

Ghrelin与衰弱的可能机制

刘 新, 王 丽*

重庆医科大学附属第二医院老年医学科, 重庆

收稿日期: 2025年11月29日; 录用日期: 2025年12月22日; 发布日期: 2025年12月31日

摘 要

衰弱是老年人跌倒, 失能, 应激能力下降, 住院时间增加等的重要因素, 其与肌少症、认知障碍等老年综合征存在显著关联。胃促生长素(Ghrelin)是一种主要由胃部分泌的激素, 在促进食欲及能量代谢, 调节免疫系统与循环系统等方面具有重要作用。本文就Ghrelin与衰弱的可能机制及研究进展进行综述。

关键词

老年, Ghrelin, 衰弱, 慢性疾病, 综述

Possible Mechanisms of Ghrelin and Frailty

Xin Liu, Li Wang*

Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 29, 2025; accepted: December 22, 2025; published: December 31, 2025

Abstract

Frailty is a significant factor contributing to falls, disability, decreased stress resilience, and increased hospitalization duration in the elderly, with notable associations to geriatric syndromes such as sarcopenia and cognitive impairment. Ghrelin, a hormone primarily secreted by the stomach, plays a crucial role in stimulating appetite, energy metabolism, and regulating the immune and circulatory systems. This article reviews the potential mechanisms and research progress of Ghrelin in relation to frailty.

Keywords

Aging, Ghrelin, Frailty, Chronic Disease, Review

*通讯作者。

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃促生长素(Ghrelin)是一种主要由胃分泌的多功能活性肽,也被称为“胃饥饿激素”,或“生长激素释放肽”。作为生长激素促分泌受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。目前认为 Ghrelin 除了具有刺激食欲及胃肠运动,还具有促进能量代谢与生长激素分泌,改善免疫系统及心血管功能等多种作用[1]。根据 Ghrelin 目前的可能效应,例如促进摄食、改善肌少及对心血管的保护作用等,提示 Ghrelin 对衰弱可能具有保护作用,本文就 Ghrelin 与衰弱的可能机制及研究进展进行综述。

2. Ghrelin 的性质及生理作用

Ghrelin 是由日本科学家 Kojima 于 1999 年从大鼠胃组织中提取的由 28 种氨基酸组成的多肽[2]。Ghrelin 主要由胃 X/A 样细胞分泌,是生长激素促分泌受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)的内源性配体。作为一种多功能活性肽, Ghrelin 广泛分布于下丘脑、垂体等中枢器官,以及肠道、肾脏、胰脏等外周组织[3]。其主要通过与受体 GHSR-1a 结合发挥作用, Ghrelin 与受体 GHSR-1a 结合后,可通过释放神经肽 Y、激活下丘脑弓状核刺激相关蛋白,诱导动物产生饥饿感。Ghrelin 主要以两种形式存在:去酰基化 Ghrelin (DAG)和酰基化 Ghrelin(AG)。其中,酰基化 Ghrelin 作为 GHSR 的内源性配体,不仅能促进垂体释放生长激素(GH),还能作为桥梁,连接中枢神经系统与参与营养代谢的外周组织,在调控摄食、改善胃肠功能、调节脂质代谢和维持能量平衡等方面发挥关键作用[4]。

3. 衰弱的概述

衰弱是一种生理储备减少和对各种异常应激变化耐受性下降的状态。随着人口老龄化,衰弱的普遍性持续扩大。在一份涵盖全球 62 个国家的报告中,社区居民中虚弱的患病率从 50~59 岁的 11%到 90 岁或以上的 51%不等,且低收入和中等收入国家的老年人以及处于社会弱势地位的老年人都面临着更大的衰弱风险。目前对于衰弱的概念仍不统一, Fried 衰弱表型(Fried Frailtyphenotype, FP)指出:衰弱是新陈代谢改变和异常应激反应引起的临床综合征。而衰弱的缺陷累积模型侧重于指出衰弱是由于年龄相关缺陷的累积而导致健康状况不佳的状态。衰弱会随着年龄的增长而加重,并预测不良的健康结果。

