

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 6 月 8 日 第 31 卷 第 11 期 (Volume 31 Number 11)



11 / 2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

文献综述

- 431 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望
田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李煜

基础研究

- 438 血清Mg7-Ag检测联合ME-NBI对诊断高危胃低级别上皮内瘤变的临床价值
郭淦华, 张剑杰, 叶淑云, 应旭卿
- 446 附子理中丸治疗肠结核作用机制的网络药理学研究
苏敏, 钱纯, 张贞, 姜思宇, 李菁, 李云豪, 周辉

临床实践

- 456 术前Th1/Th2、TNF- α 、ALB与老年胃癌根治术后肺部感染关系及预测效能
吴伶俐, 汤莉
- 464 瞬时弹性成像技术对原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎的鉴别及与肝脏纤维化程度、肝功能的相关性研究
张兆辉, 庄轶超, 杨文宪
- 470 仑伐替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的疗效及对血清Ki-67、PCNA、GP73、GPC-3水平的影响
胡邵宁, 朱书渊, 魏燕斌

消 息

- 455 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
463 《世界华人消化杂志》栏目设置
469 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

刘文天, 教授, 主任医师, 博士生导师, 天津医科大学总医院消化科, 中华医学会肠外肠内营养学会委员, 中华医学会消化疾病学分会第八届常务委员, 中国介入医师协会消化内镜分会委员, 中国消化医师协会天津市分会副会长, 中华医学会消化内镜学分会食管学组委员, 《中华消化杂志》编委, 《世界华人消化杂志》编委. 承担天津市市科委重点科研项目, 天津市卫计委重点科研项目, 获得天津市科技进步三等奖, 国家专利1项. 开展消化道早期肿瘤诊治及肿瘤表观遗传学方面的研究.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



REVIEW

- 431 Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy
Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M

BASIC RESEARCH

- 438 Clinical value of serum Mg7-Ag detection combined with magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosis of high-risk gastric low-grade intraepithelial neoplasia
Guo GH, Zhang JJ, Ye SY, Ying XQ
- 446 Network pharmacology based research of mechanism of Fuzi Lizhong pills for treatment of intestinal tuberculosis
Su M, Qian C, Zhang Z, Jiang SY, Li J, Li YH, Zhou H

CLINICAL PRACTICE

- 456 Relationship of preoperative Th1/Th2 ratio, TNF- α , and ALB with pulmonary infection in elderly patients after radical surgery for gastric cancer and predictive efficacy of a nomogram based on these factors
Wu LL, Tang L
- 464 Correlation of Fibroscan parameter with degree of liver fibrosis and liver function and its value for differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis
Zhang ZH, Zhuang YC, Yang WX
- 470 Lenvatinib in combination with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of mid-late stage hepatocellular carcinoma: Efficacy and impact on serum Ki-67, PCNA, GP73, and GPC-3 levels
Hu SN, Zhu SY, Wei YB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 11 June 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望

田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李 熲

田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 天津第五中心医院消化内科 天津市 300450

李熲, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

田家庚, 医师, 研究方向为消化系统疾病.

基金项目: 天津市卫生健康委员会科技项目, No. TJWJ2021MS01.

作者贡献分布: 此综述写作部分由田家庚和刘欣培完成; 相关文献支持及理论分析由张军鹏与张宝芹完成; 审校及修改由李熲与孙光斌完成.

通讯作者: 李熲, 主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化内科. 865987216@qq.com

收稿日期: 2023-04-11

修回日期: 2023-05-07

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-06-08

Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy

Jia-Geng Tian, Xin-Pei Liu, Bao-Qin Zhang, Jun-Peng Zhang, Guang-Bin Sun, Man Li

Jia-Geng Tian, Xin-Pei Liu, Bao-Qin Zhang, Jun-Peng Zhang, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjing 300450, China

Man Li, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Supported by: Tianjin Health Commission Science and Technology Project, No. TJWJ2021MS01.

Corresponding author: Man Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjing 300211, China. 865987216@qq.com

Received: 2023-04-11

Revised: 2023-05-07

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-06-08

Abstract

In Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), the most obvious symptoms occur in the respiratory and digestive systems, posing a serious threat to the health of patients. Decreased appetite is the most common digestive system symptom and is an important predictor of mortality. A large number of patients have decreased appetite after infection and do not show obvious organic disease characteristics. Currently, no drugs can directly alleviate such symptom. In order to reduce the number of severe and critically ill patients and decrease the hospitalization rate, it is very important to understand the pathogenic mechanism of appetite loss caused by COVID-19 and manage such symptom. Ghrelin is a key gastric hormone that has anti-inflammatory, neuroprotective, and antidepressant effects. In this paper, we will review the progress in the understanding of the mechanism of appetite loss associated with COVID-19, and introduce a potential therapeutic drug, ghrelin.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COVID-19; Appetite; Ghrelin; Neuroinflammation; Gut peptides

Citation: Tian JG, Liu XP, Zhang BQ, Zhang JP, Sun GB, Li M. Mechanism of gastrointestinal injury in COVID-19 and potential use of ghrelin therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(11): 431-437

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/431.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i11.431>

