

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.006

Ghrelin 对改善心衰大鼠左室功能紊乱的作用研究 *

王 磊^{1,2} 胡沙沙¹ 郭菲菲¹ 孙向荣¹ 韩晓华¹ 公衍玲³ 刘 虹⁴ 杨 南⁴ 徐 璐^{1,△}

(1 青岛大学医学院病理生理学教研室 山东 青岛 266021; 2 平邑县人民医院 山东 临沂 273300;

3 青岛科技大学化工学院 山东 青岛 266042; 4 青岛市立医院 山东 青岛 266011)

摘要 目的:慢性心力衰竭(CHF)患者终末期阶段常发生左室(LV)重塑和心脏性恶病质,有研究称 Ghrelin 可能对 CHF LV 功能和能量代谢产生保护作用。本文旨在探讨 Ghrelin 对 CHF 大鼠 LV 功能紊乱和心源性恶病质的作用。**方法**:建立左冠状动脉结扎术和假手术组,手术后 4 周,给予大鼠 Ghrelin 或生理盐水 3 周。用超声心动图和心脏导管术监测结果。**结果**:与给予安慰剂组相比,用 Ghrelin 治疗的 CHF 和假手术组,血浆 GH 和胰岛素样生长因子 1 明显升高($t=1.49, t=0.71, P<0.05$)。与 Sham-Placebo 组相比,CHF-Placebo 组大鼠体重明显减轻($t=2.18, P<0.05$)。然而与 CHF-Placebo 组相比,CHF-Ghrelin 组大鼠,体重($t=3.89, P<0.05$),心输出量($t=3.28, P<0.05$),LV dP/dtmax($t=3.90, P<0.05$)明显增加。Ghrelin 增加了 CHF 大鼠心脏舒张压,抑制 LV 扩大,增加 LV 缩短分数。**结论**:长期注射 Ghrelin 可改善 CHF 大鼠 LV 功能紊乱,减缓 LV 重构和心脏性恶病质的发展,有望为 CHF 的治疗提供新的途径和方法。

关键词:慢性心力衰竭;Ghrelin;左室功能紊乱

中图分类号:Q95-3; R541.61 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2014)31-6022-06

The Effects of Ghrelin on Left Ventricular Dysfunction Improving in Rats with Heart Failure*

WANG Lei^{1,2}, HU Sha-sha¹, GUO Fei-fei¹, SUN Xiang-rong¹, HAN Xiao-hua¹, GONG Yan-ling³, LIU Hong⁴, YANG Nan⁴, XU Luo^{1,△}

(1 Dept. of Pathophysiology, Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266021, China; 2 Pingyi People's Hospital, Linyi, Shandong, 273300, China; 3 College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao, Shandong, 266042, China; 4 Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, 266011, China)

ABSTRACT **Objective**: Chronic heart failure (CHF) patients in end-stage often appear left ventricular (LV) remodeling and cardiac cachexia. It is reported that ghrelin had protecting effect on CHF LV function and energy metabolism. The purpose of this study is to explore the effects of ghrelin on LV dysfunction and cardiac cachexia in CHF rats. **Methods**: Ligation of the left coronary artery or sham operation was performed; 4 weeks after surgery, ghrelin (100 mg/kg SC BID) or saline was administered for 3 weeks. Echocardiography and cardiac catheterization were performed. **Results**: Serum GH and insulin-like growth factor-1 were significantly higher in both CHF and sham rats treated with ghrelin than in those given placebo ($P<0.05$ for both). CHF rats given placebo showed an impaired increase in body weight compared with sham rats given placebo ($P<0.05$). CHF rats treated with ghrelin, however, showed a significantly greater increase in body weight than those given placebo (110 % versus 13 %, $P<0.05$). They showed significantly higher cardiac output ($P<0.05$) and LV dP/dtmax ($P<0.05$) than CHF rats given placebo. Ghrelin increased diastolic thickness of the noninfarcted posterior wall, inhibited LV enlargement, and increased LV fractional shortening in CHF rats. **Conclusion**: Chronic administration of ghrelin can improve LV dysfunction and slow down the development of LV remodeling and cardiac cachexia in rats with CHF. Ghrelin is expected to become a new method for the treatment of CHF.

