

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.034

# 胆囊收缩素及其受体的研究进展<sup>\*</sup>

李秋菊<sup>1</sup>综述,王 丰<sup>2△</sup>审校

(1.天津医科大学研究生院 300070;2.天津市急腹症器官损伤与中西医结合修复重点实验室 300100)

**[摘要]** 胆囊收缩素(CCK)作为一种肽类激素,在与靶细胞的 CCK 受体(CCKR)结合后调节消化系统、心血管系统和神经系统的多项功能。在消化系统中,受 CCK 调节的功能包括胆囊收缩、胰酶分泌、胰腺生长和胃肠蠕动等;而在心血管系统中,CCK 参与心率和血压的调节;在神经系统中,CCK 则作为神经递质,在进食、疼痛、体温及情绪等方面发挥调节作用。近年来的研究表明,CCK 和 CCKR 与肿瘤密切相关,对其深入研究将有助于寻找肿瘤的治疗靶点,并设计出针对独特靶点的药物,进而为相关肿瘤的治疗开辟道路。

**[关键词]** 胆囊收缩素;胆囊收缩素受体;胃肠道;心血管;神经递质;肿瘤

**[中图分类号]** R341 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3571-05

## Research progress of cholecystokinin and its receptor<sup>\*</sup>

LI Qiuju<sup>1</sup>,WANG Feng<sup>2△</sup>

(1. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Acute Abdominal Organ Injury and Intergrated Traditional Chinese and western Medicine Repair, Tianjin 300100, China)

**[Abstract]** As a peptide hormone, cholecystokinin (CCK) regulates multiple functions of the digestive system, cardiovascular system and nervous system through binding to the CCK receptor (CCKR) of target cells. In the digestive system, the functions regulated by CCK include gallbladder contraction, pancreatic enzyme secretion, pancreatic growth and gastrointestinal peristalsis. In the cardiovascular system, CCK participates in the regulation of heart rate and blood pressure. In the nervous system, CCK acts as an important neurotransmitter, which plays a regulatory role in eating, pain, body temperature and mood. Research in recent years has shown that CCK and CCKR are closely related to tumors. In depth research on them will help to find therapeutic targets for tumors and design drugs for unique targets, thereby opening the way for the treatment of related tumors.

**[Key words]** cholecystokinin; cholecystokinin receptor; gastrointestinal tract; angiopathy; neurotransmitter; tumors

胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是由 IVY 等<sup>[1]</sup>命名的一种胃肠道激素。CCK 受体(cholecystokinin receptor, CCKR)介导 CCK 的分子效应, CCKR 属于 G 蛋白偶联受体的 A 类视紫红质样受体。CCK 和 CCKR 不仅在消化系统占有重要地位,在心血管系统和神经系统等也发挥着重要作用。它们既参与调节胆囊收缩、胰酶分泌、胰腺生长和胃肠蠕动等,又参与调节心率、血压、进食、疼痛、体温及情绪等。本综述的创新点是:(1)同类综述多是从 CCK 对某种器官的生理作用分类后的角度讨论,重点在糖尿病等方面,而本综述从生物体 CCK 相关系统分类后的角度讨论,全面而详细地总结最新基础研究成果,更多可能地为临床应用提供更坚实的基础;(2)本综述详细总结了近年来已解决的基础问题,例如 CCK 的释放

途径、CCKR 分布的物种差异性、CCKR 的激活途径等以及还有待研究的问题,例如 CCK 对基因工程鼠胰腺是否有直接营养作用、CCK 在中枢神经系统中如何调节体温和 CCK 在相关疾病如肿瘤中的作用机制等,同时也提出了未来可能的研究方向:寻找 CCK 相关肿瘤合适的治疗靶点和治疗药物等;(3)近年来越来越多的研究发现 CCK 和 CCKR 不仅参与消化系统疾病,例如急性和慢性胰腺炎、胃肠道功能性消化不良、肠易激综合征、慢性便秘、胃食管反流、肥胖等,而且 CCK 及 CCKR 也参与胃肠道和神经内分泌等肿瘤的生长。这引起消化病肿瘤学临床方面的极大关注,因此有必要对 CCK 的生理和病理作用进行深入研究。目前仍缺乏足够特异度和敏感度的诊断 CCK 相关肿瘤的方法,且应用于 CCK 相关肿瘤的靶点药物