摘要

呼吸系统和消化系统在新型冠状病毒感染中症状最为明显, 严重威胁着患者的健康. 其中食欲下降是消化系统新型冠状病毒感染最常见的症状, 同时是新型冠状病毒感染死亡率的重要预测因素. 现大量患者在新型冠状病毒感染后出现食欲下降, 且并未表现出

明显的器质性病变特征, 目前没有药物能直接减轻症状. 新型冠状病毒传染性高, 致病性强, 为降低重症、危重症患者的发病率, 减少新型冠状病毒的住院率, 了解其导致食欲下降的致病机制以及治疗新型冠状病毒感染相关性食欲下降至关重要. 胃饥饿素是胃内分泌促进食欲的关键激素, 具有抗炎, 神经保护, 抗抑郁等多重作用. 本篇论文将阐述新型冠状病毒感染相关性食欲下降机制的研究进展, 并介绍一种符合现研究机制的具有治疗潜力的药物—胃饥饿素.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒; 食欲下降; 胃饥饿素; 神经炎症; 胃肠道

核心提要: 食欲下降是新冠病毒感染常见的症状. 炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生物生态轴的破坏和心理异常是食欲下降的主要原因. 胃饥饿素能促进食欲, 具有独特靶向中枢的抗炎和抗抑郁的作用, 这能应对新冠病毒导致的食欲异常.

文献来源: 田家庚, 刘欣培, 张宝芹, 张军鹏, 孙光斌, 李煜. 新型冠状病毒胃肠道损伤机制研究及胃饥饿素治疗展望. 世界华人消化杂志 2023; 31(11): 431-437

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i11/431.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i11.431>

0 引言

新型冠状病毒感染经过全球流行, 已成为全世界卫生健康的最大威胁. 新型冠状病毒具有极强的感染率和致病性, 能在多器官中造成损伤. 其中呼吸道和胃肠道是新型冠状病毒感染症状最明显的器官. 根据文献报道, 胃肠道最常见的症状分别是食欲下降(21%-34.8%)、恶心或呕吐(7%-26.4%)、腹泻(9%-33.7%)^[1,2]. 现在大量患者出现新型冠状病毒感染相关性食欲下降, 以老年、基础疾病多及重症的患者为著, 严重威胁生命健康. 并且其中大部分并未表现出明显器质性异常. 最新流行病学的调查已经发现, 新型冠状病毒一方面可以直接使宿主产生食欲下降^[3], 另一方面可以加重本身存在厌食的症状, 增加重症率和住院率^[4-6]. 在新型冠状病毒感染后, 血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme-2, ACE-2)通路的激活使胰岛素分泌、葡萄糖转运、脂肪分布受损的发生^[7], 机体的能量代谢进而出现严重紊乱. 当患者出现食欲下降之后, 能量的供需问题将进一步加重, 随之产生糖代谢紊乱、糖尿病加重、电解质紊乱、低蛋白血症、脂肪调控异常、免疫力的进一步下降或者其他严重的新型冠状病毒感染症状. 食欲下降是新型

冠状病毒感染死亡率的重要预测因素, 是威胁患者生命安全的关键^[8,9]. 新型冠状病毒感染迅速, 为降低重症、危重症患者的发病率, 减少新型冠状病毒的住院率, 有效治疗新型冠状病毒感染相关性食欲下降十分值得进一步研究. 本篇综述将着重讲述新型冠状病毒感染导致食欲下降的机制研究进展, 并介绍符合现研究逻辑的一种具有治疗潜力药物.

1 新型冠状病毒感染相关性食欲下降机制的研究进展

下丘脑是人类的食欲的控制中枢, 机体可以通过各种能量代谢、神经和激素的调节反馈以协调维持正常的摄食功能. 因此能直接或间接影响下丘脑及其代谢调节过程的因素均可能导致食欲的改变. 当前研究与新型冠状病毒关系最为密切的因素包括炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生物生态轴的破坏和心理状态异常的影响. 新型冠状病毒可以通过直接或间接的炎症反应导致中枢发生炎症损伤影响食欲. 脑-肠轴主要包括神经调节和激素调节两部分. 神经中枢与消化系统沟通的所有激素和小分子蛋白被统称为脑-肠肽, 这类小分子物质可以调节食欲; 同时, 神经中枢和消化系统的神经网络, 包括中枢神经、肠神经、植物神经在内的相互调节过程, 也属于脑-肠轴. 最近随着研究的深入, 微生物也成为脑-肠轴的一部分, 肠道内微生物分泌的各种物质可以直接或间接的影响神经中枢. 自新型冠状病毒流行以来, 焦虑、抑郁等心理状态异常以及其他相关疾病在大量发生. 伴随而来的是多种功能性疾病, 食欲下降是其中最为明显的症状.

