

hexarelin 预处理对小鼠肾脏缺血/再灌注损伤的保护作用

朱元杰 张 鹏 蔺彩霞 谷靖丽 高 雪 曹济民

摘 要 **目的** 研究生长激素释放肽(GHRP)家族成员 hexarelin 是否对肾缺血-再灌注损伤具有保护作用及其可能机制。**方法** 在体情况下结扎 C57BL/6/J 小鼠左侧肾动脉主干 2h、松扎 0.5h 造成急性全肾缺血/再灌注损伤。hexarelin 预处理组于结扎肾动脉前 2h 给予小鼠皮下注射 hexarelin(100 μ g/kg);单纯肾缺血/再灌注组用生理盐水替代 hexarelin;正常对照组仅给予假手术而不结扎肾动脉。肾组织切片 TTC 染色鉴定肾缺血/再灌注损伤面积。苏木精-伊红染色观察肾组织微观损伤情况。测定肾组织丙二醛(MDA)及总抗氧化能力(T-AOC)含量以判断氧化应激情况。**结果** 与单纯肾缺血/再灌注组相比,hexarelin 预处理使肾缺血/再灌注损伤面积平均减小约 49% ($P < 0.01$);同时,肾缺血/再灌注导致肾组织丙二醛水平升高及总抗氧化能力降低,而 hexarelin 预处理则明显改善由缺血/再灌注导致的 MDA 升高和 T-AOC 降低。**结论** hexarelin 对肾缺血/再灌注损伤具有明显的保护作用,其可能机制可能与降低肾组织氧化应激水平并提高总抗氧化能力有关。

关键词 生长激素释放肽 肾缺血/再灌注损伤 氧化应激 总抗氧化能力

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.007

Hexarelin Pretreatment Protects against Renal Ischemia/reperfusion Injury in Mice. Zhu Yuanjie, Zhang Peng, Lin Caixia, et al. Department of Physiology, Institute of Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

Abstract **Objective** To investigate whether hexarelin, a kind of growth hormone releasing peptides, could protect against renal ischemia/reperfusion (I/R) injury. **Methods** Renal I/R injury was created by ligating the left renal artery for 2h and then releasing the ligation for 0.5h. Hexarelin (100 μ g/kg) was subcutaneously injected 2h before renal artery ligation. Normal control mice subjected to sham surgery and saline injection. The area of renal I/R injury was determined by TTC staining. Renal oxidative stress and total antioxidant capacity (T-AOC) were measured by kits for malondialdehyde (MDA) and T-AOC assays. **Results** Compared with the renal I/R group, hexarelin pretreatment significantly reduced the area of renal I/R injury by 49% ($P < 0.01$). In addition, renal I/R injury significantly increased the renal MDA level but decreased the T-AOC, while hexarelin attenuated the increase of MDA and decrease of T-AOC induced by renal I/R. **Conclusion** Hexarelin significantly protects against renal I/R injury potentially via decreasing renal oxidative stress and increasing the total antioxidant capacity.

Key words Growth hormone releasing peptides; Renal ischemia/reperfusion injury; Oxidative stress; Total antioxidant capacity

肾缺血/再灌注损伤是由局部或全部肾血流突然暂时性中断或急剧降低所致的急性肾损伤,可见于肾动脉栓塞、肾移植、严重肾血管疾病、休克、急性心力衰竭等情况,是一种危急临床症候^[1,2]。如处理不及时,会造成肾组织坏死及肾衰竭,严重者危及生命。肾血流中断引起的肾组织缺血性病理变化以及再灌注引起的钙超载、氧化应激、炎症、水肿以及肾微循环无复流等,可能是肾缺血/再灌注损伤的主要病理机

