

• 论 著 •

老年代谢综合征患者血清胃饥饿素、抵抗素水平与轻度认知功能障碍的相关性

凡利敏¹, 周春美², 段海宇³, 刘军慧⁴

(成都医学院第二附属医院核工业四一六医院: 1. 体检科; 2. 超声科; 3. 神经内科; 4. 风湿免疫科, 四川成都 610031)

摘要:目的 探讨老年代谢综合征(MS)患者血清胃饥饿素、抵抗素水平与轻度认知功能障碍(MCI)的相关性。方法 选取 2016 年 6 月至 2018 年 10 月该院诊治的老年 MS 患者 108 例作为研究对象。MS 患者根据是否合并 MCI 分为 MS 组($n=63$)和 MS+MCI 组($n=45$)。选取同期体检健康者 50 例作为对照组。比较各组间基本资料、胃饥饿素、抵抗素及简易智力状态检查量表(MMSE)评分,并进行 Pearson 相关性分析和 Logistic 多元逐步回归分析。结果 三组间的性别比例、年龄、受教育年限、吸烟、舒张压、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)差异均无统计学意义($P>0.05$),相较于对照组,MS+MCI 组与 MS 组体质量指数(BMI)、收缩压、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖、抵抗素均显著增高,胃饥饿素降低($P<0.05$);MS+MCI 组 BMI、TG、LDL-C、抵抗素均显著高于 MS 组,胃饥饿素低于 MS 组($P<0.05$)。MS+MCI 组 MMSE 评分显著高于 MS 组和对照组($P<0.05$)。经过 Pearson 相关性分析,BMI、TG、LDL-C、抵抗素与 MS+MCI 组患者 MMSE 呈负相关($P<0.05$),胃饥饿素与 MS+MCI 组患者 MMSE 呈正相关($P<0.05$)。经 Logistic 多元逐步回归分析,BMI、TG、LDL-C、抵抗素、胃饥饿素是 MS 患者发生 MCI 的预警因素。结论 血清胃饥饿素、抵抗素与 MS 患者的 MCI 密切相关,可能成为早期 MCI 的生物学标志物。

关键词:代谢综合征; 胃饥饿素; 抵抗素; 轻度认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.021 中图法分类号:R589

文章编号:1673-4130(2020)03-0339-04 文献标识码:A

Correlation between serum ghrelin and resistin levels and mild cognitive impairment in elderly patients with metabolic syndrome

FAN Limin¹, ZHOU Chunmei², DUAN Haiyu³, LIU Junhui⁴, WU Hongdan⁵

(1. Department of Medical Examination; 2. Department of Ultrasonography;

3. Department of Internal Medicine-Neurology; 4. Department of Rheumatology Immunology,

Chengdu Sichuan Nuclear Industry 416 Hospital, the Second Affiliated

Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610031, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum ghrelin and resistin levels and mild cognitive impairment(MCI) in elderly patients with metabolic syndrome(MS). **Methods** From June 2016 to October 2018, 108 elderly MS patients were selected as the study object. MS patients were divided into MS group($n=63$) and MS+MCI group($n=45$). A total of 50 healthy people who had physical examination at the same time were selected as the control group. The basic data, the scores of ghrelin, resistin and mini-mental state examination(MMSE) were compared, and the Pearson correlation analysis and logistic multiple stepwise regression analysis were carried out. **Results** There were no significant differences in gender ratio, age, years of education, smoking, diastolic blood pressure, and high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) among the three groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the body mass index(BMI), systolic blood pressure, total serum cholesterol(TC), triglyceride(TG), high-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), fasting blood glucose, resistin, and ghrelin was significantly decreased in the MS+MCI group and MS group. BMI, TG, LDL-C, and resistin were significantly higher in the MS+MCI group than in the MS group, and ghrelin was lower than that in the MS group($P<0.05$). The MMSE score of MS+MCI group was significantly high-

作者简介:凡利敏,女,研究员,主要从事老年病方面的研究。

本文引用格式:凡利敏,周春美,段海宇,等.老年代谢综合征患者血清胃饥饿素、抵抗素水平与轻度认知功能障碍的相关性[J].国际检验医学杂志,2020,41(3):339-341.

er than that of MS group and control group($P < 0.05$). After Pearson correlation analysed, BMI, TG, LDL-C, resistin were negatively correlated with MMSE in patients with MS+MCI group($P < 0.05$), and ghrelin was positively correlated with MMSE in patients with MS+MCI group($P < 0.05$). By Logistic multiple stepwise regression analysed, BMI, TG, LDL-C, resistin, and ghrelin were early warning factors for MCI in MS patients.