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金项目(81572318)。 作者简介:李秋菊(1993—),硕士,主要从事代谢和癌症研究。 △ 通信作者, E-mail: fengwangpi@163. com。

也有限,因此对 CCK 和 CCKR 深入研究将有助于上述问题的解决,进而为相关肿瘤的治疗开辟道路。

## 1 CCK

### 1.1 CCK 的分布

1902 年英国科学家 BAYLISS 等<sup>[2]</sup>发现了 1 种从狗身上获得的物质能刺激胰腺分泌,当时这种提取物被怀疑是促胰酶素。1919 年 SAYEGH<sup>[3]</sup>发现,用 BAYLISS 等的同样的方法获得的提取物也能使胆囊收缩。1928 年 IVY 等<sup>[4]</sup>证实了收缩胆囊的物质也能从刺激胰腺分泌的物质中分离出来,他们称这种物质为现名即 CCK。1943 年, HARPER 等<sup>[4]</sup>发现静脉注射上段小肠黏膜提取物能刺激胰腺分泌,他们命名该提取物为促胰液素。最后,1944 年, GREENGARD 等<sup>[5]</sup>证实了该提取物与促胰酶素不同。1967 年, MUTT 等<sup>[6]</sup>发现促胰酶素和 CCK 为同一物质。因为该激素的第一个名字是 IVY 等<sup>[4]</sup>取的 CCK,故此名代替了促胰酶素这个名字,沿用至今。

CCK 作为一种脑肠肽,广泛存在于消化系统和中枢神经系统,具有种属和组织特异性。在消化系统中,常见 CCK 大分子形式,主要存在于肠道的黏膜层,以 CCK-33 为主要形式。而在中枢神经系统, CCK 以小分子形式为主,含量最高的是大脑皮层等部位<sup>[7]</sup>。除此以外, CCK 也存在于几个内分泌腺(垂体细胞、甲状腺 C 细胞、胰岛、肾上腺和睾丸)、外周神经、皮质和髓质肾细胞、心肌细胞、免疫细胞及相关的肿瘤中。

CCK 是一类长短不同的分子的总称,长短不同的 CCK 是由含 115 个氨基酸残基的 CCK 剪切成的多肽。MUTT 等<sup>[8]</sup>首先报道了 CCK-33。后来又相继发现了 CCK-39、CCK-58、CCK-83 和 CCK-8。目前已知的 CCK 形式还有 CCK-25、CCK-22、CCK-18、CCK-12、CCK-7、CCK-6、CCK-5、CCK-4<sup>[9]</sup>。CCK-8 是具有全部生物学活性的最小单位<sup>[10]</sup>。所有已知的 CCK 的生物学效应都存在于保守的酰胺化的 C 端的四肽中,而 N 端不同长度的延伸能提高受体结合的生物学效能和特异性<sup>[11]</sup>, CCK C 端第 7 位上的酪氨酸均以硫酸化形式存在,是保持 CCK 的生物活性必不可少的。

### 1.2 CCK 的释放

循环中 CCK 主要源于小肠内分泌 I 细胞<sup>[12]</sup>。饮食中蛋白质和 L-氨基酸及油脂会显著刺激 CCK 的释放,而碳水化合物仅刺激释放少量的 CCK。此外,盐酸也能刺激释放 CCK。其中蛋白质分解产物和脂肪诱导 CCK 释放的能力最强<sup>[13]</sup>。在基础状态下,血浆 CCK 浓度是 1 pmol/L 或者更少。在最大刺激强度下,其浓度能在 20 min 内增加到 3~5 pmol/L,然后在无刺激情况下逐渐降低到基础水平。在神经元中, CCK 的表达受生长因子、环磷酸腺苷、多巴胺、雌激素和损伤情况的影响。而神经元的释放能直接在大脑切片中检测出来<sup>[14]</sup>。钾诱导的去极化可导致钙依赖性 CCK 的释放,从而影响下游信号的传导<sup>[15]</sup>。在大