Yi Deng 等人认为衰弱介于不需要照顾和需要照顾之间,且可以被逆转。合理的预防干预可以使老年人恢复独立生活。如果不采取干预措施,老年人的生活质量将无法得到有效保障[5]。Howlett SE 等人研究认为针对衰弱研究并不完整[6],主流观点认为在亚细胞和细胞水平上,慢性炎症、细胞衰老、线粒体功能障碍和营养感知失调等会导致多个生理系统功能障碍,进而导致衰弱的临床表现。因此,增加患者对应激来源(跌倒、感染、心血管疾病、代谢紊乱、血流动力学异常等)的耐受性,有助于医师确定个体化治疗计划,并改善患者预后情况[7]。

4. Ghrelin 与衰弱

Ghrelin 包括酰基化 Ghrelin 与非酰基化 Ghrelin 两类,这两种形式都可以进入中枢神经系统。只有去酰基化的胃饥饿素作为 GHS-R1a 的内源性配体,而去酰基化的生长激素释放肽的受体暂不明确。Ghrelin 能穿过血脑屏障,通过循环进入大脑的各个区域,以其酰基化形式,胃饥饿素调节食物摄入,调节能量稳态,并提供心脏保护。此外,胃饥饿素在 2 型糖尿病的发病机制中起着重要作用。Ghrelin 也被证实存在

神经保护作用, 包括减少 $A\beta$ 沉积, 改善受损神经因子代谢, 减轻线粒体功能障碍等。Yuhan Zhang 等人认为 Ghrelin 可能是治疗糖尿病和神经损伤的潜在工具, 且与弥漫性皮质缺血(Diffuse Cortical Ischemia)的发病机制有重要的联系[8]。此外, Ghrelin 在情绪与压力调整, 睡眠-觉醒周期调控, 延缓衰老, 促进学习和记忆, 协调心理压力等均被证实存在积极作用[9]。衰弱与心血管系统、能量代谢、神经系统退行、免疫调节失衡等因素密切相关, Ghrelin 可能通过降低心脏后负荷, 减少血管内皮损伤, 调节细胞周期, 激素分泌, 能量代谢, 等途径对抗衰弱, 进一步研究两者之间的关系, 能对老年患者的衰弱诊疗与预后产生一定的指导意义。

4.1. Ghrelin 可能通过降低心脏后负荷, 增加心脏输出, 减少血管内皮损伤等途径对抗衰弱

Nagaya N.等人发现 Ghrelin 外周给药能在不影响心率的情况下显著降低平均动脉压[10], 在既往动物实验中也发现脑室内给予 Ghrelin 可以降低血压并抑制肾交感神经活动, 表明胃饥饿素通过作用于交感神经系统来调节血压。Lund LH 等人的研究中, 接受 Ghrelin 干预的实验组观测到心输出量以及心肌收缩力的增加[11], 提示 Ghrelin 可能是改善心脏输出功能的潜在治疗方案。Hosoda H 等人的研究表明 Ghrelin 通过 Ghrelin-GH/IGF-1 通路作用于心血管系统, 通过刺激分泌 GH 和 IGF-1 增加心肌收缩, 刺激心肌重构, 并促进一氧化氮依赖性血管舒张[12]。随着血液中 GH 和 IGF-1 的升高, 外周血管阻力明显下降, 因此可以推测 Ghrelin 可能通过舒张血管引起心脏后负荷下降从而导致心输出量增加。

He C, Song X 等人的研究中, 胃饥饿素可减轻急性外伤性凝血功能障碍引起的血管内皮损伤和凝血功能障碍[13]。在动物实验中, 经胫骨和腓骨骨折诱导的 ATC 小鼠表现出明显活化的 aptt 和 pt 相关的凝血功能障碍, 血浆纤维蛋白原水平较低, 血浆 D-二聚体水平较高, 在经过 Ghrelin 治疗后均得到了显著逆转。在对 LPS 组(诱导破坏内皮细胞屏障功能)和 LPS + Ghrelin 组的 LDH 水平进行比较时, LPS + Ghrelin 组的 LDH 水平明显更高, 后续研究表明胃饥饿素 + LPS 处理逆转了 LPS 诱导的不良反应, He C, Song X 等人推测 Ghrelin 可能通过 RhoA/ROCK/MLC2 途径影响 lps 诱导的血管内皮细胞损伤。综上所述, 除了抑制内皮细胞损伤和凋亡外, 胃饥饿素还能促进内皮细胞屏障功能的恢复。

