肌重塑并预防心力衰竭。

除此之外,Ghrelin 还可以通过多种信号通路来保护心脏免受 IRI。Ghrelin 预处理可降低促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达,并提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,降低 I/R 后心肌细胞的凋亡率^[20]。也有研究表明,Ghrelin 可以通过激活腺苷-磷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路来减少内质网应激造成的心肌损伤^[21]。

3.2 Ghrelin 对中枢神经 I/R 的保护作用

脑卒中的年发病率和死亡率逐年上升,其中缺血性脑卒中占有很大比例。当积极采取措施恢复缺血脑组织血供时,反而对机体造成二次打击的现象,即脑 IRI。已有研究证实,Ghrelin 在脑缺血、创伤性脑损伤、急性脊

髓损伤疾病模型上均具有神经保护作用,其作用机制涉及抗炎、抗氧化应激、抗凋亡等多个途径。GSHR 位于中脑结构中,特别是在下丘脑弓状核和孤束核显著集中,且 Ghrelin 可以通过血脑屏障到达中枢系统的不同结构,如海马区、腹侧被盖区等^[22],这构成了 Ghrelin 神经保护作用的解剖基础。

Ghrelin 可以刺激神经祖细胞的增殖、迁移和分化,抑制炎症细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的释放,保护脑组织免受 IRI,减轻神经炎症^[23]。在脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞实验中,Ghrelin 可以作为巨噬细胞灭活因子抑制巨噬细胞产生促炎性细胞因子^[24]。

在脑中动脉闭塞引起的脑缺血大鼠中,Ghrelin 完全逆转 I/R 引起的组织学和生化改变,使血浆细胞因子水平和脑氧化应激标志物正常化,并提高了 7 d 生存率^[25]。Ghrelin 诱导的神经保护依赖于线粒体氧化还原状态,其可以通过活化线粒体解偶联蛋-2 (UCP-2)依赖的线粒体机制抑制线粒体膜电位下降,促使抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SOD)表达的下调、减少 ROS 生成,以及核因子 κ B(NF- κ B)的易位,降低神经元内氧化应激水平。

有趣的是,Ghrelin 还能够促进脑 I/R 后神经修复,并影响星形胶质细胞活化及神经生长因子表达。Ghrelin 促进神经修复的机制可能与综合调控星形胶质细胞活化和神经调节蛋白 1(NRG-1)及脑源性神经营养因子(BDNF)表达相关^[26]。同时在 I/R 时脑组织中神经生长蛋白-43(GAP-43)表达增高,提示 Ghrelin 也可能通过促进 GAP-43 大量表达而促进受损神经的再生与修复^[27]。

3.3 Ghrelin 对胃肠道 I/R 的保护作用 急性肠系膜缺血是一种腹部急症,死亡率极高。胃肠黏膜即使是短时间的缺血也能诱导各种炎症介质的产生并激活白细胞,从而导致远端器官损伤和随后的死亡。Ghrelin 除了具有调节食欲、维持能量平衡及促进胃肠道排空作用,其对缺血和随后的再灌注引起的胃肠道病变也具有明显的保护活性。

Ghrelin 能够提高失血性休克大鼠胃黏膜血流量,改善胃黏膜 IRI。PAWLIK 等^[28]认为 Ghrelin 诱导的肠道保护涉及其对血管扩张的作用肠系膜循环。Ghrelin 引起胃黏膜^[29]、肠壁毛细血管和肠系膜血管血流显著升高^[30],进一步说明 Ghrelin 具有舒张血管、肌肉内脏动脉,以及增加向胃肠道黏膜的氧气和营养物质的输送作用。

Ghrelin 可降低 TNF- α 和 IL-6 表达,减少氧化应激并抑制肠道中 ROS 的产生,发挥其强大抗炎作用^[30]。肠道 I/R 时,肠微血管中免疫细胞的激活可诱导产生局部炎症反应,继而诱导出现全身炎症反应。