1.1 炎症的损伤 新型冠状病毒感染可以导致神经系统的炎症性损伤, 使大脑调节稳态机制失衡. 这一过程会导致食欲下降、周身不适、抑郁和体力下降等, 这些被称为感染后病态行为^[10]. 新型冠状病毒感染对中枢神经系统的短期和长期影响研究虽然尚不充分, 但其基本特点表现已经有了部分数据报道. 在2020年的一项回顾性多中心研究中, 中枢神经系统(24.8%)疾病的发病率大于周围神经系统(8.9%). 其中最常见的症状是味觉、嗅觉和听力丧失, 目前认为炎症因子的破坏是主要因素. 味觉及嗅觉功能的减退均直接或间接的影响摄食功能. 食欲下降虽然属于消化系统症状, 但其控制中枢位于下丘脑, 与味觉、嗅觉的功能区毗邻同属于中枢神经系统^[11].

新型冠状病毒可以在宿主的不同系统或器官中通过激活自身免疫, 产生炎症因子风暴. 这导致循环中的促炎细胞因子和趋化因子水平升高. 目前已经确认新型冠状病毒感染可以使血液中包含白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和粒细胞集落刺激因子等炎症因子的水平升高^[12]. 新型冠

状病毒引起的细胞因子风暴可以直接穿越血脑屏障,也可以增加血脑屏障通透性,使更多的炎症介质直接进入大脑。被破坏的血脑屏障还可使新型冠状病毒和部分免疫细胞渗入大脑,最终完成对神经元细胞、内皮细胞、神经胶质细胞的炎症性激活,引起或加剧急慢性神经炎症反应^[13]。新型冠状病毒除了通过循环炎症,还可以直接进入神经系统造成炎症发生和神经破坏。新型冠状病毒能通过刺突蛋白-1结合到宿主细胞上的ACE-2进入神经细胞,然后通过细胞的胞吐和胞吞作用穿过突触间隙,进入轴突后再通过微管运输到达神经元细胞^[14]。新型冠状病毒不但可以直接进入神经细胞,其产生刺突蛋白还可以从病毒上脱落破坏神经细胞。Rhea等^[15]经动物实验验证,通过荧光标记刺突蛋白-1,证实了其可以直接通过血脑屏障,并直接分布于脑实质的各个区域。刺突蛋白1是新型冠状病毒感染诱导各系统发生炎症的重要因素。刺突蛋白1与ACE-2结合,通过直接提高氧化应激信号通路增加炎症损伤,并且可以由caspase-3途径直接诱导的细胞凋亡级联反应,最终达到神经变性的结局,以达到破坏靶器官或组织功能的作用^[16]。而神经系统炎症损伤最常见、最早出现的症状即为食欲的改变^[17,18]。临床观察发现由感染引起的中枢炎症是导致食欲下降的重要因素^[19]。在动物实验中,无论是大鼠还是小鼠在中枢给药炎症因子IL-1 β 或TNF- α 都会引起食物和水摄入量减少,细菌脂蛋白动物中枢给药的实验中也证实神经炎症会引起食欲的改变^[20]。

1.2 脑-肠-微生态的改变 新型冠状病毒可以通过ACE-2进入宿主细胞,而消化系统富含该受体,这为病毒提供了一个重要入口^[21]。因此,新型冠状病毒可以直接生存于宿主的消化系统内,并诱发炎症反应。这种炎症损伤可能会影响各种胃肠激素的分泌。当下新型冠状病毒引起甲状腺激素、性激素的研究已有报道,而脑肠肽分泌异常的相关数据及研究仍显不足。其中比较多的报道集中于脑肠肽中的以5-羟色胺、色氨酸为主的神经递质,这些神经递质由肽能神经末梢释放的神经递质经由轴-树突或突触前轴实现神经细胞间传递。而关于新型冠状病毒感染后的微生态变化研究日益增多,微生态在新型冠状病毒感染后失衡引起越来越多的关注。

5-羟色胺是一种肠粘膜内的嗜铬细胞分泌合成的一种神经递质。50年前就有系统性的理论提出了5-羟色胺在控制食欲方面的关键作用,其下丘脑中5-羟色胺的高表达与饱腹感明确相关^[22],而在后续的研究中发现过高或过低的表达都会导致食欲的下降^[23]。其在血液中95%的5-羟色胺都由消化系统分泌,而新型冠状病毒感染可以导致宿主的血浆5-羟色胺水平升高^[24]。此外,5-羟色胺还参与人类味觉信号的处理。在动物模型中,5-羟色

胺通过抑制第一阶段的嗅觉信号输入,降低嗅觉灵敏度^[25]。味觉和嗅觉丧失是新型冠状病毒感染的常见临床表现,这也许与5-羟色胺的高表达有关^[26]。在丧失味觉及嗅觉后,患者的食欲会继发性的下降。

色氨酸是一种必需氨基酸,它在许多代谢功能中至关重要,尤其在摄食中枢起着重要的调节作用^[27]。色氨酸拥有4种代谢途径,其中犬尿氨酸分解途径与炎症反应直接相关。炎症反应会诱导色氨酸增加犬尿氨酸途径代谢,犬尿氨酸代谢产物可以协调免疫反应,以降低炎症水平。根据研究发现,新型冠状病毒感染会导致色氨酸的代谢异常,同时犬尿氨酸/色氨酸值可以预测新型冠状病毒感染的重症率^[28,29]。色氨酸代谢的功能异常可能是导致食欲下降的另一因素^[27]。除了这些神经递质和小分子蛋白外,新型冠状病毒诱导炎症免疫反应产生的肿瘤坏死因子、白细胞介素、一氧化氮等都有着直接抑制食欲的作用。