制^[3-5]。

肾缺血/再灌注损伤的有效治疗仍然是临床上尚未很好解决的重大课题^[6]。曾有报道盐皮质激素受体拮抗剂和右旋美托咪啶对肾缺血/再灌注损伤有治疗作用^[7,8]。但进一步寻找疗效好、毒性低的治疗肾缺血/再灌注损伤的药物仍很有必要。本文报道,一种名为 hexarelin 的人工合成的生长激素释放肽(growth hormone releasing peptides, GHRP)对肾缺血/再灌注损伤有保护作用。

前期的动物实验研究证明,GHRP 对心力衰竭、动脉粥样硬化和急性应激性胃黏膜损伤等均有良好的防治作用^[9-11]。但 GHRP 是否对肾缺血/再灌注

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670313,81300139)

作者单位:100005 中国医学科学院基础医学研究所/北京协和医学院基础学院生理学系

通讯作者:曹济民,电子信箱:caojimin@126.com

损伤也有防治作用,目前尚未见报道。本研究观察了 hexarelin 预处理对小鼠肾缺血/再灌注损伤是否有防治作用,并初步探讨了其作用机制。

材料与方法

1. 小鼠肾缺血/再灌注模型的建立和动物分组:6 周龄雄性 C57BL6/J 小鼠购于中国医学科学院实验动物中心。小鼠用 5% 水合氯醛麻醉,腹部备皮,局部消毒,打开左侧腹腔,暴露左肾,游离左肾动脉,用手术缝线结扎左肾动脉 2h 然后松扎 30min,造成急性肾缺血/再灌注损伤。之后取快速取出肾脏,将一部分肾脏切成薄片,迅速进行 TTC 染色以观察并分析肾;另一部分肾脏用多聚甲醛固定、脱水、石蜡包埋,切成 5 μ m 厚切片观察肾缺血/再灌注损伤面积。将部分肾组织匀浆,用于测定丙二醛(MDA)含量和总抗氧化能力(T-AOC)。按处理不同将小鼠分为 3 组,每组 $n=6$ 只;①肾缺血/再灌注损伤组:皮下注射生理盐水(50 μ l)2h 后行肾动脉结扎/松扎手术,造成肾缺血/再灌注;② hexarelin + 肾缺血/再灌注损伤组:皮下注射 hexarelin (100 μ g/kg,溶于 50 μ l 生理盐水中) 2h 后行肾动脉结扎/松扎手术;③正常对照组:皮下注射生理盐水(50 μ l)2h 后行假手术。

2. TTC 染色法鉴定肾缺血/再灌注损伤面积:TTC(2,3,5-氯化三苯基四氮唑)是脂溶性光敏感复合物,是呼吸链中吡啶-核苷结构酶系统的质子受体,与正常组织中的脱氢酶反应而呈红色,而缺血组织内脱氢酶活性下降,不能与 TTC 发生反应,因此不会产生变化颜色而呈白色。将再灌注后的小鼠左肾取出,在 PBS 中轻按压以去除肾中残留血,横切 2mm 厚的样本,将样本放置于 2% 生理盐水配制的 TTC 溶液中,放入 37 水浴锅中温浴 0.5h,最后样本放入甲醛溶液中固定,留样包埋切片。观察切片缺血处组织颜色为白色,在本研究中,由于所用显微镜的滤光片的原因,不同组别的肾组织 TTC 染色与理论值有一定偏差,但不影响结果判断。肾缺血但尚未坏死部分被染成棕色,已经坏死的肾组织被染成黄白色,而未损伤组织被染成蓝色,正常肾盂被染成橘红色。每组选取 6 例动物肾脏的正中横断面切片,利用计算机图像分析软件设定颜色阈值,以此计算损伤面积。

3. 肾脏切片苏木精-伊红(HE)染色:肾组织经多聚甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明和石蜡包埋后,用切片机切成 5 μ m 后的切片。切片经脱蜡、水化后行 HE 染色。将切片置于苏木精染液中染色 3~5min,再用酸性乙醇分色;再将切片置于 1% 伊红溶