Key words: Chronic heart failure; Ghrelin; Left ventricular dysfunction

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R541.61 **Document code**: A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6022-06

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31071014;81100260;81270460;81300281);山东省医药卫生科技发展计划项目(2013WS0263);青岛市科技局项目(13-1-4-170-jch)

作者简介:王磊(1984-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:心律失常调控研究,电话:0532-82991713, E-mail: 279973738@qq.com

△通讯作者:徐璐, E-mail: xu.luo@163.com

(收稿日期:2014-03-19 接受日期:2014-04-15)

前言

在慢性心力衰竭(CHF)病人的终末期阶段会发生左室重塑和心脏性恶病质^[1,2],生长激素(GH)和胰岛素样生长因子1(IGF-1)对骨骼和心肌的生长及能量代谢有重要作用^[3,4]。早期研究表明给予GH对CHF病人的心脏结构和功能产生有利作用^[5-7],也有报道表明GH的不同作用^[8,9]。CHF恶病质病人的血清GH水平增加,而IGF-1水平不变或减少^[10,11]。这些发现表明GH/IGF-1轴可能与左室功能紊乱和恶病质的形成有关。

Ghrelin是从胃中分离出来的GH释放肽,是GH促分泌受体的内源性配体^[12]。GH/IGF-1对血流动力学和合成代谢有作用,因此推测Ghrelin可能通过GH依赖机制对CHF LV功能和能量代谢产生有利作用。同样的,Ghrelin可能通过GH依赖机制产生直接的心血管代谢作用。Ghrelin受体(GHS-R) mRNA不仅存在于下丘脑和垂体,在心脏和血管也存在^[13],GHS-R的激活可以防止垂体切除大鼠心肌的缺血再灌注损伤^[14],静脉注射Ghrelin可使健康者动脉压降低,心输出量增加^[13],Ghrelin通过促进进食^[15]可导致肥胖^[16]。这些发现提高了Ghrelin对CHF恶病质产生有利作用的可能性。

本研究通过建立CHF大鼠模型,皮下注射ghrelin等方法,探讨Ghrelin对CHF大鼠LV功能紊乱和心源性恶病质的作用,为CHF的治疗提供新的研究方向。

1 材料和方法

1.1 CHF模型建立

通过左冠状动脉结扎术造成体重200到240g的雄性Wistar大鼠心肌梗塞^[17]。对照组大鼠进行假手术包括胸廓打开和心脏暴露但不进行冠状动脉结扎术。存活的大鼠正常进食水。冠状动脉结扎术后48h死亡率为33%,4周之后死亡率为15%。手术后4周,31只梗死大鼠随机分为2组,给予Ghrelin(n=16)或安慰剂(n=15)3周。同样的,26只假手术大鼠随机给予Ghrelin(n=13)或安慰剂(n=13)。

1.2 Ghrelin调控

手术后四周,给CHF大鼠和假手术组大鼠皮下注射Ghrelin或生理盐水。

1.3 超声心动图研究

给予Ghrelin前和给予3周后都进行超声检查。

1.4 血流动力学研究

在用Ghrelin或安慰剂治疗3周后进行血流动力学测试。戊巴比妥钠麻醉后,用酰基乙烯导管插入右股骨动脉和右心室。血流动力学变化用连接记录仪的压力传感器监测。将微压计导管放入左心室,测量心输出量。

在测量完后,从股骨动脉抽血测量GH和IGF-1。测量LV梗死面积比例^[17]。仅把左室梗死面积>25%的大鼠作为本次研究的CHF模型。测腓肠肌的重量,通过磷酸测量法测量其蛋白内容物,以评估4组胫骨肌肉长度和体重的比率(n=5/组)。

1.5 组织学检查

LV心肌用10%甲醛固定。分别从4组中各取出大鼠作比较(n=5 each),取未受感染心肌的三个横断面,从顶点开始切。

石蜡包埋,通过伊红染色来评估心肌肥大,马森三色评估间质纤维化。用400倍镜测量横切面的肌纤维直径^[18]。评估每个横切面的40个细胞。取每只大鼠的3个横切面和每个切面的20个视野后用电脑合成数字图像进行分析。

1.6 激素测定

血清GH用放射免疫分析药盒测定。血清IGF-1用酶免疫试剂盒测定。

1.7 Ghrelin的急性血流动力学作用

测量假手术组大鼠,CHF大鼠,先天性侏儒大鼠,GH基因缺陷大鼠静脉注射Ghrelin或安慰剂后急性血流动力学改变(n=5/组)。

1.8 离体的肌细胞收缩功能

通过胶原酶消化从正常大鼠的LV分离出成熟心肌细胞(n=6)以测量Ghrelin对心肌细胞收缩是否有直接作用^[19]。从CHF大鼠未受感染的LV区域也分离出心肌细胞,接受3周的Ghrelin或安慰剂治疗以测量Ghrelin对心肌收缩功能的慢性作用。用高速CCD相机每4ms测一次心肌细胞的收缩性,用NIH图像软件处理。心肌细胞用0.5 Hz,7 ms脉冲刺激。