Conclusion Serum ghrelin and resistin are closely related to MCI in patients with MS, and may become biomarkers of early MCI.

Key words: metabolic syndrome; ghrelin; resistin; mild cognitive dysfunction

代谢综合征(MS)是一种代谢异常疾病,主要包括高血压、糖尿病、血脂紊乱和向心性肥胖^[1]。轻度认知功能障碍(MCI)是指有轻度记忆力损害,介于正常老化和痴呆之间的一种认知损伤状态,具有转化为痴呆的高风险^[2]。胃饥饿素是一种脑肠肽,与肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等多种内分泌疾病有关。有研究显示,胃饥饿素参与了机体学习、记忆等脑活动^[3]。抵抗素是由白色脂肪分泌的富含半胱氨酸的特异蛋白质,其参与胰岛素抵抗过程,推测其可能通过影响海马的糖代谢对机体的认知功能造成影响^[4]。本研究拟探讨老年 MS 患者血清胃饥饿素、抵抗素水平与 MCI 的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 10 月本院诊治的老年 MS 患者 108 例作为研究对象。纳入标准:(1)MS 符合国际糖尿病联盟 2005 年制定的相关标准^[5];(2)MCI 符合美国精神病学学会的精神障碍诊断和统计手册第四版中的诊断标准^[6]。排除标准:(1)视力、听力损害;(2)有脑外伤、心脑血管疾病;(3)严重肝肾功能障碍;(4)恶性肿瘤;(5)急慢性感染;(6)精神疾病;(7)抑郁症;(8)痴呆;(9)酒精及药物依赖史。MS 患者根据是否合并 MCI 分为 MS 组($n = 63$)和 MS+MCI 组($n = 45$)。MS 组,男性 37 例,女性 26 例,年龄 60~76 岁,平均(67.38±2.17)岁;MS+MCI 组,男性 27 例,女性 18 例,年龄 60~75 岁,平均(66.02±2.49)岁;选取同期体检健康者 50 例作为对照组,男性 30 例,女性 20 例,年龄 60~77 岁,平均(67.91±3.05)岁,均无心血管疾病,认知功能正常,无酒精及药物依赖。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 临床基本资料:记录性别、年龄、受教育年限,测量身高、体重、收缩压、舒张压,计算体质量指数(BMI);所有研究对象于清晨抽取空腹静脉血 4 mL 2 份,在 3 000 r/min 下离心 10 min,获得血清。采用生化仪(购自瑞士罗氏公司,型号 cobasc800)检测空腹血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);血清抵抗素、胃饥饿素均采用酶联免疫吸附测定法,试剂盒购自美国 Rapidbio 公司,各步骤严格按照说明书操作;简易精神状态检查量表(MMSE)内容包

