

[文章编号] 1007-3949(2010)18-06-0487-05

• 临床研究 •

代谢综合征患者体内生长素水平与炎症因子和 内皮舒张功能的关系

邓彬, 谢秀梅, 陈晓彬

(中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 生长素; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素8; 单核细胞趋化蛋白1; 内皮舒张功能; 代谢综合征

[摘要] 目的 观察代谢综合征患者生长素水平的变化以及炎症因子和内皮舒张功能的关系。方法 代谢综合征患者131例, 正常对照者132例, RIA法测定受试者体内生长素水平, ELISA法测量受试者体内炎症因子水平, 比较不同组别间生长素水平, 并分析生长素与内皮舒张功能和炎症因子的相关性, 以及影响生长素水平的因素。结果 代谢综合征组生长素水平比正常对照组低($P < 0.01$), 低四分位生长素水平患者内皮舒张功能较高四分位生长素水平患者差($P < 0.01$); 低四分位生长素水平患者肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素8和单核细胞趋化蛋白1浓度比高四分位生长素水平患者高($P < 0.01$)。相关分析显示, 生长素与内皮舒张功能呈正相关, 与炎症因子浓度成负相关。多元回归分析显示, 对生长素影响最大的是甘油三酯, 其次是收缩压, 然后是年龄。结论 代谢综合征患者体内生长素水平下降, 与内皮舒张功能呈正相关, 与炎症因子浓度呈负相关, 生长素可能改善内皮功能, 降低炎症因子, 阻止代谢综合征的发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship of Ghrelin Level to Inflammatory Factor and Endothelial Relaxation Function in Metabolic Syndrome Patients

DENG Bin, XIE Xiumei and CHEN Xiaobin

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

[KEY WORDS] Ghrelin; Tumor Necrosis Factor- α ; Interleukin-8; Monocyte Chemoattractant Protein-1; Endothelial Relaxation Function; Metabolic Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To observe ghrelin level variation of metabolic syndrome patient and the relationship with inflammatory factor. **Methods** According the definition of 2005 international diabetes mellitus association, the people were divided into metabolic syndrome (MS) group and control group. RIA method was used to measure ghrelin, and ELISA method was applied to measure inflammatory factor level. The different ghrelin level of the two groups was compared, and the relationship of ghrelin and endothelial relaxation function and inflammatory level were analyzed. **Results**

The ghrelin levels of MS group were lower than that of control group ($P < 0.001$). The endothelial relaxation function of 1st quartile ghrelin was lower than that of 4th quartile ghrelin; the inflammatory factor TNF- α , IL-8, MCP-1 concentrations of 1st quartile ghrelin were higher than those of 4th quartile; correlation analysis demonstrated that ghrelin level were positively related with endothelial relaxation function and negatively related with the inflammatory functions; multiple regression analysis suggested that the most influence ghrelin level was triglyceride, the next was systolic pressure, then age.

Conclusions The ghrelin level of MS were decreased, and positively correlated with endothelial relaxation function, negatively correlated with inflammatory factor. Ghrelin may improve endothelial relaxation function, decrease inflammatory factor level and prevent the development of MS.

生长素是新近发现的与脂肪代谢、能量代谢、食欲调节有关的内源性促生长激素分泌剂受体配体, 虽然是胃肠肽, 但是与脂肪代谢、肥胖密切相关。生长素激活位于垂体和下丘脑弓状核的包含生长激素释放肽的神经原, 生长素通过 GHSR 激活位于下丘

脑弓状核神经肽 Y 受体相关肽产生神经元刺激摄食^[1]。其作用独立于生长激素的作用, 生长素在肥胖者体内水平下降, 提示它对正能量平衡的适应。最近的研究表明, 生长素及受体^[2]在人动脉粥样斑块处表达增加, 酰基化生长素抑制高糖诱导的人血管内皮细胞凋亡^[3], 提示生长素可能参与动脉粥样硬化的发生或抗动脉粥样硬化过程。生长素与动脉粥样硬化的关系还有少许争论。生长素与动脉粥样硬化形成机制的关系还不很明确。因此, 本研究旨在探讨代谢综合征患者体内生长素与内皮功能和炎