1.9 统计学分析

所有数据均用mean±S.D.表示,多样本均数的比较采用单因素方差分析(ANOVA),两样本均数的比较采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ghrelin对生长功能和体重的影响

在两个CHF组中有中到大面积的梗死范围,而两组的平均梗死面积是相似的(表1)。与用安慰剂(Placebo)治疗相比,用Ghrelin治疗的CHF组和假手术组血清GH和IGF-1水平明显增加(t=1.49, t=0.71, P<0.05, Figure 1)。与Sham-Placebo组相比,CHF-Placebo组大鼠体重减轻(t=2.18, P<0.05, 图2)。然而,与CHF-Placebo相比,CHF-Ghrelin组体重增加更明显(t=3.89, P<0.05)。与用安慰剂治疗相比,用Ghrelin治疗后胫骨长度明显增加(t=3.21, t=2.90, P<0.05)(表1)。与Sham-Placebo组相比,Sham-Ghrelin组LV重量/胫骨长度明显增加(t=3.46, P<0.05)。与CHF-Placebo组相比,CHF-Ghrelin组RV重量/胫骨长度明显降低(t=5.47, P<0.05)。与Sham-Placebo组相比,CHF-Placebo组腓肠肌重量与胫骨长度的比,肌肉蛋白含量与胫骨长度的比是明显降低的(t=9.19, t=10.75, P<0.05),表明在CHF模型中存在恶病质。然而,与给予安慰剂相比,用Ghrelin治疗的CHF组大鼠各项指标都是增加的。

2.2 Ghrelin对血流动力学的作用

与CHF-Placebo组相比,CHF-Ghrelin,大鼠心率,平均动脉压,右心室收缩压,右心房平均压都降低(t=2.09, t=0.62, t=2.42, t=2.14, P>0.05),但这些改变无统计学意义(表2)。与CHF-Placebo组相比,CHF-Ghrelin组心输出量, LV dP/dt max明显增加(t=2.40, t=2.62, P<0.05)(图3),而LV舒张末期压, LV dP/dt min, 全身血管阻力都明显降低(t=3.40, t=2.20, t=4.22, P<0.05)(表2, 图3)。

2.3 Ghrelin对LV形态功能的影响

表 1 动物特征($\bar{x} \pm SD$)Table 1 Characterization of the Animals($\bar{x} \pm SD$)

	Sham-Placebo (n = 13)	Sham-Ghrelin (n = 13)	CHF-Placebo (n = 15)	CHF-Ghrelin (n = 16)
Infarct size, %	...	...	37± 6	36± 7
Body weight, g	...	...	37± 6	36± 7
Baseline	285± 12	291± 17	241± 24*	245± 23*
After treatment	315± 13†	338± 16†‡	249± 33*	270± 32*†‡
Tibial length, mm	40.9± 1.3	42.6± 1.4†	40.3± 1.9	42.3± 2.0†
LV wt/body wt, g/kg	1.80± 0.10	1.94± 0.09	2.23± 0.15	2.28± 0.25
RV wt/body wt, g/kg	0.54± 0.05	0.56± 0.06	1.47± 0.32*	0.96± 0.31*†
RV wt/tibial length, mg/mm	4.2± 0.4	4.5± 0.6	8.9± 1.5*	6.0± 1.5*†
Gastrocnemius muscle wt/tibial length, mg/mm	41± 1	43± 2	28± 5*	35± 4*†
Gastrocnemius muscle protein/tibial length, mg/mm	6.8± 0.2	7.3± 0.3	4.5± 0.8*	5.7± 0.4*†

注:与假手术组相比, *P<0.05;与安慰剂组相比, †P<0.05;与基底组相比, ‡P<0.05。

Notes: *P<0.05 vs respective sham group; †P<0.05 vs respective placebo group; ‡P<0.05 vs baseline.