液中 2~3min,水洗。逐级乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封片,拍照。

4. 肾组织丙二醛(MDA)含量和总抗氧化能力(T-AOC)的测定:肾缺血/再灌注损伤会产生大量氧自由基,后者攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化作用,氧化终产物为 MDA。因此测定肾组织 MDA 的水平可反映肾缺血/再灌注时肾组织内的脂质过氧化程度,可间接反映肾脏细胞损伤的程度。机体组织内的抗氧化物质或某些抗氧化药物能使 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} ,后者可与菲啉类物质形成稳定的络合物,通过比色法可测出 T-AOC。分别用 MDA 试剂盒和 T-AOC 试剂盒(南京建成生物工程公司)测定 MDA 和 T-AOC。将取样的肾组织用冰生理盐水在匀浆器内制成 10% 的组织匀浆,然后低温离心,用考马斯亮蓝法通过测定吸光度计算出测定匀浆组织蛋白含量,利用试剂盒比色法测定 MDA 和 T-AOC。

5. 统计学方法:数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组比较用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. hexarelin 减小小鼠肾缺血/再灌注损伤面积:如图 1 所示,正常肾脏在 TTC 染色情况下,肾盂被染成橘红色,其余肾髓质和皮质被染成紫蓝色(图 1A)。肾脏缺血 120min + 再灌注 30min 后,肾髓质和内部皮质呈黄白色(坏死),肾皮质外部呈黄紫色(缺血但尚未坏死,图 1B),表明肾脏缺血/再灌注导致肾实质(包括皮质、髓质和肾盂)严重缺血性损伤甚至坏死。用 hexarelin 预处理 2h 再行肾动脉结扎/松扎术,仅部分髓质和内部皮质呈黄红色(图 1C),表明 hexarelin 使肾缺血/再灌注损伤面积显著减小。肾损伤面积的统计学结果(图 1D)显示,与单纯肾缺血/再灌注组(缺血损伤面积几乎 100%)相比,hexarelin 预处理使肾缺血损伤面积减小 49% ($P<0.01$)。

2. hexarelin 减轻肾缺血/再灌注时肾组织的微观损伤:正常肾组织的微观结构清晰,可见正常的肾小球和肾小管结构,未发现肾单位结构破坏和坏死情况,也未见肾组织充血现象(图 2A)。肾缺血/再灌注导致肾组织微观结构发生很大改变,可见肾单位结构模糊、崩解以及局部淤血等现象(图 2B)。用 hexarelin 预处理 2h 再行肾动脉结扎/松扎术,与单纯肾缺血/再灌注组相比,肾脏微观结构损伤明显减轻(图 2C),hexarelin 可减轻肾缺血/再灌注所致的肾实

