

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.014

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200930.1950.014.html\(2020-10-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200930.1950.014.html(2020-10-07))

血清 Ghrelin 和 Obestatin 与脑卒中后并发认知功能障碍的相关性及其诊断效能*

郝梦薇, 胡兆婷[△], 魏涛, 郑伟

(江苏省徐州市中心医院神经内科 221000)

[摘要] **目的** 探讨血清 Ghrelin、Obestatin 水平与脑卒中后并发认知功能障碍的相关性,并分析其诊断效能。**方法** 根据韦氏记忆量表(WMS)测评得分,将 2019 年 1—12 月该院收治的 103 例脑卒中患者分为认知功能正常组(WMS 评分大于 80 分, $n=66$)和并发认知障碍组(WMS 评分小于或等于 80 分, $n=37$)。两组患者均未经治疗,行血清 Ghrelin、Obestatin 水平检测和 WMS 认知功能测评,比较两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平与 WMS 评分,采用 Pearson 相关系数分析血清 Ghrelin、Obestatin 水平与 WMS 评分的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 Ghrelin、Obestatin 诊断并发认知功能障碍的效能。**结果** 并发认知障碍组血清 Ghrelin 水平、WMS 评分均明显低于认知功能正常组($P<0.05$),血清 Obestatin 水平明显高于认知功能正常组($P<0.05$)。相关性分析显示,血清 Ghrelin 水平与 WMS 评分呈正相关($r=0.878, P<0.001$),血清 Obestatin 水平与 WMS 评分呈负相关($r=-0.970, P<0.001$)。血清 Ghrelin、Obestatin 诊断脑卒中患者并发认知功能障碍的准确率分别为 88.50%、88.33%,灵敏度分别为 80.97%、84.58%,特异度分别为 84.80%、82.71%。**结论** 脑卒中后并发认知功能障碍患者存在明显的血清 Ghrelin、Obestatin 表达异常,血清 Ghrelin、Obestatin 在预测和防治脑卒中后认知功能障碍中具有一定的临床价值。

[关键词] 卒中;认知功能障碍;ghrelin;obestatin;相关性;诊断效能**[中图分类号]** R743.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3747-04

Correlation of serum Ghrelin and Obestatin expression with cognitive dysfunction after stroke and their diagnostic power*

HAO Mengwei, HU Zhaoting[△], WEI Tao, ZHENG Wei

(Department of Internal Medicine-Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlations of serum Ghrelin with Obestatin levels with cognitive dysfunction after stroke, and analyse their diagnostic efficacy. **Methods** According to the Wechsler Memory Scale (WMS) score, 103 stroke patients admitted to this hospital from January to December 2019 were divided into the normal cognitive function group (WMS score >80 points, $n=66$) and the concurrent cognitive dysfunction group (WMS score ≤ 80 points, $n=37$). Serum Ghrelin and Obestatin levels detection and WMS cognitive function assessment were performed in both groups without treatment. The serum levels of Ghrelin and Obestatin and WMS score were compared between the two groups, and the correlations between serum Ghrelin and Obestatin levels and WMS score were analysed by using Pearson's correlation coefficient. The effectiveness of Ghrelin and Obestatin was measured by plotting receiver operating characteristic (ROC) curve for concurrent cognitive dysfunction. **Results** The serum level of Ghrelin and WMS score in the concurrent cognitive dysfunction group were significantly lower than those in the normal cognitive function group, and the serum level of Obestatin was significantly higher than that in the normal cognitive function group ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that serum Ghrelin level was positively correlated with WMS score ($r=0.878, P<0.001$), and serum Obestatin level was negatively correlated with WMS score ($r=-0.970, P<0.001$). The accuracy of serum Ghrelin and Obestatin in diagnosing concurrent cognitive dysfunction in stroke patients was 88.50% and 88.33%, the sensitivity was 80.97% and 84.58%, and the specificity was 84.80% and 82.71%, respectively. **Conclusion** Serum Ghrelin and Obestatin expression abnormalities exist in

* 基金项目:江苏省卫生和计划生育委员会 2016 年度青年科研课题(Q201618)。 作者简介:郝梦薇(1987—),主治医师,硕士,主要从事神经内科脑梗死的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail: hweip1976@163.com。

patients with post-stroke concurrent cognitive dysfunction, and serum Ghrelin and Obestatin may have clinical value in the prediction and prevention of post-stroke cognitive dysfunction.

