

胃饥饿素对胃肠功能的影响：从基础研究到临床应用

王若澎^{1*}, 刘林勋^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院胆胰脾外科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年3月26日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

胃饥饿素是一种主要由胃内分泌细胞分泌的肽类激素, 在胃肠道调节过程中具有重要作用。在基础研究方面, 研究者们发现, 胃饥饿素可通过刺激中枢神经系统增加人体食欲和食物的摄入量, 也可直接作用于胃肠道平滑肌细胞增加胃肠蠕动的频率和幅度, 同时相关研究发现其与胃肠道肿瘤的发病也存在一定联系。在临床应用方面, 目前胃饥饿素被用于胃肠道手术术后、胃肠动力障碍及胃肠道肿瘤患者的治疗。本文从胃饥饿素的基础研究到临床应用展开讨论, 综述了胃饥饿素对胃肠功能的影响, 期望为胃肠道疾病的诊断和治疗提供新的思路和方法。

关键词

胃饥饿素, 胃肠功能, 基础研究, 临床应用

The Effect of Ghrelin on Gastrointestinal Function: From Basic Research to Clinical Application

Ruopeng Wang^{1*}, Linxun Liu^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Biliary, Pancreatic and Spleen Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 19th, 2024; accepted: Mar. 26th, 2024; published: Jun. 11th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王若澎, 刘林勋. 胃饥饿素对胃肠功能的影响: 从基础研究到临床应用[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 285-292. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32042

Abstract

Ghrelin is a peptide hormone mainly secreted by gastric endocrine cells and plays an important role in the regulation of the gastrointestinal tract. In terms of basic research, researchers have found that ghrelin can increase human appetite and food intake by stimulating the central nervous system, and can also directly act on gastrointestinal smooth muscle cells to increase the frequency and amplitude of gastrointestinal peristalsis, and at the same time, studies have found that it is also associated with the incidence of gastrointestinal tumors system. In terms of clinical application, ghrelin is currently used in the treatment of patients with gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal tumors after gastrointestinal surgery. In this paper, we discuss the effects of ghrelin on gastrointestinal function from the basic research to clinical application, hoping to provide new ideas and methods for the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases.

Keywords

Ghrelin, Gastrointestinal Function, Basic Research, Clinical Application

Copyright © 2024 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

胃饥饿素(Ghrelin)是由 Kojima 于 1999 年利用免疫组学的方法首次在大鼠胃底的 X/A 样细胞中发现的一种小分子活性肽[1], 随着不断的深入研究发现其不仅存在于胃组织中, 其他器官也可少量分泌, 如脑干、下丘脑、垂体、心脏、胃肠道、肝脏、胰腺、肾脏等[2]。近年来随着对胃饥饿素的分子结构和信号转导途径等方面的深入研究[3], 人们发现胃饥饿素是一种调节能量平衡和食欲的胃肠肽, 其分子结构由 28 个氨基酸构成, 具有独特的四级结构。研究显示, 胃饥饿素通过与大脑的饥饿素受体结合来发挥作用, 激活下丘脑中的信号转导途径, 从而促进食欲增加和能量摄取。在基础研究层面, 研究人员通过动物模型和细胞实验揭示了胃饥饿素在胃肠道运动调控中的多种作用机制[4], 不仅发现胃饥饿素能刺激胃排空和增加胃肠蠕动力[5], 同时也参与了胃肠运输的调节[6]。此外, 胃饥饿素还能调控肠道的分泌功能, 影响胃肠激素的合成和释放[7]。这些研究结果为深入理解胃饥饿素在胃肠动力学中的具体作用提供了重要线索。同时随着对胃饥饿素的理解不断深入, 人们开始关注胃饥饿素在临床上的应用潜力。一些临床研究表明, 胃饥饿素在治疗消化道功能性疾病、促进胃肠道功能恢复方面具有潜在的价值[8]。然而, 尽管已有一些初步的临床研究结果, 但胃饥饿素在临床上的应用仍面临许多挑战, 如剂量和给药途径等方面的优化, 以及对其长期安全性和效果的进一步研究。本综述从基础研究到临床应用, 综合总结胃饥饿素对胃肠功能影响的最新研究进展, 探讨其潜在的临床应用前景, 并提出未来研究的方向和挑战。同时希望本文能够为进一步开展关于胃饥饿素的研究提供参考, 同时为将其转化为临床应用提供理论基础。

