

生长激素释放激素及其类似物在防治心血管疾病中的作用及机制

付 荣^{1,2}, 刘月阳³, 亢梦婕^{1,2}, 杨可帆^{1,2}, 杨 宇^{1*}, 周明生^{1,2*}

1. 沈阳医学院 基础医学院, 辽宁 沈阳 110034

2. 沈阳医学院 沈阳市血管生物学重点实验室, 辽宁 沈阳 110034

3. 沈阳医学院 药学院, 辽宁 沈阳 110034

摘要: 生长激素释放激素(GHRH)是下丘脑分泌的一种神经肽类激素,通过作用于垂体的生长激素释放激素受体(GHRHR)调节生长激素的分泌和合成,进而调节细胞生长。研究表明, GHRHR 除在垂体表达外,也表达在诸多垂体外组织中,例如心肌组织。近年来的研究发现,与内源性 GHRH 相比,人工合成的 GHRH 类似物(GHRH-A)具有受体亲和力强,半衰期长和不良反应少等优点。研究表明 GHRH-A 对多种实验性心血管疾病(CVDs),如心力衰竭、心肌缺血/再灌注损伤和血管钙化等具有保护效应,提示该类药物具有治疗 CVDs 的潜在价值。综述 GHRH/GHRHR 信号通路传导机制,内源性 GHRH 及 GHRH-A 对心肌细胞的保护效应以及在治疗 CVDs 中的作用及机制。

关键词: 下丘脑-垂体-生长激素轴; 生长激素释放激素类似物; 生长激素释放激素受体; 心血管疾病; 心力衰竭

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)06-1680-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.027

Implication of growth hormone releasing hormone and its mechanisms in treatment of cardiovascular diseases

FU Rong^{1,2}, LIU Yueyang³, KANG Mengjie^{1,2}, YANG Kefan^{1,2}, YANG Yu¹, ZHOU Mingsheng^{1,2}

1. School of Basic Medical Science, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China

2. Shenyang Key Laboratory of Vascular Biology, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China

3. School of Pharmacy, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China

Abstract: Growth hormone releasing hormone (GHRH) is a neuropeptide hormone secreted by the hypothalamus, which regulates the secretion and synthesis of growth hormone by stimulating GHRH receptor (GHRHR) in the pituitary gland, promoting cell growth. Except in the pituitary gland, GHRHR is also expressed in many extrapituitary tissues, including myocardial tissue. Compared with endogenous GHRH, synthesized GHRH analogues (GHRH-A) exhibit stronger receptor affinity, longer half-life, and fewer side effects. It has been shown that GHRH-A can exert beneficial effects on various experimental cardiovascular diseases (CVDs), such as heart failure, myocardial ischemia/reperfusion injury, and vascular calcification, suggesting that GHRH-As have potential for treating CADs. This article reviews the GHRH/GHRHR signaling pathway, the protective effects of endogenous GHRH and synthetic GHRH-As on myocardial cells, and their roles and underlying potential mechanisms in the treatment of CVDs.

Key words: hypothalamic-pituitary growth hormone axis; GHRH analogs; GHRH receptor; cardiovascular diseases; heart failure

心血管疾病(CVDs)是全球发病率和死亡率最高的疾病,据世界卫生组织(WHO)测算每年估计有 1 790 万人死于 CVDs,占全球总死亡人数的 31%^[1]。当前治疗 CVDs 的药物包括溶栓、调节血

压及血脂、抗心律失常、硝酸酯类、洋地黄类及其他正性肌力药物等均有一定的局限性。深入研究 CVDs 潜在的病理机制并研发新的治疗药物迫在眉睫。

收稿日期: 2024-09-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82270434, 81970357); 辽宁省自然科学基金面上项目(2022-MS-246)