[收稿日期] 2010-02-27 [修回日期] 2010-06-04

[作者简介] 邓彬, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病的基础与临床, Email为 dengbinchang_cn@yahoo.com。谢秀梅, 博士研究生导师, 教授, 研究方向为心血管疾病及临床, Email为 xyxiexm@sina.com。陈晓彬, 博士, 副教授, 研究方向为心血管介入诊疗。

症因子之间的关系,从而研究它与动脉粥样硬化发生机制之间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究通过湘雅医院地方研究与伦理委员会同意,按照赫尔辛基宣言原则执行,并征得每个参与人员的同意。从2006年3月1日~2006年11月30日来我院门诊体检的人中选取263例,其中男140例,年龄 55.6 ± 5.05 岁,女123例,年龄 58.0 ± 5.8 岁;其中131例符合2005年国际糖尿病联盟(IDF)的代谢综合征新定义,排除严重的糖尿病合并症、冠心病、肺部疾病、甲状腺疾病、感染、肝肾疾病;132例为正常对照组。详细询问病史和查体,记录年龄、性别、体质指数。

1.2 基本参数测定

所有入选对象于清晨测量血压、身高、体重、腰围, HOMA-IR 作为简易胰岛素敏感性指数。

1.3 生物化学指标的检测

禁食12h后清晨采血抽取静脉血,部分常规临床送检,检测血糖、血脂、肝功能、肾功能。另一部分EDTA及抑肽酶抗凝,分离血浆-70℃冻存,空腹血糖(FBG)采用葡萄糖氧化酶法,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)采用酶法,在全自动生化仪7170上测定。

1.4 血浆生长素的测定

RIA试剂盒购于Phoenix Pharmaceutical按试剂盒说明书操作。洗脱液配制:缓冲液A,1%三氟乙酸(TFA, HPLC级)水溶液;缓冲液B,60%乙晴(HPLC级)溶于TFA;血浆加入等体积的缓冲液A酸化,混匀,4℃、12000g离心20min,含200mg C18柱(SEP-COLUMN)平衡,用1mL缓冲液B洗1次后再用缓冲液A洗3次,每次3mL。缓冲液自由流出,柱中部加压。上柱:将酸化后的血浆溶液加入到预处理过的C-18SEP柱中;洗柱:取缓冲液A缓慢洗柱,2次,每次3mL,弃洗柱液;取3mL缓冲液B缓慢洗脱,用聚苯乙烯管收集洗脱液;在真空冷冻干燥仪中进行干燥。用RIA缓冲液再溶解,进行RIA实验。将RIA缓冲液用150mL蒸馏水稀释,用于稀释或溶解试剂盒中的其它物品或待测品;将标准品用1mL缓冲液稀释,混匀后进一步系列稀释,放置冰块上;将兔抗血清以13mL缓冲液稀释,混匀后放置冰块上;将缓冲液重溶于上述冷冻干燥物;在聚苯乙烯管中进行RIA反应。实验敏感性为21.5

μg/L,批内、批间变异系数分别为小于5%和12%。

1.5 肿瘤坏死因子α、白细胞介素8、单核细胞趋化蛋白1及胰岛素水平测定

采用双抗体夹心ELISA(试剂盒购于上海森雄生物有限公司)检测,用抗人IL-8、TNF-α、MCP-1和胰岛素单抗包被于酶标板上,标准品和样品中的人IL-8、TNF-α、MCP-1和胰岛素与单抗结合,加入生物素化抗人抗体,形成免疫复合物连接在板上,辣根过氧化物酶标记的Streptavidin与生物素结合,加入酶底物OPD,出现黄色,加终止液硫酸,颜色变深,在492nm处测OD值,人TNF-α、MCP-1和胰岛素浓度与OD值成正比,通过绘制标准曲线求出标本中人TNF-α、MCP-1和胰岛素浓度。检测灵敏度分别为8μg/L,7μg/L,6μg/L,1mIU/L,批内、批间变异系数分别为小于4%和8%。

