

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.034

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.034>

Ghrelin 对心血管系统的保护作用及其机制

王帆 综述 吴梓璇, 魏来, 张晓卉 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 胃饥饿素(Ghrelin)是一种含有28个氨基酸残基的多肽,是生长激素促分泌素受体的特异性配体。Ghrelin参与控制食欲和能量平衡,调节碳水化合物和脂质代谢、细胞增殖和凋亡,还可以参与胃肠道、支气管、肺和免疫系统的功能调节。近年来研究发现Ghrelin可以通过抗心肌细胞凋亡、调节自噬、抗炎、抗心肌纤维化、调节自主神经系统及血管保护等方面发挥对心血管系统的保护作用。

[关键词] 胃饥饿素; 心血管系统; 凋亡; 自噬

Protective effect of Ghrelin on cardiovascular system and its mechanism

WANG Fan, WU Zixuan, WEI Lai, ZHANG Xiaohui

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Ghrelin, a polypeptide with 28 amino acid residues, is a specific ligand of growth hormone secretagogue receptor. Ghrelin is involved in controlling appetite and energy balance, regulating carbohydrate and lipid metabolism, cell proliferation and apoptosis, and regulating the function of gastrointestinal tract, bronchus, lung, and immune system. In recent years, it has been found that Ghrelin can protect cardiovascular system through anti-cardiomyocyte apoptosis, regulation of autophagy, anti-inflammation, anti-myocardial fibrosis, regulation of autonomic nervous system, and vascular protection.

Keywords Ghrelin; cardiovascular system; apoptosis; autophagy

收稿日期 (Date of reception): 2021-10-05

通信作者 (Corresponding author): 张晓卉, Email: maxiao19830522@163.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省自然科学基金 (LH2020H034); 黑龙江省博士后科研启动金 (LBH-Q18080); 哈尔滨医科大学附属第一医院院杰出青年基金 (HYD2020JQ0005); 哈尔滨医科大学附属第一医院院基金 (2019M08)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LH2020H034), the Heilongjiang Provincial Postdoctoral Research Start Fund (LBH-Q18080), the Excellent Youth Foundation of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (HYD2020JQ0005), and the Foundation of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (2019M08), China.

胃饥饿素(Ghrelin)是从人和大鼠的胃中分离出来的一种生长激素释放肽,于1999年被鉴定为生长激素促分泌素受体的内源性配体。Ghrelin可以通过与大脑中的受体结合,调节生长激素的分泌,调节摄食与能量代谢及胃肠功能等,还可以通过抗心肌细胞凋亡、调节自噬、抗炎、抗心肌纤维化、调节自主神经系统及血管保护等方面发挥对心血管系统的保护作用。本文拟探讨Ghrelin的生物活性及其在心血管系统中的潜在保护作用,为进一步探索生长素释放肽在治疗心血管疾病中的药理潜力提供参考及借鉴。

1 Ghrelin 的生物活性

Ghrelin是一种由28个氨基酸组成的内源性生长激素释放肽,是促生长激素受体的内源性配体。它主要由胃黏膜内分泌细胞(主要为X/A样细胞)从其前体促生长素(Proghrelin)以及合成肽和非肽基分子中产生^[1]。Ghrelin有2种存在形式:第3位丝氨酸残基N端辛酰基化和非N端辛酰基化。循环中酰化的Ghrelin浓度比非酰化的Ghrelin低2.5倍^[2]。长久以来,非酰化Ghrelin一直被认为是酰化Ghrelin的非活性代谢物。然而,非酰化Ghrelin可能通过一种未知的受体发挥生理作用。研究^[3]表明:非酰化Ghrelin与酰化Ghrelin可能存在协同作用。但在某些情况下,非酰化Ghrelin也存在竞争性拮抗酰化Ghrelin的作用。

Ghrelin受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)是一种 α 螺旋7个跨膜区的G蛋白偶联受体,主要有GHS-R1a和GHS-R1b两种形式。GHSR1a是GHS-R的功能活性和信号转导形式,而GHS-R1b缺乏高亲和力的配体结合和信号转导活性^[4]。GHS-R1a受体在下丘脑和垂体前叶均有表达,这与其调节生长激素释放的作用一致^[5]。同时其在外周如胃和肠^[6]、甲状腺、胰腺^[7]、心肌^[8]等地方也有表达。这表明Ghrelin除了控制生长激素的释放外,还有许多其他功能。