除此之外,Ghrelin 可抑制中性粒细胞的积累,进一步表明其对 ROS 可能来源的抑制作用。ZHANG 等^[31]通过建立 I/R 大鼠模型实验发现,给予 Ghrelin 的小鼠组小肠及肺组织中 mTOR 及 p70S6K 磷酸化水平明显增高,NF- κ B 通路下游因子则表达减少。由此得出,Ghrelin 可能通过活化 mTOR 及 p70S6K 信号通路,抑制 NF- κ B 通路,减轻肠道 I/R 所致相关器官的炎症损伤,改善器官损伤并降低死亡率。

Ghrelin 也可通过刺激迷走神经激活胆碱能抗炎通路,减少肠道 IRI^[19]。完整的迷走神经支配是 Ghrelin 诱导的黏膜完整性增强的先决条件之一,此为脑肠轴的主要组成部分。Ghrelin 刺激迷走神经抑制巨噬细胞和内皮细胞的激活,进而迅速减轻全身炎症反应,减少器官损伤。同时,Ghrelin 激活胆碱能纤维后,释放血管保护介质,如降钙素基因相关肽(CGRP)。而神经肽如 CGRP、P 物质、一氧化氮(NO)不仅是有效的血管扩张剂,而且对 IRI 具有保护作用。Ghrelin 在胃肠道的保护作用是一个有趣的领域,需要进一步的研究。

3.4 Ghrelin 对肝脏 I/R 的保护作用 在肝切除、肝移植和各种休克中,I/R 是肝功能受损的一个常见原因。肝脏 I/R 可引起肝功能障碍、肝功能衰竭,甚至多器官功能衰竭。

Ghrelin 能够缩短腺苷二磷酸(ADP)缺乏时间,并提高氧耗。在 IRI 过程中,缺氧会干扰氧化磷酸化,阻碍 ATP 的产生,导致线粒体耦合效率的降低及 ROS 的过度产生。ROSSETTI 等^[32]研究了 Ghrelin 在肝脏 I/R 模型中潜在的临床作用,其通过实验证明,Ghrelin 可作用于线粒体水平,保护线粒体结构及电子传递链调控蛋白的表达,限制 ATP 消耗和质子泄露。Ghrelin 也影响着细胞色素 C 氧化酶、ATP 合酶的活性、线粒体通透性转换孔(mPTP)的开放,从而提高缺氧状态下肝脏氧利用率,有效降低肝脏 IRI 引起的血浆谷丙转氨酶(GPT)及谷草转氨酶(GOT)水平。

Ghrelin 对肝脏 I/R 的保护作用可能与 AMPK 激活水平相关^[33]。经 Ghrelin 预处理的 I/R 小鼠,其肝细胞坏死情况明显减轻,AMPK 磷酸化的上调作用也相应减轻,而 Ghrelin 基因受体敲除小鼠血浆炎症因子水平升高,肝脏 AMPK 磷酸化水平也明显增加^[34]。AMPK 的激活被认为是为了保持 ATP 水平,减少缺血期间的乳酸积累,从而减少再灌注后的肝损伤。

Ghrelin 对肝脏 IRI 及肝纤维化具有较好的保护作用^[9]。肝纤维化中异常沉积的细胞外基质(ECM)主要来源于活化的肝星状细胞(HSC)。HSC 活化后,可以分泌大量基质金属蛋白酶(MMPs)与基质金

属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs),导致 ECM 中的微环境发生紊乱。在这个过程中 MMPs/TIMPs 值下降会导致 ECM 沉积的量大于降解的量,形成肝纤维化。在肝脏遭受 IRI 后,无论是在肝纤维化早期或是进展期,Ghrelin 对 MMPs、TIMPs 均有调控作用,可使 MMPs/TIMPs 的分泌重新处于新的平衡,促使肝脏中 ECM 降解,抑制肝纤维化的发生和发展。Ghrelin 在肝脏损伤方面的保护作用正在不断被认识,可能会成为预防肝脏 IRI 一种新的治疗选择。