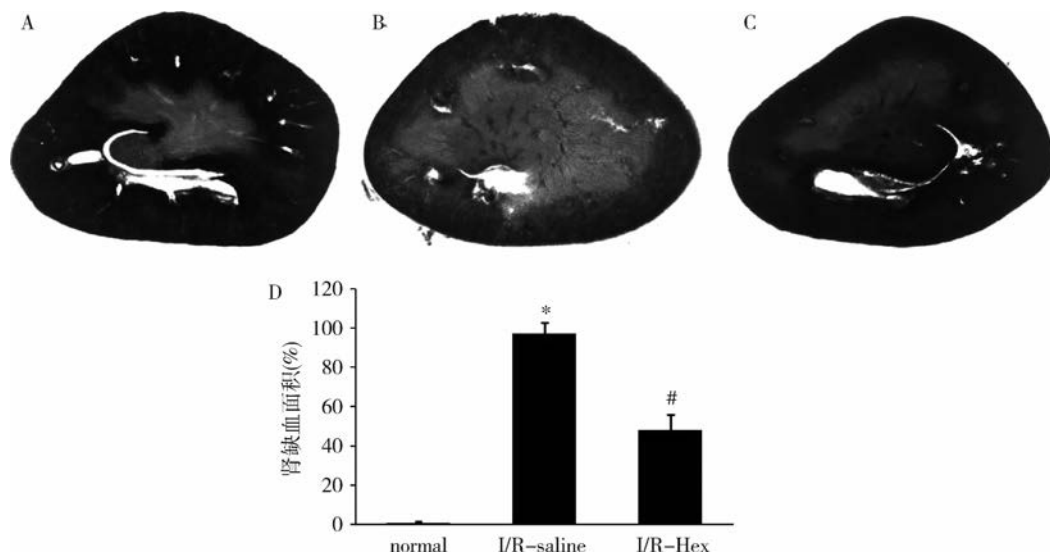


图1 肾组织 TTC 染色显示 hexarelin 对全肾缺血/再灌注损伤的保护作用

A. 正常肾脏(对照),正常肾脏大体切片,肾盂被染成橘红色,其余正常肾组织被染成深蓝色;B. 肾缺血 2h/再灌注 0.5h,结扎肾动脉 2h 后松扎 0.5h 的肾组织,已经坏死的肾组织被染成黄白色,缺血但尚未坏死部分被染成棕色;C. hexarelin + 肾缺血/再灌注,hexarelin 预处理 2h 后再行肾动脉结扎(2h)和松扎(0.5h),可见呈黄白色的坏死面积以及呈棕色的缺血但尚未坏死的面积明显减少;D. 肾缺血/再灌注损伤面积统计图;与正常对照组相比,* $P < 0.01$;与肾缺血/再灌注组相比,# $P < 0.01$ ($n = 6$)。normal: 正常对照组;I/R - saline: 生理盐水下注射 2h 后行肾缺血/再灌注组;I/R - Hex: hexarelin 皮下注射 2h 后行肾缺血/再灌注组

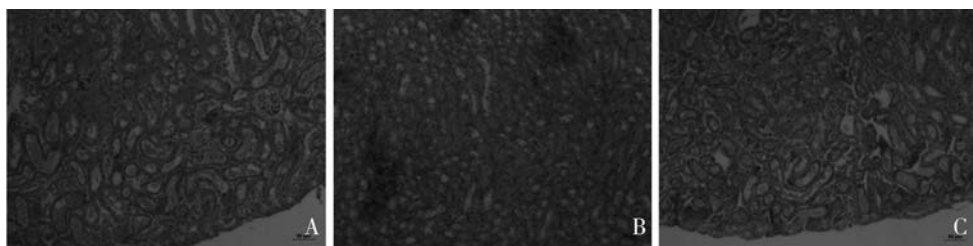


图2 肾组织切片苏木精-伊红染色显微镜下显示 hexarelin 对全肾缺血/再灌注损伤的保护作用

A. 正常肾脏,肾组织微观结构清晰,未见损伤;B. 肾缺血 2h + 再灌注 0.5h,显示肾组织微观结构有明显损伤,结构模糊,有充血和出血灶;C. hexarelin 预处理 2h 后再行缺血/再灌注,可见肾组织微观结构损伤明显减轻

质微观结构的损伤。

3. hexarelin 降低肾缺血/再灌注时肾组织的氧化应激水平,提高肾脏的总抗氧化能力:与正常对照组相比,肾缺血/再灌注使肾组织的 MDA 水平显著升高 ($P < 0.05$,图 3A),同时总抗氧化能力(T - AOC)降低 ($P < 0.05$,图 3B)。用 hexarelin 预处理 2h,显著降低肾缺血/再灌注所致的 MDA 升高(图 3A, $P < 0.05$),同时显著恢复肾脏的总抗氧化能力(图 3B, $P < 0.05$)。

讨 论

本研究显示,hexarelin 预处理可显著减小宏观肾缺血/再灌注损伤面积,减轻肾组织微观损伤,提示 hexarelin 有防治肾缺血/再灌注的作用。hexarelin 还可降低肾缺血/再灌注所致的肾组织丙二醛水平的升

