

Ghrelin与胃肠疾病关系的研究进展

马兴彬, 许伟华

马兴彬, 许伟华, 山东大学第二医院消化内科 山东省济南市 250033

马兴彬, 硕士, 主要从事胃食管反流病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由马兴彬完成; 许伟华审校.

通讯作者: 许伟华, 副教授, 主任医师, 250033, 山东省济南市天桥区北园大街247号, 山东大学第二医院消化内科. xu30002001@yahoo.com.cn

电话: 0531-85875454

收稿日期: 2012-10-26 修回日期: 2012-12-26

接受日期: 2013-01-05 在线出版日期: 2013-01-28

Ghrelin in gastrointestinal diseases

Xing-Bin Ma, Wei-Hua Xu

Xing-Bin Ma, Wei-Hua Xu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong Province, China

Correspondence to: Wei-Hua Xu, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Shandong University, 247 Beiyuan Street, Tianqiao District, Jinan 250033, Shandong Province, China. xu30002001@yahoo.com.cn

Received: 2012-10-26 Revised: 2012-12-26

Accepted: 2013-01-05 Published online: 2013-01-28

Abstract

Ghrelin is an endogenous ligand of the growth hormone secretagogue receptor (GHSR). Upon binding to its receptor, Ghrelin can produce a variety of biological effects, such as promoting the release of growth hormone and maintaining energy balance. Besides, it also promotes gastrointestinal motility, increases gastric acid secretion, and is involved in the genesis of tumors. This article reviews the role of Ghrelin in gastrointestinal system disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ghrelin; Gastrointestinal motility; Gastric acid secretion; Protection of gastric mucosa; Gastrointestinal tumor

Ma XB, Xu WH. Ghrelin in gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(3): 239-243

摘要

Ghrelin是生长激素促分泌素受体的内源性配

体, 与受体结合后产生广泛的生物学效应, 可刺激生长激素分泌、调节能量代谢等作用. 而在消化系统中, Ghrelin具有保护胃肠黏膜、调节胃肠动力、促进胃酸分泌及控制肿瘤细胞增殖的作用, 现将其与胃肠病疾病的研究进展综述如下.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: Ghrelin; 胃肠动力; 胃酸分泌; 胃黏膜保护; 胃肠肿瘤.

马兴彬, 许伟华. Ghrelin与胃肠疾病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(3): 239-243

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/239.asp>

0 引言

Ghrelin又称胃促生长素, 是生长激素促分泌素受体(growth-hormone secretagogue receptor, GHS-R)的内源性配体. Ghrelin与其受体结合后可产生广泛的生物学效应, 如刺激生长激素的分泌、调节摄食与能量代谢、调节免疫功能, 同时还具有保护胃肠黏膜、调节胃肠动力、促进胃酸分泌及控制胃肠道肿瘤细胞增殖的作用. 现将Ghrelin与胃肠道疾病的研究进展综述如下.

1 Ghrelin及其受体概述

Ghrelin是1999年由日本科学家Kojima等^[1]发现的由28个氨基酸组成的内源性脑肠肽, 主要由胃底黏膜的泌酸腺X/A样细胞合成并分泌, 约占全身循环总量的60%-70%, 人和大鼠的Ghrelin具有82.9%的同源性, 两者只有和11、12位氨基酸不同, 提示Ghrelin在种系发生上具有高度保守性^[2]. 人Ghrelin的分子结构与胃动素十分相似, 主要有两种分子存在形式, 即N端第3位丝氨酸残基的辛酰基化(acylated ghrelin, AG)和非辛酰基化(des-acyl ghrelin, DAG), 这种修饰酶最近被确定和命名为生长素酰基转移酶(ghrelin O-acyltransferase, GOAT)^[3-5]. GHS-R是一种G蛋白耦联受体, 包括I a和I b两型. 研究表明大多数Ghrelin的生理作用都是由I a型GHS-R介导

■背景资料

Ghrelin是1999年由日本科学家Kojima发现的生长激素促分泌素受体的内源性配体, 与受体结合后产生广泛的生物学效应, 可刺激生长激素分泌、调节能量代谢等作用. 同时在消化系统中, Ghrelin具有保护胃肠黏膜、调节胃肠动力、促进胃酸分泌及控制肿瘤细胞增殖的作用, 本文主要介绍Ghrelin与胃肠道系统关系的研究进展.

