

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.009

Ghrelin 对心肌梗死后心肌重塑及心脏功能的影响及其机制研究*

张 军^{1,2} 王巧玲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,Δ}

(1 青岛大学医学院病理生理学教研室 山东 青岛 266021; 2 菏泽市立医院 山东 菏泽 274031;

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:观察 ghrelin 对心肌梗死(MI)大鼠心肌重塑和心脏功能的影响,并探讨其可能的机制。**方法:**应用冠状动脉结扎术创建大鼠 MI 模型,并设立假手术组作为对照;造模成功后每天 2 次注射 ghrelin (100 μg/kg),持续 4 周,以此作为 MI-ghrelin 组,并以每天注射生理盐水的 MI 大鼠作为 MI-生理盐水组。检测和比较各组大鼠左心室重塑和血流动力学的改变情况;非梗死心肌中白介素(IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 mRNA 和蛋白的表达;梗死边界心肌细胞的凋亡情况。**结果:**Ghrelin 可使心肌梗死后的 MI 大鼠降低的缩短分数(FS)、左室内压最大变化率均显著下降(dp/dtmax)、疤痕厚度明显升高,增加左室舒张末压(LVEDP)、左室收缩末内径(LVESD)、左室舒张末期前内径(LVEDD)、梗死边界心肌细胞的凋亡指数显著降低。此外,ghrelin 可抑制心肌梗死后的 MI 大鼠非梗死心肌中白介素 (IL)-1β、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 的 mRNA 和蛋白的表达。**结论:**Ghrelin 可缓解 MI 后大鼠 LV 功能紊乱及心室重塑,这可能与抑制炎症反应及基质金属蛋白酶的表达有关。

关键词:Ghrelin;心肌梗死;白介素-1β;肿瘤坏死因子-α;基质金属蛋白酶-2;基质金属蛋白酶-9

中图分类号:Q95-3;R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)32-6237-05

Effects and Mechanisms of Ghrelin on the Myocardial Remodeling and Cardiac Function after Infarction*

ZHANG Jun^{1,2}, WANG Qiao-ling¹, GUO Fei-fei¹, SUN Xiang-rong¹, HAN Xiao-hua¹, GONG Yan-ling³, LIU Hong⁴,YANG Nan⁴, XU Luo^{1,Δ}

(1 Dept. of Pathophysiology, Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266021, China;

2 Heze Municipal Hospital, Heze, Shandong, 274031, 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: To study the effects of ghrelin on the heart function and myocardial remodeling of myocardial infarction rats, and discuss the mechanisms of ghrelin on myocardial protection. **Methods:** Ligation of a coronary artery was used to create a rat model of MI. In MI-ghrelin group, ghrelin (100μg/kg) was injected twice a day for 4 weeks; while saline was injected in the rats of MI-saline group. The following items were examined: the remodeling of left ventricle and hemodynamics, mRNA and protein levels of interleukin (IL)-1b, tumor necrosis factor-α (TNF-α), matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in non-infarcted myocardium, and the apoptosis of the cardiomyocytes in the infarcted border. **Results:** Compared with sham group, ghrelin administration significantly decreased the left ventricular (LV) remodeling of post-MI rats, as indicated by increased LV maximum rate of pressure, LV fractional shortening and scar thickness; and decreased LV end-diastolic pressure, LV end-systolic diameter, LV end-diastolic diameter and cardiomyocytes apoptosis. Moreover, ghrelin inhibited the inflammatory response, as shown by decreased mRNA and protein levels of interleukin (IL)-1b and tumor necrosis factor-α (TNF-α). Subsequently, the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 were also inhibited by ghrelin injection. **Conclusion:** Ghrelin alleviated LV dysfunction and ventricular remodeling of post-MI rats, which might be contributed by the inflammation-inhibiting effect of ghrelin.

