

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200319.0955.007.html\(2020-03-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200319.0955.007.html(2020-03-19))

## 脑梗死后抑郁与血清 Ghrelin、Obestatin 的相关性分析

许可<sup>1</sup>,张菁华<sup>1</sup>,李鑫<sup>1</sup>,杨立顺<sup>2</sup>

(天津市北辰区中医医院:1.脑病科;2.检验科,天津 300400)

**[摘要]** **目的** 探究脑梗死后抑郁与血清胃饥饿素(Ghrelin)、肥胖抑制素(Obestatin)的相关性。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2019 年 2 月该院收治的 80 例脑梗死患者作为研究组,另选择 60 例健康者为对照组。研究组 80 例患者再根据汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD)分为脑梗死后抑郁组(HAMD $\geq 7$ 分)和未抑郁组(HAMD $< 7$ 分),每组各 40 例。测定并比较不同组别之间血清 Ghrelin、Obestatin 因子水平,并将两种因子与 HAMD 的相关性进行分析,用受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC)来评估血清 Ghrelin、Obestatin 水平在脑梗死患者预后评估中的价值,对影响患者预后的相关因素采用 logistic 回归分析。**结果** 研究组 Ghrelin 水平明显降低,Obestatin 水平明显升高( $P < 0.05$ ),其中抑郁组 Ghrelin 水平低于未抑郁组,Obestatin 水平高于未抑郁组( $P < 0.05$ )。HAMD 与 Ghrelin 呈负相关,与 Obestatin 呈正相关( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示 Ghrelin、Obestatin 的 AUC 分别为 0.727、0.817,截断值分别是 0.120、3.882 ng/mL,两者灵敏度和特异度分别为 52.5%、87.5%和 72.5%、80.0%。而两者联合的 AUC 可达 0.895,灵敏度和特异度分别为 80.0%、85.0%。Logistic 分析显示独居、高 NIHSS 评分、高 Obestatin 水平均是脑梗死患者抑郁的危险因素,而高 Ghrelin 水平是其保护因素( $P < 0.05$ )。**结论** Ghrelin、Obestatin 可作为脑梗死后抑郁的预后指标。

**[关键词]** 胃促生长素;肥胖抑制素;脑梗死;抑郁;相关性**[中图分类号]** R743.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2528-05

## Analysis on the correlations between post-cerebral infarction depression and serum Ghrelin, Obestatin

XU Ke<sup>1</sup>, ZHANG Jinghua<sup>1</sup>, LI Xin<sup>1</sup>, YANG Lishun<sup>2</sup>

(1. Department of Encephalopathy; 2. Department of Laboratory, Tianjin Beichen District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlations between post-cerebral infarction depression and serum Ghrelin, Obestatin. **Methods** A total of 80 patients with cerebral infarction admitted to hospital from July 2016 to February 2019 were selected as the experiment group, and 60 healthy people were selected as the control group. According to Hamilton Depression Scale (HAMD) score, the experiment group was divided into the depression group (HAMD score  $\geq 7$  points) and the non-depression group (HAMD score  $< 7$  points), with 40 cases in each group. The levels of serum Ghrelin and Obestatin factors were measured and compared, the correlations between the two factors and HAMD score were analyzed, receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) value were used to evaluate the prognostic values of serum Ghrelin and Obestatin in patients with cerebral infarction, and logistic regression analysis was used to analyze the related factors affecting the prognosis of patients. **Results** The level of Ghrelin in the experiment group significantly reduced, the level of Obestatin significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the level of Ghrelin in the depression group was significantly lower than that in the non-depressed group, and the level of Obestatin was significantly higher than in the non-depressed group ( $P < 0.05$ ). HAMD was negatively correlated with Ghrelin and positively correlated with Obestatin ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that AUC of Ghrelin and Obestatin

was 0.727 and 0.817, and the cut-off value was 0.120 and 3.882 ng/mL, and the sensitivity and specificity was 52.5%, 87.5% and 72.5%, 80.0%, respectively. While the combined AUC was 0.895, the sensitivity and specificity was 80.0% and 85.0%, respectively. Logistic analysis showed that living alone, high NIHSS score, and high level of Obestatin were the risk factors for depression in patients with cerebral infarction, while high level of Ghrelin was the protective factor ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ghrelin and Obestatin could be used as prognostic indicators of post-cerebral infarction depression.