目前, 我国在衰弱领域的研究仍处于探索发展阶段, 老年心血管慢性病与衰弱关联的临床研究尚未形成系统性结论。现有研究表明, 在老年群体中, 罹患高血压、冠心病及心力衰竭等心血管慢性病的患者, 其衰弱发生风险显著高于普通人群。特别是当患者合并其他系统慢性疾病, 或出现多病共存的复杂状况时, 衰弱症状更为突出。此外, 高龄、多重用药、吸烟等常见于心血管慢性病患者的危险因素, 也在无形中加剧了衰弱的发生概率。由此可见, 心血管慢性病已成为引发衰弱的重要风险因素, 而 Ghrelin 通过舒张血管, 降低心脏负荷, 心输出量增加, 抑制内皮细胞损伤和凋亡外, 促进内皮细胞屏障功能的恢复等作用, 推测能对衰弱起到有效治疗或预防[14]。

4.2. Ghrelin 可能通过调节细胞周期, 激素分泌, 能量代谢等方面对抗衰弱

McKimpson WM 等人发现 Ghrelin 具有限制热量的效果, 并可能参与到延长寿命或降低罹患恶性肿瘤的风险之中[15]。热量限制与胃 Neurog3+细胞的 Notch 信号传导和 Neurog3+内分泌祖细胞密切相关。进一步研究表明, 定位于该 Neurog3+细胞的细胞核的 FOXO1, 与 Ghrelin 数量密切相关。FOXO1 可以调节细胞周期蛋白 E1 基因(CCNE1)的转录[16], 标志着 Neurog3+细胞亚群的扩大, 介导热量限制, 并被认为参与到肿瘤发病率下降, 维持端粒大小及稳定性, 促进造血干细胞的自我更新等。

Ghrelin/GHSR 系统在生长激素分泌和食欲调节等生理过程中发挥重要作用的同时, 其在能量平衡和葡萄糖稳态中也存在重要作用[17]。对存在恶病质或食欲减退的癌症患者研究表明, 静脉注射 Ghrelin 使食物摄入量平均增加 31%, 膳食欣赏评分平均增加 27%, 对健康志愿者注射 Ghrelin 同样能有效提高食

物摄入量及膳食评分[18]。Kinga Skoracka 等人认为 Ghrelin 具有广泛的生物作用谱, 影响人体代谢状态的许多组成部分, Ghrelin 可以成为治疗食欲障碍, 改善营养等级的治疗途径[19]。

Ghrelin 在消化、代谢等方面的调节作用对包括肥胖、厌食症、慢性阻塞性肺病、癌症恶病质、胃轻瘫、生长激素缺乏症、酒精成瘾等症状存在临床改善[20] [21]。Ghrelin 可以显著促进体重增加, 且在 S Casado 等人的研究中, 其与 leap-2 的联合用药可以减轻胃饥饿素引起的体重增加, 为高脂饮食、衰老状态下的能量代谢调节提供潜在治疗途径[22]。

Sakai K 等人认为 Ghrelin 和 LEAP2 通过与同一受体 GHSR 相互作用, 从而在调节体重、食物摄入、生长激素和血糖浓度等方面存在积极意义[23]。肝脏表达的抗菌肽(LEAP2)最初被发现是肝脏产生的一种抗菌肽, 在垂直袖胃切除术后, 被发现在饮食诱导的肥胖小鼠胃中表达上调, LEAP2 与 GHSR 结合并拮抗 Ghrelin 的活性, 人血清 LEAP2 浓度与体重指数、体脂积累、空腹血清葡萄糖和甘油三酯浓度呈正相关, 肥胖患者血清 LEAP2 升高, 胃饥饿素降低, 可能揭示了它们对治疗代谢性疾病的潜力, 可以指导未来对相关疾病的研究及治疗。