2. 胃饥饿素的基本特性

2.1. 胃饥饿素的结构与合成

胃饥饿素是一种含有 28 个氨基酸残基的多肽, 它是目前为止唯一发现的促生长激素分泌激素受体 (Growth Hormone Secretagogue Receptor, GHSR)的天然配体, 其为 G 蛋白偶联受体, 主要在垂体和下丘脑

表达,但也存在于其他组织和器官中,其具有两种亚型: 1α 型和 1β 型。目前研究认为胃饥饿素主要与 GHSR- 1α 型受体结合后,激活与之连接的 Gq 蛋白,进一步激活磷脂酶 C 信号传导途径,导致磷脂酸肌醇和蛋白激酶 C 的激活,从而发挥多种生理和药理学作用[9],主要具有调节生长激素分泌、促进摄食、调节能量代谢、抑制癌细胞、抑制细胞凋亡等[10]。胃饥饿素的结构特点是在其序列的 N 端第三位氨基酸残基上有一个 n-辛酸基修饰,这种独特的修饰对于胃饥饿素的生物活性至关重要,未经修饰的胃饥饿素与经过修饰的胃饥饿素在生物功能上存在显著差异[11]。去酰基化的胃饥饿素不与促生长激素释放素受体 GHSR- 1α 结合,并且被剥夺促进生长激素释放的活性[12]。然而,这种形式的胃饥饿素可能表现出一些非内分泌活性,如保护心脏中的内皮细胞和心肌细胞,调节食物摄入,胃和胰腺分泌,肠道蠕动,脂肪生成,刺激骨形成,胰岛素分泌和预防骨骼肌萎缩[13]。人体胃饥饿素的合成主要发生在胃的 P/D1 细胞中,但也可以在小肠、大肠、肾脏和其他一些组织中检测到其表达[14]。在胃中,胃饥饿素的合成与分泌受到多种因素的调控[15],其中食物摄入是影响胃饥饿素分泌的主要因素,空腹时胃饥饿素的分泌增加,而进食后则减少[16]。此外,其他一些激素,如胰岛素、生长激素释放激素和皮质醇,也可以调节胃饥饿素的分泌,例如胰岛素可直接作用于分泌胃饥饿素的内分泌细胞,同时胰岛素的水平与胃饥饿素的分泌呈负相关。在血糖水平上升,胰岛素分泌增加时,胰岛素通过抑制胃饥饿素的内分泌细胞活性,降低胃饥饿素的水平,减少食欲[17]。另外,生长激素释放激素则通过影响生长激素的分泌来间接影响胃饥饿素,其可促使脑垂体分泌生长激素,生长激素可促进体内能量消耗和脂肪分解,这些变化反过来通过不完全明确的机制影响胃饥饿素的分泌[18]。最后,皮质醇分泌增加时可促进胃饥饿素的分泌。在应激或高皮质醇水平的情况下,皮质醇通过作用于分泌胃饥饿素的内分泌细胞,促进胃饥饿素的释放,从而增加食欲。皮质醇与胃饥饿素之间的这种相互作用是能量补充机制的一部分,来帮助维持能量平衡[19]。

在胃饥饿素的合成过程中,首先是其前体蛋白(preproghrelin)的合成,然后在细胞内经过一系列的酶切和修饰过程,生成成熟的胃饥饿素[20]。在这一过程中,生长激素释放肽 O-酰基转移酶(Ghrelin O-acyltransferase, GOAT)起到关键作用,该酶于 2008 年被发现,GOAT 属于疏水性膜结合酰基转移酶家族,它参与胃饥饿素的 n-辛酸基修饰,被修饰后的胃饥饿素才有完整的生物活性[21]。胃饥饿素受体的表达对胃饥饿素水平高度敏感,在胃饥饿素缺乏的动物中,胃饥饿素受体的 mRNA 表达增加,反之,血清胃饥饿素水平的增加则可降低胃饥饿素受体的表达[22]。总的来说,胃饥饿素的结构与合成是一个复杂的过程,涉及多种酶的参与和多种因素的调控。