作者简介: 付 荣(1998—), 硕士, 主要从事心脑血管生理研究。E-mail: 17826253935@163.com

*通信作者: 周明生, 博士, 教授, 主要从事心脑血管生理研究。E-mail: zhousm1963@163.com

杨 宇, 硕士, 讲师, 主要从事心脑血管生理研究。E-mail: yangyu@sycm.edu.cn

生长激素释放激素 (GHRH) 是由下丘脑弓状神经元分泌的由 44 个氨基酸组成的神经肽, 与垂体中的 GHRH 受体 (GHRHR) 结合, 调节生长激素 (GH) 的分泌和合成, 此为经典的“下丘脑-垂体-生长激素”内分泌途径^[2]。近年来的研究发现, GHRHR 也表达在诸多垂体外周组织和细胞, 如胰腺、肿瘤组织、心肌细胞、神经细胞, 调节细胞的增殖和存活^[3-6]。GHRH 在血液中会经历快速的酶降解。二肽基肽酶 IV 能使 GHRH 降解形成更稳定的代谢物 GHRH (3-44)-NH₂ 进而导致其失活^[7-8]。通过对其结构修饰可提高 GHRH 的稳定性并延长半衰期, 增强其在体内与受体结合的亲和力。GHRH 生物活性主要仅限于其包含 29 个氨基酸的 N 端序列, 该特定序列被用于固相合成。Andrew·Schally (1977 年诺贝尔奖得主) 团队通过替换和取代各种氨基酸残基来开发各种 GHRH 激动剂和拮抗剂^[9-10]。GHRH 首次在肿瘤组织中被发现后^[11-14], 他们合成了一系列 GHRH 拮抗剂, 旨在抑制肿瘤生长^[10,15-17]。研究表明 sc 微克剂量的 Miami (MIA) 拮抗剂可抑制肿瘤生长; 其中 MIA-602 和 MIA-690 最具抗肿瘤及抗炎效果^[10]。此外他们通过对 GHRH (1-29) NH₂ 主链、N 端、C 端进行修饰, 并取代 Apa30 或 Gab30 C 端基因, 合成了 100 余种 JI 系列和 MR 系列 GHRH 激动剂^[18]。相比于内源性 GHRH, JI 系列具有更好的 GHRHR 亲和力和 GH 释放效应^[19]。MR 系列如 MR-409 和 MR-502, 具有更长的体内半衰期及促进 GH 释放的作用, 以及更好的稳定性和更强的 GHRHR 结合力^[18]。随着对 GHRH 类似物 (GHRH-A) 的深入研究, Schally 团队发现 GHRH-A 在治疗 CVDs、糖尿病、肿瘤及视神经变性和中枢神经系统相关疾病方面展示出显著的治疗效果, 尤其对于包括心力衰竭、心肌缺血缺氧性损伤和血管钙化等诸多 CVDs 均具有治疗作用^[4,18,20-21], 提示其作为新型抗 CVDs 药物的潜在价值。

1 GHRHR 及其介导的信号通路

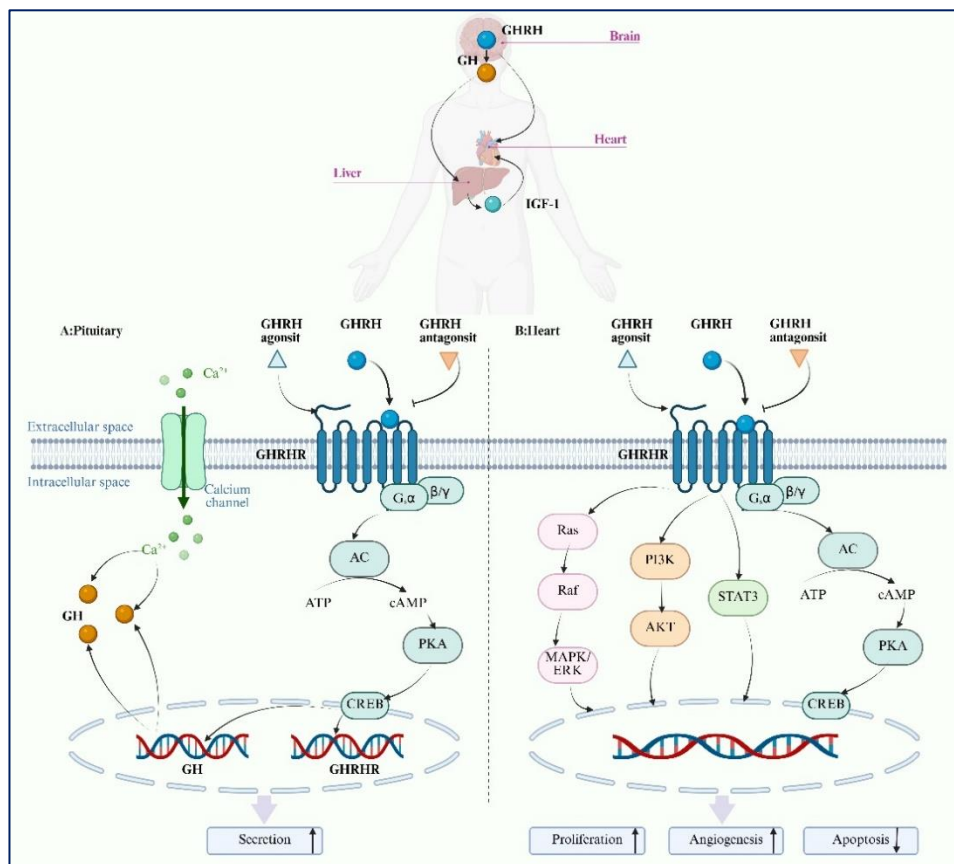
GHRHR 属于 G 蛋白耦联受体 (GPCR) 超家族 B 族成员。垂体 GHRHR 介导的促 GH 的分泌效应主要通过激活腺苷酸环化酶/环磷酸腺苷单磷酸/蛋白激酶 A (AC/cAMP/PKA) 通路。下丘脑释放 GHRH 与垂体中 GHRHR 结合后, 通过催化鸟苷三磷酸与 G 蛋白的 α 亚基结合来激活 G 蛋白, 刺激 AC 活化, 增加 cAMP 的产生。后者促进细胞膜电压门控性钙离子通道开放和钙内流, 引发 GH 从分

