

DOI: 10.13376/j.cbls/2019115

文章编号: 1004-0374(2019)09-0940-05

Humanin及其衍生肽保护作用的研究进展

殷博凯, 郭艳芹, 何 治*

(三峡大学医学院, 宜昌 443002)

摘要: Humanin (HN) 是一种新发现的由 24 个氨基酸残基组成的短肽, 在保护神经元免受阿尔茨海默病相关蛋白质诱导的损伤中发挥着重要作用。HN 结构域中氨基酸残基的互相替换或延伸可形成多种衍生肽, 部分具有更强的活性。虽然先前关于 HN 及其衍生肽的研究主要集中在阿尔茨海默病上, 但是最近发现 HN 及其衍生肽具有更广泛的保护作用, 涉及多个系统。现以 HN 为入手点, 对近些年来 HN 及其衍生肽保护作用的研究进展进行综述, 以期能为 HN 及其衍生肽的功能及疾病治疗的相关研究提供一定的参考。

关键词: humanin; 衍生肽; 保护作用

中图分类号: Q421 **文献标志码:** A

Advances in research on the protective effects of humanin and its derived peptides

YIN Bo-Kai, GUO Yan-Qin, HE Zhi*

(Medical College of Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Humanin (HN) is a newly discovered short peptide consisting of twenty four amino acid residues that plays an important role in protecting neurons from the damage induced by Alzheimer's disease-related protein. The mutual substitution or extension of amino acid residues in the HN domain can form a plurality of derivative peptides, and some of which have stronger activity. Despite the previous studies on HN and its derived peptides have mainly focused on Alzheimer's disease, it has recently been discovered that HN and its derived peptides have broader protection and involve multiple systems. This review will use HN as a starting point to review the research progress of the protective effects of HN and its derived peptides in recent years, in order to provide a reference for the related study of the function of HN and its derived peptides and the treatment of the diseases.

Key words: humanin; derived peptides; protective effects

Humanin (HN) 是一种由 24 个氨基酸残基组成的短肽, 由日本人 Hashimoto 于 2001 年在尸检患有阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的患者枕叶时首次发现。起初研究发现, HN 能抑制由 AD 相关损伤蛋白如神经毒性的淀粉样蛋白 β (amyloid beta, A β)、家族性阿尔茨海默病蛋白和抗淀粉样蛋白前体蛋白抗体诱导的神经细胞死亡, 从而发挥神经保护作用。因此, 后续关于 HN 的研究主要集中在对 AD 的保护作用上。然而, 研究表明, HN 不仅对 A β 毒性诱导的神经细胞死亡具有神经保护作用, 而且还抑制许多不同疾病的细胞凋亡。近些年来研究证实, HN 对大脑、心脏、胰腺和睾丸等器

官具有广谱的细胞保护作用^[1]。为进一步探索 HN 的保护作用, 我们以 HN 为切入点, 对近年来 HN 及其衍生肽的保护作用的研究进展进行综述, 希望能为 HN 及其衍生肽的功能以及各疾病治疗的相关研究提供一些帮助。

1 HN及其衍生肽概述

HN 的一级结构为: 甲硫氨酸 (Met)- 丙氨酸

收稿日期: 2019-04-09; 修回日期: 2019-04-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81371318);

国家自然科学基金青年基金项目(81100873)