■同行评议者

卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

■相关报道

目前较多的研究结果显示, Ghrelin可促进胃肠道动力、促进胃酸分泌, 并且根据Ghrelin及受体类似物等应用于临床诊疗, 如Masuda等发现Ghrelin可促进胃酸分泌, Xu等发现促进胃肠动力, Mottershead发现与胃肠道癌症之间的关系等。

■创新盘点

本文总结Ghrelin与胃肠道疾病的关系, 如与*H. pylori*、胃肠动力、胃酸分泌、黏膜保护、肿瘤等。

的, 其mRNA在垂体和下丘脑表达量最高, 同时在丘脑和周围组织, 包括胃肠道平滑肌组织、胃肠道内在神经丛、神经节均有表达^[6]。

2 Ghrelin与胃肠道疾病的关系

Ghrelin主要产生于胃底、体的泌酸腺细胞, 其次产生于小肠和结肠, 在下丘脑、垂体、肾、胎盘及其他组织周边也有少量分泌, 作为主要由胃肠道释放的脑肠肽, Ghrelin通过旁分泌、自分泌、远距分泌等方式, 结合神经-体液调节, 联系胃肠道和中枢系统, 进一步调节消化系统。

2.1 Ghrelin与幽门螺杆菌的关系 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为最常见的胃黏膜损伤因素之一, 是慢性胃炎、胃十二指肠溃疡、胃癌的主要致病因素。*H. pylori*的致病机制包括: *H. pylori*致病因子对黏膜的直接损害、宿主的免疫应答介导的黏膜损伤、*H. pylori*感染后胃肠调节肽调节失衡导致的胃肠功能紊乱等。其中对前两种机制的研究已经比较广泛和深入^[7], 但对*H. pylori*感染与胃肠调节肽关系的研究尚有待深入^[8,9]。主要包括*H. pylori*感染是否影响胃黏膜Ghrelin释放, 其中Nweneka等^[8]对19篇相关文献中的1 801名患者进行Meta分析, 结果显示*H. pylori*阳性患者血浆Ghrelin水平明显低于阴性者。Isomoto等^[10]研究发现*H. pylori*阳性者血浆Ghrelin的浓度显著低于阴性者, *H. pylori*阳性者胃黏膜Ghrelin的mRNA表达亦低于阴性者, 且血浆Ghrelin水平与胃黏膜mRNA表达呈正相关。但*H. pylori*阳性者胃黏膜Ghrelin的免疫反应阳性细胞较阴性者未见明显差异, 而有学者^[11,12]发现*H. pylori*阳性患者胃黏膜Ghrelin免疫反应阳性细胞明显低于阴性患者。同时各项针对*H. pylori*根除前后血浆及胃黏膜的Ghrelin的变化研究亦存在较大分歧: Lee等^[13]研究发现, 根除*H. pylori*可明显增加胃底黏膜Ghrelin mRNA的表达, 且胃黏膜肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)水平明显较前降低。Osawa等^[14]发现在*H. pylori*根除后有50例患者血浆Ghrelin水平升高, 84例患者减少, 但在*H. pylori*根除后胃黏膜的preproghrelin的mRNA的表达较前增加4倍。而Nweneka等^[8]发现对*H. pylori*进行根除治疗后, 血浆Ghrelin并无明显降低。

