

胃饥饿素与 2 型糖尿病

顾丹阳¹, 臧璞², 邵加庆²

1. 南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院全科医学科, 江苏 南京 210000;

2. 东部战区总医院内分泌科, 江苏 南京 210000

摘要: 胃饥饿素 (ghrelin) 是一种主要由胃底部细胞分泌的脑肠肽, 依据其 N 端丝氨酸残基是否酰基化分为酰基化 ghrelin (AG) 和去酰基化 ghrelin (DAG) 两种形式, 在体内具有广泛生理作用, 如促进生长激素 (GH) 释放、增加摄食、增强胃肠运动及抗炎等。近年来诸多研究发现 ghrelin 在调控糖代谢方面具有重要作用, 但在体内的不同存在形式与 2 型糖尿病的关系仍存在一定争议, 参与糖代谢调控的机制尚未完全阐明。明确 ghrelin 在糖代谢中的作用及机制有助于为糖尿病治疗提供的新的思路和治疗靶点。

关键词: 胃饥饿素; 2 型糖尿病; 酰基化胃饥饿素; 去酰基化胃饥饿素; 糖代谢; 促进生长激素

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)11-1577-04

2 型糖尿病是临床最常见的代谢性疾病, 可累及全身各组织器官并导致多种急、慢性并发症, 其发病率逐年上升, 目前已成为严重威胁人类健康的全球性问题。世界卫生组织报道, 2000 年全球共有 1.77 亿糖尿病患者, 预计到 2030 年患病者将会增加至两倍^[1]。2 型糖尿病由多基因遗传和环境因素共同促发, 而胰岛素抵抗及胰岛功能减退是 2 型糖尿病的重要发病机制, 维持血糖稳定, 改善胰岛素抵抗及预防胰岛功能减退对于延缓 2 型糖尿病进展及其并发症有重要的意义。临床上一般使用药物来增加胰岛素敏感性, 亦有研究表明运动可以改善胰岛素抵抗、预防胰岛功能减退, 近年来, 诸多研究关注胃肠激素在胰岛素抵抗及胰岛功能减退方面的作用, 胃饥饿素 (ghrelin) 作为胃 X/A 细胞分泌的一种胃肠激素, 与胰岛素抵抗及胰岛分泌功能均有一定的相关性。胃肠道激素在 2 型糖尿病胰岛素抵抗及胰岛功能减退中的价值得到越来越多的体现, ghrelin 作为一种胃肠道激素, 是生长激素促分泌剂 1 α 受体 (GHSR-1 α) 的内源性配体^[2], 在体内具有促进 GH 释放、增加摄食、增强胃肠运动及抗炎等广泛生理作用, 同时与糖脂代谢及肥胖的关系密切, 诸多研究表明 ghrelin 能够通过促进肝葡萄糖生成、影响胰岛素分泌以及外周组织胰岛素敏感性等, 参与调控体内糖代谢平衡。近年有临床研究发现总 ghrelin (T-ghrelin) 水平与 2 型糖尿病胰岛素抵抗及胰岛功能有一定相关性, 但结果存在争议, 主要可能与 AG 和 DAG 在研究纳入的不同人群中含量或比例不同有关, 亦有研究发现 ghrelin 与肥胖的关系密切, 且体内 AG、DAG 及 AG/DAG 均与肥胖有一定相关性。临床研究发现体内低 ghrelin 水平与胰岛素抵抗以及糖尿病发生有关^[3-4]。本文对 ghrelin 及其在体内的不同形式 AG 及 DAG 与 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛功能减退的关系及其对机体糖代谢的调控作用与机制进行综述。

1 ghrelin 概述

ghrelin 是 1999 年 Kojima 等^[2]发现的第一个 GHSR-1 α 的内源性配体, 是由 28 个氨基酸组成的小分子多肽, 依据其 N 端丝氨酸残基是否酰基化分为酰基化 ghrelin (AG) 和去酰基化 ghrelin (DAG) 两种形式, 体内 ghrelin 主要以 DAG 形式存在^[5]。ghrelin 具有广泛生理作用, 如促进生长激素 (GH) 释放、调控能量代谢、增强胃肠运动、改善心功能及抗炎等^[3]。研究发现体内 ghrelin 水平与 2 型糖尿病存在相关性^[1,6-7]。