[Key words] stroke; cognitive dysfunction; Ghrelin; obestatin; correlation analysis; diagnostic power

脑卒中作为当今全球三大主要死亡疾病之一,一直以来就是临床医学和公共卫生领域的研究热点。急性期有效治疗在脑卒中临床预后中起到决定性作用,且急性期溶栓治疗已经在国内外普遍开展^[1]。临床结果显示,急性期溶栓是脑卒中最有效的临床治疗方法之一,其在迅速恢复梗死区血流量,确保脑血管早期再灌注,缓解脑神经缺损症状和临床体征方面疗效显著^[2-3]。但由于脑卒中坏死神经的不可恢复性,以及溶栓疗法引起的再灌注损伤和再闭塞等严重并发症,导致患者血凝指标、神经递质指标异常,最终导致患者出现因神经功能缺损所导致的不同程度认知功能障碍^[4]。目前,对于脑卒中后并发认知功能障碍的临床防治并无特异性方案,医学界也一直找寻脑卒中后并发认知功能障碍的临床防治靶点,从血清分子学找寻防治靶点具有一定的临床意义。鉴于此,本研究以脑卒中病例为研究对象,观察血清 Ghrelin、Obestatin 水平与脑卒中后并发认知功能障碍的相关性,并分析其诊断效能,以期为脑卒中后并发认知功能障碍的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2019 年 1—12 月本院收治的 103 例脑卒中患者为研究对象。纳入标准:(1)临床经 CT 确诊为脑卒中,且符合脑卒中临床诊断标准;(2)入院未昏迷,在未经治疗情况下可完成韦氏记忆量表(WMS)的认知功能测评;(3)患者知情同意且签署研究同意书。排除标准:排除严重肝肾功能不全、动静脉畸形、恶性肿瘤、血液疾病、蛛网膜下腔出血病例。根据 WMS 测评得分分为认知功能正常组(WMS 评分大于 80 分,共 66 例)和并发认知障碍组(WMS 评分小于或等于 80 分,共 37 例)。本研究获得本院医学伦理委员会批

准(批准号:20180320),所有患者家属均知情同意。

1.2 方法

入选 103 例脑卒中患者均未经治疗,行血清 Ghrelin、Obestatin 水平检测和 WMS 认知功能测评。(1)血清 Ghrelin、Obestatin 水平检测:取静脉血 3 mL 送检,采用德国全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测血清 Ghrelin、Obestatin 水平。(2)认知功能测评^[5]:采用 WMS^[5-6]进行认知功能测评,主要包括定向能力、即刻记忆力、注意力、计算能力等 10 个维度,量表最高分为 155 分,将其划分为 7 个等级, >130 分判为很优秀, $120\sim130$ 分判为优秀, $110\sim<120$ 分判为高于正常, $90\sim<110$ 分判为正常, $80\sim<90$ 分判为低于正常, $70\sim<80$ 分判为偏差, <70 判为很差, ≤ 80 分评定为认知功能障碍^[5]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析,血清 Ghrelin、Obestatin 水平等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用两独立样本 t 检验;性别、学历等计数资料以例数或百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关系数分析血清 Ghrelin、Obestatin 水平与 WMS 评分之间的相关性,Graphpad Prism 软件绘制血清 Ghrelin、Obestatin 水平与 WMS 评分分布散点图。采用 Graphpad Prism 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线并分析血清 Ghrelin、Obestatin 在预测是否并发认知功能障碍中的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料均衡性分析