3.5 Ghrelin 对肺脏 I/R 的保护作用 组织可直接通过气体交换排出二氧化碳,还可通过肺动脉、支气管动脉双循环系统获取氧气,因此肺脏对缺血缺氧具有较强抵抗力^[35]。但由于全身血流流经肺脏及肺脏丰富的免疫细胞,休克、远隔脏器的损害、感染、SIRS 可以导致肺脏损伤。有研究证明,Ghrelin 对肺损伤有许多积极的保护作用。

在多项动物实验中,外源性 Ghrelin 已被证明可通过抗炎和抗氧化作用,在肺损伤模型中提高生存率。外源性 Ghrelin 可通过抑制 NF- κ B 信号通路,下调 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 等炎性细胞因子的表达水平,改善肺损伤。LI 等^[36]利用 Ghrelin 激动剂(生长激素释放肽-2)抑制炎性细胞因子释放,从而减轻大鼠急性肺损伤。这些结果均表明,Ghrelin 可能作为一种肺保护分子,改善 I/R 引起炎性细胞因子,甚至炎症“风暴”进一步导致的肺损伤。

有研究表明,在肺脏 I/R 时,Ghrelin 可以抑制大鼠肺中收缩血管物质如内皮素-1 过表达,促进 NO 释放降低肺动脉压力,保护线粒体功能改变,提高对缺氧的耐受,对肺损伤起到保护作用^[2]。

Ghrelin 还可以通过防止缺氧诱导的血管生成和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和血管内皮生长因子(VEGF)表达的增加来防止缺氧诱导的肺损伤^[37]。HIF-1 α 是在肺脏缺氧反应过程中被激活的最重要的信号通路之一^[38],而 VEGF 主要表达于肺组织中。在许多组织中,缺氧是 VEGF mRNA 表达的强诱导剂^[39]。在缺氧条件下,肺组织中的血管生成增加,而 Ghrelin 治疗对此条件下的血管生成过程有抑制作用。与对照组及缺氧组相比,缺氧条件下的 Ghrelin 治疗可降低肺组织中的 HIF-1 α 及 VEGF 水平。故提示 Ghrelin 能通过降低 HIF 和 VEGF 水平来抑制肺组织的血管生成过程,进而保护肺脏 IRI。Ghrelin 可通过多种途径改善肺脏 I/R,是治疗肺缺血损伤很有前途的一种药物。

3.6 Ghrelin 对肾脏 I/R 的保护作用 肾脏的血流量非常丰富,但对缺血十分敏感。缺血后,肾细胞就开始积累代谢废物,如乳酸、TNF- α 、IL-6 升高,出现细胞凋亡。血液重新灌注后,肾组织的功能不能得到

立刻恢复,反而会进一步加剧损伤,这是引起急性肾损伤(AKI)的重要因素。Ghrelin 已被证明可以改善肾功能,减轻肾纤维化和炎症^[2]。

Ghrelin 具有抗炎特性,可通过降低 IL-6 水平而减轻肾脏 IRI 后的肾组织损伤,改善肾功能^[40]。在缺血后立即给予 Ghrelin,可检测到肌酐、尿素氮等肾脏损伤指标的下调,全身和局部 IL-6 水平下降,肾脏中性粒细胞浸润减少,组织学完整性也被改善。IL-6 产生的衰减也可改善肾脏和远端器官的组织损伤。