鼠大脑皮质突触中增加钾离子和钙离子后,可以使 CCK-8 的释放增加到 200%。

迄今为止,已发现了细胞释放 CCK 的 5 种途径<sup>[16]</sup>:第一,内分泌途径。内分泌细胞释放 CCK 进入毛细血管中。第二,神经分泌途径。神经元将 CCK 释放到突触间隙。第三,旁分泌途径。研究发现在小肠黏膜上存在旁分泌细胞,可向邻近的靶细胞伸出胞质突触。第四,自分泌途径。自分泌细胞能刺激自身生长。CCK 被释放到该细胞受体上,而这些受体也在该细胞上表达,自分泌被认为对癌生长有很大影响。例如,研究表明,人甲状腺髓样癌细胞能被内源性非硫酸化 CCK-8 自我刺激。第五,精子分泌途径。CCK 经顶体释放后与卵细胞膜上的受体紧密结合。

## 2 CCKR

### 2.1 CCKR 的分布

CCK 与 CCKR 结合发挥相应的生理效应,CCKR 分为 CCK1 受体(cholecystokinin 1 receptor, CCK1R)和 CCK2 受体(cholecystokinin 2 receptor, CCK2R)。1980 年在胰腺腺泡中最先发现了 CCK1R,1980 年又在脑中检测到了 CCK2R。CCK1R 基因位于人 4 号染色体,位于小鼠 5 号染色体上,而 CCK2R 基因位于人类 11 号染色体位于小鼠 7 号染色体上,每个基因都含有 5 个外显子和 4 个内含子,CCK1R 与 CCK2R 大约有 48% 的同源性序列<sup>[17]</sup>。两者均属 G 蛋白偶联受体的 A 类视紫红质样受体,它包括了 N-端胞外域、C-端胞浆域及连接胞内外的 7 次跨膜结构域 3 个部分。

CCK1R 主要分布在胆囊、胰腺、胃等外周组织中,主要参与消化系统功能的调节,CCK1R 也在垂体肌间神经丛和中脑区域表达,硫酸化 CCK 与 CCK1R 高亲和力结合<sup>[18]</sup>。CCK2R 主要分布在大脑中枢神经系统<sup>[19]</sup>,特别是大脑皮层和边缘区,如海马、嗅结节、杏仁核和伏隔核,同时也在胃肠道、卵巢、胰腺等外周组织中表达。与 CCK1R 相比,CCK2R 选择性较低,因为它能与非硫酸化 CCK 高亲和力结合。值得注意的是,胰腺上 CCKR 的表达具有物种特异性<sup>[20]</sup>。在人、猪与啮齿动物、狗之间存在较大差异,人、猪胰岛细胞表达大量的 CCK2R,而啮齿动物、狗的胰岛细胞表达大量的 CCK1R。

### 2.2 CCKR 的激活途径

CCKR 的激活涉及多个途径。两种 CCKR 都可通过异源三聚体 G 蛋白激活磷脂酶亚型<sup>[21]</sup>,生成肌醇三磷酸和动员细胞内钙离子并激活蛋白激酶 C,此外还可激活丝裂原活化蛋白激酶级联反应,从而通过 CCK1R 增加胰腺的分泌和通过 CCK2R 促进细胞增殖;这两个受体也激活磷脂酰肌醇 3 激酶通路,从而通过 CCK1R 增加胰腺分泌和通过 CCK2R 促进细胞增殖;两个受体也能激活腺苷酸环化酶,导致环磷酸腺苷增加,也激活一氧化氮/环鸟苷酸通路,促进细胞增殖、胰腺分泌和胃保护;而 CCK2R 能激活 JAK2/