Key words: Ghrelin; Myocardial infarction; IL-1β; TNF-α; MMP-2; MMP-9

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R542.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6237-05

* 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:张军(1979-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:心肌梗死重塑,电话:0532-82991713, E-mail:sszxl79@sina.com

Δ通讯作者:徐璐, E-mail:xu.luo@163.com

(收稿日期:2014-03-14 接受日期:2014-04-12)

前言

急性心肌梗死是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,临床上多表现为剧烈而持久的胸骨后疼痛,休息及硝酸酯类药物不能完全缓解,伴有血清心肌酶活性增高及进行性心电图变化,可并发心律失常、休克或心力衰竭,常危及生命。急性心梗转变成慢性后才发生心肌重塑。

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后最常见左心室(left ventricular, LV)进行性扩张,进而心肌壁张力升高,最终导致心力衰竭。研究证明白介素 (interleukin, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)等多种促炎症细胞因子均可参与心肌重塑,在心力衰竭发生和发展过程中起着重要作用^[1]。这些炎症因子可引起心肌肥大、促进细胞凋亡,而使心肌收缩力下降。炎症因子持续存在可激活基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),引起胶原蛋白滑移,从而导致心脏扩张,加重心肌重塑^[2]。

Ghrelin 是一种新型的生长激素释放肽,是生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。研究表明 ghrelin 在动物模型及人体内都可发挥心肌保护作用^[3]。在大鼠 MI 模型中,ghrelin 可显著增强心肌功能,增大非梗死区 LV 厚度,抑制 LV 扩张^[4]。此外,ghrelin 可抑制人 T 细胞中促炎症细胞因子的表达^[5],TNF- α 引起的细胞因子释放和人内皮细胞中 NF- κ B 的激活^[6]。本研究旨在探讨 ghrelin 对心肌梗死后心肌重塑及心脏功能的影响及其可能机制。

1 材料和方法

1.1 心肌梗死大鼠模型的建立

选择 10 周龄雄性 SD 大鼠,参照 Pfeffer 等文献制作 MI 模型^[7],方法如下:腹腔内注射 3 %戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉大鼠,沿左侧肋间切开胸廓,暴露心脏,视野下结扎左冠状动脉前降支 (LAD)。假手术组大鼠仅切开胸廓及心包,但不结扎 LAD。

1.2 Ghrelin 的给药方法

MI 大鼠造模成功 7 天后,连续注射 ghrelin 4 周(100 μ g/kg,每日 2 次,Alexis 公司,美国),以生理盐水作为对照组。假手术组也同样注射 ghrelin 4 周。

1.3 超声心动图及血液动力学测量

注射 ghrelin 前后行超声心动图检测。腹腔注射戊巴比妥钠轻度麻醉大鼠,左室二维短轴观测和 M 追踪记录 LV 收缩末期内径(LVESD)及舒张末期内径(LVEDD)。LV 射血分数测量如下:(LVEDD-LVESD)/LVEDD $\times$ 100%。导管插入右冠状动脉测量血流动力学,进入 LV 记录 LV 收缩压(LVSP)、LV 舒张末期压(LVEDP)、LV 压力最大变化率(dP/dt)。

1.4 心肌梗死面积和梗死壁厚度的检测

血流动力学检测后,取出心脏,分离心房及右心室,LV 在 10 %福尔马林溶液中固定,石蜡包埋,5 μ m 切片,行马松三色 (Masson's trichrome)染色。从每个梗死心脏选取四张切片测量梗死面积和梗死壁厚度,梗死面积用梗死壁的面积占整个 LV 表面积的比例来计算,测量梗死最薄区域厚度来评估梗死壁厚度。

1.5 白介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)蛋白水平的检测

用 ELISA 法测量非梗死左室壁 IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白水平,具体方法参照试剂盒说明。所有样品测量 3 次,取平均值。最小测量浓度 IL-1 β <3 pg/ml, TNF- α <0.1 pg/ml。ELISA 试剂盒购自美国 Biosource 公司。

1.6 RT-PCR

非梗死左室壁中提取总 RNA,用 cDNA 转录工具将 1 μ g 总 RNA 转录成 cDNA,用 ABI Prism 7000 使基因表达定量化。以下条件下扩增 cDNA:94 $^{\circ}$ C 10 min,然后 94 $^{\circ}$ C 10 s,57 $^{\circ}$ C 30 s,45 个循环。每个 PCR 样品测量 3 次,取平均值。基因 mRNA 水平用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 表示。具体基因引物序列见表 1。