Ghrelin 对肾脏 IRI 的有益作用可能部分是通过减弱肾脏 I/R 诱导的细胞凋亡来介导的。Bcl-2/Bax 值是决定细胞凋亡的主要因素。肾脏 IRI 时,Bcl-2/Bax 值下降,而 Ghrelin 干预可使 Bcl-2/Bax 值完全恢复到正常水平。在肾损伤、肾纤维化中,microRNA-21(miR-21)对细胞凋亡和炎症发挥保护作用。Ghrelin 可通过提高 miR-21 水平,进而上调 PI3K/AKT 信号通路,抑制炎症反应和肾小管上皮细胞凋亡,对 I/R 诱导的 AKI 具有保护作用^[41]。

在静脉或侧脑室内注射 Ghrelin 后,肾脏的交感神经活动下降。Ghrelin 可以通过血脑屏障,因此 Ghrelin 对肾脏 IRI 的抗炎作用可能是由于其交感神经抑制特征。这表明 Ghrelin 对肾脏 IRI 的保护作用可归因于肾脏 IRI 中交感神经和迷走神经相互作用。

上述研究提示,Ghrelin 可通过多种途径对肾脏 IRI 起防护作用。但到目前为止,关于 Ghrelin 治疗肾脏 IRI 的更多实验及临床证据仍有待进一步探索。

3.7 Ghrelin 对胰腺 I/R 的保护作用 急性胰腺炎(AP)是临床上最常见危重病之一。缺血性损伤在 AP 的发病机制中起着重要的作用。失血性休克、体外循环、腺体移植等各种临床事件均可引起 AP。在严重的情况下,AP 可进展为坏死性胰腺炎。炎细胞的激活和促炎性细胞因子的释放会导致局部胰腺损伤、SIRS 和多器官功能衰竭(MOF)的发展。GHSR 在胰岛和腺泡细胞中也有表达,这为 Ghrelin 对胰腺的保护作用提供了解剖基础。

Ghrelin 的抗炎和抗氧化特性对 I/R 诱导的胰腺炎具有显著的治疗作用。Ghrelin 能减少 IL-1 的释放,抑制白细胞浸润腺组织,显著增加 SOD 活性,改善胰腺组织损伤的形态学表现,从而保护胰腺免受损伤。显微镜组织学检查显示,Ghrelin 消除了胰腺损伤的表现,包括腺泡细胞水肿、空泡化、出血、坏死等。大量研究表明,炎症因子的产生与 AP 的严重程度相关^[42]。其中 IL-1 在急性炎症反应的发展中起着重要作用,其可刺激促炎级联反应的其他成员,如 IL-6、TNF- α 在远处的器官内产生的释放。事实证明,Ghrelin 治疗后可抑制胰腺组织的白细胞浸润,并减少 IL-1 的产生,从而限制胰腺炎的严重程度。

Ghrelin 可降低 AP 大鼠血清中消化的酶活性是其对 AP 有保护作用的一个有力证据。众所周知,血清脂肪酶和淀粉酶活性是 AP 严重程度指标,具有较高的敏感性和特异性。FABRE 等^[43]通过实验证实,Ghrelin 对 I/R 诱导的 AP 的治疗作用与血清消化酶活性的衰减有关。

Ghrelin 能促进 AP 诱导的胰腺 DNA 的合成,并且逆转 AP 引起的器官血流减少^[45],增强胰腺组织的再生能力,促进胰腺组织的愈合。在 AP 的修复再生过程中,GH、胰岛素样生长因子(IGF-1)mRNA 的表达增加。IGF-1 可显著逆转胰腺血流量的下降,并增加抗炎细胞因子 IL-10 的血浆浓度^[46]。前文已阐述,Ghrelin 是 GHSR 的天然配体,可刺激 GH 的释放。故可推测,Ghrelin 对胰腺的保护和治疗作用,部分依赖于 GH 和 IGF-1 的释放。总之,Ghrelin 对 I/R 诱导的胰腺炎有显著的治疗作用,而其中的机制是多因素的。