2.2. 胃饥饿素的生物活性

胃饥饿素作为一种多功能的多肽激素,在生物体内展现出多种生物活性。首先,胃饥饿素是目前唯一已知的能够增加食欲的内源性物质,因此被称为“饥饿激素”[23]。例如在长时间禁食后,可导致胃饥饿素水平升高,其通过作用于下丘脑的生长激素分泌激素受体来刺激食欲[24]。除了对食欲的调控,胃饥饿素还能够刺激生长激素的分泌,这一作用是通过与生长激素分泌激素受体结合,进而激活下丘脑-垂体轴来实现的[25],这也是胃饥饿素(Ghrelin)名称中“ghre”部分的来源,意为“生长”。胃饥饿素还与能量代谢密切相关,它可以增加脂肪组织的脂肪酸氧化,降低胰岛素敏感性,从而影响葡萄糖的代谢[26]。在胃肠道,胃饥饿素可以增强胃的蠕动,促进胃酸的分泌,从而影响食物的消化和吸收[27]。胃饥饿素还与胃肠道的炎症反应和修复过程有关,可以促进胃肠道上皮细胞的增殖和迁移[28]。近年来的研究还发现,胃饥饿素在神经系统中也有重要作用,包括促进学习和记忆、抑制应激反应和调节情绪等[29]。因此,胃饥饿素是一种具有广泛生物活性的肽激素,其在食欲调节、生长激素分泌、能量代谢、胃肠功能和神经系统中的作用都得到了广泛的研究和关注。

3. 胃饥饿素对胃肠道功能影响的基础研究

3.1. 胃饥饿素与胃的蠕动关系

胃饥饿素在胃肠道中的分布和功能已经成为近年来研究的热点。特别是其对胃的蠕动关系, 为胃肠动力学提供了新的认识和理解。人体胃饥饿素主要在胃的 P/D1 细胞中合成和分泌, 当胃排空时, 胃饥饿素的分泌量显著增加。研究发现, 胃饥饿素可以直接作用于胃平滑肌细胞, 通过激活其受体, 进而增强胃的蠕动活动[30]。这一作用与胃饥饿素的饥饿信号调控功能密切相关, 其可促进食物在胃中的混合和推进, 为进一步的消化和吸收创造有利条件[31]。除了直接作用于平滑肌细胞, 胃饥饿素还可以通过神经系统调节胃的蠕动, 胃饥饿素可以激活胃肠道的神经元, 释放一系列的神经递质, 如乙酰胆碱, 从而增强胃的蠕动[32], 这一作用与胃肠道的肠神经系统和外周神经系统的相互作用有关[33]。另外, 胃饥饿素还与其他胃肠激素存在相互作用, 如胃动素、胃泌素等这些激素在胃的蠕动和分泌中都起到了重要作用, 胃饥饿素可以调节这些激素的分泌和功能, 进一步影响胃的功能。

3.2. 胃饥饿素对小肠和大肠动力的调节

胃饥饿素不仅对胃的蠕动有显著影响, 还在小肠和大肠的动力调节中起到关键作用。这一作用为胃肠道的整体功能调控提供了新的视角。在小肠中, 胃饥饿素可以增强肠道蠕动, 促进食物的混合和推进。研究发现, 胃饥饿素可以直接作用于小肠的平滑肌细胞, 激活其受体, 从而增强肠道的蠕动。此外, 胃饥饿素还可以通过激活小肠的神经元, 释放神经递质, 如乙酰胆碱, 进一步增强小肠的蠕动[34]。对于大肠, 胃饥饿素的作用更为复杂。它不仅可以增强大肠的蠕动, 还可以调节大肠的分泌活动。胃饥饿素可以增强结肠对水和电解质的分泌, 从而影响大便的形成和排泄[35]。此外, 胃饥饿素还与大肠的神经系统有关, 可以调节结肠的神经反射, 如防御性反射和排便反射[36]。值得注意的是, 胃饥饿素与其他胃肠激素存在相互作用, 如胃动素、胃泌素和胰高血糖素等这些激素在小肠和大肠的动力和分泌中都起到了重要作用。胃饥饿素可以调节这些激素的分泌和作用, 进一步影响小肠和大肠的功能。