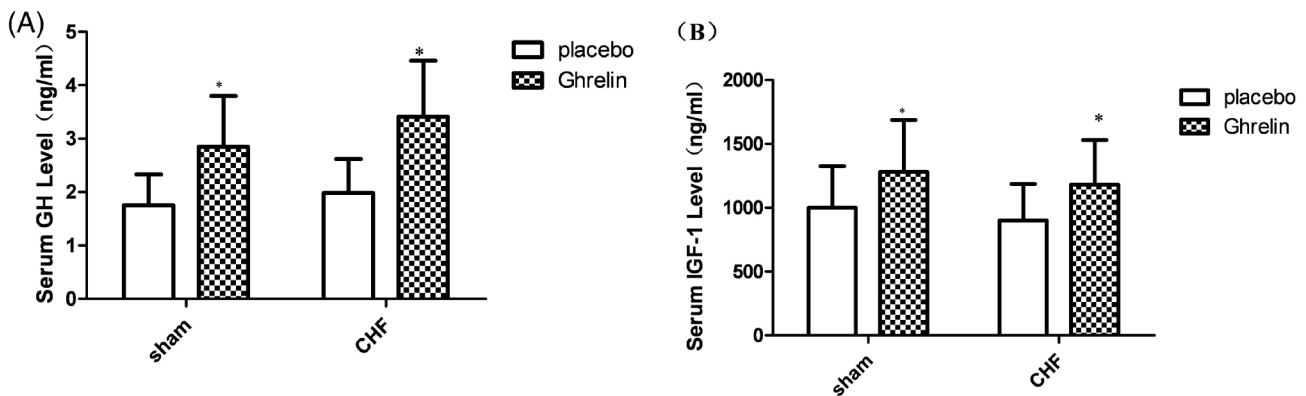


图 1 Ghrelin 对血浆 GH 和 IGF-1 水平影响

Fig. 1 The effect of ghrelin on circulating GH and IGF-1

注:(A)ghrelin 对血浆 GH 水平影响;(B)ghrelin 对血浆 IGF-1 水平影响。与安慰剂组相比, *P<0.05。

Notes:(A)The effect of ghrelin on circulating GH; (B) The effect of ghrelin on circulating IGF-1. *P<0.05 vs respective placebo group.

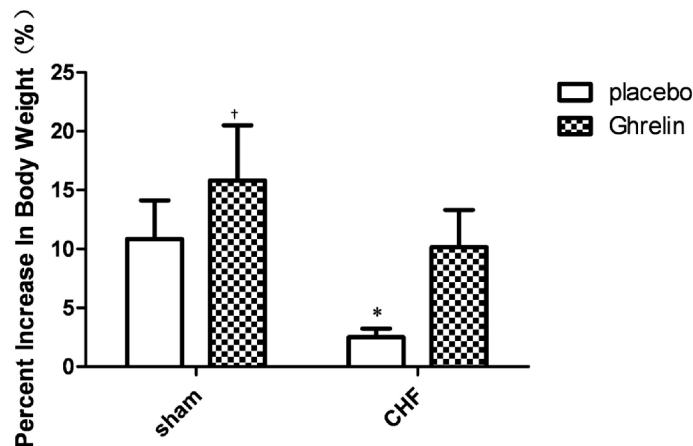


图 2 Ghrelin 对 CHF 和假手术组大鼠体重影响

Fig. 2 Effects of ghrelin on relative changes in body weight in CHF and sham rats

注:与安慰剂组相比, †P<0.05;与假手术组相比, *P<0.05。

Notes: *P<0.05 vs sham group; †P<0.05 vs placebo group.

表 2 Ghrelin 对血流动力学的影响($\bar{x} \pm SD$)Table 2 Effects of Ghrelin on Hemodynamic Parameters($\bar{x} \pm SD$)

	Sham-Placebo (n = 13)	Sham-Ghrelin (n = 13)	CHF-Placebo (n = 15)	CHF-Ghrelin (n = 16)
Heart rate,bpm	415 $\pm$ 38	397 $\pm$ 30	424 $\pm$ 30	399 $\pm$ 36
Mean arterial pressure, mm Hg	121 $\pm$ 8	116 $\pm$ 7	105 $\pm$ 10*	103 $\pm$ 8*
LV systolic pressure, mm Hg	133 $\pm$ 9	131 $\pm$ 10	111 $\pm$ 15*	107 $\pm$ 14*
LV end-diastolic pressure,	7 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1	16 $\pm$ 5*	11 $\pm$ 3*†
RV systolic pressure, mm Hg	35 $\pm$ 4	36 $\pm$ 65	67 $\pm$ 12*	57 $\pm$ 11*
Right atrial pressure, mm Hg	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2*	2 $\pm$ 1
LV dP/dt, mm Hg/s	-4892 $\pm$ 563	-5277 $\pm$ 790	-3557 $\pm$ 663*	-4527 $\pm$ 617*†

注: *P<0.05, 与假手术组相比; †P<0.05, 与安慰剂组相比。

Note: *P<0.05 vs respective sham group; †P<0.05 vs respective placebo group.