2.2 Ghrelin与胃酸分泌的关系 Ghrelin是通过中枢和外周来调节胃酸分泌的活性肽, 经迷走神经、胃泌素等参与胃酸分泌的调节。Masuda等^[15]研究发现大鼠静脉注射Ghrelin可增加

胃酸分泌, 给药(0.8-20.0 $\mu\text{g/kg}$), 20 min后胃酸分泌达到高峰, 50 min时基本恢复, 其最大效应相当于组胺(3 mg/kg)刺激产生的胃酸分泌。该作用可被阿托品或迷走神经切断阻断, 但不能被组胺H₂受体拮抗剂(法莫替丁)阻断, 提示Ghrelin的促胃酸分泌作用与迷走神经通路以及胃内肠嗜铬样细胞释放组胺有关。同时研究发现, 与对照组相比, 延髓中的孤束核、迷走神经背侧核上的*fos*基因表达增强, 推测Ghrelin可通过激活孤束核、迷走神经背侧核, 实现胃酸分泌的中枢调节。而Yakabi等^[16]研究发现法莫替丁完全抑制Ghrelin诱导的胃酸分泌, Ghrelin注射后可增加胃黏膜的组氨酸脱羧酶mRNA分泌, 且上述作用迷走神经切断所抑制。而Fukumoto等^[17]研究发现, 胃泌素可直接刺激胃内Ghrelin的释放, 同时给予胃泌素和Ghrelin在胃酸分泌中起协同促进作用。

2.3 Ghrelin与黏膜保护的关系 各种生物感染、理化刺激、药物、应激等因素均可导致胃肠道黏膜急慢性损伤。研究发现Ghrelin不仅有促进胃酸分泌、促进胃肠动力等作用, 同时也是一种胃黏膜保护剂。胃黏膜保护是一个多因素参与的复杂过程, 其中比较重要的是环氧酶-前列腺素系统、抗氧化应激系统、NO系统等。具体如下。

2.3.1 Ghrelin与环氧酶-前列腺素: Brzozowski等^[18]研究发现Ghrelin可剂量依赖性的增加胃酸分泌、胃黏膜血流量及黏膜PGE₂的表达, 明显减少MPO的活性和MDA浓度。GHS-R拮抗剂和环氧酶(Cyclooxygenase, COX)抑制剂均降低Ghrelin的保护作用, 后者给予PGE₂类似物后可恢复Ghrelin的保护作用, 提示Ghrelin的作用机制与环氧酶-前列腺素系统(COX-PG)紧密相关。

2.3.2 Ghrelin与氧化应激: 胃黏膜损伤及溃疡最常见的原因因*H. pylori*感染与服用非甾体抗炎药。*H. pylori*在其定植的过程中可诱导强大的炎症反应, 产生大量的活性氧^[19,20], 且非甾体抗炎药引起的胃黏膜损伤的发病机制中, 氧自由基也发挥了重要的作用^[21]。许多研究认为Ghrelin最显著的胃黏膜保护作用应该是其抗氧化作用。El Eter等^[22]报告外周应用Ghrelin后血清LDH和局部组织的TNF- α 水平均显著降低, 同时可通过减少溃疡形成、组织充血、细胞炎症渗出和血管渗透性, 从而减少胃黏膜损伤。同时可见硫代巴比妥酸反应产物(TBARS)的减少和GSH的增加, 这表明Ghrelin具有抗氧化活性, 同时体外研

究发现Ghrelin亦可抑制ROS的生成。

2.3.3 Ghrelin与NO系统和神经系统的关系: Konturek等^[23]研究发现Ghrelin可明显加快胃肠道炎症的愈合, 同时相应增加局部黏膜的iNOS和COX-2表达。Slomiany等^[24]研究发现Ghrelin可改变*H. pylori*导致的胃黏膜细胞凋亡, 抑制胃黏膜iNOS活化, 促进cNOS表达。Brzozowski等^[25]研究发现Ghrelin可明显增加胃黏膜血流量、黏膜NO浓度、血浆Ghrelin和胃泌素水平从而促进胃酸分泌和抑制乙醇和应激引起的病变, 而这种作用及影响取决于迷走神经活动和NO系统。

2.3.4 Ghrelin与生长激素和胰岛素样生长因子-1: Ceranowicz等^[26]研究表明Ghrelin促进慢性胃溃疡愈合作用是通过释放内源性生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)来介导的。他们对乙酸诱导慢性胃十二指肠炎症或溃疡的研究发现, 给予Ghrelin后可增加小鼠血清GH和IGF-1水平, 同时增加胃黏膜细胞的增殖、胃黏膜血流量和胃和十二指肠溃疡愈合率。