泌颗粒中释放。此外, cAMP 升高还激活 cAMP 依赖性 PKA, PKA 可磷酸化多种细胞质和细胞核底物, 如转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 磷酸化, 磷酸化 CREB 与其共激活因子 p300 和 CREB 结合蛋白一起结合到 GH 基因启动子区域的 cAMP 反应元件 (CRE), 从而促进 GH 基因和 GHRHR 基因的转录^[22-23] (图 1-A)。除 cAMP 依赖性途径, GHRH 还通过激活 G 蛋白 $\beta\gamma$ -复合体介导的磷脂酶 C (PLC) 途径, 促进 GH 的产生和分泌。激活的 PLC 产生二酰基甘油 (DAG) 和肌醇三磷酸 (IP₃), IP₃ 诱导内质网中的钙离子释放, 增加细胞质中的钙离子浓度, 促使含有 GH 的分泌囊泡与细胞膜融合并释放 GH^[24]。

近几年研究显示, GHRHR 也表达在诸多垂体外组织中, 如心脏干细胞、心肌细胞、胰岛细胞、神经细胞、间充质干细胞、成纤维细胞, 激活该受体可促进细胞的增殖和存活。该作用可能与 GHRHR 介导的 cAMP/PKA、细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt/PKB) 激活有关^[4,25-28]。研究发现, 在血清饥饿和异丙肾上腺素 (ISO) 诱导的成年大鼠心肌细胞 (ARVMs), H9c2 心肌细胞建立心肌梗死 (MI) 模型, 以及心肌缺血再灌注 (I/R) 离体大鼠心肌细胞模型, GHRH 能激活 AC 通路增加细胞内第二信使 cAMP 水平, 促进 PKA 磷酸化并入核, 磷酸化 CREB, 后者结合到 CRE, 促进相关基因的表达; 此外, GHRH 和 GHRHR 结合激活 Akt/PKB、ERK1/2 和转录激活剂 3 (STAT3) 信号通路, 而给予 GHRH 拮抗剂 (JV-1-36)、AC 和 PKA 抑制剂 (MDL12330A 和 KT5720)、ERK1/2 抑制剂 (PD98059)、PI3K 抑制剂 (LY294002)、STAT3 抑制剂 (AG490) 均成功地阻断了 GHRH 促进心肌细胞存活的作用, 这些结果表明, GHRH 可能通过激活上述信号通路发挥心肌保护作用 (图 1-B)。

2 内源性 GHRH 在防治 CVDs 中的作用及机制

1988 年, 科学家首次发现, GHRH 对豚鼠乳头肌具有正性肌力作用^[32]。随后研究表明, 具有 GH 释放特性的神经激素 (如 GHRH) 具有心脏保护作用^[29-30]。Granata 等^[29]的研究显示, 在血清饥饿和 ISO 诱导 ARVMs 和心脏 H9c2 细胞中存在 GHRHR 的表达, GHRH (0.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可通过激活 cAMP/PKA、ERK1/2 和 PI3K/Akt 信号通路和抑制 ISO 诱导的促凋亡蛋白 Caspase-3 及诱导型 cAMP



A-GHRH 与垂体 GHRHR 结合，激活 AC，增加 cAMP 水平，并通过激活 PKA/CREB 信号通路促进 GH 的合成和释放；此外，通过激活 PKA 介导的 Ca^{2+} 内流，促进 GH 释放；B-GHRH 通过与垂体外（如心肌细胞）GHRHR 受体结合，激活 cAMP/PKA、ERK1/2 PI3K/Akt 和 STAT3 等信号通路介导一系列垂体外效应，例如促进细胞增殖、血管生成，抑制细胞凋亡。

A-GHRH binds to pituitary GHRHR, activating AC, increasing cAMP, and promoting GH synthesis and release by activating the PKA/CREB signaling pathway; in addition, GH release can be directly promoted by activating PKA mediated Ca^{2+} influx; B-GHRH binds to extrapituitary GHRHR (for example cardiomyocytes) which activates downstream signaling pathways of cAMP/PKA, ERK1/2 PI3K/Akt, and STAT3 to mediate a series of extrapituitary biological effects, such as promoting cell proliferation, angiogenesis, and inhibiting cell apoptosis.

图 1 垂体及心肌细胞中 GHRHR 介导的信号转导机制

Fig. 1 GHRHR mediated signal transduction mechanisms in pituitary and cardiomyocytes

早期抑制因子 (ICER) 的升高，抑制细胞凋亡，且这些作用可被 GHRH 拮抗剂 (JV-1-36) 逆转；进一步研究发现，在 I/R 的离体大鼠心脏中，预灌注 GHRH ($50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可改善再灌注期间左心室功能，并激活 PI3K/Akt 途径减少再灌注后的梗死面积。后续研究也表明，在 I/R 的离体大鼠心脏中，给予 GHRH 能减少 MI 面积和收缩功能障碍，其机制包括促进磷酸化 Akt 和 ERK1/2 磷酸化，激活糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)，从而相继激活再灌注损伤补救激酶 (RISK) 等一系列通路；磷酸化 STAT-3 来激活存活激活因子增强 (SAFE) 通路^[30]。