1.6 血管内皮舒张功能检测

肱动脉血流介导的血管内径(flow mediated diameter FMD)测定参考Park等方法稍加改良^[4]:采用彩色多普勒超声诊断仪和7.0MHz线阵探头,用二维超声成像扫描肱动脉。检测当日上午患者禁食、停药、取平卧位,右上肢外展15°,将血管超声探头放在患者右侧肘窝上2~15cm处,对肱动脉进行纵向扫描,探查深度为4cm,当动脉前后壁内膜显示最清楚时,调节增益直至满意识别管腔分界面,同步显示心电图,冻结图像,测量静息时的肱动脉舒张末期内径d0。反应性充血后肱动脉内径的测定:取袖带放置在右前臂(被测血管远端)充气加压至250mmHg后,维持4~5min后迅速放气,测量放气后60~90s时的肱动脉舒张末期内径d1。连续测量4个心动周期,取其平均值。测定过程中,探头始终处于固定位置,且每次测量均取同一位置,由专人操作。FMD=(d1-d0)/d0×100%。

1.7 统计学方法

非正态分布资料经对数处理转换为正态分布。组间比较采用ANOVA分析,并进一步采用多因素协方差分析校正低密度脂蛋白、收缩压和体质指数以及HOMA,指标间的相关性采用直线相关分析,分析影响生长素的因素采用多元回归分析。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别和年龄差异无统计学意义;代谢综合征组体质指数、腰围、TC、TG、LDL、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、收缩压及舒张压高于正常对照

组, HDLC 低于正常对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 1)。

表 1 一般资料比较

指 标	正常对照组 ($n = 132$)	代谢综合征组 ($n = 131$)
男/女(例)	70/62	70/61
年龄(岁)		
男	55.0 ± 4.5	56.2 ± 5.6
女	57.6 ± 5.5	58.4 ± 6.1
体质指数 (kg/m^2)	20.6 ± 1.6	31.5 ± 2.1 ^b
腰围 (cm)	73.4 ± 6.1	101.3 ± 9.5 ^b
TC (mmol/L)	4.58 ± 0.75	5.83 ± 0.98 ^a
TG (mmol/L)	1.38 ± 0.60	1.98 ± 1.45 ^a
LDLC (mmol/L)	2.40 ± 0.56	3.20 ± 0.70 ^b
HDLc (mmol/L)	1.32 ± 0.34	1.10 ± 0.24 ^a
空腹血糖 (mmol/L)	4.60 ± 0.45	7.20 ± 0.45 ^b
空腹胰岛素 ($\mu\text{U}/\text{L}$)	6.5 ± 3.2	9.0 ± 3.2 ^b
HOMA-IR	1.50 ± 0.46	2.70 ± 0.98 ^b
收缩压 (mmHg)	127.0 ± 12.5	145.0 ± 15.6 ^a
舒张压 (mmHg)	70.0 ± 8.8	90.0 ± 10.2 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

2.2 血浆生长素水平比较

代谢综合征组血浆生长素水平低于正常对照组 ($P < 0.01$), 同组男性与女性血浆生长素水平差异无显著性, 同性别两组血浆生长素水平差异有显著性 ($P < 0.01$); 调整了其它危险因素如血压、血糖、胰岛素、体质指数、腹围及血脂后, 上述结果仍然存在 (表 2-4)。

表 2 两组血浆生长素水平比较 (ng/L)

项 目	正常对照组	代谢综合征组
生长素水平	100.6 ± 28.8	69.7 ± 23.6 ^a
调整后的生长素水平	97.1 ± 22.3	68.1 ± 18.5 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