微生物群的改变同样被认为是食欲下降的重要原因。据报道,新型冠状病毒的患者的益生菌减少甚至耗尽,同时致病菌增加,并最终出现肠道菌群失调^[30,31]。一项研究临床菌群测序的研究发现,具有免疫调节能力的普拉梭菌、双歧杆菌等益生菌在新型冠状病毒感染后明显下降,并且在疾病痊愈后30 d仍未得到恢复^[31]。目前食欲与肠道微生态的关系仍未有明确的理论解释。不过研究已经证实,肠道微生态的改变可以改变食欲,这也许与微生物分泌的消化酶、细菌衍生激素对迷走神经信号传导的调节,以及间接的影响宿主分泌的细胞因子、抗体、激素和营养成分的变化有关^[32]。同时肠道微生态的失衡可以直接影响胃饥饿素作用,根除幽门螺杆菌的患者肠道微生态的改变显著降低了胃饥饿素的分泌^[33]。而在高脂饮食等其他模型中也表现出了肠道微生态变化引起了胃饥饿素的分泌降低^[34]。肠道微生物群的代谢产物短链脂肪酸中的丙酸盐或丁酸盐可以直接通过竞争抑制胃饥饿素受体从而调控胃饥饿素的作用^[35]。其他研究中肠道微生态失衡后发生的氧化应激反应、硫化氢、以及肠道致病菌产生的胞外囊泡均能影响胃饥饿素的分泌^[36-38]。

1.3 社会压力影响与心理疾病 现代医学发现,食欲与心理疾病、情绪变化息息相关,焦虑、抑郁等疾病往往与食欲改变共同发病^[6,39,40]。感染新型冠状病毒会使社交、工作、生活发生不良的转变,这些不良的社会压力可能是导致心理疾病发生的诱因。除此之外,急性感染本身可以通过炎症反应破坏情绪中枢诱导焦虑、抑郁状态的发生^[41]。Mazza等^[42]在住院治疗后的患者中,对402名新冠感染的成年人进行了1 mo的精神症状随访。该项问卷中55.7%的患者出现了精神问题,其中28%被诊断为创伤

性应激障碍, 31%被诊断为抑郁症, 42%被诊断为焦虑症, 40%被诊断为失眠, 且与全身免疫炎症指数(循环中中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的数值)直接相关, 表明了新型冠状病毒感染可以诱发心理疾病的发生。而Chauvet-Gelinier等^[43]调查了全法国的厌食症患者的住院数据, 发现新型冠状病毒感染加重厌食症的症状, 增加了心理疾病评分并提升了自残行为的发生率。Schlegl等^[40]则利用量表随访了新冠住院治疗食欲异常的患者, 其中70%的患者出现了心理状态的异常, 大部分患者表现出焦虑、抑郁的情绪状态。这进一步证明了新型冠状病毒感染诱导心理疾病并与食欲下降有关。

2 胃饥饿素

2.1 促进食欲的激素 胃饥饿素一种由28个氨基酸组成的激素, 通过与下丘脑胃饥饿素受体结合发挥其促进食欲的作用。它主要由胃内的X/A样细胞分泌, 通过循环在多个器官组织中发挥作用, 同时是唯一一种可刺激食欲的外周组织产生并作用于中枢刺激食欲的激素^[44]。胃饥饿素在胃内分泌后, 通过循环系统进入血脑屏障, 从神经中枢中与神经细胞突触中的胃饥饿素受体结合, 在中脑边缘奖励系统中增加信号传导以加强食欲。研究表明^[45], 无论是腹腔注射内给药或灌胃给药, 胃饥饿素都能够明显改善食欲和营养状况, 而缺乏胃饥饿素会导致厌食症的发生^[46]。一项新型冠状病毒疫情前后的对比横断面研究发现, 胃饥饿素在疫情后发生了明显下降^[47]。胃饥饿素的分泌在炎症感染的影响下会发生分泌下降, 这可能与炎症影响了细胞内mTOR通路和细胞自噬有关^[48]。新型冠状病毒广泛的在胃肠道广泛存在, 并诱导着炎症发生, 可伴有腹泻、消化不良等多种症状。其中发生的炎症可能是导致胃饥饿素分泌下降的原因。胃饥饿素由于其性质的不稳定, 无法直接用作药物治疗。其多种受体激动剂/类似物同样可以以额外增加食欲的方式刺激食物摄入, 目前已经广泛应用于胃大部切除术后食欲下降, 糖尿病相关性厌食, 癌症恶病质等多种食欲下降和营养不良性疾病^[49]。