Ghrelin具有很强的生长激素释放作用和其他神经内分泌活性,如促进催乳素和促肾上腺皮质激素的分泌^[9]。研究^[10]发现:Ghrelin能通过结合其受体,发挥降低血压、抑制炎症反应、改善心肌细胞能量代谢及抗心肌细胞凋亡等多种心血管保护作用。心肌也可以合成及分泌生长激素释放肽,同时,Ghrelin受体GHS-R1a在心肌细胞和其他心脏细胞中表达,支持内源性生长素释放肽在心脏中的自分泌/旁分泌作用^[11],提示Ghrelin的在

心血管疾病治疗中的药理潜力。

2 Ghrelin 的心血管保护作用及机制

2.1 抗心肌细胞凋亡

在动物模型和人类中,通过凋亡导致的心肌细胞丢失已被证明在心肌病和心力衰竭的发展过程中起着核心作用。研究^[12]发现:Ghrelin可以在多种缺血和非缺血条件下(如高血糖、药物引起的损伤及慢性缺氧)抑制心肌细胞凋亡。

Ghrelin抗心肌细胞凋亡能力一方面可能与垂体生长激素释放有关。研究^[13]显示GH/IGF-1轴具有抑制大鼠心肌细胞凋亡的能力。IGF-1可减轻慢性心力衰竭犬的心肌细胞凋亡,这可能有助于恢复心室壁厚度^[14]。在药物治疗中加入生长激素与包括Fas和Fas配体在内的凋亡因子的减少相关,支持生长激素在调节糖尿病心肌病和心力衰竭患者的凋亡中的作用^[15]。而近年来Liu等^[16]的研究进一步发现:在肥胖小鼠模型和棕榈酸处理的心肌细胞系中,Ghrelin可以通过调节GH/IGF-1信号轴来发挥抗细胞凋亡和炎症的心脏保护作用。

Ghrelin也可通过直接刺激心肌细胞中的GHS-R,独立于GH/IGF-1轴,发挥抗心肌细胞凋亡的能力。Zhang等^[17]研究发现:Ghrelin与GHS-R1a的选择性拮抗剂[d-Lys3]-GHRP-6共同孵育,可阻断AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活和随后的内质网应激抑制,以及Ghrelin的抗凋亡作用。这提示Ghrelin可通过激活AMPK减轻内质网应激诱导的大鼠心肌损伤和细胞凋亡,GHS-R1a和CaMKK参与了这一过程。Eid等^[18]发现在心肌梗死大鼠模型中,Ghrelin可以通过刺激左室梗死区的Raf-1-MEK1/2-ERK1/2-BAD信号,发挥抗凋亡作用,抑制心脏重构过程中的心脏纤维化。此外Shati等^[19]研究表明Ghrelin可抑制由心肌细胞和H9c2细胞中的细胞毒剂TNF- α 以及阿霉素引起的凋亡。抗凋亡作用可以通过ERK-1/2和PI3K/Akt生存信号通路的激活来介导,或者通过刺激抗氧化剂蛋白的生物合成来介导。提示Ghrelin可以通过多种信号通路发挥抗心肌细胞凋亡的能力。

2.2 调节自噬

心肌细胞的分裂能力有限,因此维持细胞内稳态对其尤为重要。自噬在心脏细胞稳定的机制中起着关键作用。心脏自噬的激活需要严格

的调节, 自噬的不足和过量都会有害, 导致蛋白毒性或细胞内成分过度降解, 进而导致心肌细胞死亡。

研究^[20]显示: 在急性心脏缺血期间, 酰化 Ghrelin 和非酰化 Ghrelin, 特别是非酰化 Ghrelin, 可显著减少梗死面积并改善心脏功能, 部分原因是通过激活自噬作用消除了小鼠心肌梗死后功能异常的线粒体。更值得注意的是, 给予肥胖、糖尿病 db/db 小鼠腹膜内非酰化 Ghrelin 后, 发现其可通过生存性 AMPK 和 ERK1/2 途径增强自噬, 减少过度的心肌胶原蛋白沉积, 从而预防糖尿病心肌病进展^[21]。而且, Xu 等^[22]研究发现: 长期腹膜内给予生长素释放肽, 可以通过 AMPK 依赖性方式改善血管钙化大鼠血管平滑肌细胞的自噬。Lu 等^[23]的研究发现: Ghrelin 可通过激活自噬抑制凋亡, 减轻主动脉缩窄的大鼠心肌肥大; 而体外实验显示 AMPK 抑制剂 Compound C 可消除 Ghrelin 对自噬的促进和对细胞凋亡的抑制作用; 同时, 抑制 AMPK 上游的 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase, CaMKK) 可使 Ghrelin 不能激活 AMPK, 同时逆转 Ghrelin 促进自噬的作用。提示 Ghrelin 可能通过 CaMKK/AMPK 信号通路促进自噬而发挥其对心肌肥厚的保护作用。