[**Key words**] ghrelin; obestatin; brain infarction; depression; correlation

脑梗死又称缺血性卒中,是临床常见的一种神经内科疾病,多是因各种因素导致局部脑组织区域血液供应障碍而引起脑组织缺血缺氧性病变坏死所致,该疾病常见于中老年人群<sup>[1-2]</sup>。脑梗死后抑郁是脑梗死患者常见的并发症<sup>[3]</sup>,其主要临床症状为情绪低落、食欲不振、自卑、失眠等,严重者还会有轻生的念头,威胁患者生命安全,降低患者及其家属的生活质量<sup>[4-5]</sup>。因此,寻找能够预测脑梗死患者预后不良的指标显得尤为重要。近来有研究表明,血清胃饥饿素(Ghrelin)、肥胖抑制素(Obestatin)水平与动脉粥样硬化性疾病、抑郁症等有关<sup>[6-7]</sup>,但至今临床关于二者与脑梗死后抑郁的研究较少。基于此,本研究对血清 Ghrelin、Obestatin 水平与脑梗死患者并发抑郁的相关性进行分析,旨在为临床预测脑梗死患者预后提供新的指标和依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2019 年 2 月本院收治的 80 例脑梗死患者作为研究组。纳入标准:(1)符合脑梗死诊断标准,其诊断参照《各类脑血管疾病诊断要点》中关于脑梗死的规定标准<sup>[8]</sup>,并经头部 CT 或磁共振(MRI)等检查确诊为脑梗死患者;(2)患者均在发病 7 d 内入院;(3)所有患者均为首次发生脑梗死;(4)依从性好,家属签署知情同意书。排除标准:(1)伴失语或意识障碍,无法配合研究者;(2)既往有抑郁症史者;(3)有严重心、肝、肾等疾病者;(4)精神疾病者。根据汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD)结果将 80 例患者分为抑郁组(HAMD $\geq$ 7 分)和未抑郁组(HAMD $<$ 7 分),每组 40 例。抑郁组中男 22 例,女 18 例;年龄 60~80 岁,平均(65.24 $\pm$ 6.02)岁;吸烟 12 例,饮酒 8 例,独居 23 例,失眠 28 例,糖尿病 10 例,高血压症 37 例,高脂血症 31 例。未抑郁组中男 24 例,女 16 例;年龄 62~79 岁,平均(66.01 $\pm$ 5.76)岁;吸烟 15 例,饮酒 9 例,独居 11 例,失眠 17 例,糖尿病 12 例,高血压症 35 例,高脂血症 28 例。两组性别、年龄、吸烟、

饮酒、糖尿病、高血压症及高脂血症等情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而两组独居、失眠情况比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外选择同期 60 例健康人群作为对照组。本研究经医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 Ghrelin、Obestatin 因子水平的测定

采集两组患者空腹外周血 5 mL,加入抗凝剂肝素钠,于离心管内离心 15 min 后(转速为 2 000 r/min),分离血清,采用 ELISA 对血清 Ghrelin、Obestatin 水平进行测定,ELISA 试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。所有操作严格按照说明书执行。

#### 1.2.2 观察指标

(1)HAMD<sup>[9]</sup>:参照 HAMD 标准对脑梗死患者的精神状况进行评分,最高分为 5 分,分值越高,说明患者精神状况越差,抑郁越严重;(2)血清 Ghrelin、Obestatin:分别测定并比较两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平;(3)相关性分析:采用 Pearson 软件分别对血清 Ghrelin、Obestatin 水平与 HAMD 的相关性进行分析;(4)受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC):采用 ROC 曲线和 AUC 评价血清 Ghrelin、Obestatin 水平及两者联合对脑梗死患者预后的预测价值;(5)logistic 回归分析:对影响脑梗死患者预后精神状况的相关因素 NIHSS 评分、血清 Ghrelin、Obestatin 水平进行 logistic 回归分析。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用独立样本  $t$  检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;相关性由 logistic 进行分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平比较

研究组血清 Ghrelin 水平明显低于对照组,Obestatin 水平明显高于对照组,差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

项目	对照组 ( $n=60$ )	研究组 ( $n=80$ )	$t$	$P$
Ghrelin	6.65±2.53	5.54±2.46	2.610	0.010
Obestatin	2.39±1.50	3.49±1.74	3.923	0.000