STAT3 通路,从而介导生长效应<sup>[22]</sup>。

### 3 CCK 和 CCKR 对消化、心血管和中枢神经系统的主要生理作用

#### 3.1 CCK 和 CCKR 对消化系统的主要生理作用

##### 3.1.1 CCK 和 CCKR 对胃肠组织

CCK 对胃动力的影响存在物种差异性。对豚鼠而言,CCK 对胃动力有促进作用;而对人和狗而言,CCK 能抑制胃排空<sup>[23]</sup>。CCK 对胃酸分泌的影响因受体类型而异。CCK/胃泌素与 CCK2R 结合时,在一定程度上可以刺激胃酸分泌;当 CCK 与 CCK1R 结合可以抑制胃酸分泌。在 CCK/胃泌素双敲除的小鼠模型中,CCK 与 CCK2R 结合刺激基底 D 细胞释放生长抑素,而生长抑素又抑制壁细胞的胃酸分泌<sup>[24]</sup>。CCK 也可通过迷走神经途径抑制胃酸分泌,但 CCK 的抑制胃酸分泌作用比刺激胃酸分泌功能强大。

CCK 与 CCKR 结合后,对肠运动有兴奋性作用<sup>[25]</sup>。研究发现 CCK-8 可引起有神经支配的回肠纵行肌收缩,认为 CCK-8 可能作为一种神经递质兴奋肠道神经元,从而导致肌肉收缩。肠道有大量的 CCK 神经元分布,CCK 可能直接作用于肌细胞起作用。CCK 也可刺激肠道血流。这一观察结果与肠道血管周围 CCK 神经末梢的分布一致。

##### 3.1.2 CCK 和 CCKR 对胆胰组织

CCK 与 CCKR 结合后能收缩胆囊,促进胆囊排空和胆汁释放<sup>[26]</sup>。在正常进餐过程中,CCK 血浆浓度与胆囊容积呈负相关;CCK 介导的有节律的胆道收缩和 Oddi 括约肌舒张,使胆汁从胆囊释放入十二指肠,参与食物消化。有研究发现脂肪链长短影响 CCK 调节胆汁释放和胆囊收缩。CCK 与 CCKR 结合后也能调节胰腺的分泌<sup>[26]</sup>。(1)CCK 能增加胰腺分泌,例如分泌碱性磷酸酶、双糖酶和肠激酶;(2)CCK 能刺激酶的合成,例如胰淀粉酶、胰蛋白酶原和凝乳蛋白酶原;(3)CCK 除了对酶的作用外,也能刺激液体和碳酸氢盐的分泌。此外,CCK 特别是 CCK-8 和 CCK-33 在狗和大鼠中能增加胰岛素和胰高血糖素的分泌,但对人和猪没有类似作用。与此一致的是,小鼠 CCK 基因的丢失会导致胰岛体积缩小、 $\beta$  细胞体积下降和  $\beta$  细胞凋亡增加,从而导致高血糖;而过表达 CCK 的转基因小鼠会表现出  $\beta$  细胞功能的改变、 $\beta$  细胞凋亡减少<sup>[27]</sup>。

研究发现 CCK 可促进胰腺质量<sup>[26]</sup>,增大腺泡体积,同时发现 CCK 还可以使 DAN、RNA 和蛋白质的含量增加。除了 CCK 在调节新生动物和成年动物胰腺生长方面的作用外,CCK 已被证实胰腺炎和手术切除后的胰腺再生中也占据着重要作用;但是在基因工程小鼠模型中,CCK 是否对正常胰腺有直接营养作用仍有待深入研究,因为也有研究发现,在 CCK 缺陷转基因小鼠模型中,胰腺体重是正常的<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 CCK 和 CCKR 对心血管系统的主要生理作用