心肌肥厚是心脏对病理生理刺激的一种适应性反应，以抵消室壁压力，保护心脏功能，然而持

续的心肌肥厚最终可导致心律失常、扩张性心肌病和心力衰竭 (HF)。病理性心肌肥厚特征是心肌细胞增大、基因表达重新编程以及肌节组织的改变^[33]。研究表明，GHRH ($0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 能够抑制苯肾上腺素 (PE) 诱导 H9c2 心肌细胞、ARVMs 和人类诱导多能干细胞来源的心肌细胞肥大。潜在的机制可能与抑制肥大基因利钠肽 A (NPPA)，肌球蛋白重链 (MYH7)，磷脂酶 C β (PLC β) 表达和蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ) 磷酸化，以及钙调神经磷酸酶的升高有关；激活 GHRHR 介导的 AC/cAMP/PKA 途径和抑制 cAMP 直接激活的交换蛋白 1 (Epac1) 的增加^[31]。上述研究表明 GHRH 具有显著的抗 CVDs 的作用 (表 1)，这些结果为 GHRH-A 在治疗 CVDs 方向奠定了基础。

表 1 GHRH 在治疗 CVDs 中的作用及机制

Table 1 Effect and mechanisms of GHRH in treating CVDs

研究模型	动物/细胞类型	药物类型	给药方式及剂量	潜在靶点及机制
心肌 I/R 损伤	血清饥饿和 ISO 诱导的 ARVMs 和 H9c2 心肌细胞	GHRH	0.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	cAMP \uparrow 、p-ERK1/2/ERK1/2 \uparrow 、p-Akt/Akt \uparrow 、p-CREB/CREB \uparrow 、Caspase-3 \downarrow 、ICER \downarrow ^[29]
心肌 I/R 损伤	I/R 大鼠心肌细胞	GHRH	50 nmol $\cdot\text{L}^{-1}$, 预灌注	p-ERK1/2/ERK1/2 \uparrow 、p-Akt/Akt \uparrow 、p-GSK-3 β /GSK-3 β \uparrow 、p-eNOS/eNOS \uparrow 、p-STAT-3/STAT-3 \uparrow 、p-AMPK/AMPK \uparrow ^[30]
心力衰竭	PE 诱导的 H9c2 心肌细胞、ARVMs、人类诱导多能干细胞	GHRH	0.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	NPPA \downarrow 、MYH7 \downarrow 、PLC β \downarrow 、P-PKC ϵ /PKC ϵ \downarrow 、calcineurin \downarrow 、Epac 1 \downarrow ^[31]

\uparrow -激活; \downarrow -抑制

\uparrow -activation; \downarrow -inhibition

3 GHRH-A 在防治 CVDs 中的作用及机制

3.1 血管钙化

血管钙化 (VC) 是血管壁内部发生的钙盐沉积的一种病理现象, 包括内膜钙化和中层 (血管平滑肌) 钙化。VC 导致动脉变硬和管腔狭窄, 进一步增加 CVDs 的风险。VC 类似于骨重塑, 是一个涉及受各种与骨相关的蛋白质调控的血管细胞的成骨过程, 如骨桥蛋白 (ON)、骨钙蛋白 (OC)、Run 相关转录因子 2 (Runx2) 和碱性磷酸酶 (ALP) ^[43]。VC 的机制尚未完全阐明, 血管内炎症和氧化应激可能是导致 VC 发生的主要原因 ^[44]。研究显示 GHRH-A 具有抗炎和抗氧化、调脂作用以及抑制成骨基因表达的药理特性。Shen 等 ^[34] 的研究显示, 在骨保护素缺乏小鼠模型中, sc MR-409 (5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 4 周, 可通过降低 ALP 的活性和减少 Runx2、ON、OC 的表达抑制主动脉钙化。在体外成骨培养基诱导的人和小鼠主动脉来源的平滑肌细胞模型中, MR-409 (10 nmol $\cdot\text{L}^{-1}$) 通过激活 cAMP/PKA 通路, 抑制 NADPH 氧化酶活性, 减少活性氧自由基 (ROS) 的产生, 以及使核因子- κB (NF- κB) (p65) 去磷酸化, 从而抑制 NF- κB -Runx2/ALP 诱导的成骨过程, 减轻血管钙化。VC 是 2 型糖尿病最常见的心血管并发症之一。在糖尿病 db/db 小鼠模型中, MR-409 (15 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, sc) 治疗 8 周, 可以有效抑制 VC 和心脏瓣膜钙化, 同时改善血管内皮细胞功能和血管损伤, 其机制可能与其调节血脂、减少主动脉中 ROS、下调成骨调节分子蛋白的表达 (Runx2、ALP) 以及上调主动脉中抗钙化蛋白 Klotho 的表达相关 ^[35]。且 MR-409 在治疗上述 2 种 VC 动物模型中没有改变血清 GH 浓度 ^[34-35], 提示 MR-409 可能通过垂体外途径发挥抗 VC 作用。