4 结 语

I/R 是一个复杂的过程,涉及许多病理生理机制。Ghrelin 作为一种新发现的内源性调节肽,在 I/R 调节中占有重要地位,甚至可能参与了疾病的病理生理过程。但其详细的影响机制和作用过程还不是很清楚。Ghrelin 要用于临床诊治,仍需要进行大量的临床试验研究。毋庸置疑,Ghrelin 在器官 I/R 疾病中的治疗潜力是十分巨大的,这些潜在的治疗方法仍然为 Ghrelin 治疗人类疾病的疗效留下了广阔的空间来实现许多目前未满足的医疗需求。

参考文献

- [1] CHURM R, DAVIES J S, STEPHENS J W, et al. Ghrelin function in human obesity and type 2 diabetes: A concise review[J]. *Obes Rev*, 2017, 18(2):140-148.
- [2] GUSTAV C, MATTHIAS T, TIMO M. Therapeutic potential of targeting the Ghrelin pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4):798.
- [3] VIJAYAKUMAR S, HIROTSUGU T, YUTAKA F, et al. Ghrelin pre-treatment attenuates local oxidative stress and end organ damage during cardiopulmonary bypass in anesthetized rats[J]. *Front Phys*, 2018, 9:196.
- [4] STEVEN S, DAIBER A, DOPHEIDE J F, et al. Peripheral artery disease, redox signaling, oxidative stress: Basic and clinical aspects[J]. *Redox Biology*, 2017, 12(C):787-797.
- [5] GRANGER D N, KVIETYS P R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept[J]. *Redox Biol*, 2015, 6:524-551.
- [6] 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.
- [7] PATTERSON M, MURPHY K G, LE ROUX C W, et al. Characterization of Ghrelin-like immunoreactivity in human plasma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4):2205-2211.
- [8] HA Z Y, MATHEW S, YEONG K Y. Butyrylcholinesterase: A multifaceted pharmacological target and tool[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21(1):99-109.
- [9] RAGHAY K, AKKI R, BENSAD D, et al. Ghrelin as an anti-inflammatory and protective agent in ischemia/reperfusion injury[J]. *Peptides*, 2020, 124:170226.
- [10] MURTUZA M I, ISOKAW M. Endogenous Ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) acylates local Ghrelin in the hippocampus[J]. *J Neurochem*, 2018, 144(1):58-67.
- [11] FRAGO L M, CHOWEN J A. Involvement of astrocytes in mediating the central effects of Ghrelin[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):536.
- [12] 何永铭, 宋明宝, 胡建波, 等. 胃促生长素对人主动脉平滑肌细胞增殖及线粒体融合蛋白 2 表达的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(15):3.
- [13] WANG Q, LIN P, LI P, et al. Ghrelin protects the heart against ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR4/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Life Sci*, 2017, 186:50-58.
- [14] MUGHAL W, MARTENS M, FIELD J, et al. Myocardin regulates mitochondrial calcium homeostasis and prevents permeability transition[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(10):1732-1748.
- [15] WANG Y Y, SHEN J L, CHEN Y Y, et al. PINK1 protects against oxidative stress induced senescence of human nucleus pulposus cells via regulating mitophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(2):406-414.
- [16] 黄康, 周艺蕾, 陆士娟, 等. Ghrelin 蛋白预处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(8):1037-1042.
- [17] ZHANG W L, SIRAJ S, ZHANG R et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondria

- drial homeostasis and protects the heart from I/R injury[J]. *Autophagy*, 2017, 13(6): 1080-1081.
- [18] ZHOU H, ZHU P, WANG J, et al. Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2 α -disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6): 1080-1093.
- [19] WANG Q, LIN P, LI P, et al. Ghrelin protects the heart against ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR4/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Life Sci*, 2017, 186: 50-58.
- [20] ZHANG C J, BIDLINGMAIER M, ALTAYE M, et al. Acute administration of acyl, but not desacyl Ghrelin, decreases blood pressure in healthy humans[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2): 123-132.
- [21] WU S J, LI Y C, SHI Z W, et al. Alteration of cholinergic anti inflammatory pathway in rat with ischemic cardiomyopathy-modified electrophysiological function of heart[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e006510.
- [22] LUO S X, JU H, QIN L, et al. Regulation of feeding by somatostatin neurons in the tuberal nucleus[J]. *Science*, 2018, 361(6397): 76.
- [23] YU-ON J, SOO S, JUN P, et al. MK-0677, a Ghrelin agonist, alleviates amyloid beta-related pathology in 5XFAD mice, an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1800.
- [24] AZIZZADEH F, MAHMOODI J, SADIGH-ETEGHAD S, et al. Ghrelin exerts analgesic effects through modulation of IL-10 and TGF- β levels in a rat model of inflammatory pain[J]. *Iran Biomed J*, 2017, 21(2): 114-119.
- [25] VIJAYAKUMAR S, HIROTSUGU T, YUTAKA F, et al. Ghrelin pre-treatment attenuates local oxidative stress and end organ damage during cardiopulmonary bypass in anesthetized rats[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 196.
- [26] 刘晶, 陈曼, 董瑞瑞, 等. Ghrelin 在脑缺血再灌注损伤后神经修复过程中的作用和机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2015(10): 1861.
- [27] 杨占双, 王显鹤, 康晓明, 等. Ghrelin 对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后 GAP-43 表达的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2019, 42(1): 47-48.
- [28] PAWLIK M W, OBUCHOWICZ R, BIERNAT J, et al. Effects of peripherally and centrally applied Ghrelin in the pathogenesis of ischemia-reperfusion induced injury of the small intestine[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62(4): 429-439.
- [29] JOANNA B, ZYGMUNT W, PIOTR C, et al. Capsaicin-sensitive sensory nerves are necessary for the protective effect of Ghrelin in cerulein-induced acute pancreatitis in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1402.
- [30] ZANETTI M, CAPPELLARI G G, GRAZIANI A, et al. Unacylated Ghrelin improves vascular dysfunction and attenuates atherosclerosis during high-fat diet consumption in rodents[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 499.
- [31] ZHANG H W, CUI Z Y, LUO G W, et al. Ghrelin attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in mice by activating the mTOR signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(4): 851-859.
- [32] ROSSETTI A, TOGLIATTO G, ROLO A P, et al. Unacylated Ghrelin prevents mitochondrial dysfunction in a model of ischemia/reperfusion liver injury[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17077.
- [33] MIN Z, DAN Y, GONG X, et al. Protective benefits of AMP-activated protein kinase in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 823-829.
- [34] HUYNH D N, ELIMAM H, BESSI V L, et al. A linear fragment of unacylated Ghrelin(UAG6-13) protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in mice in a growth hormone secretagogue receptor-independent manner[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2019, 9: 798.
- [35] XIONG Y Q, YAO H, CHENG Y, et al. Effects of monoacylglycerol lipase inhibitor URB602 on lung ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(3): 578-584.
- [36] LI G, LI J, ZHOU Q, et al. Growth hormone releasing peptide-2, a Ghrelin agonist, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. *Tohoku Exp Med*, 2010, 222(1): 7-13.

(下转第 2985 页)