含 5 个纬度^[7],定向力 10 分、记忆力 3 分、注意力和计算力 5 分、回忆力 3 分、语言能力 9 分,满分 30 分。评定结果与文化程度相关,文化程度<1 年,MMSE<17 分;文化程度 1~6 年,MMSE<20 分;文化程度>6 年,MMSE 评分<24 分为阳性。以 MMSE 评估结果阳性为认知功能损害的标准。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对研究结果进行统计学分析和处理,3 组间均数比较采用方差分析(F 检验),进一步两两比较采用 SNK- q 检验;并进行 Pearson 相关性分析和 Logistic 多元逐步回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象基本资料的比较 3 组间的性别比例、年龄、受教育年限、舒张压、HDL-C 差异均无统计学意义($P > 0.05$),相比于对照组,MS+MCI 组与 MS 组 BMI、SBP、TC、TG、LDL-C、空腹血糖、抵抗素均显著增高,胃饥饿素降低($P < 0.05$);MS+MCI 组 BMI、TG、LDL-C、抵抗素均显著高于 MS 组,胃饥饿素低于 MS 组($P < 0.05$)。MS+MCI 组 MMSE 评分显著高于 MS 组和对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组研究对象基本资料的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	MS+MCI 组 ($n=45$)	MS 组 ($n=63$)	对照组 ($n=50$)
年龄(岁)	66.02±2.49	67.38±2.17	67.91±3.05
受教育年限(年)	8.15±1.77	8.67±2.03	8.39±1.86
BMI(kg/m ²)	27.03±3.17* [#]	26.12±2.36*	24.13±2.52
收缩压(mm Hg)	141.71±13.67*	140.64±15.06*	133.52±14.49
舒张压(mm Hg)	81.51±6.58	80.35±8.82	80.76±7.45
TC(mmol/L)	5.01±1.02*	4.98±0.79*	4.57±0.86
TG(mmol/L)	2.14±0.34* [#]	1.65±0.31*	1.30±0.21
LDL-C(mmol/L)	3.32±0.61* [#]	2.91±0.56*	2.47±0.49
HDL-C(mmol/L)	1.20±0.13	1.25±0.15	1.31±0.14
空腹血糖(mmol/L)	7.03±1.02*	6.98±1.13*	5.23±1.06
胃饥饿素(μ g/L)	3.28±6.58* [#]	6.57±4.26*	13.12±1.73
抵抗素(ng/mL)	9.76±1.64*	6.54±1.25*	5.32±1.14
MMSE(分)	15.74±3.16*	28.94±3.25	29.12±1.24

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 MS 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 MS + MCI 组患者胃饥饿素、抵抗素水平与 MMSE 的相关性分析 经过 Pearson 相关性分析, BMI、TG、LDL-C、抵抗素与 MS + MCI 组患者 MMSE 呈负相关 ($P < 0.05$), 胃饥饿素与 MS + MCI 组患者 MMSE 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 MS + MCI 组患者胃饥饿素、抵抗素水平与 MMSE 的相关性

影响因素	r	P
BMI	-0.506	0.000
TG	-0.417	0.004
LDL-C	-0.432	0.003
胃饥饿素	0.612	0.000
抵抗素	-0.531	0.000

2.3 各影响因素对 MS + MCI 患者的 Logistic 回归分析 以 MMSE 评分为因变量, 以 BMI、TG、LDL-C、抵抗素、胃饥饿素为自变量, 进行 Logistic 多元逐步回归分析, BMI、TG、LDL-C、抵抗素、胃饥饿素是 MS 患者发生 MCI 的预警因素。见表 3。

表 3 各影响因素对 MS + MCI 患者的 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wals	P	OR(95%CI)
BMI	-0.447	0.170	6.914	0.009	0.640(0.458~0.892)
LDL-C	-0.073	0.031	5.545	0.019	0.930(0.875~0.988)
TG	-0.061	0.027	5.104	0.024	0.941(0.892~0.992)
胃饥饿素	0.191	0.043	19.730	0.000	0.826(0.759~0.899)
抵抗素	-0.613	0.213	8.283	0.004	0.542(0.357~0.822)

3 讨论

MS 是一组多种代谢异常集簇的临床症候群。MS 被认为是阿尔茨海默病和血管性痴呆的危险因素, 与他们的病理过程密切相关, 可导致患者认知功能下降^[8]。MS 的病理过程存在胰岛素抵抗、肥胖、慢性炎症以及神经内分泌异常等, 因此, MS 是多种病因及病理基础相互作用的结果。

胃饥饿素是由胃底部 X/A 样细胞分泌一种脑肽, 参与生长激素的释放、食物摄取及能量代谢。胃饥饿素广泛分布于外周组织和中枢神经系统^[9]。许静等^[10]研究表明, 2 型糖尿病伴认知功能障碍患者血清胃饥饿素水平降低, 并且与认知功能呈正相关。有研究表明, 敲除大鼠的胃饥饿素受体基因, 其海马齿状回神经元的形成和树突的密度均减少, 且学习记忆能力也下降^[11]。ZHAO 等^[12]研究显示, 当给予成年大鼠外源性胃饥饿素, 可使其空间学习和记忆能力受损。以上均表明, 胃饥饿素具有改善学习和记忆的作用。