3.2 MI

MI 是指冠状动脉的血流急剧减少或中断, 使相应的心肌出现严重而持久的缺血, 最终导致心肌的缺血坏死。MI 后, 损伤的心肌经历炎症、纤维化和血管生成, 然而, 反应性纤维化和心脏重塑会进一步导致心功能障碍。研究显示, 使用 GHRH-A 治疗可以减少 MI 后的炎症反应, 并且可以通过抑制心肌纤维化、细胞凋亡等途径来促进 MI 后心肌细胞的存活和心脏功能的恢复。Kanashiro-Takeuchi 等 ^[37] 报道对大鼠永久结扎左冠状动脉来诱导 MI, 术后 2 h 给予 JI-38 (50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, sc) 治疗 4 周, 可明显改善大鼠的心功能和抑制心肌重构, 其机制可能与激活 GHRHR 信号转导途径有关。随后在同样的 MI 动物模型中, 给予 JI-38 (50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, sc) 治疗 4 周, 可显著改善心脏功能并显著减少 MI 面积, 且该效应可部分地被 GHRH 拮抗剂 (MIA-602) 所逆转, 表明 JI-38 改善 MI 的效应是通过激活 GHRHR 介导的; 进一步研究发现, JI-38 对心脏保护作用的潜在机制可能与其增加心脏干细胞增殖, 提高毛细血管密度, 并在 MI 边缘区增强肌细胞和非肌细胞中 pH3pos 的表达有关 ^[3]。Bagno 等 ^[38] 研究表明, 通过结扎冠状动脉左前降支建立猪亚急性 MI 模型, MI 后给予 MR-409 (30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, sc) 治疗 4 周, 能够减少梗死面积和改善舒张期应变, 且在猪心脏组织中检测到了 GHRHR 且 MR-409 能够增加边缘区的 GHRHR 的表达。在 Kanashiro-Takeuchi 等 ^[36] 的研究中, 无血清培养基处理 H9c2 细胞, 给予 GHRH 激动剂 MR-361、MR-367、MR-403、MR-409 (100 nmol $\cdot\text{L}^{-1}$), 可减少钙内流并显著改善细胞存活。通过对大鼠永久结扎左冠状动脉来诱导 MI, 给予 GHRH 激动剂 JI-38、MR-356、MR-409

(50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, sc) 治疗 4 周, 可减少 MI 面积, 并伴随着心脏 c-kit⁺ 细胞、细胞有丝分裂和血管密度的增加; MI 后给予 MR-409 还能显著降低血浆中白细胞介素 (IL) -2、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平, 降低促凋亡蛋白及参与促纤维化途径的蛋白的基因转录, 并增加骨形态蛋白的基因转录。值得注意的是, GHRH-A 对缺血性心肌的保护作用与 GH 或胰岛素生长因子 1 (IGF-1) 无关, 因为给予 GHRH-A 在上述 2 种 MI 模型中并未改变血浆的 GH 浓度^[3,37-38]。此外, GH 可产生如液体潴留、高血压、心律失常、糖尿病风险和体质量增加等不良反应。GHRH-A 对心血管 GHRHR 介导的细胞保护作用, 可能部分消除 GH/IGF-I 的副作用, 因此 GHRH-A 有可能成为治疗急性 MI、慢性缺血性心脏病的一种新型安全有效药物。

3.3 HF

HF 是一类复杂的、多因素 (如心肌梗死、心肌肥厚、炎症等) 导致的循环障碍症候群, 也是各种心脏疾病发展的终末阶段。根据左心室射血分数分型, 可分为以收缩功能障碍为主要特征的射血分数降低的 HF (HFrEF), 以及以舒张功能障碍为主要特征的射血分数保留的 HF (HFpEF)。HF 的病理生理学机制可能与内皮功能障碍、神经内分泌激活、利钠肽不足、代谢异常、系统性炎症等有关^[45]。目前, 治疗 HF 药物主要包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂或 β -肾上腺素能受体阻滞剂等, 这些药物虽然能够缓解症状, 但不能减少 HF 时心肌肥厚和纤维化本身。研究发现, GHRH-A 可通过调节肌细胞钙循环、炎症和纤维化相关通路抑制心脏重构、心肌纤维化和炎症反应来延缓 HF 的进展。Dulce 等^[39] 研究发现通过用血管紧张素-II (Ang-II) 处理的小鼠来诱导 HFpEF 模型, iv MR-356 (200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 治疗 4 周, 能够抑制 Ang-II 诱导的小鼠心肌细胞增大、左心室舒张功能障碍、心肌纤维化及转化生长因子- β (TGF- β) 和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达的增加, 且该作用不依赖于 GH/IGF-1 轴的激活; 体外分离上述小鼠的心肌细胞发现, MR-356 能够通过激活 GHRHR 介导 AC/cAMP/PKA、环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G 信号通路及调节肌丝和钙处理蛋白来抑制舒张功能障碍和抗纤维化, 表现为改善蛋白磷酸化, 如心肌肌钙蛋白 (cTnI)、心肌肌球蛋白结合蛋白 (MyBPC), 降低肌浆网内钙离子转运 ATP 酶 (SERCA2a) 的表