## 2.2 脑梗死后抑郁组和未抑郁组血清 Ghrelin、Obestatin 水平比较

脑梗死后抑郁组血清 Ghrelin 水平明显低于未抑郁组, 血清 Obestatin 水平明显高于未抑郁组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 脑梗死后抑郁组和未抑郁组血清 Ghrelin、Obestatin 水平 HAMD 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	抑郁组 ( $n=40$ )	未抑郁组 ( $n=40$ )	$t$	$P$
Ghrelin(ng/mL)	4.85±2.37	5.98±2.88	6.088	0.000
Obestatin(ng/mL)	3.94±1.81	3.07±1.69	2.222	0.029
HAMD(分)	17.86±5.64	4.67±2.32	13.679	0.000

## 2.3 血清 Ghrelin、Obestatin 水平与脑梗死患者预后 HAMD 的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示: 血清 Ghrelin 水平与 HAMD 呈负相关( $r = -0.592, P < 0.05$ ), 血清 Obestatin 水平与 HAMD 呈正相关( $r = 0.741, P < 0.05$ ), 见图 1、2。

## 2.4 血清 Ghrelin、Obestatin 水平对脑梗死患者预后精神状况的预测价值

表 3 血清 Ghrelin、Obestatin 水平对脑梗死后患者并发抑郁的预测价值

项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度	特异度
Ghrelin	0.727	0.616~0.838	0.120 ng/mL	52.5%	87.5%
Obestatin	0.817	0.725~0.908	3.882 ng/mL	72.5%	80.0%
Ghrelin+Obestatin	0.895	0.825~0.965	—	80.0%	85.0%

—: 无数据。

表 4 影响脑梗死后患者预后抑郁相关因素的 logistic 回归分析结果

项目	回归系数	标准误差	OR	95%CI	$P$	Wald $\chi^2$
独居	0.756	0.167	2.129	1.347~3.365	0.000	20.493
失眠	-0.099	0.203	0.906	0.476~1.723	0.064	0.238
NIHSS 评分	0.695	0.231	2.004	1.497~2.684	0.009	9.052
Ghrelin	-0.670	0.104	0.512	0.304~0.861	0.000	41.503
Obestatin	0.728	0.210	2.071	1.235~3.472	0.006	12.018

血清 Obestatin 因子对脑梗死患者并发抑郁的预测价值最高, 而血清 Ghrelin 水平对其预测价值较低, 两者联合对疾病的预测价值高于任一单独预测, 见表 3、图 3。