抵抗素能够干扰胰岛素信号的转导途径和代谢关键酶的转录, 从而导致脂质、糖类代谢紊乱, 因此抵

抗素与胰岛素抵抗、糖尿病、慢性炎症、高血压、动脉粥样硬化等均有密切的关系^[13]。谢明荣^[14]研究表明, 抵抗素与糖尿病患者的海马体积呈负相关, 且是蒙特利尔认知评估量表评分的影响因素。有研究表明, 糖尿病患者血清炎症因子水平的提高与认知功能减退密切相关^[15]。韩涛等^[16]研究表明, MS 患者血清抵抗素水平明显升高, 且与肥胖及胰岛素抵抗程度有明显的相关性。

本文研究结果表明, 相比于对照组, MS + MCI 组与 MS 组 BMI、收缩压、TC、TG、LDL-C、空腹血糖、胃饥饿素、抵抗素均显著增高 ($P < 0.05$); MS + MCI 组 BMI、TG、LDL-C、胃饥饿素、抵抗素均显著高于 MS 组 ($P < 0.05$)。MS + MCI 组 MMSE 评分显著高于 MS 组和对对照组 ($P < 0.05$)。因为 MS 患者存在多种代谢异常, 因此 BMI、血脂、血压等均明显高于健康人群, 同时该结果也表明胃饥饿素、抵抗素与 MS 的认知功能障碍有关。经过 Pearson 相关性分析, BMI、TG、LDL-C、抵抗素与 MS + MCI 组患者 MMSE 呈负相关 ($P < 0.05$), 胃饥饿素与 MS + MCI 组患者 MMSE 呈正相关 ($P < 0.05$)。提示 MS 患者的 BMI、血脂水平、抵抗素、胃饥饿素均参与 MS 患者的认知功能障碍病理过程。另外, 经过 Logistic 多元逐步回归分析, BMI、TG、LDL-C、抵抗素、胃饥饿素是 MS 患者发生 MCI 的的预警因素。分析其可能原因是越肥胖或是血脂水平越高的患者, 机体内的代谢越紊乱, 进而影响脑组织的各项代谢, 逐渐引起认知功能障碍。海马是近记忆回路的重要结构, 与人类记忆、认知联系密切。MS 患者存在胰岛素抵抗, 抵抗素、胃饥饿素均可能通过参与 MS 患者的胰岛素抵抗过程, 影响海马的糖代谢。另外, 抵抗素还是一种促炎因子, 其可导致内皮功能失调及脂质代谢紊乱, 加剧机体整体的代谢紊乱, 最终导致认知功能障碍的发生; 而胃饥饿素还可刺激生长激素释放、调节摄食及维持机体的能力平衡, 从而发挥神经保护作用, 提高患者的认知功能。

4 结论

综上所述, 血清胃饥饿素、抵抗素与 MS 患者的 MCI 密切相关, 可能成为早期 MCI 的生物学标志物。

参考文献

[1] 冯琪, 毛德旺, 王玫, 等. 基于静息态功能成像的遗忘型轻度认知障碍患者核心脑网络变化研究[J]. 磁共振成像, 2018, 9(05): 326-333.

[2] 曾劲松, 潘良德, 朱卫红, 等. 针药联合治疗轻度脑创伤后认知功能障碍的研究[J]. 四川中医, 2017, 35(10): 107-110.

[3] 刘艳, 徐璐. 隔核在海马胃饥饿素调控学习记忆中的作用[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(6): 474-476.

[4] 石惠荣, 刘全良, 冯玉平, 等. 氟伐他汀对(下转第 345 页)