高,提示该药可抑制肾缺血/再灌注时由氧自由基造成的肾细胞脂质膜损伤。笔者也观察到,hexarelin 可提高肾组织的总抗氧化能力,这一作用最可能的机制是,hexarelin 通过改善细胞的能量代谢而增强细胞抵御氧化应激损伤的能力。热休克蛋白 70(HSP70)表达升高是细胞遭遇应激刺激时的即刻反应,因而可以认为 HSP70 是细胞应激负荷的标志。笔者曾发现,RAW264.7 巨噬细胞在受到 H_2O_2 刺激时,HSP70 表达明显升高,而经 hexarelin 预处理后,细胞 HSP70 的表达水平明显下降,提示 hexarelin 可降低细胞氧化应激水平,从而发挥细胞保护作用^[12]。这也是为何 GHRP 具有多器官广谱保护作用的可能原因。hexarelin 本身可能不具有抗氧化能力。

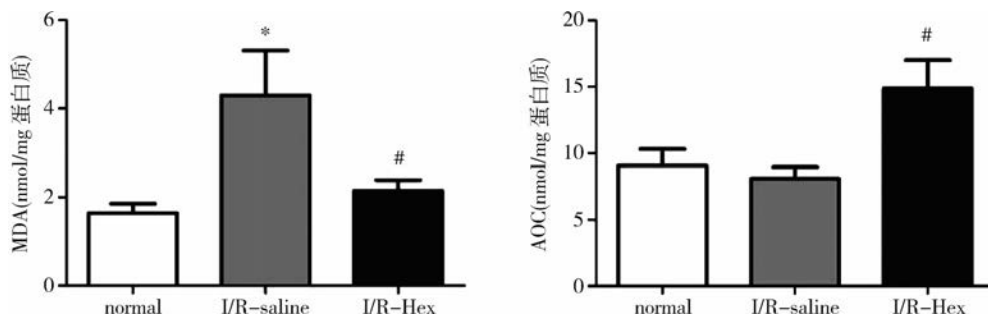


图3 hexarelin 对全肾缺血/再灌注损伤时肾组织丙二醛(MDA)和总抗氧化能力(T-AOC)的改善作用

A. MDA. 肾缺血/再灌注使肾组织 MDA 水平明显升高,而 hexarelin 预处理则明显降低由肾缺血/再灌注引起的 MDA 升高。B. T-AOC. 肾缺血/再灌注似降低肾组织的 T-AOC,但差异无统计学意义;hexarelin 预处理明显提高缺血/再灌注肾脏的引起的 T-AOC。与正常对照组相比,* $P < 0.05$;与肾缺血/再灌注组相比,# $P < 0.05$ (每组 $n = 6$)。normal:正常对照组;I/R-saline:生理盐水皮下注射 2h 后行肾缺血/再灌注组;I/R-Hex:hexarelin 皮下注射 2h 后行肾缺血/再灌注组

GHRP 是一类人工合成的生长激素促泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R, 也称 ghrelin receptor) 的配体,其作用类似于内源性的 ghrelin,但因 GHRP 分子质量小(一般为 6 肽),可口服,毒性极低,因而更有临床前景。GHS(包括内源性的 ghrelin 和人工合成的 GHRP 等)的作用一方面是刺激脑垂体前叶分泌生长激素,另一方面是直接作用与外周器官细胞的 GHS-R 而发挥不依赖于生长激素的生物效应^[13]。目前已经有 GHS 进入临床试验的报道^[14]。这些已在进行的 GHS 临床研究主要是针对 GHS 对生长激素低下、胃排空障碍、恶液质等疾病,而不是用于肾脏保护。本工作主要研究了 hexarelin(一种肽类 GHS)的肾脏保护作用。