ghrelin 作为体内的一种胃肠肽, 有促进 GH 释放、增进摄食等作用, 现在越来越多的研究关注其在糖脂代谢方面的作用, 尤其是与 2 型糖尿病的相关性。以往研究者普遍认为 AG 能够通过结合并激活目前唯一已知的 ghrelin 受体 GHSR-1 α 而发挥多种生理作用, 如增进食欲、促进 GH 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 释放等, 因而被认为是 ghrelin 的活性形式。ghrelin 及其受体 GHSR-1 α 在胰腺多种细胞中均有表达, 提示其可能与旁分泌或腺腺自分泌作用有关^[8]。早期研究报道, 注射 AG 可抑制啮齿动物瞬时胰岛素分泌, 这种作用很可能独立于 AG 诱导 GH 分泌^[9], 笔者前期动物实验亦发现注射 AG 能够明显升高小鼠短期血糖。临床研究发现, 注射生理和药理剂量 AG 均能够抑制人体葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (GSIS), 而超生理剂量 AG 可减少外周胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性^[4,10]。GHSR-1 α 拮抗剂亦能增强实验动物及人胰岛细胞胰岛素分泌, AG 主要通过 GHSR-1 α 信号通路导致环磷酸腺苷 (cAMP) 减少、促进 K⁺ 内流进而抑制钙依赖的葡萄糖刺激胰岛素分泌^[11-13]。以上研究表明, AG 主要通过生长激素促分泌剂受体 (GHSR) 依赖途径抑制胰岛素分泌。然而另有研究提示外源性 ghrelin 对血糖和胰岛素的影响可能是暂时的, 经过长期 ghrelin 处理可以使血糖及胰岛素水平趋于平稳^[14]。DAG 约占血液循环中 T-ghrelin 的 50% ~ 90%, 最初被认为是

缺乏生物活性的制品,且不能与 GHSR-1 α 结合发挥作用^[5],然而近年有研究发现,DAG 在体内亦能够发挥部分类似于 AG 的生理作用,如抑制细胞凋亡、改善炎症状态、促进自噬作用等,而这种作用可能并不依赖于 GHSR-1 α ^[6-7]。研究表明,在胎儿内分泌腺中,ghrelin 和产生胰岛素的细胞具有共同的胚胎祖细胞,胰腺中表达 ghrelin 的 ϵ 细胞在胰岛周围被发现,在胰岛及一些胰腺细胞系中可以检测到 GHSR-1 α 的表达,提示 ghrelin 能够影响胰腺的旁分泌功能^[5]。

2 ghrelin 与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的相关性

胰岛素抵抗是糖尿病重要病理机制之一,其确切机制尚不明确,目前存在几种假说,如胰岛素受体缺乏、信号转导及葡萄糖转运系统障碍等^[9],进一步研究发现线粒体缺陷被认为是胰岛素抵抗发生的重要因素^[10]。ghrelin 作为一种胃肠激素,广泛参与体内能量代谢,能够调节食欲及维持能量平衡,因而 ghrelin 与胰岛素抵抗可能存在密切关系。已有诸多临床研究显示 ghrelin 水平与 2 型糖尿病及胰岛素抵抗具有相关性,但结果尚存在一定争议。Barazzoni 等^[15-16]通过对代谢综合征患者检测发现,血浆胰岛素水平、HOMA-IR 和 T-ghrelin 水平、DAG 呈负相关,其中部分受试者经过 5 年的随访之后,T-ghrelin 和 DAG 依然和胰岛素抵抗指数呈负相关,提示 T-ghrelin 和 DAG 是胰岛素抵抗的潜在调节因子并具有时间相关性。研究发现,在糖尿病及正常组人群中 ghrelin 均与 HOMA-IR、体重和空腹胰岛素水平呈负相关^[4]。Blijdorp 等^[11]亦发现在高体质指数(BMI)及高胰岛素血症受试者的基线 DAG 更低,与空腹胰岛素水平、HOMA-IR 和 BMI 呈负相关。Papan-dreou 等^[17]对肥胖的青年受试者研究发现,ghrelin 水平降低,而胰岛素水平升高,且空腹 ghrelin 水平和 BMI、空腹胰岛素水平及 HOMA-IR 呈负相关,而肥胖受试者中 ghrelin 水平和血糖水平没有相关性。AG 水平与糖尿病及胰岛素抵抗的关系尚存在争议。Barazzoni 等^[15]研究显示血浆胰岛素水平、HOMA-IR 与 AG 呈正相关。Sharifi 等^[12]研究选取 87 名受试者,其中 2 型糖尿病患者,糖尿病前期患者以及一级亲属是糖尿病的正常受试者各 29 名,结果发现,所有受试者的 AG 水平均低于正常参考值,但各组间比较无统计学差异,各组 AG 水平与 HOMA-IR 呈负相关,表明 AG 水平在糖尿病发生之前胰岛素抵抗的早期阶段即开始降低。而另有研究发现在初发 2 型糖尿病患者中 ghrelin 水平与正常对照组相比增高^[13]。