表 5 按生长素四分位数分组后内皮舒张功能和炎症因子水平的差异

分位数分组	男/女 (例)	调整危险因素前				调整危险因素后			
		TNF- α (ng/L)	IL-8 (ng/L)	MCP-1 (ng/L)	FMD	TNF- α (ng/L)	IL-8 (ng/L)	MCP-1 (ng/L)	FMD
第一四分位数组	35/30	64.0 ± 4.0 ^a	82.0 ± 3.0 ^a	17.5 ± 1.5 ^a	11.4% ± 1.8% ^a	60.2 ± 3.8 ^a	70.2 ± 4.8 ^a	16.4 ± 1.6 ^a	10.2% ± 3.3% ^a
第二四分位数组	35/31	46.1 ± 3.9 ^a	45.8 ± 2.2 ^a	15.8 ± 1.3 ^a	13.2% ± 3.3% ^a	45.0 ± 2.0 ^a	40.2 ± 4.0 ^a	13.0 ± 1.3 ^a	9.4% ± 2.4% ^a
第三四分位数组	35/31	34.4 ± 3.6 ^a	32.0 ± 2.2 ^a	12.5 ± 1.5 ^a	14.3% ± 2.5% ^a	30.1 ± 1.8 ^a	30.0 ± 3.5 ^a	10.8 ± 1.2 ^a	13.2% ± 1.8% ^a
第四四分位数组	35/31	32.0 ± 2.3 ^a	15.0 ± 2.8 ^a	10.9 ± 1.1 ^a	16.5% ± 3.0% ^a	28.0 ± 2.2 ^a	15.1 ± 2.2 ^a	9.8 ± 1.8 ^a	15.2% ± 2.6% ^a

a 为 $P < 0.01$, 不同分位数组间比较。

2.5 影响生长素水平的多元回归分析

以生长素为应变量, 年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、TG、LDLC、HDLc、TC、

表 3 不同性别组间血浆生长素水平比较 (ng/L)

分 组	男	女
正常对照组	101.50 ± 23.45	99.39 ± 25.56
代谢综合征组	68.70 ± 23.30 ^a	69.90 ± 18.60 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

表 4 调整危险因素后的血浆生长素水平比较 (ng/L)

分 组	男	女
正常对照组	98.5 ± 21.2	95.6 ± 24.1
代谢综合征组	66.7 ± 21.5 ^a	69.9 ± 16.5 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

2.3 不同生长素分层中内皮舒张功能和炎症因子水平的差异

按生长素四分位数分组: 第一四分位数组为 10.5~58.9 ng/L , 第二四分位数组为 59.0~90.8 ng/L , 第三四分位数组为 90.9~123.6 ng/L , 第四分位数组为 123.7 ng/L 以上。随着生长素水平的升高, FMD 逐渐增高, TNF- α 、IL-8 和 MCP-1 浓度逐渐减低, 低四分位生长素水平患者内皮舒张功能较高四分位生长素水平患者差 ($P < 0.01$); 低四分位生长素水平患者 TNF- α 、IL-8 和 MCP-1 浓度比高四分位生长素水平患者高 ($P < 0.01$)。在调整了血压、血糖、胰岛素、体质指数、腹围、血脂等因素后差异仍有显著性 ($P < 0.01$; 表 5)。

2.4 生长素水平与炎症因子和内皮舒张功能的相关性分析

血浆生长素水平与 FMD 呈正相关, 与 TNF- α 、MCP-1、IL-8、空腹胰岛素、收缩压及舒张压水平呈负相关 (表 6)。

体质指数、FMD、IL-8、MCP-1 及 TNF- α 等为自变量作多元回归分析, 多元回归方程为 $Y = 66.55 - 2.74X_1 - 54.91X_4 + 1.71X_5$, X_1 代表年龄, X_4 代表 TG,

X5代表收缩压。分析显示,对生长素有影响的变量是 TG、收缩压和年龄。

表 6 生长素水平与炎症因子和内皮舒张功能的相关性

参数	生长素	P 值
FMD	0.348	0.002
TNF- α	-0.308	0.004
MCP-1	-0.368	0.009
IL-8	-0.349	0.01
空腹胰岛素	-0.554	<0.01
收缩压	-0.77	0.001
舒张压	-0.849	0.001