达, 减少肌浆网钙渗漏并改善心肌细胞中的钙衰减速率。Rieger 等^[40] 研究表明, 在通过肾动脉栓塞术进行的 5/6 肾切除术来诱导 HFpEF 猪模型时, 给予 MR-409 (30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, sc) 治疗 4~6 周, 能够显著改善心室舒张功能并降低心肌细胞 $[\text{Ca}^{2+}]$ 瞬时振幅的增加, 其机制可能与降低心 B 型利钠肽前体蛋白 (pro-BNP), 改善肌联蛋白硬度, 并降低心肌趋化因子配体 2 (CCL2) 有关。Gesmundo 等^[31] 研究发现, MR-409 (500 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, sc) 治疗 2 周能够减轻横向主动脉缩窄 (TAC) 所诱导的小鼠心肌肥大, 并改善心脏功能; 在上述小鼠分离的心肌细胞, MR-409 能够显著改善心肌细胞收缩能力和肌膜结构。上述研究提示, GHRH-A 具有治疗 HF 的潜在价值。

3.4 其他 CVDs

研究表明, GHRH-A 能够减少辐射诱导的心肌细胞损伤。经过辐射 (10 Gy) 处理的新生大鼠的心肌细胞, 给予 JI-34 (10、100 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 MR-356 (500 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 能够显著增加辐射处理后的细胞活力, 减少 ROS 产生, 且 JI-34 可能通过调节 RISK/SAFE 通路保护心肌细胞免受辐射损伤^[41]。

年龄的增加会促进心脏结构和功能的衰退^[46], 增加 CVDs 发生的风险。近年来研究发现, MR-409 (10 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, sc) 治疗 6 个月可有效地改善老龄小鼠的运动能力、心脏收缩和舒张功能、增加毛发生长、改善免疫系统功能以及存活率。MR-409 的这种心脏保护作用可能与调节 GHRHR/cAMP/PKA/视神经萎缩蛋白 1 (OPA1) 途径, 改善线粒体功能有关, 因为 MR-409 能够显著降低老龄小鼠心脏线粒体中线粒体自噬相关蛋白的表达, 增加线粒体蛋白 OPA1 的长型与短型的比率, 提高线粒体耗氧率 (OCR) 及氧化磷酸化能力, 增强线粒体融合。这一效应也在体外阿霉素处理的 H9c2 心肌细胞的应激模型中得到了证实^[42]。

GHRH-A 在治疗 CVDs 中的作用汇总见表 2。

4 结语与展望

GHRH-A 对多种 CVDs 具有显著保护作用, 其机制可能与其抑制氧化应激、炎症、纤维化、细胞凋亡及促进细胞增殖相关, 且这种保护作用可能与其调控心血管系统中 GHRHR 介导的信号通路相关, 还可能不依赖于内源性 GH 的释放。这提示 GHRH-A 有望成为治疗 CVDs 的安全有效潜在药物。然而, 目前 GHRH-A 与 CVDs 之间的研究尚处

表 2 GHRH-A 在治疗 CVDs 中的作用及机制

Table 2 Effect and mechanisms of GHRH-A in treating CVDs

研究模型	动物/细胞类型	药物类型	给药方式及剂量	潜在靶点及机制
VC	骨保护素缺乏小鼠	MR-409	5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, sc	ALP \downarrow 、Runx2 \downarrow 、ON \downarrow 、OC \downarrow ^[34]
VC	成骨培养基诱导的人和小鼠主动脉来源的平滑肌细胞	MR-409	10 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	cAMP \uparrow 、NADPH 氧化酶 \downarrow 、ROS \downarrow 、ALP \downarrow 、p-NF- κ B (p-p65) \downarrow 、Runx2 \downarrow ^[34]
VC	db/db 小鼠	MR-409	15 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, sc	ROS \downarrow 、ALP \downarrow 、Runx2 \downarrow 、Klotho \uparrow ^[35]
MI	永久结扎大鼠的左冠状动脉	JI-38、MR-356、MR-409	50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, sc	pH3pos \uparrow 、IL-2 \downarrow 、IL-6 \downarrow 、IL-10 \downarrow 、TNF- α \downarrow ^[3,36-37]
MI	短暂闭塞猪的冠状动脉左前降支	MR-409	30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, sc	GHRHR \uparrow ^[38]
HF	Ang-II 诱导的小鼠	MR-356	200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, iv	TGF- β \downarrow 、 α -SMA \downarrow ^[39]
HF	体外分离 Ang-II 诱导的小鼠的心肌细胞	MR-356	—	SERCA2a \downarrow 、p-cTnI/ cTnI \uparrow 、p-MyBPC/MyBPC \uparrow ^[39]
HF	基于导管的肾动脉栓塞术进行的 5/6 肾切除术诱导的猪	MR-409	30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, sc	pro-BNP \downarrow 、CCL 2 \downarrow ^[40]
HF	TAC 诱导的小鼠	MR-409	500 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, sc	NPPA/B \downarrow 、Epac 1 \downarrow 、SERCA2a \uparrow ^[31]
辐射心肌	辐射处理的新生大鼠心肌细胞	JI-34、MR-356	JI-34 (10、100 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) , MR-356 (500 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ROS \downarrow 、p-ERK1/2/ERK1/2 \uparrow 、p-Akt/Akt \uparrow ^[41]
衰老小鼠心肌	老龄小鼠	MR-409	10 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, sc	OPA1 \uparrow 、OCR \uparrow ^[42]

\uparrow -激活; \downarrow -抑制。

\uparrow -activation; \downarrow -inhibition.