3.3. 胃饥饿素与胃肠激素的相互作用

胃肠道中存在多种激素, 它们共同参与并调节胃肠道的功能。胃饥饿素作为其中的一员, 也与其他胃肠激素存在着复杂的相互作用, 共同维持胃肠道的稳态。首先, 胃饥饿素与胃动素存在密切的关系。胃动素是一种主要在胃窦和小肠上部产生的激素, 可以刺激胃酸的分泌。研究发现, 胃饥饿素可以抑制胃动素的分泌, 从而降低胃酸的产生[37]。这一作用对于维持胃的酸碱平衡和保护胃黏膜具有重要意义。其次, 胃饥饿素与胰高血糖素也存在相互作用。胰高血糖素是一种在小肠产生的激素, 可以抑制胃的蠕动和胃酸的分泌。胃饥饿素可以增强胰高血糖素的作用, 进一步抑制胃的功能, 这对于食物的消化和吸收具有积极意义[38]。此外, 胃饥饿素还与其他胃肠激素, 如胃泌素、胰岛素和胰多肽等, 存在相互作用。这些激素在胃肠道的蠕动、分泌和吸收中都起到了关键作用。胃饥饿素可以调节这些激素的分泌和作用, 进一步影响胃肠道的功能。从分子机制上看, 胃饥饿素与其他胃肠激素的相互作用主要是通过共同的受体和信号通路实现的[39]。这些受体和信号通路在胃肠道的细胞膜上广泛分布, 可以调节细胞的功能和代谢。胃饥饿素与胃肠激素的相互作用为胃肠道的功能调控提供了新的视角。这些相互作用不仅影响胃肠道的蠕动和分泌, 还涉及到胃肠道的修复和再生。了解这些相互作用对于深入研究胃肠动力学和胃肠疾病的治疗具有重要意义。

3.4. 胃饥饿素与胃肠道肿瘤

胃肠道肿瘤是常见的恶性肿瘤之一, 相关研究表明胃饥饿素在包括消化系统在内的许多器官中表现

出保护和促进愈合的作用, 这些作用主要是由于胃饥饿素的抗炎和抗氧化特性。但在胃肠道肿瘤中, 胃饥饿素对其发展和病程的影响似乎取决于肿瘤的类型。对癌症细胞系进行的研究结果是不确定的。在一些癌症细胞系中, 胃饥饿素刺激细胞增殖并抑制细胞凋亡, 而在另一些细胞系中则表现出相反的作用。相关研究表明, 测定血浆或血清胃饥饿素水平可能有助于预测消化系统癌症发展的风险[40]。

4. 胃饥饿素的临床应用

4.1. 胃饥饿素在胃肠手术后的应用

胃肠手术后, 患者常常面临胃肠功能恢复缓慢的问题, 这不仅影响患者的康复, 还可能导致术后并发症的发生。近年来, 胃饥饿素作为一种胃肠激素, 在胃肠手术后的应用中显示出了巨大的潜力。首先, 胃饥饿素可以促进胃肠蠕动的恢复。手术后, 由于手术创伤和麻醉药物的影响, 胃肠蠕动常常受到抑制。胃饥饿素可以直接作用于胃肠平滑肌细胞, 增强其蠕动活动, 从而加速食物的消化和吸收, 缩短患者的禁食时间。其次, 胃饥饿素具有抗炎作用, 可以减轻手术后的炎症反应。手术创伤会导致大量炎症因子的释放, 胃饥饿素可以抑制这些炎症因子的产生和作用, 从而降低炎症的程度, 加速创伤的愈合[41]。此外, 胃饥饿素还可以促进胃肠黏膜的修复。手术后, 胃肠黏膜常常受到损伤, 胃饥饿素可以增强黏膜细胞的增殖和迁移, 促进黏膜的修复, 减少并发症的发生[42]。值得注意的是, 胃饥饿素的应用不仅限于手术后的早期, 还可以在手术后的远期继续应用。长期的胃饥饿素治疗可以改善患者的营养状况, 提高生活质量, 延长生存期[43]。胃饥饿素在胃肠手术后的应用中显示出了巨大的潜力。它不仅可以促进胃肠功能的恢复, 还可以减轻炎症反应, 促进创伤的愈合。这为胃肠手术后的患者提供了新的治疗策略, 有望改善其预后和生活质量。