食物摄入会诱导肠内 I 细胞分泌 CCK,与 CCKR

结合后会导致局部肠道充血,从而通过促进肠道蠕动和分泌来促进消化吸收。为排除神经系统的影响,GAW 等<sup>[29]</sup>给去髓和切断迷走神经的大鼠颈静脉注射 CCK-8,观察到大鼠的动脉压升高并伴有心动过缓;MARKER 等<sup>[30]</sup>对大鼠离体心脏灌注 CCK-8,观察到剂量依赖性的心动过缓,证实 CCK-8 可直接作用于心脏。在大脑中,CCK 主要作为神经递质参与心血管系统的调节。研究发现给大鼠脊髓蛛网膜下腔注射大剂量 CCK-8(50  $\mu\text{g}$ )可引起明显降血压和短期降心率作用,小剂量 CCK-8(0.05  $\mu\text{g}$ )则出现明显的降心率作用。应用 CCK1R 受体拮抗剂 proglumide 可以延迟 CCK-8 减慢心率的作用。

#### 3.3 CCK 和 CCKR 对神经系统的主要生理作用

##### 3.3.1 摄食

CCK 对摄食的调节除了胃肠道的参与外,还涉及神经系统。研究证实,CCK 激活迷走神经传入纤维上的 CCK1R 来减少进餐量及激活内脏传入纤维上的 CCK1R 来延长每餐进餐间隔时间。也有研究表明 CCK1R 的激活能刺激脂肪细胞分泌瘦素,从而控制食物的摄入<sup>[31]</sup>。此外也提出了其他 CCK 诱导食欲抑制的作用机制,例如条件性味觉厌恶及分泌催产素的刺激作用<sup>[32]</sup>。CCK 调节饱腹感的作用在 OLETF (CCK1R 缺陷)大鼠中得到了明确的证明<sup>[33]</sup>。这些大鼠由于反馈饱腹感信号的丢失和下丘脑神经肽 Y 过表达的增加而大量进食,从而导致肥胖,在 OLETF 大鼠中,给予 CCK-8 不能减少食物摄入,且对 CCK1R 拮抗剂的反应也较弱。

##### 3.3.2 痛觉和温觉

CCK 在神经系统内广泛表达,与疼痛生理过程密切相关。研究发现在大鼠脑室或髓鞘内注射极微量的 CCK-8(1~4 pmol)能剂量依赖性地对抗吗啡镇痛,CCK 激动剂 ceruletide 能减轻癌症疼痛<sup>[34]</sup>、偏头痛和绞痛等。CCK2R 拮抗剂既能增强阿片类药物的镇痛作用<sup>[35]</sup>,也能降低耐受性。

CCK 在调节体温方面也起着重要的作用。在暴露于寒冷环境的啮齿动物中,外周注射 CCK-8 可观察到剂量依赖性低体温,CCK1R 的拮抗剂可以抑制这种反应。但在脑内注射微量的 CCK-8,不同研究者的观察结果却具争议性,这仍需深入研究<sup>[36]</sup>。

CCK 在神经系统中除了调节下丘脑激素和神经递质的释放,从而影响摄食、痛觉和体温外还在情绪状态、学习记忆、幸福感、依赖感及传递内感受器的敏感性等方面发挥重要作用。

#### 4 总结和展望

综上所述,CCK 作为一种重要的脑肠肽,在机体发挥着不可替代的作用。目前经过大量的研究让 CCK 类似物及 CCKR 拮抗剂逐步应用于临床诊疗中。由于 CCK 和 CCKR 本身的复杂性及缺乏足够特异度和敏感度的 CCK 相关疾病诊断方法,对 CCK 产生疾病的认识仍受到阻碍。但对 CCK 及 CCKR 的深



入研究,将有助于解决有关问题,例如寻找肿瘤的治疗靶点,并设计出针对独特靶点的药物,进而为相关肿瘤的治疗开辟道路。

参考文献

[1] IVY A C,OLDBERG E A. A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation[J]. *Am J Physiol*,1928,86(3):599-613.