于临床前期,尚无产品进入临床试验,但与 Ghrelin 等新型抗 CVDs 药物相关, Ghrelin 由胃黏膜分泌,在多方面发挥重要作用,它和 GHRH 共同调节生长激素分泌,二者在心血管系统中的信号通路相互交织影响 CVDs 进程,已有临床试验证实其在 HF 和心脏骤停昏迷患者治疗中的相关效果^[47-48]。此外,目前尚未获得 GHRH-A 在人体的药物动力学参数以及药学临床数据,仍需要研发适用于治疗人类 CVDs 的 GHRH-A 剂型以及研究 GHRH-As 在人体药动学参数来证实其成药可行性。再者, GHRH-A 与 GHRHR 结合后的下游信号通路仍有待进一步阐明,从而为 GHRH-A 的心血管保护作用提供更充足的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Şahin B, İlgün G. Risk factors of deaths related to cardiovascular diseases in World Health Organization (WHO) member countries [J]. Health Soc Care Community, 2022, 30(1): 73-80.
- [2] Lu M, Flanagan J U, Langley R J, et al. Targeting growth

hormone function: Strategies and therapeutic applications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4: 3.

- [3] Kanashiro-Takeuchi R M, Takeuchi L M, Rick F G, et al. Activation of growth hormone releasing hormone (GHRH) receptor stimulates cardiac reverse remodeling after myocardial infarction (MI) [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(2): 559-563.
- [4] Liu Y Y, Yang J Y, Che X H, et al. Agonistic analog of growth hormone-releasing hormone promotes neurofunctional recovery and neural regeneration in ischemic stroke [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(47): e2109600118.
- [5] Mehrabadi S, Velayati M, Zafari N, et al. Growth-hormone-releasing hormone as a prognostic biomarker and therapeutic target in gastrointestinal cancer [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2023, 23(5): 346-353.
- [6] Thounaojam M C, Powell F L, Patel S, et al. Protective effects of agonists of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in early experimental diabetic retinopathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(50): 13248-13253.
- [7] Frohman L A, Downs T R, Heimer E P, et al. Dipeptidylpeptidase IV and trypsin-like enzymatic degradation of human growth hormone-releasing hormone

- in plasma [J]. *J Clin Invest*, 1989, 83(5): 1533-1540.
- [8] Okimura Y, Chihara K, Abe H, et al. Plasma disappearance half-time and metabolic clearance rate of exogenous human growth hormone-releasing hormone-(1-44)-NH₂ in normal subjects [J]. *Endocrinol Jpn*, 1986, 33(6): 875-881.
- [9] Schally A V, Zhang X Y, Cai R Z, et al. Actions and potential therapeutic applications of growth hormone-releasing hormone agonists [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(7): 1600-1612.
- [10] Zarandi M, Cai R Z, Kovacs M, et al. Synthesis and structure-activity studies on novel analogs of human growth hormone releasing hormone (GHRH) with enhanced inhibitory activities on tumor growth [J]. *Peptides*, 2017, 89: 60-70.
- [11] Frohman L A, Szabo M. Ectopic production of growth hormone-releasing factor by carcinoid and pancreatic islet tumors associated with acromegaly [J]. *Prog Clin Biol Res*, 1981, 74: 259-271.
- [12] Guillemin R, Brazeau P, Böhlen P, et al. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly [J]. *Science*, 1982, 218(4572): 585-587.
- [13] Rivier J, Spiess J, Thorner M, et al. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour [J]. *Nature*, 1982, 300(5889): 276-278.
- [14] Thorner M O. The discovery of growth hormone-releasing hormone: An update [J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20(6): 653-654.
- [15] Schally A V, Varga J L, Engel J B. Antagonists of growth-hormone-releasing hormone: An emerging new therapy for cancer [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(1): 33-43.
- [16] Varga J L, Schally A V, Csernus V J, et al. Synthesis and biological evaluation of antagonists of growth hormone-releasing hormone with high and protracted *in vivo* activities [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(2): 692-697.
- [17] Zarandi M, Horvath J E, Halmos G, et al. Synthesis and biological activities of highly potent antagonists of growth hormone-releasing hormone [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(25): 12298-12302.
- [18] Cai R Z, Schally A V, Cui T J, et al. Synthesis of new potent agonistic analogs of growth hormone-releasing hormone (GHRH) and evaluation of their endocrine and cardiac activities [J]. *Peptides*, 2014, 52: 104-112.
- [19] Izdebski J, Pinski J, Horvath J E, et al. Synthesis and biological evaluation of superactive agonists of growth hormone-releasing hormone [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(11): 4872-4876.
- [20] Cen L P, Ng T K, Liang J J, et al. Agonist of growth hormone-releasing hormone enhances retinal ganglion cell protection induced by macrophages after optic nerve injury [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(28): e1920834118.
- [21] Louzada R A, Blandino-Rosano M, Flores S, et al. GHRH agonist MR-409 protects β -cells from streptozotocin-induced diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(25): e2209810120.
- [22] Fridlyand L E, Tamarina N A, Schally A V, et al. Growth hormone-releasing hormone in diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 129.
- [23] Lin-Su K R, Wajnrach M P. Growth hormone releasing hormone (GHRH) and the GHRH receptor [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2002, 3(4): 313-323.
- [24] Chen C, Xu R, Clarke I J, et al. Diverse intracellular signalling systems used by growth hormone-releasing hormone in regulating voltage-gated Ca²⁺ or K channels in pituitary somatotropes [J]. *Immunol Cell Biol*, 2000, 78(4): 356-368.
- [25] Cui T J, Jimenez J J, Block N L, et al. Agonistic analogs of growth hormone releasing hormone (GHRH) promote wound healing by stimulating the proliferation and survival of human dermal fibroblasts through ERK and AKT pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 52661-52672.
- [26] Florea V, Majid S S, Kanashiro-Takeuchi R M, et al. Agonists of growth hormone-releasing hormone stimulate self-renewal of cardiac stem cells and promote their survival [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(48): 17260-17265.
- [27] Ludwig B, Ziegler C G, Schally A V, et al. Agonist of growth hormone-releasing hormone as a potential effector for survival and proliferation of pancreatic islets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(28): 12623-12628.
- [28] Ma Q C, Xia X Y, Tao Q W, et al. Profound actions of an agonist of growth hormone-releasing hormone on angiogenic therapy by mesenchymal stem cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4): 663-672.
- [29] Granata R, Trovato L, Gallo M P, et al. Growth hormone-releasing hormone promotes survival of cardiac myocytes *in vitro* and protects against ischaemia-reperfusion injury in rat heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(2): 303-312.
- [30] Penna C, Settanni F, Tullio F, et al. GH-releasing hormone induces cardioprotection in isolated male rat heart via activation of RISK and SAFE pathways [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(4): 1624-1635.
- [31] Gesmundo I, Miragoli M, Carullo P, et al. Growth hormone-releasing hormone attenuates cardiac