4.2. 胃饥饿素在胃肠动力障碍治疗中的应用

胃肠动力障碍是一种常见的胃肠疾病, 主要表现为胃肠蠕动减慢或异常。胃饥饿素作为一种胃肠激素, 在胃肠动力障碍的治疗中显示出了显著的效果。首先, 胃饥饿素可以直接促进胃肠蠕动。研究发现, 胃肠动力障碍患者的胃饥饿素水平往往降低, 这与其胃肠蠕动减慢的症状相一致。胃饥饿素可以直接作用于胃肠平滑肌细胞, 增强其蠕动活动, 从而改善患者的症状。其次, 胃饥饿素还可以调节胃肠神经系统的功能, 进一步影响胃肠蠕动。胃饥饿素可以激活胃肠道的神经元, 释放神经递质如乙酰胆碱等, 进一步增强胃肠的蠕动。这一作用与胃肠道的肠神经网络和外周神经系统的相互作用有关。除了直接促进胃肠蠕动, 胃饥饿素还具有抗炎和促进胃肠修复的作用。胃肠动力障碍常常伴随着胃肠炎症, 胃饥饿素可以抑制炎症细胞的活化和炎症因子的释放, 从而降低炎症的程度。同时, 胃饥饿素还可以促进胃肠黏膜的修复, 减少并发症的发生。目前, 胃饥饿素及其衍生物已经在临床试验中应用于胃肠动力障碍的治疗, 取得了良好的效果[44]。这为胃肠动力障碍患者提供了新的治疗策略, 有望改善其预后和生活质量。胃饥饿素在胃肠动力障碍治疗中的应用为该疾病的治疗提供了新的方向。通过调节胃肠蠕动、抑制炎症反应和促进胃肠修复, 胃饥饿素为胃肠动力障碍患者带来了新的希望。

4.3. 胃饥饿素在胃肠道肿瘤治疗中的作用

大约 50% 的胃肠道肿瘤晚期患者会出现恶病质综合征, 其特征是厌食、脂肪和骨骼质量减少。恶病质对患者的生活质量、身体和精神能力以及尊严感都有很大影响。恶病质是肿瘤患者一种非常严重的并发症, 因为其与肿瘤患者的体质变差、更严重的化疗相关副作用、完成的化疗周期更少、术后疗程更差, 以及最重要的生存率下降相关[45]。最近的临床研究表明, 人工合成的胃饥饿素是并发恶病质综合征肿瘤患者的有效药物治疗选择, 对存在恶病质的肿瘤患者皮下注射天然的胃饥饿素安全性高且耐受性良好,

没有剂量限制性毒性[46], 且使用胃饥饿素治疗可增加食欲, 减少与进食相关的不良症状。

5. 展望

随着对胃饥饿素在胃肠功能和疾病治疗中作用的深入了解, 未来的研究将面临新的方向和挑战。首先, 深入探讨胃饥饿素的作用机制将是研究的重点, 尽管已有一些关于其调节胃肠蠕动和抗炎作用的研究, 但其在分子和细胞层面的具体机制仍不完全清楚, 例如, 胃饥饿素如何与其受体结合, 以及这一结合如何进一步调节胃肠功能, 都是值得进一步研究的问题。其次, 胃饥饿素的临床应用也面临一系列挑战, 如何确保胃饥饿素的长期安全性, 以及如何避免其潜在的副作用, 都是临床研究需要解决的问题。此外, 开发新的胃饥饿素衍生物或模拟物, 以提高其药效和减少副作用, 也是未来研究的方向。再者, 胃饥饿素与其他胃肠激素和信号分子的相互作用也是一个重要的研究领域, 了解这些相互作用可以帮助我们更好地理解胃肠功能的调控机制, 为胃肠疾病的治疗提供新的策略。最后, 面对当前研究的局限性, 未来的研究需要采用更严格的实验设计和方法, 例如, 进行大规模、多中心的随机对照试验, 以验证胃饥饿素在胃肠疾病治疗中的效果和安全性。总的来说, 未来对胃饥饿素的研究将面临多种方向和挑战, 但这也为我们提供了深入了解胃肠功能调控机制和开发新的治疗策略的机会。