Ghrelin 在调控外周糖代谢和中枢认知方面的作用已经得到证实, 例如研究发现患有认知障碍的糖尿病患者的 Ghrelin 水平较低, 且 Ghrelin 水平可能延缓与 DCI 相关的症状, 推测 Ghrelin 有望成为治疗 DCI 的潜在因子与途径[24]。去酰化 Ghrelin 相对含量约占总生长激素释放肽库的 60%~90%, 是血浆中存在的最稳定、代谢最缓慢的胃饥饿素形式, Airapetov MI 等人[25]认为去酰化 Ghrelin 具有极高的研究潜力。Liang Y 等人认为其可以独立参与调节各种身体系统, 可以防止肌肉萎缩, 保护心脏功能, 并影响胰岛素水平[26]。

瘦素有调节能量稳态, 减少能量摄入, 增加能量消耗, 调节葡萄糖代谢, 改善胰岛素抵抗等功能, 是影响食物摄入、体重或能量消耗的主要因素之一。其受体主要信号通过 Ob-Rb 亚型发生, 其生物作用与 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路一起发生。老年衰弱常伴随瘦素水平降低, 一方面, 衰弱者多存在肌肉衰减、脂肪量减少, 导致瘦素分泌不足; 另一方面, 瘦素缺乏会进一步加剧能量代谢紊乱、肌肉合成减少、免疫功能下降, 形成“瘦素不足-衰弱加重”的恶性循环, 而 Ghrelin 能通过改善能量代谢, 促进食物摄取等方式改善该循环, 治疗衰弱。

胰岛素样生长因子(IGF)家族是调控机体生长发育、代谢稳态的关键信号分子, 其核心 IGF-1 通过促进细胞增殖与分化; 调节代谢稳态, 促进蛋白质合成、抑制分解, 增强葡萄糖摄取与利用, 维持能量储备; 抑制炎症与氧化应激, 减少促炎因子释放, 增强抗氧化酶活性, 减轻细胞损伤等方式发挥作用。衰退本质是多系统生理功能的退行性叠加, 与 IGF-1 的低水平或功能缺失密切相关。研究发现 Ghrelin 与 IGF-1 存在负反馈调节, Ghrelin 通过调控能量代谢, 促进食物摄取, 机体保护等方式治疗衰弱。

4.3. Ghrelin 可能通过神经保护, 改善认知障碍等功能对抗衰弱

Ghrelin 的神经保护与促血管生成作用已经得到证实, 在 Beuker C 等人的研究中[27], 通过选取成年雄性 Wistar 大鼠脑中动脉闭塞(MCAO)或光血栓性脑卒中, 分别接受 Ghrelin、Ghrelin 受体拮抗剂[D-Lys]-GHRP-6 或对照物质治疗, 后续进行圆柱体测试、胶带去除测试、莫里斯水迷宫测试等评估其感觉运动缺陷及新记忆的巩固。发现 Ghrelin 治疗改善了运动和体感觉功能, 并有助于光血栓性卒中后新记忆的巩固, 认为 Ghrelin 促进功能恢复, 具有显著的促进神经再生作用。是缺血性脑卒中及其他神经系统疾病的诊疗中的有效潜在方案。

痴呆症主要是一种影响老年人口的临床疾病, 临床前阶段可能以轻度认知障碍为特征, 经常伴有行为异常。在痴呆症的后期阶段, 大多数功能能力严重受损, 导致机能大幅度下降并最终完全依赖[28] [29]。在 Rout S 等人的研究中, 通过研究 MMSE 评分在 15 至 25 之间的老年痴呆患者的微生物组成和多样性

与肠道激素 Ghrelin 的相互作用, 指出胃饥饿素与患者认知障碍紧密联系, 进一步证实了 Ghrelin 在神经保护中的重要作用[30]。在 Liu W 等人的研究中, 通过对 AD 患者及非 AD 患者进行分组研究, 发现 Ghrelin 等位基因 A 和基因型 AA 可能在 AD 患者认知功能中存在影响[31], 且对 ADL 的影响也得到证实, 但 Ghrelin 基因 snp, ADL 和 AD 患者认知功能之间的明确相关性和机制尚需进一步研究。

4.4. Ghrelin 可能通过调节免疫系统, 促进机体自我修复等方式对抗衰弱

伴随全球人口老龄化与人口平均寿命增长, 衰弱、炎症、营养风险、免疫调节紊乱等成为当下全球健康面临的新挑战[32]。炎症(起于拉丁语: inflamatio)是许多疾病的常见表现, 本质是对环境侵害的一种非特异性反应[33]。炎症只发生在血管化的结缔组织中, 其目的是隔离并消除有害刺激, 诱导受损组织自我修复。它被认为是一种先天免疫机制, 在大多数情况下与适应性免疫反应相似, 而由虚弱介导的炎症反应会破坏免疫系统、组织自我修复和体内平衡[34]。