- [15] 薛燕, 仲骏, 郑吉莉. 多学科团队在降低心脏外科 ICU 护理人员监护仪报警疲劳中的应用[J]. 护理管理杂志, 2018, 18(8): 601-604.
- [16] 黄领, 黎倩, 胡航, 等. 手术室护理人员感知的护理工作环境对其关怀能力的影响研究[J]. 临床研究, 2020, 28(3): 146-147.
- [17] ZHENG L F, LI G C, QIU Y M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of frailty: A systematic review[J]. J Adv Nurs, 2022, 78(3): 709-721.
- [18] 王春艳. 团体绘画疗法对护理人员共情疲劳的干预探讨[J]. 心理月刊, 2020, 15(3): 60.
- [19] 代艺, 胡德英, 刘渤, 等. 萨提亚模式培训对护理人员职业获益感的影响[J]. 护理学杂志, 2021, 36(6): 84-87.
- [20] 李雪. 非暴力沟通培训对护士共情能力的干预效果研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
- [21] 吴菁, 叶旭春. 灾难救护医护人员的心理培训需求[J]. 解放军护理杂志, 2014, 31(3): 66-68.
- [22] 田梅梅, 施雁, 刘海俐, 等. 临床护士共情疲劳影响因素的质性研究[J]. 护理学杂志, 2017, 32(9): 60-63.
- [23] 洪晓彤, 丁梅, 黄婷, 等. 护理人员共情疲劳现状的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(3): 323-326.
- [24] 谢婉青, 王佳琳, 罗霞, 等. 心理干预对护理人员共情疲劳影响效果的 Meta 分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40(1): 39-45.
- [25] ZHANG Y Y, HAN W L, QIN W, et al. Extent of compassion satisfaction, compassion fatigue and burnout in nursing: A meta-analysis[J]. J Nurs Manag, 2018, 26(7): 810-819.
- [26] 彭立明, 刘欢, 夏友, 等. 临床护理人员共情疲劳的研究现状及展望[J]. 护理管理杂志, 2020, 20(8): 574-578.
- [27] 姚颖, 魏万宏, 王忠祥, 等. 河南省某肿瘤专科医院护理人员组织支持感与共情疲劳的相关性研究[J]. 医学与社会, 2020, 33(4): 114-117.
- [28] 陈兴华, 谢敏娟. 情绪弹性疗法对重症监护室护理人员共情疲劳和心理弹性的干预效果[J]. 中国实用护理杂志, 2021, 37(11): 861-866.
- [29] 覃艳莉, 王芳, 林巧, 等. 心理弹性、共情疲劳对急诊科护理人员离职意愿的影响[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(15): 11-14.
- (收稿日期: 2023-01-06 修回日期: 2023-06-03)
-
- (上接第 2981 页)
- [37] BAVIL F M, ALIPOUR M R, KEYHAN-MANESH R, et al. Ghrelin decreases angiogenesis, HIF-1 α and VEGF protein levels in chronic hypoxia in lung tissue of male rats[J]. Adv Pharm Bull, 2015, 5(3): 315-320.
- [38] DEVOTO L, HENRÍQUEZ S, KOHEN P, et al. The significance of estradiol metabolites in human corpus luteum physiology[J]. Steroids, 2017, 123: 50-54.
- [39] HANAOKA M, DROMA Y, OTA M, et al. polymorphisms of human vascular endothelial growth factor gene in high-altitude pulmonary edema susceptible subjects [J]. Respiriology, 2009, 14(1): 46-52.
- [40] 王莉芳, 冯正平, 李晓春, 等. 胃饥饿素对小鼠肾缺血再灌注损伤模型的保护作用[J]. 中国药业, 2020, 29(13): 21-24.
- [41] LUO M, TAN X, MU L, et al. MiRNA-21 mediates the antiangiogenic activity of metformin through targeting PTEN and SMAD7 expression and PI3K/AKT pathway [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43427.
- [42] MASFERRER J L, ZWEIFEL B S, MANNING P T, et al. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(8): 3228-3232.
- [43] FABRE A, BOULOGNE O, GAUDART J, et al. Evaluation of serum lipase as predictor of severity of acute pancreatitis in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(4): e41-42.
- [44] MUTGAN A C, BESIKCIOGLU H E, WANG S, et al. Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 66.
- [45] LUDWIG C U, MENKE A, ADLER G, et al. Fibroblasts stimulate acinar cell proliferation through IGF-I during regeneration from acute pancreatitis[J]. Am J Physiol, 1999, 276(1 Pt 1): 193-198.
- (收稿日期: 2022-12-03 修回日期: 2023-05-10)