3 ghrelin 与 2 型糖尿病胰岛功能减退的相关性

胰岛功能减退是 2 型糖尿病发病的另一机制,在胎儿内分泌腺中,ghrelin 和产生胰岛素的细胞具有共同的胚胎祖细胞,胰腺中表达 ghrelin 的 ϵ 细胞在胰岛周围被发现,同时在胰岛及一些胰腺细胞系中可以检测到 GHSR-1 α 表达,提示 ghrelin 可能影响胰腺分泌功能^[6]。研究发现,GHSR-1 α 信号传导可能负调节 cAMP 和钙依赖性葡萄糖刺激的胰岛素释放^[18]。ghrelin 以剂量和葡萄糖浓度依赖方式抑制胰岛素释放,具体作用机制尚不十分清楚。一般认为 ghrelin 直接作用于 β 细胞的 ghrelin 受体,下调 ATP 敏感性钾通道(KATP)

Kir6.2 亚基的表达,抑制糖刺激的胰岛素分泌。然而,Adri-aenssens 等^[19]发现 ghrelin 的这种作用可被生长抑素受体拮抗剂抑制,提示 ghrelin 可能不直接抑制 β 细胞,而是先刺激 δ 细胞分泌生长抑素,进而通过生长抑素抑制胰岛素和胰高血糖素分泌。AG 的一些间接效应,包括迷走神经刺激的负调节,可能会导致的胰岛素分泌抑制^[20]。因此,AG 通常被认为是一种胰岛素抑制性激素,但亦有动物实验表明,AG 可以刺激胰岛素的分泌^[21],可能由于细胞系,动物物种和激素浓度的差异^[18,21]。对人类的研究争议较少,其中大多数表明循环胰岛素急剧减少后推注或连续 AG 输注,也在近生理水平^[22-24]。另一方面,有研究表明,DAG 可以抵消 AG 的抑制胰岛素分泌作用或直接促使体外和动物模型中的胰岛素分泌^[22,25-26]。在健康个体中,DAG 快速预防 AG 诱导的胰岛素分泌减少^[22]。因此,ghrelin 的不同形式对胰岛功能均有一定的影响,但是仍有一定的差异。

4 ghrelin 参与调节糖代谢

血糖的代谢平衡是一个高度复杂的过程,主要通过神经内分泌激素来调节葡萄糖的吸收、储存和利用,诸多临床研究结果已显示 ghrelin 在神经内分泌及糖代谢平衡方面具有重要作用^[27]。ghrelin 作用于胰岛可刺激生长抑素分泌,且这种作用可被生长抑素受体拮抗剂抑制,而在胰岛细胞中 GHSR 基因主要表达于 δ 细胞^[19],上述表明 ghrelin 能够刺激 δ 细胞分泌生长抑素,进而通过生长抑素抑制胰岛素和胰高血糖素分泌,而非直接作用于 β 细胞。另外,AG 与 DAG 的在调控糖代谢方面亦存在差异。其中 AG 作为生长激素促分泌剂(GHS)可导致高血糖,而 DAG 以往被认为是 ghrelin 分泌及降解的无活性形式,但近年诸多研究显示,DAG 可作用于脑周围组织发挥生理学作用,包括控制饮食、调节体温、调节血糖刺激的胰岛素分泌、脂质代谢等,所有的这些作用可能均归因于 GHSR-1 α 以外的机制^[28]。Gauna 等^[28]研究发现对代谢综合征患者单独注射 AG 和 DAG 都可以很快的升高血糖及胰岛素水平,而当同时注射 AG 和 DAG 时可以防止单独注射 AG 和 DAG 引起的高血糖和高胰岛素血症,并且能够增加机体胰岛素敏感性。Teuffel 等^[29]发现通过抑制 ghrelin 乙酰基转移酶而抑制 ghrelin 酰基化,能够显著增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌并改善总体葡萄糖耐量。因此,上述诸多研究提示,通过改变机体 AG/DAG 比例可能成为防治糖尿病的新思路。另外,ghrelin 不同给药途径、剂量及时间均能够对体内糖代谢产生影响。Broglio 等^[22]研究发现健康人群中 ghrelin 可通过影响胰岛素分泌调节血糖水平,空腹情况下,皮下注射 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 ghrelin 可以降低循环血液中的胰岛素水平,连续每小时注射 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 AG 可以降低餐后一相胰岛素的分泌进而显著升高血糖,而同时注射 DAG 可以阻止 AG 对胰岛素分泌的影响。Heppner 等^[30]研究显示长期脑室内注射 AG 或者 DAG 均可以提高 GSIS,与皮下注射生理盐水相比,皮下注射 AG 可以调节 GSIS,而皮下注射 DAG 却没有与 AG 相同的作用,尽管同样的给药剂量通过脑室注射有效,提示外周和中枢 ghrelin 作用受体途径可能存在差异。Goshadrou 等^[31]对禁食小鼠进行短期