认知功能正常组和并发认知障碍组年龄、性别、体重指数(BMI)、学历等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[n(%)]		BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	学历[n(%)]		
			男	女		高中以下	大专、本科	硕士以上
认知功能正常组	66	52.18±3.46	34(51.52)	32(48.48)	26.88±1.06	34(51.52)	24(36.36)	8(12.12)
并发认知障碍组	37	53.24±3.51	20(54.05)	17(44.94)	26.73±1.04	18(48.65)	14(37.84)	5(13.51)
t/χ^2		1.484		0.029	0.693		0.089	
P		0.141		0.865	0.490		0.956	

2.2 两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平及 WMS 评分比较

并发认知障碍组血清 Ghrelin 水平、WMS 评分明显低于认知功能正常组($P<0.05$);并发认知障碍组血清 Obestatin 水平明显高于认知功能正常组

($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 Ghrelin 水平与 WMS 评分的相关性

经相关性分析,血清 Ghrelin 水平与 WMS 评分呈正相关($r=0.878$, $P<0.001$);血清 Obestatin 水平与 WMS 评分呈负相关($r=-0.970$, $P<0.001$),

见图 1。

表 2 两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平及 WMS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ghrelin (ng/mL)	Obestatin (ng/mL)	WMS 评分 (分)
认知功能正常组	66	24.81±3.72	10.69±1.69	94.45±7.10
并发认知障碍组	37	15.60±1.36	16.57±1.63	62.78±11.47
t		14.500	17.156	17.313
P		<0.001	<0.001	<0.001

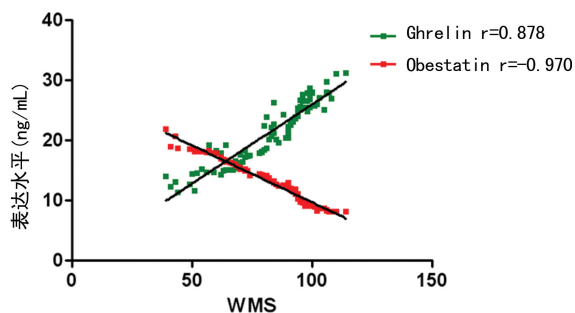


图 1 血清 Ghrelin、Obestatin 表达水平与 WMS 评分分布散点图

2.4 血清 Ghrelin、Obestatin 在预测并发认知功能障碍中的价值

ROC 曲线显示：以血清 Ghrelin、Obestatin 预测是否并发认知功能障碍的准确率 (88.50%、88.33%)、灵敏度 (80.97%、84.58%)、特异度 (84.80%、82.71%) 均高于 70%，见表 3、图 2。

表 3 血清 Ghrelin、Obestatin 在预测并发认知功能障碍中的价值

指标	灵敏度	特异度	ROC 线下面积	95%CI
血清 Ghrelin	0.8097	0.8480	0.8850	0.8034~0.9632
血清 Obestatin	0.8458	0.8271	0.8833	0.8172~0.9573

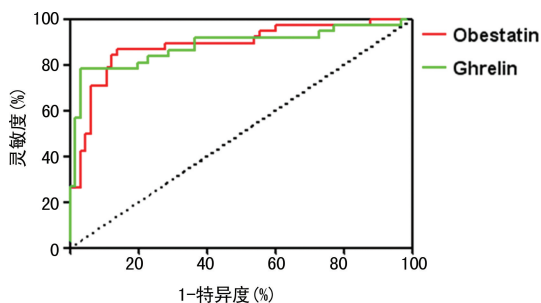


图 2 血清 Ghrelin、Obestatin 在预测并发认知功能障碍的 ROC 曲线图

3 讨论

脑卒中是全球成人认知功能损伤的首要病因，也是我国居民减寿的主要原因之一^[7-8]。脑卒中后缺血性灌注损伤是认知功能损伤的重要原因^[9-10]。另外，急性脑卒中固有的神经功能不可恢复性和溶栓疗法引起的严重并发症在一定程度上也可导致认知功能