表 1 基因 RT-PCR 引物序列

Table 1 The sequence of primers used in the real-time PCR assays

Gene Name	
Gene Name	Primers Sequence
IL-1 β	Forward:5'-GGGATGATGACGACCTGC-3'
	Reverse:5'-CCACTTGTGGCTTATGTT-3'
TNF- α	Forward:5'-GCCACCACGCTCTTCTGTC-3'
	Reverse:5'-GCTACGGGCTTGTCACCTCG-3'
MMP-2	Forward:5'-GGAAGCATCAAATCGGACTG-3'
	Reverse:5'-CACCTCTTAAATCTGAAATCACC-3'
MMP-9	Forward:5'-AAGGATGGTCTACTGGCACA-3'
	Reverse:5'-TTGCGTTTCCAAAGTAAGTG-3'
GAPDH	Forward:5'-GCAAGTTCAACGGCACAG-3'
	Reverse:5'-CATTTGATGTTAGCGGGAT-3'

1.7 Western blot

提取非梗死心肌组织中 30 μ g 蛋白质,12%聚丙烯酰胺凝胶中分离,然后转移到硝酸纤维素膜上。封闭液(T-TBS 中 5%脱脂牛奶含 0.05%混合液)封闭非特异性结合位点 1 h。膜在一抗(抗 MMP-2 和 MMP-9,1:1000,Beyotime 公司和抗 GAPDH,1:2000,Abcam 公司)中孵育,4 $^{\circ}$ C 过夜。辣根过氧化物酶标记抗兔 IgG(1:1500,Beyotime 公司)作为二抗室温下孵育 1 h。每组 3~5 个心脏行 Western 印记分析,ECL 试剂盒购自 Beyotime 公司,Bio-Rad 成像系统(Hercules 公司)分析印记图像。

1.8 TUNEL 分析

末端脱氧核糖转移酶 dUTP 缺口标记(TUNEL)测定凋亡心肌细胞,所有步骤均按 TUNEL 试剂盒(Roche 公司)操作说明执行。福尔马林溶液固定,石蜡包埋,5 μ m 切片,400 $\times$ 显微镜下观察。在梗死灶周围区域随机选取 20 个视野,计算心肌细胞凋亡指数。

1.9 统计学分析

所有数据均用 mean $\pm$ S.D.表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,单组间差异采用 N-K 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ghrelin 对心肌梗死大鼠存活率的影响

假手术组 15 只大鼠,1 只在术后 1 天死亡,14 只存活(93

%)。50 只大鼠行 LAD 结扎,16 只在结扎后 7 天死亡(32 %),其余 34 只随机分成 MI-ghrelin 组 (n=17) 和 MI-生理盐水组 (n=17)。MI-生理盐水组大鼠的死亡率 (5 只死亡,29 %)与 MI-ghrelin 组(2 只死亡,12 %)比较无显著差异($P>0.05$)。

2.2 Ghrelin 对心肌梗死大鼠血流动力学和 LV 重塑的影响

与假手术组相比,MI-生理盐水组的 FS($t=12.28$, $P<0.05$)

和 dP/dtmax ($t=6.29$, $P<0.05$) 均显著下降,LVEDP($t=2.26$, $P<0.05$)、LVESD ($t=10.41$, $P<0.05$)、LVEDD ($t=11.32$, $P<0.05$) 显著升高。而与 MI-生理盐水组相比,MI-ghrelin 组 FS($t=13.24$, $P<0.05$)和 dP/dtmax($t=3.45$, $P<0.05$)显著升高,LVEDP($t=3.22$, $P<0.05$)、LVESD ($t=6.47$, $P<0.05$)、LVEDD ($t=4.04$, $P<0.05$) 显著降低(见表 2)。

表 2 各组大鼠血流动力学和 LV 重塑的比较

Table 2 Comparison of the haemodynamics and left ventricular remodeling after myocardial infarction among different groups

	Sham group (n=14)	MI-saline group (n=12)	MI-ghrelin group (n=15)
Hemodynamic data			
Heart rate(beats/min)	398± 25	413± 27	407± 21
End-systolic pressure(mmHg)	108.7± 5.7	85.4± 6.6*	87.8± 7.2*
End-diastolic pressure(mmHg)	6.1± 1.8	18.1± 4.4*	12.8± 2.9*#
dP/dtmax (mmHg/s)	5302± 565	3601± 673*	4596± 645*#
Echocardiographic data			
End-diastolic dimension(mm)	3.34± 0.23	5.02± 0.43*	4.21± 0.49*#
End-systolic dimension(mm)	2.46± 0.31	4.33± 0.5*	3.14± 0.31*#
Fractional shortening(%)	26.3± 3.2	13.7± 1.1*	25.4± 2.7#
Histomorphometric data			
Infarct size(%)	—	41.58± 3.35	38.20± 4.17
Scar thickness(mm)	—	0.37± 0.02	0.51± 0.02#

Notes:* $P<0.05$ vs. sham group, # $P<0.05$ vs. MI-saline group.