*通信作者: E-mail: hezhi2003@126.com

(Ala)-脯氨酸(Pro)-精氨酸(Arg)-甘氨酸(Gly)-苯丙氨酸(Phe)-丝氨酸(Ser)-半胱氨酸(Cys)-亮氨酸(Leu)-亮氨酸(Leu)-亮氨酸(Leu)-亮氨酸(Leu)-苏氨酸(Thr)-丝氨酸(Ser)-谷氨酸(Glu)-异亮氨酸(Ile)-天冬氨酸(Asp)-亮氨酸(Leu)-脯氨酸(Pro)-缬氨酸(Val)-赖氨酸(Lys)-精氨酸(Arg)-精氨酸(Arg)-丙氨酸(Ala), 分子式为 $C_{119}H_{203}N_{34}O_{32}S_2$, 是为数不多的线粒体衍生肽之一, 由线粒体基因组的 16 S 核糖体 RNA (rRNA) 区域编码^[2]。HN 是一种分泌型生物活性肽, 可通过与睫状神经营养受体 α (ciliary neurotrophic receptor α , CNTFR α)、WSX-1 和糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130) 组成的异源三聚体 HN 受体的结合以及细胞内信号通路的激活来介导神经保护作用^[3-4]。HN 氨基酸序列中的 Pro3~Pro19 区域是核心结构域, 是 HN 神经保护活性所必需的, 在该结构域中 Pro3、Cys8、Leu9、Leu12、Thr13、Ser14 和 Pro19 显示为必需残基, 用 Ala 代替上面列出的任何残基均会导致 HN 保护活性丧失^[5]。通过用 Gly 取代第 14 号位的 Ser 可产生 HN 衍生肽 S14G-humanin (HNG), 这种替代及构象变化有效地增强了 HN 活性, 是一种 HN 的强效形式。Rattin (RN) 是由 HN 与 C 端的 14 个氨基酸残基结合衍生的含有 38 个氨基酸的短肽, 也具有较强的神经保护活性^[6]。HN 最强效的衍生肽 colivelin (CL) 则是由 HN 核心结构域与活性依赖性神经营养因子 9 杂合而成的 26 氨基酸肽^[7]。

2 HN及其衍生肽的保护作用

2.1 神经系统

2.1.1 脑卒中

脑卒中是一组危害性极大的神经系统疾病, 一直以来都高居全球死亡原因的前三位, 包括出血性和缺血性两种, 其中缺血性脑卒中 (ischemia stroke, IS), 占 80% 以上^[8]。大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 和氧糖剥夺 (oxygen and glucose deprivation, OGD) 模型是目前最常用于 IS 在体和离体实验研究的经典模型。2006 年, Xu 等^[9] 研究显示, HNG 预处理可预防小鼠 MCAO 模型诱导的脑缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤, 减小脑梗死体积、显著改善神经功能并抑制神经元凋亡以及聚二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 活化, 另外还可以在在一定程度上抑制细胞外调节蛋白激酶

(extracellular regulated protein kinases, ERK) 的活化来参与神经保护作用, 初步表明 HNG 在脑卒中治疗中具有潜在的治疗作用。他们的另一项研究表明, HNG 还可以通过介导磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶 (serine-threonine protein kinase, AKT) 活化对 OGD 和 MCAO 造成的 I/R 损伤发挥神经保护作用^[10]。HNG 还可以作为凋亡抑制剂对体内和体外的 IS 模型均起到神经保护作用, 且与坏死性凋亡抑制剂 Nec-1 联合干预能协同发挥作用^[11]。Chen 等^[12] 研究发现, HN 可加快少突胶质细胞生成促进 IS 中的轴突髓鞘再生和神经恢复。Gao 等^[13] 在一项使用 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞建立体外氧糖剥离/复氧 (OGD/R) 模型的研究中发现, HNG 通过 PI3K/AKT 途径重新激活 Janus 激酶 2 (Janus kinases 2, Jak2) / 信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription proteins 3, STAT3) 信号转导来发挥神经保护作用。而 Gao 等^[14] 另一项关于大鼠全脑 I/R 研究显示, HNG 治疗能显著降低凋亡相关蛋白 Bax 和 caspase-3 的表达并上调 STAT3、髓样白血病细胞分化蛋白 1 (myeloid leukemia cell differentiation protein 1, MCL-1) 和细胞因子信号抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的蛋白质和 mRNA 水平, 可能通过减轻细胞凋亡和 SOCS3-STAT3-MCL-1 信号转导通路的激活发挥神经保护作用。2018 年, Peng 等^[8] 研究显示, HNG 在小鼠 MCAO 模型中不仅改善脑梗塞和抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 等细胞因子的产生, 还能抑制皮质组织中血管黏附分子如血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1) 的表达; 另外, HNG 也能保护脑内皮细胞在 OGD 条件下的细胞存活, 抑制活性氧 (ROS) 以及细胞因子和血管黏附分子的产生。HN 及其衍生肽 HNG 是一种神经保护因子, 特别是在脑血管疾病中。然而, 虽然出血性卒中只占所有脑卒中的 15% 左右, 但在卒中亚型中死亡率是最高的^[15]。Wang 等^[16] 研究发现, HNG 治疗还可以改善小鼠实验性脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 后的行为学和形态学结果, 其保护作用与 PI3K-AKT / 糖原合成酶激酶 -3 β (GSK-3 β) 信号通路抑制细胞