2.3.5 Ghrelin与其他: Slomiany等^[27]研究认为Ghrelin黏膜保护作用涉及NO和PGE2合成的增加, 并有显著上调细胞内磷脂酶2(cPLA2)的活化和花生四烯酸(AA)释放, 而L-精氨酸抑制上述作用。Fahim等^[28]发现Ghrelin可以通过调节细胞增生促进阿霉素诱导的小鼠的黏膜损伤。

2.4 Ghrelin与胃肠动力的关系 Ghrelin与胃动素(motilin)相仿, 其中有36%的氨基酸序列相同, 而受体有50%与Motilin受体相同^[29]。Ghrelin对胃肠道动力的调节作用不容忽视, 他能加强胃体收缩, 加速胃排空, 促进小肠和结肠推进运动, 缩短肠道转运时间, 诱发消化间期移行性复合运动(MMC)III相提前出现, 缩短MMC发生周期。研究表明, 通过室旁核微量注射药物, Ghrelin可增加下丘脑NPY的表达, 而NPY1受体及CRF1受体拮抗剂可阻断Ghrelin的促胃肠动力作用^[30]。另外研究发现在迷走传入神经元上分布有Ghrelin受体, 这可能是Ghrelin信号和迷走传入神经活动相互作用的基础^[31-33]。而Ghrelin直接刺激胃肠内在神经通路和辣椒素敏感性传入神经元而促进胃的排空。迷走神经切断术或大剂量辣椒素阻断胃的迷走神经传入纤维, Ghrelin所引起的摄食增加、生长激素分泌增多、激活NPY能神经元和GHR神经元对胃黏膜损伤的保护作用等也被阻断^[34-36]。同时胃肠壁内神经丛和平滑肌对各种化学物质具有广泛的敏感性。除乙酰胆

碱、去甲肾上腺素等神经递质外, 一些胃肠肽类激素和胺, 都可直接作用于平滑肌上的受体或通过神经介导调节平滑肌的运动。Xu等^[37,38]对豚鼠的应用RT-PCR发现胃动素、生长素和生长素受体转录在肌间神经丛和体外培养肌间神经元, 从而直接表明Ghrelin可以发挥激活肠神经系统调节胃肠运动。潜在的Ghrelin及其受体激动剂被用来作为新的促动力类药物实验性的用于治疗糖尿病、神经性或特发性胃轻瘫, 化疗引起的消化不良, 术后肠梗阻或阿片类药物引起的肠道功能障碍和慢性特发性便秘等^[39]。

2.5 Ghrelin与消化系肿瘤的关系 除上述生理作用外, Ghrelin在肿瘤的发生、发展过程中也起重要作用, 部分原因在于他的促生长激素释放功能, 生长激素被认为能增加癌的发病率^[40]。大量研究显示^[41], 许多肿瘤组织和癌细胞株中表达Ghrelin和GHS-R, 如中枢神经系统的垂体瘤、消化系的胃癌、胃神经内分泌细胞增生和肠癌等。Wang等^[42]研究发现, 在人类不同部位胃肠道肿瘤中均有Ghrelin受体表达, 其表达水平可能与器官类型、组织分级、肿瘤淋巴结转移阶段和营养状况有关。推测Ghrelin-GHS-R系统参与消化系肿瘤的发生发展过程。有学者^[43-45]用免疫组织化学的方法发现Ghrelin在胃癌、食管癌中的表达较正常组织明显减少, 并随肿瘤的浸润深度的加深Ghrelin逐渐表达降低, 在胃癌组织中Ghrelin和受体GHSR-1a结合激活PKC-MAKP-ERK和IP3-Akt通路, 促进胃癌细胞的增殖和侵袭。提示Ghrelin表达降低促进胃癌的发展可作为预测胃癌恶性程度和预后的参考指标, 并可能称为一个潜在的治疗靶点^[46]。