参考文献

- [1] Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., *et al.* (1999) Ghrelin Is a Growth-Hormone-Releasing Acylated Peptide from Stomach. *Nature*, **402**, 656-660. <https://doi.org/10.1038/45230>
- [2] Patterson, M., Murphy, K.G., Le Roux, C.W., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. (2005) Characterization of Ghrelin-Like Immunoreactivity in Human Plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **90**, 2205-2211. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1641>
- [3] Giorgioni, G., Del Bello, F., Quaglia, W., Botticelli, L., Cifani, C., Micioni Di Bonaventura, E., Micioni Di Bonaventura, M.V. and Piergentili, A. (2022) Advances in the Development of Nonpeptide Small Molecules Targeting Ghrelin Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 3098-3118. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02191>
- [4] Deloof, E., Janssen, P., Depoortere, I. and Tack, J. (2012) The Migrating Motor Complex: Control Mechanisms and Its Role in Health and Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 271-285. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.57>
- [5] Shin, A., Camilleri, M., Busciglio, I., Burton, D., Stoner, E., Noonan, P., Gottesdiener, K., Smith, S.A., Vella, A. and Zinsmeister, A.R. (2013) Randomized Controlled Phase Ib Study of Ghrelin Agonist, RM-131, in Type 2 Diabetic Women with Delayed Gastric Emptying: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Diabetes Care*, **36**, 41-48. <https://doi.org/10.2337/dc12-1128>
- [6] Dockray, G.J. (2014) Gastrointestinal Hormones and the Dialogue between Gut and Brain. *The Journal of Physiology*, **592**, 2927-2941. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.270850>
- [7] Giezenaar, C., Trahair, L.G., Luscombe-Marsh, N.D., Hausken, T., Standfield, S., Jones, K.L., Lange, K., Horowitz, M., Chapman, I. and Soenen, S. (2017) Effects of Randomized Whey-Protein Loads on Energy Intake, Appetite, Gastric Emptying, and Plasma Gut-Hormone Concentrations in Older Men and Women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 865-877. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.154377>
- [8] Cheung, C.K. and Wu, J.C. (2013) Role of Ghrelin in the Pathophysiology of Gastrointestinal Disease. *Gut and Liver*, **7**, 505-512. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.5.505>
- [9] Mathur, N., Mehdi, S.F., Anipindi, M., Aziz, M., Khan, S.A., Kondakindi, H., Lowell, B., Wang, P. and Roth, J. (2021) Ghrelin as an Anti-Sepsis Peptide: Review. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 610363. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610363>
- [10] Bowers, C.Y. (1993) GH Releasing Peptides—Structure and Kinetics. *Journal of Pediatric Endocrinology*, **6**, 21-31. <https://doi.org/10.1515/JPEM.1993.6.1.21>
- [11] Hosoda, H., Doi, K., Nagaya, N., Okumura, H., Nakagawa, E., Enomoto, M., Ono, F. and Kangawa, K. (2004) Optimum Collection and Storage Conditions for Ghrelin Measurements: Octanoyl Modification of Ghrelin Is Rapidly Hydrolyzed to Desacyl Ghrelin in Blood Samples. *Clinical Chemistry*, **50**, 1077-1080. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025841>
- [12] Baldanzi, G., Filigheddu, N., Cutrupi, S., Catapano, F., Bonisconi, S., Fubini, A., Malan, D., Baj, G., Granata, R.,