3 讨论

本研究中,代谢综合征组生长素水平低于正常对照组,并且在调整了血压、血糖、胰岛素、体质指数、腹围及血脂后两组仍有差别,这与芬兰的一项前瞻性研究证明血浆生长素降低是代谢综合征的一种标志^[5]一致。相关性分析表明生长素与胰岛素抵抗和高血压密切相关,说明代谢综合征中生长素调节胰岛素的敏感性间接调节糖脂代谢,并与血压有关,故低生长素水平有可能被入选代谢综合征的诊断标准。

研究表明,代谢综合征也是一种低度炎症状态。本研究中,低生长素组炎症因子水平升高,内皮舒张功能降低,调整性别、血压、血糖、胰岛素、体质指数、腹围及血脂等因素后差异仍有显著性。因为高血压和肥胖体内也存在着低度炎症状态,在协方差分析中去除了这种影响后,生长素还是与内皮舒张功能和炎症因子有关,说明生长素是代谢综合征患者内皮舒张功能不全和炎症状态的独立危险因素。

已有研究证明代谢综合征患者口服生长素后有改善内皮功能^[6]的作用,离体研究表明它有可能是内皮素 1 的生理拮抗剂^[7],因此生长素水平的平衡失调与内皮舒张功能有关,其机制可能与生长素增加内皮细胞一氧化氮合酶表达有关^[6]。

肥胖常常与胃肠源性激素异常和慢性炎症有关,生长素与慢性炎症标志物之间的关系目前存在着争议。在体和离体研究提出生长素通过减少促炎细胞因子的产生^[4,8]发挥抗炎作用,在慢性阻塞性肺疾病患者总生长素与 TNF- α 正相关^[9]。有证据表明胃肠源性激素和慢性炎症标志物之间存在着联系,可能是发生动脉粥样硬化的原因之一。有关以

肥胖为标志的代谢综合征患者中生长素与炎症标志物之间的相关性研究还未见有报道。在不同疾病中生长素与 TNF- α 等炎症因子的关系存在着分歧,大部分研究证明,代谢异常的发展与低血浆生长素状态有关,并且有炎症因子水平升高,在肥胖相关异常人群中正常葡萄糖/高胰岛素钳夹情况下降低的生长素与升高的 C 反应蛋白呈负相关^[10]。本研究经相关分析和多因素协方差分析都表明生长素对 IL-8、MCP-1 及 TNF- α 等炎症因子有影响,可能的原因是:生长素具有促脂肪生成的作用,对前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞具有促进作用^[11],从而防止前脂肪细胞演变成巨噬细胞^[12],减少脂肪组织产生炎症因子。④由于调整了体质指数等间接反映脂肪组织大小的指标后生长素仍与 IL-8、MCP-1 及 TNF- α 等炎症因子有关,可能是生长素与免疫系统的活性有关。已有研究证明中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞上有 GHSR,在脂多糖刺激的小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞给予外源性生长素能抑制前炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的产生^[13]。另外,生长素抑制瘦素激活的人单核细胞和巨噬细胞前炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达,生长素也减轻内毒素血症模型中的厌食状态^[4,8]。⑤由于内皮细胞上也存在着 GHSR,所以生长素能抑制 TNF- α 刺激的人血管内皮细胞表达炎症因子和与单核细胞黏附性。在体研究发现,内毒素血症大鼠有减少其促炎反应的作用^[8]。总之生长素对肥胖患者体内炎症因子来源的器官都具有抑制作用,所以在生长素水平降低的情况下 IL-8、MCP-1 和 TNF- α 水平增加。