在一例针对糖尿病性肺部疾病的研究中, Liu XY 等人通过糖尿病小鼠和 16HBE 细胞研究发现 Ghrelin 可改善高血糖引起的肺病理改变, 且经 Ghrelin 治疗后, 高血糖引起的肺组织 IL-1 β 和 TNF- α 水平升高转为降低, 且观测到 TLR4 通路在体内和体外均被高血糖或高糖升高, 并被 Ghrelin 处理显著抑制[35]。故认为 Ghrelin 可能是潜在的炎症治疗手段。

5. Ghrelin 用于临床治疗的局限性

Ghrelin 在维持心血管系统稳定, 调控能量代谢, 神经保护, 促进机体自我修复等方面已经得到认同, 但将其应用于临床治疗仍存在一定局限性。例如 1. 长期的 Ghrelin 供应可能会破坏正常的下丘脑发育, 易导致肥胖。胃饥饿素具有广泛的生物作用谱, 影响人体代谢状态的许多组成部分在针对老年患者尤其是肥胖患者的治疗中, 剂量把控和预期治疗效果存在争议; 2. 动物实验表明 Ghrelin 会加剧肝脏糖异生[36], 且 Ghrelin 在抑制胰岛素分泌的同时, 也会降低外周组织的胰岛素敏感性, 考虑到我国罹患糖尿病的老年患者人口基数大且逐年增多, 如何在对该类患者予以 Ghrelin 治疗的同时避免糖尿病病情波动, 存在一定挑战; 3. Ghrelin 作为一种新兴的多功能激素, 尽管其对人体多个系统的作用已经明确, 但与之相关的研究中较多以动物实验为主体, 且检测成本、方法等方面存在的局限不可忽视, 故将其推广至老年群体时需要充分考虑合理性。

6. 总结

Ghrelin 在代谢调节、降低心血管疾病风险并改善预后、促进神经保护等方面的重要意义以及得到证实, 较高水平的 Ghrelin 可能在老年人衰弱的过程中存在保护效果, 能对老年患者的衰弱诊疗与预防产生重要的指导意义。

参考文献

- [1] Sun, J., Tan, Y., Su, J., Mikhail, H., Pavel, V., Deng, Z., et al. (2023) Role and Molecular Mechanism of Ghrelin in Degenerative Musculoskeletal Disorders. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **27**, 3681-3691. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17944>
- [2] Anderson, K.C., Hasan, F., Grammer, E.E. and Kranz, S. (2023) Endogenous Ghrelin Levels and Perception of Hunger: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, **14**, 1226-1236. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.07.011>
- [3] Mathur, N., Mehdi, S.F., Anipindi, M., Aziz, M., Khan, S.A., Kondakindi, H., et al. (2021) Ghrelin as an Anti-Sepsis Peptide: Review. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 610363. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610363>
- [4] Gray, S.M., Page, L.C. and Tong, J. (2019) Ghrelin Regulation of Glucose Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, **31**, e12705. <https://doi.org/10.1111/jne.12705>