就器官保护或细胞保护的药物而言,有单靶点和多靶点之分。前述用于肾脏保护的盐皮质激素受体拮抗剂和右旋美托咪啶,都是单靶点药物^[7,8]。前者(盐皮质激素受体拮抗剂,如甾体类的螺旋内酯甾酮和非甾体类的 finerenone 等)针对盐皮质激素受体,由于其利尿作用,可能有钾丢失等不良反应;后者(右旋美托咪啶)是选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,可通过舒张血管增加器官血流量等机制而起到一定的器官保护作用,但依其作用机制,估计其肾脏保护作用有限。总之,单靶点药物有其自身的局限性。本工作所报道的 hexarelin 应该属于多靶点药物,因为一方面 hexarelin 可刺激生长激素的分泌而对细胞发挥良性作用;另一方面 hexarelin 的受体(GHS-R)几乎表达于全身的所有细胞并且具有抑制细胞氧化应激的作用,因而其综合效应应该大于单靶点药物,且不良反应很小。因此,本工作的重要意义在于证明 hexarelin 作为多靶点药物,确有较强的肾缺血/再灌

注损伤保护作用,与其他已经用于临床或处于临床研究阶段的单靶点肾脏保护药物相比,应该有明显优势,希望能引起学界特别是肾脏学界和药物公司的重视。

参考文献

- Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment [J]. J Renal Inj Prev, 2015, 4(2): 20-27
- Menke J, Sollinger D, Schamberger B, et al. effect of ischemia/reperfusion on the kidney graft [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2014, 19(4): 395-400
- Rodriguez F, Bonacasa B, Fenoy FJ, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the renal ischemia/reperfusion injury [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(15): 2776-2794
- Huen SC, Cantley LG. Macrophage-mediated injury and repair after ischemic kidney injury [J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(2): 199-209
- Guo Z, Yu S, Chen X, et al. NLRP3 Is Involved in Ischemia/Reperfusion Injury [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(6): 699-712
- Westenfelder C, Togel FE. Protective actions of administered mesenchymal stem cells in acute kidney injury: relevance to clinical trials [J]. Kidney Int Suppl, 2011, 1(3): 103-106
- Barrera-Chimal J, Bobadilla NA, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonism: a promising therapeutic approach to treat ischemic AKI [J]. Nephron, 2016, 134(1): 10-13
- Cai Y, Xu H, Yan J, et al. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(5): 1542-1550
- Xu XB, Pang JJ, Cao JM, et al. GH-releasing peptides improve cardiac dysfunction and cachexia and suppress stress-related hormones and cardiomyocyte apoptosis in rats with heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(4): H1643-H1651

(下转第 71 页)

部分患者出现呼吸遗忘的次数增多,虽然生命体征较为稳定,但仍需要提醒患者做深呼吸。

早在 1999 年美国精神病学协会在治疗谵妄的实践指南中推荐氟哌啶醇作为谵妄治疗的首选药物,但由于其严重的心血管事件被苯二氮䓬类镇静药逐渐取代,但随后又有研究证实苯二氮䓬类药物与谵妄症状持续时间延长和恶化相关^[17,18]。在《2013 年美国 ICU 成年患者疼痛、躁动和谵妄处理指南》中提及对于 ICU 内有发生谵妄危险的成年患者,应用右美托咪定镇静谵妄发生低(中度推荐)^[10]。本研究发现,当舒芬太尼与右美托咪定联合应用时,可以在有效减轻患者 VAS,降低谵妄发生率的同时,减少两种药物的用量,从而降低阿片类药物的不良反应。这可能与谵妄患者在疼痛得到缓解后,脑功能的恢复有一定关系。指南中推荐静脉给予阿片类药物作为治疗危重患者非神经性疼痛的一线选择(强推荐)。本研究发现,部分患者即使用药后,仍处于谵妄状态,这些患者大部分为年轻男性并述导尿管部位胀痛,可能与导尿管滞留有关。在给与双氯芬酸钠栓后,部分出现好转。综上所述,对已发生谵妄的年轻患者,抑制疼痛可能是降低谵妄发生的基础,右美托咪定可以减少阿片类药物的使用,从而减轻其不良反应。