3 结论

在越来越多的胃肠道系统中发现Ghrelin及其受体的分布和表达, 提示Ghrelin在胃肠系统中具有广泛的调节作用, 甚至参与了很多胃肠系统疾病的病理生理过程, 但其影响机制及相互作用的过程有待进一步的研究^[47]。Ghrelin的这些生物学效应有望为消化系肿瘤、胃肠动力疾病、胃肠道炎症等病变的诊疗提供新的思路^[48,49], 具有广阔的应用前景。

4 参考文献

- 1 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660 [PMID: 10604470 DOI: 10.1038/45230]

■应用要点

目前Ghrelin的研究尚处于基础阶段, 只有少部分涉及临床应用的研究, 争议较广泛, 但综合各研究结果, Ghrelin在促进胃肠动力方面有更广阔的前景。

■名词解释

Ghrelin: 生长激素促分泌素受体的内源性配体, 与受体结合后产生广泛的生物学效应, 可刺激生长激素分泌、调节能量代谢等作用。
生长素酰基转移酶: 人Ghrelin的分子结构与胃动素十分相似, 主要有两种分子存在形式, 即N端第3位丝氨酸残基的辛酰基化(AG)和非辛酰基化(DAG), 这种修饰酶最近被确定和命名为生长素酰基转移酶。