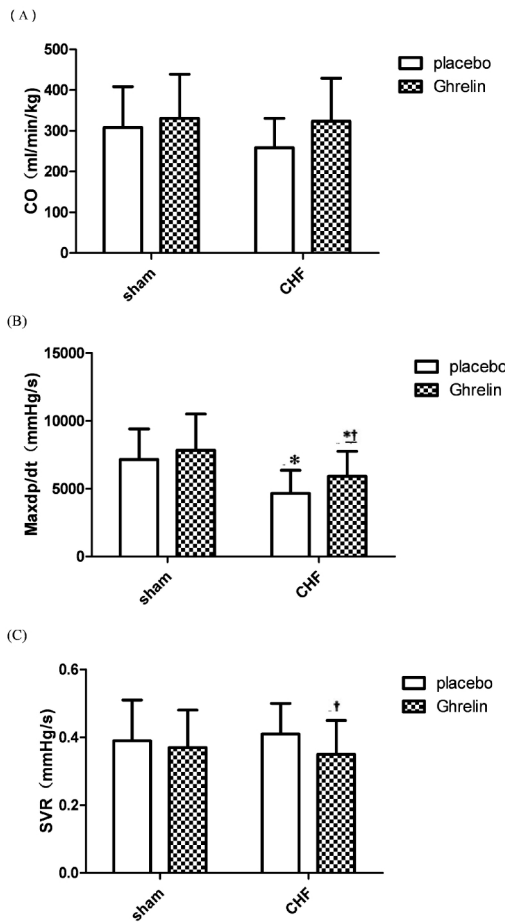


图 3 Ghrelin 对 CHF 和假手术组大鼠血流动力学影响

Fig. 3 Effects of ghrelin on hemodynamic parameters in CHF and sham rats

注: (A)CO 代表心输出量; (B)最大 dp/dt; (C)血管阻力。与假手术组相比, *P<0.05; 与安慰剂组相比, †P<0.05。

(A) CO indicates cardiac output; (B) Max dp/dt; (C) systemic vascular resistance. *P<0.05 vs sham group; †P<0.05 vs placebo group.

Ghrelin 治疗后, CHF-Ghrelin 组和 Sham-Ghrelin 组大鼠非梗死后壁的舒张压厚度明显增加($t=2.73, t=2.84, P<0.05$)(图 4)。CHF-Ghrelin 组大鼠 LV 舒张末期期内径减少, 而 CHF-Placebo 组增加。因此, 与 CHF-Placebo 组相比, CHF-Ghrelin 组大鼠 LV 收缩和舒张末期压明显降低($t=3.60, t=3.91, P<0.05$)(表 3)。CHF-Ghrelin 组大鼠 LV 缩短明显增加($t=3.60, P<0.05$), 而 CHF-Placebo 大鼠 LV 缩短减少($t=2.14, <0.05$)(图 4)。

05)(图 4)。

2.4 组织学分析

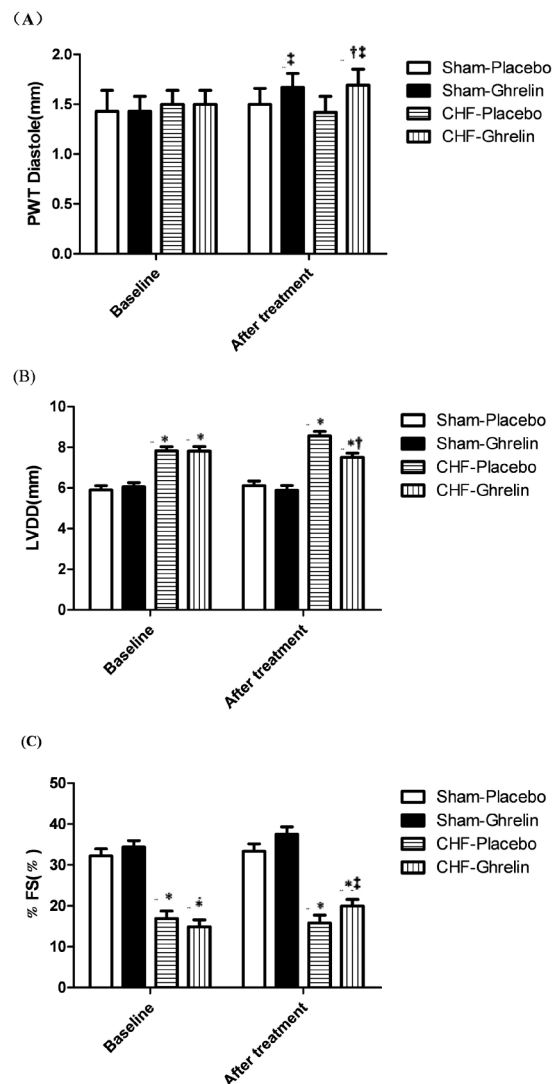
图 4 Ghrelin 对 CHF 组和假手术组大鼠 LV 几何学和超声心动图功能的影响($\bar{x} \pm SD$)