参考文献

- 1 Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education[J]. Clin Ther, 2013, 35(11):1728 - 1732
- 2 Somaini M, Engelhardt T, Fumagalli R, *et al.* Emergence delirium or pain after anaesthesia - how to distinguish between the two in young children: a retrospective analysis of observational studies [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3):377 - 383
- 3 Purser L, Warfield K, Richardson C. Making pain visible: an audit and review of documentation to improve the use of pain assessment by implementing pain as the fifth vital sign [J]. Pain Manag Nurs, 2014, 15(1):137 - 142
- 4 Kosar CM, Tabloski PA, Travison TG, *et al.* Effect of preoperative pain and depressive symptoms on the development of postoperative delirium [J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(6): 431 - 436
- 5 Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventila-

- tion decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):21208 - 212014
- 6 Seo JS, Park SW, Lee YS, *et al.* Risk factors for delirium after spine surgery in elderly patients [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2014, 56(1):28 - 33
- 7 Tasker RC, Menon DK. Critical Care and the Brain [J]. JAMA, 2016, 315(8):749 - 750
- 8 Yamamoto M, Yamasaki M, Sugimoto K, *et al.* Risk evaluation of postoperative delirium using comprehensive geriatric assessment in elderly patients with esophageal cancer [J]. World J Surg, 2016, 40(11):2705 - 2712
- 9 Vega P E, Nazar JC, Rattalino FM, *et al.* Postoperative delirium among older people [J]. Rev Med Chil, 2014, 142(4):481 - 493
- 10 Barr J, Fraser GL, Puntillo K, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit [J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 263 - 306
- 11 Gani H, Domi R, Kodra N, *et al.* The incidence of postoperative delirium in elderly patients after urologic surgery [J]. Med Arch, 2013, 67(1):45 - 47
- 12 Cropsey C, Kennedy J, Han J, *et al.* Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 19(4):309 - 317
- 13 Zaal IJ, Dexlin JW, Peelen LM, *et al.* A systematic review of risk factors for delirium in the ICU [J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 40 - 47
- 14 Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, *et al.* Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes [J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(1):51
- 15 Somaini M, Sahillioglu E, Marzorati C, *et al.* Emergence delirium, pain or both? A challenge for clinicians. Paediatr Anaesth [J]. 2015, 25(5):524 - 529
- 16 Kosar CM, Tabloski PA, Travison TG, *et al.* Effect of preoperative pain and depressive symptoms on the development of postoperative delirium [J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(6): 431 - 436
- 17 李英娜, 刘志建, 黄泽清. 不同剂量右美托咪定对食管癌根治术患者术后谵妄的作用[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(9): 141 - 144
- 18 Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, *et al.* Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in innaive care unit patients [J]. Anesthesiology, 2006, 104(1): 21 - 26

(收稿日期:2016 - 12 - 08)

(修回日期:2016 - 12 - 26)

(上接第 25 页)

- 10 Pang J, Xu Q, Xu X, *et al.* Hexarelin suppresses high lipid diet and vitamin D3 - induced atherosclerosis in the rat [J]. Peptides, 2010, 31(4): 630 - 638
- 11 Guo S, Gao Q, Jiao Q, *et al.* Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP - 6 [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(24): 3145 - 3155
- 12 丁帆, 程秀丽, 郝维, 等. Hexarelin 的细胞保护作用研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(10): 21 - 23

- 13 Cao JM, Ong H, Chen C. Functions of ghrelin and synthetic GH secretagogues in cardiovascular system. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(1): 13 - 18
- 14 Vodnik M, Štrukelj B, Lunder M. Ghrelin receptor ligands reaching clinical trials: from peptides to peptidomimetics; from agonists to antagonists [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(1): 1 - 15

(收稿日期:2017 - 02 - 02)

(修回日期:2017 - 02 - 09)