- 2 van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-457 [PMID: 15180951 DOI: 10.1210/er.2002-0029]
- 3 Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Salvatori R, Castaño JP, Kineman RD, Luque RM. Metabolic regulation of ghrelin O-acyl transferase (GOAT) expression in the mouse hypothalamus, pituitary, and stomach. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 317: 154-160 [PMID: 20035826 DOI: 10.1016/j.mce.2009.12.023]
- 4 Ohgusu H, Takahashi T, Kojima M. Enzymatic characterization of GOAT, ghrelin O-acyltransferase. *Methods Enzymol* 2012; 514: 147-163 [PMID: 22975052]
- 5 Lim CT, Kola B, Grossman A, Korbonits M. The expression of ghrelin O-acyltransferase (GOAT) in human tissues. *Endocr J* 2011; 58: 707-710 [PMID: 21646729 DOI: 10.1507/endocrj.K11E-117]
- 6 Kitazawa T, Nakamura T, Saeki A, Teraoka H, Hiraga T, Kaiya H. Molecular identification of ghrelin receptor (GHS-R1a) and its functional role in the gastrointestinal tract of the guinea-pig. *Peptides* 2011; 32: 1876-1886 [PMID: 21843569 DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.026]
- 7 Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-490 [PMID: 16847081 DOI: 10.1128/CMR.00054-05]
- 8 Nweneka CV, Prentice AM. *Helicobacter pylori* infection and circulating ghrelin levels - a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 7 [PMID: 21269467 DOI: 10.1186/1471-230X-11-7]
- 9 Zub-Pokrowiecka A, Rembiasz K, Konturek SJ, Budzynski A, Konturek PC, Budzynski P. Ghrelin in diseases of the gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit* 2010; 16: CR493-CR500 [PMID: 20885354]
- 10 Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1711-1720 [PMID: 16086706 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41492.x]
- 11 Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6327-6333 [PMID: 19009647 DOI: 10.3748/wjg.14.6327]
- 12 Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1622-1627 [PMID: 21940353]
- 13 Lee ES, Yoon YS, Park CY, Kim HS, Um TH, Baik HW, Jang EJ, Lee S, Park HS, Oh SW. Eradication of *Helicobacter pylori* increases ghrelin mRNA expression in the gastric mucosa. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 265-271 [PMID: 20119581 DOI: 10.3346/jkms.2010.25.2.265]
- 14 Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, Ishino Y, Watanabe E, Shiiya T, Ueno H, Hoshino H, Satoh K, Sugano K. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol* 2006; 41: 954-961 [PMID: 17096064 DOI: 10.1007/s00535-006-1880-4]
- 15 Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 905-908 [PMID: 11027567 DOI: 10.1006/bbrc.2000.3568]
- 16 Yakabi K, Kawashima J, Kato S. Ghrelin and gastric acid secretion. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6334-6338 [PMID: 19009648 DOI: 10.3748/wjg.14.6334]
- 17 Fukumoto K, Nakahara K, Katayama T, Miyazatao M, Kangawa K, Murakami N. Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 60-63 [PMID: 18611393 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.114]
- 18 Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z, Pajdo R, Drozdowicz D, Kwiecien S, Burnat G, Konturek SJ, Pawlik WW. Prostaglandin/cyclooxygenase pathway in ghrelin-induced gastroprotection against ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 477-487 [PMID: 16868036 DOI: 10.1124/jpet.106.105932]
- 19 Wang G, Olczak A, Forsberg LS, Maier RJ. Oxidative stress-induced peptidoglycan deacetylase in *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 2009; 284: 6790-6800 [PMID: 19147492 DOI: 10.1074/jbc.M808071200]
- 20 Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 122-125 [PMID: 21373264 DOI: 10.3164/jcbs.10-16GFR]
- 21 Murata Y, Matsui H, Hirano KI, Kondo Y, Yanaka A, Nakahara A, Tanaka N, Muto H. Autofluorescence in indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats. *J Gastroenterol* 2000; 35: 510-517 [PMID: 10905358 DOI: 10.1007/s005350070073]
- 22 El Eter E, Al Tuwaijiri A, Hagar H, Arafa M. In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1791-1799 [PMID: 17914952 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04696.x]
- 23 Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, Burnat G, Gaca P, Kwiecien S, Pajdo R, Konturek SJ. Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role of nitric oxide and sensory nerves. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 41-47 [PMID: 19617644]
- 24 Slomiany BL, Slomiany A. Role of constitutive nitric oxide synthase S-nitrosylation in *Helicobacter pylori*-induced gastric mucosal cell apoptosis: effect of ghrelin. *Inflammopharmacology* 2010; 18: 233-240 [PMID: 20596895 DOI: 10.1007/s10787-010-0051-7]
- 25 Brzozowski T, Konturek PC, Drozdowicz D, Konturek SJ, Pawlik M, Sliwowski Z, Pawlik WW, Hahn EG. Role of central and peripheral ghrelin in the mechanism of gastric mucosal defence. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 45-62 [PMID: 16259727 DOI: 10.1163/156856005774423971]
- 26 Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Sendur R, Cieszkowski J, Ceranowicz D, Pawlik WW, Kuwahara A, Kato I, Konturek PC. Treatment with ghrelin accelerates the healing of acetic acid-induced gastric and duodenal ulcers in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 87-98 [PMID: 19439811]
- 27 Slomiany BL, Slomiany A. Involvement of constitutive nitric oxide synthase in ghrelin-induced cytosolic phospholipase A(2) activation in gastric mucosal cell protection against ethanol cytotoxicity. *Inflammopharmacology* 2009; 17: 245-253 [PMID: 19757089 DOI: 10.1007/s10787-009-0013-0]
- 28 Fahim MA, Kataya H, El-Kharrag R, Amer DA, al-Ramadi B, Karam SM. Ghrelin attenuates gastroin-