[2] BAYLISS W M,STARLING E H. The mechanism of pancreatic secretion[J]. *J Physiol*, 1902,28(5):325-353.

[3] SAYEGH A I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*,2013,114:277-316.

[4] HARPER A A,RAPER H S. Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine[J]. *J Physiol*, 1943,102(1):115-125.

[5] GREENGARD H,GROSSMAN M I,WOOLLEY J R,et al. A confirmation of the presence of pancreozymin in the duodenal mucosa[J]. *Science*,1944,99(2574):350-351.

[6] MUTT V,JORPES J E. Structure of porcine cholecystokinin-pancreozymin. 1. Cleavage with thrombin and with trypsin[J]. *Eur J Biochem*, 1968,6(1):156-162.

[7] 王叶情,王宇红,刘检,等. 胆囊收缩素与抑郁症的相关性研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*,2021,26(6):672-679.

[8] MUTT V,JORPES E. Hormonal polypeptides of the upper intestine[J]. *Biochem J*,1971,125(3):57-58.

[9] 王正文,李昭凤. 胆囊收缩素 1 型受体与胆囊动力相关性的研究进展[J]. *生理科学进展*,2020,51(6):475-478.

[10] VÁZQUEZ-LEÓN P,CAMPOS-RODRÍGUEZ C,GONZALEZ-PLIEGO C,et al. Differential effects of cholecystokinin (CCK-8) microinjection into the ventrolateral and dorsolateral periaqueductal gray on anxiety models in Wistar rats[J]. *Horm Behav*,2018,106:105-111.

[11] BUGGE A,JANSEN P G,MARIA L,et al. Cloning and characterization of the porcine gastrin/cholecystokinin type 2 receptor[J]. *Eur J Pharmacol*,2018,833:357-363.

[12] CHEN X,QIU S,LI Q,et al. Pancreatobiliary diversion in the mouse[J]. *Eur Surg Res*,2020,61:1-6.

[13] MILLER L J,HARIKUMAR K G,WOOT-TEN D,et al. Roles of cholecystokinin in the nutritional continuum. Physiology and potential therapeutics[J]. *Front Endocrinol (Lau-sanne)*,2021,12:684656.

[14] MATSUDA T,HIYAMA T Y,KOBAYASHI K,et al. Distinct CCK-positive SFO neurons are involved in persistent or transient suppression of water intake[J]. *Nat Commun*,2020,11(1):5692.

[15] 王鑫,陈京,白波. 胆囊收缩素及受体调节食欲研究进展[J]. *济宁医学院学报*,2015,38(4):278-280,285.

[16] REHFELD J F. Cholecystokinin expression in tumors: biogenic and diagnostic implications[J]. *Future Oncol*,2016,12(18):2135-2147.

[17] RAI R,CHANDRA V,TEWARI M,et al. Cholecystokinin and gastrin receptors targeting in gastrointestinal cancer[J]. *Surg Oncol*,2012,21(4):281-292.

[18] GRANDL G,NOVIKOFF A,DIMARCHI R,et al. Gut peptide agonism in the treatment of obesity and diabetes[J]. *Compr Physiol*,2019,10(1):99-124.

[19] REHFELD J F. Cholecystokinin and the hormone concept[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(3):R139-150.

[20] REHFELD J F. Premises for cholecystokinin and gastrin peptides in diabetes therapy[J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*,2019,12:1-6.

[21] WILLIAMS J A. Cholecystokinin (CCK) regulation of pancreatic acinar cells: physiological actions and signal transduction mechanisms[J]. *Compr Physiol*,2019,9(2):535-564.

[22] FERRAND A,KOWALSKI-CHAUVEL A,BERTRAND C,et al. A novel mechanism for JAK2 activation by a G protein-coupled receptor, the CCK2R: implication of this signaling pathway in pancreatic tumor models[J]. *J Biol Chem*,2005,280(11):10710-10715.