2.3 抑制炎症因子释放

GHS-R 在人单核细胞和 T 淋巴细胞中广泛表达。研究^[24]表明: 在单核细胞和 T 淋巴细胞中, Ghrelin 可以抑制炎症因子的释放。Ghrelin 在体外可抑制人内皮细胞与单核细胞的结合, 抑制促炎细胞因子的产生, 抑制 NF- κ B 的激活, 在体内抑制内毒素诱导的细胞因子的产生, 表明 Ghrelin 具有抗炎作用^[25]。Ghrelin 还显著抑制了接受冠状动脉结扎以诱导心肌梗死的大鼠心肌梗死边缘中的 TNF- α 和 IL-1 β ^[26]。在糖尿病心肌病中, 胰岛素抵抗可诱导炎症因子表达增加包括 NF- κ B、TNF- α 、IL-6, Ghrelin 治疗可以抑制其增加^[27]。Wang 等^[28]研究发现: 在 SD 大鼠中, Ghrelin 可以显著抑制心肌缺血/再灌注诱导的 TLR4、NLRP3、caspase-1 的表达, 提示 Ghrelin 可以通过 TLR4/NLRP3 信号通路抑制氧化应激和炎症, 从而保护心脏免受缺血/再灌注损伤。

2.4 抑制心肌纤维化

心肌纤维化的特征是成纤维细胞不受控制的增殖和心肌中细胞外基质蛋白的过度沉积, 以

响应心肌损伤的病理刺激。心肌纤维化被认为是心力衰竭进展的重要病理机制, 可以导致心肌僵硬、心脏功能障碍、心律不齐和猝死^[29]。生长因子和趋化因子, 包括胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子和转化生长因子(transforming growth factor, TGF), 通过与相应受体相互作用, 促进细胞增殖和细胞外基质沉积, 进而参与心肌纤维化的发生、发展^[30]。

Ghrelin 已被证明可以通过抑制 TGF- β 1/Smad3 途径减轻肝脏或肾脏纤维化^[31]。Xu 等^[32]研究发现: 从 16 周龄开始用 Ghrelin 治疗自发性高血压大鼠 5 周, 可以显著降低大鼠心脏间质和血管周围心肌胶原沉积和心肌羟脯氨酸含量, 降低 I 型和 III 型胶原 mRNA 和蛋白质的表达, 表明 Ghrelin 可能通过减少胶原合成和加速胶原降解来减少自发性高血压大鼠的心肌纤维化。Ren 等^[33]发现 Ghrelin 可以通过 Akt-GSK-3 β 信号转导途径减弱由异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化, 该信号转导途径由 GDF15 介导。同时, 最近的研究^[34]发现: GHS-R1a 缺乏会增加异丙肾上腺素诱导的 Wnt/ β -catenin 途径的激活, 并伴随 IL-18 的释放而引起炎症小体的激活, 可加重心肌纤维化。值得注意的是, Pei 等^[35]提出非酰化 Ghrelin 可以保护心脏免受阿霉素诱导的心肌纤维化影响, 可能是通过不依赖 GHSR 的途径介导的。

2.5 调节自主神经系统

Ghrelin 已被证明可通过涉及中枢神经系统的机制抑制交感神经活动和降低血压^[36]。Shimizu 等^[37]测量了向侧脑室注射 Ghrelin 后透析液样本中去甲肾上腺素和乙酰胆碱的浓度, 研究结果显示: Ghrelin 注射液虽然没有改变透析液中去甲肾上腺素的浓度, 但是它显著增加了透析液中乙酰胆碱的浓度, 提示中央注射 Ghrelin 可激活麻醉兔的心脏迷走神经。Ghrelin 的有益作用伴随着抑制肾交感神经活动引起的心率增加和减轻心肌梗死后左心室重塑。阿托品预处理或迷走神经切断术可降低 Ghrelin 的上述作用^[38]。

Schwenke 等^[39]研究表明: 在心肌梗死动物模型中, 心脏交感神经活动最高增加 110%, 而在早期皮下注射 Ghrelin (150 μ g/kg) 的大鼠中, 心脏交感神经活动被抑制。Shirai 等^[40]证明: 使用皮下或脑室中生长素释放肽, 会抑制急性心肌梗死大鼠模型的心脏交感神经活动, 并改善其病死率和心律不齐发作。一项动物研究^[38]表明: 在 Ghrelin-KO 小鼠中, 皮下注射 Ghrelin (150 μ g/kg) 可以显著