Fig. 4 Effects of ghrelin on LV geometry and function determined by echocardiography in CHF and sham rats

注: (A)左室后壁厚度(B)左室舒张末期期内径(C)左室缩短分数与假手术组相比, *P<0.05; 与安慰剂组相比, †P<0.05; 与对照组相比, ‡P<0.05。Note: (A) PWT indicates posterior wall thickness (B) LVDD, LV diastolic dimension (C) %FS, LV fractional shortening. *P<0.05 vs sham group; †P<0.05 vs placebo group; ‡P<0.05 vs baseline.

表 3 超声心动图数据($\bar{x} \pm SD$)
Table 3 Echocardiographic Data($\bar{x} \pm SD$)

	Sham-Placebo	Sham-Ghrelin	CHF-Placebo	CHF-Ghrelin
AWT diastole, mm				
Baseline	1.5 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.1*	1.1 $\pm$ 0.1*
After treatment	1.5 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.1‡	1.1 $\pm$ 0.1*	1.2 $\pm$ 0.1*
AW thickening, %				
Baseline	65 $\pm$ 10	64 $\pm$ 8	15 $\pm$ 12*	12 $\pm$ 10*
After treatment	63 $\pm$ 9	66 $\pm$ 8	12 $\pm$ 9*	8 $\pm$ 6*
PWT diastole, mm				
Baseline	1.5 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.1
After treatment	1.5 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.1‡	1.5 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.1‡
PW thickening, %				
Baseline	67 $\pm$ 10	67 $\pm$ 15	33 $\pm$ 8*	35 $\pm$ 8*
After treatment	65 $\pm$ 10	69 $\pm$ 8	33 $\pm$ 10*	41 $\pm$ 9*
LV diastolic wall stress, kdyn/cm ²				
after treatment	11 $\pm$ 2	10 $\pm$ 2	40 $\pm$ 17*	23 $\pm$ 8*†
LV systolic wall stress, kdyn/cm ²				
after treatment	109 $\pm$ 12	92 $\pm$ 14	209 $\pm$ 35*	162 $\pm$ 32*†

注: AWT 表示前壁厚度; AW 表示前壁; PWT 表示后壁厚度; PW 表示后壁。与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与安慰剂组相比, † $P < 0.05$; 与基底组相比, ‡ $P < 0.05$ 。

Note: AWT indicates anterior wall thickness; AW, anterior wall; PWT, posterior wall thickness; and PW, posterior wall. * $P < 0.05$ vs respective sham group; † $P < 0.05$ vs respective placebo group; ‡ $P < 0.05$ vs baseline.

与 CHF-Placebo 组相比, CHF-Ghrelin 组大鼠非梗死心肌的肌纤维直径明显增加($t = 2.14$, $P < 0.05$) (图 5), 而胶原蛋白体积分数无明显不同($t = 0.82$, $P > 0.05$)。

2.5 Ghrelin 的急性血流动力学检测

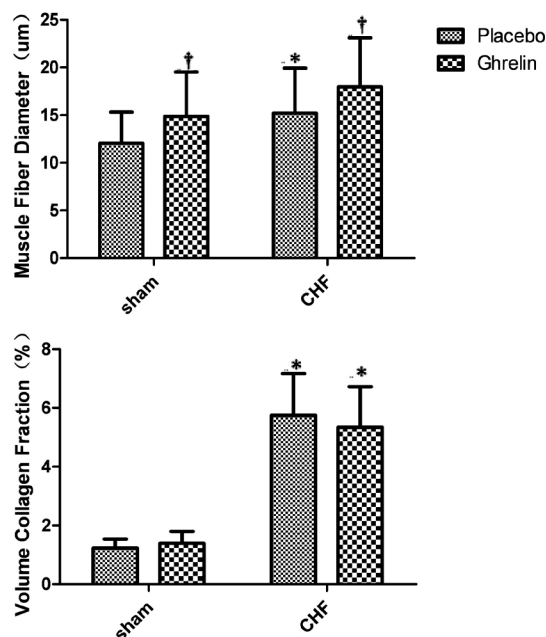


图 5 Ghrelin 对 CHF 组和假手术组大鼠肌细胞生长和胶原蛋白密度的影响($\bar{x} \pm SD$)