- Broglia, F., Papotti, M., Surico, N., Bussolino, F., Isgaard, J., Deghenghi, R., Sinigaglia, F., Prat, M., Muccioli, G., Ghigo, E. and Graziani, A. (2002) Ghrelin and Des-Acyl Ghrelin Inhibit Cell Death in Cardiomyocytes and Endothelial Cells through ERK1/2 and PI 3-Kinase/AKT. *Journal of Cell Biology*, **159**, 1029-1037. <https://doi.org/10.1083/jcb.200207165>
- [13] Porporato, P.E., Filigheddu, N., Reano, S., Ferrara, M., Angelino, E., Gnocchi, V.F., Prodam, F., Ronchi, G., Fagoonee, S., Fornaro, M., Chianale, F., Baldanzi, G., Surico, N., Sinigaglia, F., Perroteau, I., Smith, R.G., Sun, Y., Geuna, S. and Graziani, A. (2013) Acylated and Unacylated Ghrelin Impair Skeletal Muscle Atrophy in Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 611-622. <https://doi.org/10.1172/JCI39920>
- [14] Nijenhuis, T., Hoenderop, J.G., Van der Kemp, A.W. and Bindels, R.J. (2003) Localization and Regulation of the Epithelial Ca^{2+} Channel TRPV6 in the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 2731-2740. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000094081.78893.E8>
- [15] Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E. and Heiman, M.L. (2001) Circulating Ghrelin Levels Are Decreased in Human Obesity. *Diabetes*, **50**, 707-709. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
- [16] Shiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K. and Matsukura, S. (2002) Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **87**, 240-244. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8129>
- [17] Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M.S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K. and Nakazato, M. (2000) Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Endocrinology*, **141**, 4255-4261. <https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7757>
- [18] Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., Broglia, F., Benso, A., Gottero, C., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C., Casanueva, F.F., Deghenghi, R., Camanni, F. and Ghigo, E. (2001) Endocrine Activities of Ghrelin, a Natural Growth Hormone Secretagogue (GHS), in Humans: Comparison and Interactions with Hexarelin, a Nonnatural Peptidyl GHS, and GH-Releasing Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**, 1169-1174. <https://doi.org/10.1210/jc.86.3.1169>
- [19] Tannenbaum, G.S., Epelbaum, J. and Bowers, C.Y. (2003) Interrelationship between the Novel Peptide Ghrelin and Somatostatin/Growth Hormone-Releasing Hormone in Regulation of Pulsatile Growth Hormone Secretion. *Endocrinology*, **144**, 967-974. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220852>
- [20] González, C.R., Vázquez, M.J., López, M. and Diéguez, C. (2008) Influence of Chronic Undernutrition and Leptin on GOAT mRNA Levels in Rat Stomach Mucosa. *Journal of Molecular Endocrinology*, **41**, 415-421. <https://doi.org/10.1677/JME-08-0102>
- [21] Kirchner, H. and Nogueiras, R. (2008) GOAT: A Stomach Enzyme That Whets Our Appetite. *Obesity Facts*, **1**, 123-126. <https://doi.org/10.1159/000139141>
- [22] Bennett, P.A., Thomas, G.B., Howard, A.D., Feighner, S.D., Van der Ploeg, L.H., Smith, R.G. and Robinson, I.C. (1997) Hypothalamic Growth Hormone Secretagogue-Receptor (GHS-R) Expression Is Regulated by Growth Hormone in the Rat. *Endocrinology*, **138**, 4552-4557. <https://doi.org/10.1210/endo.138.11.5476>
- [23] Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy, K.G., Dhillo, W.S., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. (2001) Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**, 5992. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8111>
- [24] Srisai, D., Yin, T.C., Lee, A.A., Rouault, A.A.J., Pearson, N.A., Grobe, J.L. and Sebag, J.A. (2017) MRAP2 Regulates Ghrelin Receptor Signaling and Hunger Sensing. *Nature Communications*, **8**, Article No. 713. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00747-6>
- [25] Sun, Y., Wang, P., Zheng, H. and Smith, R.G. (2004) Ghrelin Stimulation of Growth Hormone Release and Appetite Is Mediated through the Growth Hormone Secretagogue Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 4679-4684. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305930101>
- [26] Hernández, M.A.G., Canfora, E.E., Jocken, J.W.E. and Blaak, E.E. (2019) The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*, **11**, Article 1943. <https://doi.org/10.3390/nu11081943>
- [27] Chaudhri, O., Small, C. and Bloom, S. (2006) Gastrointestinal Hormones Regulating Appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **361**, 1187-1209. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1856>
- [28] 李斌. 脑肠肽 Ghrelin 对脓毒症患者胃肠道功能障碍的机制研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2019.
- [29] Guzzetta, K.E., Cryan, J.F. and O'Leary, O.F. (2022) Microbiota-Gut-Brain Axis Regulation of Adult Hippocampal Neurogenesis. *Brain Plasticity*, **8**, 97-119. <https://doi.org/10.3233/BPL-220141>
- [30] Lee, J.C., Curtis, D., Williamson, J.B. and Ligato, S. (2021) Gastric Desmoid Fibromatosis—Report of a Rare Mimic of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cureus*, **13**, e19614. <https://doi.org/10.7759/cureus.19614>