- [5] Deng, Y., Zhang, K., Zhu, J., Hu, X. and Liao, R. (2023) Healthy Aging, Early Screening, and Interventions for Frailty in the Elderly. *BioScience Trends*, **17**, 252-261. <https://doi.org/10.5582/bst.2023.01204>
- [6] Howlett, S.E., Rutenber, A.D. and Rockwood, K. (2021) The Degree of Frailty as a Translational Measure of Health in Aging. *Nature Aging*, **1**, 651-665. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00099-3>
- [7] Boucham, M., Salhi, A., El Hajji, N., Gbenonsi, G.Y., Belyamani, L. and Khalis, M. (2024) Factors Associated with Frailty in Older People: An Umbrella Review. *BMC Geriatrics*, **24**, Article No. 737. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05288-4>
- [8] Zhang, Y., Zhang, R., Wang, X., Shi, L., Zhu, H. and Liu, J. (2025) Potential Role of Ghrelin in Neuroprotection and Cognitive Function: Implications for Diabetic Cognitive Impairment. *PeerJ*, **13**, e18898. <https://doi.org/10.7717/peerj.18898>
- [9] López, M. and Nogueiras, R. (2023) Ghrelin. *Current Biology*, **33**, R1133-R1135. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.09.009>
- [10] Nagaya, N., Kojima, M., Uematsu, M., Yamagishi, M., Hosoda, H., Oya, H., *et al.* (2001) Hemodynamic and Hormonal Effects of Human Ghrelin in Healthy Volunteers. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **280**, R1483-R1487. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.5.r1483>
- [11] Lund, L.H., Hage, C., Pironti, G., Thorvaldsen, T., Ljung-Faxén, U., Zabarovskaja, S., *et al.* (2023) Acyl Ghrelin Improves Cardiac Function in Heart Failure and Increases Fractional Shortening in Cardiomyocytes without Calcium Mobilization. *European Heart Journal*, **44**, 2009-2025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad100>
- [12] Hosoda, H. (2022) Effect of Ghrelin on the Cardiovascular System. *Biology*, **11**, Article 1190. <https://doi.org/10.3390/biology11081190>
- [13] He, C., Song, X., Zhu, Z., Xiao, Y., Chen, J., Yao, H., *et al.* (2024) Correction: Ghrelin May Protect against Vascular Endothelial Injury in Acute Traumatic Coagulopathy by Mediating the RhoA/ROCK/MLC2 Pathway. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **58**, 96. <https://doi.org/10.1007/s11239-024-03058-y>
- [14] Yuan, M., Li, W. and Zhong, P. (2021) Research Progress of Ghrelin on Cardiovascular Disease. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20203387. <https://doi.org/10.1042/bsr20203387>
- [15] McKimpson, W.M., Spiegel, S., Mukhanova, M., Kraakman, M., Du, W., Kitamoto, T., *et al.* (2024) Calorie Restriction Activates a Gastric Notch-Foxo1 Pathway to Expand Ghrelin Cells. *Journal of Cell Biology*, **223**, e202305093. <https://doi.org/10.1083/jcb.202305093>
- [16] McKimpson, W.M., Kuo, T., Kitamoto, T., Higuchi, S., Mills, J.C., Haeusler, R.A., *et al.* (2022) FOXO1 Is Present in Stomach Epithelium and Determines Gastric Cell Distribution. *Gastro Hep Advances*, **1**, 733-745. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.05.005>
- [17] Lee, J.H., Fang, C., Li, X., Wu, C.S., Noh, J.Y., Ye, X., *et al.* (2021) GHS-R Suppression in Adipose Tissues Protects against Obesity and Insulin Resistance by Regulating Adipose Angiogenesis and Fibrosis. *International Journal of Obesity*, **45**, 1565-1575. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00820-7>
- [18] Neary, N.M., Small, C.J., Wren, A.M., Lee, J.L., Druce, M.R., Palmieri, C., *et al.* (2004) Ghrelin Increases Energy Intake in Cancer Patients with Impaired Appetite: Acute, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 2832-2836. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031768>
- [19] Skoracka, K., Hryhorowicz, S., Schulz, P., Zawada, A., Ratajczak-Pawlowska, A.E., Rychter, A.M., *et al.* (2025) The Role of Leptin and Ghrelin in the Regulation of Appetite in Obesity. *Peptides*, **186**, Article ID: 171367. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2025.171367>
- [20] Ginter, G., Ceranowicz, P. and Warzecha, Z. (2021) Protective and Healing Effects of Ghrelin and Risk of Cancer in the Digestive System. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10571. <https://doi.org/10.3390/ijms221910571>
- [21] Davis, E.A., Wald, H.S., Suarez, A.N., Zubcevic, J., Liu, C.M., Cortella, A.M., *et al.* (2020) Ghrelin Signaling Affects Feeding Behavior, Metabolism, and Memory through the Vagus Nerve. *Current Biology*, **30**, 4510-4518.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.069>
- [22] Casado, S., Varela-Miguéns, M., de Oliveira Diz, T., Quintela-Vilariño, C., Nogueiras, R., Diéguez, C., *et al.* (2024) The Effects of Ghrelin and LEAP-2 in Energy Homeostasis Are Modulated by Thermoneutrality, High-Fat Diet and Aging. *Journal of Endocrinological Investigation*, **47**, 2061-2074. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02307-4>
- [23] Sakai, K., Nakazato, Y., Shiimura, Y., Zhang, W. and Nakazato, M. (2025) Ghrelin-Leap2 Interactions along the Stomach-liver Axis. *Endocrine Journal*, **72**, 341-353. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej24-0543>
- [24] Dutta, B.J., Singh, S., Seksaria, S., Das Gupta, G. and Singh, A. (2022) Inside the Diabetic Brain: Insulin Resistance and Molecular Mechanism Associated with Cognitive Impairment and Its Possible Therapeutic Strategies. *Pharmacological Research*, **182**, Article 106358. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106358>