2.3 Ghrelin 对心肌梗死大鼠心肌梗死面积的影响

MI-ghrelin 组与 MI-生理盐水组大鼠的心肌梗死面积比较

无显著性差异($t=2.03$, $P=0.056$);但 MI-ghrelin 处理组梗死壁的厚度较 MI-生理盐水组显著增加($t=16.02$, $P<0.05$)(见表 2、图 1)。

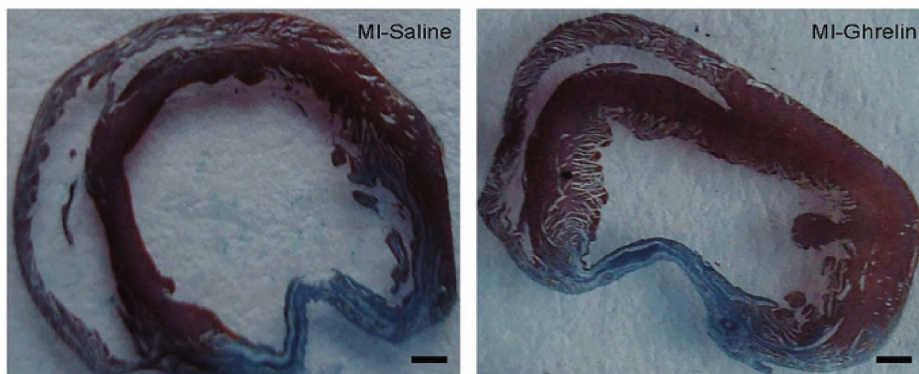


图 1 注射 ghrelin4 周后梗死心肌马松三色染色(标尺为 1 mm)

Fig. 1 Masson's trichrome staining of the infarcted myocardium 4 weeks after treatment (scale bar = 1 mm)

2.4 Ghrelin 对心肌梗死大鼠炎症因子表达的影响

ELISA 检测结果显示:与假手术组大鼠相比,MI-生理盐水组大鼠非梗死左室壁 IL-1 β ($t=5.18$, $P<0.05$)和 TNF- α ($t=10.33$, $P<0.05$)水平显著升高,而 MI-ghrelin 组大鼠 IL-1 β ($t=3.53$, $P<0.05$)和 TNF- α ($t=5.75$, $P<0.05$)水平较 MI-生理盐水组显著降低。RT-PCR 结果显示:与假手术组相比,MI-生理盐水组大鼠 LV 非梗死心肌 IL-1 β mRNA($t=20.87$, $P<0.05$)和 TNF- α mRNA($t=24.05$, $P<0.05$)表达均显著增加,而 ghrelin 可显著降低 MI 大鼠升高的 IL-1 β mRNA($t=5.43$, $P<0.05$)和 TNF- α mRNA($t=7.8$, $P<0.05$)水平(见表 3)。

表 3 Ghrelin 对心肌梗死大鼠炎症因子表达的影响(pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 The effect of ghrelin on the expression of inflammatory factors of rats with MI(pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

	Sham group (n=14)	MI-saline group (n=12)	MI-ghrelin group (n=15)
IL-1 β	11.5± 2.1	19.2± 4.2*	13.8± 2.4*#
TNF- α	19.5± 2.2	33± 3.5*	23.6± 3.8*#
IL-1 β mRNA	1.5± 0.02	18± 2.5*	12.5± 2.0*#
TNF- α mRNA	1.3± 0.02	22.6± 2.8*	13.5± 2.4*#

Notes:* $P<0.05$ vs. sham group, # $P<0.05$ vs. MI-saline group.