研究显示,生长素在不同性别中有差异,女性血浆生长素水平比男性要高^[14],原因除了体脂分布不同以外还与生长素受性激素的调节有关。但本研究中男女之间的生长素水平没有很大的差别,可能与入选的女性年龄偏大(大都在 55 岁以上),处于绝经期,雌激素水平下降有关。

本研究分析血浆生长素用的是识别酰化和非酰化的生长素抗体。为了获得整个生长素水平的测量采用空腹血浆生长素水平,因为研究证明它与 24 h 曲线下面积^[15]正相关,酰化的生长素除了有内分泌功能外也有非内分泌功能。研究证明非酰化的生长素也有内分泌功能^[16],总生长素能很好地反映酰化生长素水平因为它们有很好的相关性^[17]。因此选择空腹血浆总生长素水平来作为观察指标是合理的。由于酰化和非酰化的生长素对动脉粥样硬化有不同的甚至未知的作用,所以本研究中生长素水平与动脉粥样硬化的作用是反映了酰化还是非酰化生

长素的作用,还是两者的作用都有,是无法知道的。

代谢综合征患者体内生长素水平下降, IL-8、MCP-1和 TNF- α 水平升高,内皮舒张功能下降。生长素与内皮舒张功能和 IL-8、MCP-1及 TNF- α 等因子相关,在调整了年龄、收缩压、舒张压、吸烟、体质指数后仍有意义,说明生长素是影响它们的独立危险因素。代谢综合征患者生长素水平降低, IL-8、MCP-1和 TNF- α 水平升高,内皮舒张功能降低可能是代谢综合征患者将来容易发生动脉粥样硬化的重要原因之一。

[参考文献]

- [1] Hagemann D, Meier JJ, Galka R, et al. Appetite regulation by ghrelin - a novel neuro-endocrine gastric peptide hormone in the gut-brain-axis [J]. *Z Gastroenterol* 2003; **41** (9): 929-936
- [2] Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP. [¹²⁵I]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis [J]. *Br J Pharmacol* 2001; **134** (1): 143-149
- [3] 赵宏, 丁丽颖, 刘国良. 酰基化 ghrelin抑制高糖诱导的人血管内皮细胞凋亡 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007; **15** (11): 831-833
- [4] Li WG, Gavrilu D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells [J]. *Circulation* 2004; **109** (18): 2221-2226
- [5] Ukkola O, Poykko SM, Antero Kesäniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome [J]. *Ann Med* 2006; **38** (4): 274-279
- [6] Manfredi Tesauri Francesca Schinzari Micaela Lantoma, et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome [J]. *Circulation* 2005; **112** (19): 2986-992
- [7] Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1 [J]. *Br J Pharmacol* 2002; **136** (8): 1146-152
- [8] Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells [J]. *J Clin Invest* 2004; **114** (1): 57-66
- [9] Luo FM, Liu XJ, Li SQ, et al. Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nutrition* 2005; **21** (7-8): 793-798
- [10] St-Pierre DH, Bastard JP, Coderre L, et al. Association of acylated ghrelin profiles with chronic inflammatory markers in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study [J]. *Eur J Endocrinol* 2007; **157** (4): 419-426
- [11] Choi K, Roh SG, Hong YH, et al. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis [J]. *Endocrinology* 2003; **144** (3): 754-759
- [12] Charriere G, Cousin R, Amaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage: Evidence of plasticity [J]. *J Biol Chem* 2003; **278** (11): 9850-855
- [13] Waseem Talat, Duxbury Mark, Ito Hirohichi, et al. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways [J]. *Surgery* 2008; **143** (3): 334-342
- [14] Barkan AL, Dinaraki EV, Jessup SK, et al. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic: suppressed by somatostatin and not affected by the ambient growth hormone levels [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88** (5): 180-184
- [15] Cummings DE, Pumell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans [J]. *Diabetes* 2001; **50** (8): 714-719
- [16] Broglio F, Gottero C, Prodan 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): 3062-065
- [17] Marzullo P, Verti B, Savia G, et al. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89** (2): 936-939

(此文编辑 文玉珊)