凋亡有关。

2.1.2 其他神经系统

2008年, Miao等^[17]研究表明, 腹腔注射 HNG 可改善脑室内注射 A β 诱导的学习和记忆障碍, 减轻大脑中的神经炎症反应和细胞凋亡。Wang等^[18]研究表明, 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 前后给予 HNG 处理均可以改善 TBI 小鼠的功能和形态学结果, 逆转 TBI 诱导的 caspase-3 和 PARP 裂解及 Bcl-2 下调, 抑制自噬相关蛋白 LC3II、beclin-1 和 Vps34 活化, 并在 TBI 后受损皮层和海马中维持 p62 水平, 可能通过抑制细胞凋亡和自噬发挥保护作用。Chai等^[19]指出, 用 HN 处理大鼠可增加树突分支的数量和树突棘的密度, 并上调突触前后蛋白质水平; 可以通过抑制 Tyr307 对抑制性蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 催化亚基的磷酸化从而激活 PP2A 而减弱 A β 诱导的 tau 蛋白过度磷酸化; 还抑制细胞凋亡并减少 A β 诱导的氧化应激; 为 HN 抵抗 A β 诱导的 AD 样病理变化和记忆缺陷发挥神经保护作用提供了依据。Yang等^[20]的结果显示, HN 可通过增加细胞活力, 降低乳酸脱氢酶释放, 增加细胞存活, 减弱 NMDA 诱导的神经元损伤; 能逆转 NMDA 诱导的细胞内钙增加; HN 预处理可减少 NMDA 暴露后 ROS 的产生; HN 还能抑制 NMDA 诱导的 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 活化; 这些结果表明, HN 可通过抑制细胞内 Ca²⁺ 水平的升高、ROS 的产生和随后的 JNK 和 p38 MAPK 活化, 参与促进 NMDA 诱导的兴奋性毒性中的细胞存活。Yuan等^[21]研究发现, HNG 可能通过酪氨酸激酶的激活和随后对 STAT3 和 caspase-3 的调节保护大鼠的空间学习和记忆免受 A β 诱导的影响。在一项关于 HNG 对地西洋 (diazepam, DZP) 诱导的记忆障碍和焦虑的影响的研究中, 腹腔注射 HNG 逆转了 DZP 诱导的记忆缺陷, 而焦虑行为标志物没有观察到显著变化, 表明 HN 能改善 DZP 诱导的认知功能缺陷, 但不影响情绪^[22]。Zhao等^[23]研究表明, HN 可通过甲酰胺受体 2 在小鼠中发挥抗焦虑样活性。Kumfu等^[24]研究发现, HN 还可以通过改善脑线粒体功能在心脏 I/R 损伤期间发挥神经保护作用。2018年, Kumfu等^[25]又进一步证实在心脏 I/R 期间施用大剂量的 HNG 可以有效地减弱脑线粒体功能障碍、tau 蛋白过度磷酸化、A β 积聚和凋亡来发挥神经保护作用。另有研究发现, RN 和 CL 均在