2.5 Ghrelin 对心肌梗死大鼠 MMP-2 和 MMP-9 表达的影响

MMP-2 和 MMP-9 在心肌梗死后细胞外基质重塑中发挥重要作用,为进一步探索 ghrelin 对心肌重塑的影响,本研究分析了 ghrelin 对 MI 大鼠非梗死心肌组织中 MMP-2 和 MMP-9 表达的影响。结果显示,与假手术组相比,MI-生理盐水组 MMP-2 mRNA ($t=15.02, P<0.05$) 和 MMP-9 mRNA ($t=16.75, P<0.05$) 表达均显著升高,而 ghrelin 则可显著降低 MI 大鼠的 MMP-2 mRNA ($t=6.23, P<0.05$) 和 MMP-9 mRNA ($t=5.65, P<0.05$) 的表达,蛋白定量分析的结果与 mRNA 相似(见表 4)。

表 4 Ghrelin 对心肌梗死大鼠 MMP-2 和 MMP-9 表达的影响(pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 The effect of ghrelin on the expression of MMP-2 and MMP-9 of rats with MI(pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

	Sham-operated (n = 14)	MI-saline (n = 12)	MI-ghrelin (n = 15)
MMP-2 mRNA	1.5 $\pm$ 0.03	7.5 $\pm$ 1.5*	4.2 $\pm$ 1.2* [#]
MMP-9 mRNA	1.6 $\pm$ 0.02	7.4 $\pm$ 1.3*	4.9 $\pm$ 1.0* [#]
MMP-2 protein	0.21 $\pm$ 0.1	0.62 $\pm$ 0.12*	0.43 $\pm$ 0.11* [#]
MMP-9 protein	0.25 $\pm$ 0.08	0.57 $\pm$ 0.09*	0.37 $\pm$ 0.10* [#]

Notes: * $P<0.05$ vs. sham group. [#] $P<0.05$ vs. MI-saline group.

2.6 Ghrelin 对心肌梗死大鼠心肌凋亡的影响

TUNEL 染色检测梗死边界的凋亡心肌细胞,结果显示凋亡细胞核被染成棕褐色,与 MI-生理盐水组相比,MI-ghrelin 组大鼠的凋亡指数显著降低($t=9.89, P<0.05$),而假手术组只有少量凋亡细胞(表 5、图 2)。

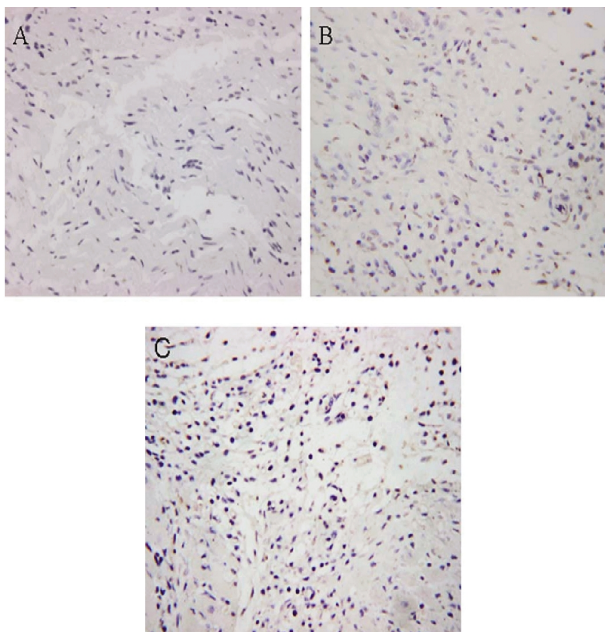


图 2 心肌凋亡细胞 TUNEL 分析(凋亡细胞核被染成棕褐色)

Fig. 2 TUNEL analysis of cardiomyocytes apoptosis. Apoptosis nuclei were stained brown

表 5 Ghrelin 对心肌梗死大鼠心肌凋亡的影响(% , $\bar{x} \pm s$)

Table 5 The effect of ghrelin on the apoptosis index of rats with MI

	Sham-operated (n=14)	MI-saline (n=12)	MI-ghrelin (n=15)
Apoptosis index	0.78 $\pm$ 0.29	6.1 $\pm$ 1.21	1.97 $\pm$ 0.91*

Notes: * $P<0.05$ vs. MI-saline group.