增加MI后的副交感神经活动, 并显著降低MI后30 min内心律不齐的搏动百分比。在急性心肌梗死期间, Ghrelin通过调节迷走神经活动发挥抗心律失常的作用, 表现为副交感神经活动增加, 交感神经活动和磷酸化连接蛋白-43蛋白水平降低^[41]。

2.6 血管保护作用

Ghrelin的血管作用对于耦合血流动力学和代谢动态平衡是十分重要的, 可提供肥胖与其他主要心血管疾病(例如以内皮功能障碍和胰岛素抵抗为特征的高血压和糖尿病)之间的联系。在健康状况下, 内皮源性舒张和收缩因子(主要是一氧化氮和内皮素ET-1)的相反作用可确保血管动态平衡^[42]。

Pearson等^[43]使用微血管造影术证明Ghrelin可以扩张小的冠状动脉。其体外研究表明: Ghrelin以时间和剂量依赖性方式刺激牛主动脉内皮细胞和人主动脉内皮细胞中NO的产生, GHRP-6(Ghrelin受体GHSR-1a的选择性拮抗剂)可以抑制这一效应。这些结果表明Ghrelin可通过生长激素独立地使用涉及GHSR-1a的信号转导途径刺激内皮NO的产生。同时, 生长素释放肽增加NO生成的能力是由促进的PI3K活性介导的, 其结果是Akt磷酸化, 进而激活eNOS的磷酸化^[44]。Wang等^[45]发现转染Ghrelin后, 人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和管形成能力增强, Ghrelin可以通过激活Jagged1/Notch2通路来增加促进血管生成, 改善内皮功能。非酰化Ghrelin的过表达则可以通过减少血管氧化应激, 改善血管功能并减少斑块形成, 而不影响eNOS途径^[46]。这项研究可能会为非酰化Ghrelin血管保护作用的机制提供新的见解。

3 结语

Ghrelin是一种新近发现的生长激素释放肽, 存在广泛的心血管效应, 其机制仍需要进一步的研究证实。探寻其新的受体和信号途径, 并阐明其与其他因子及药物的相互影响, 将为Ghrelin的心血管保护作用机制提供更为详实的证据, 使其成为预防与治疗心血管疾病新的作用靶点。

参考文献

1. Sakata I, Takemi S. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021,

- 28(2): 238-242.
2. Ferré G, Louet M, Saurel O, et al. Structure and dynamics of G protein-coupled receptor-bound ghrelin reveal the critical role of the octanoyl chain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(35): 17525-17530.
3. Davis TR, Pierce MR, Novak SX, et al. Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: protein acylation impacting metabolic and neuroendocrine signalling[J]. *Open Biol*, 2021, 11(7): 210080.
4. Bender BJ, Vortmeier G, Ernicke S, et al. Structural model of ghrelin bound to its G protein-coupled receptor[J]. *Structure*, 2019, 27(3): 537-544.e4.
5. Cornejo MP, Mustafá ER, Cassano D, et al. The ups and downs of growth hormone secretagogue receptor signaling[J]. *FEBS J*, 2021, 288(24): 7213-7229.
6. 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*, 2000, 141(11): 4255-4261.
7. Guan XM, Yu H, Palyha OC, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, 48(1): 23-29.
8. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6): 595-602.
9. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1169-1174.
10. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, et al. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats[J]. *Hypertension*, 2004, 43(5): 977-982.
11. Rodríguez A. Novel molecular aspects of ghrelin and leptin in the control of adipobiology and the cardiovascular system[J]. *Obes Facts*, 2014, 7(2): 82-95.
12. Kurowska P, Mlyczynska E, Rak A. Effect of ghrelin on the apoptosis of various cells. A critical review[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(1).
13. Ezquerro S, Frühbeck G, Rodríguez A. Ghrelin and autophagy[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(5): 402-408.
14. Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, et al. Growth hormone and the cardiovascular system[J]. *Cardiol Rev*, 2012, 20(4): 197-207.
15. Gruzdeva O, Uchasova E, Belik E, et al. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 7.
16. Liu Y, Xu XY, Shen Y, et al. Ghrelin protects against obesity-induced myocardial injury by regulating the lncRNA H19/miR-29a/IGF-1 signalling axis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 114: 104405.