2.2 对抗新型冠状病毒相关炎症 胃饥饿素最初因为其对接摄食中枢的作用而命名, 在后续的研究中发现其有着独特的抗炎作用。胃饥饿素能有效降低动物实验中结肠炎、脓毒血症、肝损伤、脑损伤等多个损伤模型中的TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的血浆水平^[50-53]。NOD2通路是调节核因子 κ B活性的上游通路, 其将信号传递给受体蛋白以激活NF- κ B。胃饥饿素可以通过调节NOD2通路的表达来抑制NF- κ B活性^[54]。胃饥饿素可以调节中性粒细胞的免疫功能和直接减少免疫细胞减少炎症因子分泌以保护组织和器官免受氧化应激(reactive oxygen

species, ROS)损伤^[55,56]。新型冠状病毒感染中ROS损伤系统是诱发宿主损伤最主要的机制之一, 而外源性胃饥饿素可以增加线粒体数量, 并通过Nrf2通路调节ROS过量产生甚至直接抑制ROS减少氧化应激^[57,58]。同时, 神经系统中的胃饥饿素受体是最多的, 产生的效应是最明显的, 甚至可以逆转多种神经病变及损伤^[59,60]。胃饥饿素在新型冠状病毒诱导的全身炎症反应和中枢炎症损伤可能有很好的抑制作用。

2.3 调节胃肠肽 新型冠状病毒感染能增加全身5-羟色胺的表达, 并通过下丘脑中5-羟色胺增多导致了食欲下降。Howell^[61]在动物实验中验证了食欲环路中5-羟色胺与胃饥饿素的关系, 5-羟色胺抑制了胃饥饿素对食欲的刺激作用。而相对的, 一种胃饥饿素增强剂(rikunshito)在体外实验中也证明可以通过抵消5-羟色胺受体介导的Ca²⁺信号传导, 从而拮抗弓状核神经元中5-羟色胺导致食欲下降的作用^[62]。临床中, 化疗导致的厌食症同样是5-羟色胺及其受体高表达导致的胃饥饿素分泌下降, 而通过外源性补充胃饥饿素能有效改善化疗导致厌食症症状^[63]。因此补充胃饥饿素可以有效抵消高5-羟色胺相关的食欲抑制。

2.4 对抗情绪的异常 随着光遗传学的发展, 现在已经证实了胃饥饿是奖赏神经回路的重要因素。作用于这条环路的包括胃饥饿在内的多种因素都会影响食欲, 而食欲环路中的海马体和杏仁核同时是情绪神经环路中的一部分。焦虑、抑郁等症状也被发现与食欲密切相关, 并可以随着病情程度进展而变化。根据流行病学的研究发现, 胃饥饿素分泌的减少与抑郁发生有关^[64]。2022年最新研究也证实了病理性焦虑患者的胃饥饿素的分泌水平明显下降^[65]。胃饥饿素有着直接对抗焦虑、抑郁的作用。胃饥饿素给药可以预防小鼠因社会压力模型引起类似的抑郁和焦虑样行为表现, 而缺乏胃饥饿素受体的小鼠模型更容易发生病态情绪行为^[66]。神经细胞轴突、树突的发生, 形成密集的神经网络是维持神经中枢正常功能调节的关键。越来越多证据证实胃饥饿素是海马神经发生关键调节因子^[67]。新型冠状病毒的流行增加了焦虑、抑郁的流行, 焦虑、抑郁等心理问题可以导致食欲异常, 而胃饥饿素可能是其中最重要的解药。

3 结论

新型冠状病毒在全球肆虐流行已3年有余, 严重威胁着全球的生命健康安全, 增加了全球的医疗负担。新型冠状病毒经几次变异后, 传染性高、致病性强、特效药及疫苗研制困难。在变异毒株流行期间极易发生医疗挤兑, 大量重症患者无法得到有效救治。如果能降低住院率、重症率, 增加居家治疗的可能, 那么能有效减少医疗资

源的浪费, 并能保证更多的患者能得到有效救治。新型冠状病毒感染是影响多器官、多组织的感染性疾病, 在消化系统中以食欲下降为主要表现。新型冠状病毒感染可以导致正常的能量代谢功能障碍, 发热、机体免疫、电解质紊乱、低蛋白血症、脂肪利用障碍等因素进一步加剧了患者对于能量及营养摄入的需求。在机体稳态失调的情况下加重了基础疾病、免疫功能的失调和炎症反应的失衡, 最终使基础情况差的患者发展成重症甚至威胁生命。

新型冠状病毒感染导致炎症损伤食欲中枢, 脑-肠-微生物生态轴的破坏和心理疾病影响食欲是导致食欲下降的主要原因。新型冠状病毒可以通过不同途径破坏血脑屏障, 使炎症因子进入神经中枢。甚至其本身可以直接进入神经细胞或者以脱落刺突蛋白的方式进入血脑屏障直接破坏神经系统, 导致神经炎症, 影响正常的摄食功能。其次, 新型冠状病毒可以通过影响神经递质5-羟色胺和色氨酸的分泌改变摄食功能。在微生态的研究中发现, 新型冠状病毒感染破坏了微生态益生菌和致病菌的平衡, 但其机制及原理有待进一步研究。最后, 新型冠状病毒通过社会影响和自身的炎症反应致使情绪中枢发生异常, 表现为焦虑、抑郁等多种病理状态, 并直接影响正常的进食能力。胃饥饿素及其类似物已在多个国家进行实验并应用与临床。表现出良好的促进食欲能力, 广泛应用于肿瘤、胃瘫、胃大切术后以及多种慢性消耗性疾病相关性食欲下降。胃饥饿素在近些年的研究发现了其抗炎作用, 这能很好应对新型冠状病毒导致的神经炎症。同时, 国内外的研究均发现胃饥饿素对焦虑、抑郁等心理疾病的预防治疗作用。胃饥饿素受体广泛存在于神经系统, 尤其是食欲控制中枢, 可以直接通过其受体影响细胞的功能。