3 讨论

研究证明,MI 7 天后注射 ghrelin 可显著改善心肌血液动力学参数,这可能是心室重塑改善的结果,包括心室扩张减小、心肌细胞凋亡减少、瘢痕厚度增加。CHF 大鼠注射 ghrelin 改善心肌重塑也与炎症细胞因子降低和基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 表达减少有关。

既往的研究显示 ghrelin 具有心血管保护作用,但是其具体机制尚不清楚。Nagaya 等^[4]报道 ghrelin 可升高 CHF 大鼠 GH 和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,提示 ghrelin 可能通过 GH 对心肌发挥作用。本研究结果显示 ghrelin 可抑制炎症细胞和基质金属蛋白酶活性。早期的研究发现炎症细胞因子参与心室重塑,CHF 形成过程中 IL-1 β 和 TNF- α 增多^[8]。TNF 过表达的小鼠 LV 扩张,通过抗 TNF 治疗可使其恢复^[9],且炎症因子不仅可激活 NF- κ B, NF- κ B 反过来也可激活炎症因子。阻滞 NF- κ B 可改善心肌功能,抑制梗死后心肌重塑^[10]。最近研究揭示 ghrelin 可抑制人内皮细胞 TNF- α , 引起细胞因子释放及 NF- κ B 激活^[6]。本研究证明 ghrelin 显著抑制急性心肌梗死后炎症反应,提示 ghrelin 是心血管系统中一种抗炎因子。但是其对假手术组大鼠却没有作用。总之,ghrelin 可能在心室重塑中直接发挥作用,而不依赖于 GH 释放机制,但这种观点还需进一步验证。

与 MI 生理盐水组相比,ghrelin 组可显著降低 LVEDP、LVEDD 和 LVESD,而 dP/dt 和 FS 显著升高,但两组间 LVESD 和梗死面积无改变。之前研究已证实血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和血管紧张素 II 受体 1 阻滞剂(ARB)可抑制 MI 后心肌重构,但是不减少梗死面积^[11]。Ghrelin 对 MI 后心肌功能的改善与梗死面积无关。H9c2 细胞不表达 ghrelin 受体,ghrelin 可通过激活细胞外信号相关激酶(ERK) 1/2 和 Akt 激酶来抑制心肌细胞凋亡^[12]。本研究也发现 ghrelin 可抑制心肌细胞凋亡。MI ghrelin 处理大鼠梗死区细胞凋亡抑制伴随 LV 功能改善,提示心肌细胞凋亡在介导心室重塑时心肌功能期重要作用。Ghrelin 抑制 LV 扩张,增加瘢痕厚度,推测在心肌重塑中凋亡范围比梗死面积可能更关键。

细胞因子对心肌重塑的作用可能依赖于对细胞外基质的影响。炎症细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 可激活 MMP^[13],此外,心肌 TNF- α 过度表达可致 LV 扩张,MMP 抑制剂可拮抗这一作用^[14],提示细胞因子对基质重塑的重要作用。IL-1 β 和 TNF- α 可使 MMP 表达上调,抑制 NF- κ B 可使其降低^[15],提示 NF- κ B 可能介导 MMP 表达。本实验发现 ghrelin 可降低梗死心肌 IL-1 β 和 TNF- α 水平,但没有测量 NF- κ B 活性。Ghrelin 对 MMP 作用可能是因为抑制了促炎因子和 NF- κ B 的激活。

MMP-2 和 MMP-9 可特异性抑制 LV 重塑^[16],MI 大鼠模

型中选择性抑制 MMP 或针对性沉默基因与 LV 壁变薄和扩张相关^[17]。本研究显示与假手术组相比,MI 5 周后 MMP-2 和 MMP-9 水平显著升高,结果与之前研究慢性重塑期间 MMP-2 和 MMP-9 活性升高相符^[18]。

梗死后抑制炎症反应和基质金属蛋白酶活性可能会延缓愈合。本研究中 MI 后一周注射 ghrelin,与心室扩张加大不相关,瘢痕厚度增加,梗死边界区域重塑。MMP 活性在梗死后重塑过程中起关键作用,控制 MMP 活性成为治疗心肌重塑的一个重要靶点,ghrelin 可能成为一种治疗心力衰竭的新型制剂。

总之,急性心肌梗死后 CHF 大鼠注射 ghrelin 可抑制心室重塑,改善心肌功能,而 ghrelin 的心肌保护作用可能与其抗炎作用有关。

参考文献(References)