- [31] Tack, J., Verbeure, W., Mori, H., Schol, J., Van den Houte, K., Huang, I.H., Balsiger, L., Broeders, B., Colomier, E., Scarpellini, E. and Carbone, F. (2021) The Gastrointestinal Tract in Hunger and Satiety Signalling. *United European Gastroenterology Journal*, **9**, 727-734. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12097>
- [32] Drumm, B.T., Cobine, C.A. and Baker, S.A. (2022) Insights on Gastrointestinal Motility through the Use of Optogenetic Sensors and Actuators. *The Journal of Physiology*, **600**, 3031-3052. <https://doi.org/10.1113/JP281930>
- [33] Mahadeva, S. (2021) Non-Pharmacological Intervention in Functional Dyspepsia: Is This the Way Forward? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 2031-2032. <https://doi.org/10.1111/jgh.15606>
- [34] Han, D., Kim, J.N., Kwon, M.J., Han, T., Kim, Y.T. and Kim, B.J. (2021) *Salvia miltiorrhiza* Induces Depolarization of Pacemaker Potentials in Murine Small Intestinal Interstitial Cells of Cajal via Extracellular Ca^{2+} and Na^{+} Influx. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 348. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11987>
- [35] Mekjian, H.S., Phillips, S.F. and Hofmann, A.F. (1971) Colonic Secretion of Water and Electrolytes Induced by Bile Acids: Perfusion Studies in Man. *The Journal of Clinical Investigation*, **50**, 1569-1577. <https://doi.org/10.1172/JCI106644>
- [36] Smith, T.K., Park, K.J. and Hennig, G.W. (2014) Colonic Migrating Motor Complexes, High Amplitude Propagating Contractions, Neural Reflexes and the Importance of Neuronal and Mucosal Serotonin. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **20**, 423-446. <https://doi.org/10.5056/jnm14092>
- [37] Zhao, Z., Sakata, I., Okubo, Y., Koike, K., Kangawa, K. and Sakai, T. (2008) Gastric Leptin, but Not Estrogen and Somatostatin, Contributes to the Elevation of Ghrelin mRNA Expression Level in Fasted Rats. *The Journal of Endocrinology*, **196**, 529-538. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0300>
- [38] Suzuki, K., Simpson, K.A., Minnion, J.S., Shillito, J.C. and Bloom, S.R. (2010) The Role of Gut Hormones and the Hypothalamus in Appetite Regulation. *Endocrine Journal*, **57**, 359-372. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-077>
- [39] Kowalski-Chauvel, A., Pradayrol, L., Vaysse, N. and Seva, C. (1996) Gastrin Stimulates Tyrosine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate 1 and Its Association with Grb2 and the Phosphatidylinositol 3-Kinase. *The Journal of Biological Chemistry*, **271**, 26356-26361. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.42.26356>
- [40] 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>
- [41] Saleh, H.A., Yousef, M.H. and Abdelnaser, A. (2021) The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/NF- κ B-Mediated Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 606069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606069>
- [42] Jones, M.K., Tomikawa, M., Mohajer, B. and Tarnawski, A.S. (1999) Gastrointestinal Mucosal Regeneration: Role of Growth Factors. *Frontiers in Bioscience*, **4**, 303-309. <https://doi.org/10.2741/A428>
- [43] Talwar, B., Donnelly, R., Skelly, R. and Donaldson, M. (2016) Nutritional Management in Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology*, **130**, S32-S40. <https://doi.org/10.1017/S0022215116000402>
- [44] Camilleri, M., Papathanasopoulos, A. and Odunsi, S.T. (2009) Actions and Therapeutic Pathways of Ghrelin for Gastrointestinal Disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **6**, 343-352. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.72>
- [45] Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Nakamura, N. and Inui, A. (2013) Cancer Cachexia—Pathophysiology and Management. *Journal of Gastroenterology*, **48**, 574-594. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0787-0>
- [46] Blum, D., De Wolf-Linder, S., Oberholzer, R., Brändle, M., Hundsberger, T. and Strasser, F. (2021) Natural Ghrelin in Advanced Cancer Patients with Cachexia, a Case Series. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **12**, 506-516. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12659>