(1 d) 及长期(21 d) 分别注射不同剂量(1、10、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 的 ghrelin 后, 结果发现短期注射(1、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ghrelin 后, 血糖及胰岛素水平均有所升高; 相较于短期注射而言, 长期注射 ghrelin 则会降低血糖和胰岛素水平, 表明外源性的 ghrelin 对血糖和胰岛素升高的影响是暂时的, 而经过长期的 ghrelin 处理可以使血糖及胰岛素水平趋于正常, 目前 ghrelin 调节糖代谢作用的时效性差异机制尚未阐明。

5 血糖及胰岛素对 ghrelin 分泌的影响

虽然 ghrelin 的分泌已知是由神经递质或激素诱导的, 或者是生长素分泌细胞自身的营养感受介导的, 但是 ghrelin 分泌的机制尚未阐明。Oya 等^[32] 研究发现 10 mM 血糖浓度可以引起 ghrelin 分泌性小鼠胃饥饿素瘤样 3-1 (MGN3-1) 细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高, KATP 信号通路的过度表达抑制了 10 mM 葡萄糖诱导的 Ca^{2+} 的增加。该研究还发现, 电压依赖的 Ca^{2+} 抑制剂抑制 10 mM 葡萄糖诱导的 Ca^{2+} 浓度的增加和 ghrelin 的分泌。这些发现表明, KATP 电压依赖性 Ca^{2+} 通道参与 MGN3-1 细胞中葡萄糖依赖性 ghrelin 的分泌。

胰岛素对 ghrelin 分泌亦有影响。Gagnon 等^[33] 研究发现 ghrelin 的分泌主要是由于 cAMP、细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加以及蛋白激酶 C(PKC) 的活化, 去甲肾上腺素与 $\beta 1$ 肾上腺素受体结合增加 cAMP 和蛋白激酶 A(PKA) 活性从而刺激 ghrelin 的分泌, 1~10 nM 的胰岛素即可抑制基础及去甲肾上腺素刺激的 ghrelin 分泌, 而高剂量胰岛素(100 nM) 对 ghrelin 的分泌无抑制作用。Blijdorp 等^[11] 研究共纳入 3 名肥胖受试者, 1 名超重受试者, 4 名正常体重受试者, 发现 DAG 在注射胰岛素之后均有下降, 且正常受试者下降得更为明显, 表明正常人注射胰岛素之后 DAG 会快速的下降, 但是在相对 DAG 缺乏的胰岛素抵抗的肥胖患者却并不会快速下降。

综上所述, ghrelin 不仅仅是在促进生长、促进摄食、增强胃肠运动、抗炎等方面发挥重要的作用, 在调节胰岛功能及糖代谢方面亦发挥着重要的作用, 同时, 血糖及胰岛素对 ghrelin 也有一定的影响, 特定浓度的葡萄糖可以促进 ghrelin 的分泌, 而适当浓度的胰岛素则可减少 ghrelin 的分泌。因此 ghrelin 与血糖及胰岛素之间存在相互作用关系。另外, ghrelin 体内不同形式(AG 和 DAG) 对糖代谢影响有所不同, 改变 AG/DAG 比例亦可能成为干预糖代谢的新的途径。国外新近已开发出 ghrelin 类似物用于临床防止肌肉萎缩等方面, 然而 ghrelin 在调控胰岛功能及糖代谢方面的作用机制并未完全阐明, 仍需要进一步的前瞻性动物研究及基础研究来明确, 以期对糖尿病的防治提供新的思路。

参考文献

[1] Shaw JE, Sicree R. Epidemiology of type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Nutr*, 2009, 56(S4): 60-62.
 [2] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach [J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 656-660.
 [3] Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, et al. Low plasma ghrelin is as-

sociated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(10): 2546-2553.