Fig. 5 Effects of ghrelin on myocyte growth and collagen density in CHF and sham rats($\bar{x} \pm SD$)

Note: * $P < 0.05$ vs sham group; † $P < 0.05$ vs placebo group.

单独注射 Ghrelin 明显降低假手术组(-8 mmHg, $P < 0.05$)和 CHF 组大鼠(-7 mmHg, $P < 0.05$)的平均动脉压。GH 缺陷的大鼠也存在同样现象(-6 mmHg, $P < 0.05$)。Ghrelin 明显降低假手术组, CHF 组, GH 缺陷组大鼠的全身血管阻力, (-12%, -13%, and -10%, $P < 0.05$), 而心率, LV 舒张末期压, LV dP/dtMax 无明显变化。注射安慰剂对这些血流动力学参数无明显作用。

2.6 离体的肌细胞收缩功能

与对照组相比, 不同剂量的 Ghrelin 对细胞的缩短无明显影响 ($t = 2.13$, $P > 0.05$), 表明 Ghrelin 对心肌细胞无直接收缩作用。相反, 与 CHF-Placebo 大鼠相比, Ghrelin 治疗 3 周后 CHF 大鼠部分心肌细胞缩短明显增加($t = 5.56$, $P < 0.05$)。

3 讨论

Ghrelin 是从胃中分离出来的 GH 释放肽, Ghrelin 的 GH 释放作用是通过 Ghrelin 受体 GHS-R 调节的, GHS-R 目前主要集中在垂体。Ghrelin 调控可以增加 CHF 和假手术组大鼠的血清 GH 和 IGF-1 水平。

在目前的研究中, Ghrelin 慢性治疗可降低 CHF 大鼠平均动脉压和系统血管阻力。IGF-1 刺激 NO 合成引起血管舒张^[19], 表明 Ghrelin 的血管扩张作用部分是通过 IGF-1 调节的。相反, 最近发现 GHS-R 也存在于血管中, 单一注射 Ghrelin 引起降压作用而 IGF-1 不增加^[13]。注射 Ghrelin 引起 CHF 组大鼠全身血管阻力降低, 在 GH 缺陷组大鼠也存在这种现象。这些发现表明 Ghrelin 有 GH/IGF-1 独立的血管舒张作用。

这项研究也表明 Ghrelin 长期慢性调控改善了 CHF 大鼠

心脏功能,表现为心输出量,每搏输出量, LVdP/dtmax, LV 缩短分数增加,部分细胞缩短增加,离体细胞的缩短速度也增加。尽管 GHS-R 在心肌细胞中广泛表达,目前的研究不能表明 Ghrelin 对离体心肌细胞收缩有直接作用。因此, Ghrelin 引起全身血管阻力降低对心输出量增加有重要作用。GH 可上调肌质 Ca^{2+} -ATP^[20], 因此可增加心肌收缩性, Ghrelin 的强心作用可能是由 GH 调节实现的。Ghrelin 治疗可增加后壁厚度, 抑制 LV 扩大, 因此减少 CHF 大鼠的 LV 壁压力。组织学分析表明 Ghrelin 可导致心肌梗厚, 而无明显纤维化的发展。已表明 GH 和 IGF-1 增加心肌梗大鼠心肌代偿性肥大, 导致 LV 壁压力降低而改善心脏功能。因此, Ghrelin 可通过 GH/IGF-1 依赖机制改善心脏功能。总之, Ghrelin 引起心脏功能的改善不仅与 GH/IGF-1 轴的功能相关, 而且与其血管舒张作用也有关。