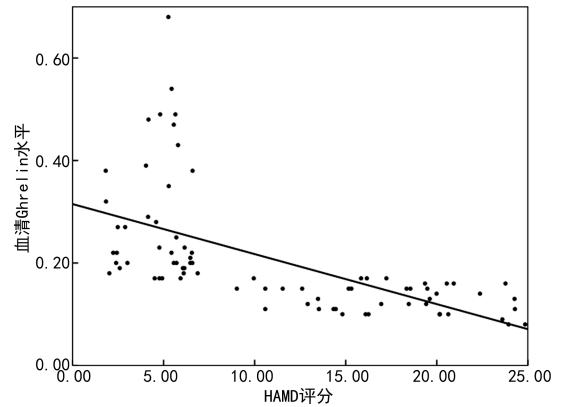


图 1 血清 Ghrelin 水平与脑梗死后患者预后 HAMD 的相关性散点图

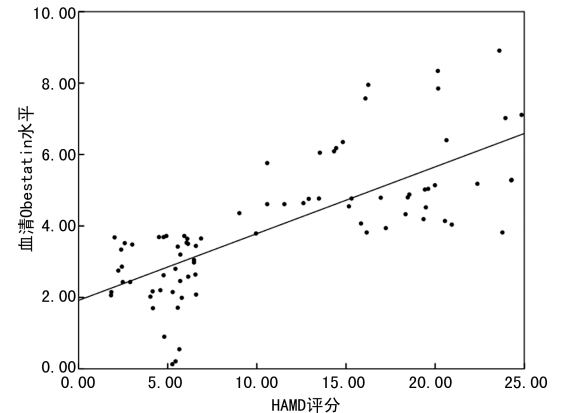


图 2 血清 Obestatin 水平与脑梗死后患者预后 HAMD 的相关性散点图

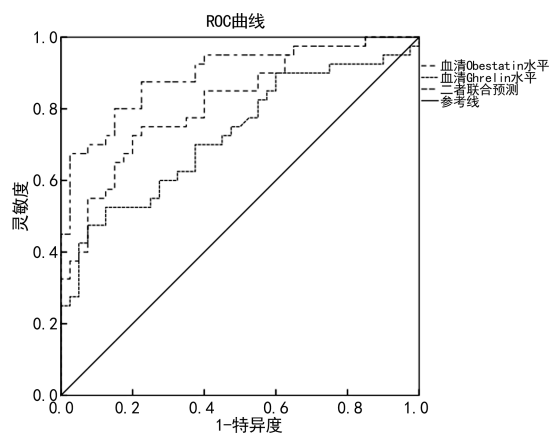


图3 血清 Ghrelin、Obestatin 水平及两者联合对预测脑梗死患者预后的 ROC 曲线

## 2.5 脑梗死患者预后抑郁相关因素的 logistic 回归分析

以脑梗死患者预后抑郁为因变量(0 = 否, 1 = 是), 独居、失眠、NIHSS 评分、血清 Ghrelin、Obestatin 水平为自变量, 多因素 logistic 回归分析结果显示: 独居、高 NIHSS 评分、高 Obestatin 水平均是脑梗死患者预后抑郁的危险因素, 而血清高 Ghrelin 水平是其保护因素, 见表 4。

## 3 讨 论

脑梗死是一种脑血液循环障碍性疾病, 是导致我国居民致残和致死的首要原因。脑梗死会给患者造成不同程度的神经功能损伤或伴有运动、感觉、语言等方面的障碍, 这些变化会使患者的心理产生巨大落差, 极易导致患者并发抑郁。而脑梗死后抑郁会降低患者接受治疗的积极性, 阻碍神经功能恢复, 促进病情的加重, 严重影响患者的日常生活和工作。随着我国人口结构的改变和老龄化趋势的不断加重, 脑梗死的发病率逐渐升高, 而脑梗死后抑郁的发病率也呈上升趋势<sup>[3, 10-12]</sup>。因此, 寻找能够有效预测脑梗死后并发抑郁的指标对于疾病的早期预防和预后评估具有重要的意义。

Ghrelin 又被称为生长激素释放促分泌素受体配体, 是一种促生长激素释放肽, 具有调节食欲、进食和能量平衡的功能, 还可调节生长激素的分泌。研究发现, Ghrelin 因子可能与心血管疾病及合并抑郁症的发生有关<sup>[13-14]</sup>。余天浩等<sup>[15]</sup>探讨了血清脑源性神经营养因子(BDNF)、Ghrelin 水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)介入术后并发抑郁症的关系, 结果表明, 血清 BDNF、Ghrelin 水平与冠心病患者术后并发抑郁症密切相关, 可以反映抑郁症的严重程度。Obestatin 是一种 Ghrelin 相关肽, 是 Ghrelin 基因经

过翻译、修饰后产生的, 具有拮抗 Ghrelin 生物活性、控制饮食、调节能量代谢等功能<sup>[16]</sup>。有研究发现, Obestatin 因子也与心血管疾病的发生相关。黄雯雯<sup>[17]</sup>探究了 Obestatin、乳糖凝集素-3(Gal-3)和晚期糖基化终产物(AGEs)在 II 型心肾综合征发生、发展中的临床意义, 研究显示 Obestatin、Gal-3 和 AGEs 参与了 II 型心肾综合征疾病的发生、发展过程, 联合检测有助于疾病的早期诊断, 对病情严重程度的判断具有重要意义。

综上所述, 脑梗死后抑郁患者血清 Ghrelin 水平明显降低, 其与患者预后 HAMD 呈负相关; 而 Obestatin 水平明显升高, 与患者预后 HAMD 呈正相关, 二者均可作为预测脑梗死患者的预后指标, 为患者的预后提供临床依据, 具有较高的临床推广应用价值。但本研究因纳入病例数偏少可能影响结果存在一定偏移, 为提高研究精确性, 后期应在大样本量的基础上进行深入探究。