改善 A β 诱导的空间记忆和突触可塑性损伤中发挥重要的保护作用^[26-27]。

2.2 循环系统

Muzumdar等^[28]在以雄性 C57BL6/J 小鼠左冠状动脉闭塞模拟心脏 I/R 损伤的研究中发现, HNG 治疗能增强左心室射血分数并保留缺血后左心室容积, 改善心脏功能; 用 HNG 处理显著增加心脏中腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和内皮细胞一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 的磷酸化, 并减弱心肌 I/R 后凋亡相关蛋白 Bax 和 Bcl-2 的水平, HNG 可能通过激活 AMPK/NOS 介导的信号转导和凋亡因子的调节, 在心脏 I/R 中提供心脏保护作用, 可作为治疗急性心肌梗塞的潜在药物。Thummasorn等^[29]研究显示, 缺血期间应用大剂量 HNG (252 μ g/kg) 不仅可以升高受损心肌中的 HN 水平, 还可以通过减少心脏线粒体功能障碍显著降低 I/R 损伤引起的心律失常、心肌梗死面积及左心室功能障碍; 表明大剂量 HN 可以对 I/R 损伤引起的线粒体功能障碍发挥心脏保护作用。另外, Oh等^[30]研究显示, 腹腔注射 HNG 可以预防高胆固醇饮食小鼠内皮功能障碍, 减少载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 缺乏小鼠近端主动脉的动脉粥样硬化斑块大小及动脉斑块中的细胞凋亡和硝基酪氨酸免疫反应性, 而不影响全身细胞因子谱, 并保留了主动脉中内皮 NOS 的表达; 通过调节发育斑块中的氧化应激和细胞凋亡, 对内皮功能和动脉粥样硬化的进展起保护作用。Qin等^[31]的研究首次证明了 HNG 治疗可以减轻衰老小鼠的心肌纤维化和细胞凋亡, 而其在衰老小鼠中的心脏保护作用的机制可能是通过上调 AKT/GSK-3 β 途径。

2.3 消化系统

Du等^[32]的研究表明, 凋亡神经元分泌的 HN 能通过维持线粒体的功能包括 ATP 的产生和细胞色素 c (Cyt c) 的释放, 可有效抑制神经嵴发育的遗传性疾病先天性巨结肠症 (hirschsprung's disease, HSCR) 的细胞凋亡, 分泌的 HN12 lncRNA 可以作为介导 HSCR 中细胞间通讯的信号分子。此外, 循环中高 HN12 水平可作为预测 HSCR 的生物标志物, 为早期筛查 HSCR 提供了新的诊断方法。在一项关于 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的大鼠溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 模型的研究中, HNG 治疗能抑制结肠组织中 TNF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 表达并降低 caspase-3 活性, 可能通过减少炎症反应和细胞凋亡在 UC 中发挥保护作用^[33]。

2.4 内分泌系统

相关报道显示, HN 能显著改善胰岛素敏感性, 其衍生肽 HNG 治疗能显著降低糖尿病肥胖大鼠的血糖, 是改善胰岛素作用和治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的新疗法^[2]。Hoang 等^[34] 对非肥胖糖尿病 (nonobese diabetic, NOD) 模型研究表明, HN 处理能在体外减少细胞因子诱导的胰岛 β 细胞凋亡, NOD 小鼠经 HN 处理 6 周后其葡萄糖耐量改善, 胰腺淋巴细胞浸润和严重程度降低, HN 还能延迟 / 预防治疗 20 周的 NOD 小鼠的糖尿病发作; 在一系列糖尿病相关治疗中, 可用于胰岛保护和存活。Kuliawat 等^[35] 研究表明, HNG 能增加正常和糖尿病小鼠以及体外培养的 β 细胞系中葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 可作为治疗糖尿病的潜在药物。2018 年, Han 等^[36] 研究显示, HNG 可能通过降低海马中胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) Ser636 磷酸化, 从而改善胰岛素抵抗。

2.5 其他

Eriksson 等^[37] 的研究表明, HNG 可预防硼替佐米抗肿瘤治疗中诱导的骨生长受损, 而不会影响其抗癌作用。Zaman 等^[38] 则发现在 HN 过表达的小鼠、HN 处理的野生型小鼠和 HN 处理的培养的大鼠跖骨中, HN 阻止了糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 诱导的骨生长损伤、软骨细胞凋亡以及软骨细胞增殖抑制, 且不会影响 GC 的抗炎作用; 此外, HN 也能阻止 hedgehog (Hh) 拮抗剂 vismodegib 培养对大鼠跖骨生长的抑制作用。2019 年, Nan 等^[39] 研究表明, HN 对肺癌细胞生长也有抑制作用, HN 的表达可以影响线粒体功能, 进而触发了多种信号转导途径并最终抑制细胞增殖和细胞周期进程并促进肺癌细胞的凋亡, 从而显著抑制肺癌进展。

3 小结与展望

HN 作为一种抗凋亡的短肽, 其保护作用及相关作用机制的研究在不断的深入, 涉及到多个系统。然而, 研究不会局限于病理病机, 大量研究的目的都会集中于疾病的预防和治疗, 所以更多的研究将会变得有意义, 例如 HN 及其衍生肽的给药方式、毒副作用以及作为标记物对疾病预测的特异性和敏感性等。