[4] Al Qarni AA, Joatar FE, Das N, et al. Association of plasma ghrelin levels with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus among saudi subjects[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(2): 230-240.
 [5] Delhanty PJ, Huisman M, Julien M, et al. The acylated (AG) to unacylated (UAG) ghrelin ratio in esterase inhibitor-treated blood is higher than previously described[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(1): 142-146.
 [6] Chabot F, Caron A, Laplante M, et al. Interrelationships between ghrelin, insulin and glucose homeostasis: physiological relevance[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(3): 328-341.
 [7] Gortan Cappellari G, Zanetti M, Semolic A, et al. Unacylated ghrelin reduces skeletal muscle reactive oxygen species generation and inflammation and prevents high-fat diet-induced hyperglycemia and whole-body insulin resistance in rodents[J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 874-886.
 [8] Yu AP, Pei XM, Sin TK, et al. Acylated and unacylated ghrelin inhibit doxorubicin-induced apoptosis in skeletal muscle [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 211(1): 201-213.
 [9] Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system[J]. *Am J Med*, 1998, 105(4): 331.
 [10] Ma ZA, Zhao ZS, Turk J. Mitochondrial dysfunction and β -cell failure in type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 703538.
 [11] Blijdorp K, van der Lely AJ, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Desacyl ghrelin is influenced by changes in insulin concentration during an insulin tolerance test[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2013, 23(5): 193-195
 [12] Sharifi F, Yamini M, Esmailzadeh A, et al. Acylated ghrelin and leptin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus, people with prediabetes and first degree relatives of patients with diabetes, a comparative study[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2013, 12(1): 51.
 [13] McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 7.
 [14] Stannard SR, Johnson NA. Insulin resistance and elevated triglyceride in muscle: more important for survival than "thrifty" genes? [J]. *J Physiol (Lond)*, 2004, 554(Pt 3): 595-607.
 [15] Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10): 3935.
 [16] Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Semolic A, et al. Plasma total and unacylated ghrelin predict 5-year changes in insulin resistance[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(5): 1168-1173.
 [17] Papandreou D, Karavolias C, Arvaniti F, et al. Fasting ghrelin levels are decreased in obese subjects and are significantly related with insulin resistance and body mass index[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(6): 699-702.
 [18] Dezaki K, Yada T. Islet β -cell ghrelin signaling for inhibition of insulin secretion[J]. *Meth Enzymol*, 2012, 514: 317-331.

- 宫颈癌放疗化疗效果[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(4): 539-544.
- [12] 魏萍, 姜江涛. 64 排螺旋 CT 对宫颈癌的诊断及分期价值[J]. 中国实用医药, 2010, 5(13): 46-48.
- [13] 李佳. MRI 多序列扫描在宫颈癌诊治中应用研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(11): 85-87, 91.
- [14] 王丽双. 低场 MRI 在子宫颈癌诊断中的临床应用价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(11): 1736-1737.
- [15] Liu Y, Bai R, Sun H, et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation[J]. Clin Radiol, 2009, 64(11): 1067-1074.
- [16] 张毅, 罗娅红. 影像学在宫颈癌诊断中的应用[J]. 放射学实践, 2017, 32(4): 336-340.
- [17] Rosenkrantz AB, Patel JM, Babb JS, et al. Liver MRI at 3T using a respiratory-triggered time-efficient 3D T2-weighted technique; impact on artifacts and image quality[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(3): 634-641.
- [18] Lim D, Han Lee Y, Kim S, et al. Clinical value of fat-suppressed 3D volume isotropic spin-echo (VISTA) sequence compared to 2D sequence in evaluating internal structures of the knee[J]. Acta Radiol, 2016, 57(1): 66-73.
- [19] Park HJ, Lee SY, Park NH, et al. Three-dimensional isotropic T2-weighted fast spin-echo (VISTA) ankle MRI versus two-dimensional fast spin-echo T2-weighted sequences for the evaluation of anterior talofibular ligament injury[J]. Clin Radiol, 2016, 71(4): 349-355.
- [20] 谭晶文, 潘自来, 张欢, 等. 2D MRI 和 3D MRI 序列对直肠癌术前分期诊断的价值研究[J]. CT 理论与应用研究, 2017, 26(4): 457-465.
- [21] Jung JY, Yoon YC, Kwon JW, et al. Diagnosis of internal derangement of the knee at 3.0-T MR imaging; 3D isotropic intermediate-weighted versus 2D sequences[J]. Radiology, 2009, 253(3): 780-787.
- [22] Ristow O, Steinbach L, Sabo G, et al. Isotropic 3D fast spin-echo imaging versus standard 2D imaging at 3.0 T of the knee-image quality and diagnostic performance[J]. Eur Radiol, 2009, 19(5): 1263-1272.
- [23] Kim H, Lim JS, Choi JY, et al. Rectal cancer; comparison of accuracy of local-regional staging with two-and three-dimensional preoperative 3-T MR imaging[J]. Radiology, 2010, 254(2): 485-492.
- [24] Rosenkrantz AB, Neil J, Kong XT, et al. Prostate cancer; comparison of 3D T2-weighted with conventional 2D T2-weighted imaging for image quality and tumor detection[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(2): 446-452.
- [25] Agrawal G, Riherd JM, Busse RF, et al. Evaluation of uterine anomalies; 3D FRFSE cube versus standard 2D FRFSE[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(6): W558-W562.