-
- [25] Airapetov, M.I., Eresko, S.O., Lebedev, A.A., Bychkov, E.R. and Shabanov, P.D. (2021) Expression of the Growth Hormone Secretagogue Receptor 1a (GHS-R1a) in the Brain. *Physiological Reports*, **9**, e15113. <https://doi.org/10.14814/phy2.15113>
- [26] Liang, Y., Yin, W., Yin, Y. and Zhang, W. (2021) Ghrelin Based Therapy of Metabolic Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, **28**, 2565-2576. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200615152804>
- [27] Beuker, C., Schreiner, U., Strecker, J., Altach, E., Rätzel, V., Schmidt-Pogoda, A., *et al.* (2025) Ghrelin Promotes Neurologic Recovery and Neurogenesis in the Chronic Phase after Experimental Stroke. *Neurological Research and Practice*, **7**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s42466-025-00371-6>
- [28] Zhang, X.X., Tian, Y., Wang, Z.T., Ma, Y.H., Tan, L. and Yu, J. (2021) The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 313-321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- [29] Tenchov, R., Sasso, J.M. and Zhou, Q.A. (2024) Alzheimer's Disease: Exploring the Landscape of Cognitive Decline. *ACS Chemical Neuroscience*, **15**, 3800-3827. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.4c00339>
- [30] Rout, S., Dash, R., Satish, V., Venugopal, G., Rao, B.N., Bandhyopadhyay, D., Bhoi, S.K. and Ramadass, B. (2025) Exploring the Role of Acylated Ghrelin and Gut Microbiome in Delineating Cognitive Health in the Elderly. *Aging*, **17**, 393-407.
- [31] Liu, W., Wu, L., Hu, J. and Gao, Z. (2025) Correlations between *Ghrelin* Gene Polymorphisms, Cognitive Function, and Activities of Daily Living among Elderly Patients with Alzheimer's Disease. *Annals of Human Biology*, **52**, Article id: 2507048. <https://doi.org/10.1080/03014460.2025.2507048>
- [32] Ye, Y., Noche, R.B., Szejko, N., Both, C.P., Acosta, J.N., Leasure, A.C., *et al.* (2023) A Genome-Wide Association Study of Frailty Identifies Significant Genetic Correlation with Neuropsychiatric, Cardiovascular, and Inflammation Pathways. *GeroScience*, **45**, 2511-2523. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00771-z>
- [33] Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2016) Basic Immunology-Functions and Disorders of the Immune System. Elsevier.
- [34] Becerra, J. and Duran, I. (2021) Inflammation, a Common Mechanism in Frailty and COVID-19, and Stem Cells as a Therapeutic Approach. *Stem Cells Translational Medicine*, **10**, 1482-1490. <https://doi.org/10.1002/sctm.21-0074>
- [35] Liu, X., Wei, D. and Li, R. (2023) Ghrelin Attenuates Inflammation in Diabetic Lung Disease by TLR4 Pathway *in Vivo* and *in Vitro*. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **11**, e003027. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003027>
- [36] Lin, Y., Liang, Z., He, L., Yang, M., Liu, D., Gu, H.F., *et al.* (2019) Gut Ghrelin Regulates Hepatic Glucose Production and Insulin Signaling via a Gut-Brain-Liver Pathway. *Cell Communication and Signaling*, **17**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0321-y>