障碍进一步加重^[11-12]。目前，从血清分子学中寻找脑卒中后认知功能障碍形成原因的研究较为少见。脑肠肽是一系列可分布于胃肠道系统和中枢神经系统的多肽，目前已经发现 60 余种，其中 Obestatin 和 Ghrelin 是目前临床研究较为深入的脑肠肽，均可对机体神经功能和肠胃功能起到调节作用^[13-14]。

Ghrelin 是被日本科学家在免疫组织化学分析人胃内分泌细胞和下丘脑分泌细胞中所发现的一种促生长激素受体，其主要产生于人胃内分泌细胞，亦可由下丘脑分泌细胞分泌^[15]。Obestatin 是在研究 Ghrelin 基因编码时发现的一种生物活性脑肠肽，其主要包括 117 个链接于 Obestatin 的氨基酸残基，导致 Ghrelin 基因编码发生改变，故将其重新命名为 Obestatin^[16]。Obestatin 和 Ghrelin 作为临床研究最多的具有机体神经功能和肠胃功能调节作用的多肽，其主要原因在于从结构上虽然 Obestatin 仅比 Ghrelin 多出 117 个链接于 Obestatin 的氨基酸残基，但二者之间却有完全相反的功能，即 Ghrelin 主要起到促进机体神经功能和肠胃功能损伤的作用，而 Obestatin 可起到抑制机体神经功能和肠胃功能损伤的作用^[17]。目前，临床对于 Obestatin、Ghrelin 的研究主要集中于胃肠道相关疾病研究，如与肠易激综合征、矮小症等的相关性^[18-19]，对脑卒中患者认知功能的影响少见报道。

本研究结果显示，脑卒中后并发认知功能障碍患者存在明显的血清 Obestatin、Ghrelin 表达异常，血清 Ghrelin 水平与 WMS 评分呈正相关，血清 Obestatin 水平与 WMS 评分呈负相关，同时血清 Obestatin、Ghrelin 鉴别是否并发认知功能障碍的准确率、灵敏度、特异度均高于 70%。上述研究结果提示，血清 Obestatin、Ghrelin 表达异常与脑卒中后并发认知功能障碍的严重程度密切相关，血清 Ghrelin 水平越高，血清 Obestatin 水平越低，脑卒中并发认知功能障碍程度越严重，且血清 Ghrelin、Obestatin 水平在鉴别是否并发认知功能障碍中具有一定的临床价值。对于上述研究结果国内外临床尚缺乏文献报道，但在国外动物实验研究中有所提示。SAGSÖZ 等^[20]研究显示，脑卒中模型大鼠 Obestatin、Ghrelin 水平与大鼠空间记忆功能密切相关，其推测 Obestatin、Ghrelin 异常表达是促进脑卒中模型大鼠认知功能损伤的可能原因。

综上所述，脑卒中后并发认知功能障碍患者存在明显的血清 Ghrelin、Obestatin 表达异常，且血清 Ghrelin 水平越高，血清 Obestatin 水平越低，脑卒中并发认知功能障碍程度越严重。Obestatin、Ghrelin 异常表达可能是脑卒中后认知功能障碍的一个重要原因，这对脑卒中后并发认知功能障碍的防治具有一定参考意义。