收稿日期: 2019-03-19 修回日期: 2019-04-02 编辑: 王国品

(上接第 1579 页)

- [19] Adriaenssens AE, Svendsen B, Lam BY, et al. Transcriptomic profiling of pancreatic alpha, beta and delta cell populations identifies delta cells as a principal target for ghrelin in mouse islets[J]. Diabetologia, 2016, 59(10): 2156-2165.
- [20] Cui C, Ohnuma H, Daimon M, et al. Ghrelin infused into the portal vein inhibits glucose-stimulated insulin secretion in Wistar rats[J]. Peptides, 2008, 29(7): 1241-1246.
- [21] Granata R, Baragli A, Settanni F, et al. Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas[J]. J Mol Endocrinol, 2010, 45(3): 107-118.
- [22] Broglio F, Gottero C, Prodham F, et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 3062-3065.
- [23] Tong J, Prigeon RL, Davis HW, et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans[J]. Diabetes, 2010, 59(9): 2145-2151.
- [24] Tong J, Prigeon RL, Davis HW, et al. Physiologic concentrations of exogenously infused ghrelin reduces insulin secretion without affecting insulin sensitivity in healthy humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2536-2543.
- [25] Qader SS, Håkanson R, Rehfeld JF, et al. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin; a study on isolated islets from mouse and rat pancreas[J]. Regul Pept, 2008, 146(1/2/3): 230-237.
- [26] Gauna C, Delhanty PJ, van Aken MO, et al. Unacylated ghrelin is active on the INS-1E rat insulinoma cell line independently of the growth hormone secretagogue receptor type 1a and the corticotropin releasing factor 2 receptor[J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 251(1/2): 103-111.
- [27] Pradhan G, Samson SL, Sun YX. Ghrelin; much more than a hunger hormone[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013, 16(6): 619.
- [28] Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(2): 1055-1060.
- [29] Teuffel P, Wang L, Prinz P, et al. Treatment with the ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) inhibitor GO-CoA-Tat reduces food intake by reducing meal frequency in rats[J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(4): 493-503.
- [30] Heppner KM, Piechowski CL, Müller A, et al. Both acyl and des-acyl ghrelin regulate adiposity and glucose metabolism via central nervous system ghrelin receptors[J]. Diabetes, 2014, 63(1): 122-131.
- [31] Goshadrou F, Kazerouni F, Mehranfard N, et al. Chronic administration of ghrelin regulates plasma glucose and normalizes insulin levels following fasting hyperglycemia and hyperinsulinemia[J]. Gen Comp Endocrinol, 2015, 224: 113-120.
- [32] Oya M, Kitaguchi T, Harada K, et al. Low glucose-induced ghrelin secretion is mediated by an ATP-sensitive potassium channel[J]. J Endocrinol, 2015, 226(1): 25-34.
- [33] Gagnon J, Anini Y. Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a rat primary stomach cell culture[J]. Endocrinology, 2012, 153(8): 3646-3656.

收稿日期: 2019-02-23 编辑: 王国品