[23] CAWTHON C R,DE LA SERRE C B. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity[J]. *Peptides*, 2021,138:170492.

[24] SCHUBERT M L. Gastric acid secretion[J]. *Curr Opin Gastroenterol*,2016,32(6):452-460.

[25] TINOCO A B,VALENCIANO A I,GÓMEZ-BORONAT M,et al. Two cholecystokinin receptor subtypes are identified in goldfish,being

- the CCKAR involved in the regulation of intestinal motility[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2015, 187:193-201.
- [26] NYBORG N C B, KIRK R K, DE BOER A S, et al. Cholecystokinin-1 receptor agonist induced pathological findings in the exocrine pancreas of non-human primates[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 399:115035.
- [27] KHAN D, VASU S, MOFFETT R C, et al. Expression of gastrin family peptides in pancreatic islets and their role in  $\beta$ -cell function and survival[J]. *Pancreas*, 2018, 47(2):190-199.
- [28] LO C M, SAMUELSON L C, CHAMBERS J B, et al. Characterization of mice lacking the gene for cholecystokinin[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(3):R803-810.
- [29] GAW A G, HILLS D M, SPRAGGS C F, et al. Characterization of the receptors and mechanisms involved in the cardiovascular action of sCCK-8 in the pithed rat[J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 115(4):660-664.
- [30] MARKER J D, ROBERTS M L. Chronotropic actions of cholecystokinin octapeptide on the rat heart[J]. *Regul Pept*, 1988, 20(3):251-259.
- [31] KOIZUMI H, MOHAMMAD S, OZAKI T, et al. Intracellular interplay between cholecystokinin and leptin signalling for satiety control in rats[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):12000.
- [32] BLEVINS J E, THOMPSON B W, ANEKONDA V T, et al. Chronic CNS oxytocin signaling preferentially induces fat loss in high-fat diet-fed rats by enhancing satiety responses and increasing lipid utilization[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(7):R640-R658.
- [33] BI S, MORAN T H. Obesity in the otsuka long evans tokushima fatty rat: mechanisms and discoveries[J]. *Front Nutr*, 2016, 3(21):1-5.
- [34] KEPPEL HESSELINK J M. Rediscovery of ceruletide, a CCK agonist, as an analgesic drug[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:123-130.
- [35] YANG Y, LI Q, HE Q H, et al. Heteromerization of  $\mu$ -opioid receptor and cholecystokinin B receptor through the third transmembrane domain of the  $\mu$ -opioid receptor contributes to the anti-opioid effects of cholecystokinin octapeptide[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(5):1-16.
- [36] DEMESQUITA S, HANEY W H. Effect of chronic intracerebroventricular infusion of cholecystokinin on respiration and sleep[J]. *Brain Res*, 1986, 378(1):127-132.
- (收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-07-28)
- 
- (上接第 3570 页)
- [27] GAO C, HUANG Q, LIU C. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2622.
- [28] WANG Y, ZHANG K, LI T, et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):164-180.
- [29] BOADA C, ZINGER A, TSAO C, et al. Rapamycin-loaded biomimetic nanoparticles reverse vascular inflammation[J]. *Circ Res*, 2020, 126(1):25-37.
- [30] WIERSINGA W J, RHODES A, CHENG A C, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review[J]. *JAMA*, 2020, 324(8):782-793.
- [31] ZHANG Q, HONKO A, ZHOU J, et al. Cellular Nanosponges Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(7):5570-5574.
- [32] CORBO C, CROMER W E, MOLINARO R, et al. Engineered biomimetic nanovesicles show intrinsic anti-inflammatory properties for the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(38):14581-14591.
- [33] TIBONI M, COPPARI S. Prunus spinosa extract loaded in biomimetic nanoparticles evokes in vitro anti-inflammatory and wound healing activities[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 11(1):36.
- (收稿日期:2021-03-28 修回日期:2021-06-30)