- testinal epithelial damage induced by doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3836-3841 [PMID: 21987627 DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3836]
- 29 Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept* 2010; 2010 [PMID: 20798893]
- 30 Tebbe JJ, Mronga S, Tebbe CG, Ortmann E, Arnold R, Schäfer MK. Ghrelin-induced stimulation of colonic propulsion is dependent on hypothalamic neuropeptide Y1- and corticotrophin-releasing factor 1 receptor activation. *J Neuroendocrinol* 2005; 17: 570-576 [PMID: 16101895 DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.01340.x]
- 31 Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345 [PMID: 11159873 DOI: 10.1053/gast.2001.22158]
- 32 Ochi M, Tominaga K, Tanaka F, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats. *Life Sci* 2008; 82: 862-868 [PMID: 18343456 DOI: 10.1016/j.lfs.2008.01.020]
- 33 Date Y. Ghrelin and the vagus nerve. *Methods Enzymol* 2012; 514: 261-269 [PMID: 22975058]
- 34 Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Kwiecień S, Drozdowicz D, Bielanski W, Pajdo R, Ptak A, Nikiforuk A, Pawlik WW, Hahn EG. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage. *Regul Pept* 2004; 120: 39-51 [PMID: 15177919 DOI: 10.1016/j.regpep.2004.02.010]
- 35 Nakamura T, Onaga T, Kitazawa T. Ghrelin stimulates gastric motility of the guinea pig through activation of a capsaicin-sensitive neural pathway: in vivo and in vitro functional studies. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 446-452, e107 [PMID: 19840269]
- 36 Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. *Peptides* 2011; 32: 2348-2351 [PMID: 21835213 DOI: 10.1016/j.peptides.2011.07.020]
- 37 Xu L, Depoortere I, Tomasetto C, Zandecki M, Tang M, Timmermans JP, Peeters TL. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept* 2005; 124: 119-125 [PMID: 15544849]
- 38 Yang CG, Wang WG, Yan J, Fei J, Wang ZG, Zheng Q. Gastric motility in ghrelin receptor knockout mice. *Mol Med Report* 2012 Oct 29. [Epub ahead of print][PMID: 23128468 DOI: 10.3892/mmr.2012.1157]
- 39 Greenwood-Van Meerveld B, Kriegsman M, Nelson R. Ghrelin as a target for gastrointestinal motility disorders. *Peptides* 2011; 32: 2352-2356 [PMID: 21453735 DOI: 10.1016/j.peptides.2011.03.014]
- 40 Chopin L, Walpole C, Seim I, Cunningham P, Murray R, Whiteside E, Josh P, Herington A. Ghrelin and cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 65-69 [PMID: 21616120 DOI: 10.1016/j.mce.2011.04.013]
- 41 Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887 [PMID: 11158061 DOI: 10.1210/jc.86.2.881]
- 42 Wang Z, Wang W, Qiu W, Fan Y, Zhao J, Wang Y, Zheng Q. Involvement of ghrelin-growth hormone secretagogue receptor system in pathoclinical profiles of digestive system cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2007; 39: 992-998 [PMID: 18064392 DOI: 10.1111/j.1745-7270.2007.00360.x]
- 43 Mottershead M, Karteris E, Barclay JY, Suortamo S, Newbold M, Randeva H, Nwokolo CU. Immunohistochemical and quantitative mRNA assessment of ghrelin expression in gastric and oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 405-409 [PMID: 16751299 DOI: 10.1136/jcp.2006.038356]
- 44 Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Fujimiya M, Inui A. Ghrelin and gastrointestinal movement. *Methods Enzymol* 2012; 514: 289-301 [PMID: 22975060]
- 45 Tian PY, Fan XM. The proliferative effects of ghrelin on human gastric cancer AGS cells. *J Dig Dis* 2012; 13: 453-458 [PMID: 22908970 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00616.x]
- 46 Nikolopoulos D, Theocharis S, Kouraklis G. Ghrelin: a potential therapeutic target for cancer. *Regul Pept* 2010; 163: 7-17 [PMID: 20382189 DOI: 10.1016/j.regpep.2010.03.011]
- 47 Jeffery P, McDonald V, Tippet E, McGuckin M. Ghrelin in gastrointestinal disease. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 35-43 [PMID: 21458525 DOI: 10.1016/j.mce.2011.03.002]
- 48 Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 197-202 [PMID: 22385874 DOI: 10.1016/j.ejim.2011.12.001]
- 49 Deboer MD. Use of ghrelin as a treatment for inflammatory bowel disease: mechanistic considerations. *Int J Pept* 2011; 2011: 189242 [PMID: 21845198]

同行评价

对于Ghrelin的研究处于基础阶段,且分泌及受体作用范围广泛,单独应用于胃肠道的临床研究较少,应在基础研究的基础上更加注重临床应用前景的表述。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