本文聚焦了新型冠状病毒感染后的食欲下降, 并针对其机制的现有研究进行分析。针对新型冠状病毒相关的消化不良, 胃饥饿素具有靶向明确、机制理论充分、副作用少的优点。具有广阔的研究前景应用于临床, 减少新型冠状病毒对人民生命健康安全的威胁。

4 参考文献

- 1 Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, Shen L, Chan WW. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* 2020; 159: 765-767.e2 [PMID: 32333911 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.045]
- 2 Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 667-678 [PMID: 32405603 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6]

- 3 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-1069 [PMID: 32031570 DOI: 10.1001/jama.2020.1585]
- 4 Haripersad YV, Kannegiesser-Bailey M, Morton K, Skeldon S, Shipton N, Edwards K, Newton R, Newell A, Stevenson PG, Martin AC. Outbreak of anorexia nervosa admissions during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2021; 106: e15 [PMID: 32709684 DOI: 10.1136/archdischild-2020-319868]
- 5 Agostino H, Burstein B, Moubayed D, Taddeo D, Grady R, Vyver E, Dimitropoulos G, Dominic A, Coelho JS. Trends in the Incidence of New-Onset Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa Among Youth During the COVID-19 Pandemic in Canada. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2137395 [PMID: 34874405 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37395]
- 6 J Devoe D, Han A, Anderson A, Katzman DK, Patten SB, Soumbasis A, Flanagan J, Paslakis G, Vyver E, Marcoux G, Dimitropoulos G. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. *Int J Eat Disord* 2023; 56: 5-25 [PMID: 35384016 DOI: 10.1002/eat.23704]
- 7 Cao X, Song LN, Yang JK. ACE2 and energy metabolism: the connection between COVID-19 and chronic metabolic disorders. *Clin Sci (Lond)* 2021; 135: 535-554 [PMID: 33533405 DOI: 10.1042/CS20200752]
- 8 Alizadehsani R, Alizadeh Sani Z, Behjati M, Roshanzamir Z, Hussain S, Abedini N, Hasanzadeh F, Khosravi A, Shoeibi A, Roshanzamir M, Moradnejad P, Nahavandi S, Khozeimeh F, Zare A, Panahiazar M, Acharya UR, Islam SMS. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93: 2307-2320 [PMID: 33247599 DOI: 10.1002/jmv.26699]
- 9 Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, Xiong Y, Cheng Z, Gao S, Liang K, Luo M, Chen T, Song S, Ma Z, Chen X, Zheng R, Cao Q, Wang F, Zhang Y. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e4208-e4213 [PMID: 32173725 DOI: 10.1093/cid/ciaa270]
- 10 Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 28 [PMID: 25698933 DOI: 10.3389/fncel.2015.00028]
- 11 Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Pandey M, Pathak A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci* 2020; 41: 3437-3470 [PMID: 33089477 DOI: 10.1007/s10072-020-04801-y]
- 12 Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75: 1564-1581 [PMID: 32396996 DOI: 10.1111/all.14364]
- 13 Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 623-635 [PMID: 22903150 DOI: 10.1038/nri3265]
- 14 Zubair AS, McAlpine IS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1018-1027 [PMID: 32469387 DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065]
- 15 Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, Holden SJ, Raber J, Banks WA, Erickson MA. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci* 2021; 24: 368-378 [PMID: 33328624 DOI: 10.1038/s41593-020-00771-8]