心源性恶病质, 是一种表现为体重丢失, 肌肉萎缩的异化状态, 通常发生在终末期 CHF^[18,19] 病人, 是 CHF 病人死亡的一个重要危险因素^[20]。在目前的研究中, 给予安慰剂的 CHF 大鼠体重降低, 肌肉 / 骨骼比率也明显降低, 表明心源性恶病质的存在。相反, 用 Ghrelin 治疗的 CHF 大鼠体重增加, 肌肉 / 骨骼比率正常, 与假手术组相同。Ghrelin 通过下丘脑弓状核神经肽 Y 的激活而表现出较强的促食作用^[15]。此外, Ghrelin 增加 GH 和 IGF-1 的产生, 两者都会引起合成代谢作用, 例如骨骼肌重量和心肌生长的维持^[34]。这些发现表明 Ghrelin 在调节代谢平衡, 防止心源性恶病质发展方面有重要作用。

尽管许多动物研究表明 GH 可产生有利作用^[5,6,19], 而在人的随机对照研究中存在的主要是消极作用^[8,9]。然而, Ghrelin 或许因为有独立的 GH 作用而对血管舒张和营养不良有治疗潜力。

本研究证实皮下注射 Ghrelin 可增加心输出量, 降低左室舒张末期压力, 降低血管阻力, 明显改善慢性心力衰竭大鼠的左室功能紊乱, 减缓左室重塑和心源性恶病质的发展。可见 ghrelin 具有心肌保护作用, 有望成为治疗 CHF 的一种新方法。但 ghrelin 这种心肌保护作用的具体机制还不明确, 有待进一步研究探讨。

参考文献(References)

- [1] Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, et al. One dose of ghrelin prevents the acute and sustained increase in cardiac sympathetic tone after myocardial infarction[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5): 2436-2443
- [2] Huang CX, Yuan MJ, Huang H, et al. Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect [J]. *Peptides*, 2009, 30(12): 2286-2291
- [3] Granata R, Isgaard J, Alloatti G, et al. Cardiovascular actions of the ghrelin gene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone [J]. *Exp Biol Med*, 2011, 236(5): 505-514
- [4] Xin X, Ren AJ, Zheng X, et al. Disturbance of circulating ghrelin and obestatin in chronic heart failure patients especially in those with cachexia [J]. *Peptides*, 2009, 30(12): 2281-2285
- [5] Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure[J]. *Regul Pept*, 2003, 114(2-3): 71-77
- [6] Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010, 1(2): 169-176
- [7] Yang C, Liu Z, Liu K, et al. Mechanisms of Ghrelin Anti-Heart Failure: Inhibition of Ang II-Induced Cardiomyocyte Apoptosis by Down-Regulating AT1R Expression[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 857-858
- [8] Invernizzi M, Carda S, Cisari C. Possible synergism of physical exercise and ghrelin-agonists in patients with cachexia associated with chronic heart failure[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2013, 114(2-3): 18-21
- [9] Karayannis G, Giamouzis G, Tziolas N, et al. Association between epicardial fat thickness and weight homeostasis hormones in patients with noncachectic heart failure[J]. *Angiology*, 2013, 64(3): 173-180
- [10] Palus S, von Haehling S, Doehner W, et al. Effect of application route of the ghrelin analog BIM-28131 (RM-131) on body weight and body composition in a rat heart failure model [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2369-2374
- [11] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. *Nature*, 1999, 9(402): 656-660
- [12] Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers [J]. *Am J Physiol*, 2001, 280(5): R1483-R1487
- [13] Locatelli V, Rossoni G, Schweiger F, et al. Growth hormone-independent cardioprotective effects of hexarelin in the rat [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(9): 4024-4031
- [14] Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding[J]. *Nature*, 2001, 409(6817): 194-198
- [15] Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents[J]. *Nature*, 2000, 407(6806): 908-913
- [16] Nagaya N, Nishikimi T, Yoshihara F, et al. Cardiac adrenomedullin gene expression and peptide accumulation after acute myocardial infarction in rats[J]. *Am J Physiol*, 2000, 278: R1019-R1026
- [17] Douglas PS, Tallant B. Hypertrophy, fibrosis and diastolic dysfunction in early canine experimental hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 17(2): 530-536
- [18] Takeuchi T, Suzuki H, Sakurai S, et al. Molecular mechanism of growth hormone (GH) deficiency in the spontaneous dwarf rat: detection of abnormal splicing of GH messenger ribonucleic acid by the polymerase chain reaction[J]. *Endocrinology*, 1990, 126(1): 31-38
- [19] Boger RH, Skamira C, Bode-Boger SM, et al. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(12): 2706-2713
- [20] Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J, et al. Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure[J]. *Circulation*, 1999, 99(1): 127-134