## 参考文献

- [1] 杨云凤. 脑梗死急性期患者并发多脏器功能障碍综合征的影响因素及临床转归[J]. 实用老年医学, 2018, 32(4): 381-383.
- [2] WANG Y, ZHANG Y, MA Q, et al. Determination of clinical cut-off values for serum cystatin C levels to predict ischemic stroke risk[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(11): 104345.
- [3] 吴帆, 陈康, 毛燕燕, 等. 急性脑梗死后抑郁发生率及相关因素分析[J]. 广东医学, 2018, 39(s1): 129-132.
- [4] ZHANG L J, LIU M Y, RASTOGI R, et al. Psychocardiological disorder and brain serotonin after comorbid myocardial infarction and depression: an experimental study[J]. Neurol Res, 2018, 40(6): 516-523.
- [5] MUTOH T, SASAKI K, TATEWAKI Y, et al. Preceding functional tooth loss delays recovery from acute cerebral hypoxia and locomotor hypoactivity after murine subarachnoid haemorrhage[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45(4): 344-348.
- [6] SAGSÖZ H, ERDOĞAN S, SARUHAN B G. The expressions of some metabolic hormones

- (leptin, ghrelin and obestatin) in the tissues of sheep tongue[J]. *Anat Histol Embryol*, 2020, 49(1):112-120.
- [7] 陈维, 孟宪萌, 关乐, 等. 大柴胡汤对冠心病不稳定型心绞痛血清 Ghrelin 和 Obestatin 的表达及肠道菌群构成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 20(12):169-174.
- [8] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379-381.
- [9] BECH P, KESSING L V, BUKH J D. The validity of dysthymia to predict clinical depressive symptoms as measured by the Hamilton Depression Scale at the 5-year follow-up of patients with first episode depression[J]. *Nord J Psychiatry*, 2016, 70(8):563-566.
- [10] 吕晓静. 经颅微电流刺激联合艾司西酞普兰对脑梗死后抑郁患者生活质量及生活能力的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(22):2529-2534.
- [11] 付巍, 谢立栋, 李卓. 注射用尤瑞克林治疗大动脉粥样硬化型急性期脑梗死的临床疗效观察[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(7):905-907.
- [12] 葛继晖, 张明, 冯树涛, 等. 急性脑梗死后抑郁与外周血 T 淋巴细胞分化群的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(10):46-49.
- [13] 伍灏堃, 余天浩, 李瑜辉, 等. 冠心病合并抑郁患者血清脑源性神经营养因子、胃饥饿素与认知功能的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18):4372-4375.
- [14] HARISSEH R, PILLOT B, GHARIB A, et al. Unacylated ghrelin analog prevents myocardial reperfusion injury independently of permeability transition pore[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(1):4.
- [15] 余天浩, 李瑜辉, 伍灏堃, 等. 血清 BDNF 和 Ghrelin 水平与冠心病介入术后并发抑郁症的关系[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(5):717-723.
- [16] 桑婷婷, 郭铖洁, 郭丹丹, 等. 中医药通过调节肠道菌群抑制肥胖和炎症相关疾病的进展研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(16):3235-3242.
- [17] 黄雯雯. Obestatin、Gal-3 和 AGEs 水平检测在 II 型心肾综合征中的临床意义[J]. *河北医药*, 2017, 39(12):1768-1770.

(收稿日期:2019-12-07 修回日期:2020-03-06)

(上接第 2527 页)

- [13] 黎晓奇, 张新庆, 高文慧, 等. 基层医疗卫生机构标准化建设中的问题与对策研究[J]. *中国卫生事业管理*, 2017, 34(7):488-490.
- [14] 马晋彤. 孟鲁司特联合内舒拿鼻喷剂治疗儿童变应性鼻炎的临床疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(24):6190-6191.
- [15] WHEATLEY LM, TOGIAS A. Clinical practice. Allergic rhinitis. [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5):456-463.
- [16] PRENNER B M, LANIER B Q, BERNSTEIN D I, et al. Mometasone furoate nasal spray reduces the ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(6):1247-1253.
- [17] 吴进寿, 陈明辉, 胡永辉. 门诊用药指导对于高血压患者临床疗效与依从性的影响分析[J]. *心血管病防治知识(学术版)*, 2019, 9(9):6-8.

(收稿日期:2019-06-12 修回日期:2020-01-09)