- 16 Aktas O, Smorodchenko A, Brocke S, Infante-Duarte C, Schulze Topphoff U, Vogt J, Prozorovski T, Meier S, Osmanova V, Pohl E, Bechmann I, Nitsch R, Zipp F. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. *Neuron* 2005; 46: 421-432 [PMID: 15882642 DOI: 10.1016/j.neuron.2005.03.018]
- 17 Aviello G, Cristiano C, Luckman SM, D'Agostino G. Brain control of appetite during sickness. *Br J Pharmacol* 2021; 178: 2096-2110 [PMID: 32627171 DOI: 10.1111/bph.15189]
- 18 O'Callaghan JP, Miller DB. Neuroinflammation disorders exacerbated by environmental stressors. *Metabolism* 2019; 100S: 153951 [PMID: 31610852 DOI: 10.1016/j.metabol.2019.153951]
- 19 Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience* 2009; 158: 1062-1073 [PMID: 18706982 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.031]
- 20 Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56 [PMID: 18073775 DOI: 10.1038/nrn2297]
- 21 Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112: 383-388 [PMID: 32343593 DOI: 10.17235/reed.2020.7137/2020]
- 22 Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 201-213 [PMID: 15777190 DOI: 10.2174/1389450053174550]
- 23 Aguilera A, Selgas R, Codoceo R, Bajo A. Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 810-816 [PMID: 11216590]
- 24 Ha S, Jin B, Clemmensen B, Park P, Mahboob S, Gladwill V, Lovely FM, Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Verma S, Ro S. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut* 2021; 70: 2015-2017 [PMID: 33402416 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323542]
- 25 Gaudry Q. Serotonergic Modulation of Olfaction in Rodents and Insects. *Yale J Biol Med* 2018; 91: 23-32 [PMID: 29599654]
- 26 Gautier JF, Ravussin Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 848 [PMID: 32237199 DOI: 10.1002/oby.22809]
- 27 Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2008; 94: 121-135 [PMID: 18164737 DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.11.037]
- 28 Shen T, Wang T. Metabolic Reprogramming in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34768906 DOI: 10.3390/ijms222111475]
- 29 Michaelis S, Zelzer S, Schnedl WJ, Baranyi A, Meinitzer A, Enko D. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 2022; 525: 29-33 [PMID: 34902346 DOI: 10.1016/j.cca.2021.12.005]
- 30 Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 4-7 [PMID: 33273261 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062]
- 31 Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, Chung AC, Cheung CP, Tso EY, Fung KS, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DS, Chow KM, Ng SSS, Li TC, Ng RW, Yip TC, Wong GL, Chan FK, Wong CK, Chan PK, Ng SC. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698-706 [PMID: 33431578 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020]
- 32 Seitz J, Dahmen B, Keller L, Herpertz-Dahlmann B. Gut Feelings: How Microbiota Might Impact the Development and Course of Anorexia Nervosa. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 33126427 DOI: 10.3390/nu12113295]
- 33 Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Helicobacter pylori Eradication Therapy Affect the Gut Microbiota and Ghrelin Levels. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 712908 [PMID: 34458288 DOI: 10.3389/fmed.2021.712908]
- 34 Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One* 2012; 7: e39748 [PMID: 22768116 DOI: 10.1371/journal.pone.0039748]
- 35 Torres-Fuentes C, Golubeva AV, Zhdanov AV, Wallace S, Arboleya S, Papkovsky DB, Aidy SE, Ross P, Roy BL, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF, Schellekens H. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling. *FASEB J* 2019; 33: 13546-13559 [PMID: 31545915 DOI: 10.1096/fj.201901433R]
- 36 Mani BK, Osborne-Lawrence S, Metzger N, Zigman JM. Lowering oxidative stress in ghrelin cells stimulates ghrelin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 319: E330-E337 [PMID: 32543942 DOI: 10.1152/ajpendo.00119.2020]
- 37 McGavigan AK, O'Hara HC, Amin A, Kinsey-Jones J, Spreckley E, Alamshah A, Agahi A, Banks K, France R, Hyberg G, Wong C, Bewick GA, Gardiner JV, Lehmann A, Martin NM, Ghatei MA, Bloom SR, Murphy KG. L-cysteine suppresses ghrelin and reduces appetite in rodents and humans. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 447-455 [PMID: 25219528 DOI: 10.1038/ijo.2014.172]
- 38 Slade E, Williams L, Gagnon J. Hydrogen sulfide suppresses ghrelin secretion in vitro and delays postprandial ghrelin secretion while reducing appetite in mice. *Physiol Rep* 2018; 6: e13870 [PMID: 30294900 DOI: 10.14814/phy2.13870]
- 39 Monteleone AM, Cascino G, Marciello F, Abbate-Daga G, Baiano M, Balestrieri M, Barone E, Bertelli S, Carpinello B, Castellini G, Corrivetti G, De Giorgi S, Favaro A, Gramaglia C, Marzola E, Meneguzzo P, Monaco F, Oriani MG, Pinna F, Rania M, Redaelli CA, Renna C, Ricca V, Salvo P, Baldissera E, Segura-Garcia C, Todisco P, Volpe U, Zeppegno P, Monteleone P. Risk and resilience factors for specific and general psychopathology worsening in people with Eating Disorders during COVID-19 pandemic: a retrospective Italian multicentre study. *Eat Weight Disord* 2021; 26: 2443-2452 [PMID: 33426630 DOI: 10.1007/s40519-020-01097-x]
- 40 Schlegl S, Maier J, Meule A, Voderholzer U. Eating disorders in times of the COVID-19 pandemic-Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1791-1800 [PMID: 32841413 DOI: 10.1002/eat.23374]
- 41 Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020; 107: 234-256 [PMID: 32553197 DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002]
- 42 Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 594-600 [PMID: 32738287 DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037]
- 43 Chauvet-Gelinier JC, Roussot A, Vergès B, Petit JM, Jollant F, Quantin C. Hospitalizations for Anorexia Nervosa during the COVID-19 Pandemic in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 36013026 DOI: 10.3390/jcm11164787]
- 44 Schalla MA, Stengel A. The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30037011 DOI: 10.3390/ijms19072117]
- 45 Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver* 2013; 7: 505-512 [PMID: 24073306 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.5.505]
- 46 Berner LA, Brown TA, Lavender JM, Lopez E, Wierenga CE, Kaye WH. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 497: 110320 [PMID: 30395874 DOI: 10.1016/