- hypertrophy and improves heart function in pressure overload-induced heart failure [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(45): 12033-12038.
- [32] Hasegawa J, Saitoh M, Hirai S, et al. Positive inotropic effect of growth hormone releasing factor in the guinea-pig cardiac muscles *in vitro* [J]. Horm Metab Res, 1988, 20(2): 130-131.
- [33] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(7): 387-407.
- [34] Shen J, Zhang N, Lin Y N, et al. Regulation of vascular calcification by growth hormone-releasing hormone and its agonists [J]. Circ Res, 2018, 122(10): 1395-1408.
- [35] Ren H L, Cai R P, Xue R Z, et al. Growth hormone-releasing hormone agonist attenuates vascular calcification in diabetic db/db mice [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1102525.
- [36] Kanashiro-Takeuchi R M, Szalontay L, Schally A V, et al. New therapeutic approach to heart failure due to myocardial infarction based on targeting growth hormone-releasing hormone receptor [J]. Oncotarget, 2015, 6(12): 9728-9739.
- [37] Kanashiro-Takeuchi R M, Tziomalos K, Takeuchi L M, et al. Cardioprotective effects of growth hormone-releasing hormone agonist after myocardial infarction [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(6): 2604-2609.
- [38] Bagno L L, Kanashiro-Takeuchi R M, Suncion V Y, et al. Growth hormone-releasing hormone agonists reduce myocardial infarct scar in swine with subacute ischemic cardiomyopathy [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(4): e001464.
- [39] Dulce R A, Kanashiro-Takeuchi R M, Takeuchi L M, et al. Synthetic growth hormone-releasing hormone agonist ameliorates the myocardial pathophysiology characteristic of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(18): 3586-3601.
- [40] Rieger A C, Bagno L L, Salerno A, et al. Growth hormone-releasing hormone agonists ameliorate chronic kidney disease-induced heart failure with preserved ejection fraction [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(4): e2019835118.
- [41] Kiscsatári L, Varga Z, Schally A V, et al. Protection of neonatal rat cardiac myocytes against radiation-induced damage with agonists of growth hormone-releasing hormone [J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 859-866.
- [42] Xiang P P, Jing W W, Lin Y N, et al. Improvement of cardiac and systemic function in old mice by agonist of growth hormone-releasing hormone [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(12): 8197-8207.
- [43] Osako M K, Nakagami H, Koibuchi N, et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: Common mechanism of osteoporosis and vascular calcification [J]. Circ Res, 2010, 107(4): 466-475.
- [44] Abedin M, Tintut Y, Demer L L. Vascular calcification: Mechanisms and clinical ramifications [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(7): 1161-1170.
- [45] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure [J]. Compr Physiol, 2015, 6(1): 187-214.
- [46] Stern S, Behar S, Gottlieb S. Aging and diseases of the heart [J]. Circulation, 2003, 108(14): e99-101.
- [47] Lund L H, Hage C, Pironti G, et al. Acyl ghrelin improves cardiac function in heart failure and increases fractional shortening in cardiomyocytes without calcium mobilization [J]. Eur Heart J, 2023, 44(22): 2009-2025.
- [48] Nutma S, Beishuizen A, van den Bergh W M, et al. Ghrelin for neuroprotection in post-cardiac arrest Coma: A randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2024, 81(6): 603-610.

[责任编辑 刘东博]