参考文献

- [1] 王玮娜,王志伟,郑俊江,等.急性脑梗死患者溶栓后出血性转化发生情况及危险因素分析[J].现代中西医结合杂志,2019,28(1):60-62.
- [2] 李斐.阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者血清炎症因子及神经功能的影响[J].中国医学工程,2019,27(1):82-84.
- [3] CURA H S, ÖZDEMİR H H, DEMİR C F, et al. Investigation of vaspin level in patients with acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(3): 453-456.
- [4] 陈斌.不同剂量尿激酶溶栓超早期治疗对急性脑梗死患者临床疗效及影响因素分析[J].名医,2019,10(1):253.
- [5] 王健,邹义壮,崔界峰,等.韦克斯勒记忆量表第四版中文版(成人版)的修订[J].中国心理卫生杂志,2015,29(1):53-59.
- [6] 董华,倪光夏.醒脑开窍针刺法联合西药治疗急性前循环和后循环脑梗死疗效比较研究[J].中医杂志,2018,59(23):2031-2033,2056.
- [7] ROTH C, REITH W, WALTER S, et al. Mechanical recanalization with flow restoration in acute ischemic stroke: the ReFlow (mechanical recanalization with flow restoration in acute ischemic stroke) study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(4): 386-391.
- [8] 王陇德,刘建民,杨弋,等.《中国脑卒中防治报告 2017》概要[J].中国脑血管病杂志,2018,15(11):611-616,封3.
- [9] VOELKL J G, HAUBNER B J, KREMSER C, et al. Cardiac imaging using clinical 1.5 T MRI scanners in a murine ischemia/reperfusion model[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 185683.
- [10] 陈云超.丁苯酞注射液联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及生活质量的影响[J].北方药学,2019,16(2):150-151.
- [11] MESAROŠŠ S, DRULOVIĆ J, LEVIĆ Z, et al. Brain MRI in patients with multiple sclerosis with oligoclonal cerebrospinal fluid bands[J]. Ssrp Ark Celok Lek, 2003, 131(1/2): 31-35.
- [12] 沐榕,许剑雄,薛捷红,等.针刺加麦粒灸对急性脑梗死患者血清 IL-10、IL-18 及免疫球蛋白的影响[J].福建中医药,2018,49(6):25-27.
- [13] 金美林,闫超群,周平,等.中老年餐后不适综合征患者的临床症状和脑肠肽水平分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(7):481-484.
- [14] 李进进,赵文胜,邵晓梅,等.经皮穴位电刺激对胃肠手术患者术后胃肠功能及自主神经功能的影响[J].针刺研究,2016,41(3):240-246.
- [15] BOGDANOV V B, BOGDANOVA O V, DEXPERT S E, et al. Reward-related brain activity and behavior are associated with peripheral ghrelin levels in obesity[J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 112: 104520.
- [16] 刘静,林汉华,程佩莹,等. Ghrelin 对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖和凋亡作用的研究[J].临床儿科杂志,2009,27(7):666-669.
- [17] MICHELI L A, COLLODEL G L, CERRETTANI D S, et al. Relationships between ghrelin and obestatin with MDA, proinflammatory cytokines, GSH/GSSG ratio, catalase activity, and semen parameters in infertile patients with leukocytospermia and varicocele[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 7261842.
- [18] 臧希,窦志芳.脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(12):110-115.
- [19] 梁小红.血清 Ghrelin、IGF-1 水平在矮小症儿童诊断中的作用分析[J].临床医学工程,2019,26(12):1699-1700.
- [20] SAĞSÖZ H, ERDOĞAN S, SARUHAN B G, et al. 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.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-07-16)

(上接第 3746 页)

- 偏曲的鼻塞主观评价与鼻腔气流特征的相关性研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(20):1557-1562,1567.
- [15] CUSTER P L, MAAMARI R N. Hatchet flap with transposed nasal inset for midfacial reconstruction[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2018, 34(4): 393-395.
- [16] 周明辉,赵玉林,张玉杰,等.个体化鼻腔扩容术治疗 OSAHS 的疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(12):941-943,948.
- [17] 袁晓培,郭荃容,耿聪俐,等.结构性鼻通气障碍手术前后的主客观评估及相关性分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(12):902-908.
- [18] 陈曦,陈东兰,孙建军.成年人鼻声反射与鼻阻力测量的正常参数[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(14):630-632,635.

(收稿日期:2020-03-08 修回日期:2020-07-06)