- j.mce.2018.10.018]
- 47 Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, Li X, Weng Z, Huang J, Wang X, Liu S. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 839895 [PMID: 35392135 DOI: 10.3389/fendo.2022.839895]
 - 48 Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, Kishida T, Fukuda Y, Sugisaki Y, Sakamoto C. Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2121-2127 [PMID: 15554990 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30291]
 - 49 Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: R1-R3 [PMID: 12824869 DOI: 10.1530/eje.0.149r001]
 - 50 Wu R, Dong W, Zhou M, Zhang F, Marini CP, Ravikumar TS, Wang P. Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 805-813 [PMID: 17626913 DOI: 10.1164/rccm.200604-511OC]
 - 51 Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1707-1720 [PMID: 16697735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.041]
 - 52 Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yeğen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides* 2008; 29: 1231-1240 [PMID: 18395937 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.02.012]
 - 53 Li Y, Hai J, Li L, Chen X, Peng H, Cao M, Zhang Q. Administration of ghrelin improves inflammation, oxidative stress, and apoptosis during and after non-alcoholic fatty liver disease development. *Endocrine* 2013; 43: 376-386 [PMID: 22843123 DOI: 10.1007/s12020-012-9761-5]
 - 54 Peng Z, Zhu Y, Zhang Y, Wilhelmsen K, Jia C, Jin J, Xue Q, Feng X, Zhang F, Yu B. Effects of ghrelin on pulmonary NOD2 mRNA expression and NF- κ B activation when protects against acute lung injury in rats challenged with cecal ligation and puncture. *Int Immunopharmacol* 2012; 13: 440-445 [PMID: 22575870 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.04.006]
 - 55 Kasimay O, Işeri SO, Barlas A, Bangir D, Yeğen C, Arbak S, Yeğen BC. Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepatol Res* 2006; 36: 11-19 [PMID: 16877038 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.06.009]
 - 56 Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66 [PMID: 15232612 DOI: 10.1172/JCI21134]
 - 57 Ishii N, Tsubouchi H, Miura A, Yanagi S, Ueno H, Shiomi K, Nakazato M. Ghrelin alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy by reducing oxidative stress and enhancing mitochondrial anti-oxidant functions in mice. *Eur J Pharmacol* 2018; 819: 35-42 [PMID: 29154935 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.024]
 - 58 Jiang LJ, Zhang SM, Li CW, Tang JY, Che FY, Lu YC. Roles of the Nrf2/HO-1 pathway in the anti-oxidative stress response to ischemia-reperfusion brain injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1532-1540 [PMID: 28429353]
 - 59 Kamei J, Hayashi S, Sakai A, Nakanishi Y, Kai M, Ikegami M, Ikeda H. Rikkunshito prevents paclitaxel-induced peripheral neuropathy through the suppression of the nuclear factor kappa B (NF κ B) phosphorylation in spinal cord of mice. *PLoS One* 2017; 12: e0171819 [PMID: 28182729 DOI: 10.1371/journal.pone.0171819]
 - 60 Fields D, Miranpuri S, Miranpuri G, Resnick D. The multifunctional and multi-system influence of Ghrelin in the treatment of diabetic and spinal cord injury induced Neuropathy. *Ann Neurosci* 2011; 18: 118-122 [PMID: 25205937 DOI: 10.5214/ans.0972.7531.1118309]
 - 61 Howell E, Baumgartner HM, Zallar LJ, Selva JA, Engel L, Currie PJ. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) and 5-Hydroxytryptamine 2c (5-HT(2c)) Receptor Agonists in the Ventral Tegmental Area (VTA) Inhibit Ghrelin-Stimulated Appetitive Reward. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30791361 DOI: 10.3390/ijms20040889]
 - 62 Arai T, Maejima Y, Muroya S, Yada T. Rikkunshito and isoliquritigenin counteract 5-HT-induced 2C receptor-mediated activation of pro-opiomelanocortin neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neuropeptides* 2013; 47: 225-230 [PMID: 23756052 DOI: 10.1016/j.npep.2013.05.004]
 - 63 Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, Ohnishi S, Sakamoto N, Hosono H, Asaka M. Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1401-1405 [PMID: 23995649 DOI: 10.1248/bpb.b13-00364]
 - 64 Naufel MF, Pedroso AP, Oyama LM, Telles MM, Hachul H, Ribeiro EB. Preliminary evidence of acylated ghrelin association with depression severity in postmenopausal women. *Sci Rep* 2021; 11: 5319 [PMID: 33674672 DOI: 10.1038/s41598-021-84431-2]
 - 65 Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Riedel-Heller S, Witte AV, Villringer A, Kluge M. Serum ghrelin is positively associated with physiological anxiety but negatively associated with pathological anxiety in humans: Data from a large community-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2022; 140: 105728 [PMID: 35305404 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105728]
 - 66 Huang HJ, Chen XR, Han QQ, Wang J, Pilot A, Yu R, Liu Q, Li B, Wu GC, Wang YQ, Yu J. The protective effects of Ghrelin/GHSR on hippocampal neurogenesis in CUMS mice. *Neuropharmacology* 2019; 155: 31-43 [PMID: 31103617 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.013]
 - 67 Davies JS. Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitam Horm* 2022; 118: 337-367 [PMID: 35180932 DOI: 10.1016/bs.vh.2021.12.003]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