- [1] van Nieuwenhoven FA, Turner NA. The role of cardiac fibroblasts in the transition from inflammation to fibrosis following myocardial infarction[J]. *Vascul Pharmacol*, 2013, 58(3): 182-188
- [2] Yabluchanskiy A, Li Y, Chilton RJ, et al. Matrix metalloproteinases: drug targets for myocardial infarction [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(3): 276-286
- [3] Katargari SA, Milousis A, Pagonopoulou O, et al. Ghrelin in pathological conditions[J]. *Endocrine Journal*, 2008, 55(3): 439-453
- [4] 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):H426-432
- [5] Bishop NC, Hayashida H, Clark M, et al. Effect of acute and regular exercise on growth hormone secretagogue receptor-1a expression in human lymphocytes, T cell subpopulation and monocytes.[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 39:172-179
- [6] Li WG, Gavrilu D, Liu XB, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B activation in human endothelial cells[J]. *Circulation*, 2004, 109(18): 2221-2226
- [7] Orbay H, Zhang Y, Valdovinos HF, et al. ositron emission tomography imaging of CD105 expression in a rat myocardial infarction model with (64)Cu-NOTA-TRC105[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 4(1):1-9
- [8] Ingelsson E, Arnlov J, Sundstrom J, et al. Inflammation, as measured by the erythrocyte sedimentation rate, is an independent predictor for the development of heart failure [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45(11):1802-1806
- [9] Sun M, Dawood F, Wen WH, et al. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction [J]. *Circulation*, 2004, 110(20):3221-3228
- [10] Timmers L, van Keulen JK, Hoefer IE, et al. Targeted deletion of nuclear factor kappa B p50 enhances cardiac remodeling and dysfunction following myocardial infarction[J]. *Circulation Research*, 2009, 104(5):699-706
- [11] Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, et al. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123(11):649-658
- [12] Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT [J]. *Journal of Cell Biology*, 2002, 159(6):1029-1037
- [13] Stone AV, Loeser RF, Vanderman KS, et al. Pro-inflammatory stimulation of meniscus cells increases production of matrix metalloproteinases and additional catabolic factors involved in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(2): 264-274
- [14] Diwan A, Dibbs Z, Nemoto S, et al. Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes[J]. *Circulation*, 2004, 109(2):262-268
- [15] Kim KS, Oh da H, Choi HM, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate, a NF-kappaB inhibitor, upregulates MMP-1 and MMP-13 in IL-1beta-stimulated rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 613(1-3):167-175
- [16] Givvimani S, Kundu S, Narayanan N, et al. TIMP-2 mutant decreases MMP-2 activity and augments pressure overload induced LV dysfunction and heart failure[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2013, 119(2):65-74
- [17] Spinale FG, Escobar GP, Hendrick JW, et al. Chronic matrix metalloproteinase inhibition following myocardial infarction in mice: Differential effects on short and long-term survival [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, 318(3):966-973
- [18] Yeh CC, Malhotra D, Yang YL, et al. MEK1-induced physiological hypertrophy inhibits chronic post-myocardial infarction remodeling in mice[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(1):47-55
- [12] Sian A, Ree, Jamie I, et al. Wright, Atsuya Yoshida and Trevor Powell. Cell swelling has differential effects on the rapid and slow components of delayed rectifier potassium current in guinea pig cardiac myocytes[J]. *J. Gen. Physiol*, 1995, 106: 1151-1170
- [13] Rees, S. A., A. Yoshida, V. W. Twist, J. I. Vandenberg, et al. Swelling-activated delayed rectifier potassium current in guinea pig ventricular myocytes[J]. *Heart and Vessels*, 1995,9: 145-146
- [14] Meier R, Thelen M, Hemmings BA. Inactivation and dephosphorylation of protein kinase Balpha (PKBalpha) promoted by hyperosmotic stress[J]. *EMBO J*, 1998, 17: 7294-7303
- [15] Bianchini, S. Grinstein. Regulation of volume-modulating ion transport systems by growth promoters[J]. *Advances Comparative and Environmental Physiology*, 1993, 14: 249-270

(上接第 6256 页)

- [8] Lang F, Stehle T, H?ussinger D. Water. K⁺, H⁺, lactate and glucose fluxes during cell volume regulation in perfused rat liver [J]. *Pflügers Arch*, 1989, 413: 209-216
- [9] Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, et al. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel[J]. *Cell*, 1995, 81: 299-307
- [10] Zhou Z, Gong Q, Ye B, et al. Properties of HERG channels stably expressed in HEK 293 cells studied at physiological temperature[J]. *Biophys J*, 1998, 74: 230-241
- [11] Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Biophysical properties and molecular basis of cardiac rapid and slow delayed rectifier potassium channels [J]. *Cell Physiol Biochem*, 1999, 9: 201-216