- [3] 蔡玲, 屈焕霞, 陈鹏. 输血前实行不规则抗体筛查与直接抗人球蛋白实验的临床价值[J]. 中外女性健康研究, 2018, 27(14):19.
- [4] RASMUSSEN K J, SKJOEDT M O, VITVED L, et al. A novel antihuman C3d monoclonal antibody with specificity to the C3d complement split product [J]. J Immunol Methods, 2017, 444: 51-55.
- [5] 吴钢, 段雨函. Coombs 试验在临床贫血及输血患者中的阳性分布率及其对临床输血的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 43.
- [6] 孙长杰, 霍姿含, 刘冰, 等. 补体 C3d 对抗人球蛋白交叉配血的影响及处理分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 32(30): 586.
- [7] 张秋会, 胡兴斌, 孙文利, 等. 免疫性疾病患者输血前血型血清学特征分析[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(4): 299.
- [8] BOISEN M L, COLLINS R A, YAZER M H, et al. Pre-transfusion testing and transfusion of uncrossmatched erythrocytes[J]. Anesthesiology, 2015, 122(1): 191-195.
- [9] 刘敬闪, 赵志弘, 张虹, 等. 高效价冷自身抗-HI 引起配血不合 1 例[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(11): 67-68.
- [10] 方春富, 杨社霞, 郭伟鹏. 自身免疫高效价抗-I 致配血不合输血 1 例[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2008, 21(5): 556-557.
- [11] 安万新. 输血技术学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006.
- [12] 邵长年. I 血型系统研究进展[J]. 中外医疗, 2015, 34(26): 50-52.
- [13] 徐慧英, 廖昭平. 冷凝集素对血型鉴定的影响分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2017, 30(5): 809.
- [14] 邓文军. 血常规标本冷凝集素的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(16): 2440-2441.
- [15] BERENTSEN S, TJØNNFJORD G E. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia[J]. Blood Rev, 2012, 26(3): 107.
- [16] 赵素珍, 张春燕, 颜廷宇, 等. 成人 i 型产生高效价抗-I 1 例[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(6): 150-151.
- [17] 王颖, 张焯, 张磊, 等. 吸收放散试验用于鉴别药物性抗体与同种抗体 1 例报告[J]. 北京医学, 2016, 38(8): 859-861.
- [18] 廖小凤, 蒋海燕, 李惠玲. 头孢类抗生素抗体致交叉配血次侧不合 1 例[J]. 中国医药指南, 2014, 12(5): 196-197.
- [19] 任翔, 郑以州. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症的补体通路抑制药物研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40(4): 28-30.

(收稿日期: 2019-07-11 修回日期: 2019-10-23)

(上接第 341 页)

- 原发性高血压患者血清高敏 C 反应蛋白、抵抗素及颈动脉内-中膜厚度的影响[J]. 临床荟萃, 2014, 29(5): 556-559.
- [5] 周英, 贺平, 韦汐, 等. 国际糖尿病联盟与中国糖尿病学会关于代谢综合征诊断标准的比较[J]. 临床荟萃, 2007, 22(8): 544-546.
- [6] 李功迎, 宋思佳, 曹龙飞. 精神障碍诊断与统计手册第 5 版解读[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2014, 2(4): 310-312.
- [7] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696.
- [8] 杨光, 岳扬, 才蕊. 针刺结合认知训练治疗缺血性脑卒中后轻度认知功能障碍临床效果研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2018, 6(1): 51-53.
- [9] 于华芸, 吴智春, 高燕鲁. 胃饥饿素与代谢综合征关系的研究[J]. 山东医药, 2009, 49(11): 99-100.
- [10] 许静. 胃饥饿素水平与 T2DM 患者认知功能的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(5): 115-120.
- [11] CAHILL S P, HATCHARD T, ABIZAID A, et al. An examination of early neural and cognitive alterations in hippocampal-spatial function of ghrelin receptor-deficient rats[J]. Behav Brain Res, 2014, 264: 105-115.
- [12] ZHAO Z, LIU H, XIAO K, et al. Ghrelin administration enhances neurogenesis but impairs spatial learning and memory in adult mice[J]. Neuroscience, 2014, 257: 175-185.
- [13] 刘峰, 郭锡熔, 陈荣华. 抵抗素与肥胖、胰岛素抵抗及心血管疾病关系的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2008, 35(1): 72-74.
- [14] 谢明荣. 血清胰腺再生蛋白水平对 2 型糖尿病患者疗效及认知功能的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(3): 151-154.
- [15] 邢晓丽. 阿尔茨海默病患者血浆同型半胱氨酸水平与认知功能减退的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(1): 177-179.
- [16] 韩涛, 张树顺, 郭亚民, 等. 颈动脉支架植入术对脑梗死患者认知功能影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(2): 100-102.

(收稿日期: 2019-06-26 修回日期: 2019-10-18)