[参 考 文 献]

- [1] Zuccato CF, Asad AS, Nicola Candia AJ, et al. Mitochondrial-derived peptide humanin as therapeutic target in cancer and degenerative diseases. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23: 117-26
- [2] Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, et al. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. *PLoS One*, 2009, 4: e6334
- [3] Takeshita Y, Hashimoto Y, Nawa M, et al. SH3-binding protein 5 mediates the neuroprotective effect of the secreted bioactive peptide humanin by inhibiting c-Jun NH₂-terminal kinase. *J Biol Chem*, 2013, 288: 24691-704
- [4] Gottardo MF, Moreno AM, Ferraris J, et al. Humanin inhibits apoptosis in pituitary tumor cells through several signaling pathways including NF- κ B activation. *J Cell Commun Signal*, 2017, 11: 329-40
- [5] Zapala B, Kaczynski L, Kiec-Wilk B, et al. Humanins, the neuroprotective and cytoprotective peptides with antiapoptotic and anti-inflammatory properties. *Pharmacol Rep*, 2010, 62: 767-77
- [6] Caricasole A, Bruno V, Cappuccio I, et al. A novel rat gene encoding a humanin-like peptide endowed with broad neuroprotective activity. *FASEB J*, 2002, 16: 1331-3
- [7] Kostomoiri M, Zikos C, Benaki D, et al. New labeled derivatives of the neuroprotective peptide colivelin: synthesis, characterization, and first *in vitro* and *in vivo* applications. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 567: 83-93
- [8] Peng T, Wan W, Wang J, et al. The neurovascular protective effect of S14G-humanin in a murine MCAO model and brain endothelial cells. *IUBMB Life*, 2018, 70: 691-9
- [9] Xu X, Chua CC, Gao J, et al. Humanin is a novel neuroprotective agent against stroke. *Stroke*, 2006, 37: 2613-9
- [10] Xu X, Chua CC, Gao J, et al. Neuroprotective effect of humanin on cerebral ischemia/reperfusion injury is mediated by a PI3K/Akt pathway. *Brain Res*, 2008, 1227: 12-8
- [11] Xu X, Chua KW, Chua CC, et al. Synergistic protective effects of humanin and necrostatin-1 on hypoxia and ischemia/reperfusion injury. *Brain Res*, 2010, 1355: 189-94
- [12] Chen J, Sun M, Zhang X, et al. Increased oligodendrogenesis by humanin promotes axonal remyelination and neurological recovery in hypoxic/ischemic brains. *Hippocampus*, 2015, 25: 62-71
- [13] Gao GS, Li Y, Zhai H, et al. Humanin analogue, S14G-humanin, has neuroprotective effects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation by reactivating Jak2/Stat3 signaling through the PI3K/AKT pathway. *Exp Ther Med*, 2017, 14: 3926-34
- [14] Gao G, Fan H, Zhang X, et al. Neuroprotective effect of G¹⁴-humanin on global cerebral ischemia/reperfusion by activation of SOCS3-STAT3-MCL-1 signal transduction pathway in rats. *Neurol Res*, 2017, 39: 895-903
- [15] Zille M, Karuppagounder SS, Chen Y, et al. Neuronal death after hemorrhagic stroke *in vitro* and *in vivo* shares features of ferroptosis and necroptosis. *Stroke*, 2017, 48: 1033-43
- [16] Wang T, Huang Y, Zhang M, et al. [Gly14]-Humanin