17. Zhang GG, Cai HQ, Li YH, et al. Ghrelin protects heart against ERS-induced injury and apoptosis by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Peptides*, 2013, 48: 156-165.
18. Eid RA, Alkhateeb MA, Al-Shraim M, et al. Ghrelin prevents cardiac cell apoptosis during cardiac remodelling post experimentally induced myocardial infarction in rats via activation of Raf-MEK1/2-ERK1/2 signalling[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 125(2): 93-103.
19. Shati AA, Dallak M. Acylated ghrelin protects the hearts of rats from doxorubicin-induced Fas/FasL apoptosis by stimulating SERCA2a mediated by activation of PKA and Akt[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(6): 529-547.
20. Ruozi G, Bortolotti F, Falcione A, et al. AAV-mediated in vivo functional selection of tissue-protective factors against ischaemia[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7388.
21. Pei XM, Yung BY, Yip SP, et al. Protective effects of desacyl ghrelin on diabetic cardiomyopathy[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(2): 293-306.
22. Xu M, Liu L, Song C, et al. Ghrelin improves vascular autophagy in rats with vascular calcification[J]. *Life Sci*, 2017, 179: 23-29.
23. Lu W, Cai H, Chen Y, et al. Ghrelin inhibited pressure overload-induced cardiac hypertrophy by promoting autophagy via CaMKK/AMPK signaling pathway[J]. *Peptides*, 2021, 136: 170446.
24. Lilleness BM, Frishman WH. Ghrelin and the cardiovascular system[J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24(6): 288-297.
25. Jafari A, Sadeghpour S, Ghasemnejad-Berenji H, et al. Potential antioxidative, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach in SARS-CoV2 infection[J]. *Int J Pept Res Ther*, 2021, 27(3): 1875-1883.
26. Yuan MJ, Huang CX, Tang YH, et al. A novel peptide ghrelin inhibits neural remodeling after myocardial infarction in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 618(1-3): 52-57.
27. Coskun ZM, Beydogan AB, Yanar K, et al. Oxidative stress and inflammatory response of ghrelin on myocardial and aortic tissues in insulin-resistant rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(5): 692-699.
28. 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.
29. González A, Schelbert EB, Díez J, et al. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706.
30. Lewis FC, Kumar SD, Ellison-Hughes GM. Non-invasive strategies for stimulating endogenous repair and regenerative mechanisms in the damaged heart[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 127: 33-40.
31. Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, et al. Endogenous ghrelin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via a cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1238-1244.
32. Xu X, Ding F, Pang J, et al. Chronic administration of hexarelin attenuates cardiac fibrosis in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(6): H703-H711.
33. Ren Q, Lin P, Wang Q, et al. Chronic peripheral ghrelin injection exerts antifibrotic effects by increasing growth differentiation factor 15 in rat hearts with myocardial fibrosis induced by isoproterenol[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(3): 439-450.
34. Wang M, Qian L, Li J, et al. GHSR deficiency exacerbates cardiac fibrosis: role in macrophage inflammasome activation and myofibroblast differentiation[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(13): 2091-2102.
35. Pei XM, Yung BY, Yip SP, et al. Desacyl ghrelin prevents doxorubicin-induced myocardial fibrosis and apoptosis via the GHSR-independent pathway[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(3): E311-E323.
36. Soeki T, Koshihara K, Niki T, et al. Effect of ghrelin on autonomic activity in healthy volunteers[J]. *Peptides*, 2014, 62: 1-5.
37. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, et al. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits[J]. *Auton Neurosci*, 2011, 162(1/2): 60-65.
38. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(1): H426-H432.
39. Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, et al. Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 5172-5176.
40. Shirai M, Joe N, Tsuchimochi H, et al. Ghrelin suppresses sympathetic hyperexcitation in acute heart failure in male rats: assessing centrally and peripherally mediated pathways[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(9): 3309-3316.
41. Soeki T, Niki T, Uematsu E, et al. Ghrelin protects the heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin-43 protein[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(6): 795-801.
42. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice[J]. *Circulation*, 2012, 126(6): 753-767.
43. Pearson JT, Collie N, Lamberts RR, et al. Ghrelin preserves ischemia-induced vasodilation of male rat coronary vessels following β -adrenergic receptor blockade[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(4): 1763-1773.
44. Iantorno M, Chen H, Kim JA, et al. Ghrelin has novel vascular actions that mimic PI 3-kinase-dependent actions of insulin to stimulate production of NO from endothelial cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol*

- Metab, 2007, 292(3): E756-E764.
45. Wang X, Yang L, Chen Y, et al. Ghrelin promotes angiogenesis by activating the Jagged1/Notch2/VEGF pathway in preeclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(2): 486-494.
46. Zanetti M, Gortan Cappellari 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.

本文引用: 王帆, 吴梓璇, 魏来, 张晓卉. Ghrelin对心血管系统的保护作用及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1745-1750. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.034

Cite this article as: WANG Fan, WU Zixuan, WEI Lai, ZHANG Xiaohui. Protective effect of Ghrelin on cardiovascular system and its mechanism[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(7): 1745-1750. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.034