- offers neuroprotection through glycogen synthase kinase-3 β inhibition in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Behav Brain Res*, 2013, 247: 132-9
- [17] Miao J, Zhang W, Yin R, et al. S14G-Humanin ameliorates A β 25-35-induced behavioral deficits by reducing neuroinflammatory responses and apoptosis in mice. *Neuropeptides*, 2008, 42: 557-67
- [18] Wang T, Zhang L, Zhang M, et al. [Gly14]-Humanin reduces histopathology and improves functional outcome after traumatic brain injury in mice. *Neuroscience*, 2013, 231: 70-81
- [19] Chai GS, Duan DX, Ma RH, et al. Humanin attenuates Alzheimer-like cognitive deficits and pathological changes induced by amyloid β -peptide in rats. *Neurosci Bull*, 2014, 30: 923-35
- [20] Yang X, Zhang H, Wu J, et al. Humanin attenuates NMDA-induced excitotoxicity by inhibiting ROS-dependent JNK/p38 MAPK pathway. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2982
- [21] Yuan L, Liu XJ, Han WN, et al. [Gly14]-Humanin protects against amyloid β peptide-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurosci Bull*, 2016, 32: 374-82
- [22] Murakami M, Nagahama M, Maruyama T, et al. Humanin ameliorates diazepam-induced memory deficit in mice. *Neuropeptides*, 2017, 62: 65-70
- [23] Zhao H, Sonada S, Yoshikawa A, et al. Rubimetide, humanin, and MMK1 exert anxiolytic-like activities via the formyl peptide receptor 2 in mice followed by the successive activation of DP1, A2A, and GABAA receptors. *Peptides*, 2016, 83: 16-20
- [24] Kumfu S, Charunontakorn ST, Jaiwongkam T, et al. Humanin prevents brain mitochondrial dysfunction in a cardiac ischaemia-reperfusion injury model. *Exp Physiol*, 2016, 101: 697-707
- [25] Kumfu S, Charunontakorn ST, Jaiwongkam T, et al. Humanin exerts neuroprotection during cardiac ischemia-reperfusion injury. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61: 1343-53
- [26] Wang ZJ, Han WN, Yang GZ, et al. The neuroprotection of Rattin against amyloid β peptide in spatial memory and synaptic plasticity of rats. *Hippocampus*, 2014, 24: 44-53
- [27] Wu MN, Zhou LW, Wang ZJ, et al. Colivelin ameliorates amyloid β peptide-induced impairments in spatial memory, synaptic plasticity, and calcium homeostasis in rats. *Hippocampus*, 2015, 25: 363-72
- [28] Muzumdar RH, Huffman DM, Calvert JW, et al. Acute humanin therapy attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 1940-8
- [29] Thummasorn S, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, et al. High-dose humanin analogue applied during ischemia exerts cardioprotection against ischemia/reperfusion injury by reducing mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35: doi: 10.1111/1755-5922.12289
- [30] Oh YK, Bachar AR, Zacharias DG, et al. Humanin preserves endothelial function and prevents atherosclerotic plaque progression in hypercholesterolemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 65-73
- [31] Qin Q, Mehta H, Yen K, et al. Chronic treatment with the mitochondrial peptide humanin prevents age-related myocardial fibrosis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315: H1127-36
- [32] Du C, Xie H, Zang R, et al. Apoptotic neuron-secreted HN12 inhibits cell apoptosis in Hirschsprung's disease. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 5871-81
- [33] Gultekin FA, Emre AU, Celik SK, et al. Effects of humanin on experimental colitis induced by 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid in rats. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23: 105-11
- [34] Hoang PT, Park P, Cobb LJ, et al. The neurosurvival factor humanin inhibits β -cell apoptosis via signal transducer and activator of transcription 3 activation and delays and ameliorates diabetes in nonobese diabetic mice. *Metabolism*, 2010, 59: 343-9
- [35] Kuliawat R, Klein L, Gong Z, et al. Potent humanin analog increases glucose-stimulated insulin secretion through enhanced metabolism in the β cell. *FASEB J*, 2013, 27: 4890-8
- [36] Han K, Jia N, Zhong Y, et al. S14G-humanin alleviates insulin resistance and increases autophagy in neurons of APP/PS1 transgenic mouse. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 3111-7
- [37] Eriksson E, Wickstrom M, Perup LS, et al. Protective role of humanin on bortezomib-induced bone growth impairment in anticancer treatment. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106: djt459
- [38] Zaman F, Zhao Y, Calvin B, et al. Humanin is a novel regulator of Hedgehog signaling and prevents glucocorticoid-induced bone growth impairment. *FASEB J*, 2019, 33: 4962-74
- [39] Nan A, Chen L, Zhang N, et al. Circular RNA circNOL10 inhibits lung cancer development by promoting SCLM1-mediated transcriptional regulation of the humanin